

JOEL CARLOS LASTÓRIA

**A REAÇÃO DE MITSUDA SERIADA NA IDENTIFICAÇÃO
DAS FORMAS REACIONAIS TUBERCULÓIDE E
DIMORFA DA HANSENÍASE.**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicine - Fisiopatologia em Clínica Médica», da Faculdade de Medicina de Botucatu - U N E S P, para obtenção do Título de Doutor.

**B O T U C A T U
1 9 9 0**

À **CRISTINA**, minha esposa

Ao **JÚNIOR**, à **JULIANA** e à **JOSIANA**, meus
filhos,

que são a razão de tudo o que faço,

Por todos os momentos felizes.

A meus **PAIS**

ao **SIDNEI**, meu irmão,

amigos de todas as horas.

À PROFa. **NEUZA LIMA DILLON,**

por ter sempre caminhado ao
meu lado.

AGRADECIMENTOS A:

- Dr. Francisco Habermann, pela orientação deste trabalho, pela amizade e confiança em mim sempre depositada.

- Dr. Diltor Vladimir de Araújo Opromolla, incansável no seu apoio, incentivo e por ter me mantido as portas sempre abertas.

- Dr. Raul Negro Fleury, pela colaboração na análise histológica do material deste trabalho, sem a qual ele não seria possível.

- Dr. Paulo Roberto Curi, pela orientação Estatística.

- Drs. Marta Cassoni Haberman, Silvio Alencar Marques, Hamilton Ometto Stolf, Silvia Regina C.S. Barraviera, Vidal Haddad Júnior e Maria Regina Cavariani Silvaes, colegas de disciplina e de trabalho, pelo apoio e incentivo diários.

- Dr. Somei Ura, médico do Hospital Lauro de Souza Lima.

- Drs. Luis Carlos Garcia Joaquim, Nilma Vidoto de Souza e Augusto Afonso de Campos Brasil Filho, médicos residentes do Hospital Lauro de Souza Lima.

- Maria Helena Cescato Pelegrini e Sônia Maria da Silveira Cozza, Assistentes Sociais do Hospital Lauro de Souza Lima, que não mediram esforços para o andamento deste trabalho.

- Maria Sueli Parreira de Arruda, bióloga responsável pela área de Imunologia do Hospital Lauro de Souza Lima.

- Olavo Speranza de Arruda, biólogo então responsável pela área de Microbiologia do Hospital Lauro de Souza Lima.

- Fátima Regina Vilani, bióloga responsável pela realização das reações de Mitsuda do Hospital Lauro de Souza

- Hebe Caputti e Ondina Domes, atendentes da sala de pequenas cirurgias do Hospital Lauro de Souza Lima.

- José Ricardo Franchim e Maria Helena Corrêa, responsáveis pelo setor de Fotografias do Hospital Lauro de Souza Lima.

- Dra. Dináh Borges de Almeida, responsável pela área de Nefrologia do Curso de Pós-Graduação "Fisiopatologia em Clínica Médica" e atual Diretora da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo apoio sempre recebido.

- Dr. Alvaro Oscar Campana e Dr. Paulo José Ferreira Tucci, coordenadores do Curso de Pós Graduação "Fisiopatologia em Clínica Médica".

- Residentes da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

- Profa. Míriam Celí Pimentel Porto Foresti, pela orientação na correrão deste texto.

- Iraci Borges P. Luz e Edi Vieira Barros Marina, bibliotecárias do Hospital Lauro de Souza Lima.

- Enilse de Souza Nogueira Volpato e Regina Tiemi Nishiyama, bibliotecárias da UNESP- Campus de Botucatu, pela colaboração na organização bibliográfica.

- Funcionários Seção Gráfica dos Campus de Botucatu, pelos serviços gráficos.

- Sr. José Belvel Fernandes e Sra. Marina Batanero Belvel Fernandes, meus sogros, que sempre colaboraram para que eu pudesse exercer minhas atividades.

- Dr. Sidnei Lastória, pela colaboração na revisão deste trabalho.

- Valdir Antonio Magro e Reinaldo dos Santos Filho, pelos serviços de digitação.

- Meus amigos, que são muitos e igualmente queridos

Finalizando, não poderia deixar de prestar meus agradecimentos:

- Ao Hospital Lauro de Souza Lima e à Faculdade de Medicina de Botucatu.

- Ao Curso de Pós- Graduação "Fisiopatologia em Clínica Médica", pela oportunidade oferecida.

- Aos pacientes, que voluntariamente participaram deste.

*A SUBIDA É SEMPRE LENTA ARDUA E DEMORADA.
DEUS, FAÇA COM QUE EU CONSIGA PELO MENOS
APRECIAR SUA PAISAGEM.*

ORIENTADOR:

Prof. Dr. Francisco Habermann

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVOS	27
3 PACIENTES E MÉTODOS	29
4 RESULTADOS	41
5 DISCUSSÃO	66
6 CONCLUSÕES	90
7 RESUMO	93
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
9 APÊNDICE	114

I N T R O D U Ç Ã O

1.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE A HANSENÍASE

O termo hanseníase foi introduzido por ROTBERG, em 1969, para libertar uma doença física do estigma ligado à palavra lepra, causado por terror, ignorância, superstição e sensacionalismo.

Atualmente estima-se que cerca de 10 a 12 milhões de pessoas em todo o mundo são acometidos pela doença, denotando a grande importância que representa em termos de saúde pública (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989). No Brasil, em 1988, o número oficial de casos da doença era de 256.979, correspondente a um alto coeficiente de prevalência igual a 1,8 por mil habitantes (OLIVEIRA & MOTTA, 1990).

Trata-se de uma doença crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, bacilo descoberto por HANSEN em 1873. É um bacilo Gram-positivo, álcool-ácido-resistente, em forma de bastonete, que se cora em vermelho pelo método de Ziehl-Neelsen. Em que pese todo o desenvolvimento científico de nossa época, não se consegue ainda cultivar *in vivo* o o bacilo de Hansen (OPROMOLLA, 1981_a; REES, 1985; JOPLING & HARMAN, 1986).

Admite-se que a transmissão da hanseníase, na maioria das vezes, dependa do contato direta, íntimo e prolongado de indivíduos susceptíveis com hansenianos bacilíferos. Alguns fatores como desnutrição, promiscuidade, miséria e falta de higiene parecem favorecer essa transmissão. Ainda que dúvidas persistam em relação à via de transmissão da doença e à porta de entrada dos bacilos (OMS, 1977), aceita-se que a principal via de eliminação destes seja o trato respiratório, principalmente através das vias aéreas superiores, veiculados pelas gotículas de Pfluge (SHEPARD, 1962; DAVEY & REES, 1974; REES, 1976; OPROMOLLA, 1981_b). Além destas, outras vias podem ser consideradas como fontes de elimina-

ção: hansenomas ulcerados, leite materno, urina e fezes, mas essas, exceto a primeira, não têm importância epidemiológica (OPROMOLLA, 19810).

De acordo com o sistema de classificação adotado pelo VI CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, realizado em Madri, em 1953, há duas formas clínicas e imunologicamente distintas da doença: o tipo lepromatoso, denominado virchowiano no Brasil, e o tipo tuberculóide. O primeiro caracteriza os indivíduos que apresentam pouca ou nenhuma resistência à proliferação do *Mycobacterium leprae* e o segundo, os indivíduos que apresentam resistência a essa proliferação.

Além desses tipos extremos ou polares, conforme a teoria proposta por RABELLO JÚNIOR, em 1936, há dois grupos considerados instáveis: o indeterminado e o dimorfo (limítrofe ou "borderline"). O grupo indeterminado, tido como forma inicial da doença, pode evoluir para qualquer das formas acima descritas, na dependência da resistência imunológica e, principalmente, na ausência de terapêutica específica. O grupo dimorfo, que se caracteriza por apresentar resistência intermediária entre a forma virchowiana e a tuberculóide, apresenta certa resistência à proliferação bacilar, apesar desta não ser tão importante como a encontrada na forma tuberculóide.

Assim, parece que as relações entre o hospedeiro e o *Mycobacterium leprae* determinam a forma de acometimento nos doentes de hanseníase.

Em todas as formas clínicas, exceto na indeterminada, a evolução crônica da doença pode ser interrompida por surtos agudos ou estes podem representar aparentemente a sua única manifestação. São denominados de tuberculóide reacional, dimorfo reacional, nestas respectivas formas e de eritema nodoso, quando ocorre na forma virchowiana (CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 1953).

1.1.1 HANSENÍASE TUBERCULÓIDE

A hanseníase tuberculóide afeta a pele e os nervos periféricos. As lesões são de evolução crônica, frequentemente únicas ou em pequeno número e de distribuição assimétrica. São lesões bem delimitadas, apresentando-se ora como placas infiltradas, ora com infiltração apenas na borda, que mostra limites externos nítidos e internos imprecisos. São hipo ou anestésicas, superfície hipo ou anidrótica e com diminuição ou ausência de pelos. Pode haver comprometimento de troncos nervosos, em geral assimétrico, que pode ser intenso e deixar seqüelas importantes (SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, 1947; CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 1953; OPROMOLLA & FLEURY, 1981_a; PFALTZGRAFF & BRYCESON, 1985; JOPLING & HARMAN, 1986).

As lesões caracterizam-se, via de regra, pela ausência de bacilos e, do ponto de vista imunológico, os pacientes são fortes reatores á mitsudina (BECHELLI, 1940; SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, 1947; CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 1953; OPROMOLLA & FLEURY, 1981_a; PFALTZGRAFF & BRYCESON, 1985; JOPLING & HARMAN, 1986).

Histologicamente apresentam granulomas que mostram-se como grupamentos epitelióides compactos, com halo linfocitário. No seu interior podem aparecer gigantócitos tipo Langhans. Estes granulomas, quando superficialmente localizados na derme, tocam a epiderme, que por vezes tem suas camadas mais inferiores penetradas por células inflamatórias. É muito característica a disposição perineural desses granulomas, que frequentemente destroem e substituem estas estruturas (RIDLEY & JOPLING, 1966; OPROMOLLA & FLEURY, 1981_a; MICHALANY & MICHALANY, 1988).

Do ponto de vista evolutivo a hanseníase tuberculóide apresenta, muitas vezes, uma tendência á regressão espon-

tânea (SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, 1947; CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 1953; OPROMOLLA & FLEURY, 1981_a; PFALTZGRAFF & BRYCE-SON, 1985).

A forma tuberculóide, na sua evolução crônica, pode apresentar manifestações clínicas agudas, denominadas de Reação Leprótica Tuberculóide por WADE, em 1934. Estas manifestações foram também descritas posteriormente por SCHUJMAN, em 1936 e por FERNANDEZ, em 1937, que usaram essa mesma denominação. Estes autores consideraram-nas como sendo episódios agudos ocorrendo na evolução crônica dos casos tuberculóides.

Em 1938 esses casos mereceram de RYRIE a denominação de Lepra Tuberculóide Aguda.

SOUZA CAMPOS, em 1940, observando que essa fase G aguda ou subaguda incidia, na maioria das vezes, em indivíduos do grupo indeterminado ou mesmo sadios, nos quais aparecia como manifestação inicial da doença, propôs, para esses casos, a denominação de Lepra Tuberculóide Reacional. Este autor também tentou diferenciá-la da que ocorria na forma crônica ou tórpida da doença, denominada por ele de Reativação Tuberculóide, forma que RABELLO JR., em 1940, chamou de Reação Tuberculóide Consecutiva.

Em 1944, BECHELLI et alii descreveram a Lepra Tuberculóide Reacional como sendo uma manifestação primeira e única da moléstia ou posterior a lesões neuro-maculares simples, denominando de Reativação Tuberculóide as reativações de lesões tuberculóides pré-existentes.

SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, em 1947, estudaram detalhadamente os quadros com lesões tuberculóides reacionais, sob o ponto de vista clínico, baciloscópico, imunológico e estrutural.

SOUZA LIMA & MAURANO, em 1949, descreveram essas manifestações agudas ou reacionais, que podem incidir em indiví-

duos tuberculóides mas também em indivíduos até então aparentemente sadios ou em indivíduos do grupo indeterminado que, por meio desse fenômeno, transformam-se no tipo tuberculóide. No primeiro caso os autores chamaram de Reação Leprótica Tuberculóide e, no segundo, mantiveram a denominação de Lepra Tuberculóide Reacional, conforme SOUZA CAMPOS, 1940. Os autores consideraram ambas como sendo um processo agudo superposto ao processo tuberculóide crônico e que, entre um e outro, há apenas diferença de grau de intensidade.

Em 1953, a Comissão de Classificação do VI CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA considerou o termo lepra tuberculóide reacional como uma fase ou episódio agudo, reacional, incidindo indistintamente sobre lesões tuberculóides, indeterminadas, ou mesmo em áreas não afetadas previamente.

Apesar disso, ainda hoje alguns autores referem-se a essas duas formas de fenômenos agudos como Reação Tuberculóide ou Hanseníase Tuberculóide em Reação e Hanseníase Tuberculóide Reacional, (SOUZA CAMPOS & RATH DE SOUZA, 1954; OPROMOLLA & FLEURY, 1981_a, 1981_b; OPROMOLLA et al, 1988; TALHARI & GARRIDO NEVES, 1989).

LEIKER, em 1964, considerou alguns casos com características clínica, imunológica e histológica intermediárias entre os pólos tuberculóide e virchowiano sem, no entanto, considerá-los como dimorfos. A estes casos, que apresentavam uma evolução mais ou menos lenta, onde a primeira lesão é uma mácula indeterminada ou uma mácula bem definida, com tendência á evolução para a forma tuberculóide ou ainda, uma mácula tuberculóide, ele denominou de Lepra Tuberculóide de Baixa Resistência, considerando-a um sub-grupo tuberculóide. Esse autor considerava que os casos tuberculóides reacionais eram aqueles em que havia um aparecimento súbito de novas lesões, mais infiltradas que no caso anterior, em paciente com lesão tuberculóide.

Por outro lado, COCHRANE (1964) usou o termo Lepra Tuberculóide de Baixa Resistência para denominar a lepra tuberculóide reacional, considerando-a como um exemplo de reação tuberculóide com manifestações gerais e não apenas um fenômeno localizado.

OPROMOLLA et all, em 1988, consideraram que as lesões reacionais podem se instalar abruptamente em pele sem nenhuma lesão anterior mas que, mais comumente, aparecem a partir de lesões indeterminadas. Consideraram também a possibilidade de que, no primeiro caso, a lesão não tenha sido detectada e que, no segundo, as lesões possam não ser realmente indeterminadas e sim, lesões atípicas, como nos casos relatados por SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS (1947).

De acordo com os dados da literatura, os termos reação leprótica tuberculóide, reativação tuberculóide, lepra tuberculóide consecutiva e lepra tuberculóide em reação representariam uma única condição que, ao lado da hanseníase tuberculóide reacional, fariam parte de fenômenos de agudização que podem ocorrer na hanseníase tuberculóide.

Apesar das divergências que marcam a hanseníase tuberculóide reacional, pode-se dizer que a mesma, de maneira geral, foi estabelecida e conceituada a partir do VI CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, realizado em 1953.

Clinicamente, os elementos cutâneos que caracterizam a forma tuberculóide reacional são constituídos por nódulos superficialmente localizados e placas de tamanhos variados, distribuídos por todo o tegumento. Os nódulos apresentam infiltração de regular a intensa, cor eritêmato-violácea ou vinhosa, raramente acastanhada. As placas são bem delimitadas, com infiltração e coloração semelhantes às dos nódulos. O achado mais freqüente é a associação de nódulos e placas em um mesmo paciente, com predominância de um ou de outro elemento. Ambos apresentam localização

preferencial em determinadas áreas do tegumento, como a face, onde ocupam as regiões malares, superciliares, fronte, lábios e mentoniana. Além da face, outras áreas de preferência são a palma das mãos e planta dos pés (SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, 1947; SOUZA LIMA & MAURANO, 1949; CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 1953, OPROMOLLA & FLEURY, 1981_a). Como regra, não há comprometimento do estado geral do paciente (WADE, 1934; SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, 1947; SOUZA LIMA & MAURANO, 1949; BECHELLI et al 1950; SOUZA CAMPOS & RATH DE SOUZA, 1954).

Entre nós, mais recentemente, OPROMOLLA et al (1988) fizeram apresentação detalhada do quadro clínico da hanse-níase tuberculóide reacional.

Além do comprometimento cutâneo pode ocorrer comprometimento neurológico em grau variável e com eventuais sequelas. SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS (1947) relataram que, de 185 pacientes tuberculóides com lesões neurológicas, 61 eram tuberculóides reacionais. OPROMOLLA et al (1988) referiram que esses casos não exibem seqüelas neurológicas importantes.

Em relação à baciloscopia, vários autores relatam a positividade bacilar nos pacientes tuberculóides reacionais, sendo esta de caráter transitório, havendo tendência ao desaparecimento dos bacilos com a regressão do surto (SCHUJMAN, 1936; FERNANDEZ, 1937; SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, 1947; CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 1953; OPROMOLLA & FLEURY, 1981_a, 1981_b; FONSECA & SOUZA, 1984; OPROMOLLA et al, 1988).

Segundo FERNANDEZ (1937), o número de bacilos guarda uma relação direta com a intensidade da reação, opinião não compartilhada por outros autores (SCHUJMAN, 1936; SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, 1947; OPROMOLLA et al, 1988).

Do ponto de vista imunológico, os resultados da reação de Mitsuda são variáveis, de acordo com diferentes autores.

SCHUJMAN (1936) e FERNANDEZ (1937) observaram resultados sempre positivos a essa reação. SOUZA CAMPOS (1940) afirmou que, nos surtos agudos, sobretudo quando a pesquisa de bacilos é positiva, a reação de Mitsuda é negativa ou fracamente positiva, estando, assim, relacionada com a baciloscopia. LOWE & DHARMENDRA (1942), em 31 pacientes examinados, não observaram nenhum caso de reação de Mitsuda negativa. No VI CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 1953, considerou-se que, durante o surto reacional, a resposta ao antígeno de Mitsuda pode diminuir em intensidade. OPROMOLLA et alii, 1988, relataram resultados sempre positivos, considerando uma variação muito pequena entre os resultados observados durante e após o surto, ou quando o paciente foi considerado curado.

Em relação à histologia, o quadro apresenta o traço característico deste estado, isto é, estrutura tuberculóide, ao qual se adicionam os sinais da reação. Estes são representados por vasodilatação mais ou menos intensa, tumefação endotelial, edema intra e intercelular, com a conseqüente vacuolização dos elementos celulares, dissociação e afrouxamento dos focos infiltrativos. A infiltração apresenta graus variáveis de acordo com a intensidade do processo clínico. O infiltrado pode apresentar focos de degeneração e necrose fibrinóide e granulomas constituídos essencialmente por células epitelióides e linfócitos em proporções variáveis (SCHUJMAN, 1936; BUNGELER & FERNANDEZ, 1940b; COCHRANE, 1940; SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, 1947; FLEURY, 1983; MICHALANY & MICHALANY, 1988).

Alguns autores referem, também, a presença de uma faixa estreita de colágeno, subepidérmica, entre o epitélio e o foco de infiltração (SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, 1947). Outros autores discordam, relatando que nos casos tuberculóides reacionais, como nos tórpidos ou crônicos, os granulomas estendem-se para a epiderme, sem a presença desta zona subepidérmica livre da infiltração (SCHUJMAN, 1936; COCHRANE, 1940; FLEURY, 1983).

Em relação à evolução clínica, muitos autores

são de opinião que os pacientes tuberculóides reacionais apresentam, na maioria das vezes, tendência a regressão e cura espontânea; portanto, com prognóstico favorável. Relatam que, em geral, o surto é único, mas consideram a possibilidade de que possa ser múltiplo (SCHUJMAN, 1936; SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, 1947; BECHELLI et all, 1950; SOUZA CAMPOS & RATH DE SOUZA, 1954; OPROMOLLA & FLEURY, 1981_a; OPROMOLLA et all, 1988).

SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS (1947) relataram que os casos com reação de Mitsuda fortemente positiva apresentavam incidência mínima de surtos recidivantes, enquanto o resultado negativo desta reação predominava entre os casos com recidivas.

Ainda em relação à evolução, alguns autores são de opinião que os tuberculóides reacionais podem se transformar na forma virchowiana, após a ocorrência de surtos reacionais repetitivos (WADE & RODRIGUEZ, 1940; SOUZA CAMPOS, 1940; VELASCO, 1941; SCHUJMAN, 1950; CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 1953; SOUZA CAMPOS & RATH DE SOUZA, 1954; WADE, 1960; LEIKER, 1964; LANGUIL-LON, 1978). Por outro lado, outros autores não concordam com esta posição e defendem a hipótese da não transformação (COCHRANE, 1940, 1964; SERRA, 1960; OPROMOLLA & FLEURY, 1981_a, 1981_b; FLEURY, 1983; OPROMOLLA et all, 1988).

De acordo com OPROMOLLA et all (1988), os casos tuberculóides reacionais seriam aqueles que apresentassem reação de Mitsuda positiva, baciloscopia negativa ou com bacilos escassos, pouco ou nenhum comprometimento neurológico, tendência à cura espontânea e não sofressem transformação para o pólo virchowiano.

1.1.2 HANSENÍASE DIMORFA

A hanseníase dimorfa não apresenta características bem definidas como a forma tuberculóide, principalmente nas suas manifestações agudas.

Historicamente, a hanseníase dimorfa foi inicialmente caracterizada a partir das observações de WADE que, em 1934, ao estudar o fenômeno de reação leprótica tuberculóide, descreveu alguns casos que apresentavam lesões com características que lembravam, ao mesmo tempo, os tipos tuberculóide e virchowiano. Em 1940, este autor, juntamente com RODRIGUEZ, referiu-se a esses casos usando a denominação "borderline" (limítrofe) para caracterizar um estado não bem definido, ou seja, nem verdadeiramente virchowiano nem francamente tuberculóide.

LOWE, em 1937, referiu-se a esse tipo de paciente utilizando expressão simbólica (N?C) para indicar a incerteza quanto ao estado e prognóstico desses casos, tendo em vista o seu aspecto clínico atípico, desfavorável e achados bacterioscópicos frequentemente positivos (WADE & LOWE, 1937; WADE & RODRIGUEZ, 1940).

COCHRANE, em 1940, examinando pacientes com características clínicas muito semelhantes às dos tuberculóides reacionais, chamou a atenção para aqueles que tinham evolução mais grave, eram baciloscopicamente positivos e, principalmente, enfatizou o fato de apresentarem resultado negativo à reação de Mitsuda. Sugeriu que esses casos deveriam constituir categoria a parte, designando-os Intermediários. Este autor ressaltou, ainda, o fato de não conseguir estabelecer limites nítidos e definidos de separação entre as duas classes de lesões agudas e que o diagnóstico dos casos intermediários baseava-se principalmente nos achados clínicos, secundados pela negatividade da reação de Mitsuda.

JONQUIERES & FIOL (1954) também propuseram um esquema de classificação separando os casos denominados limítrofes dos tuberculóides reacionais, localizando-os em posição intermediária entre as formas polares tuberculóide e virchowiana.

No VI CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA (1953) as formas "borderline" foram consideradas separadamente da forma tuberculóide reacional e denominadas dimorfas. Portanto, a Comissão de Classificação acabou por aceitá-los como forma clínica, definindo suas características. Esta posição foi mantida na Mesa Redonda sobre hanseníase dimorfa e indeterminada durante o VIII CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, em 1963, realizado no Rio de Janeiro.

Nos conchaves referidos, o grupo dimorfo foi definido como sendo aquele que inclui uma variedade de casos compreendidos entre os tipos tuberculóide e virchowiano, caracterizados pela resistência apresentada à infecção, podendo evoluir a partir do grupo indeterminado e raramente do tipo tuberculóide ou do virchowiano em tratamento.

Clinicamente, alguns casos ocupam uma posição mais próxima ao pólo tuberculóide, outros ao virchowiano, enquanto outros, ainda, uma posição intermediária. Chama-se a atenção para alguns aspectos clínicos característicos, como o da lesão ser representada por uma área oval ou circular de pele normal ou hipocrômica, as vezes atrófica, rodeada por uma faixa de pele elevada, de diâmetro variável e forma irregular. A borda interna da mesma é nitidamente delimitada, oferecendo um aspecto "perfurado" ou em "queijo suíço", ao passo que a externa tende a aplainar-se e confundir-se com a pele normal. Como as bordas são definidas em certos pontos e indistintas em outros, as placas podem assemelhar-se às das formas tuberculóides e virchowianas. São frequentemente succulentas e apresentam aspecto brilhante, distribuindo-se, geralmente, de maneira assimétrica. Os lóbulos auriculares são frequentemente infiltrados, podendo haver edema de extremidades. Há casos

com lesão de nervos periféricos, ocorrendo perturbações de sensibilidade das extremidades ou mesmo seqüelas neurológicas mais importantes.

Ao exame bacterioscópico, as lesões apresentam em geral numerosos bacilos e, imunologicamente, com grande frequência apresentam reação de Mitsuda negativa. Esta, quando positiva, nunca o é intensamente, ou seja, situa-se entre os valores negativo e positivo fraco.

O achado histológico está na dependência da posição ocupada pelo paciente no espectro de variações possíveis entre os dois pólos. Não raramente, apresentam estrutura tuberculóide incompleta e desordenada, cuja característica principal é a célula epitelióide. Habitualmente há uma zona subepidérmica livre de infiltrado celular definida, embora de pouca espessura. Podem estar presentes estruturas virchowianas, não integralmente desenvolvidas, formadas por um número aumentado de histiócitos que às vezes apresentam-se vacuolizados. Em contraste com a forma virchowiana, há um grau variável de infiltração celular dos nervos cutâneos.

O prognóstico nesses casos se revela mais favorável que na forma virchowiana, respondendo mais rapidamente ao tratamento. Ainda de acordo com as citações daqueles congressos, alguns casos conservariam as características dimorfas durante toda a sua evolução, enquanto outros evoluiriam, seja na direção do pólo virchowiano, seja na do pólo tuberculóide.

Entretanto, sempre foram os casos agudos que suscitaram maior discussão quanto a sua classificação, principalmente devido a sua semelhança clínica com os tuberculóides reacionais. Estas formas agudas também foram consideradas e descritas por ocasião do VI CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, em 1953, como dimorfas reacionais, embora haja na literatura a utilização do termo dimorfo em reação (COCHRANE, 1964; MIGUEZ ALONSO, 1966;

SAMPAIO et all, 1987). O uso do termo dimorfo reacional encontra apoio nas descrições de OPROMOLLA & FLEURY (1981_a), quando se referem aos episódios agudos que ocorrem na forma dimorfa.

