

# 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, linfocitária, 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; OPRMOLLA & 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 significativo 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	Reações tardias	Recidivas
	6 meses	12 meses	durante tratamento	até 1 ano após tratamento	
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  $\geq 4$  e no final  $\geq 3$ . 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?