

# Avaliação da concordância entre exames clínicos e laboratoriais no diagnóstico da hanseníase

## Evaluation of the agreement between clinical and laboratorial exams in the diagnosis of leprosy

André Costa Teixeira<sup>1</sup>, Danilo Lemos Cruvinel<sup>1</sup>, Fábio Rodrigues de Roma<sup>1</sup>, Leandro Ferreira Luppino<sup>1</sup>, Luís Henrique Pereira Resende<sup>1</sup>, Theo de Sousa<sup>1</sup>, Samira Bühler- Sékula<sup>2</sup> e Isabela Maria Bernardes Goulart<sup>1\*</sup>

### RESUMO

Este estudo avaliou a concordância entre o diagnóstico clínico e o diagnóstico laboratorial da hanseníase, utilizando os resultados de biópsias dos laboratórios A e B e o teste ML-Flow. A concordância diagnóstica clínico-histopatológica foi de 67,6%. Os laboratórios apresentaram um índice de concordância de 73,7% em relação ao índice bacilosópico, e o laboratório B detectou 25,4% a mais de casos positivos. A maior concordância foi obtida para a forma V, e a menor para a forma I. A maior discrepância diagnóstica ocorreu para a forma DD. A concordância clínico-laboratorial foi de 41,3% para o laboratório A e 54% para o B. O teste ML-Flow reclassificou 10,7% dos pacientes. A classificação espectral é importante para o melhor entendimento da doença e para seu tratamento adequado, mas não é utilizada em centros de saúde, que adotam os critérios simplificados da OMS, que poderiam ser complementados pelo teste ML-Flow. Tal simplificação é inaceitável para os Centros de Referência em assistência, ensino e pesquisa em hanseníase, de modo que é recomendada a padronização pela classificação de Ridley-Jopling.

**Palavras-chaves:** Hanseníase. Índice bacilosópico. ML-Flow. Concordância clínico-laboratorial.

### ABSTRACT

This study examined the correlation between the clinical and laboratory diagnosis of leprosy, using biopsy results from laboratories "A" and "B" and the ML Flow test. Clinical and histopathological diagnoses presented 67.6% agreement. The laboratories showed 73.7% agreement in the bacterial index and laboratory 'B' detected 25.4% more positives. The highest agreement was in the *LL* form and lowest, in the *I* form. The highest diagnostic discrepancy was for the *BB* form. Clinical diagnosis agreement was 41.3% for laboratory 'A' and 54% for 'B'. The ML Flow test reclassified 10.7% of the patients. The spectrum of leprosy classification is important for a clearer understanding of the disease and its proper treatment, but is not used in health services, which use the simplified WHO criteria. This could be complemented by ML Flow testing. Such simplification is unacceptable for Leprosy Reference Centers regarding patient attendance, teaching and research, for which the standardization of the Ridley-Jopling classification is recommended.

**Key-words:** Leprosy. Bacterial index. ML-Flow. Clinical and laboratorial agreement.

A hanseníase é uma doença insidiosa<sup>25</sup>, que afeta inicialmente o Sistema Nervoso Periférico<sup>23</sup>, de modo que os pacientes contrastam em suas manifestações clínicas, imunológicas e patológicas<sup>17</sup>. Devido a aspectos bioepidemiológicos que resultam em diversas manifestações clínicas e complicações<sup>25</sup>, um diagnóstico de certeza da doença, bem como sua correta classificação, são requisitos essenciais para a garantia de um tratamento adequado. Todavia, a detecção do *Mycobacterium leprae* no indivíduo é extremamente difícil, de modo que são

necessários vários critérios clínicos e laboratoriais, devido a ausência de um exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico da doença<sup>2</sup>. Para fins de tratamento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda uma Classificação Operacional (CO), na qual os pacientes são divididos em paucibacilares (PB), quando apresentam um número menor ou igual a 5 lesões cutâneas, e multibacilares (MB), quando apresentam mais de 5 lesões<sup>28</sup>. Contudo, se o exame bacilosópico estiver disponível, os pacientes que apresentarem baciloscopia do esfregaço dérmico positiva são classificados como MB, independente do número de lesões cutâneas. Para uma melhor classificação operacional, alguns estudos têm usado o teste do fluxo lateral do *Mycobacterium leprae* (ML-Flow), que correlaciona a concentração de anti-PGL1 (anticorpo específico contra o *Mycobacterium leprae*) no sangue periférico do paciente com sua carga bacilar<sup>6</sup>. Pacientes soropositivos são classificados como MB, enquanto os soronegativos como PB<sup>4</sup>.

A classificação baseada nos critérios de Ridley e Jopling<sup>32</sup> considera a carga bacilar (medida por exames baciloscópicos de

1. Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. 2. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

Suporte financeiro: FAPEMIG, CNPq, Ministério da Saúde/Brasil.

**Endereço para correspondência:** Dra. Isabela Maria B. Goulart. Departamento de Clínica Médica/Faculdade de Medicina/UFU. Av. Pará 1720, Campus Umuarama, 38400-902 Uberlândia, MG, Brasil.

Tel: 55 34 3216 7872, Fax: 55 34 3218 2349, 55 34 3216 7872.

e-mail: isagoulart@centershop.com.br

biópsias cutâneas e esfregaços dérmicos) e a intensidade da resposta imunológica celular, avaliada pelo resultado do teste intradérmico de Mitsuda. Baseando-se nesses critérios imunopatológicos, os pacientes são divididos em seis categorias clínicas: indeterminada (I), tuberculóide (T), dimorfa-tuberculóide (DT), dimorfa-dimorfa (DD), dimorfa-virchowiana (DV) e virchowiana (V)<sup>32</sup>. O valor de tal classificação não é simplesmente histórico; a aplicação contínua deste sistema é essencial para uma melhor compreensão da doença e o desenvolvimento de uma estratégia eficaz de combate e prevenção<sup>35</sup>.

