

Hanseníase: Episódios Reacionais

*Autoria: Sociedade Brasileira de Hansenologia e
Sociedade Brasileira de Dermatologia*

Elaboração Final: 4 de julho de 2003

Participantes: Foss NT, Souza CS, Goulart IMB, Gonçalves HS,
Virmond M

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Esta publicação buscou incorporar as melhores bases de dados disponíveis à época de sua execução. No entanto, estes dados devem ser interpretados cuidadosamente, os resultados de estudos futuros podem levar a alterações nas conclusões ou recomendações sugeridas por este documento. Foram utilizadas principalmente as bases de dados MEDLINE (U.S. National Library of Medicine) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), manuais e documentos do Ministério da Saúde do Brasil e da Organização Mundial de Saúde, teses e livros de textos relacionados ao assunto.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

1. Estas diretrizes destinam-se à abordagem prática e atualizada dos estados reacionais da hanseníase.
2. Estabelecer terapêutica adequada ao paciente para minimizar os danos decorrentes das reações hansênicas e os efeitos colaterais dos fármacos empregados para o controle da reação.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Episódios reacionais, descritos como fenômenos agudos sobrepostos à evolução crônica e insidiosa da hanseníase, são potencialmente responsáveis por perda funcional de nervos periféricos e agravantes das incapacidades. Decorrem do processo inflamatório e resposta imunológica, mediada por antígenos do *Mycobacterium leprae*, e estabelecem relação com a carga bacilar e a resposta imune do hospedeiro. O diagnóstico precoce, o manejo terapêutico adequado dos eventos reacionais graves, recorrentes ou crônicos são desafios atuais.

Frente à suspeita de reação hansênica, recomenda-se: 1) Confirmação do diagnóstico e classificação da forma clínica da hanseníase; 2) Diferenciar o tipo de reação hansênica; 3) Estabelecer a extensão do comprometimento de órgãos e sistemas; 4) Planejar e instituir, precocemente, terapêutica que impeça a instalação da incapacidade; 5) Conhecer os efeitos adversos dos medicamentos empregados no tratamento da hanseníase e em seus estados reacionais; 6) Internação hospitalar e colaboração de outras especialidades diante de casos graves, particularmente, aqueles com acentuado comprometimento de múltiplos órgãos, ou com dificuldades no diagnóstico e/ou na terapêutica. O cumprimento destas premissas permitirá o manuseio clínico-terapêutico adequado e o sucesso no controle dos episódios reacionais com recuperação ou o mínimo de danos neurais.

RELAÇÃO ENTRE EPISÓDIOS REACIONAIS E ESPECTRO DA DOENÇA

Hanseníase é doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* que afeta, preferencialmente, o tegumento e o sistema nervoso periférico, entretanto, tanto a disseminação do bacilo quanto os fenômenos reacionais podem envolver outros órgãos e sistemas. Distintas características clínicas, bacteriológicas, imunológicas e histopatológicas compõem o espectro da doença e expressam a relação da resposta específica do hospedeiro ao bacilo. As classificações mais adotadas, MADRI (1953), baseada no aspecto morfológico das lesões¹(D), e RIDLEY JOPLING (1966), fundamentada no aspecto clínico e histopatológico das lesões²(D), utilizaram-se da abordagem espectral definindo as formas polares

e interpolares da doença. Essas classificações, embora completas, apresentaram dificuldades para aplicação em nível operacional, e, para facilitar a divisão dos pacientes, a Organização Mundial da Saúde – OMS (1988)³(D) propôs a classificação em multibacilares e paucibacilares, que adota como critério o resultado da pesquisa de bacilos nos esfregaços cutâneos. Mais recentemente, com a intenção de operacionalizar o diagnóstico e controle da doença, especialmente em áreas endêmicas, tem sido adotada a classificação segundo o número de lesões, sendo considerados *paucibacilares* os pacientes que apresentarem até cinco lesões e *multibacilares*, aqueles com mais de cinco lesões⁴(D).

O desenvolvimento da doença pode se manifestar primeiramente como hanseníase indeterminada (HI), estágio inicial, em geral transitório, que pode evoluir para cura. Em caso de progressão, a resposta imune específica do hospedeiro frente ao bacilo irá definir os padrões da doença⁵(D). No pólo de resistência ao bacilo, encontra-se a doença localizada e não contagiosa, a hanseníase tuberculóide (HT), que expressa resposta imune competente para morte bacilar.

No pólo de alta suscetibilidade, associado à deficiência da imunidade celular, específica ao *M. leprae*, encontra-se a forma disseminada e contagiosa, a hanseníase virchowiana (HV) que decorre da incapacidade da resposta imune para impedir a multiplicação e eliminação do bacilo. As formas interpolares, dimorfo tuberculóide (HDT), dimorfo-dimorfo (HDD) e dimorfo virchowiano (HDV) refletem graduais variações da resistência ao bacilo que tendem a se aproximar das características de cada uma das formas polares HT ou HV⁶(D). A evolução crônica e

insidiosa da doença pode ser sobreposta por fenômenos inflamatórios agudos, as reações hansênicas. Os episódios reacionais podem incidir em qualquer uma das formas clínicas, sendo rara sua detecção na hanseníase indeterminada.

