

REAÇÃO REVERSA MACULAR PÓS-ALTA DE POLIQUIMIOTERAPIA MULTIBACILAR

Maria Leide W. de Oliveira *

Maria Katia Gomes **

Maria Inês F. Pimentel ***

Maria Cristina R. Castro ****

RESUMO: São apresentados três casos de pacientes portadores de formas multibacilares de hanseníase que apresentaram maculas hipocrômicas, em média seis meses após o término da poliquimioterapia/OMS para multibacilares (MB). Baseados nos exames baciloscópico, histopatológico e na evolução clínica favorável, com ou sem corticoterapia, firmou-se o diagnóstico de reação reversa macular, atípica, para estes casos. Discute-se este diagnóstico, em oposição à hipótese de recidiva de forma PB em pacientes inicialmente MB. Enfatiza-se a necessidade de uma correta caracterização das lesões de reação reversa pós-alta medicamentosa, evitando a reintrodução terapêutica desnecessária.

Palavras-chave: Hanseníase multibacilar; lesões pós-alta; reação reversa; Hanseníase/quimioterapia; Recidiva

1. INTRODUÇÃO

A persistência ou surgimento de lesões cutâneas após o término da poliquimioterapia em pacientes portadores de hanseníase constitui um problema na caracterização destas lesões como processo reacional, ou recidiva da enfermidade. Tal ocorrência é reconhecida desde a época da monoterapia sulfônica e caracterizava episódios de reativação ou recidiva, o que levou a orientação de tratamento por toda a vida ou pelo menos até 10 anos após negativização baciloscópica nos casos MB^(1,2,3,4,5,6,7,8,9).

A diferenciação entre eventos reacionais e recidivas é bastante difícil, considerando-se apenas critérios clínicos, sendo de fundamental importância observar o tempo de aparecimento e evolução das lesões. A reatividade imunológica seria maior quanto mais próximo do término da terapia medicamentosa, e observa-se uma redução progressiva ao longo do tempo. Desse modo, a reação reversa ocorre nos primeiros meses após a alta terapêutica, o

de forma insidiosa^(10,11). Sendo a baciloscopia negativa ou positiva, com índice baciloscópico em declínio, a resposta clínica à corticoterapia constitui-se em recurso disponível nesta diferenciação⁽¹¹⁾.

Os atuais esquemas de poliquimioterapia PQT/OMS para casos MB preconizam a alta por cura após 24 doses mensais em até 36 meses, independente do quadro clínico e baciloscópico. O momento é de grande controvérsia na definição da recidiva, uma vez que é relativamente freqüente o surgimento ou piora das lesões reacionais após terapêutica, especialmente nos casos mais avançados⁽¹²⁾.

Exemplificando esta observação apresentamos três casos de pacientes portadores de formas multibacilares de hanseníase, submetidos a PQT/MB, no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) / UFRJ. Todos apresentaram lesões hipocrômicas, em média decorridos seis meses do término da poliquimioterapia, não associadas a lesões pré-existentes. Discute-se a

*Prof. Assistente do Serviço de Pós-Graduação em Dermatologia/UFRJ

**Médica do HUCEF/UFRJ e Mestranda do Serviço de Pós-Graduação em Dermatologia

***Doutoranda do Serviço de Pós-Graduação Dermatologia

****Aluna do Serviço de Especialização em Dermatologia/HUCFF/UFRJ

histopatológicos e evolutivos , bem como o manejo terapêutico adequado.

2. RELATO DOS CASOS

Caso 1: O.V., 64a., fem., viúva, do lar, natural do E.S., residente no R.J. há mais de 30 anos. Em março de 1991, apresentava queixa de "dormência" em mãos e pé esquerdo. Ao exame dermatológico : área de hipoestesia em antebraço esquerdo, espessamento do nervo cubital esquerdo, parestesia no pé esquerdo, ausência de lesões cutâneas. Teste de histamina incompleto no antebraço esquerdo. Teste de Mitsuda negativo. Pesquisa de baar na linfa de pavilhões auriculares e cotovelos: negativa. Estudo histopatológico de biópsia de pele do antebraço esquerdo revelou: "cortes histológicos de pele com ausência de alteração histopatológica significativa ao nível da epiderme. Derme com infiltrado linfocitário perineural. Coloração NIKK : esparsos baar. diagnóstico final foi de HV(I-V ou D)? Realizou esquema PQT/MB , de forma regular, no período de 24 meses, com início em abril de 1991 e alta por cura em maio de 1993.

