

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<sub>b</sub>) 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 cobaios 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 à 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<sub>a</sub>; 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<sub>a</sub>; 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 graduação 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 as 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.