

Maria Ângela Bianconcini Trindade

EVOLUÇÃO HISTOLÓGICA DE
REATIVAÇÕES DA HANSENÍASE
DURANTE OU APÓS O
TRATAMENTO

Tese apresentada A Universidade Federal
de São Paulo - Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do Título de
Doutor em Medicina.

Orientador:
Prof. Dr. Raul Negrão Fleury

Coodernador do Curso:
Prof. Dr. Mauricio M. Avelar Alchorne

SÃO PAULO
1996

Dedicatória

*Para minha mãe,
Angelina, minha força*

*Para minhas filhas,
Ana Paula e Ana Luiza, minhas luzes*

*Para meu companheiro,
Fred*

AGRADECIMENTOS

Dr. Raul Negrão Fleury

Dr. Mauricio Mota de Avelar Alchorne

Dr. Diltor Vladimir Araújo Opromolla

Maria Mercedes Loureiro Escuder

Kei Marcos Tanaami

Dr. Somei Ura

Dr. Cássio Cesar Ghidella

Dr. João Carlos Regazzi Avellera

Dr. Francisco Reis Viana

Dr. Alfredo Bolchat Marques

Dr. Elias Rodrigues de Paiva

Dr. José da Rocha Carvalheiro

Maria Lúcia Rosa Stefanini

Dr. Marcos da Cunha Lopes Virmond

Fundação Paulista contra a Hanseníase

Coordenadoria de Assistência à Pesquisa do Ensino Superior (Capes)

Dra. Marli Isabel Penteado Manini, diretora da Divisão de Hansenologia e Dermatologia Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e todos os funcionários desta divisão.

Dra. Elizabeth Menezes Alves da Costa e Dr. Hélio Neves diretores do Centro de Referência de Saúde do Trabalhador da Freguesia do Ó.

Dra. Maria Tereza C. B. R. Nakandakari chefe do Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto Lauro de Souza Lima e todos os funcionários deste laboratório, em especial, Andréia e Adriana.

Eliete Cândida de Lima Cortez, diretora do Núcleo de Informática do Instituto de Saúde e todos os funcionários deste núcleo, em especial, Ana.

Iraci Borges Pereira Luz, bibliotecária do Instituto Lauro de Souza Lima e todas as funcionárias desta biblioteca, em especial, Maria Helena.

Aos colegas e funcionários do departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina/UFSP.

Aos meus queridos amigos, em especial, aqueles que cultivei durante este trabalho Simone, Dra. Margarida e minha funcionária Vagna.

Aos meus queridos familiares, em especial, Sr. Ésio, Márcia e Luis Gustavo.

Aos indivíduos portadores de hanseníase que possibilitaram a realização deste trabalho.

ÍNDICE

1- Introdução e revisão da literatura.....	1
1.1 - Proposição.....	23
2 - Casuística	26
3 - Método	27
3.1. Método propriamente dito	27
3.1.1 Classificação histológica	28
3.1.2 Classificação clinica	30
3.2 Método estatístico	31
4 - Resultados	32
5 - Discussão	44
RESUMO.....	56
ABSTRACT.....	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
ANEXOS	
ILUSTRAÇÕES	

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*. Inclui-se na categoria das inflamações crônicas granulomatosas, pois o padrão de reação é basicamente o agregado de macrófagos modificados, com quantidades variadas de outras células inflamatórias, em especial os linfócitos.

Dentre as infecções granulomatosas e as infecções bacterianas de modo geral, destaca-se por peculiaridades como:

1. Presença de bacilos e envolvimento inflamatório granulomatoso dos troncos nervosos periféricos e terminações nervosas periféricas, com conseqüentes alterações motoras, sensitivas e tróficas principalmente nas extremidades.
2. O contingente de doentes é distribuído em um espectro de manifestações clínicas, histopatológicas e bacteriológicas relacionadas a graus diversos de resistência imunocelular. Este espectro é constituído de dois tipos polares, estáveis e mutuamente não compatíveis (CONGRESSO DE MADRID, 1953):

o tipo tuberculóide (efetividade da resposta imunocelular específica) e o tipo virchoviano (depressão da resposta imunológica específica);

e dois grupos instáveis, ou seja:

grupo dimorfo, constituído por indivíduos com resistência intermediária entre os dois tipos polares, caracterizando-se pela instabilidade da imunidade celular e conseqüente possibilidade de modificações de seus aspectos clínicos, histopatológicos e bacteriológicos, tanto no sentido do pólo virchoviano como no sentido do pólo tuberculóide, nunca adquirindo as características de resistência e de estabilidade destes pólos;

e o grupo indeterminado, representando em geral a manifestação inicial da doença, onde tanto as características clínicas como o quadro histopatológico ainda são indefinidos quanto aos padrões dos tipos polares ou do grupo dimorfo. A tendência deste é evoluir para um dos pólos ou para uma das manifestações do grupo dimorfo.

3. Apesar de doença crônica de longa duração (muitos anos), apresenta muitas vezes intercorrências agudas ligadas a reações de natureza imunopatológica.

Todas estas características próprias da hanseníase dependem basicamente de:

1. Peculiaridades do agente etiológico
2. Diferentes graus de resistência imunocelular dos indivíduos que se infectam e desenvolvem a doença.

Peculiaridades do *Mycobacterium leprae*:

- a) Tempo de duplicação avaliado pela inoculação no coxim plantar do camundongo: 11 a 13 dias (*Mycobacterium tuberculosis* - 20 horas) (SHEPARD & McRAE, 1965; LEVY, 1976)
- b) Condições de temperatura necessárias ao crescimento: 27° a 30°C (SHEPARD, 1965)
- c) Pobreza metabólica em especial referente às enzimas que se contrapõem aos efeitos tóxicos dos metabólitos reativos de oxigênio. Apenas a superóxido-dismutase é detectada, não se identificando a catalase ou peroxidase (WHEELER, 1980).

Estas propriedades são responsáveis por características do *M. leprae* que diferem das restantes micobactérias e das bactérias de modo geral. Assim o *M. leprae* não cresce em culturas, e a inoculação em animais, apenas recentemente conseguida, se faz em locais de menor temperatura corporal (coxim plantar do camundongo) e no tatu, que é um dos mamíferos de menor temperatura basal (KIRCHHEIMER & STORRS, 1971). É possível que a deficiência metabólica do *M. leprae* seja a causa de sua proliferação lenta e responsável pela sua destruição

espontânea, que limita seu crescimento na pata do camundongo a um "plateau" (SHEPARD, 1960) e faz com que um indivíduo virchoviano sem resistência tenha, na ocasião em que a doença é detectada e na ausência de tratamento, apenas cerca de 10% de bacilos morfologicamente viáveis (SHEPARD & McRAE, 1965).

Por outro lado, a necessidade de temperatura ideal de sobrevivência e proliferação justifica, no homem, a preferência do desenvolvimento das lesões hansênicas na pele, nervos periféricos, mucosa nasal, e a menor importância, do ponto de vista de intensidade das lesões e viabilidade bacilar, da hanseníase nas vísceras, excetuando-se o laringe e os testículos (TRIFILIO, 1991).

Um indivíduo portador de hanseníase virchoviana, com resistência mínima ou ausente, apresenta em geral, no momento do diagnóstico clínico, cerca de 7 bilhões de bacilos por grama de tecido, distribuídos em pele, nervos, mucosas e vísceras (NOORDEEN, 1993). De modo geral, se não houver nenhuma intercorrência, estes indivíduos apresentam-se em bom estado, sem manifestações gerais como febre, dores musculares, adinamia etc., e em regra estão desenvolvendo sem nenhuma limitação as atividades físicas habituais. Isto por si só fala a favor de que o *M. leprae* é praticamente atóxico.

Há fortes evidências de que o *M. leprae* é de baixa antigenicidade. Assim, enquanto os indivíduos com infecção ou doença tuberculosa apresentam reação à tuberculina positiva mostrando um tipo de reação de hipersensibilidade tardia, muitas vezes com desenvolvimento de necrose cutânea, a correspondente reação à leprolina (Reação de Fernandes) é freqüentemente negativa ou de intensidade discreta. Também a estrutura histológica das lesões de hanseníase, mesmo em suas manifestações de maior resistência, é constituída por reação granulomatosa singela com células epitelióides, macrófagos não diferenciados e linfócitos, sem que se observem edema intersticial, depósito de fibrina, focos de necrose fibrinóide ou caseosa e hiperplasia epitelial, todas alterações histológicas representativas de um estado de hipersensibilidade tardia (RIDLEY, 1987); (PALERMO et al., 1995). Estas alterações estruturais só aparecem nas reações de Mitsuda fortemente positivas e nas manifestações reacionais tuberculóides ou do grupo dimorfo próximo do pólo tuberculóide (RIDLEY, 1987).

Certamente a lenta proliferação, a baixa antigenicidade e a limitação metabólica do *M. leprae* justificam os longos períodos de incubação (NOORDEEN, 1977): período médio de 8,4 anos (BECHELLI, 1936) e máximo de 30 anos ou mais.

Deixando de lado as noções de contágio, porta de entrada e vias de eliminação bacilar, presume-se que nesse longo período de incubação os bacilos atinjam compartimentos em que se manteriam relativamente protegidos para proliferar, até o ponto em que, rompendo as barreiras desses compartimentos, consigam estimular, no interstício, a reação inflamatória granulomatosa. Há fortes indícios de que esses compartimentos correspondam ao sistema nervoso periférico, na rede de terminações sensitivas cutâneas e em especial no interior de células de Schwann (BODDINGIUS, 1982; KHANOLKAR, 1964). Estas células são macrófagos não profissionais que, embora fagocitem o bacilo, não conseguem processá-lo nem tampouco apresentar seus componentes antigênicos aos linfócitos ou, estimulados por estes, desenvolver a ação lítica sobre os bacilos (HARBOE, 1993).

KHANOLKAR (1964) sugere um interessante esquema de envolvimento progressivo das terminações nervosas pelos bacilos e conseqüente agressão inflamatória nos tipos polares. BODDINGIUS (1982) crê que a penetração do *M. leprae* no sistema nervoso periférico não se faça ao nível dos troncos nervosos, visto que o padrão do capilar endoneural (firmes adesões interendoteliais e membrana basal contínua) não permitiria a penetração bacilar por via endoneural, enquanto a membrana perineural, com suas múltiplas capas de células meningoteliais modificadas, alternando-se com membranas basais contínuas, evitaria a penetração por contigüidade. Sendo assim a penetração seria em nível terminal dos ramos nervosos sensitivos cutâneos, onde os axônios estariam desprovidos de perinervo e de bainha de mielina.

De certa forma poder-se-ia supor que qualquer microorganismo colocado no derma induziria rapidamente uma reação inflamatória que impediria sua penetração pelas terminações nervosas sensitivas. É possível que o *M. leprae*, pela sua lenta reprodução e baixa antigenicidade, não estimularia reação inflamatória e assim poderia penetrar nas terminações nervosas periféricas principalmente pelos cones de regeneração dos axônios (BODDINGIUS, 1982).

A partir do momento em que a proliferação bacilar provoque a rotura dos limites dos compartimentos axônicos ou das células de Schwann, e os bacilos entrem em contacto com o interstício endoneural ou com o derma adjacente, inicia-se a reação inflamatória. O desenvolvimento ulterior da doença vai depender da reatividade imunocelular do hospedeiro. A reação no início é inespecífica, linfocitória, sem formação de granulomas provavelmente devido a estímulo antigênico ainda pouco intenso. Assim, estamos diante de hanseníase indeterminada.

Desde os primeiros trabalhos de Mitsuda há fortes indícios de que o tipo de evolução que vamos ter a partir da hanseníase indeterminada depende de fatores constitucionais e tem uma correlação significativa com a reatividade do indivíduo ao antígeno de Mitsuda. Indivíduos com reação de Mitsuda fortemente positiva tendem a desenvolver a hanseníase tuberculóide; indivíduos com reação de Mitsuda negativa desenvolvem o tipo polar virchoviano. Reações de grau intermediário são observadas nos indivíduos que evoluem para o grupo "borderline". Estas correlações são mais evidentes quando a análise da reação de Mitsuda inclui a avaliação histológica e o índice baciloscópico (TRINDADE, 1987; LASTÓRIA, 1990).

Apesar da freqüente constatação das correlações acima, principalmente em relação ao pólo virchoviano, há estudos sugerindo que a deficiência imunocelular possa ser induzida por diversos fatores próprios do bacilo, do hospedeiro ou intercorrentes que se desenvolvem na evolução da infecção hanseníase (GODAL et al., 1972; MEHRA et al., 1982; NOGUEIRA et al., 1993, HAREGEWOIN et al., 1984).

Na exposição inicial sobre o espectro da hanseníase praticamente colocamos em linhas gerais a classificação da hanseníase mais aceita até a década de 60 (CLASSIFICAÇÃO DE MADRID, 1953). Nos anos de 1962 e 1966, RIDLEY & JOPLING expressaram uma nova classificação com base imunológica, que vem tendo preferência nos trabalhos científicos e para alguns centros na rotina diagnóstica. A classificação baseou-se na premissa de que a ação bacteriostática da medicação na época empregada teria de ser potencializada pela capacidade imunocelular do indivíduo, de tal modo que quanto maior a resistência imune do

indivíduo melhor a resposta clínica, histopatológica e baciloscópica à medicação. Em um primeiro tempo baseado em dados clínicos, histopatológicos, baciloscópicos e imunológicos (reação de Mitsuda), os autores classificaram os indivíduos em tuberculóides, virchovianos e o grupo dimorfo dividido em três subgrupos. Um subgrupo apresenta-se com manifestações mais próximas ao pólo tuberculóide (dimorfo-tuberculóide ou "borderline" tuberculóide-BT), um subgrupo com manifestações mais próximas ao pólo virchoviano (dimorfo-virchoviano ou "borderline" lepromatoso-BL) e um subgrupo absolutamente intermediário, com características próprias (o subgrupo dimorfo-dimorfo, ou "borderline borderline"-BB). Avaliaram em seguida a evolução dos indivíduos classificados diante do tratamento bacteriostático e verificaram que havia uma correspondência bastante significativa entre a colocação do doente no espectro e sua resposta à terapêutica, legitimando a relação dos padrões clínico/histológico/baciloscópico/imunológico com o grau de resistência.

De maneira simplista expomos a seguir a classificação de RIDLEY & JOPLING, 1966:

TT - tuberculóide tórpido

clínica: placa eritematosa, bordos bem definidos, descamativa, anestésica (exceto na face), poucas lesões assimétricas, sem pêlos, anidróicas, nervo periférico espessado próximo à lesão;

histologia: células epitelióides bem diferenciadas em focos, com ou sem células gigantes tipo Langhans, com halo linfocitário ao redor, formando granulomas que em geral se estendem à epiderme, zona clara não visualizada, fibras nervosas muitas vezes visualizadas nos granulomas com diminuição da inervação;

baciloscopia: negativa ou raríssimos;

reação de Mitsuda: fortemente positiva.

BT - "borderline" tuberculóide (dimorfo-tuberculóide)

clínica: máculas ou placas *bem* delimitadas semelhantes às do tuberculóide tórpido, em menor tamanho e maior número, com lesões satélites ao redor, em geral mais de um nervo espessado;

histologia: a presença de zona subepidérmica clara faz o difícil diferencial com o TT, a presença de focos de células epitelióides com halo linfocitário ou

a presença de células gigantes tipo Langhans faz o diferencial com o BB, as fibras nervosas podem ser visualizadas nos granulomas fortemente infiltradas;

baciloscopia: 0 a 2+ no granuloma;

1 a 3+ no nervo;

reação de Mitsuda: positiva.

BB - "borderline borderline" (dimorfo-dimorfo)

clínica: lesões intermediárias em número e tamanho entre TT e W, moderada anestesia, placas com bordas externas de limites imprecisos e centro com halo hipocrômico bem definido, algumas lesões satélites pequenas podem estar presentes;

histologia: as células epitelióides estão dispersas nos granulomas, bem desenvolvidas mas menores que as do TT, as células gigantes tipo Langhans são ausentes, os linfócitos são raros e dispersos, as fibras nervosas são em geral bem visualizadas e mostram moderada proliferação de células de Schwann;

baciloscopia: 3 a 4+;

reação de Mitsuda: negativa ou fracamente positiva.

BL - "borderline" lepromatoso (dimorfo-virchoviano)

clínica: múltiplas lesões de diferentes tamanhos e formas, máculas, pápulas, nódulos e placas, algumas com depressão central, podendo ter áreas anestésicas, os nervos são espessados em geral nas áreas das primeiras lesões;

histologia: histiócitos com tendência a vacuolização com áreas de densa infiltração linfocitária perineural ou tomando extensa área do granuloma, fibras nervosas pouco alteradas;

baciloscopia: 5+;

reação de Mitsuda negativa.

LL - lepromatoso (virchoviano)

clínica: as lesões iniciais são máculas ou pápulas múltiplas, bilaterais, simétricas, eritematosas, sem espessamento de nervo, anestesia ou anidrose

e às vezes hipoalgesia da pele. As lesões iniciais vão se tornando infiltradas e surgem novas lesões, infiltração difusa da pele e comprometimento de outros órgãos, em especial olhos, testículos, articulações;

histologia: granulomas de células histiocitárias com diferentes graus de alteração lipídica que geram células espumosas, das quais as com pequenos vacúolos e as com grandes alterações espumosas só são encontradas no LL. Os linfócitos são geralmente escassos e esparsos. Os nervos podem ter alguma alteração estrutural;

baciloscopia: 5+;

reação de Mitsuda: negativa.

- Indeterminado

clínica: poucas manchas em geral hipocrômicas com leve alterações de sensibilidade; histologia: dermatite crônica inespecífica, infiltrado linfo-histiocitário

perianexial, a presença de fibras nervosas ou bainha perineural com aumento da celularidade é típico de I;

baciloscopia: ausente ou raríssimos;

reação de Mitsuda: + ou -.

RIDLEY (1987) relacionou as discretas variações histológicas que diferenciam os TT dos BT as quais estão descritas no quadro a seguir.

Critérios de diferenciação histológica entre TT e BT (RIDLEY, 1987)

Parâmetros	Quantificação	
	TT	BT
células epitelióides	++	++
células gigantes não vacuoladas	++/-	+/-
linfócitos	+±/+	+±/+
nervos dérmicos- diâmetro máximo	1000*µ	400*µ
delaminação concêntrica do perinervo	-	±/-
zona subepidérmica clara (faixa de Unna)	±/-	++/-
erosão da epiderme	++/-	±/-
BAAR no granuloma	0/1	0/2 1/2

Na seqüência dos trabalhos definiram-se os conceitos de "downgrading" e "upgrading". Um paciente classificado como dimorfo é instável. A resistência parcial ao *M. leprae* vai sempre permitir que, na ausência de tratamento, uma parcela de bacilos continue a proliferar, com aumento progressivo e geométrico da carga bacilar. Com isso, pelas próprias alterações que as interações entre macrófagos e *M. leprae* provocam na morfologia dos macrófagos, dos granulomas e conseqüentemente das características clínicas das lesões, o indivíduo pode assumir progressivamente características do pólo virchoviano. Quando isso ocorre, só o conhecimento da evolução prévia ou a avaliação clínica histopatológica muito acurada podem definir sua verdadeira condição de dimorfo. Esses indivíduos são classificados como virchovianos subpolares (LLsp). Da mesma forma, quando tratados, e reduzida a carga bacilar, os indivíduos dimorfos podem apresentar quadros reacionais em que as lesões do ponto de vista clínico e histopatológico mostram aspectos próprios de uma situação no espectro mais próximo ao pólo tuberculóide do que a anterior. Estas reações se denominam reações reversas e o processo de ascensão no espectro se denomina "upgrading" (RIDLEY, 1987).

No entanto, esses quadros reacionais desenvolvem-se independentemente do tratamento, em especial na evolução dos indivíduos tuberculóides e dimorfos tuberculóides. Essa é uma constatação feita por autores na era pré-sulfônica (WADE, 1934; SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, 1947), na era sulfônica (NAAFS & WHEATE, 1978) e também nos dias atuais. Nos trabalhos sobre a ocorrência de reações na vigência de multidrogaterapia, muitos indivíduos mostram como primeira manifestação da doença quadros reacionais. OPROMOLLA (1995) discute essa situação ao analisar um caso descrito por Wade nas décadas de 30 e 40.

Mais recentemente RIDLEY (1987) introduziu o conceito de tuberculóide secundário (Ts). Refere que há indivíduos que mostram manifestações iniciais que do ponto de vista clínico, histopatológico e baciloscópico lembram o dimorfo-tuberculóide (BT), mas através de episódios reacionais adquirem características histopatológicas próprias do pólo tuberculóide com correspondente competência de "clearance" bacilar. Acredita que o sistema imunocelular desses indivíduos apresenta certa demora no reconhecimento antigênico, com isto proporcionando o aparecimento de lesões múltiplas de padrão BT. O reconhecimento pleno do

antígeno provoca o desenvolvimento de reações nas quais se definem do ponto de vista clínico, histopatológico, baciloscópico e evolutivo as características tuberculóides polares. Daí RIDLEY (1987) considerar esses indivíduos como polares. Na realidade, RIDLEY (1987) simplesmente reconhece o conceito de tuberculóide reacional (TRc), firmado e muito bem descrito por SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS (1947) na era pré-sulfônica e SOUZA CAMPOS & RATH DE SOUZA (1954).

A sulfona foi a primeira droga que mostrou ação efetiva no tratamento da hanseníase. Foi introduzida por FACET em 1943 no Carville (EUA), no início sob a forma do Promin. A dapsona (4, 4'- diaminodifenilsulfona, DDS ou AM) foi no princípio usada em doses similares à das sulfonamidas existentes e mostrou-se tóxica, em especial pela sua ação hemolítica. No final da década de 40, verificou-se que doses não tóxicas tinham ação efetiva no tratamento, o que a tornou a droga de escolha.

A dapsona é bacteriostática com baixo nível sanguíneo e levemente bactericida com 100mg diariamente (OMS, 1982). Age por inibição competitiva com o ácido paraminobenzóico para uma enzima (dihidropteroase sintetase), bloqueando a síntese do ácido dihidrofólico. A resistência à sulfona referida por FLOCH (1957), através de várias observações clínicas, foi sendo confirmada por outros autores e finalmente comprovada e analisada biologicamente através da técnica de inoculação do *M. leprae* no coxim plantar do camundongo (PETTIT & REES, 1964). Para contornar este problema, já em 1965 OPROMOLLA introduziu a rifamicina SV por via parenteral. Em seguida adotou-se a rifampicina via oral. É um antibiótico de largo espectro que interfere com a síntese do RNA bacteriano. Sendo lipossolúvel atinge o meio intracelular e exerce ação bactericida no meio intra e extracelular. Também foi detectada resistência à rifampicina (JACOBSON & HASTINGS, 1976) e daí a recomendação para seu uso associado a outras drogas. Mesmo assim bacilos persistentes viáveis têm sido isolados de indivíduos tratados pela rifampicina isoladamente ou em combinação com outras drogas. A clofazimina (Lamprem, B663) é um corante introduzido no tratamento da hanseníase em 1962 (BROWNE & HOGERZEIL). O seu mecanismo de ação é desconhecido e não há evidências de resistência bacteriana.

Até o momento as drogas mais efetivas, com menor toxicidade e com melhores condições operacionais no tratamento da hanseníase são a sulfona, a rifampicina e a clofazimina. A verificação de resistência à sulfona e à rifampicina, no entanto, tornaram o uso destas drogas, em regimes de monoterapia ou em combinação de duas drogas, pouco efetivo, porque ou não estaremos exercendo ação contra o bacilo ou estamos empregando apenas uma droga com possibilidade muito grande de desenvolvimento de resistência. Sendo assim, um comitê de especialistas da OMS (1982) sugeriu o emprego da poliquimioterapia na hanseníase. Basicamente este esquema terapêutico visa evitar a proliferação de bacilos resistentes a qualquer uma das drogas presentes no esquema. Dividiram-se os indivíduos em dois grupos, ou seja, paucibacilares e multibacilares. Consideram-se paucibacilares todos os indivíduos cujo índice baciloscópico na escala de RIDLEY (1987) é igual a zero. Aqueles com baciloscopia positiva são os multibacilares. Os paucibacilares incluiriam os indivíduos indeterminados (I), tuberculóides (TT) e a maior parte dos dimorfos-tuberculáides (BT). Os restantes indivíduos seriam multibacilares.

Admite-se que um indivíduo portador de hanseníase virchoviana recém-diagnosticado, e portanto sem prévio tratamento, contenha de 10^{10} a 10^{11} *M. leprae* viáveis. Uma dose de rifampicina reduz estes bacilos viáveis a 10^6 . Prosseguindo o tratamento, a possibilidade é que a rifampicina exerça sua ação bactericida sobre quase todos os bacilos viáveis, mas deve-se considerar, para fins de segurança do tratamento, uma quantidade de mutantes rifampicina resistentes que não ultrapassa 10^4 (JI & GROSSET, 1990). Sobre estes prováveis bacilos resistentes agiriam a dapsona ou a clofazimina. Mesmo assim para segurança do tratamento o esquema da poliquimioterapia (PQT) deve se estender a pelo menos dois anos. Em um doente que no início do tratamento é sensível às três drogas empregadas, a chance de desenvolvimento de resistência a uma droga é de aproximadamente 1 em 10^6 ou 10^4 bacilos, e para duas drogas é de aproximadamente 1 em 10^{12} ou 10^{14} . Esta última possibilidade é praticamente não existente, tendo em vista que no doente virgem de tratamento o número médio de bacilos viáveis está em torno de 10^{10} a 10^{11} .

Baseando-se nos mesmos dados acima, sabendo-se que um doente paucibacilar, no momento do diagnóstico, apresenta em torno de 10^6 bacilos viáveis, verificamos que a chance do desenvolvimento de resistência é praticamente inexistente. Nestes indivíduos a monoterapia seria teoricamente eficiente. No entanto, como existe a possibilidade de resistência primária à dapsona e de erros na classificação dos indivíduos como multi ou paucibacilares, sugere-se a combinação de drogas.

