

BANCO DE TESES EM HANSENOLOGIA

THESIS IN HANSENOLOGY

PEREIRA, Gerson Fernando Mendes. Características da hanseníase no Brasil: situação e tendência no período de 1985 a 1996. (Mestrado), 1999.

A hanseníase, doença milenar até hoje segue sendo um problema de saúde pública no Brasil. Nos últimos dez anos, mais de 350.000 casos novos da doença foram notificados, o país é considerado o segundo do mundo e o primeiro das Américas em número absoluto de casos da doença.

A hanseníase é endêmica em todos os estados e macrorregiões, entretanto os coeficientes de prevalência e de detecção apresentam grandes variações entre as macrorregiões e estados. Estas variações nos coeficientes de prevalência e detecção têm se tornado marcantes e provavelmente mais reais nos últimos dez anos devido ao aumento de cobertura de serviços para o atendimento ao paciente de hanseníase, além da melhoria do sistema de informação, aliado à implantação de indicadores padronizados capazes de avaliar a qualidade das ações desenvolvidas.

O que tem se observado nos últimos dez anos é o crescimento da detecção da doença nas macrorregiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte e a diminuição ou a sua estabilização no Sudeste e Sul do país. O número de casos novos da doença no país, como um todo, quase que triplicou, apesar de todos os esforços de controle, incluindo-se a implantação da poliquimioterapia/OMS em 1991.

Devido ao crescimento acentuado no número de casos da doença, nos últimos dez anos, fica a pergunta sobre quais as razões deste crescimento: epidemiológicas, operacionais ou mesmo ambas?

O presente estudo tem como objetivo a análise dos principais indicadores epidemiológicos e operacionais do Programa Nacional de Controle e Eliminação da Hanseníase, em conjunto, para os estados e macrorregiões visando a identificação das causas do crescimento da doença no país, macrorregiões e estados.

NAKAYAMA, Edson Eiji. Estudo clínico e anátomo-patológico do comprometimento renal em necrópsias de 199 pacientes portadores de hanseníase. (Mestrado), 1999.

Foram estudados retrospectivamente os dados de

199 pacientes com hanseníase, submetidos a autópsia, realizadas no Instituto "Lauro de Souza Lima" de Bauru, no período de 1970 a 1986, com objetivo de se determinar a prevalência, o tipo e as características das lesões renais nesta doença. Os dados foram expressos como frequência (%) ou mediana (med) e percentis 25 (P25) e 75 (P75). Os pacientes foram divididos em 2 grupos: 144 pacientes com lesão renal (CLR) e 55 sem lesão renal (SLR). As lesões renais observadas foram: amiloidose (AMI) em 61 pacientes (30,6%); glomerulonefrites (GN) em 29 (14,5%); nefrosclerose (NEFRO) em 22 (11,1%); nefrite tubulointersticial (NTI) em 18 (9,1%); granuloma em 2 (1,0%) e outras lesões em 12 (6,0%). A idade, em anos, dos pacientes com nefrosclerose foi superior a dos com amiloidose (NEFRO = 68, P25 = 54, P75 = 74; AMI = 56, P25 = 47; P75 = 64), não havendo diferença quanto a raça e sexo. A amiloidose ocorreu mais freqüentemente nos pacientes com hanseníase virchoviana (MHV) que em não virchoviana (MHN) (MHV = 36%; MHN = 5,5%; $p < 0,001$) e com história pregressa de reação hansênica (33,3%; $p < 0,02$) e de úlcera trófica (27,3%; $0,05 < p < 0,10$). Observou-se maior freqüência de proteinúria nos pacientes com amiloidose (95%) quando comparados com nefrite tubulointersticial (61,5%) ($p < 0,02$). Não houve diferença entre os grupos quanto a ocorrência de hematúria (21-41%) e a elevação da creatinina sérica (66-88%). No óbito, a proteinúria foi mais freqüente nos pacientes com amiloidose (100%) quando comparados com nefrite tubulointersticial (64,5%) ($p < 0,01$). Os níveis pressóricos (mmHg) no grupo nefrosclerose (PAS= 180, P25= 140, P75= 200; PAD= 100, P25= 80, P75= 100) foram superiores aos demais grupos ($p < 0,001$). A principal causa de óbito foi insuficiência renal em pacientes com amiloidose (57%); infecciosa, com glomerulonefrite (41%) e nefrite tubulointersticial (45%) e doenças cardiovasculares com nefrosclerose (41%). Não se observou diferenças entre

SIMIS, Deborah Regina Cunha. Hanseníase e lipídios: revisão do tema à luz da hansenologia atual e estudo da coloração Sudan III em 73 pacientes. (Mestrado), 1996.

