

Estudo dos indivíduos e suas variáveis clínico-histopatológicas relacionadas ao aumento do risco de reação hansênica durante poliquimioterapia em área endêmica do nordeste do Brasil

Study of individuals and their clinical-histopathological variables related to the increased risk of leprosy reaction during multidrug therapy in endemic area of the northeast of Brazil

Estudio de individuos y sus variables clínico-histopatológicas relacionadas con el aumento del riesgo de reacción a la lepra durante el tratamiento multimedicamentoso en una zona endémica del noreste de Brasil

Juliana Nunes Maciel Cilento^{ID¹}, Neusa Yuriko Sakai Valente^{ID²}, Gabriela de Lira Pessoa Mota^{ID¹}, Maria Carolina Alves Monteiro de Melo^{ID¹}, Alana Wanderley Mariano e Silva^{ID¹}, Linácia Freitas Vidal^{ID¹},

COMO CITAR ESSE ARTIGO:

Cilento JNM, Valente NYS, Mota GLP, Melo MCAM, Mariano e Silva AW, Vidal LF. Estudo dos indivíduos e suas variáveis clínico-histopatológicas relacionadas ao aumento do risco de reação hansênica durante poliquimioterapia em área endêmica do nordeste do Brasil. *Hansen Int.* 2024;49:e39416. doi: <https://doi.org/10.47878/hi.2024.v49.39416>

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Juliana Nunes Maciel Cilento.
Hospital Universitário Lauro Wanderley,
João Pessoa, Paraíba, Brasil.
e-mail: junmaciel@yahoo.com.br.

EDITOR CHEFE:

Dejair Caitano do Nascimento

EDITOR ADJUNTO:

Fabiana Covolo de Souza Santana

RECEBIDO EM: 20/09/2023

ACEITO EM: 12/04/2024

PUBLICADO EM: 20/06/2024

¹ Hospital Universitário Lauro Wanderley, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

² Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Introdução: a hanseníase apresenta potencial incapacitante secundário às reações hansênicas. Existe considerável número de indivíduos com episódios recorrentes de reação durante o tratamento. **Objetivo:** identificar características clínicas e histopatológicas que diferenciem pacientes com reação hansênica ou não. **Método:** estudo prospectivo de julho/2015 a dezembro/2016, com avaliação de indivíduos com diagnóstico novo de hanseníase atendidos no serviço de dermatologia do Complexo Hospitalar Clementino Fraga, na cidade de João Pessoa, Paraíba, Brasil. Os su-



jeitos foram classificados segundo os critérios de Ridley-Jopling/Madrid e por classificação operacional. Realizaram exame histopatológico no momento do diagnóstico e após 12 meses, e reavaliados após 6 e 12 meses do diagnóstico.

Resultados: o grupo sem reação apresentou maior número de lesões com nítida delimitação. Observou-se predomínio das formas multibacilares entre indivíduos com reação. Quanto ao grau de incapacidade, o grupo com reação apresentou maior número de indivíduos com grau de incapacidade maior que zero. No grupo sem reação, encontrou-se menor frequência de fatores predisponentes. Notou-se correlação positiva do índice baciloscópico de biópsia cutânea com a ocorrência de reações. **Discussão:** a ausência de delimitação periférica das lesões pode se correlacionar com o surgimento de reação hansênica. O predomínio de reação entre os indivíduos que apresentavam grau de incapacidade maior que zero sugere associação de deficiência física e doença multibacilar. A ausência de fatores predisponentes aponta menor risco de reação hansênica. Observou-se correlação positiva do índice baciloscópico da biópsia com a ocorrência das reações. **Conclusão:** a significativa prevalência de reações graves enfatizam a importância do estudo contínuo da hanseníase e a necessidade de identificar precocemente as características clínicas sugestivas de reações hansênicas.

Palavras-chave: Hanseníase. Estudos Prospectivos. Quimioterapia Combinada. Patologia.

ABSTRACT

Introduction: leprosy reactions have the potential to cause disabilities. Many individuals experience recurrent episodes of reaction during treatment. **Objective:** to identify clinical and histopathological characteristics that differentiate patients with leprosy reactions from those without leprosy reactions. **Method:** this is a prospective study conducted from July 2015 to December 2016, evaluating individuals newly diagnosed with leprosy and treated at the dermatology service of the Clementino Fraga Hospital Complex in João Pessoa, Paraíba, Brazil. The subjects were classified according to the Ridley-Jopling/Madrid criteria and operational classification. They underwent a histopathological examination at the time of diagnosis and 12 months later, and were reassessed 6 and 12 months after the diagnosis. **Results:** the group without a reaction had a greater number of lesions with clear delimitation. Individuals with a reaction showed a predominance of multibacillary forms. The group with a reaction had a greater number of individuals with a degree of disability greater than zero. A positive correlation was observed between the bacilloscopic index and the occurrence of reactions. **Discussion:** the lack of clear boundaries around the lesions may be linked to the onset of a leprosy reaction. The higher incidence of reactions



in individuals with some degree of physical disability indicates a correlation between disability and multibacillary disease. Additionally, a positive correlation was found between the bacilloscopic index of the biopsy and the occurrence of reactions. **Conclusion:** the high incidence of severe reactions underscores the need for ongoing studies on leprosy and the identification of early clinical characteristics that suggest leprosy reactions.

