

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL

MECCIENE MENDES RODRIGUES

**A UVB-SUSCETIBILIDADE COMO TESTE
PROGNÓSTICO NA HANSENÍASE**

RECIFE
2003

MECCIENE MENDES RODRIGUES

**A UVB-SUSCETIBILIDADE COMO TESTE
PROGNÓSTICO NA HANSENÍASE**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Departamento de Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Medicina Tropical.

Área de concentração: Dermatologia

Orientador:

Prof^o. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

RECIFE
2003

Catálogo na fonte:
Biblioteca do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães-FIOCRUZ

616-002.73

R696u Rodrigues, Mecciene Mendes.

A UVB-susceptibilidade como teste prognóstico na
Hanseníase/Mecciene Mendes Rodrigues. — Recife, 2003.
102 f.: il., tabs.

Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical)- Departamento de
Medicina Tropical, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de
Pernambuco, 2003.

Orientador: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.

1. Hanseníase 2. Fotobiologia 3. Imunidade celular 4. Suscetibilidade à
doença I. Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar, orientador II. Título.

CDU 616-002.73

MECCIENE MENDES RODRIGUES

A UVB-SUSCETIBILIDADE COMO TESTE
PROGNÓSTICO NA HANSENÍASE

Dissertação apresentada ao Colegiado do Departamento de Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Medicina Tropical.

Área de concentração: Dermatologia

Recife, 28 de maio de 2003

BANCA EXAMINADORA:

Heloisa Ramos Lacerda de Melo

Itamar Belo de Santos

Elizabeth Malagüeno de Santana

Aos pacientes dos diversos ambulatórios de Hanseníase aqui citados ou não, que acreditaram na nossa proposta de estudo para maior conhecimento desta patologia, tornaram-se colaboradores fiéis confiando na possibilidade de cura com redução do sofrimento dos portadores e ex-portadores e no futuro controle da Hanseníase, doença que há séculos aflige a humanidade, deixando seqüelas físicas e emocionais por vezes irreparáveis.

Aos meus queridos Pais, Maria José e Pedro.
Especialmente ao meu companheiro Sívio e aos meus filhos Gabriel e Laura, fontes
inesgotáveis de amor e incentivo em meu trabalho e em minha vida.

As seguintes instituições foram fundamentais para a execução desta dissertação:

- Ambulatório de Hanseníase da clínica dermatológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco;
- Policlínica Lessa de Andrade (DS IV);
- Unidade de Saúde Auristacho de Azevedo (DS VI);
- Unidade de Saúde Sítio das Palmeiras (DS IV);
- Unidade de Saúde Brasilit (DS IV);
- Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães-FIOCRUZ;
- Secretaria de Saúde de São Lourenço da Mata-PE;

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes pela orientação e incentivo pela gratificante área da pesquisa, pela amizade e presença decisiva durante toda a construção do trabalho, viabilizando de forma ética e metodologicamente corretas sua concretização;

Ao Professor Dr. Itamar Belo dos Santos pela co-orientação, incentivo e sugestão na linha de pesquisa da Hanseníase e Fotobiologia e por sua participação na minha formação que desde o início me motivaram no estudo da Hanseníase e mais recentemente, com este trabalho, no campo da Fotobiologia;

Ao Professor, o médico patologista Dr. Valdir Bandeira, presença decisiva na viabilização do trabalho, confeccionando, como sempre com grande dedicação, os exames anátomo-patológicos, de extrema importância para o trabalho;

As estudantes da Graduação do curso médico Mecleine e Thaísa, que assiduamente freqüentaram o ambulatório de Hanseníase do HC-UFPE, na qualidade de pesquisadoras, na coleta de dados para a confecção do trabalho;

Ao Professor Dr. Márcio Lobo Jardim pelas sugestões e incentivo no início da construção deste trabalho e por ter-me viabilizado a reabertura do ambulatório de Hanseníase do HC-UFPE, local onde foi realizada a pesquisa;

A equipe de funcionários que compõem a Diretoria Executiva de Média e Alta Complexidade (DEMAC), da Secretaria de Saúde da Prefeitura do Recife, em especial à Dr^a Teresa Miranda pelo incentivo durante a confecção deste trabalho e investimentos no programa de Hanseníase;

Ao meu grande amigo e fiel incentivador, Alzírton de L. Freire por sua presença sempre marcante e contribuições com sugestões na confecção do projeto e finalização da pesquisa;

Aos colegas que compõem junto comigo o programa de Hanseníase do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco Professor Dr. Jairo de Andrade Lima, Enfermeira-chefe Dra. Clarice Amália, Fisioterapeuta Dra. Conceição Sampaio e às Terapeutas Ocupacionais Dras. Ilka Falcão e Érica Lira, pelo trabalho em equipe que possibilitaram a concretização desta pesquisa;

As colegas Médicas Dermatologistas do Programa de Hanseníase da Secretaria de Saúde da Prefeitura do Recife Amanda Michelini, Rosana Libório, Rosa Lapenda e Anna Emília;

As médicas residentes do quarto ano do programa de Dermatologia da UFPE Paula Correa, Marina Falcone e Danielle Pimentel; à ex-médica residente Sílvia Helena e às ex-especializandas Sílvia Laranjeiras e Christiane por referenciar-me os pacientes que participaram da Pesquisa e pela confecção das biópsias, viabilizando deveras a concretização do trabalho;

As Professoras Dras. Sílvia Montenegro, Norma Lucena e Clarice do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (FIOCRUZ-Recife) e ao Professor Dr. Emmanuel França da UPE que viabilizaram tecnicamente os testes para obtenção da UVB-Suscetibilidade in-vivo;

A equipe do Núcleo de Saúde Pública Professores Dra. Ana Bernarda, Dra. M^a. de Fátima Militão e Dr. Djalma Agripino, pelas sugestões na Metodologia na disciplina de Seminários de Pesquisa, durante a construção do projeto de Pesquisa;

Aos funcionários do Mestrado e Doutorado em Medicina Tropical Jupira e Walter e ao ex-funcionário Mendes;

Aos funcionários da Policlínica Lessa de Andrade enfermeira-chefe Maria do Carmo Lócio na ocasião vice-diretora da referida unidade; auxiliares de enfermagem Lia, Walquíria, Augusta, Valéria e Maria; enfermeira-chefe do setor de Hanseníase Sheyla e ao sapateiro Sr. Grenol;

As diretora e vice-diretora da Unidade Auristarco de Azevedo (DS IV) Tereza e Patrícia;

A todos os funcionários de nível Central dos Distritos Sanitários IV e VI, às equipes do Programa de Saúde da Família e às Agentes Comunitárias de Saúde dos referidos Distritos Sanitários, que acreditaram no trabalho referindo-me os pacientes e por persistirem na luta pela detecção precoce de portadores da Hanseníase, junto ao programa de Hanseníase da Secretaria de Saúde da Prefeitura do Recife, no momento coordenado por mim;

A todo o corpo de funcionários que integram a clínica Dermatológica do Hospital das clínicas da UFPE que direta ou indiretamente viabilizam o funcionamento do ambulatório de Hanseníase: Valéria, Dilma, Ubirajara, Inaldete, Íris, Mizael, Eunice, Benita, Mariana, Eloy, Helena, Alessandra, Antônio e Luciano;

Aos Professores da Clínica Dermatológica do HC-UFPE Josemir, Éucio, Luiz Gonzaga e Aurilene;

Às médicas residentes e especializadas Carla, Luciana, Daniele, Mércia, Mara, Nara e Renata. À Professora substituta da clínica Dermatológica do HC-UFPE Dra. Keyla Ribeiro;

Aos colegas Itamar, Érica, Madge, Fábiana, Vera, Demétrius, Plácido e Rosana, que juntos compartilhamos os momentos mais suaves e também os mais difíceis;

A Dra. Heloísa Ramos, vice-coordenadora do mestrado e doutorado em Medicina tropical pelo incentivo no programa de Hanseníase e por viabilizar nossas pesquisas com sugestões que objetivamente ajudam-nos na concretização do nosso trabalho.

RESUMO

A radiação ultravioleta constitui-se no mais importante fator ambiental que altera a estrutura e função da pele humana. Pelo seu potencial efeito depressor da imunidade mediada por células e modulador da resposta imune, de determinação genética, tem sido objeto de estudos em algumas doenças infecciosas especialmente naquelas cuja imunidade mediada por células (CMI, cell mediated immunity) está intimamente relacionada à capacidade do organismo em combater patógenos intracelulares como o *M.leprae*, agente causador da Hanseníase. A Hanseníase(MH) é doença infecciosa, predominantemente neuro-cutânea, de comportamento crônico, caracterizada pelo amplo espectro de apresentação clínica, com pólos estáveis Tuberculóide (MHTT), de grande resistência imunológica do indivíduo e doença localizada, e Virchowiano(MHVV) que pode apresentar disseminação da doença para outros órgãos e tecidos, devido à aparente completa ausência de resistência. Em países tropicais, nos quais encontram-se altos índices de prevalência da doença, prováveis condições ambientais, incluindo a exposição à radiação ultravioleta (RUV), podem atuar como fatores de risco para a MH. Estes fatores motivaram-nos a desenvolver um estudo de caso-controle para verificar se há associação entre o traço genético de suscetibilidade ou resistência à radiação ultravioleta e as formas polares da Hanseníase MHVV(casos) e MHTT(controles), respectivamente. Para tal realizamos busca ativa de pessoas portadoras de MH em diversas comunidades em Recife-PE-Brasil e São Lourenço da Mata (Região Metropolitana de Recife), selecionando pessoas portadoras das formas polares da MH da classificação de Ridley e Jopling-1962, totalizando 38 pessoas portadoras da MHV/casos(30,4%) e 87 pessoas portadoras da MHT/controles(69,6%). Foram excluídas pessoas portadoras ou com antecedente de câncer de pele e/ou herpes simples recidivante (nestas a UVB-Susceptibilidade já é considerada marcador de risco), portadores de doenças auto-imunes, uso de imunossupressores, desnutridos e em quadros reacionais. Em todos procedemos aos testes para determinação do traço fenotípico de UVB-Susceptibilidade ou UVB-Resistência, pela aplicação de disco embebido em Dinitroclorobenzeno(DNCB) a 2% em área previamente irradiada (24 horas) com duas vezes a Dose Eritematosa Mínima(DEM). Após 21 dias, foi aplicado em região escapular (área não exposta à irradiação solar) disco semelhante embebido em DNCB a 0,05%, para verificar se a sensibilização havia se processado. As pessoas que apresentaram reação positiva ao DNCB a 0,05% foram consideradas resistentes (UVB-Resistentes), o oposto podendo ser considerado para aqueles que não desenvolveram resposta(UVB-Suscetíveis). A frequência encontrada de UVB-S foi de 24 pessoas (60,3%) no grupo de portadores de MHVV(casos) e de 30 pessoas (30,4%) no grupo MHTT(controles), diferença estatisticamente significativa ($\chi^2=7,73$ $p=0,005$), sugerindo que a UVB-Susceptibilidade pode se constituir em fator de risco para o desenvolvimento da forma Virchowiana da MH.

ABSTRACT

The ultraviolet radiation(UVR) represents the most important environmental factor that modifies the structure and function of human skin and due to its potential depressing effect of the cells mediated immunity(CMI) and depletion of immune response(genetic trace), it has been the reason of studies in some infectious disease, specially in those where CMI is intimately related to the organism capacity of combat against intracellular pathogens such as *M.leprae*, which causes leprosy disease. Leprosy is a chronic infectious disease, predominantly neuro-cutaneous, characterized by a huge spectrum of clinical representation, the disease has stable poles-Tuberculoid type- with a strong immunological resistance and Lepromatous type that can present dissemination of the disease to other organs and tissue because of its complete absence of resistance. These facts motivated us to develop a case-control study to verify, according to the present knowledge, whether there is an association between the genetic trace of susceptibility or resistance to the ultraviolet radiation and the polar forms of lepromatous leprosy tuberculoid leprosy (Ridley and Jopling classification-1966), respectively. This may be important in the control of the endemic which represents a serious public health problem in Brazil. So, we promoted an active search of patients in many communities of Recife- Pernambuco and São Lourenço da Mata-Pernambuco, selecting those who possessed the polar forms of Ridley and Jopling's classification –1966 (clinical, immunologic, bacilloscopic and histologic criterious), totalling 38 patients with Lepromatous Leprosy type (LL: cases), 30,4% and 87 patients with Tuberculoid Leprosy (TT: controls) 69,6%. There were excluded people affected in that moment or having a past history of skin cancer and cutaneous herpes simplex infection(these conditions the UVB-Susceptibility is already considered a risk mark). People affected by self-immune disease, use of immune suppressors, complications due to reactions and nutritional deficiencies, because they've been considered probable confusion factors to the effect. In every patient we proceeded the test to determine the phenotypic trace of UVB-S or UVB-R by the application of a 2% DNCB disc in a previously irradiated area (24 hours) with 2 times MED. Twenty one days later a 0,05% DNCB disc was put in an area to verify whether the susceptibility had been processed fact that happens in almost 100% of non irradiated people when exposed to 2% DNCB doses. The patients that showed a positive reaction to DNCB 0,05% were considered UVB-Resistents the opposite was considered to the ones that didn't develop an answer (UVB-Susceptible). The frequency of UVB-S found was 60,3% (24 people) in the group LL (cases) and 30,4% (30 people) in TT group. The difference is statistically meaningful $\chi^2=7,73$ $p=0,005$, suggesting that UVB-S may constitute a risk factor to the development of LL form of Leprosy.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Caracterização dos pacientes portadores de hanseníase das formas clínicas Virchowiana e Tuberculóide segundo critérios da classificação de Ridley:Jopling, 1966. 55

TABELA 02- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas Tuberculóide e Virchowiana segundo o sexo e grupo etário. 56

TABELA 03- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas Tuberculóide e Virchowiana segundo índice de massa corpórea. 57

TABELA 04- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana segundo fototipo cutâneo. 57

TABELA 05- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana segundo a cor da pele, dose de irradiação e fenótipo de suscetibilidade ou resistência à radiação ultravioleta. 59

TABELA 06- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana segundo condição de ter doenças associadas e uso de medicação. 60

TABELA 07- Relação das doenças associadas referidas pelos pacientes portadores de hanseníase nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana. 60

TABELA 08- Relação dos medicamentos referidos pelos pacientes portadores de hanseníase nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana. 61

TABELA 09- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana segundo resultados dos testes intradérmicos PPD e Tricofitina. 61

TABELA 10- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana segundo grau de escolaridade, ocupação, ocupação com grande exposição solar, procedência e tempo de residência. 63

TABELA 11- Associação entre o fenótipo suscetibilidade ou resistência à RUV e os co-fatores sexo e grupo etário em pacientes portadores da MH nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana. 64

TABELA 12- Associação entre o fenótipo suscetibilidade ou resistência à RUV e o IMC em portadores de MH nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana. 65

TABELA 13- Associação entre o fenótipo suscetibilidade ou resistência à RUV e cor de pele e dose de irradiação no local da sensibilização com o DNCB em portadores de MH nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana. 66

TABELA 14- Associação entre o fenótipo suscetibilidade ou resistência a RUV em portadores de MH nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana. 66

TABELA 15- Associação entre o fenótipo suscetibilidade ou resistência à RUV e deficiência da imunidade celular através dos testes intradérmicos PPD e tricofitina, em subamostra de 32 pacientes. 67

TABELA 16- Associação entre o grau de escolaridade, ocupação, nível de exposição solar da ocupação, procedência e tempo de residência e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana. 68

TABELA 17- Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre sexo e faixa etária dos pacientes portadores de MH nas formas clínicas polares Tuberculóide (Controle) e Virchowiana (Caso). 72

TABELA 18- Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre o IMC e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana. 70

TABELA 19- Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre cor de pele e dose de irradiação e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana. 71

TABELA 20- Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre a condição de ter outras doenças associadas e uso de medicação e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana. 71

TABELA 21- Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre e a resposta aos testes intradérmicos com PPD e Tricofitina e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana. 72

TABELA 22- Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre o grau de escolaridade, ocupação, nível de exposição solar da ocupação, procedência e tempo de residência e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana. 73

TABELA 23- Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre o fenótipo de UVB-suscetibilidade e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana. 74

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE TABELAS

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 <u>Epidemiologia da Hanseníase</u>	18
1.2 <u>Hanseníase: imunidade e evolução da doença</u>	19
1.3 <u>Critérios da classificação de Ridley; Jopling, 1966</u>	21
1.4 <u>As implicações da radiação ultravioleta no sistema imune inato e adaptativo as alterações nas células de Langerhans</u>	23
1.5 <u>A pele como órgão de defesa</u>	27
1.6 <u>A RUV em infecções experimentais o fenótipo de suscetibilidade aos efeitos da exposição a pequenas doses de radiação ultravioleta (UVB-suscetibilidade) como marcador de risco para o câncer cutâneo e algumas infecções-a UVB-S na Hanseníase</u>	28
2 JUSTIFICATIVA	34
3 HIPÓTESE	35

4. OBJETIVOS	36
4.1 <u>Objetivo geral:</u>	36
4.2 <u>Objetivos específicos:</u>	36
5. CASUÍSTICA E MÉTODOS	37
5.1 <u>Desenho do estudo: caso-controle</u>	37
5.2 <u>População do Estudo</u>	38
5.3 <u>Definição de Termos</u>	38
5.3.1 Variáveis utilizadas para a categorização em casos e controles: (Classificação de Ridley e Jopling, (1966))	38
5.4 <u>Operacionalização e categorização das variáveis</u>	40
5.5 <u>Critérios de Inclusão</u>	44
5.6 <u>Critérios de exclusão</u>	44
5.7 <u>Cálculo do tamanho da amostra</u>	44
5.8 <u>Métodos de coleta dos dados</u>	45
5.9 <u>Padronização das técnicas</u>	45
5.10 <u>Análise dos dados</u>	48
5.11 <u>Implicações metodológicas : a questão do “bias” no estudo</u>	49
6 RESULTADOS	51

6.1 <u>Primeira Etapa: Caracterização dos Casos e Controles segundo critérios de Ridley; Jopling, 1966</u>	52
6.2 <u>Segunda Etapa: Caracterização Geral da Amostra</u>	55
6.3 <u>Terceira Etapa: Associação entre o Fenótipo de Suscetibilidade ou Resistência a Radiação Ultravioleta e as outras Variáveis.</u>	64
6.4 <u>Quarta Etapa: Associação entre as Formas clínicas polares da Hanseníase (Tuberculóide e Virchowiana) e o fenótipo de Suscetibilidade ou Resistência à Radiação Ultravioleta e as outras variáveis.</u>	69
7 DISCUSSÃO	75
8 CONCLUSÃO	84
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da Hanseníase

A Hanseníase predomina em países em desenvolvimento de clima tropical e subtropical. O maior número de casos é encontrado em seis países da Ásia, América do Sul e África, a saber: Índia, Brasil, Myanmar, Nepal, Madagascar e Moçambique, que juntos somam 83% da prevalência e 88% do índice de detecção da hanseníase no mundo.