Embora as classificações sejam importantes para um melhor entendimento da hanseníase, não há uma padronização destas nos Centros de Saúde<sup>38</sup>, nos quais a classificação mais adotada considera os critérios simplificados da OMS.

Devido ao potencial dano neural, com risco de incapacidades, e o estigma da hanseníase em humanos, a correta classificação histopatológica é mandatória para permitir ao médico uma compreensão do espectro da doença e seu prognóstico, favorecendo assim uma conduta terapêutica adequada e o acompanhamento do paciente<sup>7</sup>. Embora a prevalência global da doença tenha diminuído, o número de casos novos diagnosticados permanece estável. Tal paradoxo levanta novas, importantes e interessantes questões, que requererão a aplicação dos melhores métodos científicos para sua explicação<sup>35</sup>.

No fim de 2005, o Brasil apresentou uma taxa de detecção de 2.23/10.000 habitantes e uma prevalência de 1.59/10.000 habitantes, o que representa 91% dos casos da doença no continente americano, constituindo assim um problema de saúde pública, com um coeficiente de prevalência de mais de um caso por 10.000 habitantes<sup>39</sup>.

A confirmação do diagnóstico para uma classificação correta dos pacientes e a determinação do risco de desenvolverem incapacidades são razões importantes para a realização do exame histopatológico. Espera-se que o patologista dê um diagnóstico definitivo; contudo, tal exame apresenta algumas limitações, uma vez que as amostras nem sempre indicam a presença do bacilo em pacientes com sintomatologia característica, levando a controvérsias acerca da eficácia da microscopia na identificação do bacilo em esfregaços em biópsias<sup>18</sup>.

Estudos têm demonstrado que biópsias extraídas de lados opostos da mesma lesão cutânea, e até mesmo de diferentes lesões, não apresentam discrepâncias morfológicas significativas, uma vez que a carga bacilar do indivíduo e sua reatividade imunológica são determinados sistemicamente<sup>9</sup>. Entretanto, há relatos freqüentes de variações interobservadores, o que mostra a necessidade de estudos que as avaliem e proponham sugestões para minimizá-las<sup>5</sup>. Estudos que avaliem a concordância clínico-laboratorial em centros de referências no controle, ensino e pesquisa da doença poderiam definir critérios mais refinados para seu diagnóstico, principalmente pelo fato de a literatura científica conter trabalhos que mostram discrepâncias significativas e de diversas magnitudes<sup>22,38</sup>.

A padronização destes critérios diagnósticos seria importante para a produção de conhecimento relativo a resistência e susceptibilidade da doença e de suas formas clínicas, bem como para uma monitorização terapêutica, melhorando assim seu

controle e contribuindo para a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública.

O propósito deste estudo consiste em avaliar a concordância entre exames clínicos e laboratoriais no diagnóstico da hanseníase no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase, certificado pelo Ministério da Saúde do Brasil, provendo assim dados que permitam definir políticas de saúde pública, recursos diagnósticos padronizados e a otimização de protocolos em centros de referência para o controle da doença.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Casuística

O estudo foi baseado na análise de prontuários médicos, que apresentavam dados clínicos e de exames laboratoriais relativos ao diagnóstico de pacientes com hanseníase atendidos nos últimos 5 anos no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase (CREDESH), Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia (UFU), MG, Brasil.

Os pacientes examinados pelo hansenólogo na primeira consulta recebem uma classificação operacional inicial (CO), de acordo com o número de lesões cutâneas<sup>40</sup>, e uma classificação clínica segundo os critérios de Ridley e Jopling<sup>32</sup>. Para esta classificação, os pacientes são submetidos a exames baciloscópicos de esfregaços dérmicos em 8 sítios (lóbulo auricular direito e esquerdo, joelhos direito e esquerdo, cotovelos direito e esquerdo, além de 2 lesões cutâneas) para a obtenção do índice baciloscópio (IB), e ao teste intradérmico de Mitsuda para a avaliação da resposta imunológica mediada por células. Foram extraídas ainda biópsias de lesões cutâneas para análise histopatológica pela coloração de hematoxilina-eosina (HE) e para a obtenção do Índice Baciloscópio da biópsia pela coloração de Ziehl-Neelsen<sup>3</sup>, a qual foi realizada por 2 laboratórios de referência associados ao CREDESH/UFU, que são referidos neste estudo como "Laboratório A" e "Laboratório B".

Após os resultados dos exames, os pacientes receberam uma classificação final, segundo as formas clínicas baseadas nos critérios de Ridley e Jopling, em I, T, DT, DD, DV ou V<sup>32</sup>.

Para fins de tratamento, a classificação operacional baseada nos critérios da OMS (CO-OMS) foi estabelecida, considerando o número de lesões cutâneas e o resultado da baciloscopia do esfregaço dérmico.

Para a classificação operacional final (CO-final), os resultados da baciloscopia do esfregaço dérmico e do teste ML-Flow foram considerados, da seguinte forma: PB – pacientes com IB e ML-Flow negativos; MB – pacientes com IB e/ou ML-Flow positivos.