Segundo a Comissão de Classificação do VI CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA (1953), clinicamente, nessas formas agudas, as lesões apresentam edema intenso e são descamativas, podendo ulcerar-se superficialmente; às vezes, de forma extensa e profunda. Esta reação frequentemente se estende aos nervos, com conseqüentes episódios dolorosos e transtornos funcionais.

Bacteriologicamente, as lesões são positivas; imunologicamente, os pacientes apresentam reação de Mitsuda negativa.

A classificação oficial vigente resultou do VI CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, realizado em Madri, em 1953 (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989). Não obstante, é importante fazer referência à classificação proposta por RIDLEY & JOPLING (1966), criada para fins de pesquisa e baseada em critérios histopatológicos e imunológicos. Estes autores consideraram a estabilidade dos tipos polares e a existência de um espectro contínuo de manifestações clínicas, estruturais e imunológicos entre ambos.

Assim, consideraram cinco grupos para a classificação da hanseníase, sendo dois polares, o Tuberculóide (TT) e o lepromatoso (LL). Entre eles, o dimorfo, subdividido em três subgrupos, designados como Borderline-tuberculóide (BT), Borderline-borderline (BB) e Borderline-lepromatoso (BL), de acordo com a presença de características que os aproximem do tipo tuberculóide, sedam relativamente intermediárias ou os aproximem do tipo virchowiano.

Vale dizer que este sistema de classificação praticamente fez com que o grupo dimorfo absorvesse os casos até

então considerados como tuberculóides reacionais de SOUZA CAMPOS (1940) e mesmo os tuberculóides de baixa resistência de LEIKER (1964), ambos passando a fazer parte do grupo intermediário BT.

Este sistema também admite a ocorrência de reações no grupo dimorfo, denominadas como Tipo 1 por JOPLING (1970). Estas podem fazer com que os pacientes mudem sua posição no espectro, seja em direção ao pólo tuberculóide (reação reversa ou "upgrading") seja em direção ao pólo virchowiano ("downgrading") (RIDLEY, 1969). PFALTZGRAFF & BRYCESON (1985) referem-se a estas reações Tipo 1 como sinônimo das reações reversa, tuberculóide e leprótica não lepromatosa.

RIDLEY (1987) admitiu a existência de casos dimorfos clinicamente muito semelhantes aos tuberculóides e casos entre os classificados como BT que melhoravam espontaneamente, havendo possibilidade de superposição destes casos com os tuberculóides reacionais da classificação de Madri. Da mesma forma, há casos que pioram, exibindo características que podem permitir seu enquadramento entre os dimorfos reacionais daquela mesma classificação.

Uma outra classificação que também merece ser referida é a proposta por OPROMOLLA & FLEURY (1978), admitindo existência de uma gradação contínua de tipos anátomo-clínicos e imunológicos, considerando uma variação na resistência desde um ponto máximo a um mínimo.

Segundo estes autores, todas as formas se originam de uma inicial, indeterminada, e evoluem ou torpidamente, ou somente por surtos reacionais ou mesmo com surtos reacionais intercalados à evolução crônica. No entanto, cada forma tem uma evolução independente, sem que uma se transforme na outra. Admitem a existência de casos tuberculóides reacionais que evoluem como tal com ou sem tratamento, com tendência à cura espontânea. Outros, os dimorfos reacionais, muito semelhantes aos tuberculóides reacio-

nais e que pioram progressivamente se não tratados. Os autores concluem, portanto, que um paciente durante a evolução de sua doença, pode apresentar alterações nas características clínicas, baciloscópicas e estruturais de suas lesões, sem no entanto, apresentar alteração em sua resistência.

1.2 REAÇÃO DE MITSUDA

A resistência á infecção hansênica pode ser avaliada pelo teste lepromínico, cujo desenvolvimento teve início quando YOSHINOBU HAYASHI: em 1918, realizou testes cutâneos em doentes de hanseníase. Para tal, utilizou uma suspenso de bacilos de Hansen mortos pelo calor, observando a presença de reação positiva, principalmente nos doentes portadores da forma tuberculóide.

Este estudo chamou a atendo do leprologista KENSUKE MITSUDA* que retomou as pesquisas e, em 1919, desenvolveu o protótipo da lepromina utilizada até hoje. Entretanto, a consagração definitiva da reação conhecida hoje como lepromínica ou de Mitsuda, só foi alcançada após a divulgarão do trabalho de FUMIO HAYASHI**, em 1933.

O termo lepromina foi sugerido por BARGEHR, em 1926, sendo oficialmente substituído no Brasil pela denominação antígeno de Mitsuda (BRASIL, LEIS E DECRETOS, 1977). Atualmente a lepromina utilizada é denominada integral H e consta de uma suspensão estéril de bacilos de Hansen extraídos de hansenomas humanos, mortos pelo calor e mantidos em soluço isotônica de cloreto de sódio, devendo ter entre 40 e 60 milhões de bacilos por mililitro (BLOOM et all, 1979).

Após experimentos pioneiros de KIRCHHEIMER &

*MITSUDA (1919) testou intradermicamente 403 pacientes de hanseníase, sendo 279 portadores da forma "tuberosa" e 124 da forma "neuro-macular" e observou em todos uma reação eritematosa inicial que, nos primeiros, desaparecia após dois ou três dias, enquanto que nos últimos evoluía para, ao final de duas semanas, apresentar-se como pápula infiltrada, que persistia por semanas ou meses.

** HAYASHI (1933) utilizou o antígeno em 125 pacientes "tuberosos" e em 64 "neuro-maculares", encontrando 91% de negatividade e 97% de positividade da reação, respectivamente.

STORRS, em 1971, quando provocaram infecção maciça pelo *Mycobacterium leprae* em tatus (*Dasypus novemcinctus*), passou-se a utilizar também uma outra lepromina obtida destes animais denominada Lepromina Integral A, letra inicial de "armadillo", para diferenciar da obtida de humanos. (CONVIT & PINARDI, 1974; BECHELLI et al, 1979; MEYERS et al, 1975; OPROMOLLA, 1981_a; PETRI, 1982).

O teste de Mitsuda provoca uma reação de hipersensibilidade do tipo tardio e tem sido utilizado por diversos autores para classificação imunológica das formas polares da hanseníase e para verificação de resistência relativa de indivíduos sadios à infecção hansênica (ROTBERG, 1937, 1957; FERNANDEZ, 1938; LOWE & DHARMENDRA, 1940; SOUZA CAMPOS, 1939, 1942; BROWN et al, 1969; GARCIA, 1976; PETRI, 1982; LASTÓRIA, 1984).

A reação de Mitsuda tem alto valor prognóstico, já que na reação negativa há uma ausência de resposta imunitária do tipo celular, demonstrando uma falta de defesa do organismo ao *Mycobacterium leprae*; neste caso, ao adquirir a doença, o indivíduo evoluiria para a forma virchowiana. Por outro lado, a reação positiva indica presença de imunidade celular ao *Mycobacterium leprae*, demonstrando uma capacidade relativa de defesa do organismo, uma vez que o indivíduo poderá adquirir a doença mas ela poderia não evoluir ou o faria para a forma tuberculóide.

HAYASHI, em 1933, já havia afirmado que uma reação positiva deveria ser vista como um sinal de prognóstico favorável. Posteriormente, outros autores confirmaram suas observações (FERNANDEZ, 1934; ROTBERG, 1944; QUAGLIATO, 1962; ALCHORNE, 1974). Dados importantes neste sentido são os de DHARMENDRA & CHATTERJEE (1955)*, que praticamente não observaram a ocorrência

*DHARMENDRA & CHATTERJEE (1955), em um período de observação de 15 a 20 anos, relataram que entre 617 portadores de hanseníase com reação de Mitsuda positiva, apenas 1 apresentou a forma virchowiana. Em condições semelhantes, 14 de 63 pacientes com reação de Mitsuda negativa manifestaram esse tipo de hanseníase.

de aparecimento de doentes da forma virchowiana entre doentes e comunicantes que apresentavam reação de Mitsuda positiva.

QUAGLIATO*, em 1962, observou, também, que doentes portadores da Forma indeterminada poderiam apresentar reação de Mitsuda positiva ou negativa e que evoluíram quase sempre de forma favorável quando esta era positiva.

Em síntese, a reação de Mitsuda mostra-se positiva na forma tuberculóide e tuberculóide reacional e negativa na virchowiana e na dimorfa, podendo ser nesta última forma fracamente positiva, às vezes. Na forma indeterminada, à semelhança dos indivíduos sadios, pode ser negativa ou positiva (CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 1953).

*QUAGLIATO (1962) observou que entre 4817 contactos de hanseníase, 124 adoeceram, sendo que entre os que apresentavam reação de Mitsuda positiva, nenhum apresentou a forma virchowiana.

1.2.1 HISTOPATOLOGIA DA REAÇÃO DE MITSUDA

A histologia da reação ao antígeno de Mitsuda foi estudada primeiramente pelo próprio MITSUDA, em 1919 e, posteriormente, por HAYASHI, em 1933, que descreveram a presença de células epitelióides e gigantes nas reações positivas.

A reação de Mitsuda positiva, logo após a inoculação do antígeno de Mitsuda, mostra um processo inflamatório agudo, com a presença de edema, congestão vascular e infiltração de polimorfonucleares, linfócitos e eosinófilos. Com o evoluir da mesma, há o desaparecimento dos sinais inflamatórios agudos, surgindo um processo inflamatório crônico, constituído por linfócitos, células epitelióides e células gigantes, levando a um infiltrado granulomatoso onde as células epitelióides formam uma estrutura do tipo tuberculóide. Os bacilos estão ausentes ou, se presentes, em número muito pequeno (HAYASHI, 1933; SCHUJMAN, 1936; RABELLO & ROTBERG, 1937; ALAYON, 1939; ALAYON & SOUZA LIMA, 1940; DUNGELER & FERNANDEZ, 1940_a; SOUZA LIMA, 1942; RODRIGUEZ, 1950; YOKOTA, 1953; BECHELLI et all, 1957, 1959; AZULAY et all, 1960; ANDRADE, 1962; THOMAS et all, 1980). Por outro lado, a reação de Mitsuda negativa mostra, microscopicamente, um infiltrado inflamatório crônico, onde a estrutura tuberculóide está ausente, com histiócitos contendo bacilos (BECHELLI et all, 1959). Outros autores ainda consideram a reação como sendo negativa histologicamente, quando apresenta apenas infiltrado inflamatório crônico inespecífico, onde os bacilos podem ser raros ou mesmo ausentes (SCHUJMAN, 1936; ALAYON, 1939; ANDRADE, 1962; BECHELLI et all, 1959).

HADLER (1957) crê que alguns casos de reação negativa e com escassez ou ausência de bacilos, onde se deveria esperar acúmulo dos mesmos, poderiam ser explicados pela dificuldade de se biopsiar o ponto exato de inoculação, pela não identificação

clínica da reação. BEIGUELMAN (1971) sugeriu a possibilidade da existência de substâncias capazes de romper a membrana lisossômica dos macrófagos, tornando-os, assim, autofágicos, considerando a reação como não positiva em vez de negativa.

De maneira geral, as reações clínicas fortemente positivas e as negativas apresentam correspondência histológica (BECHELLI et alii, 1959; THOMAS et alii, 1980; PETRI, 1982; LASTÓRIA et alii 1985). Entretanto, alguns trabalhos mostram discordância entre os resultados clínicos e histológicos da reação de Mitsuda.

é interessante a observação de SCHUJMAN, em 1936, de que um pequeno número de reações macroscopicamente positivas não mostram microscopicamente a estrutura granulomatosa tuberculóide, significando uma negatividade histológica.

NOLASCO (1940), estudando a correlação clínico-histológica da reação de Mitsuda, concluiu que as reações clínicas de 3 a 5 milímetros deveriam ser observadas com cautela, pois poderiam representar apenas uma resposta inflamatória não específica.

RABELLO NETO et all, em 1956, também observaram que reações clinicamente duvidosas mostravam a presença de reação granulomatosa tuberculóide, enquanto algumas reações positivas não.

BECHELLI et all (1959) e AZULAM et all (1960) relataram que um nódulo macroscopicamente positivo nem sempre correspondia a um granuloma tuberculóide, histologicamente.

Porém, alguns autores encontraram, em praticamente todos os casos de reação clínica positiva, uma correspondência histológica (THOMAS et all, 1980; PETRI, 1982; LASTÓRIA, 1984; LASTÓRIA et all, 1985).

Na literatura há relatos de casos onde uma reação clinicamente negativa corresponde a uma reação histológica positiva. (AZULAY et all, 1960; PETRI, 1982; ARRUDA, 1989).

A partir dessas observações discrepantes, alguns autores sugerem que as leituras clínicas da reação de Mitsuda devem ser acompanhadas da avaliação histológica, para melhor interpretação dos resultados.

THOMAS et all, em 1980, com a finalidade de caracterizar detalhadamente o comportamento histológico da reação de Mitsuda e também sua relação com avaliação clínica e presença dos bacilos inoculados, estudaram pacientes hansenianos, sendo 4 TT, 12 BT, 4 BL, 9 LL e 9 Indeterminados, compreendendo, assim, todo o espectro da doença considerado por RIDLEY & JOPLING (1966). Os autores consideraram o padrão tuberculóide indicativo de resposta imune celular efetiva contra antígenos do *Mycobacterium leprae*. Nos pacientes do grupo TT houve histologia tipicamente tuberculóide com completa destruição e remoção bacilar após 21 dias. Nos pacientes do grupo BT, apesar da resposta histológica ter sido semelhante, o clareamento bacilar não foi completo, já que a persistência dos mesmos foi observada em 9 dos 12 pacientes. No grupo LL houve persistência de número elevado de bacilos, de maneira semelhante ao que se observou no Grupo BL.

DESIKAN et all, em 1983, estudaram de maneira seqüencial a histologia da reação de Mitsuda em 55 pacientes, sendo 12 LL, 5 BL, 16 BT e 22 TT, com intervalos de tempo variando de 24 horas a 28 dias. Nos pacientes do grupo LL não obtiveram material para estudo histológico após o 8º dia, pela ausência de reação visível. Apenas alguns pacientes foram submetidos a mais de um teste e, portanto, as biópsias cutâneas foram obtidas em diferentes intervalos de tempo mas em pacientes diferentes.

Neste estudo, os autores levaram em conta as presenças de eritema e enduração na avaliação clínica e de exsuda-

to e edema, localização e composição celular dos mesmos na avaliação histológica. Não consideraram, no entanto, a presença ou ausência de bacilos.

Várias são as classificações histológicas propostas para a reação de Mitsuda, não havendo padronização dos parâmetros histológicos a serem considerados na mesma (BECHELLI et alii, 1957, 1959; AZULAY et all, 1960; PETRI, 1982; MICHALANY & MICHALANY, 1983; LASTÓRIA, 1984; LASTÓRIA et alii, 1985; FLEURY, 1987; ARRUDA, 1989). Há unanimidade quanto à necessidade da presença do granuloma tuberculóide na reação para que esta seja considerada positiva. Entretanto, alguns autores consideram a presença ou ausência do granuloma tuberculóide (AZULAY et all, 1960; THOMAS et all, 1980; LASTÓRIA et all, 1985; FLEURY, 1987; ARRUDA, 1989), enquanto outros levam em conta, além da presença deste a quantidade de bacilos (BECHELLI et all, 1957, 1959; PETRI, 1982; MICHALANY & MICHLANY, 1983). Entre esses autores há os que, utilizando-se desses parâmetros, sugerem uma relação de gradação histológica para a reação de Mitsuda (PETRI, 1982; MICHALANY & MICHALANY, 1983; FLEURY, 1987).

1.3 LISE BACILAR

O desaparecimento rápido dos bacilos nos casos tuberculóides e sua persistência, por tempo longo, nos virchowianos, fez com que alguns autores acreditassem que as várias formas da hanseníase estivessem relacionadas às diferentes capacidades de lisa bacilar por parte dos macrófagos (BEIGUELMAN , 1965, 1967, 1971, 1972, 1983; OPROMOLLA, 1972).

BEIGUELMAN (1968, 1971) observou que os macrófagos de indivíduos com hanseníase fagocitavam *in vitro* o *Mycobacterium leprae*, comportando-se de modo diferente se os doentes apresentavam a forma virchowiana ou a tuberculóide. Na primeira os bacilos mantinham-se intactos, mesmo após três semanas de incubação, enquanto na última observava-se lisa bacilar . De acordo com a capacidade de lisa os indivíduos foram classificados em "não lisadores" e "lisadores", sendo que estes apresentavam, por sua vez, diferentes graus na capacidade de lisar bacilos.

Vários estudos foram realizados com o propósito, de verificar *in vitro* a capacidade dos macrófagos em digerir o *Mycobacterium leprae*. Realizados nas diferentes formas da doença e em contactos que apresentavam reação de Mitsuda positiva ou negativa, esses estudos mostraram resultados controversos.

Alguns pesquisadores acreditam que macrófagos derivados do sangue de pacientes com hanseníase na forma virchowiana não são capazes de digerir bacilos fagocitados *in vitro*, enquanto os da forma tuberculóide, nas mesmas condições, o são (BEIGUELMAN, 1962, 1968; TREO & SILVA, 1963; BEIGUELMAN & BARBIERI, 1965; PISANI et al, 1973).

Estas observações, no entanto, divergem das de outros autores (GODAL & REES, 1970; PARMASWARAN et al, 1976).

FREIRE-MAIA (1983) observou que macrófagos provenientes de pacientes virchowianos em reação tipo Eritema Nodoso exibiam capacidade de lise para o *Mycocacterium leprae* fagocitado; os de pacientes tuberculóides se dividiram em um grupo incapaz de digerir bacilos e em outro onde os bacilos eram destruídos, com velocidade semelhante a dos pacientes virchowianos em reação.

Em relação aos casos dimorfos, os resultados também têm sido discordantes.

TREO & SILVA (1963) relataram dois casos dimorfos em que observaram um comportamento dos macrófagos *in vitro* semelhante ao dos virchowianos, ou seja, não exibiram capacidade de digerir o *Mycobacterium leprae*.

PISANI et all (1973), estudando 10 pacientes dimorfos, observaram capacidade dos macrófagos em lisar os bacilos, embora em menor grau que a observada nos pacientes tuberculóides.

Os estudos realizados em indivíduos sadios, por sua vez, também apresentam resultados controversos em relação à capacidade dos macrófagos em digerir *Mycobacterium leprae in vitro*.

BARBIERI & CORREA (1967) observaram que macrófagos derivados do sangue de indivíduos sadios com reação de Mitsuda negativa não apresentavam capacidade de digerir os bacilos fagocitados, enquanto os de indivíduos com reação positiva, sim. Estes resultados não foram confirmados por outros autores (DELVILLE, 1971; FREIRE-MAIA, 1983,; PISANI et alii, 1973; VELIATH et alii, 1979).

CONVIT et all, em 1972, através da injeção intradérmica de uma suspensão contendo 640 milhões de bacilos por mililitro, confirmou alguns desses resultados ao observar que os

pacientes virchowianos e contactos de hansenianos com reação de Mitsuda negativa não apresentavam capacidade de realizar a remoção dos bacilos dos tecidos, ao contrário dos pacientes tuberculóides.

Com base nesses fatos e levando-se em consideração a grande semelhança clínica entre as formas tuberculóide reacional e dimorfa reacional da hanseníase, a dificuldade na sua identificação e a importância da avaliação da capacidade de lise bacilar pelo paciente, foi proposto o estudo destas duas formas clínicas sob o ponto de vista imunológico, utilizando-se a reação de Mitsuda seriada, visando contribuir para a identificação das mesmas e observar suas relações com o prognóstico e a terapêutica.

2 O B J E T I V O S

O presente trabalho teve como objetivos:

- Verificação da capacidade de lise bacilar ("clearance") em reações de Mitsuda, realizadas de forma seriada, em pacientes portadores das formas tuberculóide e dimorfa reacionais da hanseníase.

- Estudo da reação de Mitsuda realizada de forma seriada em pacientes portadores das formas tuberculóide reacional e dimorfa reacional da hanseníase, através de leituras clínica e histológica.

- Utilização dos dados obtidos na identificação das formas clínicas tuberculóide e dimorfa reacionais da hanseníase e sua possível relação com o prognóstico e a terapêutica desses casos.

3 P A C I E N T E S M É T O D O S

3.1 PACIENTES

Para compor a presente casuística foram convocados pacientes registrados no Hospital Lauro de Souza Lima, Bauru, SP, que haviam sido previamente classificados como tuberculóides ou como dimorfos na forma reacional, segundo os critérios adotados no VI CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, realizado em Madri, em 1953.

Os pacientes, num total de 37, foram reunidos através de documentação fotográfica constante nos arquivos do referido hospital e por descrições dos exames dermatológicos contidas nos respectivos prontuários. Todos apresentavam lesões dermatológicas semelhantes. Destes pacientes, 18 foram considerados tuberculóides reacionais e 19 dimorfos reacionais constituindo, respectivamente, o Grupo 1 (G_1) e o Grupo 2 (G_2) do trabalho (figuras 1, 2, 3 e 4).



Fig.1: Hanseníase Tuberculóide
Reacional



Fig.2: Hanseníase Dimorfa
Reacional



Fig.3: Hanseníase Tuberculóide
Reaccional



Fig.4: Hanseníase Dimorfa
Reaccional

Foi feito levantamento dos arquivos do Hospital Lauro de Souza Lima e, a seguir, os pacientes foram convocados pelo Serviço Social Médico do referido hospital, por carta, telefone e através dos serviços da rede de saúde. Os que compareceram foram submetidos a entrevista médica e devidamente esclarecidos em relação ao conteúdo, objetivo e processamento das etapas do trabalho; para o desenvolvimento do mesmo foram obedecidas as normas previstas no Código de Nuremberg e Declaração de Helsinque II (VIEIRA & HOSSNE, 1987). Os que concordaram em participar assinaram um termo de responsabilidade (apêndice). A seguir, foram submetidos a avaliações:

3.2.1 Clínica: os pacientes foram examinados clinicamente, a fim de avaliar seu estado atual. Assim, foram realizados os exames clínico geral e dermatológico. Embora não fazendo parte do presente trabalho, a título de documentarão, de possíveis avaliações futuras e de acompanhamento dos pacientes, foram realizados ainda: documentarão fotográfica, coleta de material para baciloscopia e biópsia das lesões cutâneas para exame histológico.

3.2.2 Imunológica: realizada através da Reação de Mitsuda (RM), de acordo com a seguinte metodologia:

3.2.2.1 Antígeno: utilizou-se a mitsudina integral contendo 60 milhões de bacilos por mililitro, partida 4/86, fornecida pelo Hospital Lauro de Souza Lima, Bauru, SP.

3.2.2.2 **Técnica:** as reações foram feitas sempre pela mesma pessoa, realizando-se em cada indivíduo tatuagem prévia com tinta Nankin, em número de dois pares em cada braço, com distância de 2 centímetros (cm) entre cada par, para delimitação exata dos locais de realização da Reação de Mitsuda.

Inoculou-se em cada indivíduo, por via intradérmica, 0,1 mililitro da solução, na face ântero-medial dos braços, num total de quatro reações, sendo duas em cada braço e sempre no ponto médio entre cada par de tatuagens (figura 5).

Para a realização das tatuagens e das reações de Mitsuda utilizou-se sempre material técnico descartável.

3.2.2.3 **Leitura clínica das reações de Mitsuda:** as leituras foram feitas, na grande maioria dos casos, pela mesma pessoa e realizadas aos 30, 60, 90 e 120 dias (d) após a inoculação do antígeno. A leitura clínica foi feita em milímetros (mm), considerando a média dos dois diâmetros maiores.

Para as leituras correspondentes aos 30, 60, 90 e 120 dias utilizou-se, respectivamente:

Reação de Mitsuda proximal do braço esquerdo.
 Reação de Mitsuda distal do braço esquerdo.
 Reação de Mitsuda proximal do braço direito.
 Reação de Mitsuda distal do braço direito.

3.2.2.4 **Interpretação clínica dos resultados:** foi realizada segundo as normas estabelecidas na II CONFERÊNCIA PANAMERICANA DE LEPROLOGIA, realizada no Rio de Janeiro, em 1946, e ratificadas nos CONGRESSOS INTERNACIONAIS DE LEPROLOGIA DE HAVANA, em 1948, MADRI, em 1953, TÓQUIO, em 1958, e adotadas pela OMS (1970, 1980) como se segue:



Fig.5: Reação de Mitsuda

- Reação de Mitsuda negativa (-): Ausência de qualquer reação no local da inoculação.
- Reação de Mitsuda duvidosa (\pm): Presença de infiltração com diâmetro inferior a 3 milímetros.
- Reação de Mitsuda positiva +: Presença de infiltração com diâmetro entre 3 e 5 milímetros.
- Reação de Mitsuda positiva ++: Presença de infiltração nodular com diâmetro superior a 5 milímetros.
- Reação de Mitsuda positiva +++: Presença de infiltração maior que 10 milímetros ou ulcerada.

3.2.2.5 **Avaliação histológica:** foi feita pelo exame histológico dos fragmentos obtidas através de biópsia de pele do local da reação de Mitsuda, procurando-se atingir o ponto mais central das reações visíveis e o ponto compreendido entre as duas marcas de tinta Nankin nas invisíveis.

Para realização das biópsias de pele foram utilizados "punchs" medindo 5 milímetros de diâmetro, após anestesia local. As biópsias foram realizadas nos tempos correspondentes às leituras clínicas, ou seja, em 30, 60, 90 e 120 dias.

O material para exame histológico foi fixado em formalina, transferido para o álcool e processado para inclusão em parafina e microtomia. As secções obtidas foram coradas pela Hematoxilina-Eosina e pelo FITE-FARACO (FARACO, 1938; FITE et alii, 1947) e analisadas no setor de Patologia do Hospital Lauro de Souza Lima. O critério utilizado na avaliação baciloscópica das biópsias foi o índice baciloscópico (RIDLEY, 1977), adaptado para este tipo de leitura (FLEURY, 1987). Bacilos em área de necrose não foram considerados (PETRI, 1982).