No curso do tratamento desenvolveu 1 episódio de neurite, no sétimo mês de tratamento (nervos cubital e fibular esquerdos) e 1 episódio de reação reversa no décimo-nono mês de terapêutica (2 lesões eritemato-infiltradas localizadas no dorso do pé direito, bem delimitadas; sensações parestésicas). Submetida a corticoterapia sistêmica, na dose de 01mg/kg/dia, evoluiu com desaparecimento destas lesões cutâneas e persistência de sensações parestésicas em MMSS e MIE, mantendo este quadro até a alta terapêutica.

No sexto mês pós-alta medicamentosa, apresentou máculas hipocrômicas, de bordas bem delimitadas, hipoestésicas, de tamanhos que variavam de 05 a 15 cm no maior diâmetro, localizadas na região dorsal do tronco. O estudo histopatológico de 1 destas lesões revelou: " corte histológico de pele com discreto infiltrado inflamatório mononuclear perivascular. Epiderme com retificação de cristas e com ceratinócitos em des-polarização em terços inferiores. A coloração pelo Wade não revelou baar" ; baciloscopia de lóbulos auriculares e cotovelos: negativa. Teste de

Mitsuda: 03 mm. A correlação clínico laboratorial permitiu o diagnóstico de reação reversa. Em 05/94, foi instituída terapêutica sistêmica com corticóide na dose de 01mg/kg/dia e a paciente evoluiu com apagamento gradual da lesão hipocrômica no período de 04 meses .Em 09/94 não apresentava mais as lesões. Permanece em observação ambulatorial trimestral, com boa evolução.

Caso 2: S.E.S., fem., 12anos, estudante, solteira, natural e residente no RJ. Início do quadro em 1991, com lesões nos MMII. Em dezembro de 1991 apresentava ao exame dermatológico: lesões foveolares acometendo a face, pavilhões auriculares , MMSS e MMII. Pesquisa de baar na linfa dos lóbulos auriculares , cotovelos e 1 lesão: positiva. Teste de Mitsuda: negativo. Estudo histopatológico: MHBB, com numerosos baar. Em janeiro de 1992, iniciou PQT/MB , com dose adequada ao peso. Fez tratamento regular , com alta terapêutica por cura em janeiro de 1994. Durante o primeiro ano de tratamento desenvolveu 01 episódio de reação tipo I, sem acometimento de troncos nervosos, medicado com corticoterapia sistêmica na dose de 01mg/kg/dia e manutenção da medicação específica. Na ocasião da alta mantinha discreta infiltração das lesões da face e pigmentação residual em membros. O estudo histopatológico de 1 lesão da face revelou: "granuloma linfo-histiocitário , com presença de baar granulosos." Foi mantida em observação ambulatorial com revisões mensais, evoluindo com desinfiltração gradual das lesões da face, até o desaparecimento. No 6º- mês pós-alta, apresentou lesões hipocrômicas, ovais, medindo em tomo de 4cm no maior diâmetro, hipoestésicas, localizadas na região dorsal, sem outras queixas, sinais e/ou sintomas. A pesquisa de baar na linfa de 1 das lesões, lóbulos auriculares e cotovelos foi negativa. Teste de Mitsuda: 2 mm. O estudo histopatológico revelou: "pele apresentando na derme, infiltrado inflamatório mononuclear linfocitário com raros histiócitos ao redor de anexos cutâneos e feixes vaso-nervosos. A coloração de Wade não revelou baar." O diagnóstico foi de reação reversa "maculosa". Optou-se por conduta expectante e observação ambulatorial até o desaparecimento total das lesões, que ocorreu de forma espontânea, 6 meses após o surgimento.

Caso 3: I.O.N.S, fern, 55anos, costureira, casada, nat.AL, residente RJ. Início do quadro há 1 ano. Em 10/90 foi encaminhada ao ambulatório de neurologiacom queixas de dormências. Ao exame apresentava diminuição da sensibilidade tátil e dolorosa em face medial de todo o MID e anestesia em área hipocrômica numular, no mesmo local. Teve diagnóstico de mononeurite à esclarecer e foi medicada com amitriptilina sem resultado. Em 4/93 foi examinada pelo ambulatório de dermatologia quando apresentava: placas eritemato- infiltradas, bordas elevadas hipoestésicas, disseminadas em MID. Baciloscopia de lóbulos e cotovelos negativa; teste de Mitsuda negativo e ao exame histopatológico: derme com infiltrado inflamatório por vezes formando nódulos, localizado em torno de vasos, anexos e nervos. Wade positivo. Laudo: HBV.