Keywords: *Leprosy. Prospective Studies. Combination Chemotherapy. Pathology.*

RESUMEN

Introducción: la lepra tiene un potencial discapacitante secundario a las reacciones leprosas. Hay un número considerable de individuos con episodios recurrentes de reacción durante el tratamiento. **Objetivo:** identificar las características clínicas e histopatológicas que diferencian a los pacientes con reacciones leprosas de los que no las presentan. **Método:** estudio prospectivo de julio de 2015 a diciembre de 2016, evaluando individuos con nuevo diagnóstico de lepra atendidos en el servicio de dermatología del Complejo Hospitalario Clementino Fraga, en la ciudad de João Pessoa, Paraíba, Brasil. Los sujetos fueron clasificados según los criterios de Ridley-Jopling/Madrid y por clasificación operacional. Fueron sometidos a examen histopatológico en el momento del diagnóstico y después de 12 meses, y fueron reevaluados 6 y 12 meses después del diagnóstico. **Resultados:** el grupo sin reacción presentó un mayor número de lesiones con clara delimitación. Hubo un predominio de formas multibacilares entre los individuos con reacción. En cuanto al grado de discapacidad, el grupo con reacción tuvo un mayor número de individuos con un grado de discapacidad superior a cero. En el grupo sin reacción se observó una menor frecuencia de factores predisponentes. Hubo una correlación positiva entre el índice baciloscópico de la biopsia cutánea y la aparición de reacciones. **Discusión:** la ausencia de delimitación periférica de las lesiones puede estar correlacionada con la aparición de reacción leprosa. El predominio de la reacción entre los individuos con un grado de discapacidad superior a cero sugiere una asociación entre discapacidad física y enfermedad multibacilar. La ausencia de factores predisponentes indica un menor riesgo de reacción leprosa. Se observó una correlación positiva entre el índice baciloscópico de la biopsia y la aparición de reacciones. **Conclusión:** la prevalencia significativa de reacciones graves subraya la importancia del estudio continuo de la lepra y la necesidad de identificar precozmente las características clínicas sugestivas de reacciones leprosas.

Palabras clave: *Lepra. Estudios Prospectivos. Quimioterapia Combinada. Patología.*



INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido resistente, com intenso tropismo pelas células de Schwann, sistema fagocítico mononuclear e sobretudo nervos periféricos, repercutindo significativamente na pele e seus anexos. Se não diagnosticada e tratada precocemente, pode causar deformidades permanentes¹.

As reações hansênicas são fenômenos imunológicos, muitas vezes pouco compreendidos, que expressam um quadro clínico peculiar e requerem atendimento especializado do dermatologista. Frequentemente são responsáveis pelo abandono do tratamento e incapacidades físicas². Seu impacto na qualidade de vida dos indivíduos representa um problema que envolve desde questões socioeconômicas até psicossociais, devendo ser considerada como situação de urgência com necessidade de tratamento imediato, para evitar as lesões neurais, frequentemente irreversíveis³.

Cerca de 30 a 50% dos pacientes irão desenvolver algum tipo de reação hansênica. Este quadro reacional é mais frequente em paciente com a forma dimorfa-tuberculoide (DT), dimorfa-dimorfa (DD) e dimorfa-virchowiana (DV)⁴. A reação tipo 1 ou reação reversa (RR) é uma manifestação decorrente da hanseníase e atinge cerca de 30% dos indivíduos com hanseníase no espectro dimorfo. Outra consequência da infecção pelo *M. leprae* é a reação tipo 2 ou eritema nodoso (ENH). Esta reação pode acontecer em aproximadamente 50% dos pacientes, com hanseníase virchowiana (HV) e 10% dos pacientes com hanseníase dimorfa, sendo especificamente nos indivíduos DV⁵.

A patogênese da hanseníase é multifatorial e é influenciada pelas condições ambientais, aspectos genéticos e imunológicos. Todos estes fatores contribuem na determinação da suscetibilidade do sujeito ao bacilo⁶. As pessoas com baixa resposta imune celular manifestam alta resposta imune humoral, com maiores títulos de anticorpos séricos específicos contra o bacilo, sendo incapazes de controlar a proliferação do agente etiológico. Assim, esses sujeitos demonstram alta carga bacilífera, sendo identificados como multibacilíferos⁷.

A suscetibilidade também depende das características hereditárias do indivíduo. Alguns podem apresentar alterações na expressão de diversos genes associados à resposta imune, com correlação entre a expressão de certos genes e determinadas apresentações clínicas da doença⁷.

As características genéticas do indivíduo é altamente relevante na HV e na reação tipo 2. Nestes casos os genes envolvidos na resposta imune humoral são expressos em níveis maiores, especificamente, os genes para receptores de imunoglobulina ou para proteínas da via clássica do complemen-

to. Por outro lado, os genes ligados à resposta imune celular são expressos predominantemente nas formas paucibacilares (PB) e na RR⁸. Foi visto ainda, o papel do interferon γ como importante regulador para o desencadeamento das reações tipo 1 e 2⁷.

