

DISCUSSÃO

Em relação à casuística deste trabalho, dos 1.209 escolares com reação intradérmica de Mitsuda negativa, identificados por DILLON et all, em 1977, foram localizados 600, matriculados nas escolas, nos respectivos domicílios ou nos locais de emprego. Os demais não foram localizados, apesar das várias tentativas, inclusive pelo fato de não mais residirem no referido município.

Com a metodologia empregada, obteve-se a concórdância de 350 escolares e para 149, num total de 489 (81,5%) escolares, necessitou-se de visitas domiciliares para contatos pessoais com os pais (ou responsável) para obter a autorização para a realização dos testes. As visitas domiciliares foram necessárias não apenas para a aprovação, mas também para a realização e leitura de alguns testes (20) pelo não comparecimento dessas pessoas no local e data marcados. Esses dados ilustram pelo menos parcialmente as dificuldades em se conduzir tal tipo de trabalho, em população de baixo nível sócio-econômico, agravadas pelo intervalo de tempo de mais ou menos 6 anos.

As entrevistas para a verificação de eventuais contatos com doentes de hanseníase foram feitas com os pró-

prios escolares, pela impossibilidade de realizar visitas a todos os domicílios. Nos casos onde as visitas fizeram-se necessárias, aproveitou-se a oportunidade para realização da mesma junto aos familiares.

A análise histológica da reação de Mitsuda visou ao encontro do granuloma tuberculóide, que é composto de células epitelióides bem diferenciadas, com arranjo característico (tuberculóide). De modo geral, admite-se que a transformação da célula histiocitária em célula epitelióide e sua disposição em nódulos tuberculóides significa resposta imune celular eficiente (HADLER, 1953, 1956; NINA, 1977). Acredita-se haver um paralelismo entre as características da reação de Mitsuda e o grau de capacidade do organismo em eliminar os bacilos (RI DLEY & JOPLING, 1966). Assim, em pacientes tuberculóides que mostram eficiência na eliminação bacilar, a reação de Mitsuda se apresenta clinicamente positiva e tem, como substrato, granulomas tuberculóides no derma. Disto se conclui que o encontro de granulomas tuberculóides no estudo histológico da reação de Mitsuda deve representar capacidade imune eficiente e, como tal, a reação deve ser considerada positiva.

Quando a reação de Mitsuda tem como substrato histológico infiltrados inflamatórios não específicos, reações macrofágicas não epitelióides ou granulomas constituídos por células epitelióides pouco diferenciadas, a reação deve ser considerada negativa (ARRUDA, 1982; PETRI, 1982).

Observa-se, no entanto, variações na extensão e mesmo no conjunto das características histológicas dos granulomas tuberculóides de caso para caso (Quadro III). É prová-

vel que vários fatores influam nestas variações. Assim, PETRI (1982), em revisão de literatura, citando vários autores, refere que "a resposta tardia à lepromina parece refletir tanto a capacidade que os macrófagos têm de destruir os bacilos fagocitados, quanto a influência de agentes sensibilizantes, representados por estímulos específicos, para-específicos (outras micobactérias) e talvez inespecíficos (parasitas intrace lulares não micobacterianos)". Admite-se, também, que um excesso de componentes teciduais na lepromina possa ser causa de reações fracamente positivas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1974) e que a inclusão de restos epiteliais no derma durante a inoculação do antígeno possam provocar um aumento de intensidade da reação inflamatória*. Da mesma forma, deve ter influência na extensão e na manifestação clínica da reação de Mitsuda, a presença de necrose caseosa acompanhando a reação granulomatosa, necrose esta observada em 13 casos deste trabalho e também referida no material de PETRI (1982). E provável que esta necrose esteja relacionada, como na tuberculose, a um grau maior de hipersensibilidade celular aos produtos bacilares (MILLARD, 1977).