### Métodos estatísticos

A concordância diagnóstica clínico-laboratorial foi calculada dividindo-se o número de casos concordantes pelo número total de pacientes. O teste Kappa foi aplicado para avaliar os resultados de concordância. Os valores de Kappa e suas interpretações foram as

seguintes: < 0 (sem concordância), 0,0-0,19 (concordância muito fraca), 0,20-0,39 (concordância fraca), 0,40-0,59 (concordância moderada), 0,60-0,79 (concordância substancial), 0,8 – 1,0 (concordância excelente)<sup>24</sup>.

**RESULTADOS**

Estudos desenvolvidos por outros pesquisadores em diversos países têm avaliado a concordância entre o diagnóstico clínico da hanseníase e a classificação histopatológica, baseada nos critérios de Ridley e Jopling<sup>32</sup>, cujos valores variam de 29,7% a 89,0%, como mostrado na **Tabela 1**<sup>2 13 20 22 23 27 36 37</sup>. O presente estudo encontrou uma concordância geral de 67,6%, similar ao achado em trabalhos prévios<sup>2, 20</sup>.

É importante enfatizar que, neste estudo, um número (N) diferente de pacientes foi envolvido em cada um dos parâmetros analisados.

Quando foi analisada a concordância entre a CO baseada no número de lesões cutâneas, o IB do esfregaço dérmico, e o resultado do teste sorológico ML-Flow, 4,1% (7/173) dos pacientes, que apresentavam um número de lesões cutâneas menor ou igual a 5, apresentavam um IB positivo e 8,1% (14/173) eram soropositivos para o ML-Flow, de modo que foram reclassificados como MB. (**Tabela 2**)

Deve-se ressaltar ainda que 9,8% (17/173) dos pacientes, que apresentavam mais de 5 lesões e foram classificados segundo a CO-OMS como MB, apresentaram ML-Flow negativo e foram reclassificados como PB. Todavia, entre aqueles com mais de 5 lesões cutâneas e classificados como MB, 71,2% (74/104) apresentaram um IB positivo, com concordância moderada (Kappa = 0.5777; P < 0.001) e 83,7% (87/104) apresentaram positividade para o teste ML-Flow, com uma concordância substancial (Kappa = 0.6290; P < 0.001), resultado condizente com a referida CO (**Tabela 2**).

Embora a concordância geral entre a CO-OMS (número de lesões cutâneas + IB do esfregaço dérmico) e a CO final (OMS

**TABELA 1**

Comparação dos índices de concordância entre o diagnóstico clínico e o diagnóstico histopatológico da hanseníase obtido no presente estudo e em estudos anteriores conduzidos por outros pesquisadores. (CREDESH-HC/UFU, 2008).

Forma Clínica	Pesquisadores									
	Sehgal VN et al (1977)	Dubey GK et al (1981)	Jerath VE, Desai SR (1982)	McDougall AC (1987)	Bathia AS et al (1993)	Kumar SK et al (1996)	Singh PA et al (2000)	Kalla G et al (2000)	Vargas-Ocampo R (2004)	Teixeira et al (presente estudo) (2008)
I	—	—	88,8	0,0	36,0	77,8	60,0	—	19,9	33,3
T	30,0	76,9	74,5	30,9	50,0	7,2	52,9	76,7	27,0	75,0
DT	26,3	100,0	64,7	68,4	77,0	57,7	66,7	44,2	—	77,2
DD	66,7	71,7	53,8	16,7	26,0	—	30,8	37,0	—	68,6
DV	42,9	100,0	28,5	37,5	26,0	—	30,8	43,7	—	58,8
V	66,7	93,6	61,5	100,0	91,0	—	90,0	75,6	63,9	92,5
T + DT	49,4	96,6	—	55,8	80,0	60,0	83,0	—	—	93,5
DT + DD+ DV	59,4	100,0	—	59,5	80,0	75,4	83,0	—	52,4	89,0
DV + V	59,4	100,0	—	50,0	93,0	—	65,4	—	—	91,2
Geral	29,7	89,0	68,5	40,4	69,0	51,7	58,6	64,6	42,9	67,6

I: Indeterminado, T: Tuberculóide, DT: Dimorfo tuberculóide, DD: Dimorfo, DV: Dimorfo Virchowiano, V: Virchowiano.

**TABELA 2**

Concordância entre a classificação operacional inicial baseada no número de lesões cutâneas de pacientes com hanseníase e o índice baciloscópico do esfregaço dérmico e o resultado do teste ML-Flow (CREDESH - HC/UFU, 2008).

CO	Índice baciloscópico			ML-Flow		
	negativo	positivo	total	negativo	positivo	total
Lesões (nº)						
PB	62	7	69	55	14	69
≤ 5	(35,8)	(4,1)	(39,9)	(31,8)	(8,1)	(39,9)
	30	74	104	17	87	104
MB	(17,3)	(42,8)	(60,1)	(9,8)	(50,3)	(60,1)
> 5						
Total	92	81	136/173	72	101	142/173
	(53,2)	(46,8)	(78,6)	(41,6)	(58,4)	(82,1)

Kappa MIB = 0.5777 / P < 0.001 / Z = 7.8745

Kappa ML-Flow = 0.6290 / P < 0.001 / Z = 8.2790

CO: classificação operacional, PB: paucibacilares, MB: multibacilares.