Quanto aos fatores desencadeantes das reações hansênicas, destacam-se gravidez, parto, puberdade, infecções associadas, quadros febris, parasitoses intestinais, infecções dentárias, vacinas, cirurgias, estresse físico e psicológico^{9,10}.

Além disso, há trabalhos que correlacionam a presença de múltiplas lesões de hanseníase no momento do diagnóstico com maior prevalência de reação tipo 2. Outros fatores que podem estar relacionados com maior prevalência da reação tipo 2 são a presença de anticorpos IgM anti-PGL-1 positivos e a apresentação clínica com infiltração difusa¹¹.

Baseado no exposto e sendo flagrante na prática clínica o expressivo número de indivíduos que apresentam episódios recorrentes de reação hansênica durante o tratamento, consideramos importante estudar tais indivíduos na tentativa de identificar características clínicas, baciloscópicas e histopatológicas que os diferenciem e contribuir na sua prevenção.

MÉTODO

Foi realizado um estudo observacional, transversal, realizado no período entre julho de 2015 a dezembro de 2016, no qual foram avaliados indivíduos portadores de hanseníase (casos novos) nas suas diversas formas clínicas, atendidos no ambulatório de dermatologia do Complexo Hospitalar Clementino Fraga (CHCF), na cidade de João Pessoa, Paraíba, Brasil.

A realização da pesquisa foi autorizada pela direção do CHCF, como também aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo, sob o número 4523381540005463.

Tipo de amostragem

Durante o período de coleta dos dados, foram atendidos 103 casos novos de hanseníase no CHCF, incluindo-se indivíduos de recidiva ou que reiniciaram o tratamento por abandono.

Seguindo os critérios de exclusão, foram selecionados 60 indivíduos com o diagnóstico de hanseníase, dos quais, 6 perderam seguimento no decorrer do estudo por dificuldade de adesão ao acompanhamento exigido para o protocolo da pesquisa. Nenhum indivíduo deixou o estudo por questões inerentes ao tratamento com poliquimioterapia (PQT).

Integrantes da amostra

Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa, os indivíduos com primeira notificação para hanseníase no serviço de dermatologia do CHCF, com diagnóstico comprovado de hanseníase segundo os critérios clínicos e/ou bacteriológicos. Foram selecionados os indivíduos de todas as formas clínicas.

Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa, os indivíduos notificados para hanseníase neste serviço que não realizaram baciloscopia por qualquer motivo, pacientes com história de tratamento anterior para hanseníase, e indivíduos já em uso de PQT específica para hanseníase.

Desenvolvimento do estudo

O projeto foi encaminhado e aprovado pelo comitê de ética, sendo cumpridos os requisitos da resolução 466/2012 e suas complementares.

Foram estudadas as características clínicas das lesões, como tempo de aparecimento das lesões, número de lesões, tipo de lesão preponderante, delimitação periférica, tamanho e presença de aspecto foveolar das lesões, variáveis relacionadas à classificação de Ridley-Jopling/Madrid, classificação operacional e grau de incapacidade dos indivíduos.

As variáveis estudadas na baciloscopia do esfregaço dérmico foram a presença ou não do bacilo e o índice baciloscópico.

Na avaliação histopatológica foram estudadas a presença ou não de bacilos, bem como a integridade dos mesmos e o tipo de infiltrado inflamatório.

Os indivíduos foram classificados quanto à presença de estados reacionais e quanto à presença de fatores desencadeantes, como presença de infecção ativa, uso de medicamentos, gravidez, menstruação e estresse emocional ou físico (procedimentos cirúrgicos e/ou atividade física).

O trabalho foi realizado em três etapas. O primeiro momento correspondeu ao diagnóstico. Os sujeitos da pesquisa com diagnóstico de hanseníase, no período compreendido entre julho a dezembro de 2015, foram avaliados clinicamente e classificados segundo os critérios clínicos de Ridley-Jopling/Madrid e direcionados para iniciar tratamento com PQT de acordo com a sua forma clínica. Durante a avaliação clínica, os indivíduos eram questionados se gostariam de participar da pesquisa e assinavam o termo de compromisso livre e esclarecido, sendo então aplicada a primeira etapa do protocolo de pesquisa, a qual era composta por anamnese e exame clínico dermatoneurológico. Nesse momento, além da análise das características clínicas das lesões, os indivíduos

também foram avaliados quanto à presença ou não de reação hansênica e de fatores desencadeantes das mesmas.

Na sequência, os indivíduos foram encaminhados para a realização de baciloscopia do esfregaço dérmico no laboratório de bacteriologia do CHCF, conforme padronizado pelo Ministério da Saúde (MS). A coleta e leitura do esfregaço foram realizadas por bioquímico do laboratório de bacteriologia do mesmo hospital.

Ainda no primeiro momento da pesquisa, após o diagnóstico e a realização da baciloscopia, os indivíduos foram submetidos a biópsia da lesão realizada pela pesquisadora. Foi escolhida a lesão mais característica e o material foi enviado ao laboratório de histopatologia em solução tamponada de formol a 10% para processamento segundo técnicas histológicas de rotina e coloração Hematoxilina-eosina (HE) e Fite-Faraco.