Os esquemas propostos pela ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (1982) para PQT na hanseníase são os seguintes:

Paucibacilares

Rifampicina - 600 mg/mês
supervisionada Dapsona - 100 mg/dia
auto-administrada período - 6 doses/12
meses no máximo

Multibacilares

Rifampicina - 600 mg/mês - supervisionada
Clofazimina - 300 mg/mês - supervisionada
Dapsona - 100 mg/dia auto-administrada
período - 24 doses/36 meses no máximo.

Qualquer que seja o esquema de tratamento, a exemplo do que ocorre na tuberculose existe sempre a possibilidade de sobrevivência e viabilidade dos chamados bacilos persistentes, mesmo após a negatividade baciloscópica observada em esfregaços ou mesmo biópsias cutâneas (JI & GROSSET, 1990).

Nos indivíduos multibacilares e mesmo nos paucibacilares os bacilos são englobados por células com capacidade fagocítica, porém sem competência para processá-los. Assim, em especial nos multibacilares, nas fases mais ativas da infecção encontramos bacilos em endotélio vascular, músculos eretores, na bainha epitelial do pêlo, parede muscular de vasos sanguíneos (DESIKAN, 1995; JOB, 1995) e em especial em ramos nervosos, provavelmente no interior de células de Schwann (RIDLEY, 1987). Isto sem levarmos em conta algumas localizações

viscerais mais propícias à sobrevivência e proliferação bacilar, como mucosa nasal, laringe e testículos (TRIFILIO, 1991). Nestas localizações os bacilos podem permanecer relativamente protegidos da ação imunocelular e em condições propícias voltar a proliferar, estimulando a reatividade inflamatória e definindo recidivas após o tratamento.

Portanto, pelo menos teoricamente o risco de recidivas em PQT na hanseníase depende em especial do não seguimento do esquema adequado, do erro na classificação de indivíduos, levando multibacilares a serem tratados como paucibacilares, e da proliferação de bacilos persistentes.

Dados da OMS (1994) referem recidivas raríssimas, ou seja, 0,12% para paucibacilares (PB) e 0,22% para multibacilares (MB) em respectivamente 18.980 PB e 9.292 MB indivíduos. O grande problema no tratamento tanto dos paucibacilares como dos multibacilares é a diferenciação entre reação reversa e recidiva (PFALTZGRAFF & RAMU, 1993).

O conceito de reação em hanseníase se refere ao aparecimento de episódios de lesões inflamatórias "agudas" no curso habitualmente crônico e tórpido da doença. Um destes episódios é o eritema nodoso hansênico (ENL), que ocorre em especial na vigência do tratamento específico de indivíduos de hanseníase virchoviana ou mais raramente em dimorfos-virchovianos. Caracteriza-se por lesões inflamatórias agudas ou subagudas sobre lesões preexistentes regressivas ou em locais aparentemente sem lesões. Acompanha-se em geral de sintomas gerais como febre, adinamia, dores musculares, artralguas, adenopatias etc. A estrutura histológica é representada por reação inflamatória aguda ou subaguda sobre focos de infiltrado virchoviano regressivo, com bacilos granulados ou mesmo ausentes. A intensidade do quadro inflamatório é variável, desde discreta dilatação vascular, edema, infiltrado linfocitário e escassos neutrófilos até intensa exsudação sero-fibrino-neutrofílica, vasculites, focos de necrose e ulceração, com conseqüentes reflexos clínicos (NOGUEIRA, 1991). Apesar de muitas controvérsias, a conceituação mais aceita para esta reação é que se trate de uma reação à deposição de complexos imunes nos tecidos (HARBOE, 1993).

JOPLING (1978) a denomina reação tipo II, reservando a designação de reação tipo I para reações que ocorrem no grupo dimorfo, onde as lesões específicas granulomatosas se tornam mais inflamadas (mais eritematosas, edematosas, quentes e eventualmente dolorosas) e novas lesões podem surgir. A estrutura histológica desta reação permanece o granuloma, porém com maior grau de congestão e edema. Os granulomas se apresentam mais frouxos, com extensão ao estroma adjacente, podendo aparecer deposição intersticial de fibrina, focos de necrose, hiperplasia epitelial, erosão e mesmo ulceração (RIDLEY, 1987).

Estas reações tipo I têm duração em geral de semanas ou meses e, uma vez cessadas, podem mostrar melhora baciloscópica e mudança de padrão clínico, estrutural e por vezes imunológico (reação à lepromina) no sentido tuberculóide ou piora baciloscópica com os mesmos padrões modificados no sentido virchoviano. Em geral as reações com o primeiro comportamento são mais intensas e designadas como reações reversas, termo primeiramente empregado por WADE (1955). Para o segundo tipo de comportamento emprega-se a denominação "downgrading" (descendente), em contraposição ao termo "upgrading" empregado para as reações reversas.

Nos episódios reacionais tipo I há, com frequências variadas, comprometi-

o

mento neurológico, que se manifesta por dor espontânea, aumento de calibre ou de sensibilidade nos troncos nervosos e/ou conseqüentes modificações no padrão de comprometimento sensitivo e motor preexistentes. Há relatos de comprometimento sistêmico nas reações tipo I (FLEURY et al., 1979, 1980, 1995; OPROMOLLA & FLEURY, 1989). O comprometimento neurológico na América do Sul não é tão freqüente nem grave, contrastando com o que ocorre em outras regiões (Índia, África) (JONQUIERES, 1985). Alguns trabalhos de avaliação da reação tipo I, no seguimento da terapêutica específica, consideram como quadros reacionais não só manifestações de aumento de calibre, dor e sensibilidade nos nervos periféricos como também de aumento de extensão das alterações da sensibilidade, ou aparecimento ou agravamento da função motora (RIJK et al., 1994).

A patogenia das reações tipo I é pouco esclarecida, e alguns autores se furtam a qualquer tipo de interpretação. JOPLING (1978) a considera como um tipo de reação de hipersensibilidade tardia (tipo IV de Coombs e Gell). Para este autor

os antígenos de bacilos fragmentados reagem com linfócitos T, e isto se associa a uma rápida mudança na imunidade celular.

A participação dos linfócitos na reação tipo I é bem demonstrada nos trabalhos de GODAL et al. (1973) e BJUNE et al. (1976), onde se evidencia níveis elevados nos teste de transformação linfocitária (LU) e teste de inibição de migração de linfócitos (LIMT). Estas alterações quantitativas no comportamento dos linfócitos reafirma que a reação tipo I é provavelmente uma reação de hipersensibilidade retardada a antígenos bacilares com dano dos tecidos adjacentes (HARBOE, 1993).

GODAL et al. (1973) avaliam vários parâmetros imunológicos em indivíduos dimorfos-tuberculóides (BT) que através de episódios reacionais se tornaram mais tuberculóides. Houve nestes indivíduos aumento estatisticamente significativo dos valores de LU, LIMT, e na maioria a reação de Mitsuda foi positiva e precedida da reação de Fernandes em torno de +++.

Um trabalho bem esquemático sobre a incidência de reação reversa no tratamento da hanseníase pela sulfona foi publicado em 1978 por NAAFS & WHEATE. Os autores basicamente procuram demonstrar que a reação reversa não se desenvolve exclusivamente na dependência do tratamento específico, mas é uma ocorrência espontânea no grupo dimorfo, e que muitos indivíduos procuram o primeiro atendimento devido a este quadro reacional

Observa-se o seguinte quadro evolutivo no referido trabalho:

Tempo de ocorrência da reação reversa em relação ao tratamento (NAAFS & WHEATE, 1978).

diagn	indivíduos	antes	<1mês	<3meses	<6meses	<1ano	<2anos	>2anos
BT	50	30	5	10	4	-	1	-
BB	13	9	2	1	-	-	1	-
BL	37	12	2	2	1	8	6	6

Verifica-se que 51% dos indivíduos apresentaram reação reversa espontaneamente. Após o início do tratamento o maior número de episódios ocorre entre o 1° e o 6° mês, e a manutenção do tratamento sulfônico tende a melhorar o quadro reacional, por vezes dispensando o uso de corticoterapia. No tocante à

patogenia acreditam na necessidade de se atingir um limiar de carga antigênica para que a reação seja desencadeada, e isto ocorreria nos indivíduos sem tratamento pela progressiva proliferação bacilar. Como os antígenos necessários para estimular a reação proviriam de bacilos mortos, o tratamento aumentaria a quantidade de antígenos e o limiar seria alcançado. No subgrupo BL a grande quantidade de antígenos nas lesões manteria por mais tempo as condições para desenvolvimento das reações reversas.

HARBOE (1993) postula que, em uma doença crônica causada por um parasita intracelular, a evolução tórpida, estável, implica um equilíbrio delicado entre antígenos disponíveis para a reação imune e a resposta do hospedeiro. A quebra deste equilíbrio pode induzir mudanças abruptas nas características clínicas.

RIDLEY & RADIA (1981) estudam reações tipo I ("upgrading" e "downgrading") em 12 indivíduos dimorfos, através da análise de biópsias que precederam a reação, durante a reação e após esta. Descrevem as alterações histopatológicas observadas. Em essência, nas reações "upgrading" há queda do índice baciloscópico (IB) e na biópsia pós-reacional o padrão histológico é mais tuberculóide. Na reação "downgrading" há piora baciloscópica e a biópsia pós-reacional mostra quadro realmente dimorfo com alternância de padrão tuberculóide e virchoviano.

Os autores fazem algumas observações interessantes do ponto de vista patogênico. Segundo eles, os episódios de hipersensibilidade decorreriam de:

1. aumento do antígeno, devido à multiplicação bacteriana em um doente que retém algum grau de hipersensibilidade. A este propósito observam que indivíduos considerados BT apresentaram no início da reação positividade bacteriológica, o que é raro neste subgrupo. Acham que estas reações são essencialmente similares às reações à tuberculina e à lepromina, ocorrendo seqüencialmente em múltiplas localizações onde o antígeno micobacteriano torna-se exposto ou
2. detecção de antígeno em local imunologicamente protegido ou
3. melhora da performance imunológica do doente decorrente da ação terapêutica ou devido a fatores constitucionais.

SEHGAL (1987) faz uma revisão sobre as reações na hanseníase. Entre outras interessantes observações cita NAAFS & WHEATE (1978), que referem a ocorrência natural de reações reversas sem tratamento em 51% dos indivíduos, em especial nos indivíduos BT e BB.

ROCHE et al. (1991) avaliam a ocorrência de reações tipo 1 em 136 indivíduos portadores de hanseníase dimorfa, em relação ao tempo de tratamento (PQT). Quarenta e dois (42) deles apresentaram reação tipo 1 durante 19 meses após o início do tratamento, a maioria nos primeiros 6 meses (37° a 88° dia), e observam que esta reação é significativamente mais freqüente nos multibacilares (BB e BL) do que nos BT nas seguintes porcentagens: 46% - 39% - 20%. Estabelecem relação entre os níveis de anticorpos ao PGL-1 (antígeno glicolipídico fenólico da membrana celular do *M. leprae*), a reação de Mitsuda positiva e a freqüência de reações tipo 1. Ou seja, de 18 doentes dimorfos com esta combinação, 14 (78%) desenvolveram reação tipo 1. Os níveis de anticorpos anti-PGL-1 estariam indicando a quantidade de antígeno bacilar, enquanto a lepromina positiva o grau de resistência, fatores necessários para o desenvolvimento de reações. Neste sentido referem ser significante que a maioria das reações tipo 1 ocorre enquanto a liberação antigênica é maior, isto é, nos primeiros 6 meses de tratamento.

SCOLLARD (1993) analisa os padrões de reatividade imunológica no espectro da hanseníase. Parte do princípio de que o componente linfocitário no sangue periférico não dá idéia do componente celular nas lesões teciduais, e que há nos tecidos um recrutamento de células inflamatórias, não ao acaso, mas de forma ordenada e seletiva. Deste modo acredita que o estudo "in situ" da reação inflamatória fornece os melhores dados para interpretação imunológica. Relata os resultados obtidos com o estudo imunohistoquímico de biópsias para caracterização da população celular no espectro; o estudo do conteúdo de bolhas induzidas sobre lesões específicas, tanto para estudo da população linfocitária como o das linfocinas, e a avaliação histológica e imunohistoquímica de biópsias após injeção local de linfocinas (gama interferon e interleucina 2). Dentre as conclusões do trabalho destaca que, embora haja evidentes diferenças e mesmo antagonismo nas potencialidades imunológicas entre os pólos e desnível progressivo destas através

do espectro em condições tórpidas, não existem diferenças quanto aos níveis de hipersensibilidade, que apenas se elevam por ocasião das reações.

LOCKWOOD et al. (1993), num trabalho sobre os aspectos clínicos e evolutivos das reações reversas durante PQT, expõem a idéia de que a reação reversa ocorre espontaneamente, independente da terapêutica, sendo uma característica dos indivíduos dimorfos. A reação espontânea resultaria da destruição dos bacilos pelos macrófagos com liberação dos antígenos. No doente tratado a ação bacteriostática ou bactericida favoreceria a liberação de antígenos, e quanto maior a quantidade de antígenos nos tecidos maior a possibilidade de desenvolvimento de reações reversas, que são mais freqüentes nos primeiros meses de tratamento.

Na mesma linha de análise de RIDLEY (1987), segundo o qual uma das causas de reação poderia ser a multiplicação bacteriana em um doente que mantém algum grau de hipersensibilidade, OPROMOLLA (1994) revê a literatura sobre um caso descrito por Wade nas décadas de 30 e 40, em que o doente apresentou episódios de lesões tuberculóides reacionais, que recorriam após muitos anos de quiescência sempre com baciloscopia positiva e mantendo mais ou menos as mesmas características. O autor propõe a hipótese de que, nestes indivíduos, novos episódios reacionais se desencadeiam como resposta à multiplicação de bacilos persistentes. Lembra a possibilidade de que a reação reversa que ocorre após o tratamento possa ser uma recidiva e discute as implicações terapêuticas numa situação desta natureza. Ainda sobre o mesmo problema relata (OPROMOLLA, 1995) o caso de uma doente que em 1935 apresenta um episódio reacional como primeira manifestação da doença, que regrediu em questão de meses e que, pelas características clínicas e histopatológicas, se tratava de uma hanseníase tuberculóide reacional ou dimorfo reacional. Após 40 anos sem nenhuma manifestação de hanseníase, numa época em que foi diagnosticada como diabética e hipertensa, a doente apresenta novo episódio reacional tuberculóide respeitando as áreas das antigas lesões e com índice baciloscópico 2+. Volta a discutir a possibilidade de multiplicação de bacilos persistentes na gênese destes episódios, comparando com acontecimentos semelhantes referidos na tuberculose e na paracoccidiodomicose.

Nos últimos 15 anos desenvolveu-se uma série de trabalhos visando avaliar o comportamento tanto de indivíduos hansenianos multibacilares como paucibacilares diante da poliquimioterapia (WHO/CTD/LEP/94.1, 1995). Estes trabalhos são dificilmente comparáveis, tendo em vista diferenças substanciais em relação ao material e à metodologia. De modo geral estas análises avaliaram a evolução clínica e baciloscópica dos indivíduos e a incidência e características de episódios reacionais, tipo I e tipo II, tanto durante o tratamento quanto após. Alguns estudos só consideraram os episódios reacionais referidos espontaneamente pelos indivíduos, em geral quando procuravam centros de referência para tratamento; outros realizaram estreita vigilância em nível de campo, treinando pessoal paramédico para diagnóstico e tratamento. Em alguns trabalhos o diagnóstico de reação tipo I foi feito a partir do encontro de fenômenos agudos em lesões preexistentes com ou sem o aparecimento de novas lesões (MARCHOUX, 1992); em outros, instalação ou agravamento das alterações motoras e sensitivas em especial nas extremidades e no território ocular (BECX-BLEUMINK & BERHE, 1992); em outros além desta avaliação incluem-se episódios isolados de dores neuríticas, aumento da sensibilidade dos troncos nervosos ou nos territórios destes troncos (RIJK et al., 1994).

Após a instalação da PQT há grande interesse em se detectar a frequência, localização no tempo e características de recidiva nos indivíduos submetidos a este tipo de tratamento. Os Quadros I e II a seguir, elaborados pelo WHO/CTD/LEP/94.1 e apresentados no simpósio sobre risco de recidivas na hanseníase, expõem os trabalhos mais representativos neste sentido:

QUADRO I: Taxas de recidiva após PQT em indivíduos com hanseníase PB em diferentes estudos (revisados)

Autores	nº de indivíduos	recidiva por 100 pessoas-ano	Definição de recidiva
BOERRIGTER et al., 1991	484	0,65	novas lesões ou aumento de tamanho das lesões antigas
VAN BRAKEL et al., 1989	555	0,73	retorno da atividade da doença
GRUGNI et al, 1990	1509	1,8	novas lesões, extensão, infiltração, eritema, espessamento de nervos, novas paralisias, reação reversa
KATOCH et al., 1989	70	3,0	reaparecimento gradual da atividade
PATTYN et al., 1990	60	1,5	retorno de lesões histológicas
REDDY et al., 1988	92	1,7	reaparecimento da doença, reação reversa

WHO/CTD/LEP/94.1

QUADRO II: Taxas de recidiva após PQT em indivíduos com hanseníase MB em diferentes estudos (revisados)

Autores	nº de indivíduos	recidiva por 100 pessoas-ano	Definição de recidiva
van Brakel et al., 1989	372	0,8	retorno da atividade da doença incluindo neurites, perda de função nervosa, irites, reação nervosa, novas lesões, esfregaço positivo, lesão ativa, eritema
Becx-Bleumink, 1992	2379	0,24	IB de 2 ou + em um ou mais locais confirmado por um 2º local, baciloscopia positiva em biópsia de pele ou nervo, perda de função de um novo nervo, lesão cutânea ativa
Marchoux Chemotherapy Study Group, 1992	44	0,8	↑ IB 2 ou + em qualquer local, confirmado por reexame, novas lesões definidas com IB maior do que lesão preexistente
WHO Expert Committee TRS 768, 1988	9000	0,02	não específico

WHO/CTD/LEP/94,1

Destes trabalhos e de outros na literatura colhemos alguns dados referentes ao diagnóstico diferencial entre reação reversa e recidiva. SEHGAL et al. (1990), a propósito de uma carta de PANNIKAR (1989) sobre a dificuldade de diferenciação entre recidiva e reação reversa, contrapõem critérios para diferenciação destas manifestações da hanseníase e além disso estabelecem parâmetros clínicos e histopatológicos para diferenciação de "upgrading" e "downgrading". Mais ainda, definem critérios para diferenciação de "downgrading" com reação e sem reação. Referem que alterações de aumento do eritema, edema e sensibilidade de uma ou poucas lesões preexistentes correspondem a "upgrading"; quando estas alterações afetam todas as lesões com expansão das mesmas e aparecimento de novas lesões, o diagnóstico seria de "downgrading". Do ponto de vista histológico a diferença mais palpável entre as referidas manifestações é o aumento do índice baciloscópico.

Estes estudos incluem considerações adicionais sobre taxas e características das reações tipo 1 e expõem critérios para diferenciação entre recidiva e reação reversa. Define-se recidiva como o encontro de nova lesão cutânea com índice baciloscópico (IB) elevado, contendo bacilos típicos, com reação histológica característica. O critério definitivo é que os bacilos colhidos possam multiplicar-se no coxim plantar do camundongo. Como causa de recidivas invoca-se resistência às drogas e persistência do *M. leprae*. Os bacilos persistentes podem estar presentes

em 10% dos MB; não são destruídos por qualquer combinações de drogas empregadas, e a proporção de bacilos persistentes é tanto mais alta quanto maior a população inicial de *M. leprae*.

De qualquer modo considera-se que o risco de recidivas nos MB é 10 vezes menor na PQT do que na monoterapia. Nos MB 50% das recidivas ocorreriam nos primeiros 3 anos, e 75% nos primeiros 6 anos; nos PB, 50% nos primeiros 2 anos e meio e 75% nos primeiros 5 anos; e o risco anual de recidivas não aumenta com o passar dos anos, e após 5 ou 6 anos passa a ser negligenciável.

KATOCH et al. (1989) avaliam as taxas de reação reversa e recidiva em três grupos de indivíduos com hanseníase paucibacilar sob diferentes regimes terapêuticos, ou seja:

- 1º grupo: regime OMS para paucibacilar ;
- 2º grupo: regime OMS para paucibacilar mais extensão de tratamento por dapsona supervisionada durante 6 meses;
- 3º grupo: regime OMS modificado pela inclusão inicial de rifampicina supervisionada durante 7 dias e mais extensão da dapsona por mais 6 meses além do regime clássico PQT-PB.

Encontram os seguintes resultados percentuais:

Taxas de reação reversa e recidiva em três grupos de tratamento da hanseníase paucibacilar (KATOCH et al.. 1991)

	Inatividade		Reações precoces durante tratamento	Reações tardias até 1 ano após tratamento	Recidivas
	6 meses	12 meses			
1º grupo	72%	76%	0%	9%	13% (9/70)
2º grupo	66%	94%	0%	0%	1% (1/84)
3º grupo	64%	97%	6,3%	0%	2% (2/93)

Os autores consideram recidiva quando sinais e sintomas aparecem após completa resolução da doença, sob a forma de inflamação de evolução gradual, sem caráter reacional e sem sintomatologia neurológica ou sistêmica. Em alguns doentes este quadro se acompanha de esfregaços cutâneos positivos. Consideram que o uso de rifampicina durante 7 dias (3º grupo) estimula de alguma maneira o

desencadeamento das reações tipo 1 e que a manutenção da sulfona por 1 ano não só evita reações como leva a um mínimo de recidivas.

BECX-BLEUMINK (1992) definem recidiva como multiplicação recente e disseminação de bacilos sobreviventes em um doente que previamente respondeu à quimioterapia. Para os multibacilares consideram como critérios de diagnóstico de recidiva o aumento do índice baciloscópico, encontro de novas lesões e, como prova definitiva, a constatação de proliferação bacilar na pata do camundongo. Em relação aos paucibacilares consideram dificilmente diferenciáveis recidiva e reação reversa tardia. Este autor encontrou as seguintes incidências de recidivas em indivíduos submetidos à PQT: 34/3065 indivíduos paucibacilares em um tempo de observação de 6,1 anos; 24/2379 multibacilares em 4,7 anos de observação. Em relação aos paucibacilares refere a observação de PATTYN et al. (1990) que, independente de novos episódios, os granulomas se mantêm nas biópsias em: até 24 meses - 40% dos indivíduos; 36 meses - 28% e 48 meses - 10%.

JAMET et al. (1995), em trabalho do "Marchoux Chemotherapy Study Group", avaliam 35 casos de multibacilares tratados pela PQT por um período médio de $72,7 \pm 17,3$ meses. Detectaram 7 casos de recidiva com os seguintes critérios:

1. IB (índice baciloscópico) \geq do que o índice anterior;
2. ocorrência de nova lesão demonstrando IB mais elevado do que qualquer lesão prévia;
3. demonstração de viabilidade dos bacilos pela inoculação na pata do camundongo.

O número de recidivas 3,3/100 pessoa-ano é bem maior do que em análise anterior com menos tempo de seguimento. Admitem que as recidivas foram mais freqüentes em doentes cujo IB antes do tratamento era ≥ 4 e no final ≥ 3 . Não detectaram resistência medicamentosa à PQT e acreditam que a recidiva está ligada à multiplicação dos bacilos persistentes, que seriam em maior número quanto maior o IB inicial.

DESIKAN (1995) expõe num simpósio de recidiva da hanseníase conceitos de reativação, recidiva, reação e reinfecção. Adota a terminologia genérica de

reativação para episódios de reação reversa, recidiva e mais remotamente reinfeção. Lembra a colocação de KHANOLKAR (1964) de que a hanseníase se inicia pela colonização dos ramos nervosos pelos *M. leprae* que se albergam nas células de Schwann devidamente protegidos do sistema imunológico. A rotura destas células e a exposição dos antígenos bacilares no interstício dão início à doença, que no seu desenvolvimento vai depender da reação imune básica (quadros tórpidos) ou de quadros reacionais decorrentes de hipersensibilidade. Assim atividade indica uma progressão natural da doença, enquanto reação é uma exacerbação da mesma, rápida em seu curso e severa em sua intensidade.

JOB (1995), discorrendo neste mesmo simpósio sobre estrutura histopatológica das recidivas, refere que no momento em que se encerra a PQT há cura baciloscópica, ou seja, a destruição total dos bacilos viáveis, mas apenas a reabsorção total dos antígenos bacilares e a regressão dos granulomas representam a cura completa. Só a partir deste ponto é que episódios de reativação podem ser considerados como recidiva. Descreve as características das alterações regressivas e residuais nos MB, bem como a histopatologia das lesões iniciais nas recidivas, caracterizadas por infiltração de histiócitos não diferenciados, perivasculares, contendo bacilos, alguns típicos, em derma com alterações cicatriciais de ramos nervosos. Para os paucibacilares refere que granulomas podem se manter nos tecidos até 60 meses após a cura baciloscópica, devendo-se lembrar desta ocorrência quando da interpretação de recidivas.

1.1 PROPOSIÇÃO

A progressão dos conhecimentos a respeito da hanseníase desde a descoberta de seu agente etiológico por *HANSEN em 1873 foi dificultosa devido às suas peculiaridades, manifestações polimorfas e impossibilidade de se desenvolver inoculação experimental e meios de cultura apropriados. Mesmo assim no limiar da era sulfônica estudos acurados clínicos, histopatológicos, baciloscópicos e imunológicos de hansenologistas de todas as partes do mundo permitiram uma compreensão bastante completa e ampla da patogenia da doença.

Estes conhecimentos serviram de base para o desenvolvimento de progressos principalmente referentes à imunopatologia da doença e foram confrontados com as modificações induzidas no seu desenvolvimento natural pela sulfona e outros medicamentos. No momento a poliquimioterapia traz novas esperanças na erradicação da endemia, mas também promove novas modificações no comportamento evolutivo dos doentes.

Em nosso país a adoção definitiva da PQT data de 1991 (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE) e após quase 10 anos do emprego deste esquema terapêutico nos pólos de pesquisas temos condições de começar a avaliar sua ação na evolução da doença.