+ ML-Flow) tenha sido de 89,3%, o que é considerada excelente (209/234; Kappa = 0,7521/ P < 0,001), foi evidenciado que 6,0% dos pacientes PB (14/234) e 4,7% (11/234) dos MB foram reclassificados como MB e PB, respectivamente, pela CO final, que também considerou o resultado do teste ML-Flow. Desse modo, o teste ML-Flow, separadamente, reclassificou 10,7% (25/234) dos pacientes. (Tabela 3)

A concordância geral entre a CO-OMS, considerando o número de lesões cutâneas e o IB do esfregaço dérmico, e a CO final segundo Ridley e Jopling<sup>32</sup>, para 226 pacientes, foi de 89,8% (203/226). O menor valor foi encontrado para pacientes com a forma clínica DT, com uma variação de 72,5% (29/40) para DT MB a 73,3% (22/30) para DT PB. (Tabela 4)

Para os IBs das biópsias submetidas a análise histopatológica, uma concordância geral de 73,7% (171/232) foi encontrada entre os Laboratórios "A" e "B", com o laboratório "B" confirmando a presença do bacilo em biópsias de lesões cutâneas num grupo de 25,4% (59/232) dos pacientes, nos quais o laboratório "A" não evidenciou positividade para o exame, de modo que a concordância obtida foi moderada (Kappa = 0.5040; P < 0.001) (Tabela 5).

TABELA 3

Classificação Operacional da OMS (número de lesões cutâneas e índice bacilosópico do esfregaço dérmico) versus a classificação operacional final (OMS associada ao teste ML-Flow) (CREDESH - HC/UFU, 2008).

CO-OMS	CO-final		Total nº (%)
	PB nº (%)	MB nº (%)	
	61	14	75
PB	(26,1)	(6,0)	(32,1)
	11	148	159
MB	(4,7)	(63,2)	(67,9)
	72	162	209/234
Total	(30,8)	(69,2)	(89,3)

Kappa = 0.7521 / P < 0.001 / Z = 11.5100. CO: classificação operacional, PB: paucibacilares, MB: multibacilares. CO: classificação operacional.

TABELA 4

Concordância entre a classificação operacional da OMS (número de lesões cutâneas + índice bacilosópico do esfregaço dérmico), a classificação operacional final (OMS + ML-Flow) e a forma clínica final (FC) segundo a classificação de Ridley e Jopling para a hanseníase (CREDESH - HC/UFU, 2008).

CO Final	Forma clínica	CO-OMS		Concordância nº (%)	Total
		PB	MB		
	I	1	—	1/1 (100,0)	1
PB	T	36	3	36/39 (92,3)	39
	DT	22	8	22/30 (73,3)	30
	DT	11	29	29/40 (72,5)	40
MB	DD	1	40	40/41 (97,6)	41
	DV	—	26	26/26 (100,0)	26
	V	—	49	49/49 (100,0)	49
Total		71	155	203/226 (89,8)	226

PB: paucibacilares, MB: multibacilares. CO: classificação operacional.

I: Indeterminado, T: Tuberculóide, DT: Dimorfo tuberculóide, DD: Dimorfo, DV: Dimorfo Virchowiano, V: Virchowiano.

Os diagnósticos histopatológicos de ambos os laboratórios foram concordantes em 50,9% (89/175) dos casos, com maior concordância para a forma V (92,3% - 36/39) e menor concordância para a forma I (28,1% - 9/32). O Laboratório "A" diagnosticou 18,3% (32/175) dos pacientes como I, o que não ocorreu para o laboratório "B", que classificou metade destes pacientes (71,9% - 23/32) como T e dimorfos. O Laboratório "B" diagnosticou 5,7% (10/175) dos casos como I. (Tabela 6)

O Laboratório "B" diagnosticou ainda um grande número de pacientes como T, quando comparado ao laboratório "A", que, por sua vez, classificou 58,7% (27/46) destes pacientes como T/DT (24/46 - 52,2%) ou DT (3/46 - 6,5%). (Tabela 6)

Outra diferença observada foi no diagnóstico da forma clínica DD, que o Laboratório "B" diagnosticou em 14,3% (25/175) dos casos, enquanto o Laboratório "A" diagnosticou em 3,4% (6/175). (Tabela 6)

Dentre os 150 pacientes com hanseníase submetidos a exames histopatológicos, 41,3% (62/150) dos casos no Laboratório "A" e 54% (81/150) no Laboratório "B" apresentaram completa concordância entre o diagnóstico clínico (exame clínico + baciloscopia do esfregaço dérmico + Teste de Mitsuda) e o histopatológico. Dentre os pacientes classificados inicialmente como DT, 31,11% (14/45) e 24,4% (11/45) foram classificados, respectivamente, como T/DT pelo Laboratório "A" e como T pelo Laboratório "B", enquanto para os pacientes DD, 36% (9/25) foram classificados como DV e 28% (7/25) como I pelo laboratório A. O fato de 37,8% (17/45) dos pacientes classificados clinicamente como DT terem sido classificados como T pelo Laboratório "B" explica a baixa concordância para esta forma neste laboratório (Tabela 7)

TABELA 5

Concordância entre os índices bacilosópicos de biópsias de lesões cutâneas obtidas pelos Laboratórios "A" e "B" (CREDESH - HC/UFU, 2008).

IB Laboratório 'A'	IB Laboratório 'B'		Total nº(%)
	Negativo nº(%)	Positivo nº(%)	
Negativo	84 (36,2)	59 (25,4)	143 (61,6)
	2 (0,9)	87 (37,5)	89 (38,4)
Positivo	86 (37,1)	146 (62,9)	171/232 (73,7)

Kappa = 0.5040 / P < 0.001 / Z = 8.663, IB: índice bacilosópico.

**TABELA 6**

Concordância entre os diagnósticos histopatológicos dos laboratórios "A" e "B" (interobservadores), de acordo com a classificação de Ridley e Jopling para pacientes com hanseníase (CREDESH - HC/UFU, 2008).