Todos esses fatores podem, assim, influir na extensão e manifestação clínica da reação de Mitsuda. Daí acreditar-se que o achado fundamental significativo da resistência seja o encontro de granulomas tuberculóides no derma, qualquer que seja a extensão da reação. A avaliação da fração do derma envolvido pelo granuloma foi realizada por ser o único crité-

*Raul Negrão Fleury (comunicação pessoal).

rio para tentar uma correlação entre os achados histológicos e clínicos em termos de magnitude de lesão reacional. Estes dados poderiam ter valor real se sempre o total da lesão macroscópica fosse retirada para o exame e se a avaliação histológica fosse realizada por técnicas morfométricas, em cortes semi-seriados.

Outros dados histológicos observados merecem alguns comentários. Assim, o edema intersticial e intracelular em meio à reação granulomatosa foi verificado em todos os casos e corresponde a um achado comum às reações tuberculóides (WADE, 1934). A quantidade e morfologia das células gigantes variaram bastante e não foi possível identificar as razões destas variações e nem seu significado dentro da resposta imune. Da mesma forma, não foram interpretadas as variações na intensidade do infiltrado linfocitário ao longo dos granulomas. Deve-se isto, principalmente, a uma dificuldade básica de identificação, em nível de microscopia óptica, entre linfócitos e monócitos. É possível que muitas das células com características linfocitárias sejam, na verdade, monócitos afluindo para os granulomas no sentido de manter o necessário "turn-over" dos macrófagos .

A baciloscopia foi positiva em apenas um caso, com raríssimos bacilos. Desde que as técnicas de contagem de bacilos e a constituição do antígeno tenham sido eficientes e uniformes, é possível que a quantidade de bacilos encontrados na reação de Mitsuda signifique capacidade maior ou menor de "clearance" bacilar, ou mais exatamente, variações de capacidade da resposta imune celular dentro de um grupo resistente.

Dentro deste espírito, os casos estudados mostraram grau muito eficiente de resposta imune.

Em relação aos achados clínicos de hanseníase na amostra, a incidência de 0,6% representa aproximadamente 46 vezes a verificada em 1981 no Estado de São Paulo (0,013%)*. Apesar de ter um efeito meramente comparativo na ordem de grandeza, este dado pode justificar a realização de novos trabalhos epidemiológicos em escolares de modo geral.

Neste trabalho, os resultados da Tabela VII mostram que dos 489 escolares anteriormente Mitsuda negativos, houve viragem em 76,3% dos casos, sendo 55,2% com reação positiva +, 21,15% com reação positiva ++, após estimulações com BCG e lepromina. Foram, ainda, estabelecidas estimativas para as proporções de positividade da reação num intervalo de confiança de 72 a 81%.

A estimulação com BCG e lepromina tem sido motivo de pesquisa de diversos autores e, tanto clínica como experimentalmente, tem-se demonstrado seu efeito positivante, quer sejam empregados isoladamente ou juntos num mesmo inóculo.

Após as observações iniciais de FERNANDEZ (1939), os efeitos lepromino-positivantes do BCG têm sido referidos por vários autores; analisando-se os dados obtidos em cada etapa deste trabalho, observou-se viragem da reação de Mitsuda após vacinação com BCG em 68,7%, muito embora essa posi-

*GONÇALVES, A. (Departamento de Epidemiologia. Escola Nacional de Saúde Pública) Epidemiologia e controle da hanseníase no Brasil. Brasília, OPS/OMS e Ministério da Saúde, Brasil. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. (Conferência de Abertura apresentada à Oficina de Trabalho para o Controle da Hanseníase no Brasil, 20 de novembro de 1983) 42p. mimeografado.