No Instituto Lauro de Souza Lima, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, recebemos durante estes anos biópsias de doentes de hanseníase provenientes deste Instituto, que atende indivíduos procedentes da região de Bauru e de outras regiões do Estado e do país, do Instituto Estadual de Dermatologia Sanitária (Curupaiti-RJ) e do Centro Estadual de Dermatologia (Rondonópolis-MT). Nestes locais há facilidades para a realização de biópsias por ocasião do diagnóstico, freqüentemente para confirmação da cura clínica, e quase sistematicamente nos episódios de reativação das lesões clínicas durante ou após o tratamento. Evidentemente recebemos biópsias não só de indivíduos submetidos a

HANSEN, G. H. A. - Undersogelser angaaende Spedalskhedens Aarsager/Investigations concerning the etiology of leprosy: case reports 1-L111. **Norsk Mag. f. Laegev: 3 series, 4** (suppl. 9): 1-88, 1874 apud VOGELSANG, Th.M. - Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841-1912). The discoverer of the leprosy bacillus. His life and his work. *Int.J. Lepr.*, 46(3): 257-332, 1978.

PQT mas também daqueles que, por várias razões, foram tratados por outros esquemas terapêuticos.

Resolvemos pois usar este material para retirarmos algumas conclusões próprias e sob certa forma originais sobre o significado dos episódios de reativação durante e após o tratamento da hanseníase. Consideramos originais porque a maioria dos trabalhos publicados sobre este assunto até hoje não conta com este seguimento histopatológico por dificuldades operacionais dos programas de controle que lhe servem de base.

Em princípio podemos levantar algumas questões que poderão nortear nossos estudos, ou seja:

1. Quais as características histopatológicas nas biópsias colhidas em doentes de hanseníase, submetidos a um dado esquema terapêutico, no momento do diagnóstico e nos episódios de reativação ocorridos durante ou após o tratamento?
2. Há recidivas e
3. Há diferenças da taxa de recidivas de acordo com o esquema terapêutico?
4. É possível do ponto de vista histológico diferenciar recidiva da chamada reação reversa?
5. Qual o grau de concordância entre diagnóstico histopatológico e clínico nas biópsias diagnósticas e nas biópsias das reativações?

2. CASUÍSTICA

Foram estudadas 179 biópsias de 66 indivíduos biopsiados no mínimo duas vezes em reativação antes, durante e/ou após o tratamento da hanseníase, examinadas no Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto Lauro de Souza Lima - Bauru e que eram procedentes de Rondonópolis (MT), Curupaiti (RJ) e Bauru (SP) e registradas no período entre 1987 e 1994.

3. MÉTODO

3.1 Método propriamente dito

Foram levantados manualmente do livro de registro de biópsias do Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru-SP (ILSL), os nomes dos indivíduos com hanseníase cujas biópsias eram procedentes do ILSL, do Instituto Estadual de Dermatologia Sanitária, Curupaiti-RJ, e do Centro Estadual de Dermatologia, Rondonópolis-MT, com alguma biópsia registrada entre 1987 e 1994, período em que a poliquimioterapia foi implantada nestes centros.

A partir dos nomes selecionados no livro de registro foram fotocopiadas as fichas dos indivíduos com no mínimo duas biópsias que tinham pelo menos um diagnóstico de hanseníase registrado entre 1987 e 1994.

Através da análise destas fichas foram selecionados os indivíduos que apresentavam no mínimo duas biópsias classificadas como hanseníase com diferentes classificações histológicas ou com a mesma classificação porém em biópsias colhidas com intervalo igual ou maior que um ano. Os indivíduos que não preencheram estas condições, bem como aqueles pertencentes ao projeto terapêutico pelo ofloxacim, foram eliminados.

O passo seguinte foi o levantamento dos livros dos laudos histopatológicos dos indivíduos cujas fichas haviam sido selecionadas, incluindo as informações clínicas neles contidas, visando identificar os indivíduos que apresentaram na evolução do tratamento episódios de lesões ativas com classificação diversa ou igual à biópsia inicial. Foram desprezados aqueles indivíduos que na evolução do tratamento apresentaram exclusivamente alterações de caráter regressivo ou residual.

Neste contexto 81 indivíduos foram selecionados, e seus prontuários foram analisados nos locais de procedência, pela autora, visando coletar dados clínicos e o tipo do tratamento a que foram submetidos.

Em seguida, foram separadas para análise as lâminas histopatológicas coradas pelas técnicas de Hematoxilina-Eosina e FARACO (1938) - FITE et al. (1947) das biópsias correspondentes aos indivíduos selecionados. As lâminas sem

qualidade técnica adequada foram substituídas por novas lâminas recortadas a partir dos blocos de parafina arquivados.

As leituras histológicas foram realizadas segundo a evolução da doença. Nesta avaliação foram eliminados 15 indivíduos cujas biópsias não preencheram os critérios estabelecidos, ou seja, as lâminas histológicas não confirmaram atividade no mínimo em duas biópsias por doente. Por exemplo, é comum empregarmos a terminologia regressiva ou residual apenas para o pólo virchoviano, enquanto para o pólo tuberculóide e para o grupo dimorfo esta qualificação não é normalmente colocada no diagnóstico. Assim, muitos laudos que sugeriram atividade tuberculóide ou dimorfa mostraram quadros regressivos quando reavaliados e portanto foram eliminados, visto que não revelaram lesões ativas. Outro motivo de exclusão foi quando pelo exame microscópico não conseguimos definir com precisão a exata classificação histopatológica. Por exemplo, para fins práticos o diagnóstico genérico de hanseníase multi ou paucibacilar é válido, mas não para o presente trabalho, no qual empregamos a classificação de RIDLEY & JOPLING (1966).

O termo padrão histológico foi utilizado para caracterizar o diagnóstico da doença no momento da realização da biópsia, não levando em consideração a classificação prévia do doente.

Para registrar os dados coletados na revisão histológica elaboramos um quadro em cujas ordenadas estavam os itens da descrição histológica e nas abcissas os da identificação das biópsias estudadas.

A idade foi coletada segundo o momento do diagnóstico.

A leitura clínica da reação de Mitsuda registrada no prontuário foi considerada: positiva 5mm e negativa <5mm.

Os dados dos indivíduos segundo o diagnóstico clínico, o esquema e os meses de tratamento coletados dos prontuários e das requisições de biópsias foram ordenados conforme o momento da biópsia. Os dados registrados em meses refe- rem-se: aos meses decorridos antes do tratamento até a biópsia, meses de trata- mento interbiópsias e meses de alta interbiópsias. Todos os meses foram registra- dos acumulados. A alta foi considerada, alta da quimioterapia ou por abandono, segundo o registro do prontuário.

3.1.1 Classificação histológica

A classificação histológica utilizada foi a de RIDLEY & JOPLING (1966), com as seguintes alterações:

1. Não incluímos o subgrupo virchoviano subpolar (LLsp)
2. Para o tipo tuberculóide e os subgrupos dimorfo-tuberculóide (BT) e dimorfo-dimorfo (BB) ressaltamos o caráter reacional quando demonstrado histologicamente com as seguintes siglas:

tuberculóide reacional (TRc)

dimorfo-tuberculóide reacional (BTRc) dimorfo-dimorfo reacional (BBRc)

As características histopatológicas reacionais são as referidas por RIDLEY (1987).

3. Para qualquer tipo ou subgrupo, quando o quadro histológico mostrava evidências de regressão com presença de bacilos granulosos, adicionamos a sigla Rg. Por exemplo dimorfo-dimorfo regressivo (BBRg). Quando na seqüência evolutiva observou-se quadro regressivo ou não específico sem bacilos, adicionamos ao diagnóstico histológico a sigla Rd (Residual). Por exemplo, hanseníase virchoviana residual (LLRd).

A baciloscopia da biópsia foi avaliada segundo o índice baciloscópico e morfológico de RIDLEY (1987).

3.1.2 Classificação clínica

A classificação clínica utilizada pelo médico que realizou a biópsia nem sempre seguiu a utilizada neste trabalho, a de RIDLEY & JOPLING (1966) modificada. Nestes indivíduos o diagnóstico clínico foi definido levando-se em conta os dados registrados tanto na requisição da biópsia como no prontuário.

A classificação clínica e histológica utilizada está apresentada a seguir:
indeterminada (I)

tuberculóide tórpido ou polar (TT)

tuberculóide reacional (TRc)

"borderline" ou dimorfo-tuberculóide (BT)

"borderline" ou dimorfo-tuberculóide reacional (BTRc)

"borderline borderline" ou dimorfo-dimorfo (BB)

"borderline borderline" reacional ou dimorfo-dimorfo reacional (BBRc)

"borderline lepromatoso ou dimorfo-virchoviano (BL)

lepromatoso ou virchoviano (LL).

Os dados coletados foram processados no "SPSS for Windows" e encontram-se nos Anexos 1.1, 1.2, 1.3 e 2.

3.2 Método estatístico

Para estudarmos possível concordância entre diagnóstico clínico e padrão histológico utilizamos o teste de McNemar.

Para estudarmos possíveis associações entre padrão da 1ª biópsia e baciloscopia, negativa ou positiva, bem como padrão da 1ª biópsia com evolução baciloscópica, usamos o teste do Qui quadrado (χ^2), obedecendo-se às restrições de Cochran, e neste caso usamos o teste exato de Fisher.

O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em 0,05 (5%). Quando a estatística calculada apresentou um valor significativo usamos um asterisco para caracterizá-la; no caso contrário, isto é, não significativo, usou-se NS (SIEGEL, 1975).

Apenas a título de informação calcularam-se média aritmética, mediana, moda e desvio padrão para a variável idade.

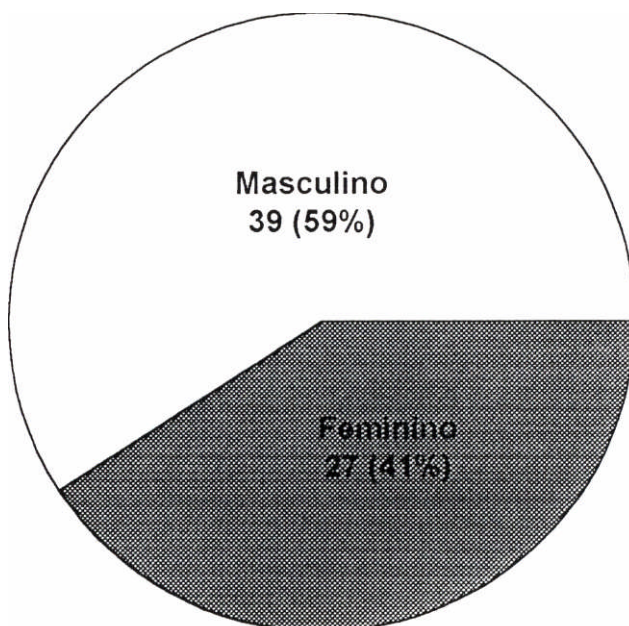
4. RESULTADOS

Os dados dos 66 indivíduos referentes ao número do indivíduo, sexo, idade, procedência e reação de Mitsuda estão anotados em quadros listados no Anexo 1 (1.1, 1.2 e 1.3), como já relatado na metodologia, juntamente com os dados registrados segundo o momento da biópsia: número da biópsia, meses interbiópsia, esquema e meses de tratamento, diagnóstico clínico, padrão histológico, índices baciloscópico e morfológico.

Os dados descritivos das leituras histológicas das 179 biópsias dos 66 indivíduos estudados estão anotados em quadros listados no Anexo 2. No quadro de registro de dados estava incluído o item vasculite, mas como não foi encontrado na avaliação histológica não está relacionado neste anexo. As outras células visualizadas no exame histológico foram em geral plasmócitos, algumas vezes eosinófilos ou neutrófilos.

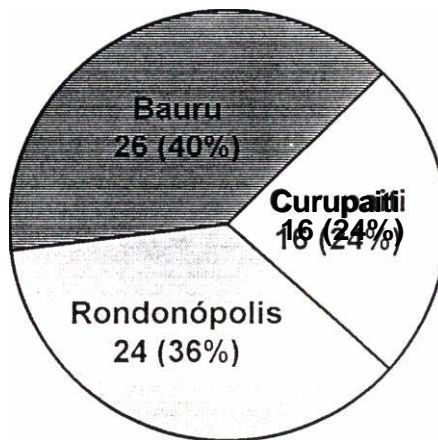
A distribuição dos indivíduos segundo o sexo está no gráfico 1.

Gráfico 1 - Sexo de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da hanseníase com biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994



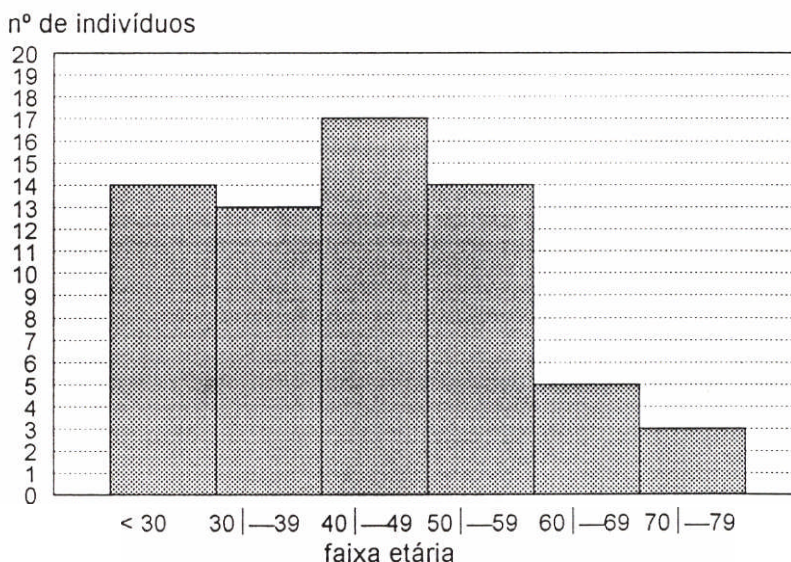
A distribuição dos indivíduos segundo a procedência está no gráfico 2.

Gráfico 2 - Procedência de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da hanseníase com biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994



A idade em anos completos no momento do diagnóstico da hanseníase variou de 8 a 74 anos, sendo a média aritmética 42 anos, o desvio padrão 15,1, a mediana 42 e a moda 41. Para verificarmos a distribuição da idade nos indivíduos estudados estes foram agrupados em faixas etárias conforme mostra o gráfico 3.

Gráfico 3 - Faixa etária de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da hanseníase com biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

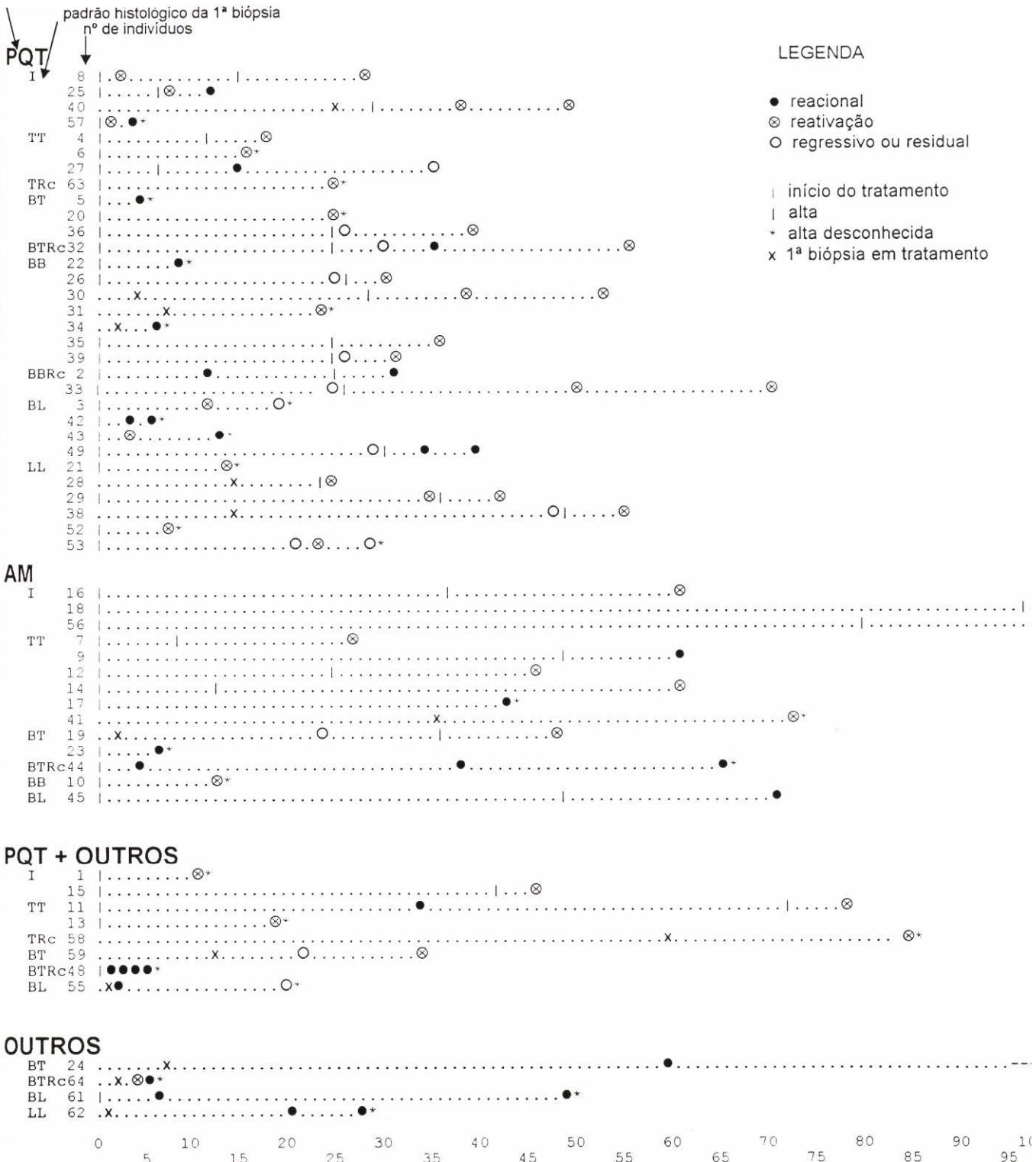


No gráfico 4 estão relacionados os episódios de reativação, reacionais ou não, e os quadros involutivos (regressivos e residuais), segundo o padrão histológico da 1ª biópsia dos 59 (excluídos 7 sem registro dos meses de tratamento) indivíduos biopsiados em reativação, para verificarmos a evolução de cada indivíduo estudado segundo os meses de tratamento e o esquema de tratamento a que foi submetido. Neste gráfico, em relação aos episódios reacionais, observamos que:

- 1) antes do tratamento: 8 indivíduos apresentaram episódios reacionais;
- 2) durante o tratamento: 16 indivíduos apresentaram episódios reacionais;
- 3) após a alta: 6 indivíduos apresentaram episódios reacionais, em um total de 28 indivíduos com episódios reativos.

Gráfico 4 - Evolução no tempo e de acordo com o esquema de tratamento dos episódios de reativação, reacionais ou não, e os quadros involutivos (regressivos e residuais), segundo o padrão histológico da 1ª biópsia dos indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da hanseníase, examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994.

Esquema de tratamento



Para analisarmos a evolução baciloscópica segundo o esquema de tratamento e o tempo de tratamento no momento da última biópsia, os meses de tratamento ignorados foram considerados como os meses interbiópsias e assim os indivíduos estão agupados em 2 gráficos (5.a e 5.b).

Gráfico 5.a - Evolução baciloscópica e o esquema de tratamento em indivíduos com biópsias em reativação, com até 24 meses de tratamento da hanseníase na última biópsia, examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

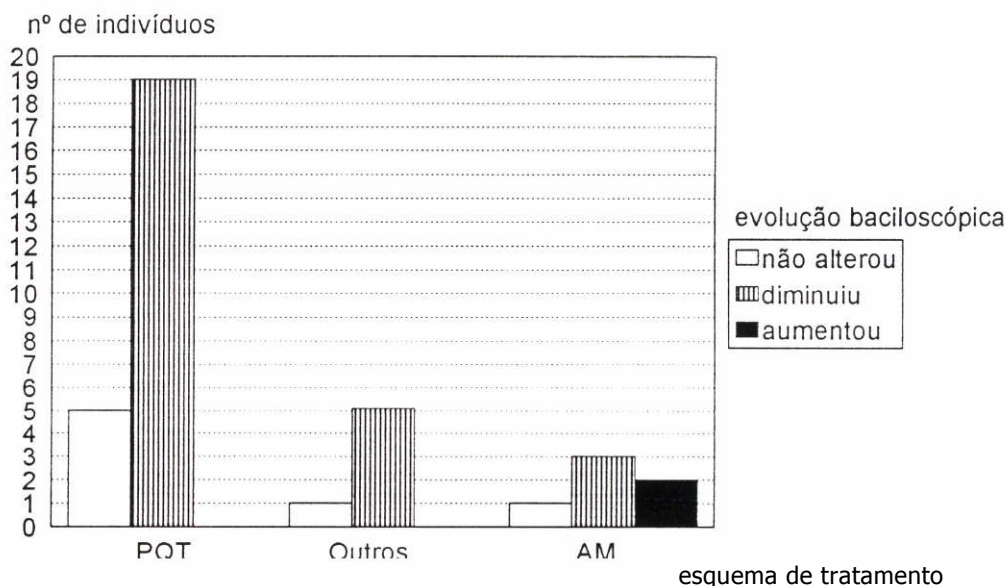
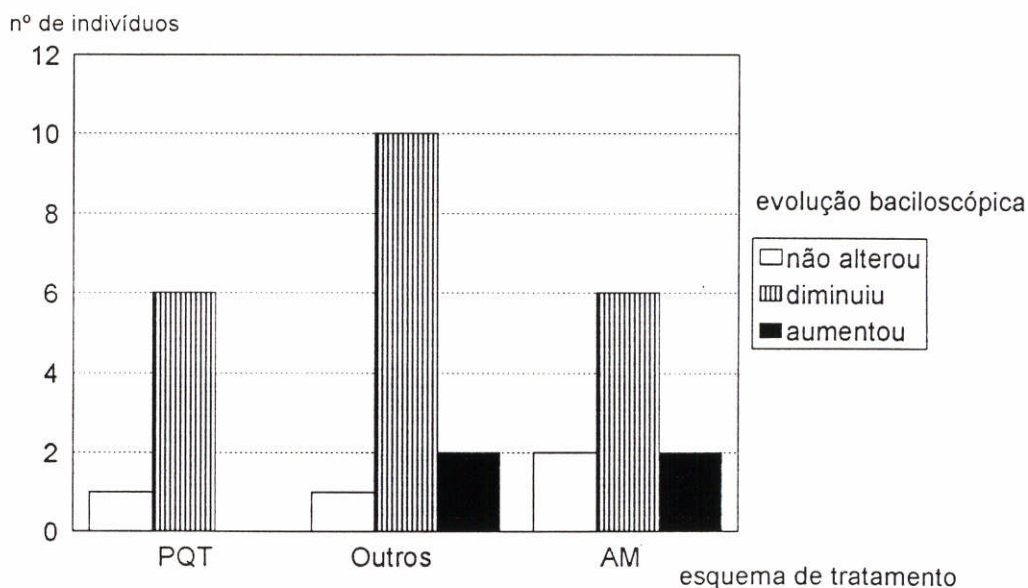


Gráfico 5.b - Evolução baciloscópica segundo o esquema de tratamento em indivíduos com biópsias em reativação, com mais de 24 meses de tratamento da hanseníase na última biópsia, examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994



Nas tabelas 1, 2 e 3 estão os dados referentes às 179 biópsias dos 66 indivíduos estudados agrupados em relação à 1ª biópsia para se verificar a evolução da hanseníase segundo as variáveis padrão histológico, índices baciloscópico e morfológico.

Na tabela 1 estão agrupados os dados referentes aos padrões histológicos segundo o padrão da 1ª biópsia em relação ao padrão das outras biópsias, para se verificar a evolução do padrão histológico da hanseníase nos indivíduos analisados.

Na tabela 2 estão agrupados os dados referentes aos índices baciloscópicos (IB) segundo o índice baciloscópico da 1ª biópsia em relação ao IB das outras biópsias para se verificar a evolução do IB nos indivíduos analisados.

Na tabela 3 estão agrupados os dados referentes aos índices morfológicos (IM) segundo o índice morfológico da 1ª biópsia em relação ao IM das outras biópsias para se verificar a evolução do IM nos indivíduos analisados.

Tabela 1 - Evolução dos padrões histológicos de biópsias em reativação durante o tratamento da hanseníase examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994.

Padrões histológicos das biópsias					Indivíduos
1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	
I	I	TT	-	-	1
	TT	-	-	-	5
	TT	TRc	-	-	2
	BT	TT	-	-	1
	BT	BT	TT	-	1
	BTRc	BT	-	-	1
	BB	-	-	-	1
Subtotal					12
TT	TT	-	-	-	5
	TRc	-	-	-	1
	TRc	TT	-	-	1
	BT	-	-	-	1
	BTRc	-	-	-	1
	BTRc	BT	-	-	1
	BB	-	-	-	1
Subtotal					11
TRc	TT	-	-	-	2
Subtotal					2
BT	TT	-	-	-	1
	TRc	-	-	-	2
	BT	-	-	-	1
	BT	TT	-	-	3
	BTRc	BT	-	-	1
Subtotal					8
BTRc	TT	-	-	-	1
	TRc	TRc	TRc	TRc	1
	BT	TRc	TT	-	1
	BT	BTRc	-	-	1
	BTRc	BTRc	TRc	-	1
Subtotal					5
BB	TT	-	-	-	2
	BT	-	-	-	1
	BT	BB	-	-	1
	BTRc	-	-	-	2
	BB	TT	-	-	1
	BB	BT	-	-	1
Subtotal					8
BBRc	TRc	TRc	-	-	1
	BB	BT	TT	-	1
Subtotal					2
BL	TRc	-	-	-	1
	BT	TRc	-	-	1
	BTRc	BT	-	-	1
	BTRc	BTRc	-	-	1
	BB	BL	-	-	1
	BBRc	BTRc	-	-	1
	BBRc	BB	BB	BB	1
	BBRc	BBRc	LL	LL	1
	BL	BT	-	-	1
	BL	BTRc	BTRc	-	1
Subtotal					10
LL	BT	-	-	-	1
	BB	-	-	-	2
	BB	BT	-	-	1
	BBRc	BTRc	-	-	1
	BBRc	LL	-	-	1
	LL	TT	-	-	1
	LL	BB	LL	-	1
Subtotal					8
Total					66

I = indeterminado

TT= tuberculóide tórpido

TRc=tuberculóide reacional

(-) biópsia não realizada

BT=dimorfo-tuberculóide

BTRc=dimorfo-tuberculóide reacional

BB=dimorfo-dimorfo

BBRc=dimorfo-dimorfo reacional

BL=dimorfo-virchoviano

LL=virchoviano

Tabela 2 - Evolução dos índices baciloscópicos de biópsias em reativação durante o tratamento da hanseníase examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994.