Os episódios reacionais da hanseníase podem ocorrer antes, durante ou após a instituição do tratamento específico^{4,6,7}(D)^{8,9}(B). Não é infrequente que os sinais e sintomas que acompanham as reações motivem a busca de auxílio médico e, ainda, que o surto reacional esteja presente no momento do diagnóstico da hanseníase⁷(D)¹⁰(B).

Os dois tipos de reações hansênicas: Tipo 1 ou reação reversa (RR) e Tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH) refletem processo inflamatório imune-mediado, envolvendo distintos mecanismos de hipersensibilidade^{11,12}(D). O entendimento do conceito espectral da hanseníase e dos padrões da resposta imune aliados ao reconhecimento das manifestações clínicas e laboratoriais dos surtos reacionais será útil para diferenciar as reações tipo RR e ENH, suas características de evolução clínica e consequentemente de propostas terapêuticas.

Há interesse voltado para determinar marcadores clínicos ou laboratoriais que identifiquem pacientes com aumento do risco para o desenvolvimento das reações. Vários fatores desencadeantes tais como: estresse, trauma físico ou psicológico⁶(D), contraceptivos orais e outras drogas^{6,7}(D), infecções intercorrentes, particularmente, co-infecções como tuberculose⁶(D) e HIV⁷(D) foram correlacionados às reações, por meio, em sua maioria, de observações clínicas mais do que por comprovações de estudos clínicos con-

trolados. Estudos realizados em áreas em que a hanseníase e a Aids ocorrem simultaneamente têm observado uma pequena associação entre infecção HIV1 e hanseníase. Entretanto, mesmo considerando que tais pesquisas não identificaram associação significativa entre HIV1/ Aids e hanseníase, há perspectivas de que estudos futuros possam contribuir com informações acerca das possíveis modificações dos padrões clínicos de ambas as morbidades, assim como da frequência dos eventos reacionais e das recidivas da hanseníase nestes pacientes¹³(D).

REAÇÃO TIPO 1 OU REAÇÃO REVERSA (RR):

O episódio da RR envolve principalmente mecanismos da imunidade mediada por células ou de hipersensibilidade tardia (tipo IV de Coombs & Gell)^{11,12}(D). Estas reações ocorrem com maior frequência nas formas dimorfas (HD, HDT e HDV)¹⁰(B)^{6,14}(D). A incidência da RR na forma HV é significativamente menor do que na forma HDV⁸(B), e sua ocorrência pode ser observada na forma HT¹⁰(B).

O processo inflamatório da RR envolve, principalmente, a pele e nervos invadidos pelo bacilo. O comprometimento múltiplo ou isolado de troncos nervosos mantém relação com as formas clínicas, extensão da invasão bacilar e resposta imune. A intensidade da agressão e deterioração neural decorre da interação entre o bacilo e o hospedeiro, envolvidos no processo inflamatório imune-mediado em resposta à invasão tecidual. A exuberância e predomínio da resposta inflamatória granulomatosa, ou reação imunológica tipo IV, podem resultar na formação de abscesso neural e úlceras cutâneas⁶(D).

EPIDEMIOLOGIA

A despeito da importância dos episódios reacionais na indução de danos neurais, as dificuldades para obtenção das estimativas da prevalência e da incidência da RR decorrem em parte das diferenças na definição de casos, periodicidade, regularidade e qualidade do seguimento durante e após alta terapêutica, que são, em geral, mais controladas nos estudos clínicos e epidemiológicos. A ocorrência de RR em qualquer período mantém relação com a forma clínica da hanseníase. O tipo de tratamento poderia influir na incidência de surtos reacionais durante e após a sua interrupção⁷(D)^{15,16}(B).

Cerca de 8% a 33% dos indivíduos com hanseníase podem ser acometidos por RR⁷(D). No Brasil, dos pacientes multibacilares, seguidos por seis anos pós-tratamento, 74% apresentaram episódios reacionais, sendo 29% de RR, 25% de ENH e 20% de neurite isolada¹⁷(B). Outro estudo controlado e comparativo de dois esquemas terapêuticos mostrou que 50% dos pacientes tratados com o regime de poliquimioterapia (PQT/OMS) apresentaram reações hansênicas, entre estas 17,1% de RR, 30% de ENH e 2,8% de neurite isolada. A ocorrência das manifestações reacionais foi significativamente menor com regime PQT/OMS comparada àquela observada com regime preconizado anteriormente pela Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária do Ministério da Saúde (DNDS)¹⁶(B).