Os critérios utilizados na classificação histológica da reação foram propostos por FLEURY em 1985 (LASTÓRIA et

alii, 1985), em 1987 e em 1989, descritos a seguir:

CLASSES	CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA RM
1	Ausência de resposta ou resposta inflamatória crônica, focal e não específica.
2	Reação inflamatória crônica histiocitária, esparsa ao longo do colágeno dérmico
3	Reação inflamatória crônica glanulomatosa, não tuberculóide
4	Reação inflamatória crônica granulomatosa tuberculóide: <ul style="list-style-type: none"> 4a. atingindo fração dérmica menor que 0.25. 4b. atingindo fração dérmica entre 0.25 e 0.50. 4c. atingindo fração dérmica entre 0.50 e 0.75. 4d. atingindo fração dérmica maior que 0.75.

As classes 1,2 e 3 foram consideradas como reação de Mitsuda negativa (N) e a classe 4 como positiva (P). Entre as classes positivas, a 4a e a 4b foram consideradas como positivas fracas, a 4c como moderada e a 4d como forte.

A classificação histológica, de acordo com os critérios acima referidos, foi obtida expondo-se os dados da análise microscópica em tabelas (apêndice). As alterações passíveis de ocorrerem na reação de Mitsuda foram avaliadas para cada caso nos quatro diferentes momentos, quanto a sua presença (+) ou ausência (-) ou quanto a quantificação nos graus + (discreto), ++ (moderado) e +++ (intenso).

Considerou-se, ainda, a distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária e o sexo.

3.3 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

3.3.1. Para a reação de Mitsuda clínica, variável quantitativa medida em quatro momentos ($M_1=30$, $M_2=60$, $M_3=90$ e $M_4=120$ dias após a inoculação com mitsudina), foram calculados média (\bar{X}), desvio padrão (s), mediana (M_d) e percentis (P_{10} e P_{90}) em cada grupo.

Para esta variável foram realizadas as análises estatísticas descritas a seguir:

3.3.1.1 Análise de Perfil (MORRISON, 1967) com o objetivo de comparar os dois grupos ($G_1 = TR$ e $G_2 = DR$), sendo testadas as hipóteses de:

- a) interação entre grupos e momentos: verifica a similaridade (analogia) dos perfis dos dois grupos no conjunto dos momentos;
- b) diferença entre grupos: verifica se os perfis dos dois grupos são iguais (no caso de serem similares);
- c) efeito de momento: compara as médias de momentos para o conjunto dos dois grupos;
- d) diferença entre grupos em cada momento, separadamente;
- e) diferença entre momentos em cada grupo, separadamente.

Em cada hipótese testada foram calculadas as estatísticas F (ou t) e seus níveis de significância (p).

3.3.1.2 Análise discriminante linear (MORRISON, 1967) com o objetivo de verificar o poder discriminatório da RM clínica, avaliada nos quatro momentos. Foi calculada a função discriminante linear, da forma: $F(x) = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4$, onde x_j é o valor da RM clínica no momento j ($j = 1, \dots, 4$) e a_j são os coeficientes calculados utilizando-se o método.

Substituindo-se os valores médios da reação de Mitsuda clínica de G_1 e de G_2 são calculados $F(x_1)$ e $F(x_2)$, respectivamente, que são os pontos representativos dos dois grupos. Define-se um ponto médio como $PM = (F(x_1) + F(x_2))/2$.

Em seguida, são calculados os valores $F(x_i)$, com $i = 1, \dots, n$ ($n = n_1 + n_2$) para cada um dos pacientes e estes são re-classificados em G_1 ou em G_2 , conforme a maior proximidade de $F(x_i)$ com $F(x_1)$ ou com $F(x_2)$, respectivamente. Este procedimento possibilita calcular as taxas de erro de classificação inerentes à função, o que serve como indicação do seu poder discriminatório (taxa de erro é a relação entre número de indivíduos classificados erroneamente, pela função, em um grupo e o número de indivíduos pertencentes ao grupo).

3.3.2 Para a reação de Mitsuda histológica e baciloscópica, variáveis qualitativas em escala ordinal, indicadas por escores numéricos, optou-se por métodos de análise não paramétricos (HOLLANDER & WOLFE, 1973). Foram calculados a mediana (M_d) e os percentis (p_{10} e P_{90}) nos grupos em cada momento.

A comparação entre grupos em cada momento, separadamente, foi feita pela prova de Mann Whitney, com o cálculo da estatística U e do seu nível de significância (p).

A comparação entre momentos dentro de cada grupo, em separado, foi feita pela prova de Friedman com cálculo das estatísticas X^2 e p .

Em todas as hipóteses testadas, as estatísticas calculadas foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Na avaliação histológica, para efeito de cálculo, utilizou-se a substituição dos parâmetros observados na histologia por valores numéricos como se segue:

AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA	VALORES PARA CÁLCULO
2	2
3	3
4a	4
4b	5
4c	6
4d	7

Na avaliação baciloscópica, para efeito de cálculo, utilizou-se a substituição dos parâmetros utilizados em cru- zes por valores numéricos, como se segue:

AVALIAÇÃO BACILOSCÓPICA	VALORES PARA CÁLCULO
Negativo	0
+	1
++	2
+++	3

3.3.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS.

Para o estudo da associação entre as variáveis clínica e histológica foi calculado o coeficiente de correlação de postos (HOLLANDER & WOLFE, 1973) para o par de variáveis em cada momento, separadamente.

4 R E S U L T A D O S

Foram convocados inicialmente 104 pacientes com diagnóstico de hanseníase tuberculóide ou dimorfa reacional, que constavam dos arquivos do Hospital Lauro de Souza Lima, Bauru, SP. Iniciados os respectivos contactos, 13 pacientes não foram localizados, 3 haviam falecido, 34 não compareceram mesmo após vários contatos totalizando, portanto, entre estes, 50 pacientes. Dos 54 pacientes que compareceram, após as devidas explicações sobre o presente trabalho, apenas 3 não concordaram em participar. Entre os 51 que concordaram e realizaram as reações de Mitsuda, 14 abandonaram, sendo 9 antes da primeira leitura, 3 após a primeira leitura (30 dias) e 2 após 2 leituras (30 e 60 dias). Completaram todos os testes 37 (35,58%) pacientes, sendo 18 com diagnóstico de hanseníase tuberculóide reacional e 19 com hanseníase dimorfa reacional, constituindo a casuística da investigação (tabela 1). Destes, 19 eram do sexo feminino e 18 do sexo masculino. Entre os pacientes do grupo tuberculóide reacional 13 (72,22%) eram do sexo feminino; entre os do grupo dimorfo reacional 13 (68,42%) eram do sexo masculino. A idade dos pacientes variou de 12 a 74 anos (tabela 2).

TABELA 1: RELAÇÃO DOS PACIENTES CONVOCADOS PARA A REALIZAÇÃO DAS REAÇÕES DE MITSUDA.

PACIENTES	NÚMERO	%
Não compareceram	50	48,08
Não concordaram com a participação	03	2,88
Abandonaram	14	13,46
Completaram todos os testes	37	35,58
Total	104	100

TABELA 2: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA EM ANOS.

IDADE	Nº DE PACIENTES	%
0 - 10	0	0
11 - 20	1	2,70
21 - 30	1	2,70
31 - 40	8	21,62
41 - 50	9	24,33
51 - 60	13	35,14
61 - 70	4	10,81
acima de 71	1	2,70
TOTAL	37	100

Como pode observar-se pela tabela 2, entre os pacientes que apresentaram surto reacional, tanto na forma tuberculóide como na dimorfa, nenhum pertencia à faixa etária de 0 a 10 anos. A maioria (81,09%) pertencia à faixa de 31 a 60 anos.

Os valores da medida clínica, em milímetros, bem como a avaliação histológica e baciloscópica das reações de Mitsuda dos pacientes do Grupo 1 e do Grupo 2, realizadas aos 30, 60, 90 e 120 dias, encontram-se, respectivamente, nas tabelas 3 e 4.

TABELA 3: RESULTADOS DA MEDIDA CLÍNICA EM MILÍMETROS, DA AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E DOS VALORES DA BACILOSCOPIA DA REAÇÃO DE MITSUDA AO LONGO DO TEMPO, EM DIAS, NOS PACIENTES DO GRUPO 1.

RM	CLÍNICA				HISTOLOGIA				BACILOSCOPIA			
	30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120
G1												
1	6,0	6,0	6,0	5,0	4d	4d	4d	4c	0	0	0	0
2	6,0	4,5	3,0	2,0	4d	4c	4c	4b	0	0	0	0
3	6,0	6,0	7,0	5,0	4c	4b	4c	4b	0	0	0	0
4	7,0	6,0	1,0	0,0	4c	4c	4b	4a	0	0	0	0
5	5,5	10,0	5,5	4,5	4b	4d	4c	4c	0	0	0	0
6	6,5	6,0	0,0	0,0	4d	4d	4c	1	2	0	0	0
7	5,0	3,5	0,0	0,0	4b	4b	1	1	0	0	0	0
8	6,5	3,5	2,0	2,5	4b	4a	4a	4a	2	0	1	0
9	4,5	5,0	2,0	2,0	4c	4c	1	1	2	0	1	0
10	4,5	3,0	0,0	0,0	4c	4a	1	1	1	0	0	0
11	6,5	4,5	3,0	2,0	4d	4d	4b	4a	3	0	0	0
12	5,0	4,5	2,0	2,0	4c	4b	4a	4b	1	0	0	1
13	7,0	6,5	6,5	5,0	4d	4c	4c	4c	0	0	0	0
14	8,0	6,0	5,0	4,5	4c	4c	4c	4c	0	0	0	0
15	7,0	6,0	4,5	3,5	4c	4c	4c	4c	0	0	0	0
16	7,0	5,0	2,0	1,0	4d	4b	4b	4b	0	0	0	0
17	9,0	8,0	7,0	5,0	4d	4d	4c	4c	0	0	0	0
18	7,5	5,0	1,0	1,0	4d	4c	4b	4a	0	0	1	0

RM: Reação de Mitsuda

G1: Grupo 1

TABELA 4 : RESULTADOS DA MEDIDA CLÍNICA EM MILÍMETROS, DA AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E DOS VALORES DA BACILOSCOPIA DA REAÇÃO DE MITSUDA AO LONGO DO TEMPO, EM DIAS, NOS PACIENTES DO GRUPO 2.

RM	CLÍNICA				HISTOLOGIA				BACILOSCOPIA			
	30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120
G2												
1	6,0	5,0	5,0	2,0	4d	4c	4b	1	2	0	0	0
2	3,0	2,0	0,0	0,0	1	2	1	1	0	2	0	0
3	4,5	3,0	0,0	0,0	4a	4a	1	1	3	2	0	0
4	0,0	3,0	0,0	0,0	4a	4b	1	4a	2	2	0	0
5	0,0	3,5	0,0	0,0	4a	4b	1	4a	2	2	2	1
6	6,5	5,0	0,0	0,0	4b	4c	4b	4a	2	1	0	0
7	5,0	4,5	0,0	0,0	4c	4d	4a	1	2	0	1	0
8	5,0	5,0	4,0	3,0	4b	4c	4b	4c	0	0	0	0
9	4,5	4,0	2,0	3,0	4a	4c	4b	4a	2	1	0	0
10	5,0	5,0	5,0	5,0	4c	4c	4c	4c	3	1	1	0
11	5,0	4,5	3,5	3,0	4b	4d	4d	4b	2	0	2	1
12	3,0	2,0	0,0	0,0	1	1	1	1	3	0	0	0
13	2,0	3,0	0,0	0,0	4a	4a	1	1	0	2	1	0
14	0,0	0,0	0,0	0,0	2	1	2	1	1	1	3	2
15	3,5	2,0	2,0	0,0	4a	4b	1	4a	1	1	0	2
16	5,0	4,5	2,0	0,0	4b	4b	4a	4a	3	2	2	1
17	3,0	0,0	0,0	0,0	4a	4a	4a	4a	3	3	2	1
18	3,5	3,0	2,0	2,0	4c	4b	4b	4a	0	2	3	3
19	0,0	0,0	0,0	0,0	1	1	4a	4a	0	0	0	3

RM: Reação de
Mitsuda G2: Grupo 2

Os resultados clínicos da reação de Mitsuda nos pacientes do Grupo 1, expressos na tabela 3, foram agrupados considerando-se a equivalência dos valores da reação em cruces e distribuidor de acordo com o número de pacientes e respectiva percentagem, na tabela 5.

TABELA 5: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DO GRUPO 1, DE ACORDO COM OS VALORES DAS MEDIDAS CLINICAS DA REAÇÃO DE MITSUDA EM CRUZES, EM CADA MOMENTO DE LEITURA.

MOMENTO	30d		60d		90d		120d	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
RM								
-	0	0	0	0	3	16,67	4	22,22
±	0	0	0	0	6	33,33	7	38,89
+	4	22,22	9	50	4	22,22	7	38,89
++	14	77,78	9	50	5	27,78	0	0
TOTAL	18	100	18	100	18	100	18	100

RM: Reação de Mitsuda

d: dias

As tabelas 3 e 5 mostram que 100% dos pacientes do grupo 1 apresentaram reação de Mitsuda positiva nos momentos das leituras de 30 e 60 dias. Aos 30 dias, os valores variaram de 4,5 a 9 mm de diâmetro, ou seja, entre positivo + (22,22%) e ++ (77,78%); aos 60 dias, entre 3 e 10 mm de diâmetro, ou seja, entre positivo + (50%) e ++ (50%).

A partir de 90 dias, uma parte dos pacientes começou a apresentar valores negativos (16,67%) e duvidosos

(33,33%), embora outra parte mantivesse ainda reação positiva (50%), tanto + (22,22%) como ++ (27,78%). Aos 120 dias, 22,22% apresentaram valores negativos, 38,89% apresentaram valores duvidosos e 38,89% apresentaram valores positivos +; não mais se observaram valores positivos ++.

Os resultados clínicos da reação de Mitsuda nos pacientes do Grupo 2, expressos na tabela 4, foram agrupados considerando-se a equivalência dos valores da reação em cruces e distribuídos de acordo com o número de pacientes e respectiva percentagem, na tabela 6.

TABELA 6: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DO GRUPO 2, DE ACORDO COM OS VALORES DAS MEDIDAS CLÍNICAS DA REAM) DE MITSUDA EM CRUZES, EM CADA MOMENTO DE LEITURA.

MOMENTO	30d		60d		90d		120d	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
RM								
-	4	21,05	3	15,79	11	57,90	13	68,42
+	1	5,26	3	15,79	4	21,05	2	10,53
+	12	63,16	13	68,42	4	21,05	4	21,05
++	2	10,53	0	0	0	0	0	0
TOTAL	19	100	19	100	19	100	19	100

RM: Reação de Mitsuda d: dias

As tabelas 4 e 6 mostram que no Grupo 2, aos 30 dias, 21,05% dos pacientes apresentaram valores negativos e 5,26% duvidosos, predominando valores positivos em 73,69% dos ca-

sos, sendo na grande maioria + (63,16%). Aos 60 dias, 68,42% mostraram reação de Mitsuda +. Aos 90 dias houve predominância de valores negativos (57,90%) em relação aos duvidosos (21,05%) e positivos + (21,05%). Na leitura de 120 dias houve também predominância de negativos (68,42%), mantendo-se a percentagem de positivos + (21,05%).

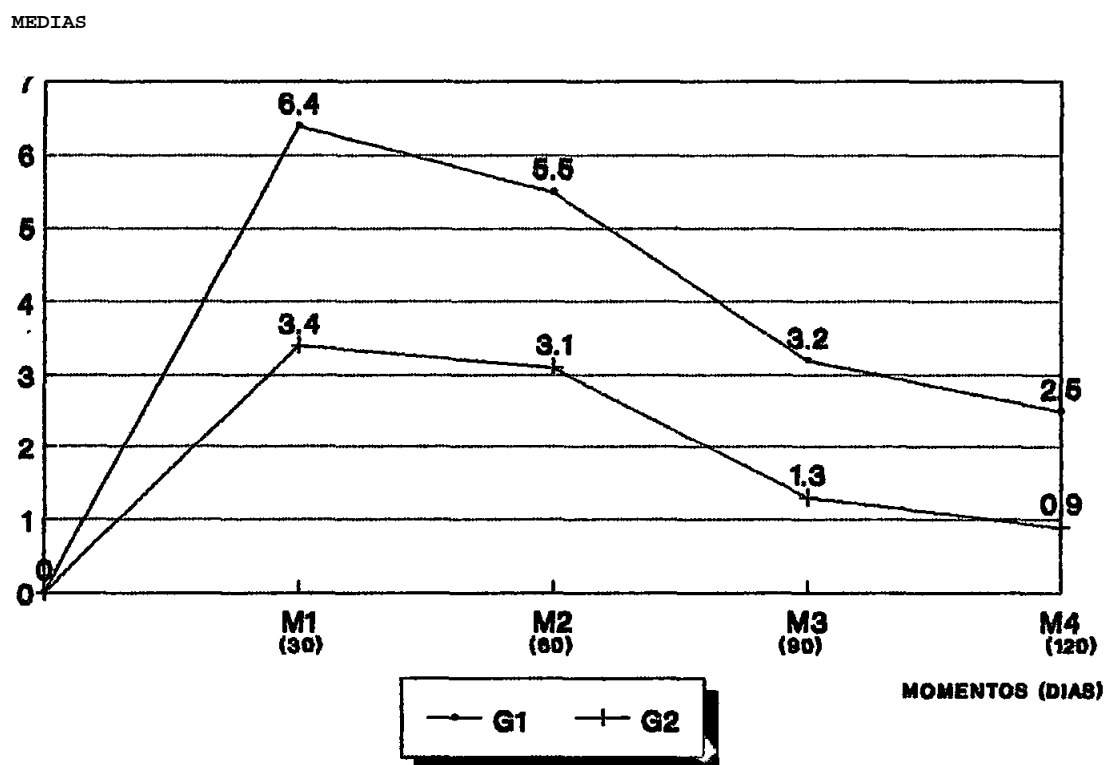
Os resultados da avaliação estatística dos valores clínicos da reação de Mitsuda nos Grupos 1 e 2 encontram-se na tabela 7 e as respectivas médias na figura 6.

TABELA 7: MÉDIA E DESVIO PADRÃO ($\bar{x} \pm s$), MEDIANA (Md) E PERCENTIS (P10 e P90), DOS RESULTADOS CLÍNICOS DA REAÇÃO DE MITSUDA, EM CADA GRUPO (G), NOS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO (M₁ a M₄).

G ₁	M ₁ (30d)	M ₂ (60d)	M ₃ (90d)	M ₄ (120d)
$\bar{x} \pm s$	6,4 ± 1,2	5,5 ± 1,7	3,2 ± 2,5	2,5 ± 1,9
Md	6,5	5,5	2,5	2,0
P ₁₀	5,0	3,5	0	0
P ₉₀	7,5	6,5	6,5	5,0
G ₂	M ₁ (30d)	M ₂ (60d)	M ₃ (90d)	M ₄ (120d)
$\bar{x} \pm s$	3,4 ± 2,1	3,1 ± 1,7	1,3 ± 1,8	0,9 ± 1,5
Md	3,5	3,0	0	0
P ₁₀	0	0	0	0
P ₉₀	5,0	5,0	4,0	3,0

d: dias

FIGURA 8: MEDIAS DOS RESULTADOS CLÍNICOS DA REAÇÃO DE MITSUDA, EM CADA MOMENTO, NOS GRUPOS 1 E 2.



Como pode-se observar na tabela 7, a media das medidas clínicas da reação de Mitsuda no Grupo 1 foi positiva ++ aos 30 e 60 dias (6,4 e 5,5 mm), positiva + aos 90 dias (3,2 mm), tornando-se duvidosa aos 120 dias (2,5 mm). Por outro lado, no Grupo 2, foi positiva + aos 30 e 60 dias (3,4 e 3,1 mm) e duvidosa aos 90 e 120 dias (1,3 e 0,9 mm).

Observa-se também, que, aos 30 dias, 80% dos indivíduos do Grupo 1 apresentaram valores clínicos da reação de Mitsuda compreendidos entre 5 e 7,5 mm, ou seja, Positivos ++, enquanto no Grupo 2 essa percentagem de indivíduos apresentou valores compreendidos entre 0 e 5 mm, ou seja, de negativos a positivos +.

Na tabela 8 estão expressos a análise estatística das hipóteses testadas e os respectivos comentários a respeito desses comportamentos nos grupos 1 e 2.

TABELA 8: ANÁLISE ESTATÍSTICA PARA RESULTADOS CLÍNICOS DA REAM) DE MITSUDA: HIPÓTESES TESTADAS, ESTATÍSTICAS CALCULADAS E COMENTÁRIOS.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIOS
1- Interação entre grupos e momentos	$F=2,56$ $0,05 < P < 0,10$	G_1 e G_2 apresentaram comportamento similar ao longo do tempo
2- Comparação entre G_1 e G_2	$F=18,83$ $p < 0,001$	No conjunto dos momentos $G_1 > G_2$
3- Efeito de momento de leitura	$F=61,40$ $p < 0,001$	No conjunto dos grupos existiu diminuição da variável com o aumento do tempo
4- Diferença entre os grupos em cada momento	Em M_1 : $t=5,214$; $p < 0,001$ Em M_2 : $t=4,290$; $p < 0,001$ Em M_3 : $t=2,601$; $p < 0,01$ Em M_4 : $t=2,694$; $p < 0,01$	$G_1 > G_2$ $G_1 > G_2$ $G_1 > G_2$ $G_1 > G_2$
5- Diferença entre momentos em cada grupo	Em G_1 : $F=64,26$ $p < 0,001$ Em G_2 : $F=33,15$ $p < 0,001$	$M_1 > M_2 > M_3 > M_4$ $(M_1=M_2) > M_3 > M_4$
6- Função discriminante linear	$F(x) = 0,8408x_1 + 0,4244x_2 - 0,5903x_3 + 0,6334x_4$ $F(x_1) = 7,38$ $F(x_2) = 3,98$ $PM = 5,68$	Taxa de erro de classificação: Em G_1 : $1/18 = 0,056$ (5,6%) Em G_2 : $6/19 = 0,316$ (31,6%)

G_1 e G_2 : Grupos 1 e 2

M_1 a M_4 : Momentos de avaliação.

Os resultados demonstram que os valores clínicos da reação de Mitsuda diminuíram com o tempo nos dois grupos e que os valores do Grupo 1 foram sempre maiores que os do Grupo 2.

Na tabela 9 encontram-se os resultados da avaliação histológica da reação de Mitsuda dos pacientes do Grupo 1, expressos na Tabela 3, relacionando-se número e percentagem de indivíduos com avaliação histológica negativa ou positiva, com suas respectivas gradações.

TABELA 9: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DO GRUPO 1, DE ACORDO COM O RESULTADO DA AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DA REAÇÃO DE MITSUDA E DO MOMENTO DA BIÓPSIA.

MOMENTO	30d		60d		90d		120d	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
HISTOLOGIA								
N	0	0	0	0	3	16,67	4	22,22
4a	0	0	2	11,11	2	11,11	4	22,22
4b	3	16,67	4	22,22	4	22,22	4	22,22
4c	7	38,89	7	38,89	8	44,44	6	33,34
4d	8	44,44	5	27,78	1	5,56	0	0
TOTAL	18	100	18	100	18	100	18	100

d: dias

As tabelas 3 e 9 evidenciam que aos 30 e 60 dias as reações de Mitsuda dos pacientes do grupo 1 foram sempre positivas histologicamente. Aos 30 dias a variação foi de 44,44% dos pacientes com reação 4d, 38,89% com reação 4c e 16,67% com reação 4b; aos 60 dias, observaram-se 27,78% dos pacientes com reação 4d,

38,79% com reação 4c, 22,22% com reação 4b e 11,11% com reação 4a.

Aos 90 dias, 16,67% dos pacientes apresentaram reação negativa, enquanto a grande maioria se manteve positiva (83,33%), sendo 5,56% com reação 4d, 44,44% com reação 4c, 22,22% com reação 4b e 11,11% com reação 4a.

Houve, portanto, uma nítida predominância de valores moderados e fortes, respectivamente, 4c e 4d, aos 30 (83,33%), 60 (66,67%) e 90 dias (50%) sobre os 4a e 4b, considerados como fraco-positivos. A predominância aos 120 dias passou a ser de valores fraco positivos (44,44%) sobre moderados (33,34%) (figuras 7 a 10).

Na tabela 10 apresentam-se os resultados da avaliação histológica da reação de Mitsuda nos pacientes do Grupo 2, expressos na Tabela 4, relacionando-se número e percentagem de indivíduos com avaliação histológica negativa ou positiva, com suas respectivas gradações.

TABELA 10: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DO GRUPO 2, DE ACORDO COM O RESULTADO DA AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DA REAM) DE MITSUDA E DO MOMENTO DA BIÓPSIA.

MOMENTO	30d		60d		90d		120d	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
HISTOLOGIA								
N	4	21.05	4	21.05	8	42.11	7	36.85
4a	7	36.85	3	15.79	4	21.05	9	47.37
4b	4	21.05	5	26.32	5	26.32	1	5.26
4c	3	15.79	5	26.32	1	5.26	2	10.52
4d	1	5.26	2	10.52	1	5.26	0	0
TOTAL	19	100	19	100	19	100	19	100

d: dias

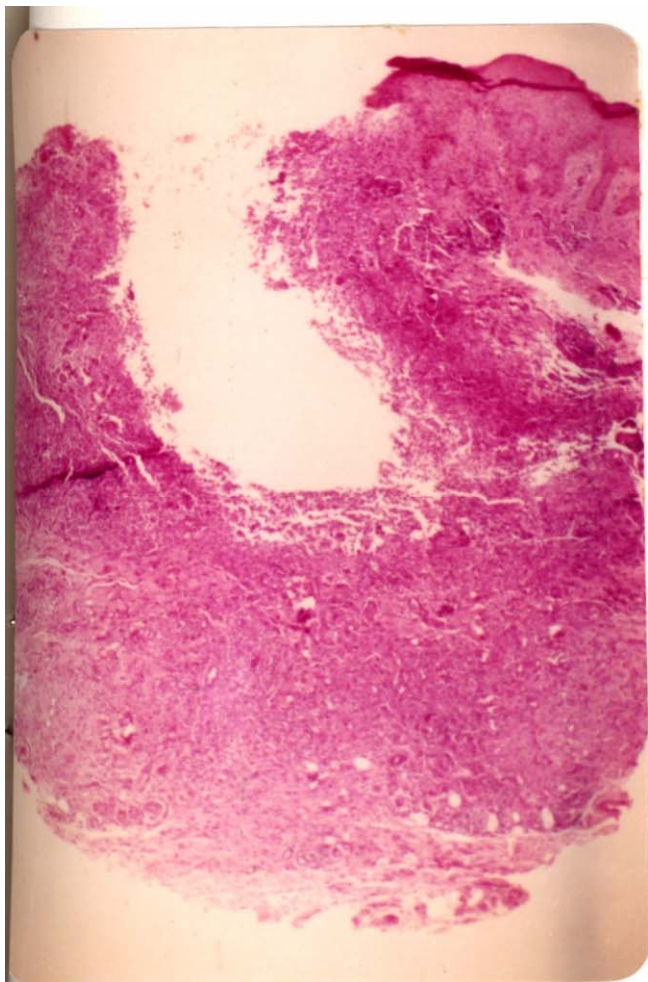


Fig. 7: Grupo 1, caso n° 18: reação de Mitsuda de 30 dias: reação granulomatosa tuberculóide extensa com necrose central. Classificação: 4d. Hematoxilina-Eosina aumento original: 10x.