	Índices baciloscópicos das biópsias					Indivíduos
	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	
baciloscopia negativa(—)	—	—	—	—	—	2
	1	—	—	—	—	1
	2	-	-	-	-	2
	2	—	—	—	—	1
	2	2	—	—	—	1
	4	1	-	-	-	1
Subtotal						9
IB 1+	—	-	-	-	-	6
	1	-	-	-	-	2
	1	—	-	-	-	1
	4	-	-	-	-	1
	4	3	-	-	-	1
	5	-	-	-	-	2
Subtotal						13
IB 2+	—	-	-	-	-	3
	—	—	—	—	—	2
	—	—	—	—	—	1
	1	-	-	-	-	2
	2	2	-	-	-	1
Subtotal						9
IB 3+	—	-	-	-	-	3
	—	—	-	-	-	2
	—	1	1	—	—	1
	1	-	-	-	-	1
	1	—	-	-	-	1
	2	2	-	-	-	1
Subtotal						9
IB 4+	—	2	1	-	-	1
	—	3	-	-	-	1
	1	-	-	-	-	1
	1	1	-	-	-	3
	1	1	—	-	-	1
	3	-	-	-	-	2
	3	1	-	-	-	1
	4	-	-	-	-	1
	4	1	-	-	-	1
Subtotal						12
IB 5+	—	-	-	-	-	1
	2	-	-	-	-	1
	2	—	-	-	-	2
	2	1	-	-	-	1
	3	3	2	-	-	1
	4	-	-	-	-	1
	4	1	-	-	-	1
	4	4	-	-	-	1
	4	4	1	1	-	1
						10
IB 6+	4	-	-	-	-	1
	4	4	-	-	-	1
	4	4	6	5	-	1
	5	5	-	-	-	1
Subtotal						4
Total						66

(-) biópsia não realizada

Tabela 3 - Evolução dos índices morfológicos de biópsias em reativação durante o tratamento da hanseníase examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

	Índices morfológicos das biópsias					Indivíduos
	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	
baciloscopia negativa (N)		G	-	-	-	1
		G	G	N	-	1
		G	N	-	-	3
		G/T	G	-	-	1
		N	-	-	-	2
		N	N	-	-	1
Subtotal						9
granuloso (G)		G	-	-	-	5
		G	G	-	-	4
		G	G	N	-	1
		G	N	-	-	1
		G/T	-	-	-	1
		G/T	G/T	-	-	1
		G/T	G/T	G/T	G	1
		N	-	-	-	9
		N	G	-	-	1
		N	G	G	N	1
		N	N	-	-	3
		N	N	N	-	1
	Subtotal					29
granuloso/ típico (G/T)		G	-	-	-	8
		G	G	-	-	7
		G	G	G	-	1
		G	G	G	G	1
		G	G	N	-	1
		G	N	-	-	3
		G/T	-	-	-	1
		N	-	-	-	4
		N	G	G	-	1
		N	N	-	-	1
Subtotal					28	
Total					66	

(-) biópsia não realizada

Para verificarmos a concordância entre o diagnóstico clínico e o padrão histológico das 179 biópsias dos 66 indivíduos estudados os dados estão agrupados na tabela 4.

Os dados da tabela 4 estão agrupados na tabela 4.1 para se verificar possível concordância entre a classificação clínica e o padrão. A análise pelo teste de McNemar mostra que as discordâncias entre o diagnóstico clínico e o padrão histológico são casuais, portanto há uma concordância entre diagnóstico clínico e o padrão histológico, segundo o agrupamento proposto.

Tabela 4 - Padrões histológicos e diagnósticos clínicos de biópsias em reativação durante o tratamento da hanseníase examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Padrão histológico	Diagnóstico clínico										Total											
	I		TT		TRc		BT		BTRc				BB		BBRc		BL		LL			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
I	5	62,5	2	10,0			3	10,0			2	7,4	1	7,7							13	7,3
TT	3	37,5	13	65,0	4	28,6	9	30,0	9	23,7	2	7,4									40	22,3
TRc			1	5,0	7	50,0	3	10,0	7	18,4											18	10,1
BT			2	10,0	2	14,3	10	33,3	9	23,7	3	11,1	2	15,4	2	10,5					30	16,8
BTRc					1	7,1	5	16,7	11	28,9	3	11,1	1	7,7	1	5,3					22	12,3
BB			2	10,0							13	48,1	6	46,2	1	5,3					22	12,3
BBRc											4	14,8	1	7,7			2	20,0	7	3,9		
BL									2	5,3			1	7,7	8	42,1	2	20,0	13	7,3		
LL													1	7,7	7	36,8	6	60,0	14	7,8		
Total	8	100,0	20	100,0	14	100,0	30	100,0	38	100,0	27	100,0	13	100,0	19	100,0	10	100,0	179	100,0		

Tabela 4.1. - Padrões histológicos e diagnósticos clínicos agrupados de biópsias em reativação durante o tratamento da hanseníase examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Padrão histológico	Diagnóstico clínico		Total	
	I a BBRc	BL e LL	Nº	%
I a BBRc	146	6	52	84,9
BL e LL	4	23	27	15,1
Total	150	29	179	100,0
	83,8	16,2		
Teste de McNemar	$\chi^2 = 0,1$	NS		

Para se verificar a associação entre o índice bacilos cópico (IB) e o padrão dos exames histológicos das 179 biópsias dos 66 indivíduos estudados os dados estão agrupados na tabela 5.

Para se verificar a probabilidade de associação não casual entre o padrão histológico e o IB os dados da tabela 5 estão agrupados na tabela 5.1. A análise dos dados pelo teste do χ^2 mostra que a associação não é casual $\chi^2 = 6,938$.

Tabela 5 - Padrões histológicos e índices baciloscópicos de biópsias de indivíduos em reativação durante o tratamento da hanseníase examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Padrão histológico	Índices baciloscópicos														Total	
	Negativo		1+		2+		3+		4+		5+		6+			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
I	4	30,8	4	30,8	2	15,4	2	15,4	1	7,7					13	7,3
TT	25	62,5	15	37,5											40	22,3
TRc	13	72,2	2	11,1	3	16,7									18	10,1
BT	5	16,7	10	33,3	8	26,7	4	13,3	2	6,7	1	3,3			30	16,8
BTRc			5	22,7	6	27,3	5	22,7	6	27,3					22	12,3
BB	2	9,1	4	18,2	3	13,6	2	9,1	8	36,4	3	13,6			22	12,3
BBRc			1	14,3			1	14,3	4	57,1	1	14,3			7	3,9
BL	1	7,7							4	30,8	6	46,2	2	15,4	13	7,3
LL	1	7,1			1	7,1	2	14,3	3	21,4	4	28,6	3	21,4	14	7,8
Total	51	28,5	41	22,9	23	12,8	16	8,9	28	15,6	15	8,4	5	2,8	179	100

Tabela 5.1. - Padrões histológicos e baciloscopias agrupadas de biópsias em reativação durante o tratamento da hanseníase examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Padrão 1ª Biópsia	Baciloscopia		Total	
	negativa	positiva	Nº	%
I a BBRc	49	103	152	84,9
BL e LL	2	25	27	15,1
Total	51	128	179	100,0
	%	28,5	71,5	

Teste do χ^2 calc = 6,938*

Para analisarmos os indivíduos (8, 9, 11, 12, 14, 16, 24 e 60) em que a baciloscopia aumentou durante o tratamento, os dados destes indivíduos referentes ao esquema e os meses de tratamento, o diagnóstico clínico, o padrão histológico e os índices morfológico e bacilosκόpicos estão relacionados no Quadro I, bem como os dados dos indivíduos (37 e 51) que permaneceram com o IM=G/T após mais de 10 anos de tratamento.

Quadro III - Evolução clínica, padrão histológico, índices baciloscópico (IB) e morfológico (IM) e tratamento (meses e esquema) em indivíduos biopsiados em reativação com aumento do IB ou permanência do IM com bacilos típicos durante o tratamento da hanseníase, com biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima - Bauru entre 1987 e 1994

Nº indivíduo	esquema e meses de tratamento no momento da biópsia				
Nº8	inicial-0mês		PQT-M- 2meses	PQT-M/P- 14meses	
Diag. clínico	I		I	TRc	
Diag. histológico	I		I	TT	
Baciloscopia	neg		++G	neg	
Nº9	inicial-0mês		AM-48meses e alta-12meses		
Diag. Clínico	TT		BTRc		
Diag. histológico	TT		BTRc		
Baciloscopia	+G/T		++++G		
Nº 11	inicial-0mês	AM-33meses	PQT-M- 37meses e alta- 6meses		
Diag. Clínico	TT	BTRc	BTRc		
Diag. histológico	TT	BTRc	BT		
Baciloscopia	neg	++++G/T	+G		
Nº 12	inicial-0mês		AM-24meses e alta-22meses		
Diag. Clínico	I		BB		
Diag. histológico	TT		BT		
Baciloscopia	neg		++ G		
Nº 14	inicial- 0mês		AM-12meses e alta- 48meses		
Diag. Clínico	TT		BB		
Diag. histológico	TT		BB		
Baciloscopia	+G		+++++G		
Nº 16	inicial- 0mês		AM-36meses e alta-24meses		
Diag. Clínico	I		TT		
Diag. histológico	I		BB		
baciloscopia	+ G		+++++ G/T		
Nº 24	inicial-AM/RPM-8meses		AM-60meses	AM-120meses	
Diag. Clínico	TT		BB	BTRc	
Diag. histológico	BT		BTRc	BT	
Baciloscopia	+G		++++G/T	+++G/T	
Nº 60	inicial-AM-12meses	AM-13meses	AM- 14meses	PQT-P- mês ign	
Diag. Clínico	TT	TRc	TRc	BT	
Diag. histológico	I	BT	BT	TT	
Baciloscopia	neg	++G	++ G	neg	
Nº 37	inicial-AM- 276meses			AM- 348meses	
Diag. Clínico	BBRc			BBRc	
Diag. histológico	BT			BT	
Baciloscopia	++++G/T			++++G/T	
Nº 51	inicial- AM-120meses	AM-100meses	AM/RPM- mês ign	AM-1mês	PQT-M 6meses
Diag. Clínico	LL	BBRc	LL	LL	BL
Diag. histológico	BL	BBRc	BBRc	LL	LLRg
Baciloscopia	+++++G	++++G/T	++++G/T	+++++G/T	+++++G

PQT-M ou P = poliquimioterapia multi ou paucibacilar

AM = sulfona

RPM = rifampicina

5. DISCUSSÃO

Optamos pela terminologia padrão em vez de diagnóstico histológico devido as limitações da histopatologia, isoladamente, na classificação de um doente de hanseníase.

A CLASSIFICAÇÃO DE MADRID (1953) incluiu o grupo indeterminado, os tipos polares tuberculóide e virchoviano e o grupo dimorfo. Naquela época provavelmente eram considerados dimorfos os indivíduos realmente intermediários, ou seja, os atuais BB da classificação de RIDLEY & JOPLING (1966). Os atuais Tsecundários e BT eram considerados como tuberculóides (tuberculóide "minor e major") (WADE, 1936) e os BL e LL subpolares eram diagnosticados como virchovianos. A diferenciação histopatológica básica entre a faixa tuberculóide e a faixa virchoviana é a presença da célula epitelióide bem diferenciada na primeira e ausência desta na segunda, onde os granulomas são constituídos por macrófagos diferenciados não epitelióides. No grupo dimorfo o padrão é de um granuloma com células epitelióides pouco diferenciadas. Há dificuldades no diagnóstico diferencial histológico na faixa tuberculóide. Se reportarmos aos critérios de diferenciação histológica entre os TT e BT expostos por RIDLEY (1987), relacionados na introdução deste trabalho, veremos que as diferenças, exclusivamente microscópicas, são de pouca amplitude, e os valores dos parâmetros freqüentemente se sobrepõem. Parâmetros tais como diâmetro dos nervos comprometidos e erosão da epiderme valem quando positivos, pois sua ausência pode significar que apenas não estão representados naquele segmento de pele biopsiado. Disto deriva que o diagnóstico diferencial nesta faixa do espectro vai depender da avaliação conjunta do quadro clínico, da baciloscopia, da imunologia (reação de Mitsuda) e freqüentemente do quadro evolutivo. LASTÓRIA (1993) expõe muito bem esta situação no diagnóstico diferencial entre os BT reacionais e tuberculóides reacionais.

Um critério diferencial interessante é a baciloscopia. Partindo do princípio de que o tuberculóide polar teria a máxima capacidade de "clearance" bacilar, quando não encontramos bacilos nos cortes histológicos ou apenas raríssimos em segmentos de ramos nervosos (1+), consideramos o diagnóstico de hanseníase tuberculóide; valores mais elevados frente a um padrão histológico tuberculóide apontam para o diagnóstico de BT (dimorfo-tuberculóide). Este critério, no entanto também não é definitivo. Primeiramente porque tanto os autores sul-americanos (SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, 1947) quanto RIDLEY (1987) consideram que os TRc ou Tsecundários podem em uma fase evolutiva apresentar baciloscopia positiva e posteriormente, através de episódios reacionais, apresentar um "clearance" bacilar eficiente, como os tuberculóides polares. Por outro lado, do ponto de vista teórico, temos de admitir que um BT em fase inicial da evolução poderá apresentar, frente a uma carga bacilar ainda pequena, um "clearance" bacilar ainda bastante eficiente, a ponto de formar granulomas tuberculóides com baciloscopia negativa. Assim enfatizamos que só o conjunto de informações clínicas, laboratoriais e evolutivas poderá definir exatamente a classificação do indivíduo no espectro da hanseníase, classificação essa que nem sempre é possível em uma análise baseada exclusivamente na histopatologia, daí optarmos pela terminologia **padrão histológico**.

Para os episódios de recrudescimento das lesões e/ou aparecimento de novas lesões específicas na vigência ou após o tratamento usamos apenas a terminologia reativação (SEHGAL et al., 1990; DESIKAN, 1995). Não empregamos a terminologia reação tipo 1 porque, na realidade, nem sempre do ponto de vista histológico e mesmo clínico estes episódios vieram acompanhados de sinais reacionais. Frequentemente a clínica era reacional e a histologia não. Esta discrepância já foi observada por RIDLEY & RADIA (1981). A avaliação da intensidade dos fenômenos congestivo-edematosos é difícil em nível histológico, e só alterações muito intensas são detectadas. Por outro lado, muitas vezes a biópsia é realizada quando o componente reacional já regrediu. WATERS & RIDLEY (1990) consideram que a reação tipo 1 pode estar relacionada com a quantidade de antígenos bacterianos presentes nos tecidos, sendo assim possível que quadros de reativação em lesões com menor quantidade de antígeno mostrem menor intensidade do componente reacional. Assim, embora reação, reacional e

reatividade praticamente signifiquem a mesma coisa do ponto de vista etimológico, preferimos empregar o termo reatividade, no sentido de recrudescimento de lesões, não necessariamente com sinais de "agudização" que estão implícitos quando falamos de reação tipo 1 ou quadro reacional.

Enfatizamos que o termo reativação foi empregado de maneira genérica para todo episódio de recrudescimento de lesões previamente regredidas com ou sem aparecimento de novas lesões. Quando a reativação se faz acompanhar de "fenômenos agudos" (congestão, edema, dissociação dos granulomas, deposição de fibrina, necrose etc.) usamos a terminologia reacional, e quando houve evidências de proliferação bacilar prévia ao episódio de reativação, em qualquer fase evolutiva, empregamos a terminologia recidiva.

Analisando os resultados a partir dos gráficos e tabelas, discutiremos inicialmente o gráfico 4. Neste gráfico nos restringiremos à comparação dos eventos dentro do esquema PQT e entre o esquema PQT e a sulfonoterapia (AM) por serem os grupos com número maior de indivíduos e com uniformidade dos medicamentos.

Os indivíduos submetidos ao esquema PQT e diagnosticados inicialmente como LL não apresentaram episódios de reativação com manifestações agudas. Os episódios reacionais dependem basicamente da capacidade do indivíduo de desenvolver reação de hipersensibilidade tardia. SCOLLARD (1993) refere que esta capacidade é presente no espectro da hanseníase do pólo tuberculóide ao subgrupo BB e que as manifestações granulomatosas, reflexas de uma eficiente capacidade imunocelular, podem se desenvolver díssociadas ou independentes de características que clínica, histopatológica e laboratorialmente definem hipersensibilidade tardia. Assim os indivíduos classificados inicialmente como LL neste grupo submetido à PQT, embora por definição (visto que desenvolvem reativações com outros padrões histológicos) não possam ser considerados como LL polares, não mostram nos episódios de reatividade sinais reacionais.

Neste mesmo grupo submetido à PQT, na faixa do espectro com possibilidade de desenvolvimento de reação de hipersensibilidade tardia, vemos que a maioria das reativações com padrão reacional ocorrem até os 24 meses de tratamento, predominando após este período reativações não reacionais. NAAFS &

WHEATE (1978) observaram que, pela monoterapia sulfônica, as reações ocorreram em maior porcentagem nos 6 primeiros meses. ROCHE et al. (1991) referem que 88% dos quadros reacionais com doentes dimorfos ocorrem nos primeiros 6 meses de tratamento. BECX-BLEUMINK & BERNE (1992) em multibacilares demonstram queda importante do número das reações a partir do 24º mês de tratamento, com quase metade dos episódios ocorrendo nos primeiros 6 meses.

Isto pode estar relacionado com a quantidade de antígenos disponíveis nos tecidos (RIDLEY & RADIA, 1981), ou seja, à medida que antígenos vão sendo reabsorvidos, há redução do estímulo a reações de hipersensibilidade. Infere-se a mesma conclusão do trabalho de ROCHE et al. (1991), que relacionam níveis elevados de anticorpos anti-PGL1 (antígeno glicolipídico fenólico) com grande quantidade de antígenos bacilares nos tecidos. A associação destes níveis de anticorpos anti-PGL1 com lepromina positiva implica 78% de reações tipo 1 em indivíduos portadores de hanseníase dimorfa em tratamento pela PQT. Também NAAFS & WHEATE (1978) acreditam que as reações possam se desenvolver a partir de um limiar de carga antigênica nos tecidos, que pode ocorrer espontaneamente ou em decorrência da destruição bacilar provocada pela ação medicamentosa. É mais ou menos a mesma postura de KATOCH et al. (1989), quando admitem que, em três grupos submetidos a esquemas terapêuticos diferentes, o grupo onde a rifampicina foi empregada no início do tratamento por sete dias consecutivos apresenta maior número de reações precoces (durante o tratamento) devido à ação bactericida mais eficiente e portanto com maior liberação de antígenos bacilares.

No grupo submetido ao tratamento exclusivamente pela sulfona a maior parte dos episódios de reativação, tanto reacionais como não reacionais, ocorreu após 24 meses de tratamento. Estes achados se contrapõem aos já citados dados de NAAFS & WHEATE (1978), mas pelo menos em relação aos episódios reacionais poderíamos supor que a ação bacteriostática menos eficiente da sulfona isoladamente levaria mais tempo para acumular antígenos necessários para o desencadeamento das reações. Como a maior parte das reativações ocorreu após alta (quimioterápica ou por abandono), lembraremos a colocação dos próprios

NAAFS & WHEATE (1978), que advogam ação imunossupressora da sulfona. No entanto em 6 destes doentes, casos 9, 12, 14, 16 e casos 37 e 60 (que não foram assinalados no gráfico 4 por dificuldades técnicas), os episódios de reativação corresponderam a recídivas e portanto o fator desencadeante da reativação (reacional ou não) seria a proliferação bacilar.

No gráfico 5 podemos observar que a baciloscopia não aumentou com a PQT, mas aumentou em dois indivíduos com menos de 24 meses tratamento (AM) na última biópsia e em quatro com mais de 24 meses de tratamento (2 AM e 2 outros).

Analisando a tabela 1; em relação ao comportamento dos indeterminados, verificamos que a imensa maioria evoluiu na faixa T (TT, BT, BTRc), com apenas uma exceção, que evoluiu para o subgrupo BB. A evolução de indivíduos indeterminados para a faixa tuberculóide mesmo na vigência do tratamento é um fato conhecido na prática clínica. De maneira geral a evolução para a faixa tuberculóide se faz em muito menos tempo (cerca de 2 anos) do que a evolução para a faixa virchoviana (cerca de 5 anos). Os indivíduos que assim evoluem apresentam maior resistência, o que implica reconhecimento mais rápido dos antígenos bacilares. No entanto, indivíduos permanecem indeterminados mesmo quando já respondem com formação de granulomas ao antígeno de Mitsuda. É possível que isto decorra de que, nesta fase, grande parte dos antígenos ainda estejam seqüestrados na rede de terminações nervosas cutâneas (KHANOLKAR, 1964; DESIKAN, 1995), sem exposição ao sistema imune, ou de que grande parte dos bacilos estejam íntegros principalmente em relação ao seu sistema de membranas, não expondo os antígenos necessários à indução da resposta imune. Deste modo a ação terapêutica exporia os antígenos e desencadearia a reação granulomatosa. Podemos assim inferir que dificilmente a ação terapêutica impediria a evolução dos indivíduos indeterminados Mitsuda positivos. Já os Mitsuda negativos, onde a resistência é menor, a reatividade imunocelular demora mais a se manifestar e os bacilos em proliferação são mais sensíveis as ações das medicações bacteriostáticas e bactericidas, de tal modo, que, paradoxalmente, a terapêutica pode agir com mais eficiência nos indeterminados Mitsuda negativos. É de se estranhar, pois, a evolução do indivíduo 16 para BB. Isto com grande

possibilidade indica resistência medicamentosa. Voltaremos a este caso quando analisarmos a evolução dos índices baciloscópicos e morfológicos.

Avaliando-se a evolução dos indivíduos com padrão TT na 1ª biópsia verificamos que também a imensa maioria apresentou episódios de reativação na faixa T. Primeiramente verifica-se que, apesar do tratamento e da resistência destes "tuberculóides", houve episódios de reativação, e alguns indivíduos com padrão TT, isto é, granulomas tuberculóides sem bacilos ou com raríssimos bacilos em ramos nervosos, evoluíram para padrão BT ou BTRc. Conforme já discutimos em relação à metodologia, a reação granulomatosa tuberculóide com um "clearance" bacilar efetivo pode ser apenas uma fase do processo evolutivo frente ao início da proliferação bacilar. De qualquer maneira a compreensão de episódios de reativação em indivíduos resistentes e na vigência do tratamento específico é difícil. Estes episódios poderiam ser desencadeados a partir da exposição de antígenos até então seqüestrados em locais imunologicamente não acessíveis (células de Schwann? axônio?) ou a novos episódios de proliferação bacilar, propiciados por variações cíclicas da imunidade celular ou a partir de bacilos persistentes. Um doente inicialmente com padrão TT evoluiu para BB. Também este indivíduo (14) vai ser analisado frente aos dados de evolução dos índices baciloscópico e morfológico.

De acordo com NAAFS & WHEATE (1978) e QPROMQLLA (1995), as reações tipo 1 são ocorrências espontâneas na hanseníase e não são necessariamente ligadas à ação terapêutica. Assim dois indivíduos já se apresentaram na biópsia inicial com padrão TRc, evoluindo posteriormente para padrão TT, podendo esta segunda manifestação significar reação tuberculóide menos intensa frente a menor quantidade de antígeno ou a não representação do quadro reacional na biópsia. Da mesma forma se pode pensar para a evolução dos indivíduos cuja primeira biópsia mostrou padrão BT ou BTRc, ou seja, todos apresentaram nas biópsias de reativação padrões entre TT e BTRc, mostrando com variações dentro da mesma faixa predomínio dos padrões reacionais, inclusive com 3, 4 e 5 episódios reacionais se sucedendo da maneira relatada por SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS (1947) e enfatizada por OPROMOLLA (1995) na análise de um caso descrito na era pré-sulfônica por Wade. Verifica-se tanto nos indivíduos

indeterminados como nos indivíduos da faixa tuberculóide (TT a BTRc) uma evidente tendência de as reativações permanecerem nesta faixa, havendo raras exceções que provavelmente caem na categoria da evolução descendente ("downgrading") definida por JOPLING (1978).

No subgrupo BB, incluindo os BBRc, verificamos também nítida tendência a episódios de reativação com manifestações agudas no sentido da faixa T. Um dos BB passa pelo padrão BT e na 38 biópsia mostra padrão BB novamente, porém regressivo. (É em geral difícil, dentro do grupo dimorfo, chegar pela avaliação do quadro regressivo ao padrão da manifestação ativa prévia.)

Já na faixa virchoviana observam-se reativações tanto no padrão BB como para a faixa T, e em 4 indivíduos após reativações de padrão BB o retorno ao padrão anterior BL ou LL. Pelas limitações da histopatologia no sentido de definir exatamente a classificação dos indivíduos no espectro, a análise de indivíduos que tendo o diagnóstico inicial de TT apresentam nas reativações padrões histológicos diversos e vice-versa, indivíduos com padrões dimorfos e até virchovianos na reativação apresentam padrão TT, fica prejudicada. No entanto, de modo geral observa-se que as reativações neste último grupo de indivíduos tendem a apresentar padrões histológicos na faixa tuberculóide do espectro, significando uma reação mais efetiva e justificando, em termos, a denominação de reação reversa. Fica também a sugestão que indivíduos deste grupo com padrão LL não seriam realmente virchovianos polares, mas sim dimorfos que na evolução prévia terapêutica sofreram progressivas alterações do padrão estrutural dos granulomas e das características das lesões clínicas no sentido do pólo virchoviano. Estes indivíduos seriam os virchovianos subpolares (RIDLEY, 1987), e esta característica evolutiva seria a melhor maneira, talvez a única, de detectá-los.