O segundo momento da pesquisa ocorreu após 6 meses do diagnóstico e do tratamento. Os indivíduos foram avaliados quanto à presença de estados reacionais, bem como da participação de fatores desencadeantes, sendo então aplicada pela pesquisadora a segunda parte do protocolo de pesquisa.

O terceiro momento da pesquisa ocorreu após 12 meses do diagnóstico e do tratamento com PQT. Nessa fase os indivíduos foram reavaliados clinicamente quanto à presença ou não de reação hansênica e de fatores desencadeantes, sendo então preenchida, pela pesquisadora, a terceira fase do protocolo de pesquisa. Nesse momento, foi realizada a segunda biópsia em um sítio próximo da biópsia anterior. O material foi enviado ao mesmo laboratório e a análise de todas as lâminas foi realizada de forma cega por profissional dermatopatologista.

A avaliação quanto à presença do estado reacional foi feita com base em critérios clínicos na primeira consulta, após 6 meses e após 12 meses do diagnóstico e tratamento de hanseníase.

Métodos de coleta de dados e categorização das variáveis

Coleta de dados e amostras

Os indivíduos foram selecionados através das notificações de hanseníase feitas no CHCF. Mesmo não sendo mandatória para o diagnóstico da hanseníase, segundo o Manual de Hanseníase preconizado pelo MS, a baciloscopia é realizada como rotina no CHCF em todos os casos suspeitos de hanseníase, independente da forma clínica. A biópsia da lesão de pele foi realizada no momento do diagnóstico e após 12 meses do diagnóstico como forma de avaliar características histopatológicas envolvidas antes e após o tratamento com PQT

e identificar padrões que diferenciem os indivíduos que apresentaram reação hansênica dos demais.

Análise dos dados

Todas as análises foram realizadas no *Software Graph Pad Prism (version 6.00, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA)*.

Para melhor compreensão dos resultados, os dados foram apresentados em tabelas e/ou gráficos e analisados descritivamente, com a finalidade de caracterizar a amostra.

As hipóteses foram definidas conforme a classificação das variáveis e analisadas por métodos não paramétricos. Para as variáveis ordinais foram aplicadas o teste de Mann-Whitney, como por exemplo a classificação de Ridley-Jopling/Madrid e o Grau de incapacidade. Nas variáveis nominais utilizou-se o teste de Qui-quadrado, para análise de nítida delimitação periférica ou teste de Fisher nas análises que obedecem a classificação operacional. As análises foram consideradas significativas quando o *p-value* foi menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$) e nível de confiança igual a 95%.

RESULTADOS

O estudo foi iniciado com 60 indivíduos, porém 6 foram excluídos da pesquisa por dificuldade de adesão ao acompanhamento exigido para protocolo da pesquisa. Dessa forma, foram avaliados 54 indivíduos.

Os indivíduos do estudo foram classificados de acordo com a presença ou não de reação hansênica, independentemente do período de avaliação. Esta classificação permitiu dividi-los em dois grupos distintos para comparação estatística adequada a partir das variáveis coletadas.

Observa-se um maior número de indivíduos classificados com reação hansênica, constituindo 63% da amostra, sendo 40,7% reação tipo 1 e 22,3% reação tipo 2.

Os indivíduos foram avaliados quanto à presença de fatores predisponentes durante três momentos de tratamento: no diagnóstico, após 6 meses e após 12 meses do diagnóstico. Nos grupos sem reação hansênica é possível observar uma diminuição significativa ($p = 0,0364$) dos indivíduos com fatores predisponentes no decorrer dos momentos da avaliação, enquanto observa-se um aumento no número de indivíduos com fatores predisponentes no grupo com reação hansênica ($p = 0,0479$). Quando é realizada comparação intergrupo em cada momento, na avaliação final de 12 meses, evidencia-se uma diferença significativa ($p = 0,0001$) entre o grupo sem reação com o grupo com reação, onde o grupo sem reação apresenta maior concentração dos indivíduos sem fatores predisponentes (Tabela 1).

Tabela 1 – Comparação dos fatores predisponentes de reações hansênicas tipo 1 e tipo 2, intergrupo e intragrupo, em três diferentes momentos.

Grupos	No momento do diagnóstico		6 meses após o tratamento		12 meses após o tratamento		p-valor
	Com fatores n (%)	Sem fatores n (%)	Com fatores n (%)	Sem fatores n (%)	Com fatores n (%)	Sem fatores n (%)	
SR	09 (45)	11 (55)	08 (40)	12 (60)	02 (10)	18 (90)	0,0364
CR	14 (41,2)	20 (58,8)	20 (58,8)	14 (41,2)	24 (70,6)	10 (29,4)	0,0479
p-valor	0,7847		0,2604		0,0001***		

Legenda: SR – Sem Reação Hansênica; CR – Com Reação Hansênica.

Fonte: Elaborado pelo autor.

A Tabela 2 apresenta a descrição dos fatores predisponentes que foram identificados nos indivíduos diagnosticados com hanseníase durante o período de tratamento. Observa-se que o uso de medicação recente, como antibióticos e antiinflamatórios não-hormonais (AINH) e o estresse emocional ou físico (procedimentos cirúrgicos e/ou atividade física) são os fatores mais frequentes no grupo estudado, com 42,5% e 31,5% respectivamente.