tividade tenha direcionado para a faixa de positivo +(51,3 dos casos) (Tabela IV). ROTBERG (1957) sugeriu que as leprominoreações fracamente positivas, sob o ponto de vista histológico admitem formações tuberculóides mas não quantitativamente suficientes para indicar um estado de resistência seguro contra o bacilo de Hansen. THOMAS (1980) alertou para a importância da avaliação histológica da reação de Mitsuda, já que alguns indivíduos hansenianos na forma virchowiana podem apresentar reações clinicamente falso-positivas, apesar desses valores não terem, nesses casos, alcançado medidas clínicas superiores a 1 mm de diâmetro. De acordo com os critérios de classificação clínica utilizados neste trabalho, esses casos se enquadrariam na faixa de duvidosos. Dessa forma, impunha-se a realização de biópsias e exames histológicos nessa amostra, principalmente em relação às reações duvidosas e positivas +. Houve grande dificuldade para a obtenção desse material na amostra e, por isso mesmo, apenas 25 biópsias foram realizadas e estudadas histologicamente, sendo 8 em escolares com reação de Mitsuda duvidosa e 17 em escolares com reação positiva + (Tabela X) .

Os resultados da Tabela X mostram reações histológicas negativas em 25% dos escolares com reação clínica duvidosa, achados estes que vêm de encontro aos de THOMAS(1980). Por este motivo e por ser a amostra muito pequena, estes resultados não foram relacionados entre os considerados como viragem da reação de Mitsuda, embora os demais escolares com reação duvidosa tenham apresentado reação histológica positiva.

Os escolares com reação de Mitsuda positiva + apresentaram, sem exceção, reação histológica positiva, sendo 23,5% com reação positiva ++ e 76,5% com reação positiva +++. Estes resultados estão de acordo com o trabalho de PETRI (1982), que demonstrou em indivíduos não comunicantes de hansenianos, que toda lepromino-reação representada por uma endureção, mesmo com diâmetro inferior a 3 mm, deve ser considerada como indicativa de resposta histológica positiva. Refere, ainda, que mesmo algumas reações clinicamente negativas podem eventualmente corresponder a uma reação histológica positiva. Face a estes resultados e com base em dados da literatura (PETRI, 1982), é possível inferir que entre as reações positivas + constatadas clinicamente, 100% da amostra resultaria em padrão histológico positivo, se todos houvessem concordado com a realização da biópsia.

É possível, ainda, que a preponderância de resulta dos clínicos positivos + na amostra, possa se dever ao fato destes escolares terem tomado apenas uma dose da vacina BCG, enquanto diversos autores citam como fator importante na viragem da reação de Mitsuda a vacinação seriada (AZULAY & NEVES, 1958; ROSEMBERG et all, 1960; SOUZA CAMPOS et all, 1962) . Esse fato talvez pudesse explicar também a porcentagem de escolares que permaneceram com reações negativa (8,0%) e duvidosa (23,3%).

Os resultados em relação à vacinação com uma dose de BCG estão de acordo com os dados da literatura, que demonstram positividade da reação de Mitsuda após essa vacinação (DOUL et alii, 1957; ROSEMBERG et all, 1960; SOUZA CAM-

POS et all, 1962). Esta porcentagem de positividade, testada estatisticamente, mostrou-se significativa, embora com maior porcentagem de positividade clínica. De acordo ainda com estes resultados pode-se estabelecer intervalo de confiança entre 64 a 74% de viragem após a vacinação com uma dose de BCG.

Neste ponto, nova perspectiva deve ser considerada, uma vez que esses escolares já haviam realizado até então pelo menos 2 reações lepromínicas, o que poderia explicar a viragem ocorrida, já que muitos autores acreditam que a própria lepromina possa atuar como fator positivo da reação de Mitsuda (LARA, 1940; IGNACIO et all, 1955; SOUZA CAMPOS, 1956; DOUL et all, 1957; BECHELLI, 1959; ROSEMBERG et all, 1960; BEIGUELMAN et all, 1965; AZULAY, 1974; HAJRA et all, 1981).