A real situação dos indivíduos que histologicamente mostraram características de piora sera melhor avaliada pela análise dos resultados dos índices baciloscópicos e morfológicos (Tabelas 2 e 3).

Como uma das perguntas deste trabalho é se um episódio de reativação é simplesmente uma reação imunológica ou uma recidiva, temos de valorizar a elevação evolutiva do IB. Partindo da premissa inicial verificamos que houve

elevação ampla do IB em 8 indivíduos (8, 9, 11, 12, 14, 16, 24 e 60), todos correspondendo a indivíduos inicialmente com IB=0 ou 1+ (Tabela 2).

No sentido da detecção de recidivas o IM é mais efetivo do que o IB, ao demonstrar a presença de bacilos típicos e provavelmente viáveis nos episódios de reativação. Assim observamos na tabela 3 que em 5 indivíduos, nos episódios de reativação, detectaram-se bacilos típicos, inclusive em um doente onde o IB inicial foi igual a 0 (zero).

Em geral se consideram piora evolutiva no IB diferenças a 2+ em esfregaços cutâneos ou biópsias consecutivas (BECX-BLEUMINK, 1992; JAMET, 1995; JOB, 1995), representando uma margem de segurança contra problemas de amostragem, da acuidade do examinador, do número de secções histológicas ou dos espécimes examinados.

Na tabela 2 verifica-se que, nos indivíduos com baciloscopia negativa na biópsia inicial, a reativação, em 4 deles, foi acompanhada por evidente aumento do IB, e a tendência nas biópsias subseqüentes foi a redução ou a negativação deste índice. Também nos indivíduos com IB=1+ na biópsia inicial, três indivíduos mostraram aumento do IB na reativação. Na seqüência crescente dos valores do IB para a 1ª biópsia vemos que a tendência é redução ou manutenção do IB, com exceção de um indivíduo cujo IB variou de 6+14+14+16+15+ em cinco biópsias consecutivas.

Analisando a tabela 5, em que se relacionam padrão histológico e IB das 179 biópsias, calculando-se a porcentagem de biópsias (nos diversos padrões) para cada IB, verificamos que os percentuais mais elevados situam-se na faixa dos IB mais baixos para os padrões histológicos de I—>BT. Estes mesmos valores para os padrões BTRc-BB tendem a ocupar uma faixa intermediária, enquanto para os padrões BBRc/BL e LL deslocam-se para uma faixa à direita, abaixo dos IB mais elevados.

Na tabela 5.1, quando agrupamos os padrões histológicos de I a BBRc e BL/LL em relação a IB negativos e IB positivos, observamos uma associação estatisticamente significativa.

Podemos também observar que, quanto mais elevados os IB iniciais, maior a tendência nas biópsias subseqüentes a apresentarem IB relativamente altos quando comparados com os indivíduos onde os IB positivos iniciais são baixos, embora sem base estatística.

Esta avaliação global é mais ou menos lógica e esperada, dada a relação entre padrões histológicos e capacidade de "clearance" bacilar. Há no entanto discrepâncias como biópsias com padrões BT e BTRc atingindo IB de 4 e 5 +, ou biópsias com padrões BB, BL e LL com IB negativo. No 1º grupo acima, apesar do IB elevado, o padrão granulomatoso com células epitelióides bem diferenciadas não permite classificar as biópsias fora da faixa tuberculóide, podendo este evento significar uma fase de proliferação bacilar progressiva em um doente BT com tendência a piora; na 2ª condição seguramente estamos diante de biópsias de lesões residuais de indivíduos anteriormente multibacilares.

Em geral os indivíduos BULL na biópsia inicial apresentam IB muito elevado, mantendo-se ainda elevado mesmo na vigência do tratamento, inclusive em recidivas, mas dificilmente serão repetidos os valores iniciais. Por outro lado, JAMET (1995) comenta que os indivíduos que iniciaram o tratamento com IB 4+ (esfregaços cutâneos) persistem com IB elevados mesmos após 24 doses de PQT. Para este autor, quanto mais alto o IB inicial maior será a probabilidade de existência de bacilos persistentes, e esta é uma das colocações do WHQ/CTD/LEP/94.1.

Nesta fase da discussão cabe uma análise evolutiva mais particularizada para cada um dos indivíduos que apresentou evidências de piora histopatológica, e/ou piora baciloscópica e/ou detecção de bacilos típicos, na evolução a partir da biópsia inicial.

Segundo o Quadro III podemos sugerir as seguintes interpretações no referente à evolução:

Indivíduo 8: Na vigência do tratamento, proliferação bacilar, e 14 meses após episódio de reativação com padrão tuberculóide e IB=0. Dois fatores interessantes: a PQT-MB não impediu a transformação tuberculóide, e obviamente não houve

resistência medicamentosa, mas provavelmente proliferação de bacilos até então localizados em sítios protegidos (células de Schwann?).

Indivíduo 9: Proliferação bacilar após interromper o tratamento (AM) estimulando episódio reacional. Seguramente não se tratava de indivíduo tuberculóide polar (TT) e a evolução demonstra recidiva com padrão reacional.

Indivíduo 11: Proliferação bacilar na vigência do tratamento (AM) estimulando episódio reacional. Após a PQT, com 6 meses de alta, novo episódio não reacional de difícil interpretação. Não cabe aqui a denominação recidiva no primeiro episódio porque ocorreu durante o tratamento, provavelmente significando resistência medicamentosa. Não se trata de um indivíduo tuberculóide polar (TT).

Indivíduo 12: Provável proliferação bacilar após interromper o tratamento (AM) com recidiva sem padrão reacional. Também aqui não se trata de um indivíduo tuberculóide polar (TT).

Indivíduo 14: Provável proliferação bacilar após interromper o tratamento (AM) com recidiva. Seguramente não se tratava inicialmente de um tuberculóide polar e a evolução pós-parada da medicação sugere piora histológica e clínica.

Indivíduo 16: Provável proliferação bacilar após interromper o tratamento (AM) com recidiva e piora histológica e clínica.

Indivíduo 24: Pós-120 meses de tratamento (AM) mantém proliferação bacilar (bacilos típicos) estimulando reativações reacionais e não reacionais. Altamente sugestivo de resistência medicamentosa.

Indivíduo 60: Mantém proliferação bacilar durante tratamento com AM, estimulando episódios de reativação de padrão BT não reacional. Com a PQT-PB ainda apresenta episódio de reativação de padrão TT. Os dois primeiros episódios sugerem resistência medicamentosa.

Indivíduo 37: Mantém proliferação bacilar na vigência do tratamento (AM), estimulando episódios de reativação não reacionais. Resistência medicamentosa?

Indivíduo 51: Multibacilar mantém proliferação bacilar durante tratamento (AM) com episódios reacionais. Apresenta piora histológica e clínica assumindo

características virchovianas. Com a PQT-MB, após 6 meses mostra quadro na faixa virchoviana regressivo. Resistência medicamentosa ao AM.

Os resultados expostos e a discussão dos mesmos responderam em grande parte às indagações da proposição, e mostraram algumas características interessantes do comportamento dos indivíduos frente ao tratamento.

Assim confirmamos que a exata classificação dos doentes no espectro da hanseníase vai depender do conjunto de dados clínicos, histopatológicos, baciloscópicos e imunológicos como também do comportamento evolutivo, principalmente no referente à confirmação da polaridade. A inter-relação entre imunidade celular e carga bacilar é um processo dinâmico, tendendo a ser modificada dentro da evolução natural da doença ou por interferência da terapêutica, e a evolução histopatológica mostra aparentes discrepâncias e incoerências (Tabela 1) que podem ser entendidas dentro dos conhecimentos atuais de patogenia da doença.

As reativações do ponto de vista histológico podem apresentar quadros reacionais ou não, sendo interessante que para o grupo submetido a PQT a maior parte dos episódios reacionais se situa nos primeiros 24 meses de evolução, correspondendo na maioria das vezes ao período de tratamento. Baseando-se na colocação de alguns autores (RIDLEY & RADIA, 1981; NAAFS & WHEATE, 1978; KATOCH et al., 1989; ROCHE et al., 1991) é bem provável que a carga antigênica necessária ao desenvolvimento do episódio reacional seja provida pela eficiente ação bacteriostática e bactericida da PQT. Nas fases mais tardias a reabsorção dos antígenos propiciaria episódios de reativação das lesões sem caráter reacional. Já nos indivíduos submetidos a monoterapia sulfônica os episódios de reativação reacionais são bem mais tardios, talvez decorrentes de uma ação bacteriostática mais lenta deste medicamento e acúmulo mais lento de antígenos nos tecidos.

Não encontramos diferenças histopatológicas entre os episódios de reativação por recidiva e aqueles sem recidiva. As evidências de recidiva ficaram exclusivamente em nível baciloscópico, ou seja, aumento do IB ou permanência ou aparecimento de bacilos típicos nas biópsias das reativações.

Não encontramos evidências de recidiva no material examinado em indivíduos submetidos a PQT; esta evolução só ocorreu em indivíduos tratados pela sulfona ou outros esquemas.

Não havendo diferenças histopatológicas e seguramente clínicas entre os dois fenômenos recidiva e reativação aguda (reação tipo 1, reação reversa) inclusive algumas lesões bacteriologicamente consideradas como recidiva, mostrando padrão reacional, fica difícil admitir causas diversas para fenômenos absolutamente semelhantes.

Isto nos leva a considerar bastante a postura de OPROMOLLA (1994), que sugere que todo episódio de reativação responde à proliferação bacilar, propiciada por resistência medicamentosa ou proliferação de bacilos persistentes.

A intensidade do episódio dependeria da resistência imunocelular do indivíduo e da quantidade de antígeno previamente acumulado nos tecidos (ROCHE et al., 1991).

É possível que o baixo índice de recidivas observado no segmento da PQT (MB=0,02 a 0,8/100 e PB=0,65 a 3,0 pessoa-anos) (WHO/CTD/LEP/94.1) se deva a ausência de resistência medicamentosa e a redução dos bacilos persistentes durante o período do tratamento.

Também é provável que a proliferação de bacilos persistentes pós-alta terapêutica, neste grupo de doentes, encontre a imunidade mediada por células mais eficiente, caracterizando o reencontro da imunidade com o antígeno pós-cura. JOB (1995) sugere esta melhora imunológica inclusive para virchovianos, e esta assertiva tem base experimental. Na inoculação do *M. leprae* no coxim plantar do camundongo, a proliferação bacilar é limitada a um "plateau" e não se consegue desenvolver proliferação bacilar pelo mesmo tipo de inoculação na pata contralateral (SHEPARD, 1960; SHEPARD et al., 1982).

RESUMO

A reativação da hanseníase é relatada desde a era pré-sulfônica, mas, com a introdução da poliquimioterapia, a cura mais rápida e efetiva tornou-a um tema fundamental de pesquisa para o programa de controle.

Com o objetivo de analisar os padrões histológicos das reativações foi estudada a evolução histológica da hanseníase em 179 biópsias de 66 indivíduos biopsiados em reativação durante ou após o tratamento, cujas biópsias foram examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru (SP), entre 1987 e 1994.

A recidiva ocorreu em indivíduos não tratados pela PQT e foi evidenciada exclusivamente pelo índice baciloscópico. A intensidade do episódio de reativação parece depender da resistência imunocelular do indivíduo e da quantidade de antígeno acumulado.

A análise das biópsias estudadas reafirma a dificuldade de se diferenciar atividade, reação e recidiva, e a exata classificação destes doentes no espectro. A não diferenciação histológica e clínica entre recidiva e reativação aguda (reação tipo 1) sugere que as reativações sejam respostas a episódios de proliferação bacilar devido a resistência medicamentosa ou proliferação de bacilos persistentes.

ABSTRACT

Reactivation in Hansen's Disease has been reported since the dapsone era but after the introduction of MDT, with a prompt and effective cure, reactivation become an important research topic for control programs.

Aiming to analyze the histological pattern of reactivation, the histological evolution of Hansen's Disease was studied in 179 biopsies of 66 individuals presenting reactivation during or after treatment. Such biopsies were examined in the Instituto Lauro de Souza Lima between 1987 and 1994.

Relapse occurred in 10 individuals not treated with MDT and was solely detected by the bacillary index. The intensity of the reactivation episode seems to be related to the cell immune resistance of the individual and depends on the amount of accumulated antigen.

The analysis of the biopsies in this study confirms the difficulty in to differentiate activity, reaction and relapse and the correct allocation of these cases in the spectrum of the disease. It was not possible to distinguish between relapse and acute reactivation (type 1 reaction) in histological and clinical terms. This fact lead to the conclusion that reactivations are bacillary proliferation due to drug resistance or multiplication of persisting *M. Leprae*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BECHELLI, L.M. - O tempo de incubação da lepra. **Rev. Bras. Lepr.**, **4(esp.):355-60**, 1936.
- BECK-BLEUMINK, M.; BERNE, D. - Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the all Africa leprosy and rehabilitation training center (ALERT) in Ethiopia. **Int. J. Lepr.**, **60:173-84**, 1992.
- BECK-BLEUMINK, M.** - Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the all Africa leprosy and rehabilitation training center (ALERT) in Ethiopia; practical difficulties with diagnosing relapses; operational procedures and criteria for diagnosing relapses. **Int. J. Lepr.**, **60:421-35**, 1992.
- BJUNE, G.; BARNETSON, R.StC.; RIDLEY, D.S.; KRONVALL, G. - Lymphocyte transformation test in leprosy; correlation of the response with inflammation of lesions. **Clin. exp. Immunol.**, **25: 85-94**, 1976.
- BODDINGIUS, J. - Mechanisms of peripheral nerve damage in leprosy: electron and light microscope studies in patients throughout the spectrum. **Quaderni coop. san.-Health coop. papers**, **1:65-85**, 1982.
- BOERRIGTER, G.; PONNIGHAUS, J.M.; FINE, P.E.M.; WILSON, R.J. - Four-year follow-up results of a WHO-recommended multiple-drug regimen in paucibacillary leprosy patients in Malawi. **Int. J. Lepr.**, **59:255-61**, 1991.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Gerência Técnica Nacional de Dermatologia Sanitária. - **Legislação sobre o controle de doenças na Área de Dermatologia Sanitária. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde**, 1991. 51p.
- BROWNE, S.G. & HOGERZEIL, L.M. - "B 663" in the treatment of leprosy: preliminary report of a pilot trial. **Lepr. Rev.**, **33:6-10**, 1962.
- CONGRESSO DE MADRID. - Classificação, Resolução Técnica, VI Congresso Internacional de Leprologia. Madrid, 1953. **Int. J. Lepr.**, **21:504-16**.
- DESIKAN, K.V. - Relapse, reactivation or reinfection? **Indian J. Lepr.**, **67:3-11**, 1995. [Symposium paper]

- FAGET, G.H.; POGGE, R.C.; JOHANSEN, F.A.; DINAN, J.F.; PREJEAN, B.M.; ECCLES, C.G. - The promin treatment of leprosy: a progress report. **Pub. Health Rep.**, 58:1729-41, 1943.
- FARACO, J. - Bacillos de Hansen e cortes de parafina. **Rev. Bras. Leprol.**, 6:177- 80, 1938.
- FITE, G.L.; CAMBRE, P.J.; TURNER, M.H. - Procedure for demonstrating lepra bacilli in paraffin sections. **Ach. Pathol.**, 43:624-5, 1947.
- FLEURY, R.N.; OPROMOLLA, D.V.A.; - Hanseníase dimorfa com padrões diversos de reação granulomatosa em pele e vísceras. **Hansen. Int.** 20:49-54, 1995. [Seção anátomo-clínica]
- FLEURY, R.N.; TONELLO, C.; URA, S.; ZORZETO, V. - Hanseníase dimorfa com surtos de reação hansênica e lesões viscerais. **Hansen. Int.** 4:116-25, 1979. [Seções anátomo-clínicas]
- FLEURY, R.N.; ZORZETO, V.; TONELLO, C.S.; PERNAMBUCO, J.C.A.; - Surto de pseudo-exacerbação em paciente dimorfo com vasculites granulomatosas específicas disseminadas. **Hansen. Int.** 5:44-52, 1980. [Seções anátomo-clínicas]
- FLOCH, H. - La sulfono-résistance du bacille de Hansen. **Arch. L'Institut Pasteur. Guyane Française**, 429:1-9, 1957.
- GODAL, T.; MYRVANG, B.; FROLAND, S.S.; SHAO, J.; MELAKU, G. - Evidence that the mechanism of immunological tolerance ('central failure') is operative in the lack of host resistance in lepromatous leprosy. **Scand. J. Immunol**, 1:311-21,
- GODAL, T.; MYRVANG, B.; SAMUEL, D.R.; ROSS, W.F.; LOFGREN, M. - Mechanism of "reactions" in borderline tuberculoid (BT) leprosy. **Acta path. microbiol. scand. Sect. A. 236** (suppl.):45-53, 1973.
- GRUGNI, A.; NADKARNI, N.J.; KINI, M.S.; MEHTA, V.R. - Relapses in paucibacillary leprosy after MDT: a clinical study. **Int. J. Lepr.**, 58:19-24, 1990.
- HARBOE, M. - Overview of host-parasite relations. In: HASTINGS, R.C. - **Leprosy**. 2.ed. New York, Churchill Livingstone, 1993. p.87-111.
- HAREGEWOIN, A.; MUSTAFA, A.S.; HELLE, I.; WATERS, M.F.R.; LEIKER, D.L.; GODAL, T. - Reversal by interleukin-2 of the T cell unresponsiveness of lepromatous leprosy to *Mycobacterium leprae*. **Immunol. Rev.**, 80:77-86, 1984.
- JACOBSON R.R. & HASTINGS, R.C. - Rifampin-resistant leprosy. **Lancet**, ii:1304, 1976. [Letter]

- JAMET, P.; BAOHONG, J.; MARCHOUX CHEMOTHERAPY STUDY GROUP. - Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. **Int. J. Lepr.**, 63:195-201, 1995.
- JI, B.; GROSSET, J.H. - Recent advances in the chemotherapy of leprosy. **Lepr. Rev.**, 61:313-29, 1990. [Editorial]
- JOB, C.K. - Histopathological features of relapsed leprosy. **Indian J. Lepr.**, 67:69-80, 1995. [Symposium paper]
- JONQUIERES, E.D.L. - Reaccion "reversal" en lepra borderline. **Arch. Argent. Dermat.**, 35: 193-206, 1985.
- JOPLING, W.H. - Leprosy reactions (reactional states). In: - **Handbook of leprosy**. 2.ed. London, William Heinemann Medical Books, 1978. p.66-74.
- KATOCH, K; RAMANATHAN, U; NATRAJAN, M.; BAGGA, A.K.; BHATIA, A.S.; SAXENA, R.K.; RAMU, G. - Relapses in paucibacillary patients after treatment with three short-term regimens containing rifampin. **Int. J. Lepr.**, 57:458-64, 1989.
- KHANOLKAR, V.R. - Pathology of leprosy: general pathology. In: COCHRANE, R.G & DAVEY, T.F. - **Leprosy in theory and practice**. 2.ed. Bristol, John Wright & Sons, 1964. p.125-51.
- KIRCHHEIMER, W.F. & STORRS, E.E. - Attempts to establish the armadillo (*Dasypus novemcinctus Linn.*) as a model for the study of leprosy. **Int. J. Lepr.**, 39: 693-702, 1971.
- L ASTORIA, J.C. - **A reação de Mitsuda seriada na identificação das formas reacionais tuberculóide e dimorfa da hanseníase**. Botucatu, 1990. [Tese - Doutorado - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual de São Paulo]
- LEVY, L. - Studies of the mouse foot pad technique for cultivation of *Mycobacterium leprae*: 3. doubling time during logarithmic multiplication. **Lepr. Rev.** 47:103-6, 1976.
- LOCKWOOD, D.N.J.; VINAYAKUMAR,S.; STANLEY,J.N.A.; McADAM, **K.P.W.J.**; COLSTON, M.J. - Clinical features and outcome of reversal (type 1) reactions in Hyderabad, India. **Int. J. Lepr.**, 61:8-15, 1993.
- MARCHOUX CHEMOTHERAPY STUDY GROUP. - Relapses in multibacillary leprosy patients after stopping treatment with rifampin-containing. **Int. J. Lepr.**, 60:525-35, 1992.
- MEHRA, V.; CONVIT, J., RUBINSTEIN, A.; BLOOM, B.R. - Activated suppressor T cells in leprosy. **J. Immunol.**, 129:1946-51, 1982.

- NAAFS, B. & WHEATE, H.W. - The time interval between the start of anti-leprosy treatment and the development of reactions in borderline patients. **Lepr. Rev.**, 49:153-7, 1978.
- NOGUEIRA, M.E.S. - **Entorna nodoso hansênico: análise comparativa do quadro histopatológico pelas técnicas de rotina e imunofluorescência.** Bauru, 1991 [Tese - Mestrado - Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo]
- NOGUEIRA, N.; KAPLAN, G.; LEVY, E.; SARNO, E.N.; KUSHNER, P.; GRANELLI-PIPERNO, A.; VIEIRA, L.; COLOMER GOULD, V.; LEVIS, W.; STEINMAN, R.; YIP, Y.K.; COHN, Z.A. - Defective y interferon production in leprosy: reversal with antigen and interleukin 2. **J. Exp. Med.**, **158**: 2165-70, 1983.
- NOORDEEN, S.K. - Long term effects of chemoprophylaxis among contacts of lepromatous cases: results of a 8 1/2 years follow-up. **Lepr. India**, 49:504-9, 1977.
- NOORDEEN, S.K. - The epidemiology of leprosy. In: HASTINGS, R.C. - **Leprosy.** 2.ed. New York, Churchill Livingstone, 1993. p.87-111
- OPROMOLLA, D.V.A - Recidiva ou reação reversa. **Hansen. Int.** **19:10-6**, 1994.
- OPROMOLLA, D.V.A. - Alguns comentários acerca de um caso relatado por Wade e Rodriguez nos anos 30. **Hansen. Int.**, 20:29-37, 1995.
- OPROMOLLA, D.V.A.; FLEURY, R.N.; - Miocardiopatia, insuficiência cardíaca e hanseníase tuberculóide reacional. **Hansen. Int.** 14:120-8, 1989. [Seção anátomo-clínica]
- OPROMOLLA, D.V.A.; SOUZA LIMA, L.; CAPRARA, G. - Rifamycin SV in the treatment of lepromatous leprosy. **Lepr. Rev.** 36:123-31, 1965.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - **Quimioterapia da hanseníase para programas de controle.** Genebra, OMS, 1982. 24p. (Série de Relatórios Técnicos, 675)
- PALERMO, M.H.R.; Vugman, I.; Fleury, R.N.; Zucoloto, S. - Reduction of epidermal cell proliferation in skin lesions in lepromatous leprosy is greater than in indeterminate and tuberculoid leprosy lesions. **Int. J. Lepr.**, 64:37-43, 1996.
- PANNIKAR, V.; JESUDASA, K.; VIJAYAKUMARAN, P.; CHRISTIAN, M. - Relapse or late reversal reaction? **Int. J. Lepr.**, 57:526-8, 1989.[Lettel]

- PATTYN, S.R.; HUSSER, J.A.; BAQUILLON, G.; MAIGA, M.; JAMET, P. - Evaluation of five treatment regimens, using either dapsone monotherapy or several doses of rifampicin in the treatment of paucibacillary leprosy. **Lepr. Rev.**, 61:151-6, 1990.
- PETTIT, J. H. S. & REES, R.J.W. - Sulphone resistance in leprosy; an experimental and clinical study. **Lancet**, 2: 673-4, 1964
- PFALTZGRAFF, R.E. & RAMU, G. - Clinical leprosy. In: HASTINGS, R.C. - **Leprosy**. 2.ed. New York, Churchill Livingstone, 1993. p.237-87.
- REDDY, P.K.; MOHINUDDIN, S.K. - Pattern of relapses in pauci-bacillary leprosy patients treated with M.D.T. (W.H.O. 1982). **Indian J. Lepr.**, 60: 581-7, 1988.
- RIDLEY, D.S. - Clasificación y espectro. In: _____ - **La biopsia de piel en la lepra**. 2.ed. Basilea, Ciba-Geigy, 1987. p.41-51.
- RIDLEY, D.S. - Diagnóstico y diagnóstico diferencial. In: _____ - **La biopsia de piel en la lepra**. 2.ed, Basilea, Ciba-Geigy, 1987. p.31-5.
- RIDLEY, D.S. - Indices numéricos. In: _____ - **La biopsia de piei en la lepra**. 2.ed. Basilea, Ciba-Geigy, 1987. p.59-60.
- RIDLEY, D.S. - Reacciones. In: _____ - **La biopsia de piei en la lepra**. 2.ed. Basilea, Ciba-Geigy, 1987. p.53-8.
- RIDLEY, D.S. & JOPLING, W.H. - A classification of leprosy for research purposes. **Lepr. Rev.**, 33: 119-28, 1962.
- RIDLEY, D.S. & JOPLING, W.H. - Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. **Int. J. Lepr.**, 34: 255-73, 1966.
- RIDLEY, D.S.; RADIA, K.B. - The histological course of reactions in borderline leprosy and their outcome. **Int. J. Lepr.**, 49:383-92, 1981.
- RIJK, A.J.; GABRE, S.; BYASS, P.; **BERHANU, T.** - Field evaluation of WHO-MDT of fixed duration, at ALERT, Ethiopia: the AMFES project: II. reaction and neuritis during and after MDT in PB and MB leprosy patients. **Lepr. Rev.**, 65:320-32, 1994.
- ROCHE, P.W.; THEUVENET, W.J.; BRITTON, W.J. - Risk factors for type-1 reactions in borderline leprosy patients. **Lancet**, 338:654-57, 1991.
- SCOLLARD, D.M. - Time and change: new dimensions in the immunopathologic spectrum of leprosy. **Ann. Soc. Belg. Med. Trop.** 73(suppl. 1):5-11, 1993.

