

## ESTUDO DO FATOR DE CRESCIMENTO NEURAL (NGF) EM PACIENTES COM REAÇÃO HANSÊNICA TIPO 1 E 2

Juliana Malta Moreira<sup>1</sup>  
Aline de Araújo Freitas<sup>2</sup>

Palavras-chave: Hanseníase; Reações Hansênicas; Fator de Crescimento Neural.

### Introdução

No permean do curso da Hanseníase, as Reações Hansênicas são episódios agudos imuno-inflamatórios que definem a maior causa de incapacidades físicas e deformidades permanentes, em decorrência do dano neural que pode se desenvolver rapidamente durante os episódios reacionais. Neurotrofinas são uma família de proteínas grande importância na neuroplasticidade e, em especial, o Fator de Crescimento Neuronal (*Nerve Growth Factor* – NGF) regula processos de regeneração e diferenciação neural, bem como a percepção de dor. Observa-se alterada expressão de NGF em diversas doenças inflamatórias e autoimunes, como na artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e tireoidite. Nesse contexto, sugere-se uma participação do NGF na patogênese da hanseníase e sua correlação com diferentes formas clínicas da doença e fenômenos de regeneração ou injúria neural durante a infecção.

### Objetivo

Atualizar os dados sobre o NGF na patogênese das reações hansênicas tipo 1 e 2.

### Materiais e métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura acerca dos nuances patogênicos da hanseníase, norteada pelo questionamento sobre a relação da neurotrofina NGF com a ocorrência de reações hansênicas e lesão neural. Para isso, tomou-se por base artigos científicos condizentes, publicados entre 2017 e 2022, publicados nas

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina na Universidade Evangélica de Goiás. E-mail: maltajuliana.m@gmail.com

<sup>2</sup> Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública; docente do curso de Medicina na Universidade Evangélica de Goiás. E-mail: alinefreitas2@gmail.com

bases de dados PubMed e SciELO, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “Leprosy reaction and Nerve Growth Factor” e correspondentes na língua portuguesa.

## Resultados

Para além das apresentações clássicas da hanseníase, classificadas primeiramente por Ridley e Jopling (1996), a doença é frequentemente complicada por reações inflamatórias agudas imunomediadas, dentre elas as Reações tipo 1 (RT1), ou Reações Reversas (RR), as Reações tipo 2 (RT2), também conhecidas como Eritema Nodoso Hansênico (ENH), e as reações mais raras, conhecidas como Fenômeno de Lucio (COGEN et al., 2020). De forma indiferente à temporalidade da doença, tais episódios definem uma emergência médica e são a causa primária de incapacidades físicas na hanseníase, levando até 30% dos pacientes em exacerbações graves e de risco à vida (FISCHER, 2017).

As sequelas deixadas pelos episódios reacionais são resultado da injúria neural e tecidual decorrente da resposta imune ao bacilo, mediada por macrófagos e outras células sobre os nervos periféricos e células de Schwann infectados, com consequente desenvolvimento de neurite (DE SOUSA; SOTTO; QUARESMA, 2017). Os pacientes podem relatar desde parestesias, sensação de formigamento e perda de sensibilidade no local das lesões, até perda de força muscular, com posterior paralisia e deformidades, gerando sequelas, estigmas e incapacidades de grande impacto na qualidade de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A dor neuropática no curso da hanseníase é resultado da associação de múltiplas formas de injúria. Os mecanismos abrangem desde o dano neural direto, devido à própria infecção das células de Schwann pelo *M. leprae*, até, indiretamente, as lesões decorrentes da resposta imune do hospedeiro, bem como as alterações da expressão de neurotrofinas. (FONSECA, et al., 2017; SERRANO-COLL et al., 2018).

Por um lado, deve-se considerar uma grande propensão a dor, isquemia e perda de função, decorrente do aumento da atividade imune celular e da carga de citocinas pró-inflamatórias durante as reações, o edema inflamatório e até a ativação do sistema complemento durante as reações. Ao mesmo tempo, dentre os mecanismos adicionais de dano neural na hanseníase, destaca-se a expressão reduzida de

neurotrofinas nos nervos dérmicos e, portanto, o comprometimento da capacidade de regeneração das fibras nervosas após o dano induzido pelo *M. leprae* (BAHIA EL IDRISSE et al., 2017; SERRANO-COLL et al., 2018; COGEN et al., 2020).

A chave da compreensão do NGF dentro de processos patológicos se encontra na premissa de que, a depender da intensidade da ligação e interação com seus receptores, especialmente os tirosina quinases (TrkA) e p75, observa-se diferentes comportamentos de resposta, por vezes até opostos (BRACCI-LAUDIERO; DE STEFANO, 2016; AARÃO et al., 2018).

Frente à inflamação sistêmica gerada durante as reações hansênicas, deve-se entender os efeitos do NGF, deletérios ou não, de acordo com duas frentes: as consequências da alteração de seus níveis séricos, bem como aquelas subsequentes às relações com seus receptores. Sabe-se que as concentrações de NGF aumentam na vigência de processos inflamatórios, como ocorre nas próprias reações hansênicas. No entanto, embora o NGF seja de fato necessário para a regeneração e trofismo do tecido sensorial, sua hiperexpressão demonstrou ter parte no desenvolvimento de hiperalgesia térmica e mecânica, através da ativação direta de nociceptores e da inflamação neurogênica subsequente (AARÃO et al., 2018; BARKER et al., 2020). Além disso, a superexpressão isolada de NGF aprisiona seletivamente axônios sensoriais, prejudicando a recuperação da atrofia axonal, o que deixa lacunas para uma cicatriz neural, a perda progressiva do potencial de regeneração e, logo, da funcionalidade sensorial (MIN; PARKINSON; DUN, 2021).

