

# Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais. Uma abordagem prática\*

## *Contribution to diagnosis and management of reactional states: a practical approach\**

José Augusto da Costa Nery<sup>1</sup>  
Nádia Cristina Duppre<sup>4</sup>

Anna Maria Sales<sup>2</sup>  
Márcia Rodrigues Jardim<sup>5</sup>

Ximena Illarramendi<sup>3</sup>  
Alice Miranda Machado<sup>6</sup>

**Resumo:** O reconhecimento clínico precoce dos episódios reacionais traz grandes benefícios para os pacientes com hanseníase, devido à possibilidade de intervenção terapêutica imediata e adequada, evitando o desenvolvimento de incapacidades que tanto estigmatizam e complicam a doença. Existem três formas de episódios reacionais: os tipos 1 e 2, e a neurite. Esta última pode aparecer isoladamente ou acompanhar as formas anteriores. Em alguns casos só são observadas as manifestações cutâneas e/ou neurológicas das reações, enquanto em outros, alterações sistêmicas podem acrescentar-se ao quadro. O tratamento utilizando a associação de medicamentos antiinflamatórios e imunossuppressores parece ser o mais adequado para evitar as recorrências e os efeitos colaterais.

Palavras-chave: Eritema Nodoso; Diagnóstico; Hanseníase; Neurite

**Abstract:** *The early clinical recognition of reactional states brings great benefits to leprosy patients due to the possibility of appropriate and immediate therapeutic intervention, thus avoiding the development of disabilities that so much stigmatize and complicate the disease. There are three types of reactional episodes: types 1, 2 and neuritis. The latter may occur alone or together with the former forms. In some cases only neurological and/or skin manifestations are observed in the reactions; in others, patients present systemic alterations. The treatment with an association of immunosuppressors and anti-inflammatory drugs seems to be the most effective to avoid recurrences and side effects.*

Keywords: *Diagnosis; Erythema nodosum; Leprosy; Neuritis*

## INTRODUÇÃO

A hanseníase seria uma doença sem grandes repercussões se no curso de sua evolução não ocorressem os episódios reacionais. O objetivo desta revisão é oferecer subsídios teóricos desses episódios para melhor entendimento e manejo, visando assim diminuir a morbidade e as conseqüências clínicas decorrentes.

## CONCEITO

Os estados reacionais são eventos imunoinflamatórios que se expressam, quase sempre, por mani-

festações cutâneas ou neurológicas, podem ser localizados ou sistêmicos, ocorrem em tempos distintos (antes, durante ou após o tratamento específico da hanseníase) e demandam intervenção imediata.

## CLASSIFICAÇÃO

Existem três formas clínicas de episódios reacionais. O primeiro tipo é a reação reversa (RR), que ocorre, principalmente, em pacientes com as formas borderline-tuberculóide (BT), borderline-borderline (BB) e borderline-lepromatosa (BL).<sup>1</sup> Excepcionalmente

<sup>†</sup> Trabalho realizado no Laboratório de Hanseníase – Departamento de Micobacterioses - Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.  
Conflito de interesse declarado: Nenhum.

<sup>1</sup> Pesquisador Associado - Departamento de Micobacterioses/Laboratório de Hanseníase/Instituto Oswaldo Cruz - FIOCRUZ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Mestre em Dermatologia - Departamento de Micobacterioses/Laboratório de Hanseníase/Instituto Oswaldo Cruz - FIOCRUZ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Pesquisador Visitante - Departamento de Micobacterioses/Laboratório de Hanseníase/Instituto Oswaldo Cruz - FIOCRUZ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>4</sup> Doutoranda em Saúde Pública – Escola Nacional de Saúde Pública - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>5</sup> Doutor em Neurologia - Departamento de Micobacterioses/Laboratório de Hanseníase/Instituto Oswaldo Cruz - Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>6</sup> Pesquisadora Associada - Departamento de Micobacterioses/Laboratório de Hanseníase/Instituto Oswaldo Cruz - Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

essa reação pode ser observada na forma lepromatosa-lepromatosa (LL). O segundo tipo é conhecido como eritema nodoso hansênico (ENH) e ocorre em pacientes das formas LL e BL. Pode surgir, ainda, episódio reacional com dor espontânea ou à compressão de tronco nervoso acompanhada ou não de espessamento, sem estar associado a quadro cutâneo da reação tipo 1 ou tipo 2, sendo considerado um terceiro tipo de reação, denominado neurite isolada.<sup>2</sup> Nery et al. encontraram freqüência de 7% de neurite isolada entre 100 pacientes multibacilares (MB) apresentando quadro reacional. A neurite foi mais freqüente naqueles com a forma BB (57,1%) e incluiu 28,6% dos BL e 4,3% dos LL.<sup>3</sup>

### REAÇÃO TIPO 1: REAÇÃO REVERSA

#### Fisiopatologia

O termo reação tipo 1 (RR) é utilizado para o evento que se segue a um desenvolvimento súbito de imunidade celular, considerado um direcionamento transitório do paciente para o pólo tuberculóide, às vezes com teste cutâneo positivo à lepromina e formação de granulomas epitelióides. Sua apresentação pode variar segundo a forma clínica do paciente (Quadro 1). Comumente observa-se reativação das lesões preexistentes ou aparecimento, em áreas anteriormente não comprometidas, de novas lesões, apresentando eritema e infiltração, formando uma placa de superfície lisa, brilhante e de aspecto edemaciado, que pode envolver com descamação de toda a lesão e hiperemia residual. A duração do quadro reacional pode variar de semanas a meses.