- SEHGAL, V.N. - Reactions in leprosy: clinical aspects (Review). **Int. J. Dermatol.**, 26:278-333, 1987.
- SEHGAL, V.N.; BHATTACHARYA, S. N.; JAIN, S. - Relapse or late reversal reaction? **Int. J. Lepr.**, 58:118-20, 1990.
- SHEPARD, C.C. - Temperature optimum of *Mycobacterium leprae* in mice. **J. Bacteriol.**, 90:1271-75, 1965.
- SHEPARD, C.C. - The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. **J. Exp. Med.**, 112:445-54, 1960.
- SHEPARD, C.C. & McRAE, D.H.** - *Mycobacterium leprae* in mice: minimal infectious dose, relationship between staining quality and infectivity, and effect of cortisone. **J. Bacteriol.**, 89:365-72, 1965.
- SHEPARD, C.C.; WLAKER, L.L.; VAN LANDINGHAM, R.M.; YE, S.Z. - Sensitization or tolerance to *Mycobacterium leprae* antigen by route of injection. **Infect. Immunity**. 38:673-80, 1982. [Clinical Notes]
- SIEGEL, S. - A prova de McNemar para a significância de mudanças. In: **Estatística não paramétrica: para as ciências do comportamento**. Brasil, McGraw-Hill, 1975. p.69-74.
- SIEGEL, S. - A prova do Qui quadrado de uma amostra. In: _____ - **Estatística não paramétrica: para as ciências do comportamento**. Brasil, McGraw-Hill, 1975. p.46-52.
- SOUZA CAMPOS, N. & RATH DE SOUZA, P. - Reactional states in leprosy. **Int. J. Lepr.**, 22:259-73, 1954.
- SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS. - Leprides tuberculóides reacionais. In: _____ - **Lepra tuberculóide: estudo clínico histo - patológico**. São Paulo, Renascença, 1947. p.173-215.
- TRIFILIO, M. O. - **Avaliação baciloscópica na hanseníase virchoviana: estudo de 60 autópsias**. Bauru, 1991. [Tese - Mestrado - Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo]
- TRINDADE, M.A.B. - **Reação de Mitsuda em contatos consangüíneos e não consangüíneos de doentes de hanseníase com formas bacilíferas**. São Paulo, 1987. [Tese - Mestrado - Escola Paulista de Medicina]
- Van BRAKEL, W.; KIST, P.; NOBLE, S.; O'TOOLE, L. - Relapses after multidrug therapy for leprosy: a preliminary report of 22 cases in West Nepal. **Lepr. Rev.**, 60:45-50, 1989.

- WADE, H.W. - Tuberculoid changes in leprosy: II lepra reaction in tuberculoid leprosy. **Int. J. Lepr.**, 2:279-92, 1934.
- WADE, H.W. - the skin lesions of neural leprosy: 1. general introduction. **Int. J. Lepr.**, 4:409-30, 1936.
- WADE, H.W. - A propos de l'organisation du VII e Congres International de Leprologie: a tuberculoid - like reaction in lepromatous leprosy. **Int. J. Lepr.**, 23: 441-8, 1955. [Editorial]
- WATERS, M.F.R. & RIDLEY, D.S. - Tuberculoid relapse in lepromatous leprosy. . **Lepr. Rev.**, 61: 353-65, 1990.
- WHEELER, P.R.; GREGORY, D. - Superoxide dismutase, peroxidatic activity and catalase in *Mycobacterium leprae*. **J. Gen. Microbiol.**, 121:457-64, 1980.
- WHO/CTD/LEP/94.1 - Risk of relapse in leprosy. **Indian J. Lepr.**, 67:13-26, 1995.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Expert committee on leprosy: sixth report.** Geneva, WHO, 1988. 51p. (Technical Report Series, 768)

ANEXO 1.1 - Identificação e evolução clínica e histológica de indivíduos biopsiados em reativação durante a poliquimioterapia para hanseníase em biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Nº INDIVÍDUO	SEXO	IDADE	PROCEDÊNCIA	REAÇÃO DE MITSUDA (mm)	BIÓPSIA	MESES INTERBIÓPSIA	MESES TRATAMENTO	ESQUEMA TRATAMENTO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	PADRÃO HISTOLÓGICO	ÍNDICE BACILOSCÓPICO (1 a 6 +)	ÍNDICE MORFOLÓGICO			
2	M	52	RO	2	1ª	0	0	N	BB	BBRc	5	G/T			
					2ª	13	11	PQT-M	BTRc	TRc	2	G			
					3ª	35	24	PQT-M	BTRc	TRc	0	N			
						5	ALTA								
3	F	36	RO	lg	1ª	0	0	N	BL	BL	5	G/T			
					2ª	11	11	PQT-M	BBRc	BB	4	G			
					3ª	18	18	PQT-M	BLRg	BLRg	4	G			
4	M	23	RO	5	1ª	0	0	N	TT	TT	1	G			
					2ª	17	11	PQT-P	TT	TT	1	G			
						6	ALTA								
5	F	49	RO	6	1ª	0	0	N	BT	BT	1	G			
					2ª	5	4	PQT-P	BTRc	TRc	0	N			
6	M	34	RO	6	1ª	0	0	N	TT	TT	1	G			
					2ª	15	15	PQT-P	TT	TT	0	N			
8	F	17	RO	6	1ª	0	0	N	I	I	0	N			
					2ª	2	2	PQT-M	I	I	2	G			
					3ª	33	7	PQT-M	TRc	TT	0	N			
											9	ALTA			
						14	PQT-P								
						10	ALTA								
20	M	32	RO	lg	1ª	0	0	N	BB	BT	2	G/T			
					2ª	23	24	PQT-M	BBRg	TT	1	G			
21	M	27	RO	0	1ª	0	0	N	LL	LL	5	G/T			
					2ª	14	13	PQT-M	BBRc	BB	4	G			
22	M	59	RO	lg	1ª	0	0	N	BB	BB	4	G/T			
					2ª	8	8	PQT-M	BT	BTRc	3	G			
25	M	14	TI	4	1ª	0	0	N	I	I	1	G			
					2ª	7	6	PQT-P	I	TT	1	G			
											1	ALTA			
						5	ALTA	TRc	TRc	0	N				
26	M	59	TI	lg	1ª	0	0	N	BB	BB	4	G			
					2ª	24	24	PQT-M	BB	BBRd	0	N			
					3ª	27	3	ALTA	BTRc	BT	3	G			
27	F	46	TI	7	1ª	0	0	N	TT	TT	0	N			
					2ª	14	6	PQT-P	TT	TRc	0	N			
											8	ALTA			
						27	ALTA	TT	TTRg	0	N				
28	M	66	TI	3	1ª	0	15	PQT-M	BL	LLRg	4	G			
					2ª	10	24	PQT-M	BT	BT	1	G			
						1	ALTA								
29	M	39	TI	lg	1ª	0	0	N	BL	LL	5	G/T			
					2ª	44	36	PQT-M	BBRc	BB	2	G			
					3ª	46	6	ALTA	BTRc	BT	1	G			
30	F	33	TI	lg	1ª	0	5	PQT-M	BB	BB	2	G			
					2ª	33	29	PQT-M	BT	BT	0	N			
											9	ALTA			
						23	ALTA	BB	BB	0	N				
31	F	41	TI	lg	1ª	0	8	PQT-M	BB	BBRg	2	G			
					2	16	24	PQT-M	BT	TT	0	N			
32	M	74	TI	7	1ª	0	0	N	BT	BTRc	2	G			
					2ª	29	24	PQT-M	BT	BTRd	0	N			
											5	ALTA			
					3ª	34	10	ALTA	BT	TRc	0	N			
						54	ALTA	BTRc	TT	0	N				

Continua

ANEXO 1.1 - Identificação e evolução clínica e histológica de indivíduos biopsiados em reativação durante a poliquimioterapia para hanseníase em biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Nº INDIVÍDUO	SEXO	IDADE	PROCEDÊNCIA	REAÇÃO DE MITSUDA (mm)	BIÓPSIA	MESES INTERBIÓPSIA	MESES TRATAMENTO	ESQUEMA TRATAMENTO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	PADRÃO HISTOLÓGICO	ÍNDICE BACILOSCÓPICO (1 a 6+)	ÍNDICE MORFOLÓGICO
33	F	52	TI	6	1ª	0	0	N	BB	BBRc	4	G/T
					2ª	25	25	PQT-M	BB	BBRg	1	G
					3ª	49	24	ALTA	TT	BT	1	G
					4ª	69	44	ALTA	BT	TT	0	N
34	M	59	TI	lg	1ª	0	3	PQT-M	BL	BBRg	4	G
					2ª	1	7	PQT-M	BBRc	BTRc	3	G
35	M	71	TI	lg	1ª	0	0	N	BB	BB	5	G/T
					2ª	35	24	PQT-M	BT	BT	0	N
36	M	42	TI	5	1ª	0	0	N	BB	BT	3	G/T
					2ª	25	24	PQT-M	BT	BTRg	1	G
					3ª	37	14	ALTA	BTRc	TT	0	N
38	M	30	TI	lg	1ª	0	15	PQT-M	BL	LLRg	3	G
					2ª	33	48	PQT-M	BLRg	LLRd	0	N
					3ª	39	6	ALTA	BT	TT	0	N
39	F	38	TI	4	1ª	0	0	N	BB	BB	4	G/T
					2ª	25	24	PQT-M	BB	BBRg	1	G
					3ª	29	6	ALTA	BTRc	TT	1	G
40	F	41	TI	lg	1ª	0	24	PQT-M	BB	I	0	N
					2ª	1	9	ALTA	BT	BT	1	G
					3ª	16	19	ALTA	BT	TT	0	N
42	F	70	BU	lg	1ª	0	0	N	BBRc	BL	5	G/T
					2ª	5	3	PQT-M	BB	BTRc	4	G
					3ª	8	5	PQT-M	BTRc	BTRc	1	G
43	M	53	BU	5	1ª	0	0	N	BL	BL	5	G/T
					2ª	3	3	PQT-M	BTRc	BT	2	G
					3ª	12	12	PQT-M	BTRc	TRc	0	N
49	M	65	BU	2	1ª	0	0	N	BL	BL	4	G/T
					2ª	28	28	PQT-M	BLRg	BLRd	0	N
					3ª	32	4	ALTA	BTRc	BTRc	2	G
					4ª	37	9	ALTA	BTRc	BTRc	1	G
52	F	63	BU	0	1ª	0	0	N	LL	LL	6	G/T
					2ª	8	7	PQT-M	BBRc	BB	4	G
53	F	42	BU	lg	1ª	0	0	N	LL	LL	5	G/T
					2ª	30	20	PQT-M	LLRg	LLRg	3	G
					3ª	32	22	PQT-M	BBRc	BB	3	G
					4ª	39	27	PQT-M	BL	LLRg	2	G
57	M	63	BU	4	1ª	0	0	N	I	I	0	N
					2ª	1	1	PQT-M	I	TT	1	G
					3ª	3	3	PQT-M	BT	TRc	0	N
63	M	56	BU	5	1ª	0	0	N	BTRc	TRc	0	N
					2ª	28	24	PQT-M	BTRc	TT	0	N

Meses de tratamento,
interbiópsia e alta acumulados
PQT-M ou P = poliquimioterapia
multi ou paucibacilar

G = granuloso
T = típico
N=negativo

Rd = residual
Rg = regressivo

ANEXO 1.2 - Identificação e evolução clínica e histológica de indivíduos biopsiados em reativação durante diferentes tratamentos para hanseníase com biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Nº INDIVÍDUO	SEXO	IDADE	PROCEDÊNCIA	REAÇÃO DE MITSUDA (mm)	BIÓPSIA	MESES INTERBIÓPSIA	MESES TRATAMENTO	ESQUEMA TRATAMENTO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	PADRÃO HISTOLÓGICO	ÍNDICE BACILOSCÓPICO (1 a 6+)	ÍNDICE MORFOLÓGICO
1	M	34	RO	2	1ª	0	0	N	BT	I	3	G/T
					2ª	10	2	AM	BTRc	TT	1	G
11	M	42	RO	9	1ª	0	0	N	TT	TT	0	N
					2ª	30	33	AM	BTRc	BTRc	4	G/T
					3ª	72	70	PQT-M	BTRc	BT	1	G
13	F	31	RO	5	1ª	0	0	N	TT	TT	1	G
					2ª	23	12	AM	BT	TT	0	N
15	M	44	RO	6	1ª	0	0	N	TT	I	1	G
					2ª	45	35	AM	TT	TT	0	N
							41	PQT-P				
24	F	29	RO	lg	1ª	0	8	RPM AM	TT	BT	1	G
					2ª	48	60	AM	BB	BTRc	4	G/T
					3ª	117	120	AM	BTRc	BT	3	G/T
46	F	20	BU	lg	1ª	0	120	AM	BBRc	I	4	G/T
					2ª	33	144	CFZ AM	BL	BTRc	1	G
					3ª	37	150	AM				
47	M	24	BU	lg	1ª	0	0	N	BTRc	BTRc	3	G
					2ª	93	lg	HZ AM RPM	BTRg	TT	0	N
48	F	48	BU	7	1ª	0	0	N	BT	BTRc	3	G
					2ª	1	1	AM	TRc	TRc	0	N
					3ª	2	2	AM	TRc	TRc	1	G
					4ª	3	3	PQT-M	TRc	TRc	1	G
					5ª	4	4	PQT-M	TRc	TRc	0	N
50	M	52	BU	lg	1ª	0	0	N	LL	BL	5	G/T
					2ª	2	2	RPM AM	BB	BBRc	4	G
					3ª	8	4	RPM AM	BB	BBRg	4	G
					4ª	40	lg	IG	BBRg	BB	1	G
					5ª	42	lg	IG	BBRc	BB	1	G
51	M	41	BU	0	1ª	0	100	AM	L L	BL	6	G
					2ª	108	120	AM	BBRc	BBRc	4	G/T
					3ª	144	lg	AM	LL	BBRc	4	G/T
					4ª	150	1	RPM AM				
					5ª	155	6	AM	LL	LL	6	G/T
54	M	32	BU	lg	1ª	0	1	AM	BB	I	2	G/T
					2ª	67	lg	RPM AM	BTRc	TT	1	G
							12	PQT-M				
55	F	41	BU	5	1ª	0	1	AM	BTRc	BL	4	G
					2ª	1	2	RPM AM	BTRc	BTRc	4	G
					3ª	18	13	RPM AM	BTRc	BTRg	1	G
							19	PQT-P				
58	M	50	BU	5	1ª	0	60	RPM AM	BTRc	TRc	2	G
					2ª	71	84	PQT-M	TT	TT	0	N

ANEXO 1.2 - Identificação e evolução clínica e histológica de indivíduos biopsiados em reativação durante diferentes tratamentos para hanseníase com biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Nº INDIVÍDUO	SEXO	IDADE	PROCEDÊNCIA	REAÇÃO DE MITSUDA (mm)	BIÓPSIA	MESES INTERBIÓPSIA	MESES TRATAMENTO	ESQUEMA TRATAMENTO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	PADRÃO HISTOLÓGICO	ÍNDICE BACIOSCÓPICO (1 a 6 +)	ÍNDICE MORFOLÓGICO	
59	M	35	BU	lg	1ª	0	1	AM	BTRc	BT	2	G	
							13	PQT-M					
					2ª	8	21	CFZ	BT	BTRd	0	N	
					3ª	20	33	CFZ	BTRc	TT	0	N	
60	F	41	BU	7	1ª	0	12	AM	TT	I	0	N	
					2ª	1	13	AM	TRc	BT	2	G	
					3ª	2	14	AM	TRc	BT	2	G	
					4ª	57	lg	PQT-P	BT	TT	0	N	
61	M	46	BU	lg	1ª	0	0	N	BL	BL	4	G/T	
					2ª	6	6	RPM AM	BB	BBRc	1	G	
					3ª	48	48	AM	BTRc	BTRc	1	G	
62	M	56	BU	lg	1ª	0	1	RPM AM	BBRc	LLRg	4	G	
					2ª	20	20	RPM CFZ	BB	BBRc	3	G	
					3ª	26	27	RPM CFZ	BT	BTRc	1	G	
64	F	64	BU	5	1ª	0	1	RPM AM	BT	BTRc	2	G	
							3	ETH CFZ					
					2ª	1	4	RPM CFZ	BTRc	BT	2	G	
					3ª	2	5	RPM CFZ	BTRc	BTRc	2	G	
65	F	46	BU	0	1ª	0	0	N	LL	LLRg	6	G	
					2ª	2	2	AM	LL	BBRc	4	G	
					3ª	20	6	PQT-M	BL	LLRg	4	G	
						lg	IG						

Meses de tratamento, interbiópsia e alta acumulados PQT-M ou P = poliquimioterapia multi ou paucibacilar

Rg=regressivo
Rd=residual
G=granuloso
T=tipico
N=negativo

AM=sulfona
CFZ=clofazimina
RPM=rifampicina
ETH=etionamida
HZ=hidrazida

ANEXO 1.3 - Identificação e evolução clínica e histológica de indivíduos biopsiados em reativação durante a sulfonoterapia para hanseníase com biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Nº INDIVÍDUO	SEXO	IDADE	PROCEDÊNCIA	REAÇÃO DE MITSUDA (mm)	BIÓPSIA	MESES INTERBIÓPSIA	MESES TRATAMENTO	ESQUEMA TRATAMENTO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	PADRÃO HISTOLÓGICO	ÍNDICE BACILOSCÓPICO (1 a 6+)	ÍNDICE MORFOLÓGICO
7	F	38	RO	5	1ª	0	0	N	TT	TT	0	N
					2ª	34	8	AM	TRc	TT	0	N
							26	ALTA				
9	F	28	RO	lg	1ª	0	0	N	TT	TT	1	G/T
					2ª	59	48	AM	BTRc	BTRc	4	G
							12	ALTA				
10	M	33	RO	lg	1ª	0	0	N	TT	BB	3	G
					2ª	11	12	AM	BTRc	TT	0	N
12	F	54	RO	3	1ª	0	0	N	I	TT	0	N
					2ª	47	24	AM	BB	BT	2	G
							22	ALTA				
14	M	8	RO	5	1ª	0	0	N	TT	TT	1	G
					2ª	57	12	AM	BB	BB	5	G
							48	ALTA				
16	M	13	RO	3	1ª	0	0	N	I	I	1	G
					2ª	60	36	AM	TT	BB	5	G/T
							24	ALTA				
17	F	32	RO	6	1ª	0	0	N	TT	TT	1	G/T
					2ª	32	42	AM	TRc	TRc	0	N
18	M	30	RO	lg	1ª	0	0	N	BT	I	3	G/T
					2ª	100	96	AM	BTRc	TT	0	N
							3	ALTA				
19	M	46	RO	5	1ª	0	3	AM	BTRc	BT	3	G/T
					2ª	21	24	AM	BT	BTRd	0	N
					3ª	46	36	AM	BT	TT	0	N
							12	ALTA				
23	M	50	RO	lg	1ª	0	0	N	BT	BT	2	G
					2ª	6	6	AM	BTRc	TRc	0	N
37	M	21	TI	4	1ª	0	276	AM	BBRc	BT	4	G/T
					2ª	67	348	AM	BBRc	BT	4	G/T
41	F	48	BU	5	1ª	0	36	AM	TRcRg	TT	1	G
					2ª	36	72	AM	TRc	TT	1	G
44	F	53	BU	7	1ª	0	0	N	BTRc	BTRc	3	G
					2ª	5	4	AM	BTRc	BTRc	2	G
					3ª	36	36	AM	TRc	BTRc	2	G
					4ª	53	60	AM	TRc	TRc	0	N
45	M	53	BU	lg	1ª	0	0	N	BTRc	BL	5	G/T
					2ª	69	48	AM	BT	TRc	2	G
							21	ALTA				
56	F	16	BU	4	1ª	0	0	N	BT	I	1	G/T
					2ª	101	84	AM	BT	TT	0	N
							20	ALTA				
66	M	42	BU	lg	1ª	0	lg	AM	BL	BL	6	G/T
					2ª	3	lg	AM	BL	BL	5	G
					3ª	10	lg	AM	BL	BT	5	G

Meses de tratamento, interbiópsia e alta acumulados

G=granuloso
N=negativo

T=típico
AM=sulfona

Rg=regressivo
Rd=residual

ANEXO 2 - Evolução das leituras histológicas de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da hanseníase e as biopsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

LEITURA HISTOLÓGICA	1		2		3		4		5		6		7																
	89-1289	90-1081	92-351	93-946	95-484	93-1636	94-1393	95-477	89-1880	91-741	88-1293	89-050	88-1655	89-1844	83-315	88-1407													
EPIDERME	Nº DOS INDIVÍDUOS																												
	Nº DAS BIÓPSIAS																												
	AGRESSÃO																												
	Hiperplasia																												
	Superficial																												
	Profunda																												
	Subcutânea																												
	Focal																												
	Confluente																												
	Discreta																												
Moderada																													
Grande																													
Extensão Colágeno Adjacente																													
Infiltrado Linfocitário inespecífico																													
Outras células																													
Macrófagos transformados não epitelíodes																													
Células de Virchow																													
Células bem																													
Epitelíodes moderada																													
(Diferenciação) pouco																													
Linfócitos +B+++																													
Edema intersticial																													
+B+++ intracelular																													
Gigantócitos Langhans																													
+B+++ corpo estranho																													
SEM ALT (+) AUSENTE (-)																													
Fragmentação																													
Hialinização																													
Necrose																													
Nervos																													
Infiltração perineural																													
Endoneurial																													
Necrose																													
Baciloscopia																													
NO BACL. +B.....																													
NO MODIF. T. GFT ou N																													
CLASSIFICAÇÃO (PADRÃO)		I	TT	G/T	G	BBrc	TRc	G	BB	BLRg	TT	TT	BT	TRc	G	N	TT	TT	TT	N	N	N	N	N	N	N	TT	TT	TT

(-) = não observado (+) = observado

T: Típicos G: Granulosos Rg: Regressivo Rc: Reacional Rd: Residual

ANEXO 2 - Evolução das leituras histológicas de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da nanseitase e as biopsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

LEITURA HISTOLÓGICA	IDENTIFICAÇÃO	Nº DOS INDIVÍDUOS																
		92-886	92-1228	95-360	87-1431	92-1790	86-945	87-1140	85-186	88-102	92-1353	86-1108	90-1861	86-1152	88-1899	84-272	89-1285	
EPIDERMÉ	ALTERAÇÃO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	LOCALIZAÇÃO		-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
			-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DISTRIBUIÇÃO		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	EXTENSÃO		-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MUCOSAS	EXTENSÃO COLÁGENO ADJACENTE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INFILTRADO LINFÓCITÁRIO INESPECÍFICO		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
OUTRAS CÉLULAS		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
MACRÓFAGOS TRANSFORMADOS EM EPIEITÓCITOS		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
CÉLULAS DE VIRCHOW		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
CÉLULAS		BEM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MODERADA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EPITELÓIDES		MODERADA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		POUCO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LINFÓCITOS		+B+++	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		+B+++	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
EDEMA		INTERSTICIAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		INTRACELULAR	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
GIGANTÓCITOS		LANGHANS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	CORPO ESTRANHO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
NERVIOS	SEM ALT. (+) / AUSENTE (-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	FRAGMENTAÇÃO		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HALINIZAÇÃO		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	NECROSE		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	INFILTRAÇÃO	PERINEURAL	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		ENDONEURAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	NECROSE		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
BACILOSCÓPIA	IND. BACIL. (+) B.	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	IND. MORF. T. G/T ou N	N	G	N	G/T	G	N	N	N	G/T	G	N	G	G	N	G	G	
CLASSIFICAÇÃO (PADRÃO)		I	I	TT	TT	BTRC	BB	TT	TT	BTRC	BT	BT	TT	TT	TT	TT	BB	

(-) = não observado (+) = observado T: Típicos G: Granulosos Rc: Reacional Rg: Regressivo Rr: Residual

ANEXO 2 - Evolução das leituras histológicas de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da nanseimase e as biopsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

LEITURA HISTOLÓGICA	IDENTIFICAÇÃO		15		16		17		18		19		20		21			
	ALTERAÇÃO	Nº DOS INDIVÍDUOS BIÓPSIAS	88-846	92-1367	87-1150	92-1372	85-348	88-169	83-424	91-1942	87-967	89-617	91-1060	90-820	92-743	89-1411	90-1430	
EPIDERMIS	ALTERAÇÃO	AGRESSÃO	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		HIPERPLASIA	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		SUPERFICIAL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		PROFUNDA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		SUBCUTÂNEA	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		FOCAL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		CONFLUENTE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DISCRETA	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		MODERADA	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		GRANDE	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		EXTENSÃO COLÁGENO ADJACENTE	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		INFILTRADO LINFÓCITO-TÓXICO INESPECÍFICO	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+	++	-	-	-	-	-
		OUTRAS CÉLULAS	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MACRÓFAGOS TRANSFORMADOS NÃO EPITELIOIDES	CELULAS DE VIRCHOW	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CELULAS BEM		-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
EPITELIOIDES		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
MODERADA		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
POUCO		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
INFILTRADOS		+	++	+	++	++++	+++	+++	-	++	++	+	+	+++	+++	++	+	
INTERSTICIAL		-	-	-	-	-	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
INTRACELULAR		++	-	-	++	+	++	++	-	+	++	-	+	++	++	-	-	
LANGHANS		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
CORPO ESTRANHO		-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
SEM ALT (+) AUSENTE (-)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
FRAGMENTAÇÃO		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
HIALINIZAÇÃO		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
NERVIOS		NECROSE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	PERINEURAL	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-		
	ENDONEURAL	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
NECROSE	BACILOSCÓPIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	IND BACIL + B.....	+	+	+	+++++	+	+	+++	-	+++	-	-	++	+	+++++	+++++		
	IND MORF I, G/T ou N	G	N	I	G	G/T	N	G/T	N	G/T	N	N	G/T	G	G/T	G		
CLASSIFICAÇÃO (PACOS)		I	TT	I	BB	TT	TRc	I	TT	BT	BTRd	TT	BT	TT	LL	BB		