No Brasil, no início de 2002, segundo relatório da Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária, a prevalência foi de 4,16/10.000 habitantes (Índice de detecção de 2,01/10.000 habitantes). A doença é considerada controlada do ponto de vista da saúde pública, quando apresenta menos de um caso por 10.000 habitantes. Pernambuco apresenta uma prevalência de 9,4/10.000 habitantes, ocupando o segundo lugar no Nordeste (maior concentração dos casos em Recife e região metropolitana), depois do estado do Maranhão.

A doença é considerada de baixa patogenicidade, pois, a despeito da exposição a maioria das pessoas não adoecerá (95%); é, no entanto, de alta infectividade : todos os dias podem ser eliminados até 100 milhões de bacilos de secreção nasal de portadores de formas infectantes que não se encontram em tratamento.

Apesar de já terem sido detectados naturalmente infectados tatus (*Dasypus novemcinctus*), chimpanzés e macacos mangabey, a doença é virtualmente confinada à espécie humana, constituindo-se numa das doenças infecciosas bacterianas de maior complexidade e cronicidade.

A incidência da doença é de apenas 5% em cônjuges comunicantes, enquanto que, se um dos pais tem a infecção, mais de 60% dos filhos podem desenvolver a hanseníase enquanto criança ou adulto jovem.

Acometem adultos jovens de ambos os sexos e é pouco freqüente em idades precoces da vida.

1.2 Hanseníase: imunidade e evolução da doença

Determinante genético de resistência natural contra a infecção pode ocorrer em até 90% de uma população (MODLIN; REA, 1987; BECHELLI; CURBAN, 1988; PETTIT; PARISH, 1984). A forma clínica a ser desenvolvida pelo portador depende da subpopulação de células T e da atividade macrófaga, havendo predominância de mecanismos de defesa mediados por Linfócitos Thelper-1(LT subpopulaçãoTh1) ou Thelper-2(Th2), com posterior desenvolvimento das formas clínicas tuberculóide ou virchowiana, respectivamente (RIDLEY; JOPLING, 1966). Na Hanseníase Tuberculóide (MHT) há predomínio do padrão de antígenos HLA do fenótipo HLA-DR2 e HLA-DR-3, conferindo uma maior resistência à doença, enquanto que na Hanseníase Virchowiana (MHV) predomina o fenótipo HLA-DQ1, conferindo maior suscetibilidade (DE VRIES, 1991). A evolução da doença pode ser bem diversa na dependência da imunidade do hospedeiro. Após penetrar no organismo o *M. leprae* pode ser eliminado através de reação inflamatória local eficiente, em pessoas resistentes. Na ausência de resistência, os bacilos multiplicam-se nos macrófagos e invadem as células endoteliais dos vasos linfáticos e sanguíneos, por onde são transportados para os linfonodos regionais e outros órgãos do sistema reticulo-endotelial. Os antígenos micobacterianos são então processados e apresentados

por células apresentadoras de antígenos que podem ser as células de Langerhans, as células dendríticas ou as do sistema monocítico-macrofágico que fazem com que os conjugados hapteno-protéicos sejam ligados com moléculas HLA-DR classe II nos linfócitos CD4+. Os linfócitos Th1 produzem as citocinas IFN-gama, β TNF, IL 2 e IL12 que promovem a diferenciação de macrófagos em células epitelióides, que podem ainda sofrer processo de fusão formando células gigantes. Esta reação inflamatória é então competente para eliminar o *M.leprae*, caracterizando a forma tuberculóide da hanseníase (MURRAY; SPITALNY; NATHAN, 1985; CHAN et al, 1992; BEIGUELMAN; BARBIERI, 1965).

A não responsividade específica para os antígenos do *M.leprae*, caracteriza-se pela ausência de células T auxiliares nas lesões dérmicas, não diferenciação dos macrófagos em células epitelióides, com proliferação irrestrita do *M. leprae* nestas células que sofrem processo de vacuolização. Nestes casos há disseminação da infecção, caracterizando-se as formas bacilíferas (infectantes) Borderline(MHB) e Virchowiana(MHV). Linfócitos T(LT) subpopulação Th2 produzem as citocinas IL4, IL5, IL6, IL8 e IL10. IL4 e IL10 são supressoras da atividade macrofágica (YOUNG; BUCHANAN, 1983; GELBER et al, 1989).

O bacilo (*Mycobacterium leprae*) possui uma parede celular complexa e com pouca capacidade antigênica. O antígeno glicolípido fenólico(PGL-I) existente na parede celular do *M. leprae* (YONG et al, 1984; YOUNG; BUCHANAN, 1983; GELBER; et al, 1989), presente em grande quantidade nas formas bacilíferas da doença, altera o mecanismo oxidativo dos macrófagos, impedindo-os de destruir os bacilos e de apresentar aos linfócitos os determinantes antigênicos (SIBLEY; KRAHENBUHL, 1987; SIBLEY et al, 1988; NEILL; KLEBANOFF, 1988).

1.3 Critérios da classificação de Ridley; Jopling, 1966

A maioria dos indivíduos não desenvolve a infecção, a despeito da exposição. Outros com menor resistência terão a forma subclínica com posterior regressão espontânea. Em alguns indivíduos, após longo período de incubação, apresentar-se-ão os sintomas.

A primeira manifestação da doença, a mácula hipocrômica hipoestésica ou anestésica, se não tratada, evoluirá com lesões reconhecidamente características da doença: formas Tuberculóide, Borderline (ou Dimorfa) e Virchowiana. As formas polares Tuberculóide (MHT) e Virchowiana (MHV) foram descritas inicialmente no Congresso de Madrid, em 1953, são bem caracterizadas e estáveis e com diferenças clínicas e evolutivas extremas. Ridley e Jopling (1966) descreveram espectro de forma clínica da doença relacionado ao estado imunológico do hospedeiro, limitadas pelas formas polares descritas anteriormente. Entre estes pólos existindo as formas intermediárias dimorfa virchowiana (DV), dimorfa-dimorfa (DD) e dimorfa tuberculóide (DT). A forma tuberculóide caracterizando-se pela evidente delimitação das bordas, limitação no tamanho e número das lesões, representativas de imunidade muito boa contra o bacilo. Resposta marcante ao teste intradérmico Mitsudina, com resultados que variam de cinco ou mais milímetros até reação nodular ulcerada. A lesão de pele é freqüentemente única, podendo ocorrer outras normalmente não ultrapassando três a cinco lesões, com diâmetro máximo de cerca de 10 cm, eritematosas ou hipocrômicas. No grupo dimorfo, classificamos aqueles indivíduos com imunidade intermediária da referida classificação. Podemos subdividi-lo em borderline-

tuberculóide, borderline-borderline e borderline-virchowiana que apresentam características clínico-imunológica diversas.

O grupo borderline-tuberculóide caracteriza-se por lesões semelhantes às aquelas do pólo tuberculóide, porém em maior número e/ou dimensão, limites menos definidos, podendo ainda se caracterizar pela presença concomitante de lesões satélites; há resistência imunológica à doença, porém em menores níveis se comparada àquela do pólo Tuberculóide, apresentando resultado fracamente positivo ao teste de Mitsuda (infiltração fraca com diâmetro entre 3-5mm).

O grupo borderline-borderline caracteriza-se por lesões de conformação anular. Os limites internos são bem definidos enquanto que os limites externos tendendo à expansão, traduzem uma imunidade intermediária, com resposta duvidosa ao antígeno de Mitsuda (infiltração com diâmetro inferior a 3mm) dessa forma localizando-se no centro do espectro. No grupo borderline-virchowiano encontram-se lesões em grande número, tendendo à disposição simétrica, de grande dimensão, comprometimento de vários troncos nervosos também de forma simétrica.

A forma polar virchowiana, caracteriza-se pela deficiência da resposta imune celular, excessiva multiplicação bacilar com infiltração da pele e disseminação da doença para outros órgãos e tecidos. A resposta ao teste de Mitsuda resulta negativa, a baciloscopia resulta positiva (podemos encontrar até 1010 bacilos por grama de tecido)

1.4 As implicações da radiação ultravioleta(RUV) no sistema imune inato e adaptativo - as alterações nas células de Langerhans

Para um funcionamento harmonioso do sistema imune faz-se necessário a integridade de ambos os seus componentes, inato e adaptativo, que têm atuações fundamentalmente diferentes, porém, sinérgicas. A resposta imune inata constitui-se na primeira linha de defesa do hospedeiro e é representada por componente celular (incluindo macrófagos, eosinófilos, linfócitos natural killer-NK) e componentes moleculares (incluindo Complemento, peptídeos e citocinas). A resposta adaptativa faz-se presente após alguns dias, com células T e B antígeno-específicas de expansão clonal, sendo especificidade e memória suas maiores características. As células T antígeno-específicas amplificam suas respostas por recrutar mecanismos efetores inatos para o controle efetivo de agentes invasores (MEDZHITOV; JANEWAY, 2000).

A luz solar inclui comprimentos de onda entre 200 e 2500nm. A radiação não-ionizante ultravioleta (RUV-200 a 400 nanômetros) é parte do espectro electromagnético, localizando-se entre a luz visível e os raios-x. É dividida em 3 regiões espaciais, dependentes do comprimento de onda: UVC 100-280nm, UVB 280-315nm, e UVA 315-400nm (BERGFELT, 1993; JEANMOUGIN; CIVATTE, 1987). A maior parte da RUV que alcança a superfície da terra é UVA. Até o momento, a UVC é completamente bloqueada pela atmosfera (BEISSERT; GRANSTEIN, 1996).

A UVB na luz solar tropical, não somente é mais intensa do que nas zonas temperadas, como também é qualitativamente diferente, já que contém uma maior proporção de comprimentos de ondas menores, biologicamente mais danosos, refletindo-se numa maior lesão ao DNA (GIANNINI, 1990). É considerada o principal fator ambiental que altera a estrutura e função da pele humana, capaz de provocar

maiores danos, com alterações nos componentes imunes inato e adaptativo (KASAHARA et al, 2001).

Do ponto de vista das alterações do sistema imune inato, a RUVB provoca supressão da fagocitose de macrófagos peritoneais murino e diminuição na produção de oxigênio ativo (KASAHARA; AIZAWA; OKAMIYA et al, 2001). Para verificação das alterações no sistema imune inato, Kasahara et al (2001) pesquisaram se a RUV altera a produção de citocinas e a reação imune inata de macrófago peritoneal murino e neutrófilo periférico. Foram medidos também os níveis sorológicos de IgG. Foi observado decréscimo na produção de IL- 12 enquanto houve aumento na secreção de IL-1 alfa de macrófagos, mas não houve alteração na IL-1 alfa de neutrófilos; suprimida a fagocitose de macrófagos mas não de neutrófilos; diminuída a produção de oxigênio ativo de macrófagos mas não de neutrófilo; não houve efeito nos níveis sorológicos de IgG; houve significativa destruição de macrófagos in vitro. Estes resultados sugerem que a RUVB pode induzir supressão característica da imunidade inata e que a imunidade inata foi mais suscetível aos efeitos da UVB que a imunidade humoral.

A RUVB inibe também a função das células natural killer em processos de apoptose e lise celular. Esta última alteração correlaciona-se diretamente com a carcinogênese em condições de desequilíbrio na expressão do gene supressor de tumores p53. As células NK são também fisiologicamente envolvidas na resposta imune contra vírus, bactérias intracelulares e parasitas. A imunossupressão promovida pela RUV está ainda relacionada à isomerização do ácido urocânico e aos fotoprodutos do DNA danificado. Vários neuropeptídeos denominados proopiomelanocortina têm sua parcial participação na imunomodulação (MALINA, 2002).

No que se trata do sistema imune adaptativo, pequenas doses de UVB em regime agudo de exposição suprimem a imunidade por inibir a indução da Hipersensibilidade de contato (HC) em camundongos geneticamente suscetíveis (UVB-S). Na dependência da dose, a UVB pode induzir imunotolerância cutânea ou sistêmica (KURIMOTO; KITAZAWA; STREILEIN, 2000; ABERER et al, 1981; GIANNINI, 1990). Os efeitos imunossupressivos sistêmicos desencadeados pela RUV-B dependem da dose cumulativa e não do grau de exposição (DE FABO; KRIPKE, 1979; 1980). Desta forma, doses que são fracionadas e liberadas durante vários dias são tão efetivas quanto aquelas dadas de uma só vez. Assim, os efeitos da UVB persistem por meses, uma vez que a supressão da imunidade foi induzida (HOWIE et al, 1986). Descritas também alterações sistêmicas tardias da RUV na indução da hipersensibilidade de contato evidenciadas em células dendríticas de órgãos linfóides secundários, cujo importante mediador constatou-se ser a IL-10 (KITAZAWA et al, 2000; KURIMOTO et al, 2000).

Em suma, as alterações imunológicas pela exposição à RUVB decorrem da inibição direta da função de apresentadora de antígeno das células de Langerhans, ou indiretamente pela estimulação da secreção de citocinas imunomoduladoras dos ceratinócitos.

As células de Langerhans (CL) são responsáveis pela apresentação de antígenos, como o DNCB, ao sistema imunológico. Sabe-se que baixas doses de radiação ultravioleta B (RUVB) são capazes de impedir as funções destas células. As células de Langerhans são apresentadoras de antígenos e residem na epiderme como sentinelas do sistema imune (WOLFF, 1991; JAKOB; UDEY, 1999; CHEN et al, 1986; LESSARD; WOLFF; WINKELMANN, 1968; KATZ; TAMAKI; SACHS, 1979; HOLT, 1994; BRAND; HUNZIKER; BRAATHEN, 1992; TANG, 1993;

JAKOB; BROWN; UDEY, 1999). São prioritariamente afetadas pela exposição à RUV (TANG; UDEY, 1991; BUCANA et al, 1994). Constantemente monitoram o microambiente da epiderme identificando e processando Ag para serem reconhecidos por células do sistema imune adaptativo. Têm capacidade de migrar para os linfonodos regionais, onde iniciam a resposta imune sistêmica, sendo este mecanismo de particular relevância para a indução e manutenção da imunidade cutânea (CUMBERBATCH; KIMBER, 1992). As CL ou suas prováveis precursoras expressam moléculas de superfície que auxiliam-nas no reconhecimento e permanência no microambiente da epiderme (JAKOB; SAITOH; UDEY, 1997; RIEDL, 2000). A migração para o tecido linfóide dá-se em decorrência de traumas, infecções, alérgenos de contato ou outras situações de perturbação da homeostase, que emitem sinais de alerta através da produção de citocinas pró-inflamatórias (TANG et al, 1993; TAKEICHI, 1990; JAKOB, 1999; BARKOWSKI, 1996; BARKOWSKI, 1997; GEISSMAN, 1998; RIEDL, 2000; GEISSMAN, 1999; SATO, 2000).

Experimentalmente, as alterações nas CL podem ocorrer após irradiação por UVA, UVB e UVC, sendo sempre dose-dependente (AUSTAD; BRAATHEN, 1985). A UVB entre 150 e 300 J/m² danifica as células de Langerhans; entre 22-34 KJ/m² altera a atividade dos linfáticos; a 49 KJ/m² causa supressão sistêmica da hipersensibilidade de contato e a 86 KJ/m² causa tolerância imunológica a tumores induzidos por UV (ABERER et al, 1981; GIANNINI, 1990).

1.5 A pele como órgão de defesa

A pele, além de funcionar como barreira físico-mecânica, faz parte do sistema imune, atuando como órgão linfóide de localização avançada. O Skin Associated Lymphoid Tissue-SALT, sistema de defesa descrito inicialmente por Streilein em 1983, é composto principalmente pelas células de Langerhans, que são apresentadoras de antígenos, linfócitos T seletivamente localizados na epiderme e ceratinócitos, atuando como uma unidade funcional. Mais tarde este conceito foi ampliado por Bos; Kapsenberg (1986), que propuseram que o SALT (excluindo-se os linfonodos regionais), juntamente com todas as outras células imunologicamente relevantes da pele (granulócitos, macrófagos teciduais, mastócitos e células indeterminadas), formariam um sistema interligado, unindo os sub-sistemas inato e adquirido, denominado de Sistema Imunitário da Pele (Skin Immune System – SIS). Mais recentemente, Streilein; Alard; Niizeki (1999), sugeriram a existência de link entre inervação e resposta imune da pele, indicando que dois tipos de células não originalmente incluídas no conceito de SALT, estão envolvidas na imunidade cutânea: mastócitos e nervos cutâneos. (STREILEIN, 1999). Esta recente publicação demonstra que LC tem conectividade neural com terminações nervosas cutâneas contendo “calcitonin gene-related peptide” (CGRP). Evidências indicam que o CGRP liberado de terminações nervosas danificadas pela RUVB induz o mastócito a liberar citocinas IL-10 e TNF α . Estas citocinas promovem a falha no desenvolvimento da HC e indução da tolerância hapteno-específica. Observou-se que a substância P agonista foi capaz de reverter os efeitos deletérios na indução da HC, devolvendo ao camundongo a capacidade de desenvolver intensa CH. Os autores propuseram que

os nervos cutâneos determinam se antígenos aplicados sobre ou dentro da pele levarão a sensibilidade ou tolerância.

1.6 A Radiação Ultravioleta B(RUVB) em infecções experimentais -o fenótipo de suscetibilidade aos efeitos da exposição a pequenas doses de RUVB (UVB-suscetibilidade-UVB-S) como marcador de risco para o câncer cutâneo e algumas infecções-a UVB-S na Hanseníase

Foi demonstrado que a RUV (A+B; 295-400nm), aplicada após imunização, suprime a memória imunológica e a elicitação de Hipersensibilidade retardada ao patógeno oportunista *Cândida albicans*, em camundongos (NGHIEM; KAZIMI; MITCHELL, et al., 2002). Observou-se reativação de lesões do vírus do herpes simples (HSV-1) em área de pele previamente infectada e irradiada, em quase 60% dos camundongos submetidos a 2x Dose Eritematosa Mínima (DEM) de RUV (GOADE, 2001). Estudos comprovam a inativação e impossibilidade de replicação do HSV-1 submetido à RUV e a regulação positiva transitória do IFN-gamma em linfonodo: processo dependente de NK e CD3 regulados pela IL-12 (RIFFAULT et al, 2000).