Foi instituído esquema terapêutico PQT/MB em 4/93, tratamento regular e alta em 4/95. No curso do mesmo apresentou 2 episódios de neurite (nervos cubital e tibial post E) medicados com corticoterapia sistêmica, dose de 01mg/kg/ dia. Na ocasião da alta queixava-se de parestesias em mãos e pés. No 2º mês pós-alta apresentou máculas hipocrômicas de limites bem definidos, ora isoladas, ora coalescentes nas regiões glútea e face post. e lateral de ambas as coxas, medindo a maior cerca de 15 cm (Fig. 1). A baciloscopia foi negativa; o teste de Mitsuda também negativo e o estudo histopatológico revelou: "epiderme adelgada, derme papilar apresentando discreto infiltrado linfocitário perivascular. baar negativo. Optou-se por conduta expectante e observou-se desaparecimento das lesões em meses.

3. DISCUSSÃO

Registros da evolução favorável de casos de hanseníase da forma Virchowiana, mesmo antes da quimioterapia, corroboram a discussão acerca da sua cura desde 1924^{13,14}

Em 1918, Connal já questionava a eficácia das preparações farmacêuticas dessa época-óleo de Chaulmoogra e outros alternativos- a partir do estudo retrospectivo de doentes tratados¹⁵. Observou que a remissão da doença ocorria em doentes não tratados e da mesma forma as recidivas. Questionamentos, sobre o fato de o

reaparecimento de lesões infiltradas em pacientes negativados serem ou não verdadeiras recidivas vêm desde Wade e Lara em 1927¹⁶. A sulfonoterapia trouxe um grande alento à cura da hanseníase mas também propiciou o conhecimento de que a monoterapia favorece a recidiva, mesmo com drogas potentes como a rifampicina^{17,18}. A recidiva (reativação) era observada mesmo na vigência do tratamento sulfônico, o que levou a suspeição do surgimento de cepas bacilares resistentes à sulfona^{3,6,7,16,17}. Com o desenvolvimento do método de inoculação na pata do camundongo (Shepard)¹⁹, verificou-se a possibilidade da existência de bacilos viáveis resistentes, como também susceptíveis ao tratamento específico, o que veio confirmar a persistência bacilar²⁰. Esta é corroborada pelo achado de bacilos viáveis em tecidos de pacientes, sob monoterapia sulfônica, mesmo sob tratamento regular, por dez anos ou mais e sem manifestações clínicas de doença ativa²⁰

Na década de 80, a OMS recomendou a introdução de regime terapêutico utilizando múltiplas drogas, entre as quais uma potente droga bactericida, a Rifampicina, e durante tempo determinado¹⁰. Os estudos epidemiológicos subsequentes vêm demonstrando taxas de recidiva nos pacientes liberados de tratamento bem menor do que na era sulfônica²¹, mesmo quando não se faz a distinção clara entre reação reversa e recidiva, considerando todas as ocorrências como recidiva^{22,23,24,25}

O termo recidiva significa retorno da enfermidade após sua inatividade clínica e baciloscópica ocorrendo de maneira lenta e gradual, traduzindo atividade da doença, principalmente após 3 - 4 anos após cessada a terapia medicamentosa²². Nas formas multibacilares, a definição de recidiva implica em reaparecimento ou aumento logarítmico do *M. leprae* (2+) no exame baciloscópico em pelo menos 1 sítio de coleta^{23,24,33}. A viabilidade bacilar, embora confirmada pela inoculação experimental e métodos bioquímicos como ATP e FDA-EB, se traduz na prática pelo encontro de bacilos integros²⁴, em conjunto com as manifestações clínicas específicas.

A reação reversa constitui episódio de exarcebação da imunidade celular, surgindo



Fig. 1. Caso 3 -Máculas hipocrômicas.

cl clinicamente de modo abrupto no seu curso, podendo ser grave na sua intensidade²⁷. Ocorre no período compreendido da alta terapêutica até 1 a 2 anos após, havendo registro de reação tardia, anos após (Recidiva)?^{10,12, 24} Este aumento da reatividade imunológica seria dirigida contra os remanescentes antigênicos do *M. leprae*. tempo de incubação para recidiva é função: da presença de microorganismos viáveis ao término da terapia, do seu número, da capacidade responsiva do hospedeiro e fatores exógenos (reinfecção)? Ao que parece, o acúmulo da população de bacilos resistentes na hanseníase é muito lento, isso porque o bacilo apresenta alto percentual de morte natural e tempo de geração demorado²⁸. Portanto, existirá um retardo temporal após o término do tratamento até que o número de bacilos atinja um patamar suficiente para caracterizar uma recidiva clínica. Um número expressivo de pacientes virchowianos, após tratamento, demonstra algum grau de imunidade contra o *M. leprae*. Isto demonstra a ocorrência de alguma reversão da falta de resposta imunológica específica, anterior ao tratamento, mesmo nesse espectro da doença²⁹. Este fato poderia dificultar a multiplicação bacilar, reduzindo o risco esperado de recidiva.