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Clínicos

- Manifestações cutâneas: na reação reversa, o processo inflamatório atinge a pele e nervos periféricos. As lesões cutâneas preexistentes

tornam-se mais eritematosas, intumescidas, edematosas e infiltradas. As máculas tornam-se placas elevadas e os limites das lesões tornam-se mais evidentes e definidos. Evoluem com descamação e, por vezes, sobrevivem a ulceração. Novas lesões assemelhando-se às demais surgem em áreas adjacentes. Concomitante a estas alterações, pode ocorrer hiperestesia ou acentuação da parestesia sobre as lesões cutâneas^{4,6,18}(D).

- Neuropatias: o dano neural pode ocorrer ao longo de todo espectro da doença e, seja como fenômeno agudo ou crônico, pode resultar em incapacidade e seqüelas irreversíveis. A perda da função sensitivo-motora decorrente das neuropatias é uma das mais freqüentes e graves conseqüências da reação reversa. O espessamento neural acompanhado de dor, hiperestesia ou acentuação da hipoestesia no território neural acometido por menos de seis meses de duração caracterizam a neurite aguda. Entretanto, a perda da função neural pode instalar-se na ausência dos sintomas de dor e/ou intumescência, definindo-se a neuropatia silenciosa. Neuropatia recorrente é caracterizada por episódio de acometimento agudo de nervo periférico no período maior de três meses após a interrupção da terapêutica, durante o qual nenhum sinal ou sintoma de neurite foi evidente. Na neuropatia crônica, os sinais e sintomas de inflamação, edema e dor, geralmente reaparecem dentro do período de três meses após o término da terapêutica^{19,20}(B).

Com maior freqüência, há o envolvimento dos nervos ulnar e tibial posterior^{8,19-21}(B). A instalação súbita da mão em garra, pé caído e lagofalmo deve receber intervenção rápida e

precoce, para evitar que se tornem alterações permanentes. Frente a estes aspectos, as neurites podem ser consideradas emergências clínicas, pois a precocidade do seu reconhecimento e da intervenção terapêutica pode prevenir o desenvolvimento do dano neural, o estabelecimento de incapacidades e deformidades.

Em geral, nos episódios de reação reversa não há comprometimento sistêmico e as manifestações são predominantemente localizadas. Quadros graves e extensos podem ser acompanhados de febre baixa, indisposição e anorexia. O envolvimento cutâneo e neural varia entre discreto e grave. Nos quadros mais graves, há tendência a ulceração das lesões cutâneas, edema acentuado da face, mãos e pés, acometimento de maior número de nervos periféricos concomitante ao comprometimento da sensibilidade e da força muscular. A presença de placas cutâneas sobre áreas de tronco nervoso ou nas regiões perioculares confere maior gravidade à reação devido ao risco elevado de comprometimento neural²²(B). A detecção desses sinais sugere eminência de surto reacional e requer acompanhamento mais rigoroso seguido de tratamento precoce. Testes para avaliação das funções sensitiva e motora são considerados valiosos instrumentos de monitoração dos danos neurais associados aos episódios reacionais^{20,21,23}(B). A suspeita de neurite reacional deve ser feita quando da: 1) Perda recente da função neural; 2) Dor ou intumescência de um ou mais nervos periféricos; 3) Intumescência do nervo sem perda da função.

Laboratoriais

Em geral, na RR não são observadas alterações hematológicas e da bioquímica sangüínea.

A histopatologia de lesões cutâneas exibe edema e expansão do granuloma, aumento marcante do número de linfócitos, de células epitelióides e de células gigantes, e a redução do número de bacilos^{24,25}(D). Podem ser observadas hiperplasia epitelial e alterações mais graves como necroses focais ou confluentes que resultam em ulcerações²⁵(D). Em conjunto com os demais métodos de investigação, as técnicas de imunohistoquímica e da reação em cadeia da polimerase (PCR) adicionaram evidências indicativas da exacerbação da resposta imunocelular e da redução da carga bacilar na RR¹²(D)²⁶(C).

Fatores de risco

Episódios de reação reversa têm sido associados a fatores de risco como: doença extensa, indicada pelo número de áreas corpóreas envolvidas⁹(B), grupo dimorfo^{9,10}(B), lesões faciais²⁶(C)²⁷(B), vacinação BCG^{28,29}(C). A concomitância de anticorpos glicolípido fenólico fração-1-anti-PGL-1 e positividade do teste lepromínico foi sugerida como fator de risco e marcador da RR³⁰(B). Tem sido avaliado se as drogas utilizadas para o tratamento específico poderiam influenciar no risco para reação reversa, porém, existem poucos estudos clínicos randomizados com avaliações conclusivas¹⁷(B)⁷(D). Logo, essa hipótese deve ser considerada com cautela. Outro potencial fator de risco é a gestação que pode cursar, em todas as suas fases, com neurite silenciosa, embora esta predomine na lactação³¹(C). Adicionalmente, existem relatos de que o risco para neuropatia aumenta de forma significativa em idosos, nos casos de diagnóstico tardio e segundo o número de nervos espessados no momento do diagnóstico ou, ainda, durante a evolução da RR²⁰(B).