Em animais de experimentação, ocorre diminuição da resposta de hipersensibilidade aos tipos 1 e 2 do HSV e aumento da gravidade das manifestações cutâneas e sistêmicas, quando se irradia com UV o local de inoculação dos vírus (HOWIE et al, 1986; YASUMOTO; HAYASHI; AURELIAN, 1987; OTANI; MORI, 1987). Quando o HSV é inoculado por via epidérmica, após irradiação, a evolução da infecção ocorrerá com uma indução de células T supressoras durante um período de 2 a 10 dias (HOWIE et al, 1986). Com outras infecções virais, como o herpes zoster, doses

baixas de radiação UV podem aumentar a gravidade das lesões cutâneas (SZIGETI et al, 1976).

A irradiação ultravioleta leva à disseminação de infecções associadas à pele, como o herpes simples, por exemplo, devido à indução de células T supressoras (HOWIE et al, 1986; BAADSGAARD, 1991).

Em 1901, Finsen mostrou que as lesões de varíola pioravam com a exposição à luz solar. As lesões de herpes simples tipo I e II são reativadas pela exposição a UVB (WHEELER, 1975; SPRUANCE, 1985; KLEIN; LINNEMAN, 1986; TAYLOR et al, 1994). Pelo exposto, consideráveis evidências em vários modelos animais indicam que a exposição a UVB durante o primeiro encontro com agentes de doenças infecciosas como vírus, bactérias, fungos e protozoários ou seus antígenos, modulam a resposta imune. A irradiação UVB altera o desenvolvimento de lesões primárias, reativa lesões curadas, aumenta o número de organismos e abole a hipersensibilidade tipo retardado(DHT) em modelos para HSV-I, HSV-II, *Moraxella bovis*, *Mycobacterium bovis*, *Cândida albicans*, *Plasmodium yoelii* e *Plasmodium chabaldi* (GIANNINI, 1990).

Em alguns animais de experimentação, quando a pele depletada de CL epidérmicas, por irradiação ultravioleta de pequeno comprimento de onda, é exposta a larvas atenuadas de *Shistosoma mansoni*, as respostas dependentes da imunidade celular ficam diminuídas. Durante a fase aferente da imunidade ao *Shistosoma mansoni*, respostas eficientes das células T nos linfonodos de drenagem da pele necessitam do envolvimento ativo, não somente das CL residentes, como também das CL originárias da circulação, como células imunoestimulatórias (SATO; KAMIYA, 1995).

Em relação aos efeitos da radiação ultravioleta sobre a *Borrelia burgdoferi*, agente causal da doença de Lyme, as investigações têm se concentrado sobre as respostas

imunitária celular e humoral. Os resultados preliminares demonstram que a irradiação antes da imunização com *B. burgdoferi* e adjuvante de Freund inibe a resposta da DTH. Embora a radiação ultravioleta não bloqueie a produção total de anticorpos, a proporção dos diferentes isotipos é alterada, especialmente com diminuição da quantidade de IgG1 e aumento de IgG2a (JEEVAN et al, 1994 apud CESTARI, 1994).

O *Mycobacterium lepraemurium* causa uma infecção lenta e letal em cepas de camundongos suscetíveis, sendo utilizado como modelo de micobacteriose crônica. Na hanseníase murina, a RUV, antes da inoculação da bactéria, também reduz a resposta de hipersensibilidade retardada e diminui a eliminação dos bacilos dos tecidos linfóides. A dose de radiação UV necessária é semelhante àquela que induz o mesmo fenômeno nas infecções por BCG e por *Cândida*. Além disso, o tempo de sobrevivência dos animais inoculados em dose única, tanto por via subcutânea como por via intravenosa, também é encurtado nos camundongos que são expostos a RUV antes da infecção. A interação entre o *M. lepraemurium* e o hospedeiro tem grande influência na progressão da doença e a exposição a RUV pode alterá-la, acelerando seu curso. Doses equivalentes a 1 DEM para uma determinada cepa de camundongo são capazes de suprimir as respostas de DHT em até 50% por até 3 meses após a infecção (JEEVAN et al, 1992).

Evidências epidemiológicas sugerem que a exposição à luz solar, presumivelmente ao componente UVB, de pacientes imunossuprimidos ou portadores de epidermodisplasia verruciforme leva a um aumento na incidência de verrugas virais causadas por papilomavírus. O DNA viral normalmente localiza-se extracromossomicamente sem efeitos deletérios. Para os papilomas virais apresentarem transformação maligna na pele é a adição da luz ultravioleta para que

haja modificação do DNA viral. Embora numerosos tipos de HPV possam ser encontrados na pele, somente os tipos com DNA 5,8,14 e 17 têm sido identificados em carcinomas espinocelulares que tenham se desenvolvido de papilomas virais em conjunção com exposição ao UV (BOYLE et al, 1984; DYALL-SMITH; VARIGOS, 1985).

Um protocolo clássico de irradiação para verificação dos efeitos imunológicos da RUV em camundongos com baixas doses agudas de RUV foi desenvolvido por ERA (1989). Os animais foram irradiados com 144mJ/cm²/dia de UVB, por quatro dias consecutivos, em uma área de 2cm da região glútea. Esta irradiação depletou as células de Langerhans, cuja linha de base é de 565 células/m² para menos de 20 células/mm². Neste modelo o hapteno foi colocado sobre o sítio irradiado e observou-se falha na indução da hipersensibilidade de contato (HC) localmente. Esta técnica não permitiu conhecer a localização e o tipo da célula apresentadora de antígeno. Observou-se que a suscetibilidade aos efeitos imunológicos destas doses de UVB na indução da HC em ratos esteve sobre estrito controle genético. Assim certas cepas de ratos (C57BL/6, C3H/HeN) tornaram-se não responsivos quando o hapteno foi aplicado sobre a pele previamente irradiada. Estas cepas foram ditas UVB-suscetíveis (UVB-S). Outras cepas (BALB/ c A/J, C3H/HeJ) desenvolveram vigorosa HC mesmo após irradiação, sendo chamadas UVB-resistentes (UVB-R). Estes fenótipos pareceram ser controlados por dois, e talvez três locis genéticos diferentes: um locus estando situado dentro do H-2, o complexo maior de histocompatibilidade em ratos, sendo o responsável pela síntese do fator de necrose tumoral alfa. Outro locus implicado foi o Lps, envolvido na síntese de lipopolissacarídeos (STREILEIN, 1989). Acredita-se que no locus do TNF- α reside o local crítico do dano do UVB (VERMEER; STREILEIN, 1990). Gilchrest; Muphy;

Soter (1982) acreditam que a radiação UVB liberaria esta citocina na epiderme a qual inibiria a migração das CL sensibilizadas até o linfonodo de drenagem.

Bacci, Alard, Streilein, (2001) observaram que a habilidade da RUVB em impedir a migração das células de Langerhans da pele aos linfonodos regionais é significativamente maior em camundongos UVB-Suscetíveis (UVB-S), explicando, em parte, o não desenvolvimento da hipersensibilidade de contato destes camundongos após exposição a RUVB. Yoshikawa; Streilen, (1990), referiram que o ser humano, assim como os camundongos, podem ser separados fenotipicamente em dois grupos distintos denominados UVB- resistentes e UVB-suscetíveis. Esta diferença é evidenciada quando um hapteno sensibilizante é aplicado no sítio de pele previamente irradiada. UVB-suscetíveis (UVB-S) são aqueles que quando expostos a pequenas doses de RUVB de duas vezes a dose eritematosa mínima (DEM), antes do hapteno, não desenvolvem a dermatite de contato que seria esperada e que ocorre naqueles UVB-resistentes (UVB-R). Usando-se um protocolo de irradiação que virtualmente promove completa depleção nas CL, ainda assim, 60% dos indivíduos sadios desenvolvem vigorosa CHS (Hipersensibilidade de contato) quando 2000 microgramas de DNCB (Dinitroclorobenzeno) são colocados sobre local irradiado com UVB. Estes indivíduos são considerados UVB-resistentes (UVB-R). Por outro lado 40% das pessoas falham em desenvolver a CSH quando submetidos ao protocolo, sendo este grupo considerado UVB-susceptível (UVB-S). A UVB-suscetibilidade tem mostrado-se um marcador de risco para algumas condições clínicas como o carcinoma basocelular e o herpes simples recidivante, por exemplo (VERMEER; STREILEIN, 1990; YOSHIKAWA; STREILEN, 1990; TAYLOR et al, 1994; YOSHIKAWA; KURIMOTO; STREILEN, 1992). A UVB-suscetibilidade genética para supressão da resposta de hipersensibilidade de contato ocorre em

cerca de 50% das pessoas e em acima de 90% de pessoas com câncer de pele não-melanoma (HART; GRIMBALDESTON; FINLAY-JONES, 2001; YOSHIKAWA et al, 1990).

Em relação à cor de pele e risco de desenvolvimento de câncer cutâneo, a UVB-S existe como traço polimórfico, geneticamente determinado, independente da cor de pele. No entanto, esta condição funciona como marcador de risco apenas em indivíduos caucasianos provavelmente em decorrência de efeito protetor da melanina (VERMEER et al, 1991).

A Hanseníase é doença de localização das lesões iniciais, preferencialmente, em áreas de pele exposta ao sol, de predisposição genética, cuja resistência às formas bacilíferas da doença está na dependência de fatores que interfiram na eficácia da imunidade celular.

A radiação ultravioleta altera a expressão clínica e histológica da reação de Mitsuda. Este fenômeno foi confirmado experimentalmente pela exposição a RUV-B controlada durante a fase de formação dos granulomas quando comparada com a pele não irradiada. Os achados imunohistoquímicos de uma reação granulomatosa da reação de Mitsuda num local previamente irradiado com 2 DEM (Dose Eritematosa Mínima), por 5 vezes, durante o período de formação do granuloma, mostrou uma depleção no número de células infiltrantes e uma diminuição acentuada da percentagem de células T, particularmente da subpopulação CD4+ (CESTARI, 1994; CESTARI et al, 1995).

Sabe-se que as reações de hipersensibilidade retardada são críticas para o controle das afecções causadas por mycobactérias e por outros patógenos intracelulares. Como a RUV pode afetar esta reação, um aumento da exposição à radiação solar pode, em tese, exacerbar o problema. Cestari (1994) demonstrou que

experimentalmente, doses equivalentes a 2 DEM podem alterar a resposta histológica de granulomas de hipersensibilidade, como a reação de Mitsuda.

Considerando a imunidade celular como a verdadeiramente eficaz contra a infecção pelo bacilo de Hansen, o comprometimento dessa imunidade pelas radiações UV ocasionaria uma redução da resistência contra o bacilo tornando o indivíduo, portador da doença, mais suscetível às formas bacilíferas.

É possível, ao menos em algumas populações, que o sucesso de programas de vacinação, a relativa prevalência de duas formas da mesma doença, como a hanseníase tuberculóide e virchowiana, assim como a frequência e a gravidade de doenças infecciosas agudas epidêmicas possam refletir os efeitos imunes da irradiação UV solar (KRICKER et al, 1993).

Estudos recentes tentam associar as formas clínicas da hanseníase com a susceptibilidade dos portadores à radiação ultravioleta B (FRANÇA, 1995).

2 JUSTIFICATIVA

A hanseníase tem sua patogenia dependente do estado imunológico do hospedeiro e a suscetibilidade à doença é geneticamente determinada (GODAL et al, 1971). A variação nos aspectos clínicos e evolutivos da doença é enorme e parece representar a resposta individual do hospedeiro humano e não a patogenicidade variável do agente infeccioso (CONVIT, 1974).

Vem se revestindo de importância crescente a possibilidade da radiação ultravioleta poder diminuir a imunidade mediada por células, especialmente nas doenças infecciosas, constituindo-se num dos mais importantes fatores ambientais que afeta a estrutura e função da pele humana. Sendo a pele o principal órgão acometido pela

hanseníase, cujas lesões iniciais têm como área de predileção regiões expostas à radiação UV tornam-se necessários estudos que verifique associação entre os dois fatores: UVB e hanseníase.

Baseando-se nestes fatos procuramos associar a UVB-suscetibilidade e as formas clínicas polares da doença (Tuberculóide e Virchowiana) na tentativa de estabelecer diretamente a UVB-suscetibilidade como mais um fator prognóstico na hanseníase.

3 HIPÓTESE

Em se considerando a irradiação ultravioleta capaz de provocar depleção da imunidade celular, em decorrência da liberação de diferentes tipos de citocinas e redução na densidade das células de Langerhans e em sendo esta imunidade (celular) sabidamente a principal responsável pela destruição do *Mycobacterium leprae* no interior de macrófagos humanos, poderíamos estabelecer a possibilidade dessas irradiações como responsáveis, em parte, pelas formas bacilíferas da hanseníase.

Há associação entre as formas clínicas polares Virchowiana e Tuberculóide da hanseníase (classificação de Ridley e Jopling) e o fenótipo de suscetibilidade ou resistência à radiação ultravioleta.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral:

- Verificar a associação entre as formas clínicas polares da Hanseníase e a condição fenotípica de UVB-S ou UVB-R.

4.2 Objetivos específicos:

- Identificar a UVB-S ou a UVB-R em ambos os pólos Virchowiano e Tuberculóide da MH;
- Verificar as possíveis associações entre as formas clínicas Tuberculóide e Virchowiana e as variáveis independentes idade, sexo, índice de massa corpórea, cor de pele, dose de irradiação no local da sensibilização com o DNCB, associação com outras doenças, uso de medicamentos, testes intradérmicos de PPD e Tricofitina e condição sócio-econômica;
- Estimar a magnitude da associação entre as formas clínicas polares da MH e o fenótipo de UVB-S ou UVB-R ajustando pelos potenciais fatores de confusão.

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo: caso-controle

a) Vantagens

- O estudo de caso-controle é analítico, observacional, possibilitando o teste de hipótese previamente formulada.
- Possibilidade de testar a hipótese formulada, de maior suscetibilidade à radiação UVB por parte de pessoas portadoras da forma virchowiana da hanseníase, de imediato, sem necessidade de acompanhamento por tempo prolongado destes pacientes, que já têm dificuldade de acesso aos serviços de saúde, em decorrência de baixo poder aquisitivo.
- O fato de trabalharmos já com o desfecho, tendo em vista ser a hanseníase doença caracterizada por longo período de incubação, constituindo-se numa das principais indicações deste desenho.
- Haverá possibilidade de comparação de características de UVB-suscetibilidade ou UVB-resistência dentro dos pólos de uma mesma doença.
- O estudo é de baixo custo, podendo toda a técnica ser realizada pelo próprio pesquisador.
- Neste caso, particularmente, esperamos mais facilmente, selecionar os controles, tendo em vista serem, também, portadores da doença.

b) Desvantagem

- Impossibilidade de se trabalhar com casos prevalentes, para evitar vieses de prevalência.
- Possibilidade de viés de informação na categorização das diferentes formas clínicas da doença, na leitura da UVB-suscetibilidade ou UVB-resistência e na leitura da reação de Mitsuda.
- Possibilidade de viés de seleção de pacientes que procuraram o serviço por serem portadores de outra patologia já decorrente do estado de maior suscetibilidade às radiações ultravioleta.

5.2 População do Estudo

A amostra foi representada pelos pacientes portadores de hanseníase dos pólos fixos Tuberculóide e Virchowiano. Os casos foram representados pelos portadores da forma clínica Virchowiana e os controles foram os portadores da forma clínica Tuberculóide (critérios de Ridley e Jopling) (1966).

5.3 Definição de Termos

5.3.1 Variáveis utilizadas para a categorização em casos e controles:

(Classificação de Ridley e Jopling, (1966))

- Número de lesões
- Reação de Mitsuda
- Índice Baciloscópico
- Anátomo-patológico:forma indeterminada (MHI)

-Variável dependente: forma clínica da hanseníase, categorizada em:

- Hanseníase forma Virchowiana
- Hanseníase forma Tuberculóide.

-Variável independente principal: fenótipo de suscetibilidade ou resistência a radiação ultravioleta (RUV), categorizada em:

- UVB-suscetibilidade
- UVB-resistência.

-Variáveis independentes:

- Sexo.
- Idade.
- Cor da pele
- Dose de irradiação no local da sensibilização com o DNCB (Dinitroclorobenzeno)
- Índice de Massa corpórea (IMC)
- Associação com outras doenças
- Uso de medicamentos
- Imunidade mediada por célula (medida pelo PPD e Tricofitina)
- Grau de instrução
- Profissão
- Profissão com provável maior exposição solar
- Procedência
- Tempo de moradia

.5.4 Operacionalização e categorização das variáveis:

-Variável Dependente:

Nome da variável	Definição	Categorização
<p>Forma Virchowiana.</p>	<p>Bem definida por critérios clínicos (Classificação de Ridley & Joppling-1966), forma representativa de praticamente nenhuma resistência contra a doença, que evolui comprometendo todo o tegumento cutâneo.</p> <p>Geralmente apresentando grande número de lesões ou o quadro disseminado.</p> <p>Reação de Mitsuda negativa.</p> <p>Anátomo-patológico com característica células de Virchow/faixa de Unna.</p> <p>Baciloscopia positiva.</p>	<p>Casos</p>
<p>Forma Tuberculóide</p>	<p>Também definida por critérios clínicos (Classificação de Ridley; Joppling, 1966), forma clínica representativa de forte resistência contra a doença, que permanece em área restrita de pele, com pequeno número de lesões (máximo cinco lesões de limites precisos, com no máximo 10cm de diâmetro maior).</p> <p>Baciloscopia negativa.</p> <p>Reação de Mitsuda positiva.</p> <p>Anátomo-patológico com granulomas bem conformados em torno de anexos cutâneos.</p>	<p>Controles</p>

-Variável Independente Principal:

Nome da variável	Definição	Categorização
Suscetibilidade aos efeitos imunológicos da exposição a baixas doses de RUV	UVB-suscetível. Definida pela não resposta ao DNCB (dinitroclorobenzeno) a 0,05%, após tentativa de sensibilização com o DNCB a 2% em área previamente irradiada com 2 vezes a D.E.M. (Dose Eritematosa Mínima) 21 dias antes.	UVB-suscetível
Resistência aos efeitos imunológicos da exposição a baixas doses de RUV	Definida pela responsividade ao D.N.C.B. a 0,05%, 21 dias após tentativa de sensibilização com o D.N.C.B. a 2% em área previamente irradiada com 2 vezes a D.E.M.	UVB-resistente

Variáveis independentes

Nome da variável	Definição	Categorização
Sexo		Feminino Masculino
Grupo etário	Pacientes entre 15 e 60 anos	15-19 20-49 50-60
Índice de massa corpórea (IMC) BMI=___ peso___ Altura/m ²	BMI<18,5 BMI normal=18.50-24.99 BMI 25-29,99 BMI>30	Déficit peso Peso adequado Sobrepeso Obesidade
Fototipo de Pele (Fitzpatrick,1988)	I II III IV V VI	Sempre queima, nunca bronzeia. Geralmente queima, às vezes bronzeia. Algumas vezes queima, sempre bronzeia. Nunca queima, sempre bronzeia Moderada pigmentação constitucional Marcada pigmentação constitucional.
Dose de irradiação	Duas vezes a dose de radiação ultravioleta utilizada para a obtenção do eritema bem conformado (DEM). Expressa em Kj/m ² .	1,50 Kj/m ² 2,25 Kj/m ² 3,0 Kj/m ² 4,5 Kj/m ² 6,0 Kj/m ² 9,0 Kj/m ²
Cor de pele	Branca	Fototipos I, II e III

	Parda e Negra	Fototipos IV, V e VI
Concomitância com outra doença	Presença de outra doença referida pelo paciente.	Sim Não
Uso de medicamentos	O (a) paciente referiu que faz uso com frequência de determinado medicamento.	Sim Não
Resposta aos testes intradérmicos com o PPD e Tricofitina	Formação de pápula, medida 48 horas após a aplicação intradérmica do antígeno em face interna do antebraço direito.	Positivo Negativo
Grau de instrução	Nível de escolaridade	-Pessoas não alfabetizadas, -I grau incompleto, -I grau completo, II grau completo e nível superior.
Ocupação	Referência a ocupação remunerada (emprego)	•Tem ocupação •Teve ocupação anteriormente •Nunca teve ocupação
Ocupação com grande exposição solar	Referência à atividade de trabalho em ambiente aberto ou na rua	Sim NÃO Nunca teve ocupação
Procedência	Local de Residência	Recife Região Metropolitana Interior do Estado
Tempo de residência	Tempo que vive naquele endereço	Menor que cinco anos, Maior que cinco anos Desde o nascimento

5.5 Crêterios de Inclusão

Portadores de MH nas formas polares Virchowiana e Tuberculóide da Classifica o imunológica de Ridley e Jopling (1966).