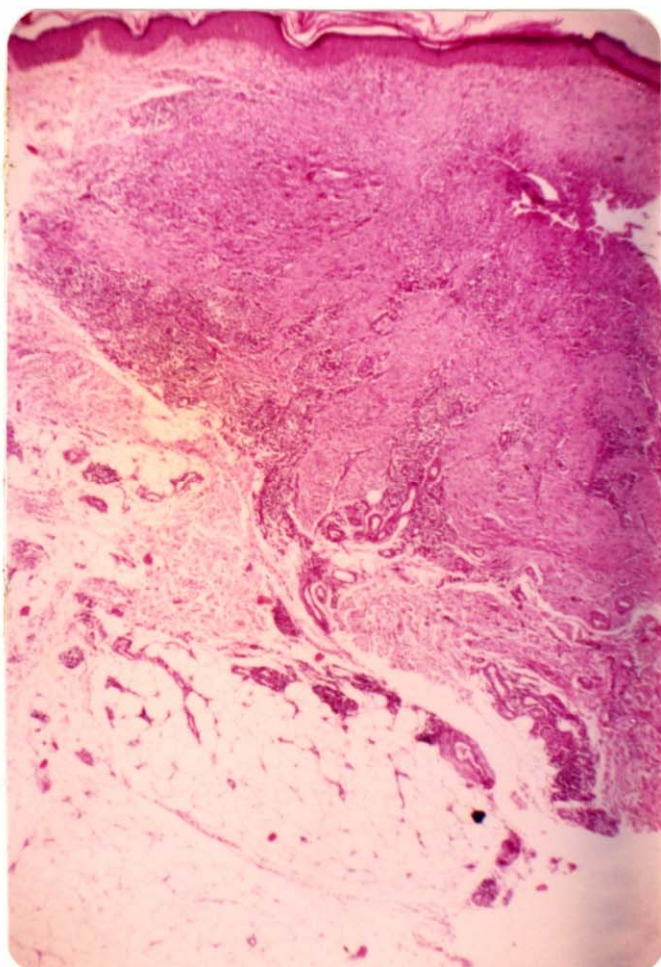


Fig. 8: Grupo 1, caso n° 18: reação de Mitsuda de 60 dias: reação granulomatosa tuberculóide extensa com necrose central. Classificação: 4c. Hematoxilina-Eosina - aumento original: 10x

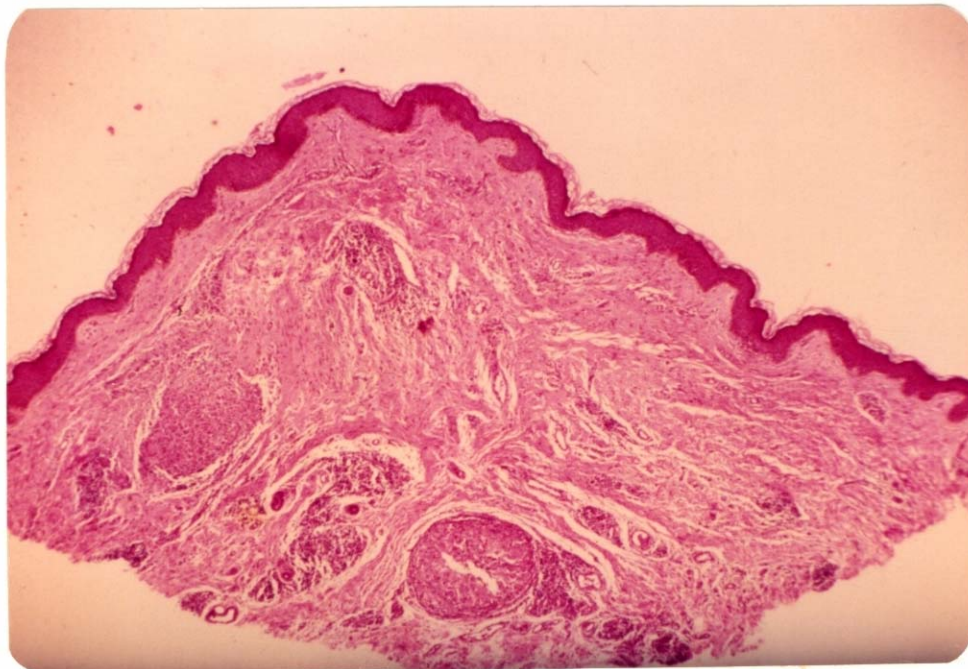


Fig. 9: Grupo 1, caso n2 18: reação de Mitsuda de 90 dias: vários focos de reação inflamatória crônica granulomatosa tuberculóide; proliferação fibroblástica entre os focos. Classificação: 4b. Hematoxilina-Eosina - aumento original: 10x.

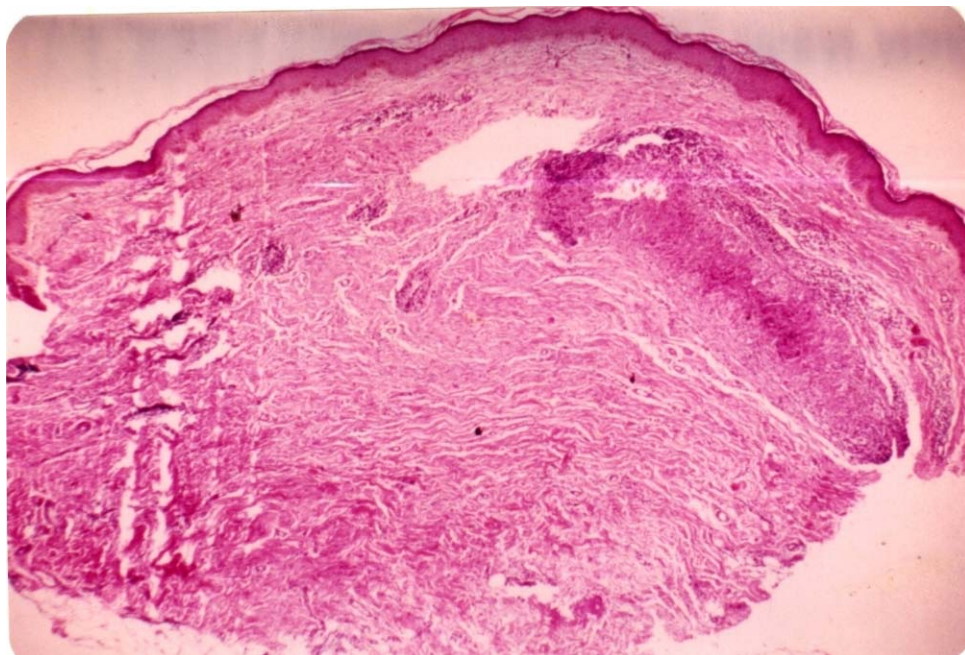


Fig. 10: Grupo 1, caso n2 18: reação de Mitsuda de 120 dias: reação crônica granulomatosa tuberculóide focal, área central de necrose fibrinóide. Classificação: 4a. Hematoxilina-Eosina - aumento original: 10x.

Nas tabelas 4 e 10, observa-se que aos 30 dias ocorreram valores negativos em 21,05% dos pacientes com predominância de valores positivos (78,95%), sendo 36,85% com reação 4a, 21,05% com 4b, 15,79% com 4c e apenas 5,26% apresentando reação 4d. Aos 60 dias, esses valores negativos e positivos se repetiram, sendo que 2 (10,53%) pacientes apresentaram valores 4d. Aos 90 dias observaram-se 42,11% com reação negativa e 57,89% com reação positiva; entre estes, um (5,26%) paciente ainda apresentou reação 4d e outro (5,26%) 4c. Aos 120 dias, 36,84% dos pacientes apresentaram reações negativas e 63,16% positivas, sendo que nenhum com reação 4d; apenas 10,52% apresentaram reação 4c.

Houve, portanto, uma nítida predominância de valores negativos e fraco-positivos (4a e 4b), respectivamente aos 30 (78,95%), 60 (63,16%), 90 (89,48%) e 120 dias (89,48%), sobre os valores considerados como moderados e forte-positivos (4c e 4d). Os valores 4d no Grupo 2 foram pouco freqüentes em todos os momentos.

Os resultados da avaliação estatística das observações histológicas da reação de Mitsuda nos grupos 1 e 2 encontram-se na Tabela 11.

TABELA 11: MEDIANA (Md) E PERCENTIS (P₁₀ e P₉₀) DOS RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES HISTOLÓGICAS DA REAÇÃO DE MITSUDA EM CADA GRUPO, NOS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO (M₁ a M₄).

G ₁	M ₁ (30d)	M ₂ (60d)	M ₃ (90d)	M ₄ (120d)
Md	4c	4c	4b-4c	4b
P ₁₀	4b	4b	N	N
P ₉₀	4d	4d	4c	4c
G ₂	M ₁ (30d)	M ₂ (60d)	M ₃ (90d)	M ₄ (120d)
Md	4a	4b	4a	4a
P ₁₀	N	N	N	N
P ₉₀	4c	4c	4b	4b

d: dias

Observa-se na tabela 11 que a mediana dos padrões histológicos das reações de Mitsuda no Grupo 1 foi sempre positiva, sendo moderada aos 30 e 60 dias, fraca-positiva a moderada aos 90 dias e fraca-positiva aos 120 dias. Por outro lado, no Grupo 2 também foi sempre positiva, mas com positividade fraca em todos os momentos. Observa-se também que 80% dos indivíduos do Grupo 1 apresentaram valores de positividade histológica entre 4b e 4d, enquanto no Grupo 2 estes valores variaram do negativo ao 4c.

Na tabela 12 encontram-se a análise estatística da avaliação histológica da reação de Mitsuda, as hipóteses testadas e os respectivos comentários.

TABELA 12: ANÁLISE ESTATÍSTICA PARA RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES HISTOLÓGICAS DA REAÇÃO DE MITSUDA: HIPÓTESES TESTADAS, ESTATÍSTICAS CALCULADAS E COMENTÁRIOS.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIOS
1-Comparação entre grupos (RM) em cada momento	Em M_1 : $U=39,5$; $p<0,001$ Em M_2 : $U=101,5$; $p<0,05$ Em M_3 : $U=99,0$; $p<0,05$ Em M_4 : $U=114,5$; $p>0,05$	$G_1 > G_2$ $G_1 > G_2$ $G_1 > G_2$ $G_1 = G_2$
2-Comparação entre momentos em cada grupo	Em G_1 : $X^2=20,367$; $p<0,001$ Em G_2 : $X^2=11,290$; $p<0,02$	$(M_1=M_2) > (M_3=M_4)$ $(M_1=M_2) > (M_3=M_4)$

G_1 e G_2 : Grupos 1 e 2

M_1 a Momentos de avaliação

RM: Reação de Mitsuda

Observa-se na que os resultados das avaliações histológicas da reação de Mitsuda apresentaram uma gradação maior no Grupo 1 que no Grupo 2 em todos os momentos, exceto aos 120 dias (M_4).

Em ambos os grupos, os valores histológicos permaneceram praticamente inalterados até os 60 dias, diminuindo de intensidade posteriormente.

A associação entre os resultados da reação de Mitsuda nos grupos 1 e 2, de acordo com o momento da avaliação, encontra-se nas tabelas 13 e 14, respectivamente.

TABELA 13: ASSOCIAÇÃO ENTRE RESULTADOS CLÍNICOS (EM CRUZES) E HISTOLÓGICOS DA REAÇÃO DE MITSUDA NOS PACIENTES DO GRUPO 1, DE ACORDO COM O MOMENTO DA AVALIAÇÃO.

CLÍNICA	HISTOLOGIA					TOTAL
	30 DIAS					
	N	4a	4b	4c	4d	
-	0	0	0	0	0	0
±	0	0	0	0	0	0
+	0	0	1	3	0	4
++	0	0	2	4	8	14
60 DIAS						
-	0	0	0	0	0	0
±	0	0	0	0	0	0
+	0	2	3	3	1	9
++	0	0	1	4	4	9
90 DIAS						
-	2	0	0	1	0	3
±	1	2	3	0	0	6
+	0	0	1	3	0	4
++	0	0	0	4	1	5
120 DIAS						
-	3	1	0	0	0	4
±	1	3	3	0	0	7
+	0	0	1	6	0	7
++	0	0	0	0	0	0

TABELA 14: ASSOCIAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS CLÍNICOS (EM CRUZES) E HISTOLÓGICOS DA REAÇÃO DE MITSUDA NOS PACIENTES DO GRUPO 2, DE ACORDO COM O MOMENTO DA AVALIAÇÃO.

CLÍNICA	HISTOLOGIA					TOTAL
	30 DIAS					
	N	4a	4b	4c	4d	
-	2	2	0	0	0	4
±	0	1	0	0	0	1
+	2	4	3	3	0	12
++	0	0	1	0	1	2
60 DIAS						
-	2	1	0	0	0	3
±	2	0	1	0	0	3
+	0	2	4	5	2	13
++	0	0	0	0	0	0
90 DIAS						
-	7	3	1	0	0	11
±	1	1	2	0	0	4
+	0	0	2	1	1	4
++	0	0	0	0	0	0
120 DIAS						
-	6	7	0	0	0	13
±	1	1	0	0	0	2
+	0	1	1	2	0	4
++	0	0	0	0	0	0

Na tabela 13 observa-se que, em todos os momentos, as reações de Mitsuda clinicamente positivas sempre corresponderam a reações histológicas positivas. Aos 90 e 120 dias, 2 pacientes, sendo um em cada momento (16,67% e 14,28%), apresentaram reação clínica duvidosa, igual a 2 mm de diâmetro e reação histológica negativa.

Em relação as reações clinicamente negativas, observa-se que 2 pacientes apresentaram reação histológica positiva, sendo um (33,33%) aos 90 dias e outro (25%) aos 120 dias.

Na tabela 14 observa-se que aos 30 dias, 2 pacientes (16,66%) apresentaram reação clínica positiva e reação histológica negativa. Aos 60 dias, 2 (66,67%) com resposta clínica duvidosa apresentaram reação histológica negativa, o mesmo ocorrendo em um paciente (25%) aos 90 dias e em outro (50%) aos 120 dias.

Em relação às reações clinicamente negativas observa-se que apresentaram reação histológica positiva: 2 pacientes (50%) na leitura de 30 dias, um (33,33%) na de 60 dias, 4 (36,36%) na de 90 dias e 7 (53,85%) aos 120 dias.

Assim, quanto às reações positivas + e ++, nos dois grupos, houve correspondência histológica positiva em 93,75% dos casos aos 30 dias e em 100% dos casos aos 60, 90 e 120 dias. Em relação às reações clínicas duvidosas, aos 30 dias apenas um paciente apresentou reação histológica positiva; aos 60, 90 e 120 dias, observaram-se 33,33%, 80% e 77,78% de positividade, respectivamente.

Por outro lado, em relação aos resultados negativos 4 leitura clínica da reação de Mitsuda, observa-se nos dois grupos, que aos 30, 60, 90 e 120 dias, respectivamente, 50%, 33,33%, 35,71% e 47,05% dos pacientes apresentaram reação histológica positiva.

Levando-se em conta os resultados de ambos os grupos em todos os momentos, observa-se que houve correspondência entre os resultados clínicos e as reações histológicas positivas em 97,70% dos casos. Quanto às reações clínicas duvidosas, houve correspondência de resultados positivos em 73,91% dos casos. Em relação às reações clinicamente negativas, houve correspondência histológica em 59,89% dos casos.

Em relação a medida clínica e intensidade da resposta histológica da reação de Mitsuda, observa-se nas tabelas

13 e 14 que aos 30, 60 e 90 dias os resultados clínicos positivos ++ corresponderam à histologia positiva moderada ou forte em 81,25%, 88,89% e 100%, respectivamente. Quanto aos resultados clínicos positivos +, aos 30 e 60 dias, houve correspondência de resposta histológica fraca positiva em 50% dos casos; aos 90 e 120 dias, em 37,50% e em 27,27%, respectivamente. Apenas um paciente do Grupo 2 apresentou reação clínica duvidosa aos 30 dias, o que correspondeu, histologicamente, à reação fraca positiva.

Estatisticamente, houve correlação significativa ($p < 0.01$) entre os resultados clínicos e histológicos da reação de Mitsuda em todos os momentos, com coeficiente de correlação de postos entre estas variáveis igual a 0,77, 0,78, 0,75 e 0,77, respectivamente aos 30, 60, 90 e 120 dias.

A presença ou ausência de bacilos nas reações de Mitsuda do Grupo 1, expressas na tabela 3, estão agrupadas de acordo com o número e a percentagem de pacientes e com o momento da realização da biópsia, como se observa na tabela 15.

TABELA 15: BACILOSCOPIA DAS REAÇÕES DE MITSUDA NOS PACIENTES DO GRUPO 1, DE ACORDO COM O MOMENTO DA BIÓPSIA.

MOMENTO	30d		60d		90d		120d	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
BACILOSCOPIA								
negativa	12	66,67	18	100	15	83,33	17	94,44
+	2	11,11	0	0	3	16,67	1	5,56
++	3	16,67	0	0	0	0	0	0
+++	1	5,55	0	0	0	0	0	0
Total	18	100	18	100	18	100	18	100

d: dias

Quanto á baciloscopia da reação de Mitsuda nos pacientes do Grupo 1, observa-se nas tabelas 3 e 15 que, aos 30 dias, houve ausência de bacilos em 66,67% dos pacientes e presença em 33,33%, presença esta que variou de + a +++. Aos 60 dias não se observaram bacilos em 100% dos casos mas, aos 90 dias houve negatividade em 83,33% e positividade em 16,67%, todos com +. Aos 120 dias a negatividade ocorreu em 94,44% dos casos e a positividade em 5,56%, ou seja, em apenas um paciente, cuja baciloscopia foi +.

A presença ou ausência de bacilos nas reações de Mitsuda do Grupo 2, expressas na tabela 4, estão agrupadas na tabela 16, de acordo com o número e a percentagem de pacientes e com o momento da realização da biópsia.

TABELA 16: BACILOSCOPIA DA REAL O DE MITSUDA NOS PACIENTES DO GRUPO 2, DE ACORDO COM O MOMENTO DA BIÓPSIA.

MOMENTO	30d		60d		90d		120d	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
BACILOSCOPIA								
Negativa	5	26,31	6	31,58	10	52,63	11	57,89
+	2	10,53	5	26,32	3	15,79	4	21,05
++	7	36,84	7	36,84	4	21,05	2	10,53
+++	5	26,32	1	5,26	2	10,53	2	10,53
Total	19	100	19	100	19	100	19	100

d=dias

Observa-se nas tabelas 4 e 16 que, aos 30 dias, houve ausência de bacilos em 26,31% dos pacientes e presença em 73,69%, presença esta que variou de + a +++. Aos 60, 90 e 120 dias

houve, respectivamente, 68,42%, 47,37% e 42,11% de positividade bacilar.

Os resultados da avaliação estatística da baciloscopia da reação de Mitsuda encontram-se na Tabela 17.

TABELA 17: MEDIANA (Md) E PERCENTIS (P_{10} e P_{90}) DOS RESULTADOS DA BACILOSCOPIA DA REAM] DE MITSUDA EM CADA GRUPO, NOS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO (M_1 a M_4).

GRUPO 1	M_1	M_2	M_3	M_4
Md	0	0	0	0
P_{10}	0	0	0	0
P_{90}	2	0	1	0

GRUPO 2	M_1	M_2	M_3	M_4
Md	2	1	0	0
P_{10}	0	0	0	0
P_{90}	3	2	2	2

Observa-se que a mediana da baciloscopia nos pacientes do Grupo 1 foi zero, indicando ausência de bacilos em todos os momentos, enquanto no Grupo 2 ela teve valores variáveis, indicando presença de bacilos até 60 dias.

Na tabela 18 encontram-se a análise estatística da baciloscopia da reação de Mitsuda, as hipóteses testadas, bem como os respectivos comentários.

TABELA 18: ANÁLISE ESTATÍSTICA PARA RESULTADOS DA BACILOSCOPIA DA REAM) DE MITSUDA. HIPÓTESES TESTADAS, ESTATÍSTICAS CALCULADAS E COMENTÁRIOS.

HIPÓTESES	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIO
1-Comparação entre grupos (reação de Mitsuda) em cada momento	Em M_1 : $U=90,0$; $p<0,05$ Em M_2 : $U=54,0$; $p<0,001$ Em M_3 : $U=109,5$; $0,05<p<0,10$ Em M_4 : $U=106,5$; $p=0,05$	$G_1 < G_2$ $G_1 < G_2$ $G_1 < G_2$ $G_1 < G_2$
2-Comparação entre momentos em cada grupo	Em G_1 : $X^2=3,267$; $p>0,30$ Em G_2 : $X^2=7,026$; $0,05<p<0,10$	$M_1=M_2=M_3=M_4$ Tendência a diminuir com o tempo

G_1 e G_2 : Grupos 1 e 2

M_1 a M_4 : Momentos de avaliação

Observa-se que a baciloscopia foi menor no Grupo 1 que no Grupo 2, em todos os momentos. Não houve diferença entre os momentos no Grupo 1. No Grupo 2 observou-se tendência à diminuição de bacilos com o tempo.

Alguns pacientes do Grupo 1 mantiveram uma positividade clínica e histológica por mais tempo que outros, embora houvesse uma diminuição na intensidade com o passar do tempo (tabela 3). Assim, observou-se que 7 pacientes mantiveram-se clínica e histologicamente positivos até os 120 dias, todos com baciloscopia negativa. Em 2 pacientes que apresentaram positividade clínica até os 90 dias e que a histologia foi positiva até os 120 dias, um não apresentou bacilos desde o início e o outro apresentou +++ aos 30 dias. Até os 60 dias 9 pacientes apresentaram positividade clínica, sendo que destes, apenas 2 apresentaram histologia positiva até os 120 dias e baciloscopia negativa; 3 apresentaram histologia positiva até 120 dias e baciloscopia positiva; um paciente apresentou histologia positiva até os 90 dias e baciloscopia posi-

tiver aos 30 dias; outros 2 apresentaram histologia positiva até os 60 dias, ambos com baciloscopia positiva.

No Grupo 2 alguns pacientes mantiveram também uma positividade até aos 120 dias, principalmente a histológica, em geral de fraca intensidade, correspondendo sempre à baciloscopia positiva, exceto em um caso, que por sua vez, apresentou histologia moderada aos 120 dias.

5 D I S C U S S Ã O

Em relação à casuística do presente trabalho, é necessário ressaltar a grande dificuldade que se tem em reunir pacientes portadores de hanseníase, para estudo. A seleção de 37 pacientes só foi possível a partir da convocação de 104 hansenianos, previamente classificados como tuberculóides reacionais ou dimorfos reacionais e após grande esforço, inclusive por parte do Serviço Social Médico do hospital.

A percentagem de resposta obtida (51,92%) pode estar relacionada a fatores como distância, tendo em vista o fato do Hospital Lauro de Souza Lima, Bauru, SP, ser centro de referência para hanseníase; a eventuais dificuldades sócio-econômicas, de locomoção e de mobilização dos afazeres regulares dos pacientes.

Dos 54 pacientes que compareceram, os 37 representaram 68,52%, sendo que esses mesmos motivos podem ter contribuído para a não concordância na participação de 3 (5,56%) deles e para a evasão de 14 (25,92%); estes, mesmo contactados por mais de uma vez, justificaram-se alegando dificuldades em comparecer conforme o combinado.

Quanto à faixa etária, a hanseníase não é muito freqüente na infância, variando sua incidência com a área geográfica. Na Índia e Hawaii, a incidência em idades inferiores a 20 anos é alta, enquanto na África quase não se encontra hanseníase na infância (OPROMOLLA, 1981b). Em áreas altamente endêmicas, de uma maneira geral, a incidência apresenta um pico na faixa etária de 10 a 14 anos; depois há uma queda para novamente então, aumentar na faixa de 30 a 60 anos, permanecendo estável em um nível bastante superior ao inicial (NOORDEEN, 1985). No Brasil, a ocorrência de casos de hanseníase na faixa etária de zero a 14 anos, em 1988, foi igual a 9,7% (OLIVEIRA E MOTTA, 1990).

Os dados da literatura referentes à idade de pacientes tuberculóides e dimorfos reacionais são escassos. WADE

(1934) referiu que um dos pacientes por ele observado tinha 18 anos de idade e SCHUJMAN (1936), em 7 casos tuberculóides reacionais, referiu idade média dos pacientes em torno de 40 anos. MIGUEZ ALONSO (1966), estudando 35 pacientes dimorfos, relatou que 4 apresentaram surtos reacionais. Entre estes, um encontrava-se na faixa etária compreendida entre 11 e 20 anos, um entre 21 e 30 anos e os outros 2, na faixa acima de 31 anos.

Na presente casuística foi observado apenas um paciente na faixa etária de 11 a 20 anos e outro na de 21 a 30 anos. A grande maioria (81,09%) pertencia à faixa etária de 31 a 60 anos, o que está de acordo com os poucos dados da literatura.

Neste trabalho não se observou diferença de incidência em relação ao sexo dos pacientes. No entanto, considerando-se os grupos separadamente, entre os pacientes do grupo tuberculóide reacional houve predominância do sexo feminino (72,22%), enquanto entre os do grupo dimorfo reacional a predominância foi do sexo masculino (68,42%). Torna-se difícil a comparação destes dados com os da literatura não só pela escassez dos mesmos, mas também pelo tipo de seleção dos pacientes aqui referidos. Segundo NOORDEEN (1985), embora a hanseníase afete ambos os sexos, na maior parte do mundo ela é mais freqüente em homens que em mulheres, na proporção de 2:1. Em algumas áreas, como na África, há ocorrência semelhante entre os sexos. No Brasil, os dados referentes à distribuição da hanseníase de acordo com o sexo estio relacionados à forma clínica, mostrando que, em geral, a proporção de homens/mulheres no tipo virchowiano varia de 2:1 a 3:1, sendo praticamente 1:1 no tipo tuberculóide (OLIVEIRA & MOTTA, 1990).