Histologicamente, a diferenciação entre reação reversa e recidiva parece ser possível, mas

não é simples. Nas recidivas, o infiltrado será o da doença em atividade^{30,31}. Na reação reversa, o quadro histológico apresentará: queda do índice bacteriológico do granuloma; edema, com dilatação linfática. dissociação das fibras colágenas, desorganização do granuloma (edema intra e intercelular); presença de linfócitos (em número aumentado em relação a biópsias realizadas antes do tratamento); proliferação de fibroblastos; em casos graves, necrose; pode haver características tuberculóides, a despeito da classificação pre-tratamento, e áreas de necrose fibrinóide. O edema é a característica mais inicial³²

A correta caracterização dos quadros de recidiva e de reação reversa se faz mister, diante das diferentes condutas terapêuticas em um ou outro caso. Na prática de campo, nem sempre possível proceder a exames complementares, ou estes podem não ser conclusivos. O parâmetro mais facilmente disponível para diferenciar um caso de reação reversa de um caso de recidiva passa a ser a evolução clínica, especialmente a resposta terapêutica a corticoterapia¹¹

Nos três casos clínicos apresentados com o diagnóstico de reação reversa macular, ressaltamos o período de aparecimento - em média seis meses após alta; as características clínicas, embora atípicas - máculas hipocrômicas de aparecimento súbito, não relacionadas a lesões pre-existent; associados aos achados histopatológicos - presença de edema com ausência de bacilos. Dois destes pacientes foram submetidos a corticoterapia sistêmica conforme preconizado para reação reversa (prednisona, dose inicial de 1 mg/kg de peso/dia, com redução lenta e gradual da dose até a retirada total, em 4 a 6 meses). Nos outros dois pacientes optamos por observação, sem instituir corticoterapia. A evolução dos três pacientes foi semelhante, com desaparecimento gradual das lesões em período de meses.

Desejamos chamar a atenção dos profissionais que trabalham com hanseníase para a possibilidade dessa apresentação de reação reversa pós-tratamento, facilmente confundida com lesões residuais, e que têm sido diagnosticadas como recidiva de forma PB em pacientes MB^{24,33}. Alguns autores observam que tais lesões vão se infiltrando até se constituírem em lesões tuberculóides, o que não tem sido a nossa observação até então. Todos os pacientes estão sendo acompanhados em nosso ambulatório.

Abstract: *This report shows three cases of multibacillary leprosy, who presented hypochromic macules, by six months after treatment release from Multidrug-Therapy for multibacillary patients. Based on bacteriological and histopathological exams, and on good clinical resolution, with or without steroid therapy, they received a diagnosis of atypical macular reversal reaction. We discuss this point of view, opposing it to the hypothesis of relapse of MB form as PB form. We emphasize the need for a clear characterization of the reversal reaction lesions, after stopping drug therapy to avoid that they will be re-introduced in Multidrug-Therapy regimen unnecessarily.*