Interessante notar que, além do comprometimento cutâneo, pode haver o envolvimento de mucosas e semimucosas; sensação de queimação nas lesões cutâneas, dor nas extremidades ou na face e parestesias, junto com diminuição da sensibilidade e da força muscular.<sup>4,5</sup>

#### Variações clínicas da reação tipo 1

– Pacientes melanodérmicos podem expressar a formação de nódulos (pseudonódulos), localizados principalmente na face, mas também em outras

áreas do tegumento. Essas lesões, às vezes, são erroneamente diagnosticadas como lesões de eritema nodoso.<sup>6</sup>

– Aspectos semelhantes à erisipela e a ulcerações, que após a resolução podem deixar cicatrizes.<sup>7</sup>

– RR macular na qual se observam manchas, ora hipocrômicas, ora eritematosas, algumas vezes com hipersensibilidade local. Esse quadro reacional é comum em pacientes com a forma *borderline* que completaram o tratamento específico.<sup>8</sup>

– Lesões cutâneas com aspecto de pápulas e pequenas placas disseminadas pelo tegumento, mais freqüentes em pacientes MB.

#### Manifestações extracutâneas e alterações laboratoriais

Apesar de acompanharem principalmente os quadros reacionais tipo 2, alguns aspectos de reação tipo 1, em pacientes MB, podem ocorrer com manifestações sistêmicas e alterações laboratoriais significativas. Na avaliação do serviço, dos 42 pacientes com reação tipo 1, 57% apresentaram apenas lesões cutâneas, enquanto 43% registraram manifestações sistêmicas.<sup>9</sup> Edema de extremidades uni ou bilateral, ou de localização pouco usual (região periorbitária), edema de mucosas (nos lábios ou pênis) e, ainda, edema generalizado tipo *anasarca-símile* são referidos.<sup>10</sup> Febre, mal-estar, adinamia, obstrução nasal, dores ósseas, linfadenomegalias e artralgias estão presentes, principalmente, nos pacientes da forma BL.

Na prática clínica, alguns parâmetros de atividade imunológica podem ser avaliados nos pacientes com RR – níveis elevados de neopterinina,  $\beta$ 2-microglobulina, adenosinadeaminase (ADA), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e seus receptores, durante os episódios de reação reversa, assim como regressão dos níveis após o tratamento com corticóides.<sup>11</sup>

#### Quadro histopatológico

A RR caracteriza-se, histologicamente, pelo aparecimento de granulomas formados por abundantes células epitelióides e por células gigantes bi

QUADRO 1: Aspectos clínicos diferenciais da RR em pacientes com hanseníase MB e PB

	RR-PB	RR-MB
Placas	Bem delimitadas	Mal delimitadas
Comprometimento neural	Agudo Localizado	Subagudo ou crônico Disseminado
Comprometimento sistêmico	Não	Sim
Edema de extremidades	Unilateralmente, localizado	Bilateralmente, difuso

RR = reação reversa, MB = multibacilar, PB = paucibacilar

ou multinucleadas, raramente do tipo Langhans. Esses granulomas são acompanhados de espessamento da epiderme na maior parte dos casos, de edema dérmico moderado e de quantidade variável de linfócitos desenhando um halo linfocitário em torno dos granulomas. Os filetes nervosos dérmicos, quase sempre visíveis nas biópsias, exibem poucas alterações morfológicas quando se trata de lesão recente e estão sempre circundados e comprimidos pelos granulomas e pelo edema. Esse sinal histológico é compatível com os sintomas hiperestésicos das lesões de RR e com as neurites que acompanham esses casos. A quantidade de bacilos varia de acordo com a forma clínica inicial e com o tempo de tratamento. Quando presentes, os bacilos estão granulosos ou fragmentados, e é comum a presença de plasmócitos nos infiltrados inflamatórios perivascularares. O extravasamento de hemácias também de intensidade muito variável não é incomum.

## REAÇÃO TIPO 2

### Fisiopatologia

Ainda que a reação do tipo 2 seja habitualmente descrita como uma reação mediada por imunocomplexos, alguns autores demonstraram aumento transitório da imunidade celular durante esses episódios evidenciado pela elevação dos níveis séricos de TNF- $\alpha$  e interleucina 1 (IL-1).<sup>12</sup> Esse tipo de reação tem sido considerado sinônimo de eritema nodoso, porém muitas vezes esse quadro reacional manifesta-se apenas por alterações sistêmicas, sem, contudo, apresentar o quadro cutâneo clássico de eritema nodoso.<sup>13</sup> Às vezes as lesões cutâneas são do tipo eritema multiforme (EM), acompanhadas ou não de neurite.