Aborda-se o trabalho sob forma de 3 propostas:

hanseníase	- revisão geral da hansenologia
hanseníase e lipídios	- a coloração Sudan III
lipídios	- revisão da literatura

Vários trabalhos vem sendo desenvolvidos nesta linha de pesquisa, com a finalidade de se conhecer melhor a célula de Virchow, o *M. leprae*, e as implicações hóspede/ hospedeiro.

O Sudan III, técnica histopatológica de colaboração para lipídios aplicada em 73 pacientes, evidencia estas substâncias e auxilia no diagnóstico das formas clínicas, tratamento e prognóstico. Esses fatos foram reconfirmados dez anos após, na revisão de 33 dos 73 prontuários dos pacientes que ainda freqüentam o mesmo ambulatório. Os 73 pacientes divididos em 4 grupos, 8 sub-grupos, com e sem tratamento de acordo com os seguintes padrões positivo, difuso e positivo, negativo, difuso.

Foram encontrados os seguintes aspectos:

- no *padrão negativo*: encontrou-se ausência de coloração.
- no *padrão positivo*: coloração amarelo-alaranjada correspondendo ao lipídio intra-citoplasmático.
- no *padrão difuso*: coloração amarelada homogênea (lipóides normais, encontrados em líquidos do edema).
- no *padrão difuso e positivo*: as duas imagens positiva e difusa.

Quanto ao diagnóstico (formas da doença) obteve-se os seguintes resultados:

- *padrão negativo/VT*
I,I(I->T), T, D, D(D->T)

- *padrão negativo/sob tratamento*:
I, T, TR com edema discreto, TR com edema em regressão, D e D(D->T). O resultado padrão negativo evidencia tendência dos pacientes ao pólo T.

- *padrão positivo/VT*: D(D->V), D(C?EP)->V, e V.

- *padrão positivo/sob tratamento*: D(D->V), I(I->V), Vem regressão, V, Vc/EN.

O resultado padrão positivo indica tendência ao pólo V.

- *padrão difuso/VT*:
TR, D(D->T), DR.

- *padrão difuso/sob tratamento*:
TR, O positivo difuso aponta as formas edematosas da moléstia, caracterizando os estados reacionais.

- *padrão difuso e positivo/ T*:
D(D->V)

- *padrão difuso e positivo/sob tratamento*:
D(D->V)

Os pacientes sob tratamento apresentam tendência a tornar o Sudan negativo. Na hanseníase V em regressão o Sudan é fortemente positivo até que aos poucos a gordura vai desaparecendo, fagocitada pelos macrófagos tipo "granuloma de corpo estranho".

Na seqüência dos trabalhos encontra-se a estrutura química do *M. leprae* destacando os componentes lipídicos, o PGL- I (glicolípido fenólico capsular), o demicocerosato de ftiocerol, os padrões dos ácidos micólicos comparando com outras micobactérias, ressalta-se ainda os 16 SrRNA, o genoma do DNA do *M. leprae* e implicações na reação da cadeia de polimerase (PCR).

TRIFÍLIO, Marlene de Oliveira. Avaliação bacilos cópica na hanseníase virchoviana (estudo de 60 autópsias). (Mestrado), 1991.

Em sessenta autópsias de pacientes portadores de hanseníase virchoviana são avaliados os índices bacilos cópico e morfológico simplificado em cortes histológicos de pele, nervos e vísceras.

Tendo por base a última baciloscopia cutânea em vida, os pacientes são classificados em:

- virchovianos ativos em progressão
- virchovianos ativos em regreptão
- virchovianos inativos

Verifica-se que:

- 1)A evolução dos achados bacilos cópicos necros cópicos nos três grupos é em linhas gerais coerente com a classificação clínica.
- 2)A freqüência de positividade bacilos cópica nas vísceras habitualmente comprometidas na hanseníase, é mais ou menos uniforme, com exceção da medula óssea que

raramente mostra bacilosopia positiva.

3) No conjunto dos grupos os valores mais elevados de índice bacilosópico para as vísceras são encontrados na laringe, testículos e faringe, com predomínio da primeira localização.

4) Em quatro casos ficou evidente a proliferação bacilar ativa apenas em vísceras (testículos, laringe, testículos e laringe, fígado).

Estas constatações nos permitiram sugerir as seguintes conclusões:

1) na hanseníase virchoviana, em nível visceral as baciloscopias mais elevadas são encontradas em laringe, faringe e testículos, predominando a primeira destas localizações. Isto sugere que a capacidade de adaptação e proliferação do *M. leprae* nos tecidos está relacionado com a temperatura local, sendo mais efetiva quanto mais baixa for esta temperatura em relação à temperatura corporal basal.

2) A predominância da localização laringea sugere que esta localização apresenta condições para adaptação e proliferação do *M. leprae* semelhantes às observadas na mucosa nasal, maior via de eliminação bacilar na hanseníase e para muitos autores provável porta de entrada para a infecção hanseníca.