Key words : *multibacillary leprosy; post-treatment lesions; reversal macular reaction.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SOUZA LIMA, L. et al. Resultados atuais da sulfonoterapia no Sanatório Pe. Bento. **Rev.bras.Leprol.**, 16(2): 75-85, 1948.
2. RABELO, F.E. Simpósio sobre a experiência brasileira com a sulfonoterapia. **Arq Min Leprol.**, 12: 285-426, 1942.
4. QUAGLIATO, R, BECHELLI, L.M. E MARQUES, R.M. Bacterial negativity and reactivation (relapse) of lepromatous out patients under sulfone treatment. **Int J Leprosy.**, 38 (3): 250-63,1970.
5. QUAGLIATO R, BERQUÓ, E. E LESER, W. Lepromatosos em tratamento sulfônico. **Rev. Bras. Lepr.** 29(1): 19-30, 1961.
5. ERICKSON, P. T. Relapse following apparent arrest of leprosy by sulfone therapy. **Int J Leprosy**, 19(1):63-74, 1951.
8. PETTIT, J. H. S., REES, R. J. ,RIDLEY, D. S. Studies on sulfone resistance in leprosy. I. Detection of cases. **Int. J Leprosy**, 34(4) :375-390, 1966.
- 7, PEARSON, J.M.H, ROSS, R.J., REES, R.J.W. DDS resistance in Ethiopia-a progress report. **IntJ Leprosy**, 44 (1/ 2): 1400-142, 1976.
8. ALMEIDA J.G. et al. Relapse rates in lepromatous leprosy according treatment regularity. **Int J. Leprosy**, 54(1):16-20, 1986.
9. CARTEL, J.L. et al. Longitudinal study on relapses of leprosy in Polynesian multibacillary patients on dapsone monotherapy between 1946 and 1970. **Leprosy Rev**, 62 (2):186-192, 1991.
10. WATERS, M.F.R. Relapse following various types of multidrug therapy in multibacillary leprosy. **Leprosy Rev.**, 66 (1): 1-9, 1995.
11. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE/ MINISTÉRIO DA SAÚDE/CNDS. **Gula de Controle da Hanseníase**. Brasilia, 1994. p.922-23.
12. NAAFS, B. Features of relapse in paucibacillary leprosy after multidrug therapy, **Indian J. Leprosy** 67(1):61-67, 1995.
13. MUIR, E. Leprosy. A Self-Healing Disease. **Lancet**, (Febr):277-280,1924.
14. MAURANO, F. Contribuições para o estudo da cura e curabilidade da lepra. Os lepromatosos queimados (burnt-out). **Rev. Bras. Leprol.** 10: 189-205, 1942.
15. CONNAL, A. Some notes on the treatment of leprosy. **J. Trop. Med. Hyg.**, (22):37-40, 1918.
16. WADE, H.W., LARA, C.B. Studies on negative leprosy III: the problem of relapses. **J. Phil. Is. Med. Assoc.**, (29):19-30, 1927
17. PEARSON, J.M.H. The problem of dapsone -resistance leprosy.**Int J Leprosy**, 49(4):417-420, 1981,

18. GROSSET et al. Study of 39 documented relapses of multibacillary leprosy treatment with Rifampin. **Int. J. Leprosy**, **57**:507- 614, 1989.
19. SHEPARD, C.C. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into footpads of mice. **J. Exp. Med.** 112:445-454, 1960.
20. WATERS M.F.R. et al. Ten years of dapsone in lepromatous leprosy: clinical, bacteriological and histological assessment and the finding of viable leprosy bacilli. **Leprosy Rev**, **45**:288-298. 1974.
21. WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. Geneva, World Health Organization, 1986. (Tech. Rep. Ser. 675)
22. WHO/CDT/LEP 944.1 Risk of relapse in leprosy. Geneva, World Health Organization, 1994.
23. VAN BRAKEL, W. et al. Relapses after multidrug therapy for leprosy: a preliminary report of 22 cases in West Nepal. **Leprosy Rev.**, **60**: 45-50, 1989.
24. BECX-BLEUMINK. Relapse among leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the Leprosy Control Program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia; practical difficulties with diagnosing relapses; operational procedures and criteria for diagnosing relapses. **Int. J. Leprosy**, **60**(3):421-435, 1992.
25. JAMET, P., JI B. Relapse in multibacillary leprosy patients after stopping treatment with rifampin-containing combined regimens. **Int. J. Leprosy**, **60**(4):5525-535, 1992,
26. NOORDEEN, S.K. Relapse in Lepromatous leprosy. **Leprosy Rev.**, **42**:43-48, 1971.
27. DESIKAN, K.V. Relapse, reactivation or reinfection? **Indian J Leprosy**, **67**(1):3-10, 1995.
28. PATTYN, S.R. Incubation time of relapses after treatment of paucibacillary leprosy. **Leprosy Rev.** **55**:115-120, 1984.
29. ESQUENAZI, D.A. et al. Effect of treatment on immune responsiveness in lepromatous leprosy patients. **Leprosy Rev.**, **61**:251- 257, 1990.
30. RIDLEY, D.S, JOPLING, W.H. Classification of leprosy according to immunity .A five- group system. **Int. J. Leprosy**, **34**(3):255- 273, 1966.
31. RIDLEY, D.S. Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. **Bul. World Health Organ.**, **51**:451-463, 1974.
32. RIDLEY, D.S, RADIA, K. B. The histological course of reactions in borderline leprosy and their outcome. **Int. J. Leprosy**, **49**(4):383-39, 1981.
33. RAMU, G. Clinical Features and Diagnosis of Relapses in Leprosy. **Indian J. Leprosy**, **67**(1):45-58 , 1995.

Endereço para correspondência: Maria Leide W.de Oliveira -SAS-Q 4, B N-sala 625/FNS-Brasília-DF
 Maria Katie Gomes
 Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
 Serviço de Dermatologia- quinto andar
 Av. Brigadeiro Trompowsky, sem número-Ilha do Fundão-Rio de Janeiro/RJ- Brasil