Tabela 2 – Fatores predisponentes nos indivíduos com hanseníase durante o período de tratamento.

Fatores predisponentes	N	%
Gravidez	02	3,7
Cirurgia recente	03	5,5
Quadro febril	09	16,6
Infecção bacteriana	09	16,6
Infecção viral	14	25,9
Parasitose	05	9,3
Infecção dentária	12	22,2
Vacina	07	13
Estresse físico/emocional	17	31,5
Medicação recente	23	42,5

Fonte: Elaborado pelo autor.

A Tabela 3 apresenta a comparação dos grupos em relação às variáveis relacionadas à apresentação clínica. Quanto à presença de nítida delimitação periférica da lesão, os grupos apresentaram diferença significativa ($p = 0,0025$), predominando no grupo que apresentou reação hansênica a ausência de delimitação periférica.

De acordo com a classificação operacional, o grupo multibacilar (MB) apresentou mais episódios de reação hansênica em comparação ao grupo PB, com diferença significativa ($p = 0,0001$).

Na classificação clínica de Ridley-Jopling/Madrid, o grupo sem reação apresentou maior concentração de indivíduos classificados como hanseníase tuberculóide (HT), sendo 65,3% e hanseníase DT, sendo 27,4%, já os indivíduos que apresentaram reação se distribuem entre as demais classificações. No grupo que apresentou reação tipo 1 houve um predomínio da forma DT, sendo 63,6% e entre o grupo que apresentou reação tipo 2, houve um predomínio da forma DV, sendo 66,7%.

Quanto à classificação do grau de incapacidade, o grupo com reação hansênica apresenta maior número de indivíduos com Grau 1 (29,4%) e Grau 2 (8,8%), com diferença significativa ($p = 0,0079$) em relação aos demais grupos.

Tabela 3 – Comparação das variáveis clínicas em indivíduos sem e com reações hansênicas baseada na delimitação periférica das lesões, classificação operacional, classificação clínica de Ridley-Jopling/Madrid e classificação do grau de incapacidade.

Variáveis	Grupos				p-valor
	Sem reação hansênica		Com reação hansênica		
	N	%	N	%	
Nítida delimitação periférica das lesões					
Completa delimitação	15	75	10	29,4	0,0025**
Incompleta delimitação	02	10	18	52,9	
Sem delimitação	03	15	06	17,6	
Total	20	100	34	100	
Classificação operacional de acordo com o número de lesões					
Paucibacilar	15	75	09	26,5	0,0007***
Multibacilar	5	25	25	73,5	
Total	20	100	34	100	



Variáveis	Grupos				p-valor
	Sem reação hansênica		Com reação hansênica		
	N	%	N	%	
Classificação clínica de Ridley-Jopling/Madrid					
Indeterminada	02	10	0	0	0,0001***
HT	13	65	0	0	
HDT	04	20	14	41,2	
HDD	01	05	06	17,6	
HDV	0	0	10	29,4	
HV	0	0	04	11,8	
Total	20	100	34	100	
Grau de incapacidade					
Grau 0	19	95	21	61,8	0,0079**
Grau 1	01	05	10	29,4	
Grau 2	0	0	03	8,8	
Total	20	100	34	100	

Legenda: HT – hanseníase tuberculóide; HDT – hanseníase dimorfa tuberculóide; HDD – hanseníase dimorfa; HDV - hanseníase dimorfa virchowiana ; HV – hanseníase virchowiana.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na análise histológica das lesões dos indivíduos com reação, observou-se diferença significativa quanto à presença de bacilos íntegros, mostrando que 39% das amostras tinham bacilos íntegros no exame histopatológico inicial e que ao final do tratamento, nenhum indivíduo apresentou esse achado ($p = 0,008$). Entre os indivíduos que apresentaram reação, encontramos a presença de 29,4% de bacilos granulados ao final do tratamento ($p = 0,0087$), observado na Tabela 4.

Tabela 4 – Comparação do exame histopatológico no momento do diagnóstico em indivíduos sem e com reação hansênica.

Variáveis	Sem reação hansênica		Com reação hansênica		p-valor
	N	%	N	%	
Bacilo álcool-ácido resistente					
Presente	01	5	15	44	0,0022**
Ausente	19	95	19	56	
Bacilos íntegros					
Presente	0	0	14	39	0,0008***
Ausente	20	100	20	61	

Fonte: Elaborado pelo autor.

Comparando-se com os indivíduos sem reação, 100% dos casos não tinham bacilos íntegros no exame histopatológico inicial e final (Tabela 5).

Tabela 5 – Comparação do exame histopatológico após o tratamento dos indivíduos sem e com reação, respectivamente.

Variáveis	Sem reação hansênica		Com reação hansênica		p-valor
	N	%	N	%	
Bacilo álcool-ácido resistente					
Presente	0	0	10	29,4	0,0087**
Ausente	20	100	24	70,6	
Bacilos granulosos					
Presente	0	0	10	29,4	0,0087**
Ausente	20	100	24	70,6	

Fonte: Elaborado pelo autor.