Assim considerando, no caso de escolares com reação de Mitsuda negativa e duvidosa, realizou-se uma terceira injeção de lepromina, como preconizado. Houve viragem significativa em 62,3% dos escolares (Tabela V), mostrando que estes resultados provavelmente se devem à própria lepromina atuando como fator positivante, uma vez que, após duas reações lepromínicas e vacinação com BCG, esses escolares ainda se mantinham Mitsuda negativos. Após a terceira reação de Mitsuda, 12,5% dos escolares continuaram negativos.

Desta forma, somando-se todos os escolares com reação positiva após os vários estímulos a que foram submetidos, observa-se que houve uma viragem da reação de Mitsuda em 76,3% dos escolares, permanecendo negativos 5,3% e 18,4% mostrando reação duvidosa (Tabela VII). Estes resultados pode

riam ser atribuídos ao fato de que as estimulações com BCG e/ou com lepromina não foram realizadas de forma repetitiva o suficiente para torna-los positivos (LARA, 1940; AZULAY NEVES, 1958; BECHELLI, 1959; ROSEMBERG et all, 1960; SOUZA CAMPOS et all, 1962; AZULAY, 1974).

E possível, ainda, que esses escolares que permaneceram Mitsuda negativos fizessem parte da chamada "margem anérgica". sugerida por ROTBERG (1957). Esse autor acredita ser o BCG apenas um fator de antecipação na positivação artificial da reação de Mitsuda, sem que o mesmo interfira com o curso imunológico da mesma, ou seja, haveria indivíduos negativos que jamais apresentariam reação positiva, quaisquer que fossem os estímulos. Neste trabalho, essa dúvida poderia ser melhor esclarecida se fossem continuados os processos de estimulação dos escolares, caracterizando melhor a "margem anérgica", se a mesma realmente existir para a amostra.

Os resultados expressos na Tabela VI reforçam também a hipótese de que a lepromina atua no sentido de aumentar a intensidade da reação de Mitsuda, uma vez, que dos 34 escolares com reação duvidosa, 85,3% passaram a apresentar reação positiva, o que está de acordo com dados verificados na literatura (ROSEMBERG et alii, 1952b; SOUZA CAMPOS, 1956).

ROSEMBERG et all (1960) acreditam que, frente a cada nova estimulação, é possível que uma fração suplementar de indivíduos se transformem em reatores. Desta forma, poder-se-ia demonstrar no final a inexistência de "margem anérgica" ou delimitá-la a um número mínimo, talvez mais facilmente controlável.

Assim sendo, nada mais compreensível do que as tentativas de tornar positivos e possivelmente resistentes à hanseníase, indivíduos com reação de Mitsuda negativa e a ela mais susceptíveis (ROTBERG, 1957).

Desde os trabalhos de MITSUDA (1923) e HAYASHI (1933) a positividade à lepromina é considerada índice de resistência relativa contra a infecção hansênica. DHARMENDRA & CHATTERJEE (1955) examinando 680 indivíduos, 15 a 20 anos após terem sido submetidos à reação de Mitsuda, observaram 5,7% de casos de hanseníase (39 indivíduos) e entre esses, uma porcentagem mais elevada (14,1%) entre indivíduos com reação negativa à lepromina em relação aos com reação positiva (3,2%). Observaram, ainda, que 2/3 dos indivíduos com reação negativa apresentavam a doença na forma virchowiana, enquanto entre os com reação positiva nenhum apresentava essa forma da doença. Com esses resultados, concluíram que os indivíduos com reação de Mitsuda negativa eram mais susceptíveis em adquirir a doença, do que os com reação positiva.

BARBIERI & CORREA (1967), trabalhando com cultura de células, observaram que macrófagos de pessoas sadias com reação de Mitsuda do tipo tuberculóide, causam lise do *Mycobacterium leprae* e que os de pessoas com reação do tipo virchowiano apenas fagocitam, mas não destroem os bacilos.