A frequência de reações e/ou perda da função neural, necessitando de tratamento, é maior em multibacilares comparada aos paucibacilares²¹(B). Foi observada correlação positiva entre pacientes multibacilares com índice baciloscópico (IB) maior ou igual a 2,0 no diagnóstico e maior número de episódios reacionais durante o tratamento e após a alta medicamentosa³²(C). O risco de RR é mais elevado durante o primeiro ano de tratamento com esquema de poliquimioterapia - PQT/OMS nos pacientes multibacilares, tanto para aqueles da forma HDV como para os da forma HV^{8,9}(B). Nos paucibacilares, além do período de tratamento com esquema PQT/OMS, os primeiros seis meses subsequentes ao seu término constituem, ainda, um período de risco para o desenvolvimento de episódios de RR⁸(B). Nos dimorfos, ou HD, a RR, em geral, ocorre no período de poucas semanas a meses e, nos HDV ocorre dentro de 1 a 12 meses após início do esquema PQT^{6,33}(D). A partir do primeiro ano, há gradual declínio da ocorrência dos episódios reacionais nos pacientes paucibacilares e multibacilares⁸(B). Em cerca de 90% dos pacientes que têm reações após a alta, o primeiro episódio ocorre no primeiro ano após o término do tratamento³²(C). Com menor frequência, os eventos de RR podem ser observados nos paucibacilares até o terceiro e quarto anos após interrupção do esquema PQT/OMS⁸(B) e ainda no quinto ano de multibacilares tratados com esquema PQT até negativação da baciloscopia⁸(B). A recorrência tardia de sinais e sintomas cutâneos e/ou neurológicos deve ser conduzida, em geral, em centros de referência, com procedimentos de investigação que diferenciem a reação reversa tardia da recidiva de hanseníase.

Distinção entre reação reversa e recidiva

O diagnóstico de recidiva de doentes paucibacilares é um desafio desde que a aparência das lesões cutâneas e as alterações histológicas são muitas vezes indistinguíveis da reação reversa tardia³⁴(B). A maioria dos episódios de RR em paucibacilares após a interrupção da PQT é observada dentro do período dos primeiros dois anos, porém, estudos com períodos de maior seguimento demonstraram a ocorrência tardia de episódios tardios de RR⁸(B). Para diferenciação entre RR e recidiva, tem sido proposto, operacionalmente, o uso de corticoesteróides, pois a RR, geralmente, responde a este tratamento em poucos dias ou semanas^{4,7}(D). Algumas das recomendações

gerais adotadas para nortear a diferenciação entre RR e recidiva^{4,35}(D) foram sumariadas no Quadro 1.

TRATAMENTO DA REAÇÃO REVERSA

Os princípios do manejo da RR são: 1) manutenção das drogas antimicobacterianas; 2) terapêutica antiinflamatória efetiva e prolongada e 3) analgesia adequada e suporte físico durante a fase de neurite aguda. A manutenção da PQT nos episódios reacionais é imperativa, pois proporciona a redução da carga de bacilos na pele e nervos, removendo o alvo de células T indutoras da resposta inflamatória e, conseqüentemente, a tendência à recorrência dos episódios de RR¹⁴(D).

Quadro 1

Principais aspectos da distinção entre reação reversa e recidiva

Características	Reação Reversa	Recidiva
Período de ocorrência	Freqüente durante a PQT e nos primeiros seis meses. Menos freqüente no período de dois a três anos após término do tratamento.	Em geral, período superior a dois anos após término da PQT
Surgimento	Súbito e inesperado	Lento e insidioso
Lesões antigas	Eritematosas, brilhantes, intumescidas e infiltradas	Algumas podem apresentar bordas eritematosas
Lesões recentes	Em geral, surgimento de várias lesões	Poucas
Ulceração	Acentuação das alterações e ulceração	Raramente há ulceração
Regressão	Presença de descamação	Ausência de descamação
Comprometimento neural	Maior número de troncos nervosos envolvidos, rapidamente sobrevêm a dor e perturbações sensitivo-motoras	Poucos troncos nervosos, perturbações sensitivo-motoras ocorrem, em geral, mais lentamente.
Resposta a corticoesteróides	Excelente	Não pronunciada

Corticoesteróides

O corticoesteróide é a droga de escolha para o tratamento da RR, modificando o curso desta reação, com redução do edema das lesões cutâneas e intraneural, o que resulta em rápida melhora^{4,14,33,36}(D). A avaliação e monitoramento clínico da bioquímica sangüínea, presença de co-morbidades, riscos e a exclusão de co-infecções/infestações, como *estrongiloidíase* e *tuberculose*, são premissas para o emprego seguro e o sucesso terapêutico da corticoterapia com o mínimo de efeitos colaterais.