(+) = não observado

(-) = observado

T: Típicos G: Granulosos

Rc: Reacional

Rg: Regressivo

Rd: Residual

ANEXO 1.1 - Identificação e evolução clínica e histológica de indivíduos biopsiados em reativação durante a poliquimioterapia para hanseníase em biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Nº INDIVÍDUO	SEXO	IDADE	PROCEDÊNCIA	REAÇÃO DE MITSUDA (mm)	BIÓPSIA	MESES INTERBIÓPSIA	MESES TRATAMENTO	ESQUEMA TRATAMENTO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	PADRÃO HISTOLÓGICO	ÍNDICE BACILOSCÓPICO (1 a 6+)	ÍNDICE MORFOLÓGICO				
2	M	52	RO	2	1ª	0	0	N	BB	BBRc	5	G/T				
					2ª	13	11	PQT-M	BTRc	TRc	2	G				
					3ª	35	24	PQT-M	BTRc	TRc	0	N				
						5	ALTA									
3	F	36	RO	lg	1ª	0	0	N	BL	BL	5	G/T				
					2ª	11	11	PQT-M	BBRc	BB	4	G				
					3ª	18	18	PQT-M	BLRg	BLRg	4	G				
4	M	23	RO	5	1ª	0	0	N	TT	TT	1	G				
					2ª	17	11	PQT-P	TT	TT	1	G				
						6	ALTA									
5	F	49	RO	6	1ª	0	0	N	BT	BT	1	G				
					2ª	5	4	PQT-P	BTRc	TRc	0	N				
6	M	34	RO	6	1ª	0	0	N	TT	TT	1	G				
					2ª	15	15	PQT-P	TT	TT	0	N				
8	F	17	RO	6	1ª	0	0	N	I	I	0	N				
					2ª	2	2	PQT-M	I	I	2	G				
					3ª	33	7	PQT-M	TRc	TT	0	N				
										9	ALTA					
						14	PQT-P									
						10	ALTA									
20	M	32	RO	lg	1ª	0	0	N	BB	BT	2	G/T				
					2ª	23	24	PQT-M	BBRg	TT	1	G				
21	M	27	RO	0	1ª	0	0	N	LL	LL	5	G/T				
					2ª	14	13	PQT-M	BBRc	BB	4	G				
22	M	59	RO	lg	1ª	0	0	N	BB	BB	4	G/T				
					2ª	8	8	PQT-M	BT	BTRc	3	G				
25	M	14	Ti	4	1ª	0	0	N	I	I	1	G				
					2ª	7	6	PQT-P	I	TT	1	G				
										1	ALTA					
					3ª	10	5	ALTA	TRc	TRc	0	N				
26	M	59	Ti	lg	1ª	0	0	N	BB	BB	4	G				
					2ª	24	24	PQT-M	BB	BBRd	0	N				
					3ª	27	3	ALTA	BTRc	BT	3	G				
27	F	46	Ti	7	1ª	0	0	N	TT	TT	0	N				
					2ª	14	6	PQT-P	TT	TRc	0	N				
										8	ALTA					
					3ª	33	27	ALTA	TT	TTRg	0	N				
28	M	66	Ti	3	1ª	0	15	PQT-M	BL	LLRg	4	G				
					2ª	10	24	PQT-M	BT	BT	1	G				
						1	ALTA									
29	M	39	Ti	lg	1ª	0	0	N	BL	LL	5	G/T				
					2ª	44	36	PQT-M	BBRc	BB	2	G				
					3ª	46	6	ALTA	BTRc	BT	1	G				
30	F	33	Ti	lg	1ª	0	5	PQT-M	BB	BB	2	G				
					2ª	33	29	PQT-M	BT	BT	0	N				
										9	ALTA					
					3ª	47	23	ALTA	BB	BB	0	N				
31	F	41	Ti	lg	1ª	0	8	PQT-M	BB	BBRg	2	G				
					2	16	24	PQT-M	BT	TT	0	N				
32	M	74	Ti	7	1ª	0	0	N	BT	BTRc	2	G				
					2ª	29	24	PQT-M	BT	BTRd	0	N				
										5	ALTA					
					3ª	34	10	ALTA	BT	TRc	0	N				
					4ª	54	30	ALTA	BTRc	TT	0	N				

Continua

ANEXO 1.1 - Identificação e evolução clínica e histológica de indivíduos biopsiados em reativação durante a poliquimioterapia para hanseníase em biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Nº INDIVÍDUO	SEXO	IDADE	PROCEDÊNCIA	REAÇÃO DE MITSUDA (mm)	BIÓPSIA	MESES INTERBIÓPSIA	MESES TRATAMENTO	ESQUEMA TRATAMENTO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	PADRÃO HISTOLÓGICO	ÍNDICE BACILOSCÓPICO (1 a 6+)	ÍNDICE MORFOLÓGICO
33	F	52	TI	6	1ª	0	0	N	BB	BBRc	4	G/T
					2ª	25	25	PQT-M	BB	BBRg	1	G
					3ª	49	24	ALTA	TT	BT	1	G
					4ª	69	44	ALTA	BT	TT	0	N
34	M	59	TI	lg	1ª	0	3	PQT-M	BL	BBRg	4	G
					2ª	1	7	PQT-M	BBRc	BTRc	3	G
35	M	71	TI	lg	1ª	0	0	N	BB	BB	5	G/T
					2ª	35	24	PQT-M	BT	BT	0	N
							11	ALTA				
36	M	42	TI	5	1ª	0	0	N	BB	BT	3	G/T
					2ª	25	24	PQT-M	BT	BTRg	1	G
					3ª	37	14	ALTA	BTRc	TT	0	N
38	M	30	TI	lg	1ª	0	15	PQT-M	BL	LLRg	3	G
					2ª	33	48	PQT-M	BLRg	LLRd	0	N
					3ª	39	6	ALTA	BT	TT	0	N
39	F	38	TI	4	1ª	0	0	N	BB	BB	4	G/T
					2ª	25	24	PQT-M	BB	BBRg	1	G
					3ª	29	6	ALTA	BTRc	TT	1	G
40	F	41	TI	lg	1ª	0	24	PQT-M	BB	I	0	N
					2ª	1	9	ALTA	BT	BT	1	G
					3ª	16	19	ALTA	BT	TT	0	N
42	F	70	BU	lg	1ª	0	0	N	BBRc	BL	5	G/T
					2ª	5	3	PQT-M	BB	BTRc	4	G
					3ª	8	5	PQT-M	BTRc	BTRc	1	G
43	M	53	BU	5	1ª	0	0	N	BL	BL	5	G/T
					2ª	3	3	PQT-M	BTRc	BT	2	G
					3ª	12	12	PQT-M	BTRc	TRc	0	N
49	M	65	BU	2	1ª	0	0	N	BL	BL	4	G/T
					2ª	28	28	PQT-M	BLRg	BLRd	0	N
					3ª	32	4	ALTA	BTRc	BTRc	2	G
					4ª	37	9	ALTA	BTRc	BTRc	1	G
52	F	63	BU	0	1ª	0	0	N	LL	LL	6	G/T
					2ª	8	7	PQT-M	BBRc	BB	4	G
53	F	42	BU	lg	1ª	0	0	N	LL	LL	5	G/T
					2ª	30	20	PQT-M	LLRg	LLRg	3	G
					3ª	32	22	PQT-M	BBRc	BB	3	G
					4ª	39	27	PQT-M	BL	LLRg	2	G
57	M	63	BU	4	1ª	0	0	N	I	I	0	N
					2ª	1	1	PQT-M	I	TT	1	G
					3ª	3	3	PQT-M	BT	TRc	0	N
63	M	56	BU	5	1ª	0	0	N	BTRc	TRc	0	N
					2ª	28	24	PQT-M	BTRc	TT	0	N

Meses de tratamento, interbiópsia e alta acumulados PQT-M ou P = poliquimioterapia multi ou paucibacilar

G = granuloso
T=típico
N=negativo

Rd = residual
Rg = regressivo

ANEXO 1.2 - Identificação e evolução clínica e histológica de indivíduos biopsiados em reativação durante diferentes tratamentos para hanseníase com biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Nº INDIVÍDUO	SEXO	IDADE	PROCEDÊNCIA	REAÇÃO DE MITSUDA (mm)	BIÓPSIA	MESES INTERBIÓPSIA	MESES TRATAMENTO	ESQUEMA TRATAMENTO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	PADRÃO HISTOLÓGICO	ÍNDICE BACILOSCÓPICO (1 a 6+)	ÍNDICE MORFOLÓGICO
1	M	34	RO	2	1ª	0	0	N	BT	I	3	G/T
					2ª	10	2	AM	BTRc	TT	1	G
11	M	42	RO	9	1ª	0	0	N	TT	TT	0	N
					2ª	30	33	AM	BTRc	BTRc	4	G/T
					3ª	72	70	PQT-M	BTRc	BT	1	G
13	F	31	RO	5	1ª	0	0	N	TT	TT	1	G
					2ª	23	12	AM	BT	TT	0	N
							18	PQT-P				
15	M	44	RO	6	1ª	0	0	N	TT	I	1	G
					2ª	45	35	AM	TT	TT	0	N
							41	PQT-P				
24	F	29	RO	lg	1ª	0	8	RPM AM	TT	BT	1	G
					2ª	48	60	AM	BB	BTRc	4	G/T
					3ª	117	120	AM	BTRc	BT	3	G/T
46	F	20	BU	lg	1ª	0	120	AM	BBRc	I	4	G/T
					2ª	33	144	CFZ AM	BL	BTRc	1	G
							156	AM				
47	M	24	BU	lg	1ª	0	0	N	BTRc	BTRc	3	G
					2ª	93	lg	HZ AM RPM	BTRg	TT	0	N
							lg	PQT-M				
48	F	48	BU	7	1ª	0	0	N	BT	BTRc	3	G
					2ª	1	1	AM	TRc	TRc	0	N
					3ª	2	2	AM	TRc	TRc	1	G
					4ª	3	3	PQT-M	TRc	TRc	1	G
					5ª	4	4	PQT-M	TRc	TRc	0	N
50	M	52	BU	lg	1ª	0	0	N	LL	BL	5	G/T
					2ª	2	2	RPM AM	BB	BBRc	4	G
					3ª	8	4	RPM AM	BB	BBRg	4	G
					4ª	40	lg	IG	BBRg	BB	1	G
					5ª	42	lg	IG	BBRc	BB	1	G
51	M	41	BU	0	1ª	0	100	AM	LL	BL	6	G
					2ª	108	120	AM	BBRc	BBRc	4	G/T
					3ª	144	lg	AM	LL	BBRc	4	G/T
							lg	RPM AM				
					4ª	150	1	AM	LL	LL	6	G/T
54	M	32	BU	lg	1ª	0	1	AM	BB	I	2	G/T
					2ª	67	lg	RPM AM	BTRc	TT	1	G
							12	PQT-M				
55	F	41	BU	5	1ª	0	1	AM	BTRc	BL	4	G
					2ª	1	2	RPM AM	BTRc	BTRc	4	G
					3ª	18	13	RPM AM	BTRc	BTRg	1	G
58	M	50	BU	5	1ª	0	60	RPM AM	BTRc	TRc	2	G
					2ª	71	84	PQT-M	TT	TT	0	N

Continua

ANEXO 1.2 - Identificação e evolução clínica e histológica de indivíduos biopsiados em reativação durante diferentes tratamentos para hanseníase com biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Nº INDIVÍDUO	SEXO	IDADE	PROCEDÊNCIA	REAÇÃO DE MITSUDA (mm)	BIÓPSIA	MESES INTERBIÓPSIA	MESES TRATAMENTO	ESQUEMA TRATAMENTO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	PADRÃO HISTOLÓGICO	ÍNDICE BACIOSCÓPICO (1 a 6+)	ÍNDICE MORFOLÓGICO			
59	M	35	BU	lg	1ª	0	1	AM	BTRc	BT	2	G			
							13	PQT-M							
					2ª	8	21	CFZ	BT	BTRd	0	N			
						33	CFZ	BTRc	TT	0	N				
60	F	41	BU	7	1ª	0	12	AM	TT	J	0	N			
					2ª	1	13	AM	TRc	BT	2	G			
					3ª	2	14	AM	TRc	BT	2	G			
					4ª	57	lg	PQT-P	BT	TT	0	N			
61	M	46	BU	lg	1ª	0	0	N	BL	BL	4	G/T			
					2ª	6	6	RPM AM	BB	BBRc	1	G			
					3ª	48	48	AM	BTRc	BTRc	1	G			
62	M	56	BU	lg	1ª	0	1	RPM AM	BBRc	LLRg	4	G			
					2ª	20	20	RPM CFZ	BB	BBRc	3	G			
					3ª	26	27	RPM CFZ	BT	BTRc	1	G			
64	F	64	BU	5	1ª	0	1	RPM AM	BT	BTRc	2	G			
									3	ETH CFZ					
							2ª	1	4	RPM CFZ	BTRc	BT	2	G	
							3ª	2	5	RPM CFZ	BTRc	BTRc	2	G	
65	F	46	BU	0	1ª	0	0	N	LL	LLRg	6	G			
					2ª	2	2	AM	LL	BBRc	4	G			
					3ª	20	6	PQT-M	BL	LLRg	4	G			
						lg	IG								

Meses de tratamento, interbiópsia e alta acumulados
PQT-M ou P = poliquimioterapia multi ou paucibacilar

Rg=regressivo
Rd=residual
G=granuloso
T=típico
N=negativo

AM=sulfona
CFZ=clofazimina
RPM=rifampicina
ETH=etionamida
HZ=hidrazida

ANEXO 1.3 - Identificação e evolução clínica e histológica de indivíduos biopsiados em reativação durante a sulfoterapia para hanseníase com biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

Nº INDIVÍDUO	SEXO	IDADE	PROCEDÊNCIA	REAÇÃO DE MITSUDA (mm)	BIÓPSIA	MESES INTERBIÓPSIA	MESES TRATAMENTO	ESQUEMA TRATAMENTO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	PADRÃO HISTOLÓGICO	ÍNDICE BACILOSCÓPICO (1 a 6 +)	ÍNDICE MORFOLÓGICO
7	F	38	RO	5	1ª	0	0	N	TT	TT	0	N
					2ª	34	8	AM	TRc	TT	0	N
							26	ALTA				
9	F	28	RO	lg	1ª	0	0	N	TT	TT	1	G/T
					2ª	59	48	AM	BTRc	BTRc	4	G
							12	ALTA				
10	M	33	RO	lg	1ª	0	0	N	TT	BB	3	G
					2ª	11	12	AM	BTRc	TT	0	N
12	F	54	RO	3	1ª	0	0	N	I	TT	0	N
					2ª	47	24	AM	BB	BT	2	G
							22	ALTA				
14	M	8	RO	5	1ª	0	0	N	TT	TT	1	G
					2ª	57	12	AM	BB	BB	5	G
							48	ALTA				
16	M	13	RO	3	1ª	0	0	N	I	I	1	G
					2ª	60	36	AM	TT	BB	5	G/T
							24	ALTA				
17	F	32	RO	6	1ª	0	0	N	TT	TT	1	G/T
					2ª	32	42	AM	TRc	TRc	0	N
18	M	30	RO	lg	1ª	0	0	N	BT	I	3	G/T
					2ª	100	96	AM	BTRc	TT	0	N
							3	ALTA				
19	M	46	RO	5	1ª	0	3	AM	BTRc	BT	3	G/T
					2ª	21	24	AM	BT	BTRd	0	N
					3ª	46	36	AM	BT	TT	0	N
							12	ALTA				
23	M	50	RO	lg	1ª	0	0	N	BT	BT	2	G
					2ª	6	6	AM	BTRc	TRc	0	N
37	M	21	TI	4	1ª	0	276	AM	BBRc	BT	4	G/T
					2ª	67	348	AM	BBRc	BT	4	G/T
41	F	48	BU	5	1ª	0	36	AM	TRcRg	TT	1	G
					2ª	36	72	AM	TRc	TT	1	G
44	F	53	BU	7	1ª	0	0	N	BTRc	BTRc	3	G
					2ª	5	4	AM	BTRc	BTRc	2	G
					3ª	36	36	AM	TRc	BTRc	2	G
					4ª	53	60	AM	TRc	TRc	0	N
45	M	53	BU	lg	1ª	0	0	N	BTRc	BL	5	G/T
					2ª	69	48	AM	BT	TRc	2	G
							21	ALTA				
56	F	16	BU	4	1ª	0	0	N	BT	I	1	G/T
					2ª	101	84	AM	BT	TT	0	N
							20	ALTA				
66	M	42	BU	lg	1ª	0	lg	AM	BL	BL	6	G/T
					2ª	3	lg	AM	BL	BL	5	G
					3ª	10	lg	AM	BL	BT	5	G

Meses de tratamento, interbiópsia e alta acumulados

G=granuloso
N=negativo

T=típico
AM=sulfona

Rg=regressivo
Rd=residual

ANEXO 2 - Evolução das leituras histológicas de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da hanseníase e as biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

LEITURA HISTOLÓGICA	1		2		3		4		5		6		7					
	89-1289	90-1081	92-351	93-946	95-484	93-1636	94-1393	95-477	89-1880	91-741	88-1293	89-050	'88-1655	89-1844	83-315	88-1407		
EPIDERMIS	Nº DOS INDIVÍDUOS																	
	Nº DAS BIÓPSIAS																	
	ALTERAÇÃO																	
	AGRESSÃO																	
	HPERPLASIA																	
	SUPERFICIAL																	
	PROFUNDA																	
	SUBSTÂNCIA																	
	FOCAL																	
	CONFLUENTE																	
	DISCRETA																	
	MODERADA																	
	GRANDE																	
M	EXTENSÃO COLÁGENO ADJACENTE																	
	REFILTRADO LINFO-HISTIOCITÁRIO NESPECÍFICO																	
	OUTRAS CÉLULAS																	
	MACRÓFAGOS TRANSFORMADOS NÃO EPITELIOIDES																	
	CÉLULAS DE VIRCHOW																	
	CÉLULAS BEM																	
	EPITELIOSES MODERADA																	
	POUCO																	
	LINFÓCITOS +B+++																	
	EDEMA INTERSTICIAL																	
	+B++++ INTRACELULAR																	
	GIGANTOCITOS +B++++																	
	CORPO ESTRANHO																	
N	SEM ALT (+) AUSENTE(+)																	
	FRAGMENTAÇÃO																	
	MULTIPLICAÇÃO																	
	NECROSE																	
	PERINEURAL																	
	ENDONEURAL																	
	NECROSE																	
	BACILOSCOPIA																	
	IND BACIL + B++++																	
	IND MORF T. G/T 0/1N																	
	CLASSIFICAÇÃO (PADRÃO)		I	TT	BBRC	TRC	TRC	TRC	BL	BL	BB	BLRG	TT	TT	TT	TT	TT	

(-) = não observado (+) = observado T: Típicos G: Granulosos Rc: Reacional Rg: Regressivo Rd: Residual

ANEXO 2 - Evolução das leituras histológicas de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da hanseníase e as biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

LEITURA HISTOLÓGICA	IDENTIFICAÇÃO	Nº DOS INDIVÍDUOS		8		9		10		11		12		13		14			
		Nº DAS BIÓPSIAS	AGRESSÃO	92-886	92-1228	95-360	87-1431	92-1790	86-945	87-1140	85-186	88-102	92-1353	86-1108	90-1861	86-1152	88-1899	84-272	89-1285
EPIDERMIS	ALTERAÇÃO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	LOCALIZAÇÃO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DISTRIBUIÇÃO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	EXTENSÃO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	EXTENSÃO COLÁGENO ADJACENTE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	INFILTRADO LINFO-HISTIOCITÁRIO inespecífico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	OUTRAS CÉLULAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MACROFAGOS TRANSFORMADOS NÃO EPITELÓIDES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	CÉLULAS DE VIRCHOW	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	CÉLULAS BEM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	EPITELÓIDES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	(DIFERENCIAÇÃO)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	LINFÓCITOS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EDEMA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
INTRACELULAR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
GIGANTÓCITOS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
NERVIOS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
NECROSE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
BACILOSCÓPIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
CLASSIFICAÇÃO (PADRÃO)	IND BACIL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	IND MORF T, GT ou N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

(-) = não observado (+) = observado T: Típicos G: Granulosos Rc: Reacional Rg: Regressivo Rd: Residual

ANEXO 2 - Evolução das leituras histológicas de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da hanseníase e as biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

LEITURA HISTOLÓGICA	15		16		17		18		19		20		21																																										
	88-846	92-1367	87-1150	92-1372	85-348	88-169	83-424	91-1942	87-957	89-617	91-1060	90-820	92-743	89-1411	90-1430																																								
EPIDERMIS	Nº DOS INDIVÍDUOS		Nº DAS BIÓPSIAS		AGRESSÃO		HIPERPLASIA		SUPERFICIAL		PROFUNDA		SUBCUTÂNEA		FOCAL		CONFLUENTE		DISCRETA		MODERADA		GRANDE																																
	ALTERAÇÃO		LOCALIZAÇÃO		DISTRIBUIÇÃO		EXTENSÃO		EXTENSÃO COLÁGENO ADJACENTE		INFILTRADO LINFÓCITO-HISTIOCITÁRIO INESPECÍFICO		OUTRAS CÉLULAS		MACROFAGOS TRANSFORMADOS VÃO EPITELIOIDES		CÉLULAS DE VIRCHOW		CÉLULAS		REM		MODERADA		POUCO		+B+++		INTERSTICIAL		INTRACELULAR		LAMBANS		CORPO ESTRANHO		SEM ALT (+) AUSENTE(-)		FRAGMENTAÇÃO		MULTIFOCAL		NECROSE		PERINEURAL		ENDONEURAL		NECROSE		BACILOSCOPIA		IND BACIL + B*****		IND MORS T. GR IN
CLASSIFICAÇÃO (PADOVA)	I	TT	I	BB	TT	TRC	I	TT	BT	BTRD	TT	BT	TT	LL	BB																																								

(-) = não observado (+) = observado T: Típicos G: Granulosos Rc: Reacional Rg: Regressivo Rd: Residual

ANEXO 2 - Evolução das leituras histológicas de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da hanseníase e as biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

LEITURA HISTOLÓGICA	IDENTIFICAÇÃO	22		23		24		25		26		27							
		92-1229	93-636	90-632	90-1779	83-492	87-1434	93-1452	92-1042	93-85	93-693	93-194	94-2695	95-752	91-1511	92-1706	94-1433		
EPIDERMIS	ALTERAÇÃO	NPDS INDIVÍDUOS	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-		
		NPDS BIÓPSIAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	LOCALIZAÇÃO	AGRESSÃO	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		HIPERPLASIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		SUPERFICIAL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		PROFUNDA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		SUBCUTÂNEA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		FOCAL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		CONFLUENTE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		DISCRETA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MODERADA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		GRANDE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		EXTENSÃO COLÁGENO ADJACENTE	+	++	-	++	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		INFILTRADO LINFO-HISTIOCITÁRIO INESPECÍFICO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		OUTRAS CELULAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MACRÓFAGOS TRANSFORMADOS NÃO EPITELIOIDES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
CELULAS DE VIRCHOW	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
CELULAS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
ESM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
EPITELIOIDES	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
MODERADA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
POUCO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
(DIFERENCIAÇÃO)	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++		
LINFÓCITOS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
EDEMA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
+B+++	++	+	++	+++	+	++	++	++	+	++	+	++	+	+	+	+	+		
GIGANTÓCITOS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
+B+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
CORPO ESTRANHO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
SEM ALT (+) AUSENTE (-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
ALTERAÇÃO	FRAGMENTAÇÃO	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	LOCALIZAÇÃO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	NECROSE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	EPITELIAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
ENDONEURAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
NECROSE	++++	+++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
BACILOSCOPIA	G/T	G	G	N	G	G/T	G/T	G	G	N	G	N	G	N	N	N	N		
IND BACL. + 8.....	BB	BTRC	BT	TRC	BT	BTRC	BT	BT	BT	TRC	BB	BBRd	BT	TT	TRC	TT	TTRg		
IND MODIF. T, G/T ou N																			

(-) = não observado (+) = observado T: Típicos G: Granulosos R: Reacional Rg: Regressivo Rd: Residual

ANEXO 2 - Evolução das leituras histológicas de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da hanseníase e as biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

LEITURA HISTOLÓGICA	IDENTIFICAÇÃO	39			40			41			42			43		
		91-1520	93-2082/3	94-257	88-1011	88-1151	89-1420	87-747/8	90-923	93-2327	94-863	94-1788/9	91-640/1	91-1317	92-768	
EPIDERMIS	ALTERAÇÃO	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	AGRESSÃO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	HERPESIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	SUPERFICIAL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	PROFUNDA	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	SUBCLAVANA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	FOCAL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	CONFLUENTE	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	DISCRETA	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	MODERADA	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
GRANDE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
EXTENSÃO COLÁGENO ADJACENTE	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
INFILTRADO LINFO-HISTIOCITÁRIO INESPECÍFICO	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
OUTRAS CELULAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
MACROFAGOS TRANSFORMADOS NÃO EPITELIÓIDES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
CELULAS DE VIRCHOW	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
CELULAS	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
ESM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
MODERADA	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
POUCO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
(DIFERENCIAÇÃO)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
LINFÓCITOS	+	+	++	-	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		
EDEMA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
INTERSTITIAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
+B+++	-	-	+++	-	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+		
INTRACELULAR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
LINGUANS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
+B+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
CORPO ESTRANHO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
SSM ALT (+) AUSENTE (-)	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
ALTERAÇÃO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
FRAGMENTAÇÃO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
HALINIZAÇÃO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
NECROSE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
NERVOS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
PERINEURAL	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+		
EXO-NEURAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
NECROSE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
BACILOSCOPIA	++++	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+		
IND BACL. * 8 *****	G/T	G	G	N	G	N	G	G	G	G	G	G/T	G	N		
IND MODIF. T. G/T. IN	BB	BBRg	TT	I	BT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	BL	BT	TRc		
CLASSIFICAÇÃO (PADRÃO)																

(+) = não observado T: Típicos G: Granulosos Rc: Reacional Rg: Regressivo Rd: Residual

ANEXO 2 - Evolução das leituras histológicas de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da hanseníase e as biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