JOB et al (1982, 1983), trabalhando experimentalmente com tatus, também observaram que os animais que apresentavam reação negativa à lepromina eram mais susceptíveis em adquirir a doença e a desenvolviam de forma disseminada. Nesses trabalhos, JOB et al observaram que 3 animais

que apresentavam reação negativa à lepromina e que haviam sido inoculados com *Mycobacterium Zeprae* não adquiriram a doença, ou seja, eram resistentes. Esses autores sugeriram, então, que outros fatores, ainda desconhecidos, poderiam estar conferindo proteção imunitária contra o *Mycobacterium leprae* no caso desses animais.

OPROMOLLA* tem chamado a atenção para casos de indivíduos comunicantes de doentes bacilíferos que não adquirem a doença, embora apresentem reação de Mitsuda persistentemente negativa. São casos provavelmente refratários à hanseníase.

Além dessas considerações a respeito de positividade da reação de Mitsuda e resistência à hanseníase, discute-se ainda a possibilidade da positividade causada quer pelo BCG quer pela própria lepromina ou ambos, significar proteção contra a hanseníase.

HANKS F FERNANDEZ (1956), em estudo experimental em ratos, demonstraram uma proteção mais efetiva nos animais que receberam inóculos com *Mycobacterium leprae murium* combinado com BCG, do que os que haviam recebido BCG ou *Mycobacterium Zeprae murium* somente.

BECHELLI (1959), ao analisar diferentes trabalhos da literatura, considerou que a lepromina poderia ser um fator positivante na reação de Mitsuda, mas levantou dúvidas quanto a relação positividade da reação e resistência do indivíduo

*Diltor Vladimir de Araujo Opromolla (comunicação pessoal).

BROWN et all (1969), em programa de vacinação com BCG contra a hanseníase, que incluiu cerca de 19000 crianças ugandenses, observaram a ocorrência da doença em 124 crianças não vacinadas e em apenas 27 vacinadas, verificando uma proteção contra a hanseníase pelo BCG da ordem de 84%.

BECHELLI et all (1974), em programa semelhante realizado em Burma, que incluiu 28200 crianças, observaram a ocorrência da doença em 425 crianças não vacinadas e em 343 vacinadas, verificando um efeito protetor do BCG de 20%, considerado bastante baixo pelos autores, embora a maior porcentagem de lepromino-reação fortemente positiva tenha ocorrido no grupo vacinado.

STANLEY et all (1981), apresentando os resultados finais do programa realizado em Uganda, confirmaram os índices de proteção conferidos pelo BCG e que esse efeito protetor se estendeu após 12 a 13 anos de vacinação. Com base nesses dados e comentando os resultados obtidos em Burma, esses autores concluem que os de Uganda não podem ser aplicados automaticamente a outras populações.

BARBIERI & CORREA (1971) estudaram 863 crianças sadias, que foram divididas em 3 grupos, sendo que um recebeu BCG intradérmico, outro BCG oral e o terceiro serviu como controle. Verificaram reação de Mitsuda positiva em 60,1% dos casos no grupo com BCG intradérmico, em 27,3% no grupo com BCG oral e em apenas 0,7% no grupo controle. Em seguida, realizaram estudos em culturas de macrófagos e observaram a ocorrência de lise dos bacilos no caso das crianças com reação de Mitsuda positiva induzida pelo BCG. Concluíram que o BCG pode

induzir proteção contra a hanseníase e que os macrófagos desses indivíduos assim positivos são capazes de lisar o *Mycobacterium leprae*, enquanto os indivíduos com reação negativa não possuem essa resistência. Dessa forma, os autores sugerem que a reação de Mitsuda positiva significa uma demonstração macroscópica da capacidade macrofágica para lisar o *Mycobacterium Zepreae*.

SHEPARD (1965,1966) trabalhando com modelos experimentais, demonstrou que o BCG é efetivo em diminuir a multiplicação de *Mycobacterium Zepreae* inoculados nos coxins plantares de camundongos.