O NGF é pouco sensível a alterações nos níveis de seus receptores, entretanto, é seu precursor (proNGF) que responde a tais alterações e determina a resposta celular a patógenos ou outros estressores. O proNGF pode oscilar sua atividade entre a sinalização de sobrevivência e de apoptose celular, de acordo com a proporção de receptores de alta afinidade (TrkA) e baixa afinidade (p75). O proNGF é neurotrófico em circunstâncias fisiológicas, mas uma perda de TrkA, como ocorre em doenças neurodegenerativas, alterando o polo de proNGF para a sinalização de morte celular. Sob níveis reduzidos de TrkA, ou sob a superexpressão de p75, estes últimos promovem apoptose em resposta ao NGF (IOANNOU; FAHNESTOCK, 2017).

As evidências apontam que os receptores TrkA, sob a modulação do p75, e o TGF- $\beta$ , sinergicamente ao NGF, são mediadores chave para a recuperação efetiva das células de Schwann nas pontes nervosas, enquanto disfunções sobre qualquer ator dessa soma podem gerar complicações não apenas por mecanismos nociceptivos, mas também por mecanismos cicatriciais e pró-apoptóticos, gerando neurite com dor neuropática intensa, associada a déficits estruturais irreversíveis (CLEMENTS et al., 2017; MIN; PARKINSON; DUN, 2021).

### **Conclusões**

É evidente que há um complexo mecanismo por trás da participação do NGF no curso da hanseníase e suas formas agudas, podendo este inclusive atuar de formas por vezes opostas sobre a sobrevivência neural. Nesta revisão foi possível compilar inúmeras descobertas promissoras quanto a aspectos da participação do NGF nas reações hansênicas, uma vez que níveis aumentados ou alterações de receptores podem não apenas corroborar com a dor clínica, mas predizer lesão neural e sequelas vitalícias à frente. As buscas nos bancos de dados demonstram que a literatura ainda carece de dados exatos, especialmente no que tange os episódios agudos de hanseníase, e pesquisas futuras em campo podem ser de enorme importância no prognóstico e qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

### **Referências Bibliográficas**

AARÃO, T. L.S et al. Nerve growth Factor and Pathogenesis of leprosy: Review and Uptade. **Frontiers and Immunology**, v.9, p. 1-8, 2018.

ANGST, D. B. M. et al. Cytokine levels in neural pain in leprosy. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 23, 2020.

BAHIA EL IDRISSEI, N. et al. In Situ complement activation and T-cell immunity in leprosy spectrum: An immunohistological study on leprosy lesional skin. **PLoS One**, v. 12, n. 5, p. e0177815, 2017.

BARCELOS, R. M. F. M. et al. Leprosy patients quality of life: a scoping review. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 55, 2021.

BELACHEW, W. A.; NAAFS, B. Position statement: LEPROSY: Diagnosis, treatment and follow-up. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 33, n. 7, p. 1205-1213, 2019.

BRACCI-LAUDIERO, L.; DE STEFANO, M. E. NGF in early embryogenesis, differentiation, and pathology in the nervous and immune systems. **Neurotoxin Modeling of Brain Disorders—Life-long Outcomes in Behavioral Teratology**, p. 125-152, 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia prático sobre a hanseníase**. Ministério da Saúde, Secretaria e Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

CLEMENTS, M. P. et al. The wound microenvironment reprograms Schwann cells to invasive mesenchymal-like cells to drive peripheral nerve regeneration. **Neuron**, v. 96, n. 1, p. 98-114. e7, 2017.

COGEN, A. L. et al. Biologics in leprosy: a systematic review and case report. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 102, n. 5, p. 1131, 2020.

DE SOUSA, J. R.; SOTTO, M. N.; QUARESMA, J. A. S. Leprosy as a complex infection: Breakdown of the Th1 and Th2 immune paradigm in the immunopathogenesis of the disease. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 8, n. NOV, p. 18–21, 2017.

FISCHER, M. Leprosy – an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 15, n. 8, p. 801-827, 2017.

FONSECA, A. B. L. et al. The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. **Infectious diseases of poverty**, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2017.

IOANNOU, M. S.; FAHNESTOCK, M. ProNGF, but not NGF, switches from neurotrophic to apoptotic activity in response to reductions in TrkA receptor levels. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 3, p. 599, 2017.

MAYMONE, M. B. C. et al. Leprosy: Treatment and management of complications. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 1, p. 17-30, 2020.

MIN, Q.; PARKINSON, D. B.; DUN, X. Migrating Schwann cells direct axon regeneration within the peripheral nerve bridge. **Glia**, v. 69, n. 2, p. 235-254, 2021.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. **International Journal Leprosy and Other Mycobacterium Disease**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 255–273, 1966.

SERRANO-COLL, H. et al. Mycobacterium leprae-induced nerve damage: direct and indirect mechanisms. **Pathogens and disease**, v. 76, n. 6, p. fty062, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global leprosy update, 2020: impact of COVID-19 on global leprosy control**. *Weekly Epidemiological Record*, v. 96, n. 36, p. 421-444, 2021.