Em relação às formas tuberculóides reacionais e dimorfos reacionais, os dados da literatura não fazem referência explícita à proporção homens/mulheres. SCHUJMAN (1936) não observou diferença entre os pacientes com características reacionais por ele estudados. BUNGELER & FERNANDEZ (1940_b) estudaram histologicamente 6 pacientes tuberculóides reacionais, sendo que 4 eram

do sexo masculino e 2 do sexo feminino. Entre os pacientes tuberculóides reacionais que apresentaram recidiva do surto reacional examinados por SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS (1947), cerca de 40% eram do sexo feminino. MIGUEZ ALONSO (1966), estudando 35 pacientes dimorfos, descreveu 4 como tendo apresentado surto reacional, todos do sexo masculino. Dessa forma, os resultados aqui observados não mostram semelhança com os acima referidos.

Quanto à reação de Mitsuda, segundo estudos bem estabelecidos, esta apresenta sinais clínicos de positividade na primeira semana após a aplicação do antígeno, demonstrada por uma infiltração eritematosa, que atinge sua intensidade máxima entre a terceira e quarta semanas. Histologicamente, caracteriza-se pela presença de reação granulomatosa tuberculóide, podendo apresentar também necrose, ulceração e áreas de fibrose; a baciloscopia é, em geral, negativa ou discretamente positiva, principalmente em área de necrose (NOLASCO, 1940; HADLER, 1953, 1956; ANDRADE, 1962; RIDLEY & JOPLING, 1966; PETRI, 1982; MICHALANY & MICHALANY, 1983, 1988). No entanto, alguns autores relatam casos em que não há correspondência entre a clínica e a histologia, sugerindo que a avaliação clínica deva ser acompanhada da histológica, principalmente nos casos considerados duvidosos ou de positividade clínica fraca (NOLASCO, 1940; ANDRADE, 1962; BECHELLI et alii, 1959; AZULAY et alii, 1960; THOMAS et alii, 1980).

Portanto, o critério utilizado para a análise histológica da reação de Mitsuda visou ao encontro do granuloma tuberculóide que, por sua vez, está relacionado à positividade da reação e, conseqüentemente, à resistência efetiva ao *Mycobacterium leprae*. Segundo noção bem estabelecida em patologia geral, a formação do granuloma de células epitelióides ou granuloma tuberculóide, nas doenças infecciosas, caracteriza resistência ao agente etiológico (BUNGELER & FERNADEZ, 1940a; HADLER, 1953; MOTTA, 1977; MICHALANY & MICHALANY, 1988).

Alguns autores (PETRI, 1982; MICHALANY & MICHALANY, 1983) relacionam as variações na composição e distribuição celular da reação granulomatosa com diferentes graus de resistência do indivíduo. Segundo FLEURY (no prelo), a análise do granuloma tuberculóide como um todo pode ser um parâmetro importante para a avaliação da resistência; no entanto, esse critério de valorização de variações no componente celular do granuloma pode ser muito relativo, levando-se em consideração que os elementos constituintes do mesmo são escassos, ou seja, a célula epitelióide, os linfócitos e as células gigantes. Alterações destes parâmetros podem não ser suficientemente detectadas a ponto de se atribuírem diferentes graus de resistência de acordo com suas características.

Com isso, pode-se aceitar a formação do granuloma tuberculóide como evidência de resistência, compatível com reação de Mitsuda histologicamente positiva e, segundo FLEURY (no prelo), qualquer que seja a composição ou distribuição dos elementos do granuloma.

Esta postura encontra respaldo na patologia da hanseníase. Assim, se forem comparados os granulomas de pacientes com lesões tuberculóides e dimorfas tórpidas, verifica-se que as características morfológicas das células nos granulomas não mostram diferenças importantes, da mesma forma quando consideradas as lesões tuberculóides e dimorfas reacionais (RIDLEY, 1987). No entanto, há diferenças evidentes no que tange às características clínicas, baciloscópicas e evolutivas entre estas manifestações da hanseníase.

A avaliação da fração da derme ocupada pelo granuloma, noção introduzida por RIDLEY (1977), poderia servir como um critério comparativo com a clínica, tendo em vista que é de se esperar que exista uma relação muito estreita entre o valor desta fração e as medidas clínicas da endureção observada na reação de Mitsuda.

Este critério foi adaptado para a reação de Mitsuda por FLEURY* e tem sido utilizado em vários trabalhos (LASTÓRIA, 1984; FLEURY, 1987; ARRUDA, 1989).

De fato, observou-se que aos 30 dias 81,25% dos pacientes com reação de Mitsuda clinicamente positiva ++ apresentaram reação histológica classificada como moderada ou forte positiva, baseada no encontro de frações entre 0,5 e 0,75 e maiores que 0,75 da derme ocupadas pelo granuloma. Por outro lado, as reações clinicamente positivas + apresentaram histologia classificada como fraca positiva em 50,15% dos casos, valores relacionados às frações da derme ocupadas pelo granuloma menores que 0,5.

Ainda em relação á reação de Mitsuda, consideramos a avaliação baciloscópica um parâmetro de grande valor, com base em duas constatações referidas na literatura. A primeira é a noção de lise e velocidade de lise bacilar (BEIGUELMAN, 1967, 1972; BARBIERI & CORREA, 1967; OPROMOLLA & FLEURY, 1978). Assim, em dois granulomas com a mesma idade, aquele que mostra bacilos no interior de macrófagos indiferenciados e ou em células epitelióides, provavelmente possui uma velocidade de lise menor e, portanto, uma menor resistência do que aquele em que bacilos não são observados, ou o são em número menor. Por outro lado, sabemos também que, em lesões cutâneas da hanseníase, o único critério de diferenciação entre lesões tuberculóides e lesões dimorfas é, em alguns casos, a presença de bacilos em macrófagos nestas últimas (RIDLEY, 1987). Acreditamos, então, com base nessas observações e em trabalho de CONVIT et alii (1972) que, entre duas reações de Mitsuda que demonstram granulomas tuberculóides, a de menor resistência será aquela que apresentar maior número de bacilos em macrófagos e células epitelióides e vice-versa.

* FLEURY; R.N. - Médico patologista do Hospital Lauro de Souza Lima.

Não havendo formação de granuloma tuberculóide, considera-se a reação de Mitsuda histologicamente negativa. Os padrões histológicos de negatividade, no entanto, não são uniformes. Algumas reações negativas mostram apenas focos inflamatórios linfo-histiocitários perivasculares discretos e baciloscopia negativa. Outras, com ou sem estes focos, mostram na derme proliferação histiocitária entre os feixes de colágeno, onde os macrófagos albergam grande número de bacilos. Em outras reações, estes macrófagos apresentam-se fusiformes ou poligonais, com citoplasma mais abundante, por vezes multinucleados e dispostos em grupamentos que dissociam o colágeno, lembrando, segundo alguns autores (REYES, 1968; ARRUDA, 1989), o quadro multifocal do granuloma anular. Não há formação de células epitelióides nem de granuloma tuberculóide e, em geral, a baciloscopia é elevada. A gradação entre estes três padrões, respectivamente em 1, 2 e 3, alicerça-se em conceitos da imunidade celular. Assim, o grau 1 poderia corresponder a reações em que o macrófago mostra incapacidade de estimular os linfócitos a liberarem o fator de inibição da mobilidade macro-fágica e, assim, fagocitariam os bacilos e, como células migrantes, deixariam a área provavelmente por via linfática (GAAFAR & TURK, 1970; HAUGEN & CLOSS, 1975). No grau 2, a permanência de macrófagos com bacilos no local sugere um grau mais efetivo de resposta imune celular e no grau 3, uma grau maior ainda, que permitiria maior afluxo e fixação dos macrófagos sem haver, no entanto, capacidade de lise que permitisse transformação epitelióide.

Outro elemento que pode ser considerado na reação de Mitsuda é a presença de necrose. SCHUJMAN (1936) observou presença de necrose em reações de Mitsuda fortemente positivas. Outros autores também fazem relatos da observação desse fato (HADLER, 1953, 1956; PETRI, 1982; MICHALANY & MICHALANY, 1983; LASTÓRIA et al, 1985). MICHALANY & MICHALANY (1983) observaram a ocorrência de necrose em 54% dos casos e consideraram-na uma intercorrência inespecífica na reação de Mitsuda positiva, ocasionada pela inoculação do antígeno, já que deixou de ocorrer em 46% dos casos.

Na presente casuística, na avaliação da reação de Mitsuda aos 30 dias, houve ocorrência de necrose em 44,44% dos casos do grupo tuberculóide reacional e relacionada aos graus histológicos mais intensos (4c e 4d). Entre as reações classificadas como 4c, ocorreu em 28,50% dos casos e, entre as 4d, em 62,50%.

No grupo dimorfo reacional, onde as reações fracamente positivas predominaram (4a e 4b), não se observou a presença de necrose. Assim, de acordo com estes resultados, pode-se considerar que a ocorrência de necrose relacionou-se com reação de Mitsuda histologicamente positiva e que quanto maior a intensidade da reação, mais freqüente sua ocorrência.

Em relação aos resultados clínicos e histológicos da reação de Mitsuda, aceita-se, de modo geral, que as reações clínicas fortemente positivas e as negativas apresentem correlação histológica (BECHELLI et all, 1959; THOMAS et all, 1980; PETRI, 1982; LASTÓRIA et all, 1985). Entretanto, alguns trabalhos mostram discordância em grau variável entre esses parâmetros. NOLASCO (1940) exprimiu sua preocupação em relação aos resultados clinicamente positivos +, dizendo que deveriam ser vistos com cautela, pois poderiam representar apenas uma resposta não específica e ser na realidade, falsamente positivos. BECHELLI et all (1959) observaram, respectivamente, 25% e 12% de resultados histológicos negativos entre os clinicamente positivos + e ++. AZULAY et all (1960) também observaram 25% de negatividade histológica em reações positivas +.

Na discussão dos presentes resultados, parece importante salientar a observação de que houve correlação estatisticamente significativa entre a clínica e a histologia da reação de Mitsuda tanto aos 30 como aos 60, 90 e 120 dias.

Assim, no grupo tuberculóide reacional, verificou-se que aos 30 dias, as reações clinicamente positivas + e ++ corresponderam à histologia positiva em 100% dos casos (tabelas 3

e 13). No grupo dimorfo reacional esta correspondência ocorreu em 85,71%, isto é, em apenas 2 pacientes com reação clínica igual a 3 mm (positiva +) a histologia foi negativa (tabelas 4 e 14). Considerando-se, portanto, a positividade da reação nos dois grupos, verificou-se associação em 93,75% dos casos.

Em que pesem os 6,25% de discordância entre resultados clínicos e histológicos no grupo dimorfo reacional, ainda assim estes dados estão muito próximos dos observados por outros autores (SCHUJMAN, 1936; ANDRADE, 1962; THOMAS, 1980; PETRI, 1982; MICHALANY & MICHALANY, 1983; LASTÓRIA et al, 1985).

Verificou-se ainda, que aos 60, 90 e 120 dias, essa correspondência ocorreu em 100% dos casos em ambos os grupos (tabelas 13 e 14).

Portanto, considerando-se os resultados das reações Mitsuda independentemente da forma clínica da doença, no caso tuberculóide e dimorfa reacional, ou do momento da avaliação, entre 30 e 120 dias, observou-se associação quanto à positividade em 85 de 87 reações (97,70%). Estes resultados, embora sem termos de comparação na literatura, podem reforçar a idéia de que dificilmente uma reação clinicamente positiva, fraca ou forte, corresponderia a um quadro histológico negativo. Acreditamos, pois, que não se deva ter receio de valorizar uma reação de Mitsuda clinicamente positiva.

Quanto às reações clinicamente duvidosas, alguns autores têm referido haver correspondência histológica negativa em alguns casos e positiva em outros (BECHELLI et al, 1959; AZULAY et alii, 1960; THOMAS et al, 1980). Os resultados obtidos neste estudo não permitem uma avaliação desta resposta aos 30 dias, uma vez que ela não foi observada entre os pacientes tuberculóides reacionais (tabelas 3 e 13) e ocorreu em apenas um paciente do grupo dimorfo reacional, cuja histologia foi positiva fraca (tabelas 4 e 14).

Alguns autores têm referido o encontro de reações histologicamente positivas correspondendo a resultados clínicos negativos (BECHELLI et alii, 1959; PETRI, 1982; TRINDADE, 1987). Estes não foram observados aos 30 dias nos pacientes do grupo tuberculóide reacional (tabelas 3 e 13), ocorrendo em apenas 4 casos do grupo dimorfo reacional, cuja correspondência histológica foi de negatividade em 2 casos e de positividade em outros 2, ambos com graduação positiva fraca (tabelas 4 e 14).

Hipóteses têm sido aventadas para a interpretação da ocorrência de tal fato.

ALCHORNE (1974) sugeriu a possibilidade de que a mitsudina pudesse ser inoculada em um plano mais profundo, determinando o mascaramento da resposta macroscópica. Por outro lado, outros autores não encontram, em seus trabalhos, subsídios para esta alternativa (PETRI, 1982; ARRUDA, 1989). De maneira semelhante, neste trabalho utilizou-se metodologia padronizada de modo a procurar eliminar esse possível fator de interferência.

HADLER (1956) verificou que reações de Mitsuda realizadas em cobaias apresentavam-se clinicamente negativas e histologicamente positivas e que, quando esses animais eram vacinados com BCG, passavam a apresentar uma ampliação da resposta clínica. PETRI (1982), com base nesses estudos, sugeriu a possibilidade de que respostas clínicas positivas poderiam estar relacionadas à hipersensibilidade a outros antígenos micobacterianos que não o *Mycobacterium leprae*, o que não teria ocorrido ainda nos casos clinicamente negativos que apresentassem histologia positiva. Esta hipótese encontra apoio nas observações de que vacinações com BCG podem promover a "viragem" clínica da reação de Mitsuda (FERNANDEZ, 1939; ROSEMBERG, 1952; BROWN et alii, 1969; LASTÓRIA et alii, 1985). No entanto, não foi confirmada por ARRUDA (1989), que observou casos clinicamente negativos e histologicamente positivos, em reatores ao PPD. Considerou que a discrepância se deve ou a pequena extensão do granuloma ou a sua localização mais profunda

na derme. Esta situação também foi verificada nos resultados aqui apresentados, onde se observou que esses casos apresentaram granulomas de pequena extensão (<0,25) e mais profundamente localizados.

Observou-se, ainda, que 81,25% dos pacientes apresentando reação clínica positiva ++ mostraram histologia compatível com graus mais fortes de positividade (4c e 4d) aos 30 dias, não havendo correspondência em apenas 18,75% dos casos. Estes resultados são, portanto, diferentes dos descritos por outros autores (PETRI, 1982; MICHALANY & MICHALANY, 1983), que mostraram um grau maior de discordância. Talvez esta diferença possa ser explicada pela metodologia histológica empregada.

Quanto às reações clínicas positivas +, aos 30 dias observaram-se 37,50% de positividade histológica moderada ou forte, 50% de positividade fraca e 12,50% de negatividade. Entre os resultados moderados ou fortes, 85% foram observados no grupo tuberculóide reacional.

Assim sendo, houve correspondência entre os achados clínicos e histológicos da reação de Mitsuda, apesar de haver divergências quanto à gradação. Este fato reforça a observação de outros autores (THOMAS, 1980; PETRI, 1982; MICHALANY & MICHALANY, 1983) a respeito da importância de se realizar o estudo histológico da reação de Mitsuda visando uma melhor classificação da intensidade da mesma.

Em realidade, é possível que essas diferenças entre comportamentos clínico e histológico da reação de Mitsuda possam ser explicadas através de parâmetros morfológicos. Os dados do trabalho sugerem fortemente que as reações clínicas acima de 5,0 mm tenham sempre como substrato histológico reação granulomatosa tuberculóide, com extensão variável que, na maioria das vezes, determina a extensão da endureção clínica.

Endurações de diâmetros inferiores a 5,0 mm, de acordo com alguns autores, poderiam ter como substrato tanto granulomas tuberculóides como reações histiocitárias não tuberculóides e, portanto, serem negativas (NOLASCO, 1940; BECHELLI et alii, 1959; AZULAY et alii, 1960). As reações histiocitárias não tuberculóides poderiam, de modo compacto ou em distribuição esparsa, envolver segmento dérmico de extensão suficiente para mostrar uma enduração até 5 mm*, mas este fato não foi observado nos presentes resultados, exceto nos dois casos do grupo dimorfo reacional já citados. Neste sentido, é interessante observar que a pequena discrepância entre valores da reação de Mitsuda clínica e histológica ocorreu no grupo dimorfo, o que era de se esperar por que neste grupo são mais comuns as reações granulomatosas tuberculóides de pequena extensão, que clinicamente podem corresponder a negatividade ou dúvida, como também endurações clínicas que têm como substrato reações histiocitárias não tuberculóides e, portanto, negativas.

Entretanto, a correlação bem definida entre a clínica e a histologia reforçam o valor da leitura clínica da reação de Mitsuda, principalmente para os trabalhos de campo. Nos poucos casos porém, em que essa associação não foi observada, a histologia, em geral, definiu o seu comportamento. Este fato, associado à diferença na gradação das reações clínica e histológica, colocam claramente a importância do exame histológico.

Em relação aos resultados clínicos e histológicos do grupo tuberculóide reacional obtidos aos 30 dias (tabela 3 e 5), observou-se que foram positivos em 100X dos casos, fato descrito na literatura por muitos autores (SCHUJMAN, 1936; FERNADEZ, 1937; COCRHANE, 1940; LOWE & DHARMENDRA, 1942; OPROMOLLA & FLEURY, 1981_a; OPROMOLLA et alii, 1988).

* FLEURY, R.N. - Comunicação pessoal.

SOUZA CAMPOS (1940) considerou que a reação de Mitsuda nos pacientes tuberculóides reacionais poderia ser clinicamente negativa ou fraca positiva. Mais tarde, juntamente com SOUZA LIMA (1947), verificou uma grande variação nos resultados clínicos desta reação, encontrando valores negativos (22,34%), duvidosos (3,40%), positivos + (22,34%), positivos ++ (32,19%) e positivos +++ (19,31%). Outros autores referiram resultados negativos ao antígeno de Mitsuda (CHAUSSINAND, 1948; GATTI, 1948; BECHELLI & QUAGLIATO, 1953; QUAGLIATO, 1959). GARRIDO NEVES (1986) relatou 73,3% de resultados clínicos positivos e 26,70% de negativos e duvidosos entre os pacientes tuberculóides reacionais.

Nos resultados aqui referidos observou-se apenas a variação de positividade + e ++, sendo a grande maioria ++, representada histologicamente por gradação moderada e forte (tabelas 3 e 9). A média dos resultados situou-se em positividade moderada. Estes dados estão de acordo com os considerados por OPROMOLLA et alii (1988), que levaram em conta apenas os valores iguais ou maiores que 6,0 mm para essa forma de hanseníase. Pode-se dizer, ainda, que estes resultados aproximam muito o grupo tuberculóide reacional do pólo tuberculóide.

Por outro lado, no grupo dimorfo reacional (tabelas 4, 6 e 10), o número de reações positivas também foi elevado mas a grande maioria apresentou apenas positividade fraca. Contrariamente ao grupo tuberculóide reacional, observou-se aos 30 dias a presença de resultados negativos. A média dos valores das reações de Mitsuda nesse grupo situou-se no valor de positividade fraca, bastante inferior à do outro grupo.

Em 1940, COCHRANE referiu-se aos casos tuberculóides reacionais como sendo aqueles que apresentavam reação de Mitsuda positiva e salientou a importância da negatividade desta reação para a caracterização do grupo dimorfo. SOUZA LIMA E SOUZA CAMPOS (1947), ao observarem a variação dos resultados nos casos tuberculóides reacionais, admitiram que aqueles com reação negati-

va poderiam ser catalogados, na verdade, como dimorfos. Outros autores consideraram-na também negativa na forma dimorfa da doença, porém, admitiram a ocorrência de positividade, no máximo fraca, em alguns casos (SOUZA LIMA & MAURANO, 1949; CHAUSSINAND, 1948; CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 1953; SOUZA CAMPOS & RATH DE SOUZA, 1954; CHATTERJEE, 1958; BECHELLI & QUAGLIATO, 1960; OPRO-MOLLA & FLEURY, 1981_a; GARRIDO NEVES, 1986).

Chama a atenção, no presente estudo, o fato da maioria dos pacientes dimorfos reacionais terem apresentado positividade, se bem que fraca, com poucos resultados negativos. DHARMENDRA et alii (1948) observaram em 9 pacientes dimorfos, 7 com reação de Mitsuda positiva e 2 com reação duvidosa, concluindo que na fase reacional ela pode ser positiva, diminuindo para duvidosa ou negativa quando o paciente sai da fase ativa reacional.

COCHRANE (1940), SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS (1947) já consideravam que os pacientes apresentando reação de Mitsuda positiva deveriam ser os verdadeiros tuberculóides reacionais, mais resistentes e de evolução melhor. Os demais, com reação de Mitsuda negativa, seriam os dimorfos, menos resistentes e de evolução menos favorável. Tendo em vista esses fatos, os autores já admitiam a possibilidade da reação de Mitsuda separar os tuberculóides reacionais dos dimorfos.

Os resultados aqui descritos demonstraram nitidamente tal possibilidade. No grupo tuberculóide reacional houve uma positividade mais intensa na maior parte dos casos, enquanto no dimorfo reacional foi mais fraca, ocorrendo também resultados negativos.

Pode-se inferir, também, tendo em vista os resultados variados da reação de Mitsuda, a possibilidade de que haveria graus diferentes de resistência dentro de um mesmo grupo. Isto poderia ser particularmente verdadeiro se considerados os casos negativos e positivos do grupo dimorfo reacional e que possi-

velmente teriam uma evolução diferente se não tratados.

Desta forma, sugere-se que a reação de Mitsuda deva ser mais valorizada pois, através dela, torna-se possível uma melhor caracterização dos pacientes, inclusive quanto a sua evolução.

Alguns pacientes do grupo tuberculóide reacional mantiveram a positividade clínica e histológica da reação de Mitsuda por mais tempo que outros. Chama a atenção a observação de que nesse grupo de pacientes a positividade manteve-se em 100% dos casos quando a leitura foi realizada aos 60 dias e que apenas aos 90 dias começou-se a observar resultados negativos. No entanto, a maioria dos casos (77,78%) apresentou reação de Mitsuda histologicamente positiva até os 120 dias, sendo que destes, 42,86%, apresentaram gradarão 4c, 28,57% 4b e 28,57% 4a (tabelas 5 e 9). Entre os pacientes que apresentaram esse tipo de comportamento da positividade, 85,71% apresentaram reações 4d ou 4c aos 30 dias.

Estes resultados dão a idéia de que a reação de Mitsuda nos pacientes tuberculóides reacionais mantém-se clínica e histologicamente positiva até pelo menos 60 dias e que vai diminuindo lenta e progressivamente com o passar do tempo (tabela 12); as reações de maior intensidade (4d) são as que persistem por mais tempo.

No grupo dimorfo reacional observou-se também que a maioria dos casos (63,16%) manteve-se positiva até os 120 dias, predominando a graduação 4a (tabela 10). Portanto, este grupo também apresentou diminuição da intensidade da reação de Mitsuda com o passar do tempo (tabela 12), mas a reações seqüenciais atingiram valores menores de maneira mais rápida. Além disso, comparando-se os resultados das reações de Mitsuda nos dois grupos, observaram-se valores maiores para os pacientes do grupo tuberculóide reacional em todos os momentos de avaliação, havendo diferença significativa entre ambos, exceto histologicamente aos 120 dias.

A falta de dados na literatura a respeito de estudos seqüenciais da reação de Mitsuda a longo prazo em seres humanos, torna difícil a comparação dos presentes resultados, onde se observou persistência da positividade desta reação por tempo mais longo no grupo tuberculóide reacional e, mesmo dentro deste grupo, por tempo mais longo em alguns indivíduos que em outros. BECHELLI et alii (1963) realizaram a leitura clínica de uma mesma reação de Mitsuda em vários momentos, relatando que as reações positivas ao 212 dia mantinham-se positivas até o 352 dia. Porém, entre 52 reações positivas ++ e entre 18 positivas +++ aos 28 dias, só uma reação permaneceu positiva aos 60 dias.

Como descrito nas tabelas 3 e 4, obteve-se para as reações positivas ++ 100% de positividade aos 60 dias e, só então, aos 90 dias, a diminuição para 62,50% de positividade clínica, embora histologicamente tenham se mantido positivas em 100% dos casos. Aos 120 dias houve diminuição para 43,75% quanto à medida clínica e 87,50% para a histológica. Para as reações positivas + clínica e histologicamente, respectivamente, 85,71% e 100% permaneceram positivas até os 60 dias, positividade esta que diminuiu para 21,42% e 64,26% aos 90 dias e para 28,57% e 64,26% aos 120 dias.

Estes dados, portanto, diferem de maneira sensível dos encontrados por BECHELLI et alii (1963). Por outro lado, demonstram que histologicamente a reação permanece positiva por mais tempo que clinicamente, sugerindo que nas reações mais tardias, conforme o infiltrado vai diminuindo, aumenta-se a chance de não se detectar reação clínica. Tal fato sugere também a importância da avaliação histológica quando se trabalha com leituras da reação de Mitsuda em prazos mais longos. Pelo fato da permanência da positividade ter sido maior entre os pacientes tuberculóides reacionais, tanto em intensidade como na duração, e destes resultados terem sido observados em um grupo considerado como mais resistente, é possível que essa permanência de positividade por tempo maior possa significar maior resistência.

Sabe-se também que muitas reações de Mitsuda não deixam qualquer sinal após sua regressão, enquanto outras deixam cicatrizes atróficas* (CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 1953). A observação de que as reações de Mitsuda persistem por mais tempo no grupo tuberculóide reacional, o que parece estar relacionado às reações que apresentam maior intensidade e maior persistência da positividade, sugere a possibilidade de que as reações que desaparecem mais rapidamente sejam as que não deixam qualquer sinal e as que demoram mais a desaparecer sejam as que deixam cicatrizes. Infelizmente, esses fatos não puderam ser comprovados nos casos aqui descritos pela razão dos locais em que foram realizadas as reações terem sido biopsiados.