### Eritema nodoso hansênico

Clinicamente caracteriza-se pelo aparecimento súbito de nódulos inflamatórios, dérmicos ou subcutâneos, eritematosos, com calor local, móveis à palpação, que freqüentemente são dolorosos, às vezes podem evoluir com formação de vesículas, bolhas e ulcerações.<sup>14</sup> As lesões cutâneas nem sempre são representadas pelos nódulos típicos, podendo assumir outros aspectos.<sup>15</sup> Ocasionalmente aparecem lesões endurecidas à palpação (plastrões), localizadas nas regiões posteriores dos membros inferiores e superiores (paniculite). Os nódulos surgem na pele aparentemente normal, algumas vezes podem margear as lesões preexistentes, sendo a face e as extremidades mais comumente envolvidas, e usualmente são de ocorrência bilateral e simétrica. Não acometem o couro cabeludo, axila, região inguinocrural perineo,

mucosas e semimucosas. Duram de oito a 10 dias até poucas semanas.<sup>16</sup> Vieira<sup>17</sup> relatou ter encontrado quadro de EN com duração superior a seis meses. As áreas hipercrômicas deixadas pela involução do quadro de EN são denominadas lesões contusiformes.

### Eritema multiforme hansênico (EM)

Os pacientes podem apresentar lesões tipo máculas e placas, de coloração eritemato-purpúrica, com desenvolvimento de vesículas e bolhas que podem romper e formar lesões ulceradas,<sup>18</sup> que, devido à coalescência, podem ter aspecto policíclico. A lesão típica é o herpes íris de Bateman, que se traduz por bolha que ocupa o centro da lesão circundada por placas dispostas em círculos concêntricos.<sup>19</sup> Na involução há surgimento de descamação fina, assumindo aspecto de "colarete" na superfície da lesão, o que pode facilitar o diagnóstico diferencial entre os demais quadros reacionais. Em países endêmicos, diante de quadros de eritema multiforme de etiologia desconhecida e refratários a tratamentos convencionais, deve ser sempre aventada a hipótese de hansêniase, e a solicitação de baciloscopia se faz necessária.

O quadro de EM, se não cuidadosamente avaliado, pode ser confundido com RR, principalmente na forma BL. A ocorrência de EM foi de aproximadamente 8% quando comparado com outros tipos de reação.<sup>20</sup> Vieira e colaboradores observaram que as reações tipo EM são de longa duração e há necessidade da associação de corticoterapia com outras medicações, como a pentoxifilina e/ou a talidomida para controle terapêutico mais adequado.<sup>17</sup> A concomitância de lesões tipo EM e EN ocorreu em torno de 15% dos pacientes multibacilares acompanhados pelos autores. Outras formas menos freqüentes de reação tipo 2 são o fenômeno de Lúcio<sup>21</sup> e a doença autoagressiva hansênica.<sup>22</sup>

### Quadro histopatológico

A lesão tipo EN se caracteriza como vascularite da derme e, principalmente, da hipoderme, acometendo capilares, veias e artérias.<sup>23</sup> Esses vasos exibem edema pronunciado das células endoteliais e da parede vascular, infiltração da parede por células inflamatórias mononucleares, duplicação e espessamento da camada elástica, dilatação da luz, congestão e angiogênese. Raramente, pode-se observar presença de oclusão da luz por material eosinofílico. As lesões nodulares típicas apresentam também alterações da epiderme e da derme, como: hiperplasia epitelial, grande influxo dérmico de linfócitos e leucócitos polimorfonucleares, além de hiperplasia do colágeno na derme profunda e septos interlobulares da hipoderme.

derme. A presença de bacilos, que se apresentam fragmentados ou sob a forma de poeira bacilar, é uma constante na reação tipo 2, também variando em quantidade de acordo com o tempo de doença e de tratamento específico.<sup>20</sup>

O EM caracteriza-se por edema intenso da derme superficial, que pode evoluir para formação de bolhas subepidérmicas, freqüentemente acompanhada também de edema das camadas profundas da epiderme, às vezes com necrose de células isoladas. As alterações da derme e de vasos sanguíneos são semelhantes às do quadro reacional tipo EN, porém mais intensas e situadas em torno dos vasos da derme superficial. A hipoderme pode estar completamente poupada ou exibir também a hipodermite típica do EN, mas em menor intensidade. Como já mencionado, os bacilos estão sempre presentes e têm aspecto granuloso ou fragmentado.<sup>20</sup>

#### Manifestações extracutâneas e alterações laboratoriais

O quadro sistêmico da reação tipo 2 pode caracterizar-se pela presença de febre intermitente vespertina, geralmente moderada, podendo alcançar 39o ou 40°C.<sup>24</sup> A perda de peso é marcante, levando, em alguns pacientes, ao diagnóstico diferencial com infecção por HIV. Essa perda de peso pode estar associada ao nível sérico elevado de TNF- $\alpha$ , chegando à caquexia. Quanto à linfadenomegalia, dado clínico importante para diferenciação com outras doenças que se manifestam com esse achado é o fato de, na hanseníase, não haver fistulização ganglionar. O comprometimento de glândulas, em particular as parótidas, já foi observado, como também *cor pulmonale* subagudo, proveniente de embolia pulmonar recorrente, concomitante à tromboflebite localizada no membro inferior, com paniculite profunda, edema e eritema nodoso recorrente.<sup>25</sup> Observou-se também, a presença de atrito pericárdico à ausculta cardíaca de um paciente, durante o curso da reação tipo 2. Os episódios reacionais podem apresentar-se como poliartrites agudas ou crônicas.<sup>26-29</sup> No exame radiológico das extremidades nesses pacientes são observadas erosões e subluxações,<sup>26</sup> assim como pseudocistos nas falanges e colapso e escavação das superfícies articulares.<sup>3</sup>

As manifestações sistêmicas podem preceder o aparecimento das lesões cutâneas, levando a dificuldades no diagnóstico.<sup>31</sup> Em estudo envolvendo 43 pacientes com hanseníase MB do nosso ambulatório, que desenvolveram reação tipo 2, 23% apresentaram somente nódulos cutâneos típicos de EN, enquanto, em 77% dos pacientes, as lesões cutâneas estavam associadas a manifestações sistêmicas.