Foi realizado o teste de correlação de Pearson para ocorrência de reação hansênica e as demais variáveis coletadas. Observou-se correlação positiva fraca entre a ocorrência de reação hansênica e ausência de nítida delimitação periférica, indivíduos MB pela classificação operacional, grau de incapacidade maior que zero e presença de bacilos álcool-ácido resistentes no histopatológico (Tabela 6).

Tabela 6 – Correlação de Pearson entre reação hansênica e as variáveis que evidenciaram correlação positiva.

Comparações	R	p-valor
Ocorrência de reação hansênica X nítida delimitação periférica	0,3907	0,003*
Ocorrência de reação hansênica X MB pela classificação operacional	0,3266	0,0170*
Ocorrência de reação hansênica X grau de incapacidade	0,3812	0,004*
Ocorrência de reação hansênica X bacilos álcool-ácido resistentes	0,4517*	0,006*

Fonte: Elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

Episódios de RR ocorrem geralmente nos primeiros 6 meses de poliquimioterapia, especialmente em indivíduos borderline-tuberculoide (BT) e borderline-boderline (BB), mas intervalos mais longos são vistos nos indivíduos borderline-lepromatoso (BL)¹². A duração do episódio é variável e depende da forma clínica, podendo levar de 3 a 9 meses em pacientes BT, 15 meses em pacientes BL e até 2 anos em pacientes lepromatosos¹². A RR tende a ser menos recorrente do que a reação tipo 2 e estudos confirmam que aproximadamente 33% dos indivíduos após PQT têm recorrência dos episódios reacionais hansênicos¹².

A reação tipo 2 pode ocorrer antes, durante ou após o tratamento. É uma reação que ocorre em 50% dos pacientes que sofrem de HV e DV, dentro dos 2 primeiros anos após o início do tratamento, o que pode ser desencadeado por gravidez, parto e infecções bacterianas¹³. No presente estudo, semelhante ao descrito, foi possível observar a maior prevalência de reação tipo 2 nos indivíduos HV, além de altas taxas de fatores predisponentes nesse grupo.

Tanto as reações quanto suas complicações levam ao afastamento do paciente das atividades profissionais, às vezes, definitivo, acarretando problemas de ordem socioeconômica ao paciente¹⁴. A sintomatologia dolorosa apresenta-se entre as mais incapacitantes, pois a dor crônica ou dor neuropática ainda podem acometer alguns pacientes após a alta do tratamento¹⁵.

Nos grupos sem reação hansênica foi possível observar diminuição significativa no número dos indivíduos com fatores predisponentes no decorrer dos momentos da avaliação. Além disso, na comparação intergrupo em cada momento da avaliação, na avaliação final de 12 meses, o grupo sem reação apresenta maior concentração de indivíduos sem fatores predisponentes.

O uso de medicação recente (antibióticos e AINH) e o estresse físico (procedimentos cirúrgicos e/ou atividade física) e emocional foram os fatores mais frequentes no grupo estudado, com 42,5% e 31,5% respectivamente. Não houve relevância estatística entre os diferentes fatores desencadeantes estudados. Esse dado reforça a necessidade de controle dos fatores predisponentes, principalmente após o término do tratamento.

Os fatores de risco conhecidos para reação tipo 1 são: grupos clínicos limítrofes BT-BL; idade de início da hanseníase, com maior risco em indivíduos mais velhos; índice bacilar positivo e aumento do número de lesões no momento do diagnóstico de hanseníase e detecção de DNA de *M. leprae* em biópsias de lesões¹⁶. O risco de reação do tipo 1 pode estar aumentado devido a vários fatores, tais como vacinação, PQT e puerpério, que melhoram a imunidade celular¹¹.

Houve predomínio de lesões em placas, entre os indivíduos que apresentaram reação. No entanto, quanto à delimitação periférica nítida da lesão, o grupo que apresentou reação, difere de forma significativa ($p = 0,0025^{**}$) do grupo sem reação, que apresenta maior número de indivíduos com nítida delimitação. A ausência de delimitação periférica da lesão sugere as formas clínicas dimorfa ou virchowiana, sendo observado no estudo que apenas 29,4% do grupo com reação teve a nítida delimitação periférica da lesão.

A reação tipo 1 reflete uma mudança repentina em direção à resposta imune Th1 e é mais frequentemente associada à forma DT, DD ou DV, caracterizada pela infiltração de células T CD4+ em lesões cutâneas e nervosas, resultando em danos nervosos. A reação tipo 2 ocorre principalmente em pacientes com HV ou DV com grandes cargas bacterianas e refletem respostas imunológicas humorais aos componentes do *M. leprae*¹⁷.

Em trabalho realizado por Teixeira et al.¹⁸, com 201 indivíduos portadores de hanseníase, foi encontrada prevalência de reação hansênica tipo 1 em 151 (75,1%) pacientes, reação tipo 2 em 31 (15,4%) e reação tipo 1 e tipo 2 em 19 (9,5%) pacientes. No presente estudo foi realizada a análise estatística separando o grupo que apresentou RR do grupo que apresentou ENH, porém nossos achados não demonstraram diferenças estatísticas relevantes e não impactaram nas nossas conclusões. Pressupõe-se que isso se deva a algumas semelhanças imunológicas dos estados reacionais, sugerindo um padrão imunológico de melhora em ambos os casos. Como por exemplo, a via "Complemento e Coagulação" que foi identificada como comum tanto para RR quanto para ENH, sugerindo um envolvimento compartilhado do complemento na patogênese de ambas as reações. Estas semelhanças imunológicas fornecem informações sobre os mecanismos sobrepostos envolvidos nestes dois tipos de reações imunológicas na hanseníase, incluindo resposta de defesa, processo do sistema imunológico e resposta imune inata⁷.