Um fato, a nosso ver importante, sobre a persistência da positividade em 100% dos casos até pelo menos 60 dias no grupo tuberculóide reacional é que esta informação poderia servir, de modo geral, para aqueles casos em que não foi possível realizar a leitura dentro do prazo recomendado, ou seja, ela poderia ser realizada mesmo após os 30 dias, especialmente quando positiva.

Quanto à presença de bacilos nas reações, ela foi mais freqüente, no conjunto, no grupo dimorfo reacional (tabelas 3, 4 e 18).

No entanto, analisando-se os casos separadamente, observa-se que há algumas discrepâncias, isto é, casos que apresentam baciloscopia positiva ou assumem valores maiores apenas nos períodos mais tardios.

Na reação de Mitsuda injetam-se bacilos mortos no interior da derme e provavelmente sua distribuição é bem menos uniforme do que nas lesões clínicas, onde há possivelmente proli-

* OPROMOLLA, D.V.A. - Comunicação pessoal.

feração bacilar com distribuição por via hematogênica. Esta falta de uniformidade de distribuição vai permitir que biópsias ora apontem uma área de maior concentração, ora deixem de atingir esta área. Assim, só em cortes seriados poder-se-ia ter uma visão mais correta da baciloscopia.

Este fato pode, também, levar a considerar que valores baciloscópicos entre zero e uma cruz devem ter quase o mesmo significado, tendo em vista que o encontro de raríssimos bacilos pode depender exclusivamente do acaso. Valores maiores tem significado e podem servir como um dos parâmetros para definir resistência.

Ainda em relação à presença dos bacilos na reação de Mitsuda, observou-se que, aos 30 dias, eles estavam ausentes em 66,67% dos casos do grupo tuberculóide reacional e presentes em 33,33% dos casos (tabelas 3 e 15), sendo que em 11,11% a quantidade foi considerada de apenas uma cruz. Considerando-se a negatividade ou a presença de raros bacilos como condição necessária para uma reação de Mitsuda positiva como a dos casos tuberculóides (SCHUJMAN, 1936; BECHELLI at alii, 1959; THOMAS at alii, 1980; PETRI, 1982), verifica-se que esta condição ocorreu em 77,78% dos casos.

Assim, sob este aspecto, considera-se que 77,78% dos pacientes tuberculóides reacionais realizam uma destruição bacilar dentro de 30 dias, podendo-se inferir que esses indivíduos apresentam resistência ao bacilo de Hansen semelhante á que ocorre nos tuberculóides tórpidos.

Em relação aos 22,22% de pacientes do grupo tuberculóide reacional com positividade bacilar aos 30 dias observou-se que houve destruição dos bacilos ao longo do tempo, como se verifica pela inspecção da tabela 3 e que, já aos 60 dias, todos apresentaram negatividade bacilar ou apenas a presença de raros bacilos.

No grupo dimorfo reacional (tabelas 4 e 16), a presença de bacilos aos 30 dias ocorreu em 73,69% dos casos. Quando se analisou a baciloscopia nos demais períodos observou-se apenas uma tendência a diminuição do número de bacilos com o tempo (tabela 18) e que, na realidade, apenas um (5,26%) paciente mostrou-se negativo em todos os momentos. Os demais, que não apresentaram bacilos aos 30 dias, o fizeram nos outros momentos, elevando, portanto, o número de pacientes que apresentavam bacilos para 94,74%.

Em alguns casos os bacilos injetados desapareceram já aos 30 dias e, em outros, eles estavam presentes neste período mas desapareceram posteriormente. Desta maneira, tudo faz crer que há um "clearance" bacilar, fato este que deve ser valorizado. Por outro lado, se em alguns casos os bacilos não foram destruídos com tanta rapidez mas diminuíram e desapareceram ao longo do tempo e, em outros, eles permaneceram, pode-se supor que haja diferentes velocidades de lise entre esses pacientes.

Comparando-se a baciloscopia entre os dois grupos, houve diferença significativa entre eles, sendo que a baciloscopia foi sempre menor no grupo tuberculóide reacional (tabela 18).

Estes resultados podem demonstrar uma menor capacidade de lise bacilar nos pacientes dimorfos reacionais. Assim, quanto à presença de bacilos na reação de Mitsuda, estes pacientes mostraram uma característica que parece ser semelhante ao que ocorre em pacientes virchowianos, onde há uma persistência maior dos bacilos por incapacidade em eliminá-los. Porém, alguns pacientes negativaram-se ao longo do tempo e, no geral, esse grupo mostrou uma tendência a diminuir a sua baciloscopia com o tempo, demonstrando, portanto, possuir também uma capacidade de lise.

Assim, observou-se claramente diferença na capacidade de destruição bacilar entre os dois grupos e, dentro de um mesmo grupo, uma velocidade de lise que pode ser diferente entre

indivíduos. Portanto, os resultados sugerem que pode haver diferenças de resistência entre esses dois grupos e graus de resistência diferentes em um mesmo grupo.

Em linhas gerais, os valores baciloscópicos mais elevados do grupo dimorfo reacional corresponderam a granulomas menos extensos ou a reações negativas. Sendo assim, pode-se inferir que "clearance" bacilar menor corresponde a reações granulomatosas menos extensas.

Analisando o grupo tuberculóide reacional (tabela 3) observou-se que, embora houvesse uma tendência a diminuição da positividade da reação de Mitsuda nos momentos mais tardios, a maioria dos casos permaneceu positivo até os 120 dias. É interessante notar que os valores mais intensos (4c e 4d) aos 120 dias, corresponderam àqueles casos em que a baciloscopia foi negativa desde o início; os valores menos intensos (4a) e negativos corresponderam àqueles em que a baciloscopia ainda era positiva aos 30 dias.

No grupo dimorfo reacional (tabela 4), de modo geral, manteve-se esta tendência, mas 2 casos mostraram valores 4c aos 120 dias. Em um deles a baciloscopia foi permanentemente negativa enquanto o outro apresentou baciloscopia inicial 3 cruces (+++), que diminuiu a zero aos 120 dias.

Há, pois, uma tendência geral de redução da reação histológica nos momentos mais tardios, acompanhada da diminuição progressiva dos bacilos.

Este tipo de comportamento poderia ser explicado admitindo-se que, à medida que os bacilos são eliminados, a reação inflamatória tende a reduzir de intensidade; porém, reações inicialmente muito intensas, pelo grau de agressão tecidual que induzem, se mantêm por mais tempo, mesmo que não se detecte o bacilo. É possível também que nos pacientes em que a lise bacilar é alta,

a destruição bacilar possa liberar antígenos bacilares que mantenham a reação. Por outro lado, nos casos em que esta destruição é baixa, a liberação de antígenos também deve ser baixa, não conseguindo manter a reação. HADLER (1953) verificou que a reação macroscópica presente no local da inoculação mantém-se enquanto os bacilos estão sendo lisados pelas células inflamatórias, em cujo processo há liberação contínua de produtos endobacilares. A partir do momento em que desaparecem os bacilos a reação regride prontamente.

Essas observações também poderiam explicar reações de Mitsuda clinicamente negativas que apresentam granulomas tuberculóides à histologia. Segundo a primeira hipótese, haveria uma agressão tecidual pouco intensa, suficiente para a formação do granuloma tuberculóide sem ser, no entanto, suficiente para promover expressão clínica. Segundo a outra, a baixa liberação de antígenos poderia ser suficiente apenas para a formação da reação histológica mas não para a clínica.

Esses fatos podem ocorrer na infecção natural e é possível que os granulomas possam continuar presentes após o clareamento bacilar.

Uma reação granulomatosa tuberculóide constitui-se em sinal de resistência sendo, no entanto, difícil de definir se diferentes extensões do granuloma representam diferentes graus de resistência. Com base nos presentes resultados pode-se sugerir que reações mais extensas correspondem a graus de resistência mais intensos, já que estas são as que demoram mais para desaparecer e as que mais se relacionam com baciloscopia negativa.

As formas tuberculóide reacional e dimorfa reacional da hanseníase podem ser muito parecidas clinicamente, de difícil diferenciação e, devido à terapêutica, pela ação da droga, não haveria muita condição de saber se os bacilos persistem por mais ou menos tempo nas lesões. Isto pode ser verificado através

da reação de Mitsuda, na qual se utilizam bacilos mortos, onde o clareamento dos mesmos provavelmente depende apenas da resposta imune celular do indivíduo. Assim, realizando-se nestes dois tipos de pacientes várias reações de Mitsuda em uma mesma época, mas com leituras em períodos diferentes, pode-se ter uma idéia daqueles casos em que os bacilos foram destruídos mais rapidamente ou daqueles em que foram mais persistentes.

A metodologia empregada neste trabalho demonstrou ser possível a diferenciação entre pacientes tuberculóides e dimorfos reacionais, separando-os quanto a sua resistência frente ao *Mycobacterium leprae*, verificada pela capacidade de eliminação dos bacilos mortos inoculados.

Do ponto de vista prático, este método poderia eventualmente ser utilizado naqueles casos cujas características clínicas sejam muito parecidas, de difícil diferenciação histopatológica e baciloscópica das lesões e que apresentem ainda reação de Mitsuda com valores limítrofes. Seria importante, também, saber entre esses pacientes, os que seriam lisadores ou não e se esta lise é mais ou menos intensa, com a finalidade de eventualmente definir seus prognósticos.

Os pacientes tuberculóides reacionais podem apresentar bacilos nas lesões durante o surto agudo e, por este fato, seriam considerados pacientes multibacilares, de acordo com os critérios da OMS (1982). Mas pelo fato de apresentarem reação de Mitsuda positiva e capacidade de lise bacilar, na verdade, deveriam ser considerados como paucibacilares, o que poderia abreviar o seu tratamento.

Em vista dos resultados obtidos a partir das análises clínica, histológica e baciloscópica das reações de Mitsuda, realizadas aos 30, 60, 90 e 120 dias, pode-se inferir que há, no conjunto, diferenças entres os comportamentos desses três parâmetros na variedade tuberculóide reacional e no grupo dimorfo

reacional. Desta maneira, sugere-se que os pacientes tuberculóides reacionais deveriam continuar ligados ao pólo tuberculóide, não se considerando os tuberculóides reacionais e os dimorfos reacionais como fazendo parte de um mesmo grupo dentro da hanseníase. RIDLEY (1987) também reconhece este fato, definindo o seu grupo TTs (TT secundário) como aquele com o qual os tuberculóides reacionais se identificariam.

Outro aspecto interessante é que, em geral, no presente trabalho, os pacientes inativos mostraram um comportamento da imunidade celular, avaliada pela reação de Mitsuda, compatível com as características clínicas, histopatológicas e baciloscópicas na fase ativa da doença. Isto fala a favor de que o comportamento imune celular, durante as fases mais ativas da doença, depende de fatores que não são influenciados diretamente por variações imunológicas determinadas no curso da infecção.

Quando se avalia cada caso separadamente, observa-se que alguns pacientes do grupo tuberculóide reacional comportam-se de maneira semelhante ao padrão geral do grupo dimorfo e vice-versa. Isto não invalida a conclusão geral porque devem existir diferentes padres de reatividade do sistema imune celular ao bacilo de Hansen. Assim, um paciente tuberculóide reacional pode mostrar um padrão de reatividade muito próximo a um paciente dimorfo reacional, do que resultam diferenças mínimas na reatividade granulomatosa e no "clearance" bacilar, não detectáveis na avaliação pela metodologia empregada neste trabalho. Estas diferenças mínimas, no entanto, seriam suficientes para que o paciente tuberculóide reacional conseguisse resolver espontaneamente a infecção, enquanto os dimorfos, se não tratados, manteriam indefinidamente a infecção, com tendência à piora baciloscópica e alterações das características estruturais e clínicas.

Avaliações *in vitro* da imunidade celular vêm corroborar a colocação acima. MYRVANG et all (1973) e BJUNE et all (1976) demonstraram que os tipos polares e os sub-grupos dimorfos

apresentam valores médios de resposta a teste de imunidade celular diferentes entre si. Porém, dentro de um mesmo grupo, há variação dos valores, por vezes com sobreposição dos mesmos, entre pacientes de sub-grupos vizinhos, ou de um sub-grupo com o tipo polar adjacente.

6 CONCLUSÕES

Com base nos resultados, conclui-se que:

- Houve correlação entre os resultados das leituras clínica e histológica da reação de Mitsuda sendo que, quanto maior o grau de positividade da reação, maior a extensão do infiltrado granulomatoso tuberculóide.

- Poderiam ser considerados como valores limites preliminares na definição entre as formas tuberculóide reacional e dimorfa reacional as medidas da reação de Mitsuda maiores que 5 mm ou positividade ++.

- Os pacientes tuberculóides reacionais apresentaram reações de Mitsuda com maior grau de positividade.

- A reação de Mitsuda nos pacientes tuberculóides reacionais manteve-se clínica e histologicamente positiva em 100% dos casos até pelo menos 60 dias e diminuiu lenta e progressivamente com o tempo.

- Quanto mais intensa a positividade da reação de Mitsuda aos 30 dias, maior a persistência das respostas clínica e histológica verificadas aos 60, 90 e 120 dias.

- A avaliação baciloscópica deve fazer parte das descrições histológicas da reação de Mitsuda, sendo um índice útil para determinar a capacidade de lise dos macrófagos e, conseqüentemente, a maior ou menor resistência do paciente à infecção hansênica.

- Os tuberculóides reacionais e os dimorfos reacionais podem ser identificados pela reação de Mitsuda, levando-se em conta a resposta clínica, a extensão do granuloma tuberculóide, sua persistência e a maior ou menor capacidade de eliminar os ba-

cilos do infiltrado.

- A verificação da presença ou ausência de bacilos nos vários momentos de leitura permite afirmar que nos tuberculóides reacionais há uma grande capacidade de lise bacilar e nos dimorfos reacionais esta capacidade é menor.

- Quanto mais intensa a positividade da resposta à reação de Mitsuda, o que corresponderia a uma resistência maior, melhor seria o prognóstico. Desta forma, os tuberculóides reacionais teriam uma evolução mais favorável, seriam estáveis quanto à forma clínica e não piorariam sem terapêutica, diferentemente do que ocorreria com os dimorfos reacionais, com menor resistência.

- A metodologia empregada mostrou ser possível a diferenciação entre os pacientes tuberculóides reacionais e dimorfos reacionais, podendo ser útil principalmente na identificação destas formas nos pacientes com características muito semelhantes.

- Com base na literatura e nos resultados obtidos sugere-se que os tuberculóides reacionais deveriam ser considerados como paucibacilares dentro dos esquemas de multidrogaterapia preconizado pela OMS.

7 R E S U M O

Estudou-se a reação de Mitsuda em 37 pacientes portadores de hanseníase, sendo 18 da forma tuberculóide reacional e 19 da forma dimorfa reacional, sob o ponto de vista clínico, histológico e baciloscópico, com leituras realizadas aos 30, 60, 90 e 120 dias, com o objetivo de se tentar identificar uma forma da outra. A maioria dos pacientes tuberculóides reacionais apresentou reação de Mitsuda ++, enquanto a maioria dos dimorfos reacionais apresentou reação de Mitsuda positiva +. As reações de Mitsuda diminuíram com o tempo nos dois grupos, sendo mais persistentes no grupo tuberculóide reacional. A baciloscopia aos 30 dias foi negativa ou houve presença de raros bacilos em 77,78% dos casos tuberculóides reacionais e positiva em 94,74% dos casos dimorfos reacionais. Conclui-se que os tuberculóides reacionais possuem uma maior capacidade de clareamento bacilar que os dimorfos reacionais e que a reação de Mitsuda pode ser útil na identificação dessas duas formas e, inclusive, sugerir sua evolução quanto ao prognóstico e quanto à terapêutica.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAYON, F.L. Histologia do leprolin-test nos lepromatosos. Rev. bras. Leprol., 7:3-17, 1939.

ALAYON, F.L. & SOUZA LIMA, L. Sobre a histologia da reação de Mitsuda em lepromatosos; nova contribuição ao seu estudo. Rev. bras. Leprol., 8:367-74, 1940.

ALCHORNE, M.M.A. Evolução da hanseníase em 38 enfermos submetidos à reação de Mitsuda há 23 a 35 anos; valor prognóstico da reação. Recife, 1974. 157p. (Tese - Livre-Docência - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco).

ANDRADE, L.M.C. Comparação entre os aspectos microscópicos e macroscópicos do teste lepromínico. Bol. Serv. nac. Lepra (Rio de J.), 21:95-124, 1962.

ARRUDA, M.S.P. Contribuição ao estudos dos imunomoduladores na hanseníase - avaliação da reação de Mitsuda em pacientes portadores de hanseníase virchoviana inativa antes e após imunoterapia. Bauru, 1989, 148p. (Tese - Mestrado - Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo).

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Comissão de Estudos de Documentação. Referências bibliográficas: N.B.-66.
In: ----- . Normas ABNT sobre documentação. Rio de Janeiro. 1978. p. 13-30.

WORLD medical periodicals. 3.ed. London, World Medical Association, 1961. 407P.

WORLD medical periodicals. Supplement of 3.ed. London, World medical

- AZULAY, R.D.; ANDRADE, L.M.C.; SILVA, C.; RABELLO NETO, A.V.; AZULAY, J.D.; GARRIDO NEVES, R.; MIGUEZ ALONSO, A. Comparison of themacroscopic readings and microscopic findings of the lepromin reaction. *Int. J. Leprosy*, 28:38-43, 1960.
- BARBIERI, T.A. & CORREA, W.M. Human macrophage culture; the Leprosy Prognostic Test (LPT). *Int. J. Leprosy*, 35:377-81, 1967.
- BARGEHR, P. Zeitschrift fur Immunitatsforschung and experimentelle Therapies 49:346-53, 1926. apud: BLOOM, B.R.; CONVIT, J.; GODAL, T.; NORDEEN, S.K.; PERKINS, F.T. REES, R.J.W.; SANSARRICO, H.; SHEPARD, C.C.; TORRIGIANI, G.; WALTER, J. Recommended safety requirements for the preparation of lepromin; a W.H.O. memorandum. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 57:921-23, 1979.
- BECHELLI, L.M. A bacterioscopia da lepra tuberculóide. *Rev. bras. Leprol.*, 8:295-311, 1940. (número especial).
- BECHELLI, L.M. & QUAGLIATO, R. Teste de Mitsuda na lepra tuberculóide em reação. *Rev. bras. Leprol.*, 21:51-8, 1953.
- BECHELLI, L.M. & QUAGLIATO, R. Lepra dimorfa ("borderline"); sua classificação. *Rev. bras. Leprol.*, 28:129-40, 1960.
- BECHELLI, L.M.; ROTBERG, A.; MAURANO, F. Tratado de leprologia. Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra, 1944. t.4, p. 68-76.
- BECHELLI, L. M.; ROTBERG, A.; MAURANO, F. Tratado de leprologia. Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra, 1950. t.3, v.2, 425p.
- BECHELLI, L.M.; SOUZA, P.R.; QUAGLIATO, R. Correlação entre os resultados da leitura clínica e o exame histopatológico da reação de Mitsuda. *Rev. bras. Leprol.*, 25:21-58, 1957.

- BECHELLI, L.M.; SOUZA, P.R.; QUAGLIATO, R. Correlação entre os resultados da leitura clínica e do exame histopatológico da reação de Mitsuda. *Rev. bras. Leprol.*, 27:172-82, 1959.
- BECHELLI, L.M.; GARCIA, G.; NAKAMURA, S. QUAGLIATO, R. Determinação da data da leitura da reação de Mitsuda com lepromina integral em indivíduos sãos, sem exposição prévia conhecida ao *Mycobacterium leprae*. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPRA, 8, Rio de Janeiro, 1963. Anais... Rio de Janeiro, Serviço Nacional de- Lepra, Ministério da Saúde, 1963. 3v.
- BECHELLI, L.M.; HADDAD, N.; PAGNARO, P.M.G.; GARRIDO NEVES, R.; MELCHIOR JR., E.; FREGNAN, R.C. Étude de la cicatrice léprominique chez des malades de lepre et des personnes sans manifestations de la maladie testés avec l'antigene humain et différents concentrations de l'antigene du tatou (essais à double insu). *Acta leprol. (Geneve)*, 76/77:173-9, 1979.
- BEIGUELMAN, B. Heriditariedade da reação de Mitsuda. *Rev. bras. Leprol.*, 30:153-72, 1962.
- BEIGUELMAN, B. The genetics of resistance to leprosy. *Int. J. Leprosy*, 33:808-12, 1965.
- BEIGUELMAN, B. Leprosy and genetics; a review of past reserch with remarks concerning future investigations. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 37:461-76, 1967.
- BEIGUELMAN, B. Some remarks on the genetics of leprosy resistance *Acta. Genet. med. Gemellol.*, 17:584-94, 1968.
- BEIGUELMAN, B. Lepromin reaction; genetic studies including twin pair analysis. *Acta Leprol.*, 44:5-65, 1971.
- BEIGUELMAN, B. An apraisal of genetic studies on leprosy. *Acta Genet. med. Gemellol.*, 21:21-52, 1972.

- BEIGUELMAN, B. Leprosy and genetics; a review. Rev. bras. Genet. 6:109-72, 1983.
- BEIGUELMAN, B. & BARBIERI, T.A. Comportamento dos macrófagos nas formas polares de lepra. Ciênc. Cult., S. Paulo, 17:304-5, 1965.
- BJUNE, G.; BARNETSON, R. St C.; RIDLEY, D.S.; KRONVALL, G. Lymphocyte transformation test in leprosy; correlations of the response with inflammation of lesions. Clin. exp. Immunol., 25:85-94, 1976.
- BLOOM, B.R.; CONVIT, J.; GODAL, T.; NOORDEEN, S.K.; PERKINS, F.T.; REES, R.J.W.; SANSARRICO, H.; SHEPARD, C.C.; TORRIGIANI, G.; WALTER, J. Recommended safety requirements for the preparation of lepromin: a WHO Memorandum. Bull. WHO, 57:921-3, 1979.
- BRASIL, LEIS E DECRETOS, etc. Instruções para execução das normas baixadas pela Portaria Ministerial n2 165/Bbs, 14 de maio de 1976. Diário Oficial, 3. fev. 1977. p.1487.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. Controle da Hanseníase; uma proposta de integração ensino serviço. Rio de Janeiro, DNDS/NUTES, 1989. 124p.
- BROWN, J.A.K.; STONE, M.N.; SUTHERLAND, I. Trial of BCG vaccination against leprosy in Uganda. Leprosy Rev., 40:3-7, 1969.
- BUNGELER, W. & FERNANDEZ, J. M.M. Estudo clínico e histopatológico das reações alérgicas da lepra. 12 parte: Investigações clínicas e histológicas sobre a reação a lepromina (reação de Mitsuda). Rev. bras. Leprol., 8:157-70, 1940.

- BUNGELER, W & FERNANDEZ, J.M.M. Estudo clínico e histopatológico das reações alérgicas da lepra. 2a. parte: Investigações clínicas e histopatológicas sobre a reação espontânea da lepra tuberculóide ("reação leprosa tuberculóide"). Rev. bras. Leprol., 8:231-41, 1940b.
- CHATTERJEE, S.N. International classifications of leprosy. In: INTERNACIONAL CONGRESS OF LEPROSY, 7, Tokyo, 1958. Tokyo, Transactions... Internacional sciency of Leprosy, 1958.
- CHAUSSINAND, R. Classification de la lépre basée sur les examens cliniques, les recherches bacteriologiques et les résultats de la reaction de Mitsuda. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 5, Habana, 1948. Memória... Habana, Asociacion Internacional de la lepra, 1948. p.912-15.
- COCHRANE, R.G. Development of lesions of leprosy-with particular reference to tuberculoid leprosy and significance of the lepromin test. Int. J. Leprosy, 8:445-56, 1940.
- COCHRANE, R.G. Complicating conditions due to leprosy. In: COCHRANE, R.G. & DAVEY, T.F. Leprosy in theory and practice. Bristol, Wrigth, 1964. p.331-6.
- CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 5, Habana, 1948. Memória.. Habana, Asociacion Internacional de la Lepra, 1948. 1322p.
- CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 6, Madrid, 1953. Memória.. Madrid, Asociacion Internacional de la Lepra, 1953. 1344p.
- CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 7, Tokio, 1958. Resumes... Tokio, Asociacion Internacional de la Lepra, 1958. 24p.
- CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 8, Rio de Janeiro, 1963. Anais... Rio de Janeiro, Serviço nacional de Lepra, 1963. 3v.

CONVIT, J. & PINARDI, M.E. Leprosy; confirmation in the armadillo. *Science*, 184:1191-2, 1974.

CONVIT, J.; AVILA, J.L.; GOIHMAN, M.; PINARDI, M.E. A test for the determination of competence in clearing bacilli in leprosy patients. *Bull. WHO.*, 46:821-6, 1972.

DAVEY, T.F. & REES, R.J.W. The nasal discharge in leprosy; clinical and bacteriological aspects. *Leprosy Rev.*, 45:121-34, 1974.

DELVILLE, J. *In vitro* behaviour of macrophages from healthy persons against *Mycobacterium leprae* and other mycobacteria. *Int. J. Leprosy*, 39:329-39, 1971.

DESIKAN, K.V.; MUKHERJEE, A.; RAMU, G.; TIWARI, V.D. Sequential histological study of the lepromin reaction. *Int. J. Leprosy*, 51:473-80, 1983.

DHARMENDRA & CHATTERJEE, K.R. Prognostic value of lepromin test in contacts of leprosy cases. *Leprosy India*, 27:149-52, 1955.

DHARMENDRA; MUKHERJEE, N.; CHATTERJEE, S.N. A follow-up study of reacting tuberculoid lesions. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROSA, 5, Habana, 1948. Memoria... Habana, Association Internacional de la Lepra, 1948. p.916-20.

FARACO, J. Bacillos de Hansen e cortes de parafina; methodo complementar para a pesquisa de bacillos de Hansen em cortes de material incluído em parafina. *Rev. bras. Leprol.*, 6:177-80, 1938.

FERNADEZ, J.M.M. El leprolin test. *Rev. argent. Dermatosisif.*, 18:108-28, 1934.

FERNADEZ, J.M.M. Reação Leprótica tuberculóide. *Rev. bras. Leprol.*, 4:425, 1937.