Devido ao extenso acometimento sistêmico é necessário acompanhamento laboratorial dos pacientes com reação tipo 2. No hemograma, pode-se observar leucocitose importante, em torno de 30.000/mm<sup>3</sup>, às vezes até configurando uma reação leucemóide. A neutrofilia invariavelmente acompanha os quadros de leucocitose. Pode haver, ainda, desvio para a esquerda, caracterizando, no conjunto, um hemograma típico de septicemia. Observa-se às vezes queda abrupta do hematócrito; trombocitose.

Alterações significativas do sedimento urinário, geralmente interpretadas como quadro laboratorial de nefrite ou infecção do trato urinário, são também observadas, com presença de proteinúria, hematúria e piócitos.<sup>32</sup> Entretanto, na cultura e no antibiograma, não há crescimento de germes patogênicos. Interessante atentar para o fato de que pacientes com essas alterações foram tratados no serviço apenas com talidomida na dosagem de 300mg/dia, durante sete dias, apesar da sugestão de outros profissionais para introdução de antibioticoterapia, e que normalizaram seus exames entre 36-48 horas, após a introdução da droga.

#### NEURITE

Denomina-se neurite o aparecimento de dor espontânea ou à compressão de troncos nervosos periféricos, acompanhados, ou não, de edema localizado e de comprometimento da função neurológica. O dano primário ao nervo, a neurite, provoca alterações das funções sensitivas, motoras e autonômicas. Essas alterações predispõem ao dano secundário, decorrente de trauma, pressão anormal e infecções.<sup>33</sup> As neurites, assim como os outros tipos de reação, são produto da liberação de enorme quantidade de mediadores imunológicos, devido à ativação transitória da resposta imune celular. A dor nociceptiva, desencadeada por injúria dos tecidos e ativação de receptores sensitivos no local do tecido lesado,<sup>34</sup> é sintoma comum das neurites devido ao encarceramento do nervo inflamado ou edemaciado no túnel osteofibroso.<sup>35</sup> Esse tipo de dor, geralmente reversível, pode ser aliviado pelo uso de esteróides ou antiinflamatórios não hormonais.<sup>36</sup>

Cabe ressaltar que pode se observar também o comprometimento da função nervosa na ausência de dor, detectado no exame seqüencial do paciente.<sup>37</sup> Esse tipo de comprometimento insidioso e sem dor tem sido denominado neurite silenciosa.<sup>38</sup> Para o diagnóstico dessa forma assintomática de neurite a avaliação neurofisiológica é muito útil.

Para efeito de classificação, denomina-se neurite isolada a reação que se apresenta com sintomas ou sinais neurais sem manifestações cutâneas de RR ou EN durante todo o acompanhamento (tanto durante

quanto após o tratamento). Pimentel,<sup>39</sup> avaliando 103 pacientes portadores de hanseníase MB, com o objetivo de estudar o papel das neurites na indução e agravamento das incapacidades físicas, observou que os episódios de neurite franca ocorreram, principalmente, associados aos quadros de EN (55,3%) quando comparados aos pacientes com RR (33,3%), embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Saunderson et al.<sup>40</sup> classificaram os episódios de neurite de acordo com a evolução clínica em a) neuropatia aguda: espessamento do nervo e/ou novo comprometimento da função neural de menos de seis meses de duração associado ou não a sintomas de reação (RR ou EN); b) neuropatia silenciosa: novo comprometimento da função nervosa acompanhando ou não sintomas de reação (RR ou EN) ou espessamento do nervo; c) neuropatia recorrente: um episódio subsequente de neuropatia aguda pelo menos três meses após a interrupção do esteróide durante o período no qual nenhum sinal ou sintoma de neuropatia aguda foi evidenciado; d) neuropatia crônica: sinais de neuropatia ativa (dor neural ou espessamento ou novo comprometimento da função neural) dentro dos três meses de interrupção do esteróide.

Deve-se diferenciar a dor de neurite de outra modalidade de dor, chamada de dor neuropática, definida como resultante de doença ou dano no sistema nervoso central ou periférico, que geralmente indica anormalidade permanente do nervo.<sup>36</sup> As síndromes de dor neuropática representam condições que têm um fenômeno clínico comum, por exemplo, a dor espontânea em queimação, diferentes tipos de alodínea ou dor tipo choque. É importante o reconhecimento desse tipo de dor nos pacientes com hanseníase, pois a dor neuropática não responde aos antiinflamatórios hormonais nem aos não hormonais. Os antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, opióides ou a utilização de lidocaína tópica têm-se mostrado eficazes no tratamento desse tipo de dor.