5.6 Crêterios de Exclusão

- Portador de imunossupressão conhecida por doença corticoterapia ou uso de imunossupressores.
- Portadores de doenças com comprovada rela o com fotossucetibilidade
- Gestantes
- Pessoas com história de exposi o prévia ao DNCB

5.7 C culo do Tamanho da Amostra

Considerando: POWER=80%(erro BETA=20%), 63% de UVB-suscetibilidade para o grupo de casos (MHV), 32% de UVB-suscetibilidade nos controles (MHT), erro ALFA= 5%. Número de casos= 87 Número de controles= 38

Obs: O percentual utilizado para este cáculo foi baseado no estudo de França (1995).

5.8 Métodos de Coleta dos Dados

#Reação de Mitsuda

Baciloscopia com índice morfológico,

Biópsia cutânea

Classificação do fototipo (Critérios de Fitzpatrick, 1988)

Determinação da DEM (Dose Eritematosa Mínima)

Sensibilização com DNCB a 2%

Indução da sensibilidade de contato com DNCB a 0.05%.

5.9 Padronização das Técnicas

#Reação de Mitsuda:

Foi utilizada suspensão estéril de *M. leprae*, obtida de hansenomas humanos (integral) na concentração de 1.6×10^8 bacilos/ml, fornecida pelo Instituto Oswaldo Cruz. Foi aplicado 0.1 ml desta suspensão, por via intradérmica, a 3 cm da prega do cotovelo face interna do antebraço esquerdo. A leitura foi realizada 21 a 28 dias após a inoculação verificando-se a resposta, cuja positividade foi representada por formação de lesão pápulo-eritematosa no local da aplicação com cinco ou mais milímetros de diâmetro até ulceração.

#Determinação da dose eritematosa mínima (DEM):

Caracterizado o fototipo (critérios de FITZPATRICK, 1988), realizamos a exposição à Radiação Ultravioleta (RUV), para determinação da (D.E.M.). A D.E.M. é definida

como o tempo necessário para que haja formação de um eritema discreto, com bordas bem definidas e sem formação de bolhas, após exposição, sendo expressa como energia por unidade de superfície (Kj/m²). A área escolhida foi à porção não bronzeada do dorso do tronco.

Fonte emissora de RUV=Psora-Comb Dermalight so (Dr. K. Honle GmbH, Munique, Alemanha), colocado a 2,5 cm de distância.

#Biópsia Cutânea:

Foi realizada com Punch descartável 6mm, precedida por anti-sepsia da área e anestesia local. Os fragmentos foram fixados em formol a 10%, tamponados para a histologia, utilizando-se a coloração por Hematoxilina-Eosina (HE), e Ziehl-Neelsen.

#Baciloscopia:

Foi realizada em todos os indivíduos com diagnóstico clínico de hanseníase Tuberculóide e Virchowiana conforme a rotina usual (REES, 1985), corados pela fucsina e expostos ao álcool ácido.

#Aplicação do D.N.C.B.:

Aplicação de D.N.C.B. inicialmente a 2,0%, em área previamente irradiada com duas vezes a DEM (24 hs. antes) com leitura após 24 horas. Posteriormente (após 21-28 dias), aplicado D.N.C.B. a 0.05%, em área não irradiada, com leitura também após 48 horas.

Reação de Mitsuda:

Critérios para leitura:

A leitura foi realizada através de avaliação clínica padronizada segundo critérios estabelecidos na II Conferência Pan Americana de Lepra em 1946 no Rio de Janeiro, ratificados nos Congressos Internacionais de Leprologia de Havana (1948), Madrid (1953) e Tóquio (1958). Foi considerada, apenas a leitura em mm.

GRAUS DE REAÇÃO	LEITURA CLÍNICA DA REAÇÃO
Negativo	Ausência de resposta
Duvidoso	Infiltração com diâmetro inferior a 3mm.
Positivo Fraco	Infiltração fraca com diâm. Entre 3-5mm.
Positivo Forte	Infiltração nodular c/diâm. Acima de 5mm.
Positivo Intenso	Infiltração nodular ulcerada.

Obs: Consideramos positiva apenas a leitura igual ou maior que quatro mm.

Reação ao dinitroclorobenzeno (DNCB) a 0,05%:

Critérios para interpretação e leitura:

(-) Reação negativa.

(+) Reação fraca = eritema discreto, pouca infiltração, sem vesiculação.

(++) Reação forte = eritema moderado, pápulas ocasionais, poucas vesículas.

(+++) Reação muito forte = eritema forte edema e muitas vesículas.

(++++) Reação extrema = formação de bolhas e ulceração.

Após a última leitura do teste com DNCB a 0,5% os indivíduos não-reatores foram considerados UVB-susceptíveis e aqueles que apresentaram resposta positiva considerados UVB-resistentes.

Obs.: A aferição foi realizada por pesquisadora e estudante envolvida e treinada para esta finalidade, reduzindo assim a possibilidade dos erros de leitura.

5.10 Análise dos Dados:

A análise foi feita pela comparação entre casos e controles no que diz respeito à frequência de expostos (UVB-susceptíveis) nas formas clínicas polares da Hanseníase. Utilizamos o teste do qui-quadrado, para verificação desta associação.

A estimativa do risco, no caso-controle, foi calculado pelo ODDS RATIO, intervalo de confiança e teste de significância. Verificada a associação entre a forma clínica da hanseníase e cada uma das variáveis independentes.

E quando houve associação dessas variáveis com a forma clínica da doença, a associação entre o fenótipo de suscetibilidade ou resistência a RUV e forma clínica da hanseníase, sofreu ajuste, para isso utilizamos a estratificação.

Ho: Não há associação entre a UVB-suscetibilidade e a forma clínica (MHV) da hanseníase.

Caso o intervalo de confiança passasse por 1 aceitávamos. Em sendo maior que 1, porém, menor que o esperado, possibilidades de amostra insuficiente.

5.11 Implicações Metodológicas : a Questão do “Bias” no Estudo:

Podemos considerar nos estudos analíticos dois tipos principais de erros: o erro randômico que depende do tamanho da amostra e de sua variância e o erro sistemático (viés ou bias), que está relacionado à forma pela qual as informações são obtidas, registradas ou interpretadas.

No primeiro caso, procuramos minimizar este tipo de erro, pelo cálculo da amostra baseando-nos na freqüência de indivíduos UVB-S nas formas polares da Hanseníase, em estudo realizado anteriormente por França,1995.

No que diz respeito ao erro sistemático algumas considerações podem ser feitas: a possibilidade do viés de informação referente à identificação dos indivíduos que compuseram a amostra e o viés de informação referente a obtenção de informação sobre a exposição ou o efeito.

A possibilidade do viés de seleção, tendo em vista terem sido os pacientes triados em serviço de referência em dermatologia, em decorrência de patologias outras já decorrentes do estado de maior suscetibilidade às radiações ultravioleta. Procuramos minimizar este viés pela não inclusão de portadores de Herpes simples recidivante e de cânceres cutâneos ou lesões pré-cancerosas cutâneas como, por exemplo, ceratoses actínicas, tendo em vista a UVB-suscetibilidade já funcionar como marcador de risco para estas patologias cutâneas (VERMEER et al, 1991), em indivíduos caucasianos.

A possibilidade de vieses de informação por perdas em decorrência do grande incômodo provocado pela aplicação do DNCB, com posterior rejeição de persistir no trabalho pelo paciente; ocorrência de quadros reacionais que também impossibilitam

o término do protocolo; além de possibilidade de mudança de endereço. Procuramos minimizar estes pelo esclarecimento exaustivo aos participantes do incômodo, que, no entanto é completamente suportável provocado pela aplicação do dinitroclorobenzeno, informando acerca do pequeno grau de irritação primária na primeira aplicação. Retiramos do estudo aqueles que apresentaram quadros reacionais, que pela própria natureza da ocorrência pudessem sofrer mudanças de classificação, além da necessidade, do uso de corticóides ou antiinflamatórios não hormonais. Solicitamos ao voluntário informar, caso ocorresse, mudança de endereço esclarecendo sobre a importância do mesmo persistir até o fim do protocolo.

O fato de termos trabalhado com população de baixa renda, provavelmente baixo grau de instrução, sendo possível a ocorrência de não entendimentos ou equívocos por parte do (a) doente selecionado, com conseqüente desistência de participação ou abandono, constituindo-se, também nestes casos em vieses de seleção.

Procuramos minimizar estes através do esclarecimento da finalidade da pesquisa de forma clara, objetiva, em linguagem coloquial, a todos os voluntários, esperando, dessa forma uma maior adesão e persistência até o final da pesquisa.

Foram coletados dados sobre doenças associadas no intuito de identificar possíveis doenças que estivessem associadas à imunossupressão.

No que concerne ao viés de seleção, estes poderiam ocorrer pela grande variação clínica apresentada pela hanseníase (classificação), dificuldades operacionais na realização e na leitura de técnicas utilizadas na classificação da doença ou na obtenção da UVB-Suscetibilidade. Sendo assim, fomos rigorosos nos critérios de Ridley e Joppling (1966), para a classificação clínica, incluindo apenas os pacientes que precisamente se enquadravam do ponto de vista clínico do anátomo-patológico,

reação de Mitsuda e baciloscopia. Todos estes critérios definiram a forma da doença para a inclusão ou não daquele indivíduo na pesquisa. Foram considerados portadores da forma tuberculóide apenas aqueles que apresentaram quadro clínico caracterizado por número máximo de cinco lesões bem delimitadas, com bordas bem definidas, medindo no máximo 10 cm de diâmetro maior; teste de Mitsuda positivo, com no mínimo 4mm de diâmetro; todos com baciloscopia negativa. Os pacientes foram considerados portadores da forma Virchowiana quando apresentaram comprometimento de todo o tegumento ou lesões de hansenomas, caracterizadas por lesões tubero-nodulares isoladas ou associadas à infiltração do tegumento. Foram incluídos neste item ainda aqueles portadores da forma clínica de Wade, caracterizada por lesões tuberosas, também aqui com ou sem infiltração do tegumento. Todos apresentaram positividade da baciloscopia, anátomo-patológico típico das formas Virchowianas ou Teste de Mitsuda negativo ou duvidoso. A leitura da reação de Mitsuda e da reação ao DNCB foi realizada pela pesquisadora e por estudante treinada na tentativa de minimizar os erros de leitura.

6 RESULTADOS

Os resultados estão dispostos em quatro etapas: a primeira diz respeito à caracterização dos pacientes com as formas Tuberculóide e Virchowiana da Hanseníase (MHV/Casos e MHT/Controles), segundo critérios-clínico-imunológico, anátomo-patológico e baciloscópico-da classificação de Ridley; Jopling (1966).

Na segunda etapa nos referimos à caracterização geral da amostra quanto às variáveis independentes biológicas (sexo, grupo etário, índice de massa corpórea (IMC), cor de pele, dose de irradiação no local da sensibilização, condição fenotípica de UVB-S ou UVB-R). Avaliados nesta etapa também as variáveis independentes associação com outras doenças, uso de medicamentos e testes de imunidade celular (PPD e Tricofitina). Analisada a condição sócio-econômica através das variáveis grau de escolaridade, profissão e procedência.

Na terceira etapa tratamos da associação entre a variável independente principal fenótipo de UVB-S ou UVB-R com as variáveis independentes biológicas e as outras variáveis independentes associação com outras doenças, uso de medicação e imunidade celular. Por último, condição sócio-econômica.

Na quarta etapa verificamos a associação entre a variável dependente (formas clínicas MHV/casos e MHT/controles) e o fenótipo de UVB-suscetibilidade e as demais variáveis independentes.

6.1 Primeira Etapa: Caracterização dos Casos e Controles segundo critérios de Ridley; Jopling, 1966

Caracterização Clínico-imunológica e laboratorial das formas clínicas Virchowiana (MHV) e Tuberculóide (MHT) da Hanseníase (MH).

- **Caracterização da forma Virchowiana (MHV).**

Selecionamos 38 portadores da MHV.

Quanto à caracterização clínica, 32 (84,2%) apresentaram um número de lesões maior que cinco ou o quadro disseminado. Em apenas 4 casos (10,5%) encontramos lesão única e em 2 casos (5,3%) entre duas e cinco lesões.

Quanto à caracterização Imunológica (obtida pela resposta ao teste de Mitsuda), em 34 pacientes (89,5%) a resposta foi negativa e em apenas 4 (10,5%) observamos reação duvidosa com diâmetro máximo de 3mm.

Quanto à caracterização anátomo-patológica, em 35 pacientes (92,1%) do total de 38 portadores da MHV selecionados inicialmente por critério clínico, 33 (94,3%) apresentaram anátomo-patológico típico da forma Virchowiana da hanseníase. Em apenas dois casos (5,7%) o anátomo-patológico foi sugestivo da forma Indeterminada.

No que diz respeito ao índice baciloscópico observamos negatividade em apenas quatro casos (10,5%). Em 17 pessoas encontramos índices iguais ou menores que três (44,7%). Índices acima de três foram encontrados em 17 pacientes (44,7%). (Tabela 1).

- **Caracterização da forma Tuberculóide (MHT).**

Selecionamos 87 portadores da MHT.

Para a caracterização clínica classificamos em portadores de lesão única da MH cujo montante foi de 73 casos (83,5%) e duas a cinco lesões que totalizaram apenas 14 casos (16,5%).

Na caracterização imunológica obtivemos uma boa responsividade ao antígeno de Mitsuda em 49 pacientes (56,3%) com índices maiores que cinco milímetros até

ulceração, significando positivo forte. Observamos valores entre quatro e cinco milímetros, que significam reação positiva fraca, em 36 casos (41,4%) e dois casos tiveram Mitsuda negativo (2,3%).

Para a caracterização da MHT por resultado do anátomo-patológico 73 pessoas (83,9% do total de 87 portadores de MHT) realizaram a biópsia. Observamos resultados compatíveis com a forma Tuberculóide da MH em 49 casos (67,1%) e em 24 casos (32,9%) os resultados foram compatíveis com a forma Indeterminada. Em todas estes pacientes a baciloscopia resultou negativa. A positividade constituiu-se em critério de exclusão. Todos estes resultados estão dispostos na tabela 1.

TABELA 1- Caracterização dos pacientes portadores de hanseníase das formas clínicas Virchowiana e Tuberculóide segundo critérios da classificação de Ridley; Jopling, 1966.

Variáveis	MHV		MHT		Total
	n	%	N	%	
Clínica					
Lesão única	04	10,5	73	83,9	77
Entre 2 e 5 lesões	02	5,3	14	16,1	16
Mais de 5 e disseminadas	32	84,2	-	-	32
Total	38	100,0	87	100,0	125
Mitsuda					
Negativo	34	89,5	02	2,3	34
Duvidoso	04	10,5	-	-	02
Positivo fraco	-	-	36	41,4	36
Positivo forte	-	-	49	56,3	49
Total	34	100,0	87	100,0	121
Baciloscopia					
Negativa	04	10,5	-	-	02
≤ 3	17	44,7	-	-	17
> 3	17	44,7	-	-	17
Total	36	100,0	-	-	36
Anato-patológico					
Indeterminada	02	5,7	24	32,9	26
Virchowiana	33	94,3	-	-	33
Tuberculóide	-	-	49	67,1	49
Total	35	100,0	73	100,0	108

6.2 Segunda Etapa: Caracterização Geral da Amostra

- **Caracterização Geral da Amostra:**

Descrevemos estes resultados em três grupos que representam respectivamente as variáveis biológicas em seguida os cofatores presença ou não de outra doença concomitante e uso de medicações, e, em subamostra, a resposta aos

testes intradérmicos com os antígenos PPD e Tricofitina para verificação da imunidade mediada por células (IMC). Por último avaliamos a condição sócio-econômica dos indivíduos. Nas etapas seguintes as variáveis estão apresentadas com esta mesma seqüência (etapas 3 e 4).

- **Descrição dos pacientes que compõem a amostra segundo critérios biológicos:**

A amostra foi constituída de 125 pacientes portadores de hanseníase. Dentre estes, 82 (65,6%) eram do sexo feminino e 43 (34,4%) do sexo masculino. As idades variaram entre 15 e 60 anos, com média de idade de 35, 42 anos e desvio-padrão de 12,31. A faixa etária onde houve maior número de pacientes foi entre 20 e 49 anos (75,2%). Em todas as idades houve predomínio do sexo feminino, porém a diferença não foi estatisticamente significativa (tabela 02).

TABELA 02- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas Tuberculóidee Virchowiana segundo o sexo e grupo etário.

