

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 & FIOLE (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 suculentas 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 all, 1979; MEYERS et all, 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 all, 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 e 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 endureção 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.