O uso precoce de corticoesteróides está recomendado, frente a evidências de:

- 1) acentuação da inflamação de lesões preexistentes ou surgimento de novas lesões;
- 2) dor ou intumescimento dos nervos ou perda da função neural com duração menor de seis meses.

Danos neurais permanentes poderão ser prevenidos com a terapia efetiva e precoce. Há recomendações do emprego de corticoesteróides na dose de 1 a 2 mg/kg ao dia⁴(D). Entretanto, há indicações que a dose inicial de 40 mg (0,5 - 0,6 mg/kg) de prednisona ou prednisolona ao dia controla a maioria das RR^{33,36}(D), com ressalvas para casos graves que não respondem no período de uma semana, que podem requerer doses mais elevadas 60 mg (ou 1-2mg/kg) ao dia de corticoesteróides^{33,36}(D). Diante das evidências de melhora ou regressão clínica, a dose de corticoesteróides deve ser reduzida em intervalos e quantidades fixas, em geral, 5-10mg a cada uma a duas semanas. Em circunstâncias ideais, a dose, o período de manutenção e a velocidade de redução da terapêutica devem ser adotados baseando-se em avaliações padronizadas com testes para função motora e sensitiva. Tratamentos prolongados da RR com

corticoesteróides de 4 a 18 meses demonstraram-se superiores aos períodos reduzidos de dois meses³⁷(B). A extensão de 12 para 20 semanas de tratamento com corticoesteróides reduziu a recorrência da RR em pacientes HD/HDV⁸(B). Como a gravidade e extensão dos quadros reacionais guardam relação com as formas clínicas, há indicações que pacientes HDT requerem períodos menores de corticoesteróides, de quatro a nove meses, comparados com HD e HDV, seis a nove meses e 6 a 18 meses, ou até 24 meses, respectivamente³³(D).

Outras terapias para a reação reversa

Ciclosporina, dose inicial entre 5 e 10mg/kg ao dia, é imunossupressor com seletividade para linfócitos auxiliares CD4⁺ e, potencialmente, útil para o controle da reação reversa. Entretanto, o custo da droga é maior e não há evidências suficientes de que a ciclosporina atue tão rapidamente no edema intraneural como o corticoesteróide³⁶(D).

Azatioprina, dose de 1mg/kg ao dia, tem sido indicada como agente imunossupressor e poupador de corticoesteróides. A associação corticoesteróides e azatioprina resultou em proporção discretamente superior de melhora do distúrbio motor comparada com os resultados de pacientes tratados com o uso isolado de uma das drogas em pequena série de casos. Como a azatioprina age mais lentamente e não tem efeito no edema intraneural, está indicada apenas como adjuvante após a introdução do tratamento com corticoesteróides¹⁴(D).

Cirurgia descompressiva deve ser considerada nos casos de dor neural persistente, manutenção ou piora da neuropatia, após a realização do tratamento com corticoesteróide³⁸(B). Em particular, casos de abscessos neurais, associados à

dor intensa e contínua, podem se beneficiar com a cirurgia descompressiva^{14,36}(D)³⁷(C).

REAÇÃO TIPO 2 OU ERITEMA NODOSO HANSÊNICO (ENH):

A reação tipo 2 é uma reação inflamatória aguda, sistêmica, que envolve a formação de imunocomplexos que circulam pelo sangue periférico (predominantemente a reação tipo III de Gel & Coombs), e tem como manifestação clínica mais freqüente o Eritema Nodoso Hansênico.

Acomete pacientes multibacilares, agravando o quadro relacionado à hanseníase, sendo responsável por morbidade considerável, particularmente, o eritema nodoso recorrente. A patologia do ENH envolve depósito de imunocomplexos e alteração da resposta imunológica mediada por células. O episódio de ENH é desencadeado pelo depósito de complexos imunes nos tecidos³⁹(D), ativação de complemento, desenvolvimento de inflamação local, migração de polimorfos nucleares para o sítio de resposta inflamatória e liberação local de enzimas responsáveis por lesões teciduais⁴⁰(D)⁴¹(C). Macrófagos e células T são ativados¹²(D) e os níveis de TNF α circulante se elevam durante os episódios de ENH^{42, 43}(D). Concentrações elevadas de anticorpos contra frações antigênicas do *M. leprae*, como o anticorpo anti-PGL-1, são observadas nas formas com alta carga bacilar¹¹(D)⁴⁴(C) e participariam da síndrome do imunocomplexo circulante que se instala durante o episódio reacional e cursa com sinais clínicos característicos. O depósito do complexo antígeno-anticorpo circulante, ao atingir espaços teciduais, vasos sanguíneos e linfáticos, desencadeiam a resposta inflamatória.