## OUTROS TIPOS DE REAÇÕES

**Reação mista:** os pacientes que apresentam, simultaneamente ou não, episódios de reação tipo 1 e tipo 2, independente do período de acompanhamento, estão incluídos nesse tipo de reação. Ocorre principalmente nas formas BL. Essa apresentação tem sido motivo de pesquisa no Instituto Oswaldo Cruz, e sua frequência fica em torno de 8,8% quando comparada com os outros tipos reacionais nos grupos de pacientes multibacilares.<sup>41,42</sup>

**Reação atípica:** caracteriza-se por ser quadro clínico incomum que não preenche os critérios para

reação descritos na literatura, porém responde satisfatoriamente às medicações anti-reacionais. Entre as formas atípicas temos quadros isolados de comprometimento importante da parótida, artrite, adenomegalias volumosas, emagrecimento importante, comprometimento respiratório agudo, dor lombar, orquite e edema anasarca-*simile*, além do próprio comprometimento cutâneo, que pode apresentar lesões outras que não as clássicas, dificultando o diagnóstico.

## Pródromos

São sintomas e sinais que podem preceder o aparecimento dos quadros cutâneos clássicos das reações, como, por exemplo, prurido cutâneo generalizado que pode manifestar-se como queixa de hiperestesia e preceder em semanas o quadro cutâneo da reação tipo 1, além de hiperestesia palmo-plantar e/ou de pavilhões auriculares. Pode haver também o surgimento de edema de extremidades de localização unilateral. A reação tipo 2 pode ser precedida de adenomegalia, mal-estar geral, edema de extremidades, geralmente bilateral, febre e obstrução nasal.

## ASPECTOS OPERACIONAIS

### Momento do aparecimento do quadro reacional

Os episódios de RR ocorrem principalmente nos seis primeiros meses de tratamento PQT nos pacientes BT e BB; intervalos mais longos são vistos nos pacientes BL.<sup>5</sup> Entretanto, pode haver aparecimento de episódio reacional como sintoma de apresentação inicial e, mais comumente, após o tratamento.<sup>43,44</sup> Em relação à reação tipo 2, essa impressão está ficando mais clara e mostra que sua distribuição se encontra em todas as etapas da PQT e após a alta.<sup>45,46</sup> Nery<sup>9</sup> observou que 57% dos pacientes com EN desencadearam reação no primeiro ano, e 20% já estavam em reação no momento do diagnóstico clínico inicial. Também foi observado que a neurite isolada prevalece nos primeiros 12 meses de tratamento.

Para uniformizar o registro desse momento, utiliza-se, durante o tratamento, a dose de PQT em que o paciente se encontra no momento da reação. O episódio apresentado após o término do tratamento passa a ser registrado por mês, acrescentado da data de ocorrência.

### Número de episódios

Em geral, considera-se pertencente a um só episódio o fato de paciente, que permanecia sem quadro clínico de reação, porém mantendo dose baixa de tratamento anti-reacional, apresentar lesão cutânea, neural ou sistêmica. Considerar-se-á novo episódio

reacional, tanto para reação tipo 1, tipo 2 ou neurite isolada, o ressurgimento de sintomas e sinais característico desses quadros três meses depois de encerrado o tratamento do quadro anterior.<sup>47</sup> Só se considera o paciente de alta em relação às reações quando ele não apresenta mais o quadro clínico dermatológico, neurológico e/ou sistêmico, nem tratamento específico para reação.

### Gravidade e complicações

Episódios reacionais podem ser divididos em maiores (M) quando houver comprometimento de outros órgãos além do tegumento ou quando estiverem presentes sintomas sistêmicos como febre, artralgias, mialgia, perda de peso, epidídimo-orquite, iridociclite, neurite, entre outros, e menores (m) quando o pacientes apresentar apenas lesões cutâneas.

De forma similar a outras doenças inflamatórias crônicas, durante a reação existe desregulação das respostas imune e inflamatória que induzem destruição óssea. Nas extremidades de pacientes em reação observa-se desmineralização justarticular<sup>48</sup> ou generalizada.<sup>49</sup> O envolvimento ósseo com periostite, especialmente na tíbia, já foi relatado e clinicamente apresenta-se como dor à percussão local.<sup>50</sup> Alguns autores sugerem que a osteoporose produzida nos episódios reacionais tem como base um componente inflamatório ou neurovascular.<sup>51</sup> Fatores endócrinos, como o hipogonadismo<sup>52</sup> e o uso prolongado de corticóides, também têm sido propostos como causa de osteoporose na Hanseníase.<sup>53</sup>

A maioria dos episódios reacionais pode ser monitorada ambulatorialmente, embora alguns pacientes necessitem de internação. São consideradas indicações de internação quadros ulcerados extensos; manifestações sistêmicas graves; necessidade de investigação clínica e laboratorial; necessidade do uso da pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa.

### TRATAMENTO

O tratamento dos quadros reacionais hanseníacos deve seguir os protocolos já preconizados pelo Ministério da Saúde.<sup>54</sup> Resumidamente, para o tratamento da reação tipo 1, está indicado o uso de corticosteróide na dose de 1mg/kg/dia, até melhora do quadro, com redução gradual da dose. Para o tratamento da reação tipo 2, o Ministério da Saúde indica o uso da talidomida, nas doses de 100 a 300mg/dia, até remissão completa do quadro, opção, porém, estritamente proibida para mulheres em idade fértil, devido a seus efeitos teratogênicos. A alternativa nesses casos, bem como nos de EN

acompanhados de neurite, edema de mãos e pés, irite, iridociclite ou orquite, ou sempre que a talidomida estiver contra-indicada,<sup>55</sup> é o uso do corticosteroide.