Quanto ao grau de incapacidade, o grupo de reação apresenta maior número de indivíduos com grau 1 e grau 2, com diferença significativa ($p = 0,0079$) em relação ao grupo sem reação. Considerando-se que as reações ocorrem em indivíduos MB, esses achados refletem dados já descritos da associação significativa entre deficiência física e doença MB. Relata-se ainda que as reações tipo 1 e 2 podem causar danos nervosos graves e irreversíveis, contribuindo assim para a incapacidade e devem ser tratados imediatamente. O diagnóstico tardio está associado ao aumento das taxas de incapacidade de grau 2 e os indivíduos que apresentam incapacidades graves têm maior probabilidade de ter apresentado reações hansênicas¹⁹.

Em estudo realizado em 2015 no nordeste brasileiro, Queiroz et al.²⁰, afirma que no momento do diagnóstico 52,45% dos pacientes já apresentavam algum grau de incapacidade física e no decorrer do estudo aumentou para 70,49% dos pacientes com algum grau de incapacidade física. Esses resultados permitiram aos autores inferirem que o diagnóstico da hanseníase ainda está sendo realizado tardiamente, considerando que muitos pacientes começam o tratamento da doença ou dos estados reacionais com algum grau de incapacidade física já instalada²⁰.

O alto grau de incapacidade é correlacionado com o polo virchowiano, quantidade de nervos periféricos acometidos e diagnóstico tardio^{21,22}. No exame histopatológico, observa-se diferença significativa entre os grupos quanto à presença de bacilo álcool-ácido resistentes. Corroborando com o estudo, Teixeira et al.¹⁸, evidenciou associação significativa entre baciloscopia menor que 3,00 e reação tipo 1 e baciloscopia igual ou maior que 3,00 e a reação tipo 2 ($p < 0,001$). No entanto, ainda é controversa a opinião de alguns autores no que diz respeito à relação entre a carga bacilar e o aparecimento da reação tipo 2.

A redução do número de bacilos ocorre à medida que a citologia dos granulomas preexistentes é modificada com maior número de células epitelioides, reduzindo o número de bacilos²³. A análise de lesões de RR antes e após o tratamento com corticosteroides, mostrou que as células epitelioides e gigantes tendem a desaparecer após o tratamento, com regressão significativa do infiltrado inflamatório visto no início agudo de RR²³.

Diante dos dados encontrados, sugere-se que a diagnose precoce evitando a evolução para as formas multibacilares e o controle dos fatores predisponentes são ações capazes de prevenir os surtos reacionais durante o tratamento da hanseníase.

CONCLUSÃO

Dessa forma, percebemos que uma das características clínicas para diferenciar pacientes com reação hansênica é a ausência de delimitação periférica das lesões, configurando-se um critério positivo para o surgimento de reação. Os indivíduos dimorfos e virchowianos são mais propensos a desenvolverem reações, mesmo com baciloscopia do esfregaço dérmico negativa e aqueles com a presença do bacilo na biópsia cutânea apresentam maior ocorrência de episódios durante o tratamento.

A ausência de fatores predisponentes se correlacionou com menor risco de desenvolvimento de reação, reforçando a necessidade de controle desses possíveis desencadeantes, principalmente após o término do tratamento. Por fim, houve predomínio de episódios reacionais entre os indivíduos que apresentavam algum grau de incapacidade física devido à associação entre deficiência física e doença multibacilar.

APROVAÇÃO ÉTICA E CONSENTIMENTO INFORMADO: *aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo, sob o número 4523381540005463.*

CONFLITOS DE INTERESSE: *os autores informam que não há conflitos de interesse no presente artigo.*

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES: *Cilento JNM e Valente NYS* contribuíram na concepção e desenho do estudo, obtenção de dados, redação do artigo, aprovação final da versão a ser submetida e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. *Mota GLP, Melo MCAM, Mariano e Silva AW e Vidal LF* contribuíram na análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do conteúdo do manuscrito.

FONTES DE FINANCIAMENTO: *não aplicável.*

REFERÊNCIAS

1. Lastória JC, Abreu MAMM. Hanseníase: revisão dos aspectos laboratoriais e terapêuticos - parte 2. An Bras Dermatol. 2014 Jun 1;89(3):389-401.
2. Ambrosano L, Santos MAS, Machado ECFA, Pegas ES. Epidemiological profile of leprosy reactions in a referral center in Campinas (SP), Brazil, 2010-2015. An Bras Dermatol. 2018 Jun;93(3):460-1. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187260>.