- FERNANDEZ, J.M.M. L'injection de "leprolin" chez les lepreux. Rev. bras. Leprol., 6:425-30, 1938.
- FERNANDEZ, J.M.M. Estudio comparativo de la reaction de Mitsuda con las reacciones tuberculinicas. Rev. arg. Dermatosif., 23:425-53, 1939.
- FITE, G.L.; CAMBRE, P.J; TURNER, M.H. Procedure for demonstrating lepra bacilli in paraffin sections. Arch. Path., 43:624-5, 1947.
- FLEURY, R.N. Hanseníase. In: SILVA, J.M. Dermatopatologia. Rio de Janeiro, Atheneu, 1983. p.89-100.
- FLEURY, R.N. apud TRINDADE, M.A.B. Reação de Mitsuda em contatos consanguíneos de doentes de hanseníase com formas bacilíferas. São Paulo, 1987. 55p. (Tese- Mestrado - Escola Paulista de Medicina).
- FLEURY, R.N. apud ARRUDA, M.S.P. Contribuição ao estudos dos imunomoduladores na hanseníase - avaliação da reação de Mitsuda em pacientes portadores de hanseníase virchoviana inativa antes e após imunoterapia. Bauru, 1989. 148p. (Tese - Mestrado - Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo).
- FLEURY, R.N. Dificuldades no emprego da classificação de RIDLEY e JOPLING; uma análise morfológica. Hans. Int. (no prelo).
- FONSECA, A. & SOUZA, E. M. Hanseníase. In: ----- Dermatologia clínica. Rio de Janeiro, Guarnabara koogan, 1974. p.102-26.
- FREIRE-MAIA, D.V. Comportamento *in vitro* frente ao *Mycobacterium leprae* dos macrófagos de pessoas sadias e de pacientes com hanseníase. Hansen. Int., 8:81-90, 1983.

GAAFAR, S.M. & TURK, J.L. Granuloma formation in lymphonodes. J. Path., 100:9-20, 1970.

GARCIA. A.P. On the polar classification of leprosy (editorial). Acta dermo-sifiliogr. (Madrid), 67:115-8, 1976.

GARRIDO NEVES, R. Hanseníase - contribuição aos parâmetros da classificação. Niterói, 1986. 248p. (Tese - Professor Titular - Universidade Federal Fluminense).

GATTI, J.C. Lepromino reacción en la lepra tuberculoid en reacción. In: CONGRESO INTERNACIONAL DE LEPRO, 5, Habana, 1948. Memória... Habana, Asociacion Internacional de la Lepra, 1948. p.1273.

GODAL, T. & REES, R.J.W. Fate of *Mycobacterium Leprae* in macrophages of patients with lepromatous or tuberculoid leprosy. Int. J. Leprosy, 38:439-42, 1970.

HADLER, W. A. Comportamento do cobaio e do rato normais, injetados com lepromina por via intradérmica. Rev. bras. Leprol., 21:165-94, 1953.

HADLER, W.A. Influência da inoculada prévia de BCG sobre os resultados da reação de lepromina em cobaias. Sol. Serv. nac. Lepra (Rio de J.), 15:5-62, 1956.

HADLER, W.A. Observações fornecidas pela experimentação aplicada. Rev. bras. Leprol., 25:323-30, 1957.

HANSEN, G.H.A. Undersøgelser angaaende Spedalskhedens Aarsager (Investigations concerning the etiology of leprosy). Norsk. Mag. f. Laegev. 3 Series, 4 (supl.):1-88, 1874 apud: VOGELSANG, T.M. The discoverer of the leprosy bacillus; his life and his work. Int. J. Leprosy, 46:257-332, 1978.

- HAUGEN, O.A. & GLOSS, O. Experimental murine leprosy. G. Cellular reaction in the draining lymph node after injection of *Mycobacterium leprae* into the foot-pads of mice. *Acta path. microbiol. scand.*, 83:683-92, 1975.
- HAYASHI, F. Mitsuda's skin reaction in leprosy. *Int. J. Leprosy*, 1:31-8, 1933.
- HAYASHI, Y. Skin testing with leprosy bacillus suspensions. *Int. J. Leprosy*, 21:370-2, 1953.
- HOLLANDER, M. & WOLFE, D.A. Nonparametric statistical methods. New York, J. Wiley, 1973. 315p.
- JONQUIERES, E.D.L. & FIOLE, H. Posición de la lepra reacional limítrofe en un esquema general de la enfermedad. In: CONFERENCIA PANAMERICANA DE LA LEPROSA, 3, Argentina, 1951. *Memoria..* Argentina, Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública, 1954. t.1, p.84-90.
- JOPLING, W.H. Reactions in leprosy (letter on type I and type II reactions). *Leprosy Rev.*, 41:62-3, 1970.
- JOPLING, W.H. & HARMAN, R.R.M. Leprosy. In: ROOK, A.; WILKINSON, D.S.; EBLING, F.J.G.; CHAMPION, R.H.; BURTON, J.L. *Textbook of dermatology*. 4.ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1986. v.1, p.823-38.
- KIRCHHEIMER, W.F. & STORRS, E.E. Attempts to establish the armadillo (*Dasypus novemcinctus*, Linn.) as a model for the study of leprosy. I. Report of lepromatoid leprosy in an experimentally infected armadillo. *Int. J. Leprosy*, 39: 693-702, 1971.
- LANGUILLON, J. Les états réactionnels dans la lèpre. *Acta Leprol.*, 71/72:103-13, 1978.

- LASTÓRIA, J.C. Estudo da viragem da reação de Mitsuda em escolares do município de Barra Bonita, São Paulo, após estimulações com BCG e lepromina. Botucatu, 1984. 55p. (Tese - Mestrado - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista).
- LASTÓRIA, J.C.; DILLON, N.L.; CRESSONI, B.J.R.; FLEURY, R.N.; SOARES, F.A; RIBEIRO, M.A.C.L. Estudo da viragem da reação de Mitsuda em escolares do município de Barra Bonita, São Paulo, após estimulações com BCG e mitsudina. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE DERMATOLOGIA, 40, Florianópolis, 1985. Resumos... Florianópolis, 1985.
- LEIKER, D.L. Low resistant tuberculoid leprosy. *Int. J. Leprosy*, 32:359-67, 1964.
- LOWE, J. & DHARMENDRA. Studies of the lepromin test (1); a review of the literature and discussion of the lines of a future work. *Leprosy in India*, 12:121, 1940.
- LOWE, J. & DHARMENDRA. Estudo sobre reação à lepromina; resultados da reação de Mitsuda em casos de diferentes tipos clínicos. *Leprosy in India*, 1:3, 1942.
- MEYERS, W.M.; KVERNES, S.; BINFORD, C.H. Comparison of reactions to human and armadillo lepromins in leprosy. *Int. J. Leprosy*, 43:221-5, 1975.
- MICHALANY, N.S. & MICHALANY, J. Histopatologia da reação de Mitsuda em adultos sadios não comunicantes de hasenianos. *Hans. Int.*, 8:105-23, 1983.
- MICHALANY, J. & MICHALANY, N.S. Patologia da Hanseníase com especial referência à contribuição dos pioneiros hansenologistas de São Paulo. São Paulo, Platina, 1988. 37p.

- MIGUEZ ALONSO, A. *Lepra dimorfa: fundamentos de sua conceituação*. Rio de Janeiro, 1966. 121p. (Tese Livre - docência, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado da Guanabara).
- MITSUDA, K. Les lépreux maculo - nerveux, d'une part, les tubéreux, d'autre part, se comportent différemment a la suite d'une inoculation d'émulsion de tubercule lépreux. In: CONFÉRENCE INTERNATIONALE DE LA LÉPRE, 3, Strasbourg, 1923. Annales... Strasbourg, J.B. Baillière. Paris, 1924. p.219-20.
- MITSUDA, K. On the value of s skin reaction to a suspension of leprous nodules. *Int. J. Leprosy*, 21:347-58, 1953.
- MORRISON. D.F. *Multivariate statistical methods*. New York, Mc Graw Hill, 1967. 338p.
- MOTA, I. Atividade imunológica dos linfócitos. In: BIER, O.C.; MOTA, I.; SILVA, W.D.; VAZ, N.M. *Imunologia básica e aplicada*. 2.ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1977. p.37-52.
- MYRVANG, B.; GODAL, T.; RIDLEY, D.S.; FROLAND, S.S.; SONG, Y.K. Immune responsiveness to *Mycobacterium' leprae* and histopathological spectrum of leprosy. *Clin. exp. Immunol.*, 14:541-53, 1973.
- NOLASCO, J.O. The lepromin test in lepra reaction. II; histology of the reaction lesions and persistence of the injected bacilli. *Int. J. leprosy*, 8:285-96, 1940.
- NOORDEEN, S.K. The epidemiology of leprosy. In: Hasting, RC. *Leprosy*. Edinburg, Churchill Livingstone, 1985. p.15-30.
- OLIVEIRA, M.L.W.D.R. & MOTTA, C.P. A hanseníase como problema de saúde pública. In: LOMBARDI, C. coord. *Hanseníase; epidemiologia e controle*. São Paulo, IMESP/SAESP, 1990. p.21-32.

- OPROMOLLA, D.V.A. Contribuição ao estudo da terapêutica da lepra (hanseníase). Bauru, 1972. 153p. (Tese - Doutorado - Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo).
- OPROMOLLA, D.V.A. *Mycobacterium laprae*. In: CENTRO DE ESTUDOS "DR. REYNALDO QUAGLIATO". Noções de hansenologia. Bauru, Hospital Lauro de Souza Lima, 1981_a. p.30-6.
- OPROMOLLA, D.V.A. Epidemiologia. In: CENTRO DE ESTUDOS "DR REYNALDO QUAGLIATO". Noções de hansenologia. Bauru, Hospital Lauro de Souza Lima, 1981_b. p.170-82.
- OPROMOLLA, D.V.A. & FLEURY, R.N. Classification of leprosy. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 11, Mexico, City, 1978. Proceedings... Mexico City, Secretaria de la Asociacion Internacional de la Lepra, 1978. p.254-60.
- OPROMOLLA, D.V.A. & FLEURY, R.N. Formas clínicas. In: CENTRO DE ESTUDOS "DR. REYNALDO QUAGLIATO". Noções de hansenologia. Bauru, Hospital Lauro de Souza Lima, 1981_a. p.84-96.
- OPROMOLLA, D.V.A. & FLEURY, R.N. Classificação e reação na hanseníase. In: Centro de Estudos "DR. REYNALDO QUAGLIATO", Noakes de hansenologia, Bauru, Hospital Lauro de Souza Lima, 1981_b. p.101-7.
- OPROMOLLA, D.V.A.; FLEURY, R.N.; LASTÓRIA, J.C.; URA, S. The reactional tuberculoid - its position in the classification of leprosy. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS 13, Haia - Holanda, 1988. Quad. Coop. Sanit., (9):59, 1988.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Expert Committee on leprosy; fourth report. Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser., (459):1-30, 1970.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Expert Committee on leprosy; fourth report. Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser., (607):1-48, 1977.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Guia para la lucha antileprosa. Ginebra, Organizacion Mundial de la Salud, 1980. 110p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Report of a WHO study group chemotherapy of leprosy for control programs. Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser., (675):1-3, 1982.

PARMASWARAN, B.; GIDHAR, B.K.; DEO, M.G. KANDHRI, K.C.; BHUTANI, L.K. Macrophages function in leprosy. Int. J. Leprosy, 44: 340-45, 1976.

PETRI, V. Comparação entre as leituras clínicas e histológicas da reação de Mitsuda sadios adultos não comunicantes de hanseníase. São Paulo, 1982. 115p. (Tese - Doutorado - Escola Paulista de Medicina, Universidade de São Paulo).

PFALTZGRAFF R.E.P. & BRYCESON A. Clinical leprosy. In: HASTING, R.C., ed. Leprosy. Edinburg, Churchill Livingstone 1985. p.134-76.

PISANI, R. C. B.; BEIGUELMAN, B. ; OPROMOLLA, D. V. A. In vitro behavior of blood - derived macrophages against killed Mycobactreium leprae. Int. J. Leprosy, 41:14-24, 1973.

QUAGLIATO R. Classificação de lepra. Madrid, 1953; critério clínico. Rev. bras. Leprol., 27:17-32, 1959.

QUAGLIATO, R. Interpretarão das reações limítrofes ou duvidosas do teste lepromínico. Rol. Serv. nac. Lepra, 21: 13-34, 1962.

RABELLO JR. Uma classificação clínico epidemiológica das formas de lepra. Rev. bras. Leprol., 4:375-440, 1936.

- RABELLO JR. Lepra tuberculóide, seu significado prático e doutrinário. Minas Med., 42:382, 1940.
- RABELLO JR. & ROTBERG, A. Nota preliminar sobre a alergia histológica na lepra. Arq. Derm. Sif. S. Paulo, 1:140, 1937.
- RABELLO NETO, A.V.; AZULAY, R.D.; SILVA, C.O.; CESAR DE ANDRADE, L.M. Verificação da ação do BCG em doentes de lepra em tratamento; comprovação histológica das lepromina-reações. Rev.bras. Leprol., 24:48-55, 1956.
- REES, R. J. W. Discussion; nasal infection and transmission of leprosy. Int. J. Leprosy, 44:108-9, 1976.
- REES, R.J.W. The microbiology of leprosy. In: HASTING, R.C., ed. Leprosy. Edinburg, Churchill. Livingstone, 1985. p.31-52.
- REYES, O. Estudio histológico de la reacción de Mitsuda en pacientes de lepra lepromatosa y su valor prognóstico en los casos bacteriológicamente negativos. Med. Cut., 3:135-9, 1968.
- RIDLEY, D.S. Reactions in leprosy. Leprosy Rev., 40:77-81, 1969.
- RIDLEY, D.S. Skin biopsy in leprosy; histological interpretation and clinical application. Basle, Ciba-Geigy, 1977. 57p.
- RIDLEY, D.S. Skin biopsy in leprosy; histological interpretation and clinical application. 2.ed. Basle, Ciba-Geigy, 1987. 63p.
- RIDLEY, D.S. & JOPLING, W.H. Classification of leprosy according to immunity; a five-group system. Int. J. Leprosy, 34:255-73, 1966.
- RODRIGUEZ, R.P. Reacción de Mitsuda; estudio histopatológico. Sol. Soc. cuba Derm. Sif., 7:1-16, 1950.

- ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N.; AUN, J.N. Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VI. Inversão da reação de Mitsuda com BCG oral em indivíduos reiteradamente negativos à lepromina durante vários anos. Rev. bras. Leprol., 20:67-74, 1952.
- ROTBERG, A. Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis and classification of forms of the disease, based on 1529 lepromin tested cases. Rev. bras. Leprol., 5:45-97, 1937.
- ROTBERG, A. Valor prognóstico da lepromino-reação de Mitsuda; observação de 445 casos durante 5 a 6 anos. Rev. bras. Leprol., 12:367-77, 1944.
- ROTBERG, A. Fator "N" de resistência à lepra e relações com a reatividade lepromínica e tuberculínica. Valor duvidoso do BCG na imunização antileprosa. Rev. bras. Leprol., 25:85-106, 1957.
- ROTBERG, A. "Hanseniasis", the new official name for leprosy in Sao Paulo, Brazil. Derm. Int., 8:40-3, 1969.
- RYRIE, G.A. Acute ulcerative of sloughing tuberculoid leprosy. Int. J. Leprosy, 6:153-9, 1938.
- SAMPAIO, S.A.P.; CASTRO, R.M.; RIVITTI, E.A. Hanseníase, tuberculose cutânea e outras micobacterioses. In: ----- Dermatologia básica. São Paulo, Artes Médicas, São Paulo, 1987. p.287-309.
- SCHUJMAN, S. Histopatologia de la reaction de Mitsuda; estudio progressivo y comparativo de las reacciones tisulares que provoca en las diversas formas clinicas de lepra. Rev. bras. Leprol., 4:469-75, 1936.

- SCHUJMAN, S. Transformation of a case of tuberculoid leprosy in reaction to the lepromatous form. *Int. J. Leprosa*, 18:11-9, 1950.
- SERRA, O. Simpósio de Lepra Borderline. *Arq. Mineir. Leprol.* 20:457-62, 1960.
- SHEPARD, C.C. The nasal excretions of *Mycobacterium leprae* in leprosy. *Int. J. Leprosy*, 30:10-8, 1962.
- SOUZA CAMPOS, N. Resultados do "lepromin-test" nos preventórios de filhos de leprosos. *Rev. bras. Leprol.*, 6:31-48, 1939.
- SOUZA CAMPOS N. Lepra tuberculóide reacional. *Rev. bras. Leprol.* 8:251-63, 1940.
- SOUZA CAMPOS, N. O valor da reação de Mitsuda no diagnóstico de forma nos casos de lesões nervosas de lepra. *Rev. paul. Med.*, 21:46-7, 1942.
- SOUZA CAMPOS, N. & RATH DE SOUZA, P. Rectional states in leprosy. *Int. J. leprosy*, 22:259-72, 1954.
- SOUZA LIMA, M. O teste de Mitsuda é reação alérgica? *Rev. bras. Leprol.*, 10:305-19, 1942.
- SOUZA LIMA, L. & SOUZA CAMPOS, N. Lepra tuberculóide. São Paulo, Renascença, 1947. cap.5, p.173-215.
- SOUZA LIMA, L. & MAURANO, F. Reação leprótica. Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra, 1949. p.15-50.
- TALHARI, S. & GARRIDO NEVES, R. Hanseníase. Manaus, Instituto Superior de Estudos da Amazônia, 1989. 144p.

- THOMAS, J.; JOSEPH, M.; RAMANJAN, K.; ÇHACKO, C.J.G.; JOB, C.K. The histology of Mitsuda reaction and its significance. *Leprosy Rev.*, 51:329-39, 1980.
- TREO, M.M. & SILVA, C.O. Comportamento del *Mycobacterium leprae* *in vitro* in sangue total o plasma de leprosos. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 8, Rio de Janeiro, 1963. Anais... Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra, Ministério da Saúde 1963. 59p.
- TRINDADE, M.A.B. Reação de Mitsuda em contatos consaguíneos e não consanguíneos de doentes de hanseníase com formas bacilíferas. São Paulo, 1987. 55p. (Tese - Mestrado - Escola Paulista de Medicina).
- VELASCO, F. Tuberculoid leprosy: its transformations into lepromatous type. *Int. J. Leprosy*, 9:91-9, 1941.
- VELIATH, A.J.; BEDI, B.M.S.; BALASU BRAHMANYAN, M. Behavior of macrophages to *Mycobacterium leprae*; a tissue culture study. *Leprosy India*, 51:330-5, 1979.
- VIEIRA, S. & HOSSNE, W.S. Normas e regulamentos. In: -----
Experimentação com seres humanos. 2.ed. São Paulo, Moderna,
1987. p.135-40
- WADE, H.W. Tuberculoid changes in leprosy. *Int. J. Leprosy*, 2:279-92, 1934.
- WADE, H.W. The first phase of borderline transformations the so-called "relapsed tuberculoid" condition. *Int. J. Leprosy*, 28:105-12, 1960.
- WADE, H.W. & LOWE, J. The type distribution of patients at Purulia Leper Colony. *Leprosy in Índia*, 9:39-48, 1937.

WADE, H.W. & RODRIGUES, J.N. Borderline tuberculoide leprosy. Int. J. Leprosy, 8:307-32, 1940.

YOKOTA, T. The histopathological study of the Mitsuda reaction. Lepro, 22:113-20, 121-4, 228-31, 232-5, 297-7, 1953.

A P Ê N D I C E

TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu,.....,
declaro que fui devidamente esclarecido a respeito do trabalho
que vem sendo realizado no Hospital Lauro de Souza Lima, Bauru,
SP, que consta da realização de quatro reações de Mitsuda e
biópsias das mesmas, com intervalo de trinta dias entre uma e
outra.

DECLARO ainda que estou de acordo e aceito
participar do referido trabalho.

Bauru, de 1998 .

REACAO DE NITSUDA			PACIENTES - G1				1				2					
HISTOLOGIA			30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120	30	
EPIDERME	INFILTRACAO CELULAR		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
	ESPONGIOSE		-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
	DEGENERACAO DA CAMADA BASAL		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	AGRESSAO INFLAMATORIA BASAL		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	HIPERPLASIA		-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
	EROSAO		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	ULCERACAO		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
DERME - REACAO INFLAMATORIA CRONICA	GRANULOMATOSA	LOCALIZ.	SUPERFICIAL	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	
			MEDIA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
			INFERIOR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
			SUB-CUTANEA	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DIS-TRIB	FOCAL	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
			CONFLUENTE	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
		FRACAO COMPROMETIDA		>0,75	>0,75	>0,75	>0,5	>0,75	>0,5	>0,5	<0,5	>0,5	>0,5	>0,5	<0,5	>0,5
		TUBERCULOIDE		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		NAO TUBERCULOIDE		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		CARACTERISTICAS DOS GRANULOMAS TUBERCULOIDES	LINFO-CITOS	DISTR.	FRUOXO	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	COMPACTO				-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	
	VACUOLOS INTRACELULARES				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	GIGANTOCITOS		DISTR.	QUANTIDADE	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	+
				PERIVASCULAR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
					INTEREPITELIOIDE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	HALO		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		LANGHANS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
	TIPO CORPO ESTRANHO	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+		
	INFILTRADO LINFO-HISTIOCIOTARIO INESPECIFICO		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	PLASMOCITOS		-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	NEUTROFILOS		-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	INFILTRACAO HEMORRAGICA		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	RESTOS TECIDUAIS		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
PROLIFERACAO FIBRO-VASCULAR		-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+		
VASCULITES		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
NECROSE	FIBRINOIDE	+	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	CASEOSA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
BACILOS - COPIA	QUANTITATIVA		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	LOCALIZACAO	MACROFAGOS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		AREAS DE NECROSE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		OUTRAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
CLASSIFICACAO		4d	4d	4d	4c	4d	4c	4c	4b	4c						

1				2				3				4			
30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120
-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+
+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
>0,75	>0,75	>0,75	>0,5	>0,75	>0,5	>0,5	<0,5	>0,5	<0,5	>0,5	<0,5	>0,5	>0,5	>0,25	<0,25
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	++
++	++	++	+	++	++	++	++	+	+	++	++	++	+	++	++
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4d	4d	4d	4c	4d	4c	4c	4b	4c	4b	4c	4b	4c	4c	4b	4a

REACAO DE MITSUDA

HISTOLOGIA		30	60	90	120	30	60	90	120	30			
EPIDERME	INFILTRACAO CELULAR	-	-	+	-	-	-	-	-	-			
	ESPONGIOSE	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	DEGENERACAO DA CAMADA BASAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	AGRESSAO INFLAMATORIA BASAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	HIPERPLASIA	+	-	+	-	-	-	-	-	-			
	EROSAO	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	ULCERACAO	-	+	-	-	-	-	-	-	-			
DERME - REACAO INFLAMATORIA CRONICA	GRANULOMATOSA	LOCALIZ.	SUPERFICIAL	-	+	+	+	+	+	-	-	+	
			MEDIA	+	+	+	+	+	+	+	-	+	
			INFERIOR	+	+	+	+	+	+	+	-	+	
			SUB-CUTANEA	-	-	-	-	-	+	-	-	-	
	DIS-TRIB	FOCAL	+	+	+	+	+	-	-	-	+		
		CONFLUENTE	+	+	+	+	+	+	+	-	-		
	FRACAO COMPROMETIDA	>0,25	>0,75	>0,5	>0,5	>0,75	>0,75	>0,5	-	>0,25			
	TUBERCULOIDE	+	+	+	+	+	+	+	-	+			
	NAO TUBERCULOIDE	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	CARACTERISTICAS DOS GRANULOMAS TUBERCULOIDES	FROUXO	+	+	+	+	+	+	+	-	+		
			COMPACTO	+	+	+	+	+	+	-	-		
			VACUOLOS INTRACELULARES	+	+	++	++	+	+	++	-	++	
		LIMO-CITOS	DISTR.	QUANTIDADE	+	++	+	++	++	+	++	-	++
				PERIVASCULAR	+	+	+	+	+	+	+	-	+
				INTEREPITELIOIDE	+	+	+	+	+	+	+	-	+
	GIGANTOCITOS	HALO	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		LANGHANS	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	TIPO CORPO ESTRANHO	+	-	-	+	+	+++	-	-	-			
	INFILTRADO LIMO-HISTIOCIOTARIO INESPECIFICO	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	PLASMOCITOS	-	+	-	-	-	-	-	+	-			
	NEUTROFILOS	-	++	+	-	-	-	-	-	-			
	INFILTRACAO HEMORRAGICA	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	RESTOS TECIDUAIS	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	PROLIFERACAO FIBRO-VASCULAR	+	++	++	-	-	-	-	-	-			
	VASCULITES	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
NECROSE	FIBRINOIDE	+	+	++	+	-	++	-	-				
	CASEOSA	-	-	-	-	-	-	-	-				
BACIOS-COPIA	QUANTITATIVA	-	-	-	-	++	-	-	-				
	LOCALIZACAO	MACROFAGOS	-	-	-	-	+	-	-				
		AREAS DE NECROSE	-	-	-	-	-	-	-				
		OUTRAS	-	-	-	-	-	-	-				
CLASSIFICACAO	4b	4d	4c	4c	4d	4d	4c	1	4b				

5				6				7				8			
30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120
-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-
+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+
-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-
0,25	>0,75	>0,5	>0,5	>0,75	>0,75	>0,5	-	>0,25	>0,25	-	-	>0,25	<0,25	<0,25	<0,25
+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+
+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
+	+	++	++	+	+	++	-	++	+	-	-	+	++	++	++
+	++	+	++	++	+	++	-	++	++	-	-	++	+	+	++
+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	++	-	+	+
+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	++
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	-	-	+	+	+++	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	++	+	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	++	-	+	-
-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4b	4d	4c	4c	4d	4d	4c	1	4b	4b	1	1	4b	4a	4a	4a