Nos casos de EN crônico ou que não estejam respondendo satisfatoriamente ao corticóide e nos pacientes que apresentam risco alto para seu uso, pode ser utilizada a clofazimina, na dosagem de 300mg por dia, por não mais de 90 dias, associada à corticoterapia.

A pentoxifilina tem sido utilizada nas reações tipo 2, induzindo melhora importante dos sintomas sistêmicos em período de duas semanas, e após um período maior mostrou redução também das lesões nodulares, com a grande vantagem de não ter efeitos teratogênicos, podendo ser usada sem restrições em mulheres. A dose preconizada é de 400mg de oito em oito horas, associada à prednisona. Com a melhora do quadro, em geral após 30 dias, deve-se retirar gradualmente a prednisona, mantendo-se a pentoxifilina durante dois ou três meses. A associação de prednisona para as duas drogas referidas deve estar na dose de 0,5mg/kg/dia.<sup>56</sup> No Instituto Oswaldo Cruz, a pentoxifilina foi utilizada como droga única no tratamento da reação tipo 2 com bons resultados.<sup>57</sup>

A azatioprina tem sido utilizada como tentativa de evitar o uso de corticóide ou para aumentar seu efeito imunossupressor, na dose de 150mg/dia (50mg 3 vezes ao dia), via oral, pelo período máximo de seis meses. O paciente deve ser acompanhado mensalmente, realizando hemograma e bioquímica sanguínea bimestralmente. Caso surja efeito indesejável, suspende-se antes do prazo previsto. Com o uso da azatioprina, alguns pacientes têm permanecido com doses baixas de corticóide, sem aparecimento de lesões cutâneas e neurais.<sup>58</sup>

A metilprednisolona endovenosa (MPEV) ou pulsoterapia tem sido utilizada com o intuito de facilitar a retirada da dose oral total de corticóide necessário para controle dos episódios reacionais, diminuindo a incidência de efeitos colaterais e o período de morbidade. Indicações de seu uso: reação reversa, eritema nodoso e eritema multiforme exuberante e de difícil controle terapêutico, casos de neurite aguda ou recorrente e que já foram submetidos a esquema prolongado de corticoterapia via oral. Posologia: 1g de MPEV em dose única durante três dias na primeira semana, seguido de 1g em dose única semanal por quatro semanas consecutivas. A seguir, 1g mensal durante quatro meses consecutivos. Entre os pulsos utiliza-se 0,5mg/kg/dia prednisona, com redução progressiva da dose, sempre observando os mesmos cuidados para uso crônico de corticóide.<sup>59</sup>

**QUADRO 2:** Diferenças entre reações tipos 1 e 2

<b>Reação</b>	<b>Tipo I</b>	<b>Tipo 2</b>
Aparecimento mais freqüente	Nos primeiros seis a 12 meses de PQT	Após 12 meses de PQT
Formas clínicas	BT, BB, BL e LL	BL e LL
Apresentação habitual	Quadro monomórfico: placas eritematosas, de vários tamanhos e formas, descamação da lesão inteira	Quadro polimórfico: nódulos, placas, pápulas, vesículas, bolhas e ulceração, descamação fina de parte da lesão
Localização	Tronco e membros – lesões mais localizadas	Face e membros – lesões mais disseminadas
Pródromos	Hiperestesia cutânea, palmoplantar e pavilhões auriculares, edema, geralmente unilateral	Febre, artralgia, mialgia, mal-estar geral, edema, geralmente bilateral, adenomegalia e obstrução nasal
Formas clínicas atípicas	RR macular, pseudonódulos, edema anasarca- <i>simile</i>	Parotidite inflamatória, orquite, adenomegalia volumosa, e agrecimento importante
Alterações sistêmicas	Somente em pacientes MB	Sim
Mecanismo envolvido	Reativação da resposta imunocelular	Reativação resposta imune humoral e imunocelular, aumento produção TNF- $\alpha$
Histopatologia	Granuloma epitelióide	Infiltração de células inflamatórias mono e polimorfonucleares, vasculite
Alterações laboratoriais	Somente em pacientes MB	Sim
Tratamento	Prednisona: 1mg/kg peso/dia	Talidomida: 100-300mg/dia Mulheres em idade fértil: Prednisona: 1mg/kg peso/dia Pentoxifilina: 1.200mg/dia

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vista a importância do manejo correto dos episódios reacionais para evitar maiores complicações e seqüelas da doença, se faz mister ressaltar algumas diferenças entre os tipos e suas formas de apresentação (Quadro 2), além dos cuidados desejáveis com o

tratamento específico para evitar a iatrogenia. A combinação de drogas anti-reacionais com diferentes mecanismos de ação pode ser de grande valor clínico, na tentativa de aumentar o efeito antiinflamatório com doses menores, assim como menor tempo de tratamento dos episódios reacionais. □