Grupo etário (em anos)	Sexo				Total	
	Feminino		Masculino			
	n	%	n	%	n	%
De 15 a 19	08	9,8	07	16,3	15	12,0
De 20 a 49	65	79,2	29	67,4	94	75,2
De 50 a 60	09	11,0	07	16,3	16	12,8
Total	82	100,0	43	100,0	125	100,0

$\chi^2 = 2,14$ $p = 0,342$

Na avaliação do estado nutricional, 12 pacientes(9,6%) apresentaram baixo peso, enquanto que 64 pacientes (51.2%) apresentaram peso adequado. Encontramos

valores de IMC de sobrepeso em 32 casos (25.6%) e a obesidade foi observada em 17 pacientes (13.6%) (tabela 03).

TABELA 03- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas Tuberculóide e Virchowiana segundo índice de massa corpórea.

Índice de massa corpórea (IMC)	n	%	% acumulado
Baixo peso	12	9,6	9,6
Peso adequado	64	51,2	60,8
Sobrepeso	32	25,6	86,4
Obesidade	17	13,6	100,0
Total	125	100,0	-

O fototipo mais encontrado foi o V com 46 casos (36,8%). Para maior estabilidade estatística nas comparações nas etapas subsequentes, agrupamos em cor de pele parda ou negra (Fototipos IV, V e VI) e cor de pele branca (Fototipos I, II e III). A maior parte dos pacientes 83 (66,4%) foi considerada como parda, enquanto que a cor branca foi observada em 42 pessoas (33,6%). (Tabela 04).

TABELA 04- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana segundo fototipo cutâneo.

Fototipo cutâneo	n	%	% acumulado
I	03	2,4	2,4
II	09	7,2	9,6
III	30	24,0	33,6
IV	27	21,6	55,2
V	46	36,8	92,0
VI	10	8,0	100,0
Total	125	100,0	-

Para irradiação no local da sensibilização utilizamos as doses de 1,5 Kj/m², 2,25 Kj/m² e 3,0 Kj/m² em 14 pessoas (11,2%) de RUV. Em 50 pessoas (40,8%) aplicamos uma dose de 4,5 Kj/m² (90"). A dose de 6 Kj/m² (120") foi necessária em 36 pessoas (28,8%). Em 24 pessoas (19,2%), aplicamos uma dose de 9 Kj/m² (180").

No que diz respeito a condição fenotípica de UVB-S ou UVB-R observamos uma frequência de 71 pacientes (56,8%) resistentes aos efeitos imunológicos de exposição a baixas doses de radiação ultravioleta B(UVB-R), enquanto que 54 (43,2%), foram suscetíveis a estes efeitos (UVB-S). (Tabela 05).

TABELA 05- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana segundo a cor da pele, dose de irradiação e fenótipo de suscetibilidade ou resistência à radiação ultravioleta.

	n	%	% acumulado
Cor de pele			
Branca	42	33,6	33,6
Negra ou parda	83	66,4	100,0
Dose (em Kj/m²)			
1,5 a 3,0	14	11,2	11,2
4,5	51	40,8	52,0
6,0 a 9,0	60	48,0	100,0
Fenótipo			
Suscetível	54	43,2	43,2
Resistente	71	56,8	100,0
Total	125	100,0	-

Não houve referência à outra doença em 98 casos (78,4%). Um montante de 27 pacientes referiram outras doenças concomitantes (21,6%). As doenças mais citadas foram a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) totalizando 13 casos (48,1%). Um número menor relatou Gastrite, com 04 casos (18,5%), e Diabetes Mellitus em 03 casos (11,1%). Apenas 02 pessoas relataram asma, negando, no entanto, ser o uso de corticóide necessário ao seu controle. O restante referiu várias outras doenças. Apenas 32 pacientes (25,6%) informaram fazer uso de medicações com frequência. As medicações mais relatadas foram os anti-hipertensivos e hipoglicemiantes. Um menor percentual de pacientes fez referência ao uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINH), analgésicos e antitérmicos. (Tabela 06).

TABELA 06- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana segundo condição de ter doenças associadas e uso de medicação.

	n	%	% acumulado
Doenças associadas			
Sim	27	21,6	21,6
Não	98	78,4	100,0
Uso de medicação			
Sim	32	25,6	25,6
Não	93	74,4	100,0
Total	125	100,0	-

TABELA 07- Relação das doenças associadas referidas pelos pacientes portadores de hanseníase nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana.

DOENÇA	N	%
HAS	13	40,6
Gastrite	05	15,6
Diabetes Mellitus	03	9,4
Asma	02	6,3
Cálculo Vesícula Biliar	01	3,1
Catarata	01	3,1
Doença Dechagas	01	3,1
Hérnia	01	3,1
Hipotireoidismo	01	3,1
Sinusite	01	3,1
Úlcera Péptica	01	3,1
Glaucoma	01	3,1
Doença Hepática (Esteatose)	01	3,1
TOTAL	32	100,0

* 5 pacientes referiram-se a 2 tipos de doenças

TABELA 08- Relação dos medicamentos referidos pelos pacientes portadores de hanseníase nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana.

MEDICAÇÃO	N	%
Anti-hipertensivo	12	37,5
ACHO	05	15,6
Outros hormônios	03	9,4
Neurolépticos	03	9,4
Hipoglicemiantes e anti-hipertensivos	02	6,3
AINH	02	6,3
Analgésico/ AINH	02	6,3
Antiácidos	02	6,3
Broncodilatador	01	3,1
TOTAL	32	100,0

Os testes intradérmicos para verificação da imunidade mediada por células, PPD e Tricofitina, foram realizados em subamostra de 32 pacientes, sendo 10 casos e 22 controles. Consideramos como responsivos, apenas aqueles pacientes que apresentaram ambos os testes, PPD e Tricofitina, positivos. Sendo assim observamos que 11 pacientes foram responsivos (34,4%) enquanto a maioria foi não responsivo totalizando 21 (65,6%).(Tabela 09).

TABELA 09- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana segundo resultados dos testes intradérmicos PPD e Tricofitina.

PPD e Tricofitina	n	%	% acumulado
Positivo	11	34,4	34,4
Negativo	21	65,6	100,0
Total	32	100,0	-

A maioria dos pacientes era alfabetizada 106 (84,8%). Daqueles alfabetizados, 52% tinham o primeiro grau incompleto, enquanto que 17,6% tinham o primeiro grau completo ou o segundo grau incompleto, tendo 15,2% dos pacientes nível de escolaridade superior ou segundo grau completo.

Em relação à ocupação, 69 pacientes (55,2%) tinham algum tipo de ocupação no momento da entrevista, enquanto que 32,8% referiram-se a algum tipo de ocupação anteriormente. Em 15 casos (12%), os pacientes nunca tiveram ocupação. As ocupações mais freqüentemente relatadas foram: donas-de-casa (n = 22 pacientes (31,9%)), em seguida empregadas domésticas (n= 8 -11,6%) e por fim 7 pacientes (10,1%) informaram ser motoristas. Em Anexo consta o restante das ocupações referidas. Caracterizadas com o grau de exposição solar, observamos que 24 pacientes (19,2%) relataram ocupações que em geral relacionam-se à exposição à radiação solar.

Em se tratando do município de residência e tempo que reside, observamos que 49 (39,2%) residiam no Recife, 62 (49,6%) eram provenientes de municípios da região metropolitana, e apenas 14 (11,2%) dos casos eram do interior do Estado. Dos municípios da região metropolitana, o maior percentual era proveniente do município de São Lourenço da Mata (32 casos - 25,6%), e em seguida da cidade de Jaboatão dos Guararapes (17 pessoas - 13,6%).

Em relação ao tempo de residência, observamos que a maior parte (46,4%) morava naquele endereço por mais de cinco anos. Em 57 casos (45,6%) os pacientes moravam desde o nascimento, e apenas 10 pessoas 8% relataram residir há menos de cinco anos. (Tabela 10).

TABELA 10- Distribuição dos pacientes portadores de hanseníase nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana segundo grau de escolaridade, ocupação, ocupação com grande exposição solar, procedência e tempo de residência.

Variáveis	n	%	%
sócio-econômicas			acumulado
Grau de escolaridade			
Não alfabetizado	19	15,2	15,2
I grau incompleto	65	52,0	67,2
I grau completo/ II grau incompleto	22	17,6	84,8
II grau completo/superior	19	15,2	100,0
Ocupação			
Sim	69	55,2	55,2
Não	41	32,8	88,0
Nunca teve ocupação	15	12,0	100,0
Ocupação com grande exposição solar			
Sim	24	19,2	19,2
Não	86	68,8	88,0
Nunca teve ocupação	15	12,0	100,0
Procedência			
Recife	49	39,2	39,2
Região Metropolitana	62	49,6	88,8
Interior	14	11,2	100,0
Tempo de residência			
Desde que nasceu	57	45,6	45,6
De 2 a 5 anos	10	8,0	53,6
5 e mais	58	46,4	100,0
Total	125	100,0	-

6.3 Terceira Etapa: Associação entre o Fenótipo de Suscetibilidade ou Resistência a Radiação Ultravioleta e as outras Variáveis.

- **Esta etapa refere-se à associação entre a variável independente explicativa principal (UVB-S e UVB), com as variáveis independentes biológicas, associação com outras doenças, uso de medicamentos e grau de escolaridade, para a identificação de possíveis fatores de confusão.**

Observamos um predomínio de pacientes do sexo feminino em ambos os grupos de portadores de UVB-S e UVB-R, e maior concentração de pacientes na faixa etária dos 20 a 49 anos, sem que esta associação, em ambos os casos, fosse estatisticamente significativa. (Tabela 11).

TABELA 11- Associação entre o fenótipo suscetibilidade ou resistência à RUV e os cofatores sexo e grupo etário em pacientes portadores da MH nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana.

	UVB				χ^2	p
	Suscetível		Resistente			
	n	%	n	%		
Sexo					11,9	0,260
Feminino	32	59,3	50	70,4		
Masculino	22	40,7	21	29,6		
Grupo etário					1,72	0,420
16 a 19	05	9,3	10	14,1		
20 a 39	40	74,0	54	76,0		
40 a 60	09	16,7	07	9,9		
Total	54	100,0	71	100,0		

Em ambos os grupos, observamos um maior percentual de pacientes com peso adequado de UVB-S e UVB-R (55,6% e 47,9% respectivamente). Em seguida a maior frequência foi de sobrepeso, e os menores percentuais foram de obesidade e baixo peso, em ambos os grupos.(Tabela 12).

TABELA 12- Associação entre o fenótipo suscetibilidade ou resistência à RUV e o IMC em portadores de MH nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana.

IMC	UVB-S		UVB-R		Total
	n	%	n	%	
Baixo peso	05	9,3	07	9,9	12
Peso adequado	30	55,5	34	47,9	64
Sobrepeso	14	25,9	18	25,3	32
Obesidade	05	9,3	12	16,9	17
Total	54	100,0	71	100,0	125

$$\chi^2 = 1,68 \quad p = 0,064$$

No que diz respeito à cor de pele observamos predominantemente as cores parda e negra para ambos os grupos de UVB-S e UVB-R.

Quanto à dose de irradiação no local de sensibilização com o DNCB, a associação não foi estatisticamente significativa. (Tabela 13).

TABELA 13- Associação entre o fenótipo suscetibilidade ou resistência à RUV e cor de pele e dose de irradiação no local da sensibilização com o DNCB em portadores de MH nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana.

	UVB				χ^2	p
	Suscetível		Resistente			
	n	%	n	%		
Cor de pele					0,02	0,890
Branca	18	42,9	36	43,4		
Parda ou negra	24	57,1	47	56,6		
Dose (em KJ/m ²)					1,38	0,500
De 1,5 a 3,0	06	11,1	08	11,2		
4,5	19	35,2	32	45,1		
De 6,0 a 9,0	29	53,7	31	43,7		
Total	54	100,0	71	100,0		

Não observamos associação entre a condição fenotípica de suscetibilidade ou resistência à radiação ultravioleta e a presença de doenças associadas ou uso de medicações. (Tabela 14).

TABELA 14- Associação entre o fenótipo suscetibilidade ou resistência à RUV em portadores de MH nas formas polares Tuberculóide e Virchowiana.

	UVB				χ^2	p
	Suscetível		Resistente			
	n	%	n	%		
Doença associada					0,01	0,940
Sim	12	22,2	15	21,1		
Não	42	77,8	56	78,9		
Uso de medicação					0,02	0,890
Não	41	75,9	52	73,2		
Sim	13	24,1	19	26,8		
Total	54	100,0	71	100,0		

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de UVB-S e UVB-R no que diz respeito à resposta aos testes intradérmicos PPD e Tricofitina. (Tabela 15).

TABELA 15- Associação entre o fenótipo suscetibilidade ou resistência a RUV e deficiência da imunidade celular através dos testes intradérmicos PPD e tricofitina, em subamostra de 32 pacientes.

Resposta a PPD E Tricofitina	UVB				Total
	Suscetível		Resistente		
	n	%	n	%	
Positiva	08	47,1	03	20,0	11
Negativa	09	52,9	12	80,0	21
Total	17	100,0	15	100,0	32

$\chi^2 = 1,53$ $p = 0,216$

Quanto à classificação sócio-econômica, no item ocupação o maior percentual referiu ter ocupação em ambos os grupos de UVB-S (59,3%) e UVB-R(52,1%). Para o item ocupação com maior exposição à radiação solar não observamos associação estatisticamente significantes, sendo de 22,2% para os UVB-S e 16,9% para os UVB-R . A área de maior procedência foi à região metropolitana com percentuais de 50% para os UVB-S e 49,3% para os UVB-R. Quanto ao tempo que reside naquela área, prevaleceu, para ambos os grupos, a residência desde o nascimento, tendo como menos freqüente o tempo de moradia menor que cinco anos. Para todas estas variáveis a associação não foi estatisticamente significativa. (Tabela 16).

Tabela 16- Associação entre o grau de escolaridade, ocupação, nível de exposição solar da ocupação, procedência e tempo de residência e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana.

	UVB-S		UVB-R		χ^2	p
	n	%	n	%		
Grau de escolaridade					2,99	0,390
Não alfabetizado	11	20,4	08	11,3		
I grau incompleto	25	46,2	40	56,3		
I grau completo	11	20,4	11	15,5		
II grau completo/superior	07	13,0	12	16,9		
Ocupação					0,93	0,620
Tem ocupação	32	59,3	37	52,1		
Já teve ocupação	17	31,5	24	33,8		
Nunca teve ocupação	05	9,2	10	14,1		
Ocupação com grande exposição solar					1,05	0,590
Sim	12	22,2	12	16,9		
Não	37	68,5	49	69,0		
Não tem ocupação	05	9,3	10	14,1		
Procedência					0,38	0,820
Recife	20	37,0	29	40,8		
Região Metropolitana	27	50,0	35	49,3		
Interior	07	13,0	07	9,9		
Tempo de residência					1,0	0,600
Desde que nasceu	24	44,4	33	46,5		
Menos de 5	03	5,6	07	9,9		
5 e mais	27	50,0	31	43,7		
Total	54	100,0	71	100,0		

6.4 Quarta Etapa: Associação entre as Formas clínicas polares da Hanseníase (Tuberculóide e Virchowiana) e o fenótipo de Suscetibilidade ou Resistência à Radiação Ultravioleta e as outras variáveis.

- **Esta etapa trata da associação entre a variável dependente MHV (casos) e MHT(controles) com as variável independente principal (UVB-S e UVB-R) e as outras variáveis independentes.**

Quanto à variável sexo, houve predomínio do sexo masculino no grupo de portadores da forma Virchowiana cuja diferença foi estatisticamente significativa. Em relação ao grupo etário, em ambas as formas clínicas a distribuição foi semelhante, com maioria dos casos nas faixas de 20 a 39 anos. (Tabela 17).

Tabela 17- Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre sexo e faixa etária dos pacientes portadores de MH nas formas clínicas polares Tuberculóide (Controle) e Virchowiana (Caso).

	Caso		Controle		OR (IC)	χ^2	p
	n	%	n	%			
Sexo						11,9	0,000
Feminino	16	25,6	66	75,9	0,23 (0,09 - 0,05)		
Masculino	22	74,4	21	24,1	1,0		
Grupo etário						1,16	0,560
16 a 19	03	7,9	12	13,8	1,0		
20 a 39	29	76,3	65	74,7	1,78 (0,34 - 10,54)		
40 a 60	06	15,8	10	11,5	2,40 (0,38 - 18,24)		
Total	38	100,0	87	100,0			

Observamos freqüência maior de pessoas com sobrepeso e obesidade nos portadores da forma Virchowiana (casos), sendo o valor de p próximo ao ponto de corte. (Tabela 18).

Tabela 18. Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre o IMC e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana.

IMC	Caso		Controle		OR (IC)	χ^2	p
	n	%	n	%			
Baixo peso	37	7,9	09	10,3	1,0		
Peso adequado	26	68,4	38	43,7	2,05 (0,45; 12,79)		
Sobrepeso	06	15,8	26	29,9	0,69 (0,12; 5,21)		
Obesidade	03	7,9	14	16,1	0,64 (0,07; 6,0)	6,69	0,082
Total	38	100,0	87	100,0			

O fototipo mais freqüente nos casos e controles foi o IV. Para maior estabilidade estatística, quando da comparação dos casos e controles, os diferentes níveis da variável fototipo foram agrupados.

A associação entre a dose de exposição e a forma clínica Virchowiana da doença (casos) foi estatisticamente significativa. (Tabela 19).

TABELA 19- Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre cor de pele e dose de irradiação e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana.

	Caso		Controle		OR (IC)	χ^2	p
	n	%	n	%			
Cor de pele					2,36 (1,00; 5,67)	3,79	0,05
Branca	18	47,4	24	27,5			
Parda ou negra	20	52,6	63	72,5			
Dose (em KJ/m ²)						9,54	0,008
De 1,5 a 3,0	07	18,4	07	8,1	1,0		
4,5	08	21,1	43	49,4	0,19 (0,04; 0,83)		
De 6,0 a 9,0	23	60,5	37	42,5	0,62 (0,17; 2,31)		
Total	38	100,0	87	100,0			

Quanto à doença associada e o uso de medicação não observamos associação estatisticamente significativa com relação à forma clínica.

TABELA 20- Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre a condição de ter outras doenças associadas e uso de medicação e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana.

	Caso		Controle		OR	χ^2	p
	n	%	N	%			
Doença associada					2,23 (0,71; 7,51)	1,64	0,200
Não	33	86,8	65	74,7			
Sim	05	13,2	22	25,3			
Uso de medicação					0,70 (0,25; 1,90)	0,59	0,443
Não	08	21,1	24	27,6			
Sim	30	78,9	63	72,4			
Total	38	100,0	87	100,0			

A responsividade aos testes intradérmicos PPD e Tricofitina foi semelhante para os dois grupos. (Tabela 21).