3. Penna GO, Pinheiro AM, Nogueira LS, Carvalho LR, Oliveira MB, Carreiro VP. Clinical and epidemiological study of leprosy cases in the University Hospital of Brasília: 20 years – 1985 to 2005. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(6):575-80. doi: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000600006>.
4. Maymoma MB, Venkatesh S, Laughter M, Stryjewska BM, Dunnick CA, Dellavalle RP. Leprosy: treatment and management of complications. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):17-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.10.138>.
5. Khadge S, Banu S, Bobosha K, Ploeg-van Shipp JJ, Goulart IM, Thapa P, et al. Longitudinal immune profiles in type 1 leprosy reactions in Bangladesh, Brazil, Ethiopia and Nepal. *BMC Infect Dis.* 2015 Oct 28;15(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1128-0>.
6. Froes Junior LAR, Sotto MN, Trindade MAB. Hanseníase: características clínicas e imunopatológicas. *An Bras Dermatol.* 2022 May 1;97(3):338-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.08.006>.
7. Dupnik KM, Bair TB, Maia AO, Amorim FM, Costa MR, Keesen TSL, et al. Transcriptional changes that characterize the immune reactions of leprosy. *J Infect Dis.* 2014 Nov 14;211(10):1658-76. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu612>.
8. Feuth M, Brandsma JW, Faber WR, Bhattarai B, Feuth T, Anderson AM. Erythema nodosum leprosum in Nepal: a retrospective study of clinical features and response to treatment with prednisolone or thalidomide. *Lepr Rev.* 2008 Sep 1;79(3):254-69. doi: <https://doi.org/10.47276/lr.79.3.254>.
9. Motta AC, Furini RB, Simão JC, Ferreira MA, Komesu MC, Foss NT. The recurrence of leprosy reactional episodes could be associated with oral chronic infections and expression of serum IL-1, TNF-alpha, IL-6, IFN-gama and IL-10. *Braz Dent J.* 2010;21(2):158-64. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-64402010000200012>.
10. Motta AC, Pereira KJ, Tarquinio DC, Vieira MB, Miyake K, Foss NT. Leprosy reactions: coinfections as a possible risk factor. *Clinics.* 2012;67(10):1145-48. doi: [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(10\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(10)05).



11. Talhari SG, Penna GO, Gonçalves HS, Oliveira ML. Hanseníase. 5. ed. Manaus: Di Livros Editora; 2015.
12. Nery JA, Bernardes Filho F, Quintanilha J, Machado AM, Oliveira SS, Sales AM. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy. *An Bras Dermatol.* 2013;88(5):787-92. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132004>.
13. Mungroo MR, Khan NA, Siddiqui R. Mycobacterium leprae: pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Microb Pathog.* 2020 Sep;149:104475. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104475>.
14. Putinatti MS, Lastoria JC, Padovani CR. Prevention of repeated episodes of type 2 reaction of leprosy with the use of thalidomide 100 mg/day. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):266-72. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142037>.
15. Santos ALS, Pereira IV, Ferreira AMR, Palmeira IP. Percepções de portadores de hanseníase sobre as reações hansênicas e o cuidado de si. *Rev Pan-Amaz Saúde.* 2018 May;9(4):37-46. doi: <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232018000400004>.
16. Rodrigues R, Heise E, Hartmann LF, Rocha G, Olandoski M, Stefani M, et al. Prediction of the occurrence of leprosy reactions based on Bayesian networks. *Front Med.* 2023;10:1233220. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1233220>.
17. Luo Y, Kiriya M, Tanigawa K, Kawashima A, Nakamura Y, Ishii N, et al. Host-related laboratory parameters for leprosy reactions. *Front Med.* 8:694376. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.694376>.
18. Teixeira MAG, Silveira VM, França ER. Características epidemiológicas e clínicas das reações hansênicas em indivíduos paucibacilares e multibacilares, atendidos em dois centros de referência para hanseníase, na Cidade de Recife, Estado de Pernambuco. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010 Jun;43(3):287-92. doi: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000300015>.



19. Putri AI, de Sabbata K, Agusni RI, Alinda MD, Darlong J, de Barros B, et al. Understanding leprosy reactions and the impact on the lives of people affected: an exploration in two leprosy endemic countries. *PLOS Negl Trop Dis*. 2022 Jun 13;16(6):e0010476. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010476>.
20. Queiroz TA, Carvalho FPB, Simpson CA, Fernandes ACL, Figueirêdo DLA, Knackfuss MI. Perfil clínico e epidemiológico de pacientes em reação hansênica. *Rev Gaúcha Enferm*. 2015;36(spe):185-91. doi: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2015.esp.57405>.
21. Van Veen NH, Meima A, Richardus JH. The relationship between detection delay and impairment in leprosy control: a comparison of patient cohorts from Bangladesh and Ethiopia. *Lepr Rev*. 2006;77(4):356-65. doi: <https://doi.org/10.47276/lr.77.4.356>.
22. Moschioni C, Antunes C, Grossi MP, Lambertucci JR. Risk factors for physical disability at diagnosis of 19,283 new cases of leprosy. 2010 Feb 1;43(1):19-22. doi: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000100005>.
23. Monteiro LD, Alencar CH, Barbosa JC, Novaes CCBS, Silva RCP, Heukelbach J. Limited activity and social participation after hospital discharge from leprosy treatment in a hyperendemic area in north Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2014 Mar;17(1):91-104. doi: <https://doi.org/10.1590/1415-790X201400010008ENG>.