## REFERÊNCIAS

1. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. *Int J Lepr.* 1966;34:255-73.
2. Lienhardt C, Fine PEM. Type 1 reaction neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation? *Lepr Rev.* 1994;65:9-33.
3. Nery JAC, Vieira LMM, Matos HJ, Gallo MEN, Sarno EN. Reactional states in multibacillary disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1998;40:363-70.
4. Rose P, Waters MFR. Reversal reactions in leprosy and their management. *Lepr Rev.* 1991;62:113-21.
5. Naafs B. Leprosy reactions. *New Knowledge. Trop Geogr Med.* 1994;46:80-4.
6. Nery JAC, Garcia CC, Wanzeller SHO, Sales AM, Gallo MEN, Vieira LMM. Características clínico-histopatológicas dos estados reacionais na Hanseníase em pacientes submetidos à poliquimioterapia (PQT). *An Bras Dermatol.* 1999;74:1-7.
7. Rea TH. An overview of reactional states in Hansen's. *Disease Star.* 1989;49:1-6.
8. Oliveira MLW, Gomes MK, Pimentel MIF, Castro MCR. Reação reversa macular pós-alta de poliquimioterapia multibacilar. *Hansenol Int.* 1996;21:46-51.
9. Nery JAC. Reação na Hanseníase: uma descrição epidemiológica [tese]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 1995. p. 129.
10. Valentini A, Nery JAC, Sales AM, Vieira LMM, Sarno EN. Edema in leprosy: clinical and therapeutic aspects. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999;32:131-8.
11. Sales AM. Parâmetros séricos de reatividade imunológica na reação reversa [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1999. p.109.
12. Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JAC. Serum levels of tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 beta during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol.* 1991;84:103-8.
13. Guerra JG, Penna GO, Castro LCM, Martelli CMT, Stefani MMA. Eritema nodoso hansênico: atualização clínica e terapêutica. *An Bras Dermatol.* 2002;77:389-410.
14. Lockwood DNJ. The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. *Lepr Rev.* 1996;67:253-9.
15. Vieira LMM, Nery JAC, Duppre NC, Malta AM, Sarno EM. Alguns aspectos clínicos da Reação Tipo 2 em pacientes lepromatosos submetidos a poliquimioterapia. *An Bras Dermatol.* 1993;68:383-9.
16. Browne SG. Erythema nodosum in leprosy. *J Chronic Dis.* 1963;16:23-30.
17. Vieira LMM. Erythema nodosum leprosum: alguns aspectos clínicos e imunológicos [tese]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 1991. p. 163.
18. Talhari S, Garrido Neves R. Tratamento. In: *Dermatologia Tropical – Hanseníase.* 3 ed. Manaus: Gráfica Tropical; 1997. p.167.
19. Garcia-Afonso MCZ. Lesões reacionais tipo eritema multiforme na hanseníase [monografia]. Rio de Janeiro: Instituto Carlos Chagas; 1999. p.79.
20. Miranda MA, Valentin V, Nery JAC, Sarno EN. Parâmetros clínicos e morfológicos do eritema multiforme na hanseníase. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33(Suppl 1):S101-2.
21. Latapi F, Zamora AC. The "spotted" leprosy of Lucio. An introduction to its clinical and histopathological study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1948;16:421-9.
22. Azulay RD, Azulay DR. Micobacterioses. In: *Dermatologia.* 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p.174-89.
23. Ridley DS. Reactions in leprosy. *Int J Lepr.* 1969;47:77-81.
24. Cochrane RG. Reactions in leprosy. In: Cochrane RG, editor. *Leprosy in theory and practice.* Toronto: John Wrights & Sons; 1959. p.177-87.
25. Nery JAC, Malta AM, Duppre NC, Gallo MEN, Sarno EN. Letters to the editor. Cor pulmonale acute and recurrent erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev.* 1993;64:21-8.
26. Kuntz JL, Meyer R, Vautravers PH, Kieffer D, Asch L. Polyarthrites au cours de la lèpre. *Sem Hop Paris.* 1979;55:1889-92.
27. Atkin SL, El-Ghobarey A, Kamel M, Owen JP, Dick WC. Clinical and laboratory studies of arthritis in leprosy. *Br Med J.* 1989;298:1423-5.
28. Pernambuco JCA, Cosserrmelli-Messina W. Rheumatic manifestations of leprosy: clinical aspects. *J Rheumatol.* 1993;20:897-9.
29. Hayata ALS, Gonçalves CR, Souza APTC, Abreu AC, Dulcine M, Gelbert C, et al. Artrite causado pelo "Mycobacterium leprae": causa rara de envolvimento articular na hanseníase? *Rev Bras Reumatol.* 1999;39:245-7.
30. Lechat M. Bone lesions in Leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966;30:125-37.
31. Sales AM, De Sá RP, Jardim MM, Machado AM, Nery JAC. Importância do reconhecimento clínico da hanseníase. *J Bras Med.* 2004;87:41-50.
32. Gelber RH. Erythema nodosum leprosum associated with azotemic acute glomerulonephritis and recurrent hematuria. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1986;54:125-7.
33. Van Brakel WH, Khawas IB. Nerve damage in leprosy: an epidemiological and clinical study of 396 patients in west Nepal-Part 1. Definitions, methods and frequencies. *Lepr Rev.* 1994;65:204-21.
34. Loeser JD. Pain and suffering. *Clin J Pain.* 2000;16(Suppl):S2-6.
35. Nations SP, Katz JS, Lyde C, Barohn RJ. Leprous neuropathy: an America Perspective. *Semin Neurol.* 1998;18:113-24.
36. Haanpää M, Lockwood DNJ, Hietaharju A. Neuropathic pain. *Lepr Rev.* 2004;75:7-18.
37. Pearson JMH, Ross WF. Nerve involvement in leprosy – pathology, differential diagnosis and principles of management. *Lepr Rev.* 1975;46:199-212.
38. Fritsch EP. Field detection of early neuritis in leprosy. *Lepr Rev.* 1987;58:173-7.
39. Pimentel MIF. Neurites na hanseníase: significado de parâmetros clínicos e epidemiológicos na indução e agravamento das incapacidades físicas nos pacientes multibacilares [tese]. Rio de Janeiro: Universidade