Laboratório 'A'	Laboratório 'B'								Concordância nº(%)	Total nº
	I	T	T/DT	DT	DD	DV	V	Inc		
I	9	5	3	4	9	1	1	—	9/32 32 (28,1)	19
T	1	14	1	2	1	—	—	—	14/19 (73,7)	
T/DT	—	24	3	4	1	—	—	—	3/32 (9,4)	32
DT	—	3	1	10	—	2	—	—	10/16 (62,5)	16
DD	—	—	—	1	4	—	1	—	4/6 6 (66,7)	29
DV	—	—	—	2	8	12	7	—	12/29 (41,4)	
V	—	—	—	1	1	1	36	—	36/39 (92,3)	39
Inc	—	—	—	—	1	—	—	1	1/2 (50,0)	2
Total	10	46	8	24	25	16	45	1	89/175 (50,9)	175

Inc: inconclusivo, I: indeterminado, T: tTuberculóide, DT: dimorfo tuberculóide, DD: dimorfo, DV: dimorfo virchowiano, V: virchowiano.

**TABELA 7**

Concordância entre o diagnóstico clínico e o diagnóstico histopatológico dos Laboratórios "A" e "B", de acordo com classificação de Ridley e Jopling para pacientes com hanseníase (CREDESH - HC/UFU, 2008).

Diagnóstico Clínico	Laboratório 'A'									Concordância nº(%)	Laboratório 'B'									Concordância nº(%)
	I	T	T/DT	DT	DD	DV	V	Inc	I		T	T/DT	DT	DD	DV	V	Inc			
I	4	—	—	—	—	1	—	—	—	4/5 (80,0)	2	2	—	—	—	1	—	—	2/5 (40,0)	
T	5	10	11	1	—	—	—	—	—	10/27 (37,0)	4	20	1	1	1	—	—	—	20/27 (74,0)	
DT	11	7	14	10	—	3	—	—	—	10/45 (22,2)	4	17	2	14	7	1	—	—	14/45 (31,1)	
DD	7	—	1	2	3	9	2	1	—	3/25 (12,0)	—	1	2	4	9	4	4	1	9/25 (36,0)	
DV	1	—	—	1	1	5	6	1	—	5/15 (33,3)	—	—	—	1	1	7	6	—	7/15 (46,6)	
V	—	—	—	—	—	3	30	—	—	30/33 (90,9)	—	—	—	1	2	1	29	—	29/33 (87,9)	
Total	28	17	26	14	4	21	38	2	—	62/150 (41,3)	10	40	5	21	20	14	39	1	81/150 (54)	

Inc: inconclusivo, I: indeterminado, T: tuberculóide, DT: dimorfo tuberculóide, DD: dimorfo, DV: dimorfo virchowiano, V: virchowiano.

**DISCUSSÃO**

As limitações ao se usar um sistema puramente clínico na classificação de pacientes com hanseníase, sem considerar exames laboratoriais, podem levar a condutas inadequadas no tratamento destes, de modo que alguns podem usar drogas

potencialmente tóxicas desnecessariamente e outros adotarem esquemas terapêuticos ineficazes, expondo a comunidade a uma fonte de infecção e mantendo a transmissão da doença<sup>10 11</sup>.

A classificação correta dos casos de hanseníase constitui uma ferramenta indispensável para o entendimento da doença e de sua evolução nos pacientes. As constantes dificuldades e

controvérsias envolvendo o diagnóstico mostram a importância de buscar critérios mais precisos para este procedimento. Contudo, há poucos estudos que descrevem como os recursos devem ser utilizados corretamente nos centros de saúde<sup>30</sup>.

A concordância entre a classificação clínica e a histopatológica tem sido foco permanente de estudos nos últimos anos<sup>8</sup>. Um estudo prévio demonstrou que é necessário realizar biópsias em todos os pacientes com hanseníase, correlacionando seus resultados ao diagnóstico clínico com o intuito de melhorar a classificação do paciente e seu prognóstico<sup>13</sup>.

Há uma notável padronização nos estudos que avaliam a concordância clínico-laboratorial em diversos países, de modo que eles apresentam concordâncias maiores para as formas espectrais polares (T e V) e menores índices para as formas interpolares (dimorfas). Contudo, os resultados destes estudos não têm sido uniformes, e alguns deles apresentam correlações com amostras reduzidas de pacientes<sup>2</sup>.

A concordância clínico-laboratorial obtida no presente estudo foi de 67,6%, o que indica a importância de um diagnóstico clínico mais elaborado, uma vez que tal resultado foi obtido em um Centro de Referência Nacional em Hanseníase, e tal estratégia deve ser a principal ferramenta para o diagnóstico e a classificação correta dos casos da doença<sup>38</sup>. Devido ao amplo espectro de manifestações clínicas da hanseníase<sup>14 17</sup>, a utilização de critérios histopatológicos e imunológicos pode aumentar tanto a sensibilidade quanto a especificidade dos procedimentos envolvidos no diagnóstico e na correta alocação dos pacientes em diferentes esquemas terapêuticos<sup>9, 27</sup>, além de constituir um requisito essencial a ser adotado pelos Centros de Referência em pesquisa, assistência e ensino da doença<sup>35</sup>.