TABELA 21- Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre e a resposta aos testes intradérmicos com PPD e Tricofitina e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana.

Resposta a PPD E Tricofitina	Caso		Controle		OR (IC)
	n	%	n	%	
Sim	02	20,0	09	40,9	0,42 (0,04; 2,66)
Não	08	80,0	13	59,1	
Total	10	100,0	22	100,0	

Teste de Fisher p=0,425.

No que diz respeito à condição sócio-econômica, não verificamos diferença entre o grupo de casos e controles quanto as variáveis, grau de escolaridade, ocupação, ocupação com maior exposição à radiação solar e tempo de residência. Diversamente, a procedência do Recife e Região metropolitana foi maior no grupo controle, e o valor de p foi próximo ao nível de significância. (Tabela 22).

Tabela 22- Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre o grau de escolaridade, ocupação, nível de exposição solar da ocupação, procedência e tempo de residência e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana.

	Caso		Controle		OR (IC)	χ^2	P
	n	%	n	%			
Grau de escolaridade						5,97	0,113
Não alfabetizado	08	21,1	11	12,6	1,0*		
I grau incompleto	19	50,0	46	52,9	0,57 (0,17; 1,85)		
I grau completo	09	23,7	13	14,9	0,95 (0,23; 3,97)		
II grau completo/superior	02	5,2	17	19,6	2,75 (0,12; 176,7)		
Ocupação						3,17	0,15
Tem ocupação	22	57,9	64	73,6	1,0*		
Já teve ocupação	11	28,9	13	14,9	2,46 (0,87; 6,96)		
Nunca teve ocupação	05	13,2	10	11,5	1,45 (0,35; 5,30)		
Ocupação com grande exposição solar						3,71	0,156
Sim	11	28,9	13	14,9	1,0*		
Não	22	57,9	64	73,6	2,46 (0,87; 7,02)		
Nunca teve ocupação	05	13,2	10	11,5	1,69 (0,36; 8,13)		
Procedência						3,17	0,06
Recife	13	34,2	36	41,4	1,0*		
Região Metropolitana	17	44,7	45	51,7	1,05 (0,41; 2,65)		
Interior	08	21,1	06	6,9	3,69 (0,92; 15,22)		
Tempo de residência					1,0 (0,31; 8,29)	3,17	0,470
Desde que nasceu	16	42,1	41	7,1			
Menos de 5	04	10,5	06	56,9			
5 e mais	18	47,4	40	46,0			
Total	38	100,0	87	100,0			

*Odds ratio e grupo de referência.

Verificamos associação estatisticamente significativa entre fenótipo de suscetibilidade à RUV e os portadores da forma Virchowiana da MH., sendo o risco de apresentar a forma Virchowiana 3,26 vezes maior nos pacientes UVB-Suscetíveis. (Tabela 23).

TABELA 23- Odds ratio, intervalo de confiança e valor de “p” para a associação entre o fenótipo de UVB-suscetibilidade e a MH nas formas clínicas polares Tuberculóide e Virchowiana.

Fenótipo	Forma clínica				OR (IC)	χ	p
	Virchowiana		Tuberculóide				
	n	%	n	n			
Suscetível	24	44,4	30	55,6	3,26 (1,36; 7,86)	7,73	0,005
Resistente	14	19,7	57	80,3			
Total	38	100,0	100,0	87			

ANÁLISE ESTRATIFICADA:

Ajustamos o valor do odds ratio da associação entre o fenótipo de UVB-suscetibilidade e forma clínica pelas variáveis que, na análise univariada, haviam apresentado um valor de $p < 0,10$: sexo, índice de massa corpórea, cor de pele, dose de irradiação e procedência.

Obtivemos valores semelhantes do OR bruto e ajustado por cada uma das seguintes variáveis: sexo, IMC, cor de pele, dose de irradiação e procedência, descritos a seguir.

O valor do OR bruto foi de 3,26 , IC de 95%: 1,36 – 7,86, e ajustado por sexo e cor da pele foram, respectivamente, 3,05, IC de 95% 1,33 – 7,04. Quando procedemos à análise estratificada por dose de irradiação utilizamos valor do OR ajustado de 3,09 IC de 95% 1,39 – 6,68. No que se refere ao IMC, encontramos, após estratificação por essa variável, valor do OR ajustado, de 3,15 IC de 95% 1,40 – 7,07. Na análise estratificada por procedência também observamos valores semelhantes do OR bruto e ajustado, sendo, o valor deste último de 3,14 IC de 95% 1,43 – 6,90.

Os dados apresentados indicam que a associação entre o fenótipo de

suscetibilidade à radiação ultravioleta e a forma clínica Virchowiana da MH independe dos fatores sexo, IMC, cor de pele e dose de irradiação utilizada e procedência.

7 DISCUSSÃO

Dentro do espectro eletromagnético da luz solar, a radiação não-ionizante ultravioleta (RUV-200 a 400 nanômetros) tem sido estudada como o principal fator ambiental que altera a estrutura e função da pele humana. A RUVB (Radiação Ultravioleta B 280-320nm), caracterizando-se por menor comprimento de onda, pode provocar maiores danos com alterações nos componentes imunes inato e adaptativo (KASAHARA et al, 2001).

Estas alterações ocorrem particularmente em indivíduos geneticamente suscetíveis (UVB-S) aos efeitos imunológicos da exposição a baixas doses de RUVB (COOPER et al, 1992; NGHIEM et al, 2002; HART; GRIMBALDESTON; FINLAY-JONES, 2001; YOSHIKAWA et al, 1990).

No que diz respeito às alterações experimentais em camundongos, a exposição à radiação ultravioleta (RUV) ocasiona supressão da memória imunológica a patógenos oportunistas como *Cândida albicans*, aumento da replicação viral e reativação de infecções virais pelo vírus do herpes simples e HIV, principalmente naqueles animais UVB-Suscetíveis-UVB-S- (KASAHARA et al, 2001; KURIMOTO; KITAZAWA; STREILEIN, 2000; NGHIEM et al, 2002; DENKINS; KRIPKE, 1993; VALERIE et al, 1988; ZMUDZKA; BEER, 1990).

Em resposta a infecções bacterianas, a exposição a RUV levou ao retardamento da hipersensibilidade mediada por células na infecção por *Borrelia burgdoferi* e por micobacterioses, como o *Mycobacterium lepraemurium* (JEEVAN et al, 1992).

Se a RUVB suprime a imunidade mediada por células em animais de experimentação, pode constituir-se em fator favorecedor de doenças infecciosas em seres humanos, principalmente em UVB-Suscetíveis, podendo-se considerá-la fator de risco para o herpes simples recorrente (TAYLOR et al, 1993; KLEIN; LINNEMAN, 1986; SPRUANCE, 1985) e para a Pitiríase versicolor (CARVALHO, 1998).

A hanseníase (MH) é doença endêmica em áreas tropicais, afeta essencialmente a pele e o sistema nervoso periférico e apresenta grande variação nas suas manifestações clínicas, podendo ocorrer desde lesão única localizada de pele ou nervo, que pode regredir espontaneamente, até disseminação da doença com comprometimento de outros órgãos e sistemas. Estas diferenças estão na dependência da interação bacilo/hospedeiro e são determinadas pela resposta imune parcialmente humoral (Th2) e parcialmente celular (Th1). Apesar de determinante genético de suscetibilidade ou de resistência natural contra a infecção hanseníase- esta última pode ocorrer em até 90% de uma população (DE VRIES, 1991; MODLIN; REA, 1987; BECHELLI; CURBAN, 1988) é também admitida a influência de fatores externos de natureza ambiental, destacando-se o fato de ser endemia de países tropicais, em desenvolvimento, com altos índices de pobreza considerada fator de risco para a doença (LAPA et al, 2002). Não são suficientemente esclarecidos a implicação do estado nutricional, aglomeração domiciliar ou presença de outras doenças concomitantes (LOMBARDI; FERREIRA, 1990).

Na MH, bem como nas afecções causadas por outras micobactérias e por outros patógenos intracelulares, as reações de hipersensibilidade retardada são importantes para o seu controle (MURRAY; SPITALNY; NATHAN, 1985; CHAN; et al, 1992).

Sabe-se que o estado de imunossupressão promovido pela RUVB associa-se com regulação positiva e predomínio da resposta Th2 –citocinas IL-10 e IL-4- e deficiência na resposta Th1-citocinas IL-2, IL-12 e IFN-gamma (SHEN; BAO; REEVE, 1999). Se esta última representa a resposta imune celular eficaz, necessária ao combate da infecção pelo *M. leprae*, poderíamos admitir a possibilidade deste déficit de imunidade provocado pela exposição à RUV somar-se à já conhecida deficiência da imunidade celular dos portadores das formas bacilíferas da doença (grupos Borderline e Virchowiano da classificação de Ridley e Jopling (1966). Sendo assim, a exposição à radiação ultravioleta poderia implicar na definição clínica, com possibilidade de migração para o pólo bacilífero (Virchowiano), daqueles classificados como borderline, com conseqüente intensificação e prolongamento do tempo de infectividade (YOUNG, BUCHANAN, 1983), com implicações quanto ao tempo e resposta ao tratamento e definição no prognóstico.

A resposta eficaz na MH (Th1) pode ser medida pela reação ao antígeno de Mitsuda, que constitui-se na base imunológica da classificação de Ridley e Jopling (1966). Em portadores das formas bacilíferas essa resposta resulta fracamente positiva ou negativa, no pólo Virchowiano (MHV). Estudos anteriores já evidenciaram alterações na resposta ao antígeno de Mitsuda, em áreas expostas à radiação solar quando comparadas com áreas não expostas (SOUZA, 1989). Foram observadas alterações da resposta granulomatosa ao antígeno de Mitsuda, em sua celularidade, em pele previamente irradiada com duas vezes a DEM (Dose Eritematosa Mínima), por fonte

artificial, quando comparada com áreas não irradiadas, no mesmo indivíduo (CESTARI, 1994; CESTARI et al, 1995). Estudo realizado em portadores da MH revelou percentual diferente de indivíduos UVB-Suscetíveis (UVB-S) nas diversas formas clínicas apresentadas em portadores da MH, com frequência maior deste fenótipo em portadores das formas bacilíferas da doença (FRANÇA, 1995).

Em nosso estudo, 24 pacientes (63,2%) foram suscetíveis aos efeitos imunológicos da exposição a baixas doses de UVB (UVB-S) no grupo de portadores de MHV (casos) e 14 (36,8%) no grupo MHT (controles), diferença estatisticamente significativa (OR= 3,26 IC= 1,36-7,87 $\chi^2= 7,73$ p= 0,005), sugerindo que a UVB-Suscetibilidade pode constituir-se em fator de risco para o desenvolvimento da forma Virchowiana da MH em pessoas infectadas.

Antes de aceitarmos este resultado como verdadeiro, algumas questões devem ser consideradas. A ocorrência de associação espúria, quando a aparente associação entre doença e exposição dá-se em decorrência de erro randômico ou erro sistemático. O erro randômico ocorre em decorrência de variação amostral.

Diz respeito à probabilidade de aceitarmos a hipótese nula (H_0) de não associação entre a UVB-S e a forma Virchowiana da MH, quando ela é falsa (erro beta) ou rejeitarmos a hipótese nula quando ela é verdadeira (erro alfa) e este último pode ter ocorrido na nossa pesquisa. Para minimizá-lo tivemos a preocupação de calcular o tamanho adequado da amostra tomando por base, a frequência de indivíduos suscetíveis à radiação ultravioleta nas diversas formas clínicas da MH, como já referido anteriormente, encontrada por França (1995), na cidade do Recife.

O erro sistemático representa uma distorção nos resultados decorrente de bias de seleção, bias de informação ou presença de fator de confusão. Na tentativa de minimizar o bias de seleção na captação dos pacientes utilizamos os critérios da

classificação de Ridley e Jopling (1966) para a identificação dos casos e controles (formas polares da Hanseníase), que une aspectos clínicos, imunológicos, anátomo-patológicos e baciloscópico.

No grupo de portadores da forma Virchowiana (casos), observamos que a maior parte apresentou quadro clínico disseminado ou com número de lesões acima de cinco (84,2%) e resposta negativa ao teste de Mitsuda em 89,5%. Um percentual de 94,3%, dos que fizeram biópsia para estudo anátomo-patológico, apresentou resultado típico da forma Virchowiana e índices de baciloscopia maiores que três em 44,7% dos casos. No entanto, encontramos em 10,5% dos casos lesão única, que é rara nesta forma clínica, e, em 2 casos (5,3%), entre duas e cinco lesões, o que não é freqüente nessa forma clínica. Em 4 casos (10,5%) observamos resposta duvidosa ao antígeno de Mitsuda e em 2 casos (5,7%) o anátomo-patológico foi sugestivo da forma Indeterminada (MHI). Admitindo-se a possibilidade de ter ocorrido à seleção de portadores de MH não necessariamente Virchowiana, mas sim Virchowiana subpolar ou Borderline Virchowiana, este fato, poderia diminuir a força da associação, pois, se encontramos diferença na freqüência de UVB-S em forma clínica com imunidade à doença não tão comprometida, deveríamos esperar que este percentual aumentasse, à medida que aumenta o déficit de imunidade, no pólo Virchowiano. A forma Tuberculóide (controles), caracterizou-se por doença localizada, apresentando lesão única em 83,5% dos casos e um percentual de 56,3% de Mitsuda positivo forte. Do montante que realizou a biópsia para estudo anátomo-patológico, uma freqüência de 67,1% foi compatível com a forma tuberculóide da MH (BEHELLI; CURBAN, 1998) e o restante 32,9% compatível com a forma Indeterminada- fato esperado, descrito na literatura (RIDLEY, 1977; SEHGAL et al, 1994). Por outro lado obtivemos valores de Mitsuda positivo fraco

(entre 4-5mm), numa freqüência de 41,4%. Estes resultados representam uma imunidade um pouco menor, porém bastante próxima ao pólo Tuberculóide (MHT subpolar ou MH Borderline Tuberculóide), e, admitindo-se este estado de imunidade um pouco menor, isto poderia resultar em uma menor força de associação, caso a freqüência de UVB-S nesse grupo fosse maior. Em dois casos o Mitsuda foi negativo (2,3%), sendo que em um destes a paciente também não respondeu à Tricofitina nem ao PPD. Ainda na tentativa de minimizarmos o bias de seleção, procuramos não selecionar pacientes portadores (as) ou ex-portadores (as) de patologias cuja UVB-S, sabidamente constitui-se fator de risco, como é o caso do câncer de pele (YOSHIKAWA; STREILEN, 1990) e do herpes simples recidivante (KLEIN; LINNEMANN, 1986; SPRUANCE, 1985; TAYLOR et al, 1993). Na vigência dessas condições o paciente era excluído do estudo.

No que diz respeito ao bias de informação ou seja, à possibilidade de erro de classificação quanto ao diagnóstico ou quanto à exposição, vários cuidados foram tomados para minimizá-lo. Fomos bastante criteriosos na identificação das formas polares da doença (efeito), utilizando a classificação de Ridley e Jopling (1966). A resposta ao teste de Mitsuda foi lido pela pesquisadora e por estudante treinada para este fim. Quanto à técnica utilizada para a identificação do fenótipo de UVB-S seguimos rigorosamente a técnica descrita por Cooper et al (1992) que consiste na tentativa de sensibilização ao DNCB (teste de contato) pela aplicação em área de pele previamente irradiada com duas vezes a dose eritematosa mínima (DEM). Quanto a esta técnica poderíamos admitir que não fosse igualmente eficiente na forma Virchowiana da MH, em decorrência de déficit da imunidade celular (SANTOS IB, 1994), com resposta negativa não apenas aos testes de Mitsuda, como também baixa reatividade aos testes intradérmicos com candidina (SINGH et al, 1984) PPD

(KAPLAN et al, 1988) e uma diminuída sensibilidade ao DNCB (WALDORF et al, 1966). No entanto, pesquisas realizadas recentemente (SIDDIQUI; MOREIRA; NEGESSE, 2002) levantam a possibilidade da resposta de hipersensibilidade retardada cutânea (DHT) ocorrer apenas em menor intensidade, não necessariamente estando ausente na forma Virchowiana da doença. Walsh (1999) procedeu a avaliação da imunidade mediada por células (CMI) em pacientes portadores de Hanseníase Virchowiana e Borderline Virchowiana. Foram avaliados 35 indivíduos utilizando o sistema MULTITEST CMI para a responsividade ao teste cutâneo de Hipersensibilidade retardada (DTH) a sete antígenos conhecidos. As reações foram medidas quantitativamente e qualitativamente. Os achados indicaram que a maior parte dos portadores de MHV e MHBV estavam aptos a gerar detectável, porém menos intensa, resposta DHT cutânea a reexposição a antígenos, em muitos intensificando-se a resposta com o início do tratamento. Contudo, classificação semiquantitativa quando pacientes que reagiram a dois ou mais antígenos foram considerados “responsivos” mostrou pequena diferença entre os dois grupos. Em geral estes achados reforçam a opinião que déficit na responsividade da DTH cutânea provavelmente predispõe e não necessariamente acompanha a Hanseníase Virchowiana. Para avaliação da imunidade mediada por células, em nossa amostra, foram selecionados 12 pacientes do grupo que integrava os casos (MHV), e 22 pacientes que integravam o grupo controle (MHT), correspondendo aos 32 primeiros pacientes do estudo. Os mesmos foram expostos a dois antígenos, sendo eles o PPD e a Tricofitina. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p= 0,42$) entre os dois grupos.

Um possível erro de classificação poderia ter ocorrido na identificação dos indivíduos UVB-S nos portadores de MHV, uma vez que neste grupo, cuja doença é

disseminada, podemos encontrar terminações nervosas danificadas pelo *M. leprae*. STREILEIN JW, 1999 redefiniu o conceito do tecido linfóide associado à pele (SALT), revelando uma proeminente participação dos nervos cutâneos. Esta recente publicação demonstra que a LC tem conectividade neural por terminações nervosas cutâneas contendo “calcitonin gene-related peptid (CGRP)”. Estas terminações nervosas quando danificadas pela UVB, liberam o CGRP que por sua vez induz o macrófago a liberar as citocinas, fator de necrose tumoral alfa e IL-10, que promovem a falência na HC e tolerância hapteno específica.

Estas observações indicam que dois tipos de células, não originalmente incluídas no conceito do SALT, são críticas para a integridade funcional da imunidade cutânea: mastócitos e nervos cutâneos. Os autores propuseram que os nervos cutâneos determinam se antígenos aplicados sobre ou dentro da pele levarão a sensibilidade ou tolerância.