Episódios reacionais de ENH podem envolver muitos órgãos e sistemas, dependendo da gravidade e extensão da reação imunológica. A avaliação clínica e laboratorial do surto reacional deve compreender uma investigação voltada para alterações de pele, nervos, olhos, articulações, rins, testículos, vias áreas superiores, entre outras. A intensidade varia entre casos discretos de ENH com lesões cutâneas pouco dolorosas, sem comprometimento do estado geral, a casos mais graves com formações de lesões vesículo-bolhosas e pustulosas, lesões ulceradas e necróticas, concomitante a febre, mal-estar, cefaléia, náuseas e vômitos.

O manejo do ENH é guiado pela necessidade do controle da reação inflamatória aguda, alívio da dor e do desconforto, bloqueio do desenvolvimento e extensão das alterações cutâneas, neurais, oculares e viscerais e a prevenção de novos episódios.

EPIDEMIOLOGIA

Previamente à introdução da PQT/OMS, cerca de 50% dos pacientes virchowianos (HV) e 25% a 30% dos pacientes HDV eram afetados por este padrão de reação⁶(D). Há evidências da redução da incidência do ENH com a adoção do esquema PQT/OMS, particularmente em decorrência da inclusão da clofazimina¹⁶(B)⁴⁵(D), entretanto, há registros de variabilidade das taxas de incidência, em diferentes estudos, sendo descritos cerca de 5% do total de pacientes reacionais na Etiópia⁸(B) e estimativas de taxas mais elevadas no Brasil e Ásia. Estudos controlados no Brasil mostraram o ENH como tipo freqüente de reação entre os multibacilares com esquema PQT/OMS, entre 25%¹⁷(B) a 30%¹⁶(B), atingindo 62,8% dos pacientes com esque-

ma DNDS¹⁶(B). O ENH também foi o tipo de reação mais freqüente e recorrente na vigência do tratamento e no seguimento após a alta, tanto do esquema terapêutico PQT/OMS, quanto no esquema DNDS¹⁶(B).

Com maior freqüência os episódios de ENH incidem no primeiro e segundo ano de PQT^{8,16}(B) e podem persistir por anos¹⁷(B), mas deve ser lembrado que a reação ENH pode ocorrer previamente ao tratamento específico e ser uma manifestação presente no momento do diagnóstico de hanseníase⁶(D)⁸(B).

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Clínicos

- Manifestações cutâneas

As lesões cutâneas do ENH representam parte das manifestações do comprometimento de múltiplos sistemas, que pode envolver qualquer órgão ou sistema atingido por antígenos bacilares e/ou imunocomplexos. A alta carga bacilar, presente nas formas HDV e HV, induziria a produção de imunoglobulinas e imunocomplexos, e participaria da disfunção envolvendo mecanismos humorais e celulares do processo inflamatório agudo, característico do ENH.

Nesta reação, a pele, aparentemente normal, é acometida pelo aparecimento súbito de pápulas, nódulos e placas nodosas. As lesões são dolorosas e tensas ao toque, de coloração rósea a eritemato-violácea, evoluem com descamação central e podem se tornar hemorrágicas, vesicobolhosas, pustulares e ulcerativas, caracterizando o quadro de eritema nodoso necrotizante. Diferente da RR, as lesões preexistentes permanecem inalteradas. O

surgimento de lesões obedece a uma distribuição simétrica, bilateral e difusa que atinge a face, tronco e membros, preferencialmente a superfície extensora das extremidades. As lesões perduram por sete a dez dias e, durante os surtos, as lesões antigas coexistem com as mais recentes. A eclosão das lesões pode evoluir de modo intermitente ou contínuo, caracterizando quadros crônicos e recorrentes que persistem por meses a anos⁶(D). As principais manifestações e distinções clínicas entre RR e ENH foram sumariadas no Quadro 2^{4,6}(D).

Os quadros crônicos persistentes devem ser diferenciados da recidiva das formas bacilares da hanseníase. Em geral, os quadros de recidiva evoluem com o surgimento lento de pápulas e nódulos, que não exibem as características inflamatórias agudas, sendo marcante a presença de bacilos íntegros³⁴(B).

- Outras manifestações

Podem estar presentes manifestações extracutânea e sistêmica, incluindo febre, mal-estar, hiporexia, perda de peso, neuropatia, orquiepididimite, glomerulonefrite (por imunocomplexo), miosite, artralgia, artrite de grandes articulações, sinovite, dactilite, dores ósseas, iridociclite e uveíte, comprometimento da faringe, laringe e traquéia. Alterações clínicas como hepatoesplenomegalia, infartamento ganglionar generalizado, edema acrofacial ou generalizado, rinite, epistaxe, insônia e depressão podem ser observadas^{4,6,18,45}(D).