CONVIT et all (1979) estudaram a possibilidade de alterações imunológicas em grupos de hansenianos com forma indeterminada, com forma virchowiana e em contatos, todos com reação de Mitsuda negativa, utilizando uma mistura de *Mycobacterium Zepreae* e BCG. Observaram positividade da reação, clareamento bacilar e teste positivo de transferência de linfócitos em todos os indivíduos dos grupos de contactantes e de doentes hansenianos com forma indeterminada. Nos doentes com forma virchowiana, apenas um indivíduo tornou-se positivo a todos os critérios adotados; nos demais, apenas a reação de Mitsuda foi positiva. Esses resultados foram discutidos em termos do possível uso desse inóculo na terapêutica e imunoprofilaxia da doença. Em 1982, esses autores vacinaram 529 indivíduos reatores fracos e não reatores à lepromina, incluindo contatos Mitsuda negativos e doentes de hanseníase com inóculo contendo uma mistura de *Mycobacterium Zepreae* mortos pelo calor e BCG. Observaram positivação da rea

ção de Mitsuda em numero significativo em cada grupo estudado, alterações clínicas incluindo uma clara definição das bordas e regressão das lesões em 57% dos doentes com forma virchowia na ativos e em 77% de doentes com forma dimorfa ativos. Esses resultados vieram confirmar o potencial desse inóculo na imunoprofilaxia da doença e demonstraram a eficiência da imunoterapia combinada, segundo esses autores.

Em relação idade (Tabela VII) ,os dados deste trabalho indicam uma associação entre idade e resultados da reação de Mitsuda o que está de acordo com a literatura (LARA, 1940; BECHELLI, 1959; BECHELLI et all, 1962; SOUZA CAMPOS et all, 1962). Entretanto, ao comparar-se a positividade da reação entre as diferentes faixas etárias, não obtiveram-se diferenças significativas,talvez devido a problemas de amostragem ou mesmo a problemas oriundos da classificação etária adotada.

Quanto ao sexo (Tabela VIII) , os resultados indicam que não houve associação entre sexo e positividade da reação de Mitsuda, resultados estes também concordantes com os da literatura (ROTBERG, 1937; LARA, 1940; DOUL et all , 1957; SOUZA CAMPOS et all, 1962).

Em relação à cor dos escolares (Tabela IX), verificou-se que a proporção de escolares brancos (97,5%) é muito superior a de negros (2,5%), o que pelo menos em parte, possa se dever a diferenças de condições sócio-econômicas e distribuição na comunidade, representada pela amostra.

Houve uma viragem da reação de Mitsuda em 76,3% nos escolares de cor branca e de 75,0% nos de cor negra, diferença esta que não se mostrou estatisticamente significativa.

Torna-se difícil a análise da relação cor-reação de Mitsuda, em virtude da distribuição na amostra estudada e pela escassez na literatura de dados referentes a esse respeito.

Com base na literatura, acredita-se que ao conseguir uma positividade para a reação de Mitsuda para os indivíduos em geral, estar-se-ia não só conferindo certo grau de resistência, mas também, a longo prazo, uma possível e tão desejada erradicação da doença, visto que se esta for adquirida, evoluirá, na pior das hipóteses, para a forma tuberculóide, a bacilífera ou paucibacilar e portanto, não seria passada a frente, ou seja, não seria transmitida a outros indivíduos.

Desta forma, até que novos estudos venham esclarecer definitivamente a profilaxia da hanseníase, é possível que todo e qualquer estímulo capaz de positivar a reação de Mitsuda, possa representar importante arma profilática contra a hanseníase.

Talvez seja interessante a realização de reação de Mitsuda de rotina na população em geral e insistir-se no uso do BCG e/ou na realização de repetidas reações com lepromina nos casos de reação negativa, para que os indivíduos com reação negativa persistente possam ser detectados, se for o caso.