Quanto à possibilidade de termos encontrado uma associação devido à presença de fator de confusão, vale a pena ressaltar que a condição de suscetibilidade à radiação ultravioleta é geneticamente determinada, ao mesmo tempo em que a probabilidade de desenvolver a forma Virchowiana é também influenciada por fatores genéticos, o que reduz a probabilidade deste tipo de erro. Porém, procuramos identificá-lo quando verificamos a associação das demais variáveis independentes com a UVB-Suscetibilidade e com a forma clínica.

Para aquelas variáveis que apresentaram uma distribuição não uniforme entre casos e controles procedemos a uma análise estratificada mesmo quando a associação com o fenótipo de UVB-S não era estatisticamente significativa, uma vez que o critério de associação significativa não é fundamental. Os valores obtidos de OR

brutos e ajustados foram semelhantes indicando que a associação entre o fenótipo de UVB-S e a forma clínica ocorreu independente dos demais fatores.

Os resultados encontrados sugerem que existe uma associação entre o fenótipo de UVB-S e a forma clínica de MH, sendo maior o risco de desenvolver a forma Virchowiana no grupo de indivíduos UVB-S. Embora não se possa afastar o papel do acaso como uma possível explicação, a probabilidade que tal achado seja devido à variação amostral é muito pequena ($p < 0,05$). Também não há evidência de que o resultado encontrado seja devido à presença de bias ou fator de confusão.

O achado desse trabalho aponta para a necessidade da prevenção da exposição dos portadores da MH a RUV evitando danos imunológicos que venham somar-se às limitações das defesas imunológicas sabidamente existentes nos portadores das formas bacilíferas da doença. A Hanseníase afeta essencialmente a pele e o sistema nervoso periférico. A pele é órgão de defesa com localização especial, exposta aos efeitos das radiações que comprovadamente alteram os seus mecanismos imunológicos. A exposição a RUV promove a resposta imunológica Th tipo-2 em detrimento da resposta Th tipo-1. Na MH a resposta Th tipo-1 é a mais eficaz e está presente nas formas clínicas paucibacilares (MHT) características de resistência contra a doença. Sendo assim, a redução da exposição a RUV, por parte de portadores de MH nos países tropicais endêmicos, diminuiria a possibilidade do desenvolvimento da forma Virchowiana, reduziria o tempo de infectividade e aumentaria a eficiência do tratamento.

8 CONCLUSÃO

Existe associação entre o fenótipo de suscetibilidade ou resistência à radiação ultravioleta e as formas clínicas polares da Hanseníase, MHV e MHT, respectivamente, sendo o risco de desenvolver a forma Virchowiana da doença aproximadamente três vezes maior nos UVB-S. A associação independe de fatores de confusão analisados.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABERER, W. et al. Effect of glucocorticosteroids on epidermal cell-induced immune responses. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 133, p. 792-797, 1984.

AIBA, S. et al. Up-regulation of $\alpha 4$ integrin on activated Langerhans cells: analysis of adhesion molecules on Langerhans cells relating to their migration from skin to draining lymph nodes. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 100, p. 143-147, 1993.

AIBA, S.; KATZ, S. I. Phenotypic and functional characteristics of in vivo-activated Langerhans cells. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 145, p. 2791-2796, 1990.

ANTONOPOULOS, C. et al. Functional caspase-1 is required for Langerhans cell migration and optimal contact sensitization in mice. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 166, p. 3672-3677, 2001.

AUSTAD, J.; BRAATHEN, L. R. Effects of UVB on alloactivating and antigen-presenting capacity of human epidermal Langerhans cells. **Scand. J. Immunol.**, Oxford, v. 21, p. 417-423, 1985.

BAADSGAARD, O. In vivo ultraviolet irradiation of human skin results in profound perturbation of the immune system. Relevance to ultraviolet-induced skin cancer. **Arch. Dermatol.**, Chicago, v. 127, p. 99-109, 1991.

BACCI, S.; ALARD, P. ; STREILEIN, J. W. Evidence that ultraviolet b radiation transiently inhibits emigration of langerhans cells from exposed epidermis, thwarting contact hypersensitivity induction. **Eur. J. Immunol.**, Wienhein, v. 31, n. 12, p. 3588-3594, Dec. 2001.

BARTON, R. P. E. A clinical study of the nose in lepromatous leprosy. **Lepr. Rev.**, London, v. 45, p. 135-144, 1974.

BECHELLI, L. M.; CURBAN, G. V. Lepra. In: _____. **Compêndio de dermatologia**. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. cap. 13, p. 132-163.

BEIGUELMAN, R.; BARBIERI, T. A. Comportamento dos macrófagos nas formas polares da lepra. **Ciên. Cultura**, São Paulo, v. 17, p. 304-307, 1965.

BEISSERT, S.; GRANSTEIN, R. D. UV-induced cutaneous photobiology. **Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.**, Boca Raton, v. 31, p. 381-404, 1996.

BERGFELT, L. Langerhans Cells, Immunomodulation and Skin Lesions. A Quantitative, morphological and clinical study. Thesis. **Acta Dermato-Venereol. (Suppl.)**, Oslo, p.180, 1993.

BORKOWSKI, T. A. et al. Expression of E-cadherin by murine dendritic cells: E-cadherin as a dendritic cell marker characteristic of epidermal Langerhans cells and related cells. **Eur. J. Immunol.**, Wienhein, v. 24, p. 2767-2774, 1994.

BORKOWSKI, T. A. et al. A role for endogenous transforming growth factor β 1 in Langerhans cell biology: the skin of transforming growth factor β 1 null mice is devoid of epidermal Langerhans cells. **J. Exp. Med.**, New York, v. 184, p. 2417-2422, 1996.

BOS, J. D.; KAPSENBERG, M. L. The skin immune system. Its cellular constituents and their interactions. **Immunol. Today**, Cambridge, v. 7, p. 235-240, 1986.

BOYLE, J. et al. Cancer, warts and sunshine in renal transplant patients - a case-control study. **Lancet**, London, v. 1, p. 702-705, 1984.

BRAND, C. U.; HUNZIKER, T.; BRAATHEN, L. R. Studies on human skin lymph containing Langerhans cells from sodium lauryl sulphate contact dermatitis. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 99, p. 109S-110S, 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Guia para o controle da hanseníase**. Brasília, DF, 2002. (Cadernos de Atenção Básica, n. 10; Série A- Normas e Manuais Técnicos, n. 111).

BROWN, J. A. K.; STONE, M. M.; SUTHERLAND, I. Trial of BCG vaccination against leprosy in Ungada. **Lepr. Rev.**, London, v. 40, p. 3, 1969.

BUCANA, C. D. et al. Phenotip and ultrastructural properties of antigen presenting cells involved in contact sensitization of normal and UV-irradiated mice. **J. Invest. Dermatol.** Baltimore, v. 102, p. 928-933, 1994.

BURROWS, W. M.; STOUGHTON, R. B. Inhibition of induction of human contact sensitization by topical glucocorticosteroids. **Arch. Dermatol.**, Chicago, v. 112, p. 175-178, 1976.

CARVALHO, R. **Fotossuscetibilidade e predisposição à pitiríase versicolor.** 1998. 134 f. Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 1998.

CESTARI, T. F. **Influência da radiação ultravioleta na resposta granulomatosa ao antígeno de Mitsuda.** 1994. 147 f. Tese (Doutorado)- Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1994.

CESTARI, T. F. et al. Ultraviolet radiation decreases the granulomatous response to lepromin in humans. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 105, p. 8-13, 1995.

CHAE, G. T.; KIM, M. J.; KANG, T. J. **DNA-PCR for the 18-k da gene de Mycobacterium leprae to assess the efficacy of multi-drug therapy for leprosy.** Geneva: World Health Organization, 1998. (WHO Expert Committee on Leprosy: Seventh Report, Tech. Rep. Ser., 874).

CHAN, J. et al. Killing of virulent mycobacterium tuberculosis by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. **J. Exp. Med.**, New York, v. 175, p. 1111-1122, 1992.

CHARBONNIER, A. S. et al. Macrophage inflammatory protein 3alpha is involved in the constitutive trafficking of epidermal Langerhans cells. **J. Exp. Med.**, New York, v. 190, p. 1755-1768, 1999.

CHEN, H. D. et al. Occurrence of donor Langerhans cells in mouse and rat chimeras and their replacement in skin grafts. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 86, p. 630-633, 1986.

CONVIT, J. Leprosy and leishmaniasis. Similar clinical-immunological-pathological models. **Ethiop. Med. J.**, Addis Ababa, v. 12, p. 187-195, 1974.

COOPER, K. D. et al. UV exposure reduces immunization rates and promotes tolerance to epicutaneous antigens in humans: relationship to dose, CD1a-DR+ epidermal macrophage induction, and Langerhans cell depletion. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA**, Washington, v. 89, p. 8497-8501, 1992.

CRUZ JR., P. D.; TIGELAAR, R. E. ; BERGSTRESSER, P. R. Langerhans cells that migrate to skin after intravenous infusion regulate the induction of contact hypersensitivity. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 144, p. 2486-2492, 1990.

CUMBERBATCH, M. et al. Regulation of epidermal Langerhans cell migration by lactoferrin. **Immunology**, Oxford, v. 100, p. 21-28, 2000.

CUMBERBATCH, M.; DEARMAN, R. J.; KIMBER, I. Interleukin-1 β and the stimulation of Langerhans cell migration: comparison with TNF-alpha. **Arch. Dermatol. Res.**, Berlin, v. 289, p. 277-284, 1997.

CUMBERBATCH, M.; DEARMAN, R. J.; KIMBER, I. Langerhans cell migration in mice requires intact type I interleukin 1 receptor (IL-1RI) function. **Arch. Dermatol. Res.**, Berlin, v. 291, p. 357-361, 1999.

CUMBERBATCH, M.; KIMBER, I. Dermal tumour necrosis factor- α induces dendritic cell migration to draining lymph nodes, and possibly provides one stimulus for Langerhans cell migration. **Immunology**, Oxford, v. 75, p. 257-263, 1992.

DABHOLCAR, V. R.; GAITONDE, B. B. A study of autonomic functions in leprosy. **Leprosy in India**, New Delhi, v. 54, p. 303-317, 1982.

DE FABO, E. C. ; KRIPKE, M. L. Dose-response characteristics of immunologic unresponsiveness to UV-induced tumors produced by UV-irradiation of mice. **Photochem. Photobiol.**, Lawrence, v. 30, p. 385-390, 1979.

DE FABO, E. C.; KRIPKE, M. L. Wavelength dependence and dose-rate independence of UV radiation-induced immunologic unresponsiveness of mice to a UV-induced fibrosarcoma. **Photochem. Photobiol.**, Lawrence, v. 32, p. 183-188, 1980.

DE VRIES, R. R. Genetic controls of immunopathology induced by *Mycobacterium leprae*. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v. 44, p. 12-16, 1991.

DENKINS, Y.; KRIPKE, M. L. Effect of UV irradiation on lethal infection of mice with *Candida albicans*. **Photochem. Photobiol.**, Lawrence, v. 57, p. 226-271, 1993.

DEO, M. G. Antileprosy vaccines: field trials and future prospects. **Indian J. Lepr.**, New Delhi, v. 56, p. 764, 1984.

DI NUZZO, S. UVB irradiation of normal human skin favours the development of type-2 T-cells in vivo and in primary dermal cell cultures. **Photochem. Photobiol.**, Lawrence, v. 76, n. 3, p. 301-309, Sep. 2002.

DIEU-NOSJEAN, M. C. et al. Macrophage inflammatory protein 3 alpha is expressed at inflamed epithelial surfaces and is the most potent chemokine known in attracting Langerhans cell precursors. **J. Exp. Med.**, New York, v. 192, p. 705-718, 2000.

DYALL-SMITH, D.; VARIGOS, G. The malignant potential of papillomavirus. **Aust. J. Dermatol.**, New South Wales, v. 26, p. 102-107, 1985.

ENK, A. H. et al. An essential role for Langerhans cell-derived IL-1 β in the initiation of primary immune responses in skin. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 150, p. 3698-3704, 1993.

ENK, A. H.; KATZ, S. I. Early molecular events in the induction phase of contact sensitivity. **Proc Natl Acad Sci USA**, Washington, v. 89, p. 1398-1402, 1992.

FITZPATRICK, T. B. The validity and practicality of sun reactive skin types I through VI. **Arch Dermatol.**, Chicago, v. 124, p. 869-871, 1988

FORSTER, R. et al. CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs. **Cell**, Cambridge, v. 99, p. 23-33, 1999.

FRANÇA, E. R. **Influência da radiação ultravioleta na infecção hansênica**. 1995. 95 f. Tese (Doutorado)- Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 1995.

GELBER, R. H. et al. Serum antibodies to defined carbohydrate antigens during the course of treated leprosy. **Int. J. Lepr.**, Washington, v. 57, n. 4, p. 744-751, 1989.

GEISSMANN, F. et al. Transforming growth factor beta1, in the presence of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and interleukin 4, induces differentiation of human peripheral blood monocytes into dendritic Langerhans cells. **J. Exp. Med.**, New York, v. 187, p. 961-976, 1998.

GEISSMANN, F. et al. TGF-beta 1 prevents the noncognate maturation of human dendritic Langerhans cells. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 162, p. 4567-4575, 1999.

GIANNINI, S. H. Effects of UVB on infectious diseases. In: WHITE, J. C. (Ed.). **Global atmospheric change and public health**. New York: Elsevier, 1990. p. 33-45.

GILCHREST, B. A.; MURPHY, G.; SOTER, N. A. Effect of chronologic aging and ultraviolet in irradiation on langerhans cells in human epi-dermis. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 79, p. 85-88, 1982.

GIROLOMONI, G. et al. Epidermal Langerhans cells are resistant to the permeabilizing effects of extracellular ATP: in vitro evidence supporting a protective role of membrane ATPase. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 100, p. 282-287, 1993.

GOADE, D. E. Ultraviolet light induces reactivation in a murine model of cutaneous herpes simplex virus-1 infection. **Photochem. Photobiol.**, Lawrence, v. 74, n. 1, p. 108-114, Jun. 2001.

GODAL, T. et al. Characterization of the cellular immune defect in lepromatous leprosy: a specific lack of circulating mycobacterium leprae- reactive lymphocytes. **Clin. Exp. Immunol.**, Oxford, v. 9, p. 821-831, 1971.

GUNN, M. D. et al. A chemokine expressed in lymphoid high endothelial venules promotes the adhesion and chemotaxis of naive T lymphocytes. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, v. 95, p. 258-263, 1998.

GUNN, M. D. et al. Mice lacking expression of secondary lymphoid organ chemokine have defects in lymphocyte homing and dendritic cell localization. **J. Exp. Med.**, New York, v. 189, p. 451-460, 1999.

HAMMEFBERG, C.; DURAISWAMY, N.; COOPER, K. D. Active induction of unresponsiveness (tolerance) to DNFB by in ultraviolet- exposed epidermal cells is dependent upon infiltrating class II MHC CD11 b bright monocytic/macrophagic cells. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 152, p. 4915-4924, 1994.

HART, P. H.; GRIMBALDESTON, M. A.; FINLAY-JONES, J. J. Sunlight, immunosuppression and skin cancer: role of histamine and mast cells. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, Oxford, v. 28, n. 1/2, p. 1-8, Jan./Feb. 2001.

HOLT, P. G. et al. Origin and steady-state turnover of class II MHC-bearing dendritic cells in the epithelium of the conducting airways. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 153, p. 256-261, 1994

HORTON, R.; POVEY, S. The distribution of first lesions in leprosy. **Lepr. Rev.**, London, v. 37, p. 113-114, 1996.

HOWIE, S. E. M. et al. Two phenotypically distinct T cells (Ly1+2- and Ly1-2+) are involved in ultraviolet-B light induced suppression of the efferent DHT response to HSV-1 in vivo. **Immunol.**, Oxford, v. 58, p. 653-658, 1986.

HOWIE, S.; NORVAL, M.; MANGAY, J. Exposure to low- dose ultraviolet radiation suppresses delayed-type hypersensitivity to herpes simplex virus in mice. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 86, p. 125-128, 1996.

JADHAV, R. S. Simplified PCR detection method for nasal mycobacterium leprae. **Int. J. Lepr.**, Washington, v. 69, n. 4, p. 299-307, Dec. 2001.

JAKOB, T. et al. Activation of cutaneous dendritic cells by CpG-containing oligodeoxynucleotides: a role for dendritic cells in the augmentation of Th1 responses by immunostimulatory DNA. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 161, p. 3042-3049, 1998.

JAKOB, T. et al. Bacterial DNA and CpG-containing oligodesoxynucleotides activate cutaneous dendritic cells and induce IL-12 production: implications for the augmentation of Th1 responses. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, Basel, v. 118, p. 457-461, 1999.

JAKOB, T.; BROWN, M. J.; UDEY, M. C. Characterization of E-cadherin-containing junctions involving skin-derived dendritic cells. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 112, p. 102-108, 1999.

JAKOB, T.; SAITOH, A.; UDEY, M. C. E-cadherin-mediated adhesion involving Langerhans cell-like dendritic cells expanded from murine fetal skin. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 159, p. 2693-2701, 1997.

JAKOB, T.; UDEY, M. C. Epidermal Langerhans cells: from neurons to nature's adjuvants. **Adv. Dermatol.**, Chicago, v. 14, p. 209-258, 1999.

JAKOB, T.; UDEY, M. C. Regulation of E-cadherin-mediated adhesion in Langerhans cell-like dendritic cells by inflammatory mediators that mobilize Langerhans cells in vivo. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 160, p. 4067-4073, 1998.

JEANMOUGIN, M.; CIVATTE, J. Dosimétrie du rayonnement ultraviolet solaire: variations journalières et mensuelles à Paris. **Ann. Dermat. Venereol.**, Paris, v. 114, p. 671-676, 1987.

JEEVAN, A. et al. Effect of local ultraviolet radiation on the patogenesis of *Mycobacterium lepraemurium* in mice. **Exp. Dermatol.**, Copenhagen, v. 1, p. 152-160, 1992.

JEEVAN, A. et al. Ultraviolet radiation reduces phagocytosis and intracellular killing of mycobacteria and inhibits nitric oxide production by macrophages in mice. **J. Leukoc. Biol.**, Winston-Salem, v. 57, p. 883-890, 1995.

JENNE, L.; SCHULER, G.; STEINKASSERER, A. Viral vectors for dendritic cell-based immunotherapy. **Trends. Immunol.**, Oxford, v. 22, p. 102-107, 2001.