Em casos discretos, as lesões cutâneas são, em geral, em pequeno número, pouco sintomáticas e não estão associadas ao comprometimento sistêmico importante. Nos casos moderados a graves, a extensão das

Quadro 2

Principais distinções clínicas entre Eritema Nodoso Hansênico e Reação Reversa		
Sinais e Sintomas	Reação Reversa (Tipo 1)	ENH (Tipo 2)
Manifestações cutâneas	Associadas às lesões prévias: Eritema, edema/intumescimento e infiltração. Surgimento de lesões satélites em áreas adjacentes. Descamação, às vezes ulceração. Edema acral e facial.	Distribuição simétrica dissociada de lesões prévias: pápulas, nódulos e placas, dolorosos. Descamação central. Lesões hemorrágicas, vesicobolhosas, pustulares e ulcerativas.
Manifestações neurológicas	Espessamento neural; Dor no território de distribuição do nervo; Distúrbios da função neural motora e/ou sensitiva, com ou sem sintomas de dor; Redução da força muscular e paralisia progressiva.	
Condições gerais do paciente	Boa, sem febre Formas dimorfas: DT, DD, DV	Mal estar geral, febre alta Formas multibacilares: DV e VV
Formas clínicas		
Olhos	Fraqueza de pálpebras, dificuldade para fechar.	Irite e iridociclite.

manifestações cutâneas e sistêmicas é mais acentuada. A presença de lesões úlcero-necróticas e o comprometimento de olhos, nervos, testículos, rins e fígado são condições agravantes que implicam em monitoramento e intervenção terapêutica antiinflamatória precoce e efetiva, em geral com corticosteróides^{4,6,18,45}(D).

Laboratoriais

Em estreita relação com a gravidade do surto reacional, podem ser observadas alterações hematológicas e da bioquímica sanguínea com leucocitose, neutrofilia e plaquetose⁴⁶(D)⁴⁷(B)⁴⁸(C), aumento das proteínas da reação inflamatória aguda, especialmente proteína-C-reativa e

α 1-ácido glicoproteína^{43,46}(D), aumento das imunoglobulinas IgG e IgM^{11,15,43}(D) e proteinúria^{18,46}(D). O histopatológico de lesão cutânea exibe denso infiltrado inflamatório neutrofílico na derme superficial e/ou profunda e/ou subcutâneo. Frequentemente, o intenso influxo de neutrófilos forma microabscessos e a vasculite pode predominar em alguns casos. Há redução local da carga bacilar com a visualização de numerosos bacilos fragmentados e granuloso²⁵(D).

Fatores de risco

Pacientes com doença virchowiana, infiltração cutânea e índice baciloscópico > 4 apresentaram risco significativamente aumentado de

desenvolver reação tipo 2⁴⁹(C). A taxa de recorrência do ENH é significativamente maior do que da RR⁵⁰(B). Gravidez, puberdade, doenças intercorrentes, vacinação e estresse foram implicados com o desenvolvimento de ENH⁶(D).

TRATAMENTO DO ERITEMA NODOSO HANSÊNICO

Antiinflamatórios não-esteroidais (AINE)

Todos os casos de ENH devem receber repouso e terapêutica antiinflamatória. Em casos graves ou frente a evidências de comprometimento ocular, neural, testicular, deve ser iniciado o tratamento com corticoesteróides^{4,45}(D). Casos discretos de ENH podem ser tratados com antiinflamatórios não-esteroidais (AINE) e repouso^{36,45}(D). Os efeitos da indometacina no controle do ENH foram semelhantes aos da cloroquina e superiores aos do ácido acetilsalicílico⁵¹(B). Nos casos moderados de ENH, a colchicina foi mais efetiva em induzir alívio da dor neural e articular comparada ao ácido acetilsalicílico⁵²(B). Estudos posteriores falharam em demonstrar o sucesso destes resultados, implicando na continuidade do uso de corticoesteróides em pacientes com ENH crônico e nas limitações impostas pelos efeitos colaterais da colchicina⁵³(B)⁵⁴(C). O uso da pentoxifilina, 1200 mg ao dia, dividido em três doses, pode beneficiar os quadros com predomínio de vasculite.

Corticoesteróides

Prednisona na dose de 0,5 a 2 mg por kg ao dia está indicada como antiinflamatório de escolha nos casos moderados a graves. A resposta é usualmente rápida e a redução gradual pode possibilitar o período de remissão dos

surtos^{4,36,45}(D). Embora o tratamento com corticoesteróides seja efetivo, pacientes com ENH possuem o grande risco de tornarem-se dependentes dessa droga, especialmente aqueles com ENH crônico⁴⁵(D).

Os corticoesteróides são drogas de escolha no controle dos surtos reacionais de ENH com manifestações sistêmicas moderadas a graves e nas condições em que estejam presentes fenômenos de vasculite, nos quadros de mãos e pés reacionais, envolvimento de nervos, olhos, testículos ou vísceras^{4,36}(D).