LEITURA HISTOLÓGICA	IDENTIFICAÇÃO		44		45		46		47		48							
	ALTERAÇÃO	Nº DOS INDIVÍDUOS Nº DAS BIÓPSIAS	82-531	83-190/1	85-818	87-463	82-300	88-494/5	89-859	92-364	92-1165	86-756/7	94-1243	88-113	88-328	88-537	88-640	88-823
EPIDERMIS	AGRESSÃO		-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HIPERPLASIA		+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	SUPERFICIAL		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	PROFUNDA		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	SUBCUTÂNEA		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	FOCAL		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	CONFLUENTE		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	DISCRETA		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MODERADA		-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	GRANDE		+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	EXTENSÃO COLÁGENO ADJACENTE		+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MACROFAGOS TRANSFORMADOS NÃO EPITELIAIS	INFILTRAÇÃO LÍMFO-HISTIOCITÁRIO INESPECÍFICO		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OUTRAS CELULAS			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CELULAS DE VIRCHOW			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BEM			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
MODERADA			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
POUCO			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+++			++	++	++	++	+++	++	-	-	-	+	+	+++	++	+++	+++	++
INTERSTITIAL			++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INTRACELULAR			++	++	+++	+++	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
LANGHANS			++	+++	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CORPO ESTRANHO			++	+++	++	++	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
NERVIOS		SEM ALT (+) AUSENTE (-)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	FRAGMENTAÇÃO		-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MALINIZAÇÃO		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	NECROSE		-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PERINEURAL		-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
	ENDONEURAL		-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
	NECROSE		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	BACILOSCÓPIA		+++	++	++	-	++++	++	+	+	+	+++	+	+	+	+	+	+
	IND BACT. + e *****																	
	IND MORF. T. 9/7 ou N																	
	CLASSIFICAÇÃO (padrão)		BTRC	BTRC	BTRC	TRC	BL	TRC	I	BTRC	BT	BTRC	IT	BTRC	TRC	TRC	TRC	TRC

(-) = não observado (+) = observado T: Típicos G: Granulosos Rg: Regressivo Rc: Reacional Rr: Residual

ANEXO 2 - Evolução das leituras histológicas de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da hanseníase e as biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

LEITURA HISTOLÓGICA	IDENTIFICAÇÃO	49				50				51						
		89-1231	91-1888	92-519/0	92-1711/2	85-907	86-130/1	86-866	89-895	89-1185/6	77-201	86-1125	89-823	89-939	90-76	
EPIDERMIS	ALTERAÇÃO	Nº DOS INDIVÍDUOS														
		Nº DAS BIÓPSIAS														
		AGRESSÃO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	LOCALIZAÇÃO	HIPERPLASIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		SUPERFICIAL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		PROFUNDA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	DISTRIBUIÇÃO	SUBCUTÂNEA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		FOCAL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		CONFLUENTE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	EXTENSÃO	DISCRETA	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		MODERADA	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		GRANDE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	EXTENSÃO COLÁGENO ADJACENTE	-	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	INFILTRADO LINFÓ-HISTIOCITÁRIO INESPECÍFICO	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	OUTRAS CELULAS	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MACRÓFAGOS TRANSFORMADOS EM EPITELÓIDES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
CELULAS DE VIRCHOW	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
CELULAS	BEM	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	MODERADA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	POUCO	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
INFÓCITOS	+B+++	+++	-	++	+++	++	+	++	+	++	++	++	++	++	+	
	INTERSTITIAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	INTRACELULAR	-	-	++	+	+	+++	+	+++	-	+	+++	++	++	-	
GIGANTÓCITOS	LANGHANS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	CORPO ESTRANHO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	SEM ALT (+) AUSENTE(-)	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
NERVOS	FRAGMENTAÇÃO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	HALINIZAÇÃO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	NECROSE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
INFILTRAÇÃO	PERINEURAL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	ENDONEURAL	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	NECROSE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
BACILOSCOPIA	IND BACL. + 8*****	++++	-	++	+	++++	+	++++	+	++++	+	++++	++++	++++	++++	
	IND MORF. T. GF ou N	G/T	N	G	G	G/T	G	G	G	G	G/T	G/T	G/T	G/T	G	
	CLASSIFICAÇÃO (PADRÃO)	BL	BLRd	BTRc	BTRc	BL	BBRc	BBRg	BB	BB	BL	BBRc	BBRc	LL	LLRg	

(-) = não observado

(+) = observado

T: Típicos G: Granulosos

Rc: Reacional

Rg: Regressivo

Rd: Residual

ANEXO 2 - Evolução das leituras histológicas de indivíduos biopsiados em reativação durante o tratamento da hanseníase e as biópsias examinadas no Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru entre 1987 e 1994

LEITURA HISTOLÓGICA	IDENTIFICAÇÃO		63		64		65		66				
	EPIDERMIS	EPIDERMIS	87-1073/4	89-1917	90-850/2	90-1054	90-1147	85-765/6	86-60/	87-601	87-231	87-627	87-1658
ALTERAÇÃO			+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AGRESSÃO			+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
HIPERPLASIA			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
LOCALIZAÇÃO			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PROFUNDIDADE			+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
SUBCLITÂNEA			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
FOCAL			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CONFLUENTE			+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-
DISCRETA			-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-
MODERADA			+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+
GRANDE			+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+
EXTENSÃO COLÁGENO ADJACENTE			+++	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+
INFILTRADO LINFO-HISTIOCITÁRIO INESPECÍFICO			-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OUTRAS CÉLULAS			+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MACRÓFAGOS TRANSFORMADOS NÃO EPITELIOIDES			-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
CÉLULAS DE VIRCHOW			-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
CÉLULAS			+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
BEM			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MODERADA			-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
POUCO			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(DIFERENCIAÇÃO)			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LINFÓCITOS			++	+	++	++	++	-	++	+	++	++	++
+B+++			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INTERSTICIAL			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EDEMA			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+B+++			+++	++	++	++	++	-	+++	-	+++	+++	+++
INTRACELULAR			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LANGHANS			+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+B+++			++	+	-	-	-	-	-	++	-	-	-
COSMOESTRANHO			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SEM ALT (+) AUSENTE (-)			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FRAGMENTAÇÃO			+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HALINIZAÇÃO			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NECROSE			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PERINEURAL			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ENDONEURAL			+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NECROSE			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
BACILOSCOPIA			-	-	++	++	++	+++++	++++	++++	+++++	+++++	+++++
IND BACIL. 0-6*****			-	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++
IND MORF. T. 0/1 ou N			-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CLASSIFICAÇÃO (PADRÃO)			TRc	TT	BTRc	BT	BTRc	LLRg	BBRc	LLRg	BL	BL	BT
			N	N	G	G	G	G	G	G	G/T	G	G

(-) = não observado (+) = observado T: Típicos G: Granulosos Rc: Reacional Rg: Regressivo Rd: Residual

ILUSTRAÇÕES

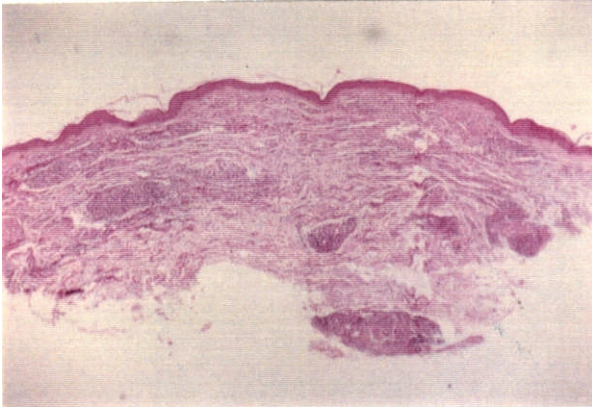


Figura 1
Indivíduo: 42
Padrão Histológico: dimorfo-
virchoviano (BL) Coloração: HE
Biópsia: 1ª
Aspecto: Geral
Aumento original: 10 x

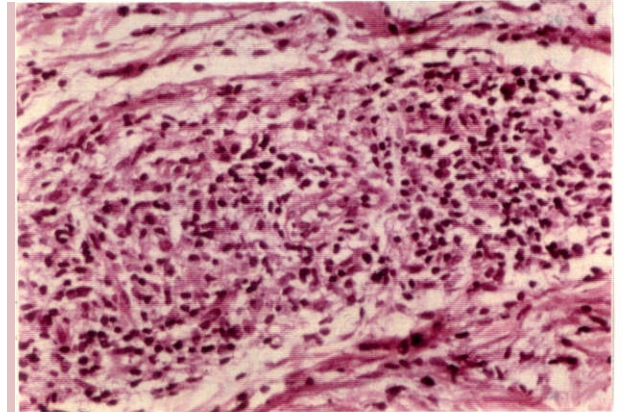


Figura 2
Indivíduo: 42
Padrão Histológico: dimorfo-
virchoviano (BL) Coloração: HE
Aspecto: Detalhe da fig. 1 mostrando granuloma com
macrófagos transformados não epitelióides e linfócitos
Biópsia: 1ª
Aumento original: 10 x

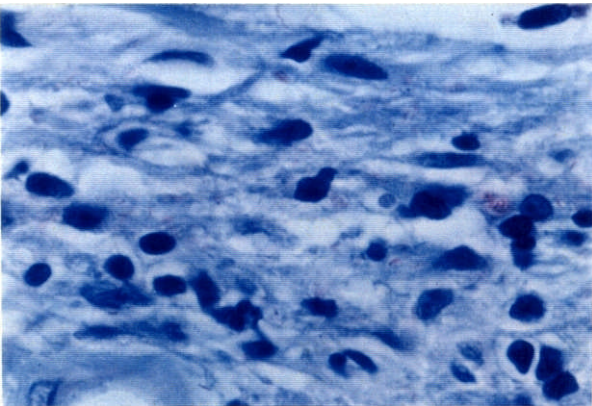


Figura 3
indivíduo: 42
Padrão Histológico: dimorfo-
virchoviano (BL) Coloração: Faraco
Baciloscopia
Aumento original: 400x
Biópsia: 1ª
Aspecto: Geral

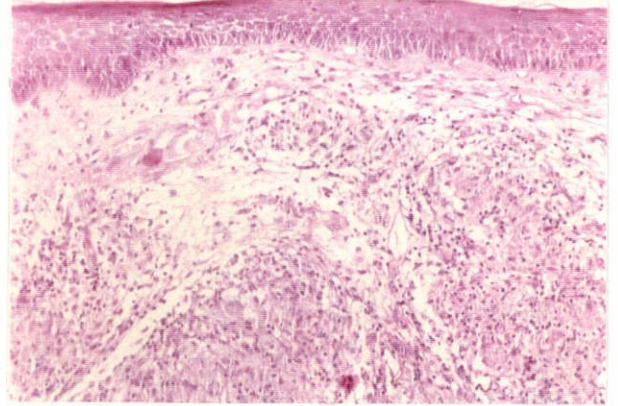


Figura 4
Indivíduo: 42
Padrão Histológico: dimorfo-
tuberculóide reacional (BTRc) Coloração: HE
Biópsia: 2ª
Aspecto: Geral
Aumento original: 40x

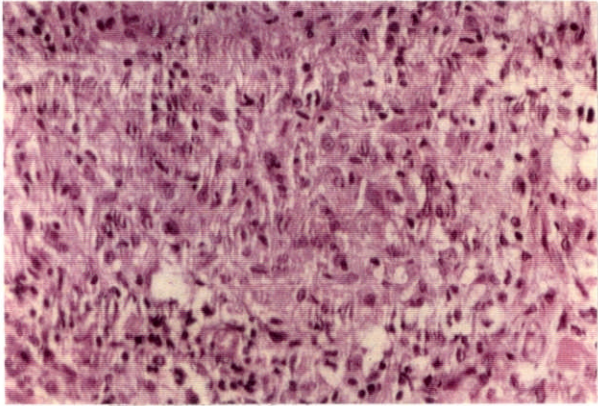


Figura 5
Indivíduo: 42 Biópsia: 2ª
Padrão Histológico: dimorfo-tuberculóide reacional (BTRc)
Aspecto: Detalhe da fig.4 evidenciando granuloma tuberculóide frouxo com vacúolos
Coloração: HE
Aumento original: 100x

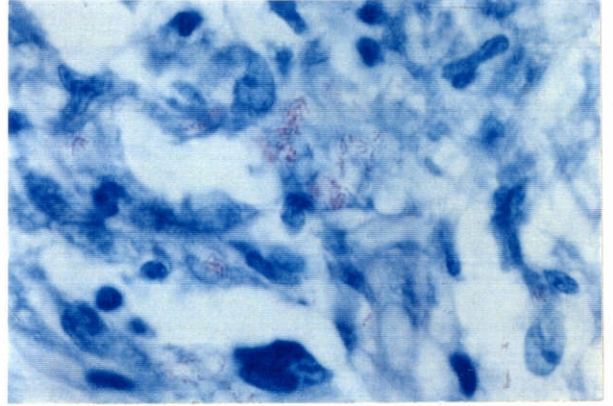


Figura 6
Indivíduo: 42 Biópsia: 2ª
Padrão Histológico: dimorfo-tuberculóide reacional (BTRc) Baciloscopia
Coloração: Farcó
Aumento original: 400x

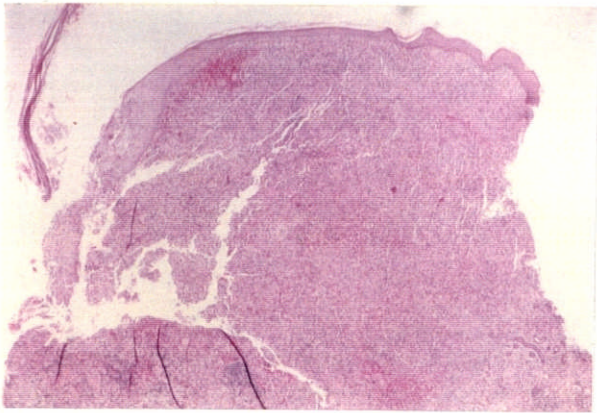


Figura 7
Indivíduo: 42 Biópsia: 3ª
Padrão Histológico: dimorfo-tuberculóide reacional (BTRc)
Aspecto: Geral com reação granulomatosa extensa e confluyente
Coloração: HE
Aumento original: 10x

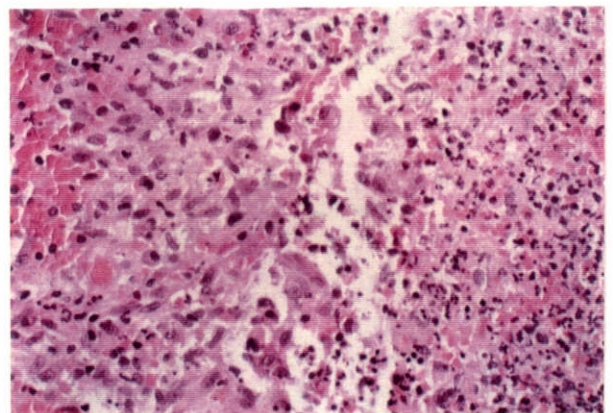


Figura 8
Indivíduo: 42 Biópsia: 3ª
Padrão Histológico: dimorfo-tuberculóide reacional (BTRc)
Aspecto: Detalhe fig 7 mostrando reação granulomatosa em continuidade com necrose e exsudação de neutrófilos
Coloração: HE
Aumento original: 10x

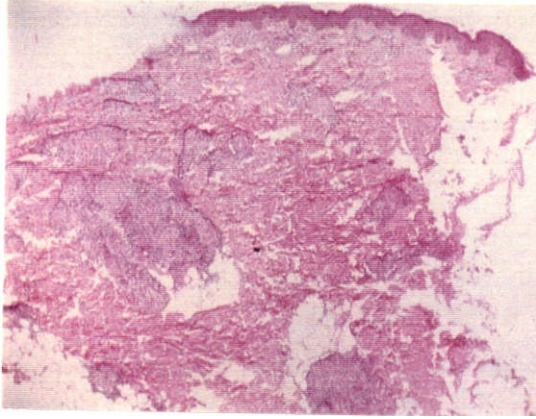


Figura 9
Indivíduo: 14 Biópsia: 1ª
Padrão Histológico: tuberculóide (TT) Aspecto: Geral
Coloração: HE Aumento original: 10x

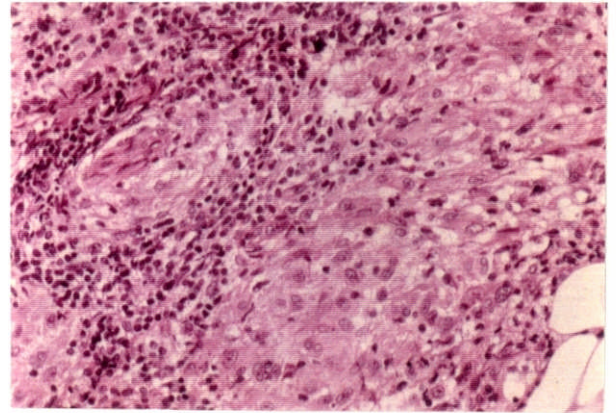


Figura 10
Indivíduo: 14 Biópsia: 1ª
Padrão Histológico: tuberculóide (TT)
Aspecto: Detalhe da fig. 9 com reação
granulomatosa tuberculóide englobando ramo
nervoso Coloração: HE
Aumento original: 100x

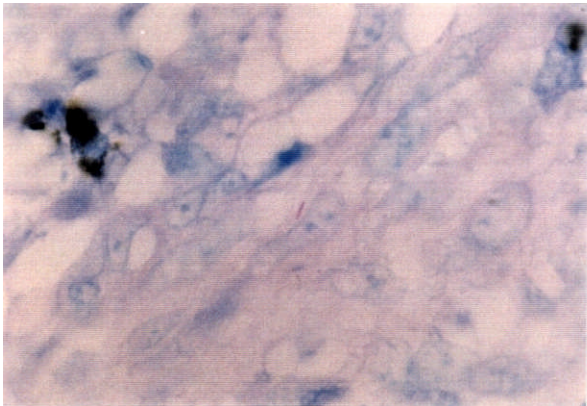


Figura 11
Indivíduo: 14 Biópsia: 1ª
Padrão Histológico: tuberculóide (TT) Baciloscopia
Coloração: Farcó Aumento original: 400x

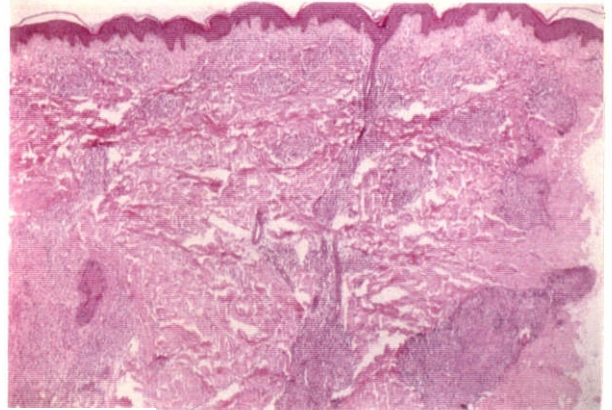


Figura: 12
Padrão Histológico: dimorfo (BB) Biópsia: 2ª
Coloração: HE Aspecto: Geral
Aumento original: 10x

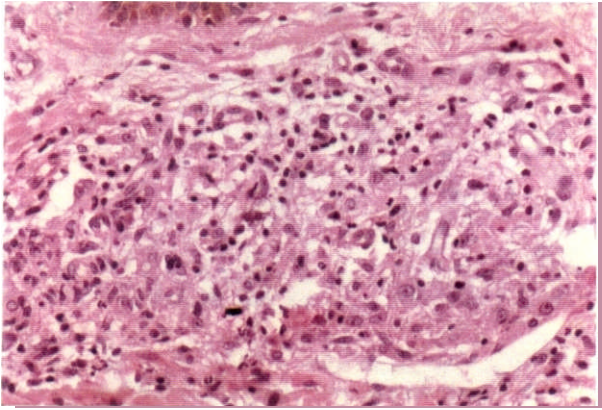


Figura 13

Indivíduo: 14

Padrão Histológico: dimorfo (BB)

Aspecto: Detalhe da fig 12 granuloma de células epitelióides pouco diferenciadas

Biópsia: 2ª

Coloração: FIE

Aumento original: 100x

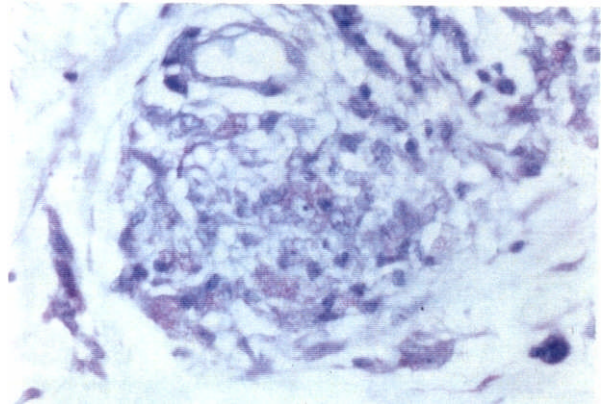


Figura 14

Indivíduo: 14

Padrão Histológico: dimorfo

Coloração: Faraco

Biópsia: 2ª

Baciloscopia

Aumento original: 160x

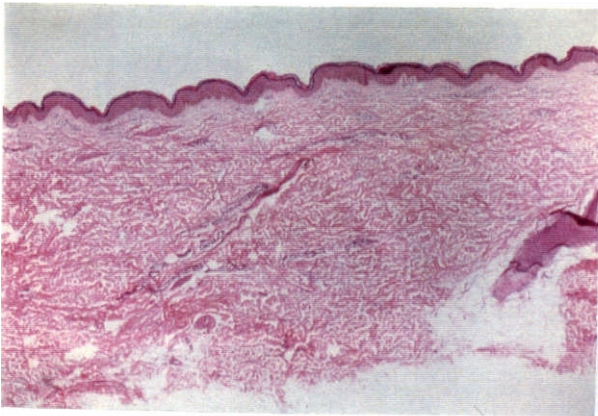


Figura 15

Indivíduo: 54

Padrão Histológico: Indeterminado (I)

Coloração: FIE

Biópsia: 1ª

Aspecto: Geral

Aumento original: 10x

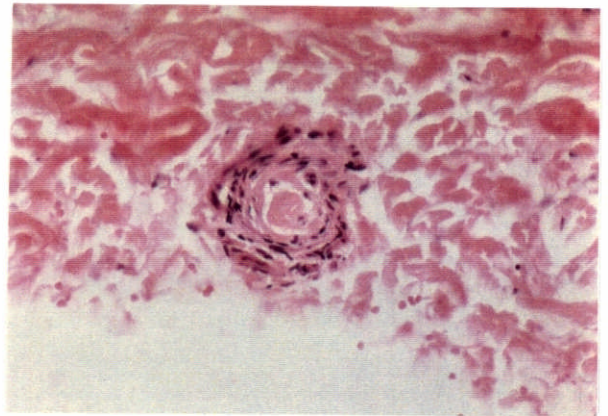


Figura 16

Indivíduo: 54

Padrão Histológico: Indeterminado (I)

Aspecto: Detalhe da fig 15 mostrando reação inflamatória discreta perineural em nervo hialinizado

Biópsia:

Coloração: HE

Aumento original: 100x

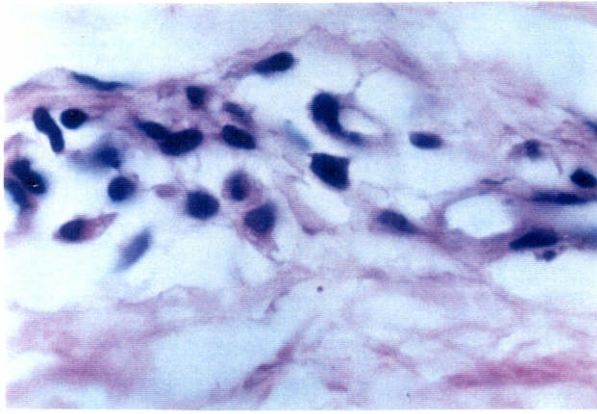


Figura 17

Indivíduo: 54

Padrão Histológico: Indeterminado (I)

Coloração: Faraco

Biópsia: 1ª

Baciloscopia

Aumento original: 400x

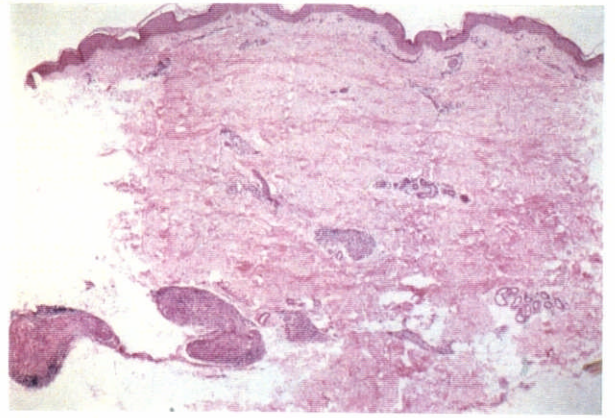


Figura 18

Indivíduo: 54

Padrão Histológico: Tuberculóide (TT) Aspecto: Geral

Coloração: HE

Biópsia: 2ª

Aumento original: 10x

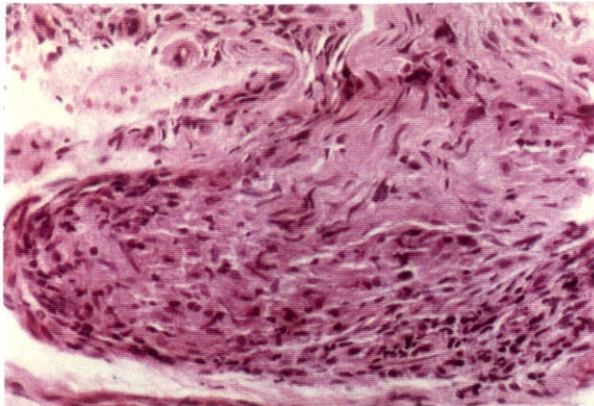


Figura 19

Indivíduo: 54

Padrão Histológico: Tuberculóide (TT)

Aspecto: Detalhe da fig. 18 reação granulomatosa tuberculóide contornando e destruindo ramo nervoso

Biópsia: 2ª

Coloração: HE

Aumento original: 100x