JOB, C. K.; AYAR, A.; NARAYAN, J. S. Electron microscopic study of hypopigmented lesions in leprosy. **Br. J. Derm.**, Oxford, v. 87, p. 200, 1972.

JONULEIT, H. et al. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. **J. Exp. Med.**, New York, v. 192, p. 1213-1222, 2000.

KARONGA, I. Prevention Trial Group: Controlled trial of single BCG, repeated BCG or combined BCG and killed *M. leprae* vaccine. **Lancet**, London, v. 348, p. 17-23, 1996.

KASAHARA, S. et al. UVB irradiation supresses cytokine production and innate cellular immune function in mice. **Cytokine**, San Diego, v. 14, n. 2, p. 104-111, Apr. 2001.

KATZ, S. I.; TAMAKI, K.; SACHS, D. H. Epidermal Langerhans cells are derived from cells originating in the bone marrow. **Nature**, London, v. 282, p. 324-326, 1979.

KIRCHHEIMER, W. F.; SANCHEZ, R. M.; SHANON, E. J. Effect of specific vaccine on cell-mediated immunity of armadillos against *M. leprae*. **Int. J. Lepr.**, Washington, v. 46, p. 353-356, 1978.

KLEIN, K. L.; LINNEMAN Jr., C. C. Induction of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection by ultraviolet ligth. **Lancet**, London, v. 1, p. 796-797, 1986.

KOBAYASHI, Y. et al. Possible involvement of matrix metalloproteinase-9 in Langerhans cell migration and maturation. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 163, p. 5989-5993, 1999.

KOBAYASHI, Y. Langerhans cells produce type IV collagenase (MMP-9) following epicutaneous stimulation with haptens. **Immunol.**, Oxford, v. 90, p. 496-501, 1997.

KOSZIK, F. et al. Expression of monoclonal antibody HECA-452-defined E-selectin ligands on Langerhans cells in normal and diseased skin. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 102, p. 773-780, 1994.

KRICKER, A. et al. The measurement of constitutional capacity to protect against the effects of solar UV radiation. In Health, solar UV radiation and environmental change. **IARC Technical report**, Lyon, n. 13, p. 104-119, 1993.

KURIMOTO, I.; KITAZAWA, T.; STREILEIN, J. W. Studies of delayed systemic effects of ultraviolet Bradiation (UVR) on the induction of contact hypersensitivity. **Immunol.**, Oxford, v. 99, n. 1, p. 134-140, Jan. 2000.

LAPA, T. M. et al. Vigilância da Hanseníase em Olinda, Brasil, utilizando técnicas de análise espacial. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 5, p. 1153-1162, set./out. 2001.

LARA, C. B. **Leprosy in children**: general considerations; initial and early stages. Geneva: WHO, 1961. (WPR/LEP, 24).

LESSARD, R. J.; WOLFF, K.; WINKELMANN, R. K. The disappearance and regeneration of Langerhans cells following epidermal injury. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 50, p. 171-179, 1968.

LIN, C. L. et al. Dendritic cell chemotaxis and transendothelial migration are induced by distinct chemokines and are regulated on maturation. **Eur. J. Immunol.**, Wienhein, v. 28, p. 4114-4122, 1998.

LOMBARDI, C.; FERREIRA, J. História Natural da Hanseníase. In: LOMBARDI, C. et al. **Hanseníase**: epidemiologia e controle. São Paulo: Imprensa Oficial do Estado, 1990. cap. 1, p. 13-20.

LUTZ, M. B. et al. Culture of bone marrow cells in GM-CSF plus high doses of lipopolysaccharide generates exclusively immature dendritic cells which induce alloantigen-specific CD4 T cell anergy in vitro. **Eur. J. Immunol.**, Wienhein, v. 30, p. 1048-1052, 2000.

MALINA, L. Effect of ultraviolet radiation on the immune system and the effect of exogenous photochemoprotective agents on the ultraviolet... **Cas Lek Cesk.**, Praha, v. 141, n. 11, p. 338-342, Jun. 2002.

MEDZHITOV, R., JANEWAY, C. Innate immunity. **New Engl. J. Med.**, Boston, v. 343, p. 338-444, 2000.

MODLIN, R. L.; REA, T. H. Leprosy: new insight into an ancient disease. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v. 17, n. 1, p. 1-13, 1987.

MURRAY, H. W.; SPITALNY, G. L.; NATHAN, C. F. Activation of mouse peritoneal macrophages in vitro and in vivo by interferon-gamma. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 134, p. 1619-1622, 1985, 1985.

NARAYANAN, E. et al. Arthropod feeding experiments in lepromatous leprosy. **Lepr. Rev.**, London, v. 43, p. 188-193, 1972.

NATH, I. et al. Inhibition of interleukin-2 production by adherent cell factors from lepromatous leprosy patients. **Clin. Exp. Immunol.**, Oxford, v. 58, p. 531-538, 1984.

NEILL, M. A.; KLEBANOFF, S. J.; The effect of phenolic glycolipid-I from mycobacterium leprae on the antimicrobial activity of human macrophages. **J. Exp. Med.**, New York, v. 167, p. 30-42, 1988.

NESTLE, F. O. et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. **Nat. Med.**, New York, v. 4, p. 328-332, 1998.

NGHIEM, D. X. et al. Mechanisms underlying the suppression of established immune response by ultraviolet radiation. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 119, n. 3, p. 600-608, Sep. 2002.

NOORDEEN, S. K. Leprosy. **Maharashtra. Med. J.**, [S.I.], v. 13, p. 133, 1966.

NORDEEN, S. K.; SANSARRICQ, H. Immunization against leprosy: progress and prospects. **Bull. WHO**, Geneva, v. 62, p. 1-6, 1984.

O'DELL, B. L. et al. Diminished immune response in sun-damaged skin. **Arch. Dermatol.**, Chicago, v. 116, p. 559-651, 1980.

ORTIZ, Y., GINER, M. Lucio's leprosy (diffuse lepromatous leprosy) II. Recent advances: clinical and laboratory data. **Dermatologica**, Basel, v. 22, p. 141-163, 1978.

OTANI, T.; MORI, R. The effects of ultraviolet irradiation of the skin on herpes simplex virus infection: alteration in immune function mediated by epidermal cells and in the course of infection. **Arch. Virol.**, Wien, v. 96, p. 1-15, 1987.

OTTENHOFF, T. H. M. DE VRIES, R. R. P. HLA Class II immune response and suppression genes in leprosy. **Int. J. Lepr.**, Washington, v. 55, p. 521-534, 1987.

PETTIT, J. H. S.; PARISH, L. C. **Manual of tropical Dermatology**. New York: Springer Verlag, 1984.

PICKER, L. J. et al. Differential expression of homing-associated adhesion molecules by T cell subsets in man. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 145, p. 3247-3255, 1990.

PRICE, A. A. et al. Integrins are required for Langerhans cell migration from the epidermis. **J. Exp. Med.**, New York, v. 186, p. 1725-1735, 1997.

RANDOLPH, G. J. et al. A physiologic function for p-glycoprotein (MDR-1) during the migration of dendritic cells from skin via afferent lymphatic vessels. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, Washington, v. 95, p. 6924-6929, 1998.

RAVEENDRANATHAN, O.; NAIR, B. K.; SAROJINI, P. A. Epidemiological significance of indeterminate leprosy – a hospital based study. **Indian J. Lepr.**, New Delhi, v. 63, p. 5-11, 1991.

REDDY, K. P.; CHERIAN, A. Relapse in Hansen's Disease and its differential diagnosis with reversal reaction. **Star**, [S.I.], v. 50, p. 8, 1991.

REES, J. W. The microbiology of leprosy. In: _____. **Leprosy: Medicine in the tropics**. [S.I.]: Churchill Livingstone, 1985. p. 44.

RIDLEY, D. S. **Skin Biopsy in leprosy**. 3rd ed. Basle: Ciba Documenta Geigy, 1990.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. **Int. J. Lepr.**, Washington, v. 34, p. 255-273, 1966.

RIEDL, E. et al. Functional involvement of E-cadherin in TGF-beta 1-induced cell cluster formation of in vitro developing human Langerhans-type dendritic cells. **J Immunol.**, Baltimore, v. 165, p. 1381-1386, 2000.

RIFFALT, S. et al. Transient IFN-gamma synthesis in the lymph node draining a dermal site loaded with UV-irradiated herpes simplex virus type I: an NK- and CD3-dependent process regulated by IL-12 but not by IFN-alpha/beta. **J. Gen. Virol.**, London, v. 81, n. 10, p. 2365-2373, Oct. 2000.

ROBBIANI, D. F. et al. The leukotriene C(4) transporter MRP1 regulates CCL19 (MIP-3beta, ELC)-dependent mobilization of dendritic cells to lymph nodes. **Cell**, Cambridge, v. 103, p. 757-768, 2000.

ROBERT, C. et al. Interaction of dendritic cells with skin endothelium: a new perspective on immunosurveillance. **J. Exp. Med.**, New York, v. 189, p. 627-636, 1999.

SAEKI, H. et al. Secondary lymphoid-tissue chemokine (SLC) and CC chemokine receptor 7 (CCR7) participate in the emigration pathway of mature dendritic cells from the skin to regional lymph nodes. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 162, p. 2472-2475, 1999.

SAGEBIEL, R. W. In vivo and in vitro uptake of ferritin by Langerhan cells of the epidermis. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 58, p. 47-54, 1972.

SALLUSTO, F. et al. Rapid and coordinated switch in chemokine receptor expression during dendritic cell maturation. **Eur. J. Immunol.**, Wienhein, v. 28, p. 2760-2769, 1998.

SANTOS, I. B. **Corynebacterium parvum como coadjuvante no tratamento da Hanseníase**. 1998. 80 f. Tese (Doutoramento)- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1998.

SATO, H.; KAMIYA, H. Role of epidermal Langerhans` cells in the induction of protective immunity to *Shistosoma mansoni* in guinea-pigs. **Immunology**, Oxford, v. 84, p. 233-240, 1995.

SATO, K. et al. TGF-beta 1 reciprocally controls chemotaxis of human peripheral blood monocyte-derived dendritic cells via chemokine receptors. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 164, p. 2285-2295, 2000.

SCHULER, G.; STEINMAN, R. M. Dendritic cells as adjuvants for immune-mediated resistance to tumors. **J. Exp. Med.**, New York, v. 186, p. 1183-1187, 1997.

SCHWARZENBERGER, K.; UDEY, M. C. Contact allergens and epidermal proinflammatory cytokines modulate Langerhans cell E-cadherin expression in situ. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 106, p. 553-558, 1996.

SEHGAL, V.N. Leprosy. **Dermatol. Clin.**, Philadelphia, v. 12, n. 4, p. 629-644, 1994.

SHEN, J.; BAO, S.; REEVE, V. E. Modulation of IL-10, IL-12 and IFN-gamma in the epidermis of hairless mice by UVA (320-400nm) and UVB (280-320nm) radiation. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 113, n. 6, p. 1059-1064, Dec. 1999.

SHIBAKI, A. et al. Differential responsiveness of Langerhans cell subsets of varying phenotypic states in normal human epidermis. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 104, p. 42-46, 1995.

SIBLEY, L. D. et al. Mycobacterial lipoarabinomannan inhibits gamma interferon-mediated activation of macrophages. **Infect. Immun.**, Washington, v. 56, p. 1232-1236, 1988.

SIBLEY, L. D.; KRAHENBUHL, J. L. Micobacterium leprae burdened macrophages are refractory to activation by gamma-inteferon. **Infec. Immun.**, Washington, v. 55, p. 446-450, 1987.

SOUZA, E. M. **Estudo comparativo das respostas da pele exposta cronicamente à luz solar e da pele não exposta, de caucasóides não hansênicos ao antígeno de Mitsuda.** Tese (Doutorado)- Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1989.

SPRUANCE, S. L. Pathogenesis of herpes simplex labialis: experimental induction of lesions with UV light. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 22, p. 366-368, 1985.

STINGL, G.; TAMAKI, K.; KATZ, S. I. Origin and function of epidermal Langerhans cells. **Immunol. Rev.**, Copenhagen, v. 53, p. 149-174, 1980.

STREILEIN, J. W. Skin –associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 80, p. 12s-16s, 1983.

STREILEIN, J. W.; ALARD, P.; NIIZEKI, H. A new concept of skin-associated lymphoid tissue (SALT): UVB light impaired cutaneous immunity reveals a prominent role for cutaneous nerves. **Keio J. Med.**, Tokio, v. 48, n. 1, p. 22-77, Mar. 1999.

STREILEIN, J. W.; KURIMOTO, I.; MAMMOLENTI, M. IL-3 production as na in vitro marker of the genetically determined traits of UVB susceptibility and UVB resistance. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 99, p. 74s-76s, 1992.

STRUNK, D. et al. A skin homing molecule defines the Langerhans cell progenitor in human peripheral blood. **J. Exp. Med.**, New York, v. 185, p. 1131-1136, 1997.

TAKEICHI, M. Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. **Ann. Rev. Biochem.**, Palo Alto, v. 59, p. 237-252, 1990.

TANG, A. et al. Adhesion of epidermal Langerhans cells to keratinocytes mediated by E-cadherin. **Nature**, London, v. 361, p. 82-85, 1993.

TANG, A.; UDEY, C. Inhibition of epidermal Langerhans cell function by low dose ultraviolet B radiation. Ultraviolet B radiation selectivity modulates ICAM-1 (CD4+) expression by murine Langerhans cells. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 146, p. 3347-3355, 1991.

TAYLOR, J. R. et al. Interrelationship between ultraviolet light and recurrent herpes simplex infections in man. **J. Dermatol. Sci.**, Limerick, v. 8, p. 224-232, 1994.

TAYLOR, J. R. et al. UVB susceptibility is a risk factor for recurrent herpes labialis. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 100, p. 601, 1993

THURNER, B. et al. Vaccination with mage-3A1 peptide-pulsed mature, monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced stage IV melanoma. **J. Exp. Med.**, New York, v. 190, p. 1669-1678, 1999.

VALERIE, K. et al. Activation of human immunodeficiency virus 1 by DNA damage in human cells. **Nature**, London, v. 333, p. 78-81, 1988.

VASSILEVA, G. et al. The reduced expression of 6Ckine in the plt mouse results from the deletion of one of two 6Ckine genes. **J. Exp. Med.**, New York, v. 190, p. 1183-1188, 1999.

VERMEER, M. et al. Effects of ultraviolet B light on cutaneous immune responses of humans with deeply pigmented skin. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 97, p. 729-734, 1991.

VERMEER, M.; STREILEIN, J. W. Ultraviolet B light-induced alterations in epidermal Langerhans cells are mediated in part by tumor necrosis factor-alpha. **Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.**, Copenhagen, v. 7, p. 258-265, 1990.

WAKHLU, A. et al. Response of Mycobacterium habana vaccine in patients with lepromatous leprosy and their household contacts. **Lepr. Rev.**, London, v. 72, n. 2, p. 179-191, 2001.

WALSH, D. S. Resposta aos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada na Hanseníase Virchowiana e Borderleine Virchowiana. **Southeast Asian. J. Trop. Med. Public. Health.**, Bangkok, v. 30, n. 3, p. 518-526, Sep. 1999.

WANG, B. et al. Depressed Langerhans cell migration and reduced contact hypersensitivity response in mice lacking TNF receptor p75. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 159, p. 6148-6155, 1997.

WANG, B. et al. Enhanced epidermal Langerhans cell migration in IL-10 knockout mice. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 162, p. 277-283, 1999.

WANG, M. et al. Matrix metalloproteinase deficiencies affect contact hypersensitivity: stromelysin-1 deficiency prevents the response and gelatinase B deficiency prolongs the response. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, v. 96, p. 6885-6889, 1999.

WATERS, M. F. R. Leprosy. **BMJ- Brit. Med. J.**, London, v. 283, p. 1321, 1981.

WEISS, J. M. et al. An essential role for CD44 variant isoforms in epidermal Langerhans cell and blood dendritic cell function. **J. Cell. Biol.**, New York, v. 137, p. 1137-1147, 1997.

WHEELER Jr., C. E. Pathogenesis of recurrent herpes simplex infections. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 65, p. 341-346, 1975.

WOLFF, K. The fascinating story that began in 1868. In: SCHULER, G. (Ed.). **Epidermal Langerhans cells**. Boca Raton: CRC Press, 1991. p. 1-22.

WOLLENBERG, A. et al. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 106, p. 446-453, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZACION. **Leprosy Status Report 2001**. Geneva, 2002.

XIMENES, R. A. A. et al. Vigilância de doenças endêmicas em áreas urbanas: a interface entre mapas de setores censitários e indicadores de morbidade. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 53-61, 1999.

YANAGIHARA, S. et al. EBI1/ CCR7 is a new member of dendritic cell chemokine receptor that is up-regulated upon maturation. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 161, p. 3096-3102, 1998.

YASUMOTO, S.; HAYASHI, Y.; AURELIAN, L. Immunity to herpes simplex virus type 2. Suppression of virus-induced immune responses in ultraviolet-B irradiated mice. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 139, p. 2788-2793, 1987.

YODER, L. J. et al. A single skin lesion-na unusual presentation of lepromatous leprosy. **Int. J. Lepr.**, Washington, v. 53, p. 554, 1985.

YONG, D. B. et al. Generation and characterization of monoclonal antibodies to the phenolic glycolipid of *Mycobacterium leprae*. **Infec. Immunol.**, Washington, v. 43, n. 2, p. 103-109, 1984.

YOSHIKAWA, T. et al. Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer humans. **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 95, p. 530-536, 1990.

YOSHIKAWA, T.; KURIMOTO, I.; STREILEIN, J. W. Tumour necrosis factor-alpha mediates ultraviolet light B-enhanced expression of contact hypersensitivity. **Immunology**, Oxford, v. 76, p. 264-271, 1992.

YOSHIKAWA, T.; STREILEIN, J. W. On the genetic basis of the effects of ultraviolet light B on cutaneous immunity. Evidence that polymorphisms at TNF-alpha and Lps loci govern susceptibility. **Immunogenet.**, New York, v. 32, p. 398-405, 1990.

YOUNG, D. B.; BUCHANAN, T. M. A serological test for leprosy with a glycolipid specific for *Mycobacterium leprae*. **Science**, Washington, v. 221, p. 1057-1059, 1983.

ZLOTNIK, A.; MORALES, J., HEDRICK, J. A. Recent advances in chemokines and chemokine receptors. **Crit. Rev. Immunol.**, Boca Raton, v. 19, p. 1-47, 1999.

ZMUDZKA, B.; BEER, J. K. Activation of human immuno-deficiency virus by ultra-violet radiation. **Photochem Photobiol.**, Lawrence, v. 52, p. 1153-1162, 1990