- Federal do Rio de Janeiro; 1998. p. 109.
40. Saunderson P, Gebre S, Byass P. Reversal reactions in the skin lesions of amfes patients: incidence and risk factors. *Lepr Rev.* 2000;71:309-17.
  41. Moraes MO, Sampaio EP, Nery JA, Saraiva BC, Alvarenga FB, Sarno EN. Sequential erythema nodosum leprosum and reversal reaction with similar lesional cytokine mRNA patterns in a borderline leprosy patient. *Br J Dermatol.* 2001;144:175-81.
  42. Lyra MR. Descrição epidemiológica das reações hansênicas em pacientes multibacilares submetidos a PQT/OMS de 12 doses fixas [tese]. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Tropical da Fundação Oswaldo Cruz; 2004. p. 111.
  43. Becx-Bleuminck M, Berhe D. Occurrence of reactions their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy experience in the leprosy control program of the All Africa leprosy and Rehabilitation Training Centre (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992;60:173-84.
  44. Lockwood DJ, Vinayakumar S, Stanley JNA, Mcadam KPWJ, Colston MJ. Clinical features and outcome of reversal (Type 1) reactions in Hyderabad. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1993;61:8-18.
  45. Gallo MEN, Alvin MFS, Nery JAC, Albuquerque ECA. Estudo comparativo com dois esquemas poliquimioterápico (duração fixa) em hansênianos multibacilares – Seguimento de  $50.32 \pm 19.62$  e  $39.70 \pm 19.47$  meses. *Hansen Int.* 1997;22:5-14.
  46. Cunha MGS. Episódios reacionais e relação com recidiva em doentes com hanseniase tratados com diferentes esquemas terapêuticos [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2001. p. 163.
  47. Saunderson P, Gebre S, Byass P. Enl reactions in the multibacillary cases of the amfes cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors. *Lepr Rev.* 2000;71:318-24.
  48. Carayon A, Languillon J. Les lésions osseuses de la lèpre. *Essai pathogénique –Deductions.* Presse Med. 1961;69:239-42.
  49. Karat S, Karat A, Foster R. Radiological changes in bone of the limbs in leprosy. *Lepr Rev.* 1968;39:147-69.
  50. Datz FL. Erythema nodosum leprosum reaction of leprosy causing the dopuble stripe sign on bone scan: case report. *Clin Nucl Med.* 1987;12:211-4.
  51. Jopling WH, Mcdougall AC. Manual de Hanseníase. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu; 1991. p.16.
  52. Ishikawa S, Ishikawa A, Yoh K, Tanaka H, Fujiwara M. Osteoporosis in male and female leprosy patients. *Calcif Tissue Int.* 1999;64:144-7.
  53. Illarramendi X, Carregal E, Nery JAC, Sarno EN. Osteopenia associated to steroid therapy in leprosy. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(Suppl 1):S92.
  54. Brasil. Ministério da Saúde. Hanseníase – Atividades de Controle e Manual de Procedimentos; 2001. p. 177.
  55. Sampaio EP, Carvalho DS, Nery JAC, Lopes UG, Sarno EN. Thalidomide: an overview of its pharmacological mechanisms of action. *Anti-inflammatory and anti-allergy agents in medicinal chemistry.* 2006;5:71-7.
  56. Brasil. Ministério da Saúde. Guia para Utilização de Medicamentos e Imunobiológicos na Área de Hanseníase. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Gestão de Políticas Estratégicas. ATDS; 2000. p. 78.
  57. Nery JAC, Perisse ARS, Sales AM, Vieira LMM, Souza RV, Sampaio EP, Sarno EN. The use of Pentoxifylline in the treatment of type 2 reactional episodes in leprosy. *Indian J Lepr.* 2000;72:29-39.
  58. Benevenuti PJ. Azatioprina e estados reacionais hansênicos [monografia]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro; 2003. p.101.
  59. Jardim MR. Utilização da metilprednisolona na neuropatia da hanseniase [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense; 2000. p. 137.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

*José Augusto da Costa Nery*  
 Av. Brasil, 4365 – Manguinbos  
 21045-900 - Rio de Janeiro - RJ  
 Tel.: (21) 2270-8747 / Fax: (21) 2270-9997  
 E-mail: neryjac@ioc.fiocruz.br

*Como citar este artigo:* Nery JAC, Sales AM, Illarramendi X, Duppre NC, Jardim MR, Machado AM. Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais. Uma abordagem prática. *An Bras Dermatol.* 2006;81(4):367-75.