REACAO DE MITSUDA

HISTOLOGIA			30	60	90	120	30	60	90	120		
EPIDERME	INFILTRACAO CELULAR		-	-	-	-	-	-	-	-		
	ESPONGIOSE		-	-	-	-	-	-	-	-		
	DEGENERACAO DA CAMADA BASAL		-	-	-	-	-	-	-	-		
	AGRESSAO INFLAMATORIA BASAL		-	-	-	-	-	-	-	-		
	HIPERPLASIA		-	-	-	-	-	-	-	-		
	EROSAO		-	-	-	-	-	-	-	-		
	ULCERACAO		-	-	-	-	-	-	-	-		
DERME - REACAO INFLAMATORIA CRONICA	LOCALIZ.	SUPERFICIAL	-	+	-	+	+	+	+	+		
		MEDIA	-	+	-	+	+	+	-	+		
		INFERIOR	+	+	+	+	+	+	-	-		
		SUB-CUTANEA	+	-	-	-	-	-	-	-		
	DIS-TRIB	FOCAL	-	+	+	+	+	+	-	-		
		CONFLUENTE	+	+	-	-	+	-	-	-		
	FRACAO COMPROMETIDA		<0.75	<0.75	<0.25	<0.25	<0.75	<0.25	<0.25	<0.25		
	TUBERCULOIDE		+	+	-	-	+	+	-	-		
	NAO TUBERCULOIDE		-	-	-	-	-	-	-	-		
	CARACTERISTICAS DOS GRANULOMAS TUBERCULOIDES	FRUXXO	COMPACTO	+	-	-	-	-	-	-		
			VACUOLOS INTRACELULARES	+	+	-	-	+	+	-		
			LINFO-CITOS	DISTR.	QUANTIDADE	+	+	-	-	++	++	-
		PERIVASCULAR			INTEREPITELIOIDE	+	+	-	-	+	+	-
					HALO	-	-	-	-	-	-	-
		GIGANTOCITOS	LANGHANS	-	-	-	-	-	-	-		
			TIPO CORPO ESTRANHO	+	-	-	-	+	++	-		
	INFILTRADO LINFO-HISTIOCIOTARIO INESPECIFICO		-	-	+	+	-	-	+	+		
	PLASMOCITOS		-	-	-	-	-	-	-	-		
	NEUTROFILOS		-	-	-	-	-	-	-	-		
	INFILTRACAO HEMORRAGICA		-	-	-	-	-	-	-	-		
	RESTOS TECIDUAIS		-	-	-	-	-	-	-	-		
	PROLIFERACAO FIBRO-VASCULAR		-	-	-	-	-	-	-	-		
	VASCULITES		-	-	-	-	-	-	-	-		
NECROSE	FIBRINOIDE	-	-	-	-	-	-	-	-			
	CASEOSA	-	-	-	-	-	-	-	-			
BACILOS - COPIA	QUANTITATIVA		++	-	+	-	+	-	-			
	LOCALIZACAO	MACROFAGOS	+	-	+	-	+	-	-			
		AREAS DE NECROSE	-	-	-	-	-	-	-			
		OUTRAS	-	-	-	-	-	-	-			
CLASSIFICACAO		4c	4c	1	1	4c	4a	1	1			

REACAO DE MITSUDA

HISTOLOGIA			30	60	90	120	30	60	90	120		
EPIDERME	INFILTRACAO CELULAR		+	+	-	-	+	+	-	-		
	ESPONGIOSE		+	+	-	-	+	-	-	-		
	DEGENERACAO DA CAMADA BASAL		-	+	-	-	-	+	-	+		
	AGRESSAO INFLAMATORIA BASAL		+	+	-	-	-	+	+	+		
	HIPERPLASIA		+	++	+	+	+	++	++	++		
	EROSAO		-	-	-	-	-	-	-	-		
	ULCERACAO		-	+	-	-	-	-	-	-		
DERME - REACAO INFLAMATORIA CRONICA	GRANULOMATOSA	LOCALIZ.	SUPERFICIAL		+	+	+	+	+	+	+	+
			MEDIA		+	+	+	+	+	+	+	+
			INFERIOR		+	-	+	+	+	+	+	+
			SUB-CUTANEA		-	-	-	+	+	-	+	+
	DIS-TRIB	FOCAL		-	-	-	+	+	+	+	+	
		CONFLUENTE		+	+	+	+	+	+	+	+	
	FRACAO COMPROMETIDA			>0,75	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	
	TUBERCULOIDE			+	+	+	+	+	+	+	+	
	NAO TUBERCULOIDE			-	-	-	-	-	-	-	-	
	CARACTERISTICAS DOS GRANULOMAS TUBERCULOIDES	FROUXO	COMPACTO		+	-	-	-	-	-	-	
			VACUOLOS INTRACELULARES		++	+	+	+	+	+	+	+
			LINFO-CITOS	QUANTIDADE		+	++	++	++	++	++	++
		DISTR.		PERIVASCULAR		+	+	+	+	+	+	+
				INTEREPITELIOIDE		-	+	+	+	+	+	+
			HALO		-	-	-	-	-	-	-	+
		GIGANTOCITOS	LANGHANS		-	-	-	-	-	-	-	-
			TIPO CORPO ESTRANHO		+	+	-	-	-	+	+	+
		INFILTRADO LINFO-HISTIOCIOTARIO INESPECIFICO			-	-	-	-	-	-	-	-
		PLASMOCITOS			-	++	+	+	-	-	-	-
	NEUTROFILOS			-	++	-	-	++	++	+	+	
	INFILTRACAO HEMORRAGICA			-	-	-	-	-	-	-	-	
	RESTOS TECIDUAIS			-	-	+	-	-	+	-	+	
	PROLIFERACAO FIRRO-VASCULAR			-	++	+	-	++	+	++	+	
	VASCULITES			-	-	-	-	+	-	+	-	
	NECROSE	FIBRINOIDE		+	-	+	+	+	++	+	+	
		CASEOSA		-	-	-	+	-	-	-	-	
	BACILOS-COPIA	QUANTITATIVA		-	-	-	-	+	+	-	+	
		LOCA-LISACAO	MACROFAGOS		-	-	-	-	-	-	-	
AREAS DE NECROSE			-	-	-	-	+	+	-	+		
OUTRAS			-	-	-	-	-	-	-	-		
CLASSIFICACAO			4d	4c	4c	4c	4c	4c	4c	4c		

13				14				15				16			
30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120
+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
+	+	-	-	+	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-
-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-
+	++	+	+	+	++	++	++	+	+	-	-	++	+	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
>0,75	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,75	>0,25	>0,25	>0,25
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	+	++	++
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	++	-	-	-
+	+	-	-	-	+	+	+	++	++	+	+	++	+	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	++	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
-	++	-	-	++	++	+	+	++	+	-	-	+	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-
-	++	+	-	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+++	++
-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-
+	-	+	+	+	++	+	+	+	+	++	+	-	-	-	-
-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	+	+	-	+	+++	-	+++	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4d	4c	4c	4c	4c	4c	4c	4c	4c	4c	4c	4c	4d	4b	4b	4b

REACAO DE MITSUDA

HISTOLOGIA			30	60	90	120	30	60	90	120			
EPIDERME	INFILTRACAO CELULAR		-	-	-	-	+	-	-	-			
	ESPONGIOSE		-	-	-	-	+	-	-	-			
	DEGENERACAO DA CAMADA BASAL		-	-	-	-	-	-	-	-			
	AGRESSAO INFLAMATORIA BASAL		-	-	-	+	+	-	-	-			
	HIPERPLASIA		+	+	+	+	+	+	-	-			
	EROSAO		-	-	-	-	-	-	-	-			
	ULCERACAO		-	-	-	-	+	-	-	-			
DERME - REACAO INFLAMATORIA CRONICA	GRANULOMATOSA	LOCALIZ.	SUPERFICIAL	+	+	+	+	+	+	+	-		
			MEDIA	+	+	+	+	+	+	+	+		
			INFERIOR	+	+	+	+	+	+	-	-		
			SUB-CUTANEA	+	+	+	+	+	+	-	-		
		DIS-TRIB	FOCAL	-	+	+	+	+	+	+	+		
			CONFLUENTE	+	+	+	+	+	+	-	+		
		FRACAO COMPROMETIDA		>0,75	>0,75	>0,5	>0,5	>0,75	>0,5	>0,25	<0,25		
		TUBERCULOIDE		+	+	+	+	+	+	+	+		
		NAO TUBERCULOIDE		-	-	-	-	-	-	-	-		
		CARACTERISTICAS DOS GRANULOMAS TUBERCULOIDES	FRONTO	COMPACTO	-	-	-	-	-	-	+	-	
	VACUOLOS INTRACELULARES			+	+	+	+	+	+	+	+		
	LINFO-CITOS			DISTR.	QUANTIDADE	++	++	++	++	+	+++	+++	++
			PERIVASCULAR		INTEREPITELIOIDE	+	+	+	+	+	+	+	+
					HALO	-	-	-	-	-	-	+	-
	GIGANTOCITOS		LANGHANS	-	-	-	-	-	-	+	-		
			TIPO CORPO ESTRANHO	+++	++	++	+	+	+	+	-		
	INFILTRADO LINFO-HISTIOCIOTARIO INESPECIFICO		-	-	-	-	-	-	-	-			
	PLASMOCITOS		+	-	-	-	-	++	-	-			
	NEUTROFILOS		-	-	-	-	+	-	-	-			
	INFILTRACAO HEMORRAGICA		-	-	-	-	-	-	-	-			
RESTOS TECIDUAIS		-	-	-	+	-	-	-	-				
PROLIFERACAO FIBRO-VASCULAR		+	+++	++	++	++	+++	++	+				
VASCULITES		-	-	-	-	+	-	-	-				
NECROSE	FIBRINOIDE	++	++	++	++	+	+	-	+				
	CASEOSA	-	-	-	-	-	-	-	-				
BACIOS-COPIA	QUANTITATIVA		++	-	-	+	++	-	+	-			
	LOCALIZACAO	MACROFAGOS	-	-	-	-	-	-	+	-			
		AREAS DE NECROSE	+	-	-	+	+	-	-	-			
		OUTRAS	-	-	-	-	-	-	-	-			
CLASSIFICACAO			4d	4d	4c	4c	4d	4c	4b	4a			

REACAO DE MITSUDA		PACIENTES - G2		1				2				
HISTOLOGIA				30	60	90	120	30	60	90	120	
EPIDERME	INFILTRACAO CELULAR			+	+	-	-	-	-	-	-	
	ESPONGIOSE			+	+	-	-	-	-	-	-	
	DEGENERACAO DA CAMADA BASAL			-	+	-	-	-	-	-	-	
	AGRESSAO INFLAMATORIA BASAL			-	-	-	-	-	-	-	-	
	HIPERPLASIA			+	-	-	-	-	-	-	-	
	EROSAO			-	-	-	-	-	-	-	-	
	ULCERACAO			-	-	-	-	-	-	-	-	
DERME - REACAO INFLAMATORIA CRONICA	GRANULOMATOSA	LOCALIZ.	SUPERFICIAL	+	+	-	+	+	+	+	+	
			MEDIA	+	+	-	-	-	+	-	-	
			INFERIOR	+	-	+	-	-	+	-	-	
			SUB-CUTANEA	-	-	-	-	-	-	-	-	
		DISTRIB.	FOCAL	+	-	-	+	+	+	+	+	
			CONFLUENTE	+	+	+	-	-	-	-	-	
		FRACAO COMPROMETIDA			>0,75	>0,5	<0,5	-	-	>0,25	-	-
		TUBERCULOIDE			+	+	+	-	-	-	-	-
		NAO TUBERCULOIDE			-	-	-	-	-	+	-	-
		CARACTERISTICAS DOS GRANULOMAS TUBERCULOIDES	LINFO-CITOS	FRONTO	-	+	-	-	-	-	+	-
	COMPACTO			+	+	+	-	-	-	-	-	
	VACUOLOS INTRACELULARES			+	+	+	-	-	+	-	-	
	DISTR.		QUANTIDADE	+	+	++	-	-	+	-	-	
			PERIVASCULAR	+	+	+	-	-	+	-	-	
				INTEREPITELIOIDE	+	+	+	-	-	+	-	-
	HALO		-	-	-	-	-	-	-	-		
	GIGANTOCITOS	LANGHANS	-	-	-	-	-	-	-	-		
		TIPO CORPO ESTRANHO	+	-	+	-	-	+	-	-		
	INFILTRADO LINFO-HISTIOCIOTARIO INESPECIFICO			-	-	-	+	+	-	+	+	
	PLASMOCITOS			-	-	-	-	-	-	-	-	
	NEUTROFILOS			-	-	-	-	-	-	-	-	
	INFILTRACAO HEMORRAGICA			-	-	-	-	-	-	-	-	
	RESTOS TECIDUAIS			-	-	-	-	-	-	-	-	
PROLIFERACAO FIBRO-VASCULAR			-	-	-	-	-	-	-	-		
VASCULITES			-	-	-	-	-	-	-	-		
NECROSE	FIBRINOIDE		-	++	-	-	-	-	-	-		
	CASEOSA		-	-	-	-	-	-	-	-		
BACILOS - COPIA	QUANTITATIVA		++	-	-	-	-	++	-	-		
	LOCALIZACAO	MACROFAGOS	+	-	-	-	-	+	-	-		
		AREAS DE NECROSE	-	-	-	-	-	-	-	-		
OUTRAS		-	-	-	-	-	-	-	-			
CLASSIFICACAO			4d	4c	4b	1	1	2	1	1		

1				2				3				4			
30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120
+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-
+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+
+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
>0,75	>0,5	<0,5	-	-	>0,25	-	-	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,5	<0,25	<0,25
+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+
-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+
+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+
+	+	++	-	-	+	-	-	+	++	-	-	++	+	-	+
+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+
+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
++	-	-	-	-	++	-	-	+++	++	-	-	++	++	-	-
+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4d	4c	4b	1	1	2	1	1	4a	4a	1	1	4a	4b	1	4a

REACAO DE MITSUDA

HISTOLOGIA			30	60	90	120	30	60	90	120		
EPIDERME	INFILTRACAO CELULAR		-	-	-	-	-	-	-	-		
	ESPONGIOSE		-	-	-	-	-	-	-	-		
	DEGENERACAO DA CAMADA BASAL		-	-	-	-	-	-	-	-		
	AGRESSAO INFLAMATORIA BASAL		-	-	-	-	-	-	-	-		
	HIPERPLASIA		-	-	-	-	-	-	-	-		
	EROSAO		-	-	-	-	-	-	-	-		
	ULCERACAO		-	-	-	-	-	-	-	-		
DERME - REACAO INFLAMATORIA CRONICA	GRANULOMATOSA	LOCALIZ.	SUPERFICIAL	-	-	-	-	-	-	-	-	
			MEDIA	-	+	+	-	+	+	+	+	
			INFERIOR	+	+	-	+	+	+	+	+	
			SUB-CUTANEA	-	-	-	-	-	-	-	-	
		DIS-TRIB	FOCAL	+	+	+	+	+	+	+	+	
			CONFLUENTE	-	-	-	-	-	+	-	-	
		FRACAO COMPROMETIDA		<0.25	<0.5	<0.25	<0.25	<0.5	<0.75	<0.5	<0.25	
		TUBERCULOIDE		+	+	-	+	+	+	+	+	
		NAO TUBERCULOIDE		-	-	-	-	-	-	-	-	
		CARACTERISTICAS DOS GRANULOMAS TUBERCULOIDES	FROUXO	+	+	-	+	+	+	+	+	
	COMPACTO			-	-	-	-	-	-	-		
	VACHULOS INTRACELULARES			+	+	-	+	+	+	+	+	
	LINFO-CITOS		DISTR.	QUANTIDADE	+	++	-	++	++	++	++	
				PERIVASCULAR	+	+	-	+	+	+	+	
					INTEREPITELIOIDE	+	+	-	+	+	+	+
					HALO	-	-	-	-	-	-	-
	GIGANTOCITOS	LANGHANS	-	-	-	-	-	-	-			
		TIPO CORPO ESTRANHO	-	-	-	-	+	-	+	+		
	INFILTRADO LINFO-HISTIOCIOTARIO INESPECIFICO		-	-	+	-	-	-	-	-		
	PLASMOCITOS		-	-	+	-	-	-	-	-		
	NEUTROFILOS		-	-	-	-	-	-	-	-		
	INFILTRACAO HEMORRAGICA		-	-	-	-	-	-	-	-		
	RESTOS TECIDUAIS		-	-	-	-	-	-	-	-		
PROLIFERACAO FIBRO-VASCULAR		-	-	-	-	-	-	-	-			
VASCULITES		-	-	-	-	-	-	-	-			
NECROSE	FIBRINOIDE	-	-	-	-	-	-	-	-			
	CASEOSA	-	-	-	-	-	-	-	-			
BACIOS-COPIA	QUANTITATIVA		++	++	++	+	++	+	-	-		
	LOCALIZACAO	MACROFAGOS	+	+	+	+	+	+	-	-		
		AREAS DE NECROSE	-	-	-	-	-	-	-	-		
		OUTRAS	-	-	-	-	-	-	-	-		
CLASSIFICACAO			4a	4b	1	4a	4b	4c	4b	4a		

REACAO DE MITSUDA		PACIENTES - G2		9				10				
HISTOLOGIA		30	60	90	120	30	60	90	120			
EPIDERME	INFILTRACAO CELULAR		-	-	-	-	-	-	-	-		
	ESPONGIOSE		-	-	-	-	-	-	-	-		
	DEGENERACAO DA CANADA BASAL		-	-	-	-	-	-	-	+		
	AGRESSAO INFLAMATORIA BASAL		-	-	-	-	-	-	-	+		
	HIPERPLASIA		-	-	-	-	-	-	-	+		
	EROSAO		-	-	-	-	-	-	-	-		
	ULCERACAO		-	-	-	-	-	-	-	-		
DERME - REACAO INFLAMATORIA CRONICA	GRANULOMATOSA	LOCALIZ.	SUPERFICIAL	-	-	-	+	+	+	-	+	
			MEDIA	+	+	+	+	+	+	+	+	
			INFERIOR	+	+	+	+	+	+	+	+	
			SUB-CUTANEA	-	-	-	-	-	-	-	-	
		DIS-TRIB	FOCAL	+	+	+	+	-	-	+	-	
			CONFLUENTE	-	+	+	-	+	+	+	+	
		FRACAO COMPROMETIDA		<0.25	<0.75	<0.5	<0.25	<0.75	<0.75	<0.75	<0.75	
		TUBERCULOIDE		+	+	+	+	+	+	+	+	
		NAO TUBERCULOIDE		-	-	-	-	-	-	-	-	
		CARACTERISTICAS DOS GRANULOMAS TUBERCULOIDES	FROUXO	+	+	+	+	+	+	+	+	
	COMPACTO			-	-	-	-	-	+	-	+	
	VACUOLOS INTRACELULARES			+	+	+	+	+	+	+	+	
	LINFO-CITOS		QUANTIDADE	++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+	
				DISTR.	PERIVASCULAR	+	+	+	+	+	+	+
					INTEREPITELIOIDE	+	+	+	+	+	+	+
					HALO	-	-	-	-	-	-	-
	GIGANTOCITOS	LANGHANS	-	-	-	-	-	-	-	-		
		TIPO CORPO ESTRANHO	-	-	+	-	-	+	++	++		
	INFILTRADO LINFO-HISTIOCIOTARIO INESPECIFICO		-	-	-	-	-	-	-	-		
	PLASMOCIDIOS		-	-	-	-	-	-	-	-		
	NEUTROFILOS		-	-	-	-	-	-	-	-		
	INFILTRACAO HEMORRAGICA		-	-	-	-	-	-	-	-		
	RESTOS TECIDUAIS		-	-	-	-	-	-	-	-		
PROLIFERACAO FIBRO-VASCULAR		-	-	+	-	-	-	-	-			
VASCULITES		-	-	-	-	-	-	-	-			
NECROSE	FIBRINOIDE	-	-	-	-	-	+	-	+++			
	CASEOSA	-	-	-	-	-	-	-	+			
BACIOS-COPIA	QUANTITATIVA		++	+	-	-	+++	+	+	+		
	LOCALIZACAO	MACROFAGOS	+	+	-	-	+	+	+	-		
		AREAS DE NECROSE	-	-	-	-	-	-	-	+		
		OUTRAS	-	-	-	-	-	-	-	-		
CLASSIFICACAO		4a	4c	4b	4a	4c	4c	4c	4c			

9				10				11				12				
30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120	
-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	+	++	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+	
-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-
<0.25	<0.75	<0.5	<0.25	<0.75	<0.75	<0.75	<0.75	<0.5	>0.75	>0.75	<0.5	<0.5	<0.25	-	<0.25	
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+	++	+	++	++	+	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	+	-	-	+	++	++	+	++	+	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	+	-	+++	-	++	++	+++	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
++	+	-	-	+++	+	+	+	++	+	++	+	+++	-	-	-	-
+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4a	4c	4b	4a	4c	4c	4c	4c	4b	4d	4d	4b	1	1	1	1	

REACAO DE MITSUDA		PACIENTES - G2				13				14			
HISTOLOGIA		30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120
EPIDERME	INFILTRACAO CELULAR		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ESPONGIOSE		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DEGENERACAO DA CAMADA BASAL		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	AGRESSAO INFLAMATORIA BASAL		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HIPERPLASIA		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	EROSAO		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ULCERACAO		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DERME - REACAO INFLAMATORIA CRONICA	GRANULOMATOSA	LOCALIZ.	SUPERFICIAL	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
			MEDIA	+	+	+	-	+	-	+	-	+	
			INFERIOR	+	+	-	-	-	-	-	-	-	
			SUB-CUTANEA	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
		DISTRIB.	FOCAL	+	+	+	+	+	-	-	-		
			CONFLUENTE	-	-	-	-	-	-	-	-		
		FRACAO COMPROMETIDA		<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25		
		TUBERCULOIDE		+	+	-	-	-	-	-	-		
		NAO TUBERCULOIDE		-	-	-	-	-	-	-	-		
		CARACTERISTICAS DOS GRANULOMAS TUBERCULOIDES	FRONTO	FRONTO	+	+	-	-	-	-	-		
	COMPACTO			-	-	-	-	-	-	-			
	VACUOLOS INTRACELULARES			-	-	-	-	-	-	-			
	LINFO-CITOS		DISTR.	QUANTIDADE	+	++	-	-	-	-			
				PERIVASCULAR	+	+	-	-	-	-			
					INTEREPITELIOIDE	+	+	-	-	-	-		
	GIGANTOCITOS		HALO	-	-	-	-	-	-				
		LANGHANS	-	-	-	-	-	-					
	TIPO CORPO ESTRANHO		-	+	-	-	-	-					
	INFILTRADO LINFO-HISTIOCITARIO INESPECIFICO		-	-	+	+	+	+	+	+			
	PLASMOCITOS		-	-	-	-	-	-	-	-			
	NEUTROFILOS		-	-	-	-	-	-	-	-			
	INFILTRACAO HEMORRAGICA		-	-	-	-	-	-	-	-			
	RESTOS TECIDUAIS		-	-	-	-	-	-	-	-			
PROLIFERACAO FIBRO-VASCULAR		-	-	-	-	-	-	-	-				
VASCULITES		-	-	-	-	-	-	-	-				
NECROSE	FIBRINOIDE	-	-	-	-	-	-	-	-				
	CASEOSA	-	-	-	-	-	-	-	-				
BACIOS - COPIA	QUANTITATIVA		-	++	+	-	+	+	+++	++			
	LOCALIZACAO	MACROFAGOS	-	+	+	-	+	+	+	+			
		AREAS DE NECROSE	-	-	-	-	-	-	-	-			
		OUTRAS	-	-	-	-	-	-	-	-			
CLASSIFICACAO		4a	4a	1	1	2	1	2	1				

REACAO DE MITSUDA

HISTOLOGIA			30	60	90	120	30	60	90	120				
EPIDERME	INFILTRACAO CELULAR		-	-	-	-	-	-	-	+				
	ESPONGIOSE		-	-	-	-	-	-	-	-	+			
	DEGENERACAO DA CAMADA BASAL		-	-	-	-	-	-	-	-	+			
	AGRESSAO INFLAMATORIA BASAL		-	-	-	-	-	-	-	-	+			
	HIPERPLASIA		-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	EROSAO		-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	ULCERACAO		-	-	-	-	-	-	-	-	-			
DERME - REACAO INFLAMATORIA CRONICA	GRANULOMATOSA	LOCALIZ.	SUPERFICIAL		-	-	-	-	+	+	-	+		
			MEDIA		+	+	+	+	+	+	+	+	+	
			INFERIOR		+	+	-	-	+	+	+	+	-	
			SUB-CUTANEA		-	-	-	-	+	-	-	-	-	
		DISTRIB.	FOCAL		+	+	+	+	+	+	+	+	+	
			CONFLUENTE		-	+	-	-	+	-	+	-	-	
		FRACAO COMPROMETIDA		<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	>0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.25		
		TUBERCULOIDE		+	+	+	+	+	+	+	+	+		
		NAO TUBERCULOIDE		-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		CARACTERISTICAS DOS GRANULOMAS TUBERCULOIDES	FRONTO	FRONTO		+	+	+	+	+	+	+	+	
	COMPACTO			-	-	-	-	-	-	-	-			
	VACUOLOS INTRACELULARES			+	+	+	+	+	+	+	+			
	LINFO-CITOS		DISTR.	QUANTIDADE		+	+	+	++	+	+	+	+	
				PERIVASCULAR	PERIVASCULAR		-	+	+	+	+	+	+	+
					INTEREPITELIOIDE		+	+	+	+	+	+	+	+
	HALO		-		-	-	-	-	-	-	-			
	GIGANTOCITOS	LANGHANS		-	-	-	-	-	-	-	-			
		TIPO CORPO ESTRANHO		-	++	-	-	-	+	+	-			
	INFILTRADO LINFO-HISTIOCIOTARIO INESPECIFICO		-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	PLASMOCITOS		-	-	-	+	-	-	-	-	-			
	NEUTROFILOS		-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	INFILTRACAO HEMORRAGICA		-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	RESTOS TECIDUAIS		-	-	-	-	-	-	-	-	-			
PROLIFERACAO FIBRO-VASCULAR		-	-	-	-	+	+	-	-	+				
VASCULITES		-	-	-	-	-	-	-	-	-				
NECROSE	FIBRINOIDE		-	-	-	-	-	-	-	-				
	CASEOSA		-	-	-	-	-	-	-	-				
BACIOS - COPIA LOCALIZACAO	QUANTITATIVA		+++	+++	++	+	-	++	+++	+++				
	MACROFAGOS	MACROFAGOS		+	+	+	+	-	+	+	+			
		AREAS DE NECROSE		-	-	-	-	-	-	-	-			
		OUTRAS		-	-	-	-	-	-	-	-			
CLASSIFICACAO			4a	4a	4a	4a	4c	4b	4b	4a				

17				18				19			
30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120
-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-
<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	>0.5	<0.5	<0.5	<0.25	-	-	<0.25	<0.25
+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
+	+	+	++	+	+	+	+	-	-	++	+
-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	++	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-
-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+++	+++	++	+	-	++	+++	+++	-	-	-	+++
+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4a	4a	4a	4a	4c	4b	4b	4a	1	1	4a	4a