3) A demonstração de que em alguns casos, localizações viscerais (principalmente laringe e testículos) mostram evidências de proliferação bacilar ativa, não observada na pele e nervos, sugere que a partir destas localizações pode haver disseminação bacilar e reativação ou recidiva da hanseníase.

FREIRE-MAIA, Dértia Villalba. Análise familiar do comportamento *in vitro* dos macrófagos humanos frente ao *Mycobacterium leprae*. (Doutorado), 1972.

Na introdução deste trabalho (Cap. II), fez-se uma revisão geral sobre alguns problemas epidemiológicos da lepra, reação à lepromina, e aspectos genéticos da susceptibilidade à doença, tendo sido comentados os fatores que podem afetar a prevalência da doença e a reação de Mitsuda, essa última de grande valor diagnóstico e prognóstico em Leprologia. Foram referidas as primeiras idéias a respeito da predisposição genética à lepra e revistos os trabalhos sobre os eventuais efeitos pleiotrópicos dos marcadores genéticos (grupos sanguíneos, PTC, proteínas do soro, deficiência do G-6PD, e hemoglobinas anormais). Foram mencionados os resultados obtidos em gêmeos, relativamente às taxas de

concordância das formas da doença e da reação de Mitsuda. Finalmente, foram revistos os trabalhos sobre as análises familiares dos tipos de lepra e sobre o comportamento dos indivíduos sadios em relação à lepromino-reação.

Ainda no capítulo de Introdução, foram comentados alguns estudos feitos em relação ao comportamento *in vitro* dos macrófagos humanos frente ao *M. leprae*. Considerando-se algumas evidências a respeito de um possível fator genético, influenciando no aparecimento das formas de lepra, a autora se propôs a estudar a possibilidade de ser o comportamento *in vitro* dos macrófagos humanos face o *M. leprae*, um caráter genético. Além disso, propôs-se, também a analisar os resultados obtidos quanto aos testes de Mantoux (com PPD), de Mitsuda e do comportamento dos macrófagos, isoladamente e em conjunto, em cada sub-amostra de doentes e de sadios.

No capítulo III, foram descritos o material e os métodos empregados na execução do trabalho. Foram caracterizadas as 35 famílias analisadas, bem como os critérios de seleção das mesmas, o preparo do material para coleta e cultura, a técnica de coleta, as provas tuberculínicas, a técnica de cultura de macrófagos, as características observadas nas preparações, os conceitos de reação negativa (não-lisador), reação fracamente positiva (*intermediário*) e reação positiva (*lisador*), tanto sob o ponto de vista da bacilosopia, quanto no concernente aos tipos de células existentes na preparação. O clássico método de Fisher, para se testar a hipótese genética, foi descrito sumariamente.

No capítulo IV, foram apresentados os resultados obtidos para o total de 176 pessoas analisadas, segundo a sua distribuição nas 35 famílias. Os resultados da determinação dos grupos sanguíneos, da reação de Mantoux, da reação de Mitsuda, dessas duas provas analisadas simultaneamente, bem como das observações a respeito do comportamento dos macrófagos, e da análise conjunta dessa resposta com as reações de Mantoux e de Mitsuda, foram apresentados, seja em relação aos filhos sadios e ao total de sadios, seja em relação ao total da amostra. Foram ainda apresentados e analisados os resultados da distribuição familiar da reação de Mitsuda e da distribuição familiar do comportamento dos macrófagos.

No capítulo V, os resultados obtidos foram discutidos e comparados com outros da literatura pertinente. Desse capítulo podem-se tirar algumas conclusões relevantes: 1) No material humano analisado, não foi encontrada associação significativa entre as reações de Mitsuda e de Mantoux. 2) Não existe um limite nítido entre as classes de resposta *in vitro* dos macrófagos face o *M. leprae* morto,

encontrando-se praticamente uma distribuição contínua de valores de lise. Nesta distribuição, o comportamento dos macrófagos dos lepromatosos concentrou-se nos baixos níveis de lise, enquanto os dos tuberculoides apresentou valores mais altos.

Tendo em vista o maior tamanho da amostra de indivíduos sadios, os valores de lise por eles apresentados permitiram verificar uma distribuição contínua que sugere bimodalidade. Uma das possíveis modas seria apresentada pelos lisadores fracos (tendo em um dos seus extremos os *não-lisadores*) e a outra pelos lisadores fortes (entre os quais os *lisadores* representam o grau máximo de lise). Esses resultados dão suporte à teoria do limiar de lise de Beiguelman (1969, 1971).