Em relação à classificação operacional de acordo com o número de lesões, a baciloscopia do esfregaço dérmico alterou o diagnóstico em aproximadamente 5% dos casos, indicando a importância deste exame, considerado pela OMS como *padrão-ouro* para uma classificação mais correta<sup>10</sup>. O teste sorológico ML-Flow reclassificou como PB aproximadamente 10% dos pacientes considerados MB de acordo com o número de lesões. Pacientes classificados como MB, de acordo com a OMS, devem apresentar positividade no ML-Flow, devido à presença de grandes quantidades de anticorpos anti-PGL1, um antígeno específico do *Mycobacterium leprae* no sangue periférico<sup>19</sup>. No presente estudo, a concordância entre a classificação da OMS e a classificação operacional final foi substancial, com um Kappa score de 0,75 ( $P < 0.001$ ). O grau de discordância de aproximadamente 10% indica a importância de exames laboratoriais para o diagnóstico e a classificação da hanseníase, e, nesse caso, principalmente do IB e do ML-Flow. Diversos estudos têm demonstrado que a presença de anticorpos específicos contra o *Mycobacterium leprae*, detectada pelo ML-Flow, é diretamente proporcional à carga bacilar. Os pacientes PB são soronegativos, enquanto os pacientes MB são soropositivos<sup>5 12 34</sup>.

A concordância entre a forma clínica final definida para os pacientes segundo os critérios de Ridley e Jopling e a classificação operacional de acordo com a OMS mostrou um valor considerável (acima de 80%), quando comparado ao resultado de um estudo

prévio<sup>37</sup>. Os pacientes DT apresentaram menor concordância que a observada para as outras formas, provavelmente porque esta forma clínica pode ser tratada tanto como PB quanto por MB, e essa classificação foi definida principalmente pela positividade do IB e do ML-Flow. Uma menor concordância foi encontrada para as formas PB, conforme descrito por outros pesquisadores<sup>10</sup>, a qual pode levar muitos desses indivíduos a serem tratados como MB.

Este estudo revelou importantes diferenças nos resultados dos exames de índice baciloscópico das biópsias cutâneas efetuados pelos 2 laboratórios. O índice de positividade do Laboratório "A" (38,4%) foi inferior aos resultados apresentados na literatura<sup>18</sup>, que demonstraram um valor de 52,1%, que, por sua vez, foi inferior ao índice encontrado pelo Laboratório "B" (62,9%).

Apesar de uma concordância completa entre os 2 laboratórios ser praticamente impossível, uma vez que certas formas clínicas apresentam bacilos muito esparsos para serem detectados pelo microscópio<sup>31</sup>, o notável baixo índice de detecção do Laboratório "A" pode indicar possíveis deficiências nos procedimentos de obtenção de cortes pela coloração de Ziehl-Neelsen e da análise destes. Outros problemas observados pelos patologistas envolvidos no diagnóstico da doença são a subjetividade inerente ao método, o treinamento a que são submetidos, sua experiência e o contexto particular de cada investigação<sup>15</sup>.

Assim, o controle de qualidade em todos os aspectos dos métodos laboratoriais é essencial para a implementação eficaz dos programas de controle da doença<sup>1</sup>.

Na análise da concordância interobservadores, os resultados mostraram um número significativo de casos T/DT diagnosticados pelo Laboratório "A", a maioria dos quais foram classificados como T pelo Laboratório "B", reduzindo significativamente a concordância para esta forma clínica. Esse número de casos dúbios pode evidenciar uma falta de padronização no número de cortes histológicos que deveriam ser realizados e/ou até mesmo na coloração e na análise do material, conforme citado em um estudo prévio<sup>33</sup>.

A grande quantidade de pacientes diagnosticados como I pelo Laboratório "A" pode ser explicada pelo fato de haver dificuldades em observar pequenos granulomas em desenvolvimento, com poucas células epitelióides e/ou de aspecto espumoso, em pacientes que se encontram na transição da forma I para as demais formas clínicas estabelecidas no espectro da doença<sup>16 21 33</sup>.

Por outro lado, o Laboratório "B" diagnosticou um número significativo de pacientes como T, que na verdade eram DT, subestimando o potencial elevado de dano neural e risco de desenvolvimento de incapacidades, bem como a progressão para outras formas clínicas no espectro da doença<sup>7 21 29 33</sup>.

A associação entre o diagnóstico clínico e os resultados dos exames histopatológicos dos laboratórios "A" e "B" mostraram uma maior concordância para este último. O Laboratório "A" apresentou uma concordância significativamente menor, a qual foi quase 45% inferior em relação a estudos prévios<sup>13</sup>.

Para o Laboratório "A", uma concordância baixa foi encontrada para as formas do polo T e do grupo dimorfo,

com menor concordância para as formas DT e DD. Devido à dificuldade em diferenciar as formas T e DT apresentada pelos patologistas, uma vez que elas apresentam reações granulomatosas semelhantes<sup>16</sup>, este laboratório classificou boa parte dos pacientes do pólo T como T/DT (casos dúbios), o que diminuiu consideravelmente a concordância para estas formas clínicas da doença. Outros pesquisadores também encontraram baixos índices de concordância para a forma DT<sup>23</sup>. Deve-se salientar o grande número de pacientes diagnosticados como I pelo Laboratório “A”, o que diminuiu consideravelmente a concordância para as demais formas clínicas. A validação do diagnóstico histológico desta forma clínica é controversa, uma vez que os critérios adotados pelos patologistas não se encontram padronizados<sup>26</sup>.

Para o Laboratório “B”, os índices de concordância foram maiores que os do Laboratório “A”, com valores semelhantes aos de outros pesquisadores<sup>13</sup>, exceto para a formas T (concordância para o Laboratório “B” foi maior) e DT (concordância foi menor). Novamente, deve-se enfatizar a dificuldade para diferenciar histopatologicamente as formas do polo T, e o fato de que a maioria dos pacientes tidos como DT clinicamente foram classificados como T por este laboratório.