Talidomida

Trata-se de consenso que a talidomida é a droga de primeira escolha no manejo do ENH agudo e recorrente. A melhora clínica em resposta à talidomida é rápida, usualmente entre 8 e 72 horas, e em alguns casos cinco dias^{55,56}(B)⁵⁷(C). O uso concomitante da talidomida produziu significativa redução da dose e do tempo de necessidade de corticóides⁵⁷(C). A talidomida foi comprovadamente superior à aspirina na rapidez da resolução da febre e regressão das lesões cutâneas⁵⁶(B). Há também sugestões acerca do valor da talidomida na diminuição da frequência dos episódios reacionais⁵⁸(C).

Apesar das evidências clínicas que demonstram a utilidade da talidomida no manejo do ENH, o alto risco de teratogenicidade implica em controle e limitações do seu emprego^{4,45}(D). A sua prescrição deve ser rigorosamente acompanhada de métodos contraceptivos, necessários às mulheres em idade fértil, e orientações aos seus usuários sobre os efeitos teratogênicos da droga. Destaca-se a necessidade de responsabilidade pelo uso exclusivo e individual da medicação, de forma a evitar o uso,

acidental ou voluntário, por outros indivíduos^{4,45}(D).

É controverso o potencial de neurotoxicidade associada ao uso da medicação na hanseníase⁴⁵(D)⁵⁹(C). A neuropatia periférica, decorrente do uso da talidomida em outras afecções, está bem documentada na literatura⁶⁰(B)⁶¹(D). Outros efeitos colaterais, como constipação, sonolência e edema de extremidades podem ser observados⁶¹(D).

Clofazimina

Foi sugerido efeito antiinflamatório desta droga quando do seu uso nos esquemas terapêuticos antibacterianos^{16,62}(B). O tratamento com clofazimina resultou na redução da necessidade do corticoesteróide nos pacientes com ENH grave^{62,63}(C), e de antiinflamatórios nos pacientes com ENH moderado⁶⁴(B). Clofazimina é menos efetiva e não atua tão rapidamente quanto os corticoesteróides e a talidomida. Seu principal efeito seria o de

prevenir novos surtos e reduzir a dependência dos corticoesteróides⁶²(C). Apesar das evidências, não há estudos controlados para averiguar os efeitos antiinflamatórios da droga em outras enfermidades e dissociados da ação antimicobacteriana na hanseníase.

Os esquemas terapêuticos indicam o uso da clofazimina por três meses, sendo no primeiro mês dose de 100 mg três vezes ao dia, reduzindo-se 100 mg a cada mês⁴(D). Outro esquema propõe tratamento prolongado de até 15 meses, sendo a dose inicial de 300 mg ao dia por três meses, e a redução da dose para 200 mg ao dia e, posteriormente, 100 mg ao dia, no intervalo de um a seis meses³⁶(D). Tais esquemas podem ser úteis para o ENH crônico ou recorrente, especialmente para pacientes dependentes de corticoesteróides. Os efeitos colaterais se acentuam com o emprego de altas doses ou de esquemas terapêuticos prolongados, em geral, restritos a pigmentação cutânea, ictiose, desconforto gastrointestinal, diarreia e dor abdominal³⁶(D).

REFERÊNCIAS

1. Dharmendra. Classifications of leprosy. In: Hasting RC (ed). *Leprosy*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p.179-90.
2. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1966; 34:255-73.
3. Organização Mundial da Saúde (OMS). Manual para o controle da lepra. 2nd ed. Washington: DC; 1989.
4. Ministério da Saúde. Guia de controle da hanseníase. CNDS/CENEPI/FNS/Ministério da Saúde-Brasil. 2^a ed, Brasília: Ministério da Saúde; 1994. p.156.
5. Jopling RH, Mc Dougall AC. A doença. In: Manual de hanseníase. 4th ed. São Paulo: Atheneu Editora; 1991.p.11-59.
6. Pfaltzgraff RE, Ramu G. Clinical leprosy. In: Hasting RC (ed). *Leprosy*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 237-87.
7. Lienhardt C, Fine PE. Type 1 reaction, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation? *Lepr Rev* 1994; 65:9-33.
8. Becx-Bleumink 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 Center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1992; 60:173 –84.
9. Van Brakel WH, Khawas IB, Lucas SB. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in west Nepal. *Lepr Rev* 1994; 65:190-203.
10. Lockwood DN, Vinayakumar S, Stanley JN, McAdam KP, Colston MJ. Clinical features and outcome of reversal (type 1) reactions in Hyderabad, India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61:8-15.
11. Harboe M. Overview of host-parasite relations. In: Hastings RC, editor. *Leprosy*. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 87-112.
12. Modlin RL, Rea TH. Immunopathology of leprosy . In: Hastings RC, editor. *Leprosy*. New York: Churchill Livingstone; 1994. p