- 3) Não se demonstrou associação significativa entre a leitura clínica do teste de Mitsuda e o comportamento *in vitro* dos macrófagos face ao *M. leprae* morto. Da mesma forma, a sensibilização pelo *M. tuberculosis* também parece não influir no comportamento *in vitro* dos macrófagos frente ao *M. leprae*.
- 4) Os resultados da distribuição familiar do teste de Mitsuda, embora tenham confirmado a existência de familiaridade, também contrariaram a hipótese monogênica de que um adelo recessivo seria responsável pela reação negativa à lepromina.
- 5) A análise genésica do comportamento dos macrófagos foi discutida confrontando-se os resultados obtidos com as indicações que favorecem a hipótese de ser a capacidade monogênica dos macrófagos frente ao *M. leprae* dependente de um componente genético importante. Foi demonstrada a existência de familiaridade do caráter, mas os dados não se conformam com modelos genéticos simples para explicar a incapacidade monogênica dos macrófagos (gene dominante ou recessivo ligado ao sexo, gene autossômico recessivo, e gene incompletamente dominante). Os dados não contrariam a hipótese de a capacidade monogênica dos macrófagos ser condicionada por um gene principal, autossômico e recessivo, com expressividade variável, mas também não a provam. Os casais em que ambos os cônjuges são lisadores são muito importantes para a análise do problema, pois, independentemente de suposições básicas, tal como equilíbrio populacional, eles deveriam ter exclusivamente filhos lisadores, se fosse verdadeira a hipótese de receptividade autossômica desse caráter. Infelizmente, esses casais não foram detectados na amostra. Por isso mesmo, a hipótese monomaniac, por ser muito simplista para explicar a variabilidade existente na capacidade de lise dos diferentes indivíduos, deve ser considerada com reservas, antes de se analisarem famílias cujos cônjuges são lisadores.

GOULART, Isabela Maria Bernardas. Produção de TGF-B1 por células mononucleares do sangue periférico de portadores de hanseníase e seu papel na regulação da resposta inflamatória. Tese (Doutorado), 1999.

Investigou-se, no presente trabalho, os níveis de TGF-B1 em sobrenadantes de cultura de células aderentes, obtidas de células mononucleares do sangue periférico de voluntários sadios e pacientes com hanseníase, virgens de tratamento. Estas células foram separadas pelo Ficoll-Hypaque após remoção das plaquetas por lavagem em tampão Versene e centrifugação diferencial. Os monócitos foram aderidos em placas de cultura em presença de meio RPMI 1640 suplementado com soro humano AB inativo a 2,5% e cultivados, posteriormente, em meio livre de soro, na presença de LPS ou PGL-1. O TGF-B1 foi mensurado por ELISA nos sobrenadantes colhidos após 48 horas de cultura.

Demonstrou-se que as células aderentes dos doentes e dos controles liberaram TGF-B1 espontaneamente. No entanto, células de BL/LL com eritema nodosum leprosum (ENL) tiveram produção significativamente maior na presença de PGL-1, LPS ou somente meio de cultura, quando comparadas às outras formas clínicas e controles sadios ($p < 0,01$). No ENL, as diferenças foram mais significativas quando o PGL-1 foi utilizado como estímulo, comparado aos resultados de TT ($p < 0,001$), LL/LB sem reação e controles sadios ($p < 0,001$). Comparando-se os resultados de ENL e das formas BT/BB, a diferença foi menor ($p < 0,005$), independente do estímulo. Foi observado também, que células de pacientes BT/BB apresentaram níveis equivalentes de produção de TGF-B1 quando comparados aos níveis das formas LL/LB sem reação, independente do estímulo ($p < 0,05$). Observou-se, por outro lado, que células de pacientes TT produziram os menores níveis de TGF-B1, quando comparados às outras formas clínicas, principalmente sob estímulo do PGL-1 ($p < 0,001$). Porém, foram encontrados níveis equivalentes aos dos controles sadios com o meio de cultura e na presença de LPS ($p < 0,05$). No entanto, quando o estímulo foi o PGL-1, células de pacientes TT produziram 6 vezes menos TGF-B1 do que os indivíduos sadios ($p < 0,05$).

Comparando essas observações com os resultados de TGF-B1 em lesões dérmicas, pode ser concluído que esta citocina, provavelmente, tem diferentes papéis na hanseníase, apresentando ação supressora localmente e, no sangue periférico, características de citocina pró-inflamatória, quando produzida por monócitos, atuando como moduladora das reações inflamatórias agudas, como ocorre na reação do ENL. Esta hipótese é corroborada pelo aspecto de hiper reatividade humoral

encontrada nesse tipo de reação, associada a um perfil de resposta Th2, não conferindo melhora da resposta imune celular nos pacientes multibacilares das formas LL e BL.

A detecção de IL-10 nos sobrenadantes das culturas dos grupos estudados foi discreta, provavelmente devido

aos níveis de TGF-B1 presentes nestas culturas. Enquanto que a IL-12 não foi detectada porque as condições utilizadas nas culturas de células aderentes não favoreceram a sua produção.