Em ambos os laboratórios, a maior contribuição para a concordância geral foi condicionada pela forma V, devido aos aspectos singulares desta forma, tanto no diagnóstico clínico quanto no histopatológico<sup>16 29</sup>. No entanto, baixos índices de concordância foram obtidos para as formas dimorfas, conforme o encontrado por outros pesquisadores<sup>2 13 37</sup>. Pelo fato de a maioria das manifestações da Hanseníase desenvolverem-se vagarosamente e progressivamente, pacientes classificados como DD desenvolvem um aspecto intermediário entre as formas DT e DV.

Neste estudo, conclui-se que, quando analisados comparativamente, os exames e suas classificações apresentaram diferenças em relação a sua eficácia, o que implica na necessidade de uma análise crítica, levando-se em consideração os programas de controle e a realidade das áreas endêmicas, além da padronização da classificação adotada na literatura internacional.

O Comitê de Imunopatologia do 10º Congresso Internacinal de Hanseníase, realizado em Bergen (1973), recomendou o uso da classificação de Ridley e Jopling<sup>32</sup>, com o intuito de estabelecer um nomenclatura geral para uniformizar os critérios diagnósticos e padronizar a pesquisa científica nos diversos países<sup>8</sup>. Deve-se frisar ainda que o uso generalizado desta classificação requer recursos humanos e de infra-estrutura nem sempre disponíveis em nações em desenvolvimento, de modo que a criação de laboratórios de referência que possam ir de encontro às necessidades de diferentes regiões deveria ser uma meta importante no estudo e controle desta doença.

Mesmo que as classificações sejam importantes para um melhor entendimento da doença, com frequência não se encontram padronizadas nos serviços de saúde<sup>38</sup>, os quais, em sua maioria, têm adotado os critérios simplificados propostos pela OMS, que divide os pacientes em apenas 2 grupos, PB e

MB. Contudo, tamanha simplificação desta complexa relação hospedeiro-patógeno é inadequada e inaceitável para os centros de referência em assistência, ensino e pesquisa da Hanseníase<sup>35</sup>. Como educadora e produtora de conhecimento, a Universidade deve ter como referência o diagnóstico e o controle da Hanseníase.

Assim, deve-se ressaltar que a base para a compreensão da Hanseníase é o reconhecimento de que, clinicamente, histologicamente e imunologicamente, a forma V difere da forma DV e a forma DT difere da T. Esse sistema de classificação reconhece a diversidade natural da resposta imune na Hanseníase que tem desafiado a Imunologia por quase meio século. A compreensão completa da base desta diversidade e os mecanismos envolvidos serão necessários antes de a doença ser erradicada<sup>35</sup>.

Desse modo, o presente estudo demonstra que as discrepâncias clínicas e laboratoriais no diagnóstico e na classificação da Hanseníase devem ser estudadas cuidadosamente. A classificação espectral é importante para uma melhor compreensão da doença e para uma adequada terapêutica, mas não é usada em serviços de saúde, que adotam os critérios simplificados da OMS. A classificação apropriada deve ser complementada pelo teste ML-Flow, que reclassificou 10,7% dos pacientes, discriminando o risco de incapacidades. Tal simplificação é inaceitável em Centros de Referência em Hanseníase, de modo que é recomendada a padronização pela classificação de Ridley e Jopling.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à equipe médica do Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase por fornecer os dados clínicos. Agradecimentos especiais a Thiago Dias Santos pela assistência técnica; ao Prof. Dr. Luiz Ricardo Goulart pelas sugestões e revisão do artigo; à Dra. Maria Esther Salles Nogueira, do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL), Bauru – SP, por fornecer o antígeno de Mitsuda; à Netherlands Leprosy Relief (NLR) Association, por fornecer o teste do fluxo lateral do *M leprae* e ao CNPq, FAEP/UEPA e FAPEMIG pelo apoio financeiro para a realização deste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Abraham B, Cariappa A. Inter- and intra-laboratory variation in the reporting of skin smears in leprosy. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 59: 76-81, 1991
2. Bhatia AS, Katoch K, Narayanan RB, Ramu G, Mukherjee A, Lavania RK. Clinical and histopathological correlation in the classification of leprosy. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 61: 433-438, 1993.
3. Bishop JP, Neumann G. The history of the Ziehl-Neelsen stain. *Tubercle* 51: 196-206, 1970.
4. Bühner-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, Klatzer PR, Oskam L. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *Journal Clinical Microbiology* 41: 1991-1995, 2003.
5. Bühner-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, van Ingen W, Klatzer PR. A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-1 of *Mycobacterium leprae*. *The American Journal Tropical Medicine Hygiene* 58: 133-136, 1998.

6. Butlin CR, Soares D, Neupane KD, Failbus SS, Roche PW. IgM anti-phenolic glycolipid-1 antibody measurements from skin-smear sites: correlation with venous antibody levels and bacterial index. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 65: 465-468, 1997.
7. Cabalier MED, Pérez HJ. 22 años de lepra: histopatología. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 53: 17-21, 1995.
8. Caparo AC. Aspectos histológicos de la lepra en diferentes regiones Del Peru. Organización Panamericana de la Salud. p. 22, 1989.
9. Cree IA, Srinivasan T, Krishnan SA, Gardiner CA, Mehta J, Fisher CA, Beck JS. Reproducibility of histology in leprosy lesions. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 56: 296-301, 1988.
10. Crippa ILE, Schettini AP, Pennini SN, Schettini MC, Rebello PFB. Correlação clínico-laboratorial baseada em dados secundários dos casos de hanseníase atendidos no período de 01/2000 a 03/2001 na Fundação Alfredo da Matta, Manaus-AM, Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 79: 547-554, 2004.
11. Croft RP, Smith WC, Nicholls P, Richardus JH. Sensitivity and specificity of methods of classification of leprosy without use of skin-smear examination. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 66: 445-450, 1998.
12. Douglas JT, Worth RM. Field evaluation of an ELISA to detect antibody in leprosy patients and their contacts. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 52: 26-33, 1984.
13. Dubey GK, Joglekar VK, Grover S, Chaubey BS. Correlation of clinical and histopathological studies in classification leprosy. *Leprosy in India* 53: 562-565, 1981.
14. Farshchian M, Kheirandish A. Clinico-pathological study of 12 cases of patients with leprosy admitted to Sina Hospital, Hamadan, Iran, from 1991 to 2000. *International Journal Dermatology* 43: 906-910, 2004.
15. Fine PE, Job CK, Lucas SB, Meyers WM, Pönnighaus JM, Sterne JA. Extent, origin, and implications of observer variation in the histopathological diagnosis of suspected leprosy. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 61: 270-282, 1993.
16. Fleury RN. Patologia e Manifestações viscerais. In: Opromolla DVA, editor. *Noções de hansenologia*. Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, Bauru, p. 63-71, 2000.
17. Goulart IM, Figueiredo F, Coimbra T, Foss NT. Detection of transforming growth factor-beta 1 in dermal lesions of different clinical forms of leprosy. *The American Journal of Pathology* 148: 911-917, 1996.
18. Hardas U, Lele V. Evaluation of fluorescent microscopy for detection of *Mycobacterium leprae*. *Leprosy in India* 53: 273-277, 1981.
19. Ilangumaran S, Shanker Narayan NP, Ramu G, Muthukkaruppan VR. Cellular and humoral immune responses to recombinant 65-kD antigen of *Mycobacterium leprae* in leprosy patients and healthy controls. *Clinical and Experimental Immunology* 96: 79-85, 1994.
20. Jerath VP, Desai SR. Diversities in clinical and histopathological classification of leprosy. *Leprosy in India* 54: 130-134, 1982.
21. Job CK, Baskaran B, Jayakumar J, Aschhoff M. Histopathologic evidence to show that indeterminate leprosy may be a primary lesion of the disease. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 65: 443-449, 1997.
22. Kalla G, Salodkar A, Kachhawa D. Clinical and histopathological correlation in leprosy. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 68: 184-185, 2000.
23. Kumar SK, Rebbly BS, Ratnakar C. Correlation of skin and nerve histopathology in leprosy. *Leprosy Review* 67: 119-125, 1996.
24. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33: 159-174, 1977.
25. Lockwood DN, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bulletin of the World Health Organization* 83: 230-235, 2005.
26. Lombardi C, Cohen S, Leiker DL, Souza JM, Cunha PR, Martelli CM Andrade AL, Zicker F. Agreement between histopathological results in clinically diagnosed cases of indeterminate leprosy in Sao Paulo, Brazil. *Acta Leprologica* 9: 83-88, 1994.
27. McDougall AC, Ponnighaus JM, Fine PE. Histopathological examination of skin biopsies from an epidemiological study of leprosy in northern Malawi. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 55: 88-98, 1987.
28. Normam G, Joseph G, Richard J. Validity of the WHO operational classification and value of other clinical signs in the classification of leprosy. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 72: 278-283, 2004.
29. Opromolla DVA editor. *As incapacidades na hanseníase*. In: *Noções de hansenologia*. Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, Bauru, 2000.
30. Ponnighaus JM, Fine PE, Bliss L. Certainty levels in the diagnosis of leprosy. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 55: 454-462, 1987.
31. Porichha D, Misra AK, Dhariwal AC, Samal RC, Reddy BN. Ambiguities in leprosy histopathology. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 61: 428-432, 1993.
32. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 34: 255-273, 1966.
33. Ridley DS. *Skin biopsy in leprosy*. 3<sup>rd</sup> edition. Basle: Ciba-Geigy. p.63, 1990.
34. Scherer B, Chujor CS, Bernheimer H, Radl J, Haajman JJ, Meecker HC, Sersen G, Levis WR. IgA antibodies against phenolic glycolipid I from *Mycobacterium leprae* in serum of leprosy patients and contacts: subclass distribution and relation to disease activity. *Clinical Immunology and Immunopathology* 53: 202-211, 1989.
35. Scollard MD. Classification of leprosy: a full color spectrum, or black and white? *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 72: 166-168, 2004.
36. Sehgal VN, Rege VL, Reys M. Correlation between clinical and histopathologic classification in leprosy. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 45: 278-280, 1977.
37. Singh PA, Agarwal R, Misra V, Gupta SC, Bajaj AK. Clinico-histopathological concordance in leprosy. *Tropical Doctor* 30: 228-231, 2000.
38. Vargas-Ocampo E. Analysis of 6000 skin biopsies of the national leprosy control program in Mexico. *International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease* 72: 427-436, 2004.
39. World Health Organization (WHO). *American region: leprosy situation at the end of 2005*. World Health Organization; Geneva, 2005.
40. World Health Organization (WHO). *Chemotherapy of leprosy for control programmes*. World Health Organization, Geneva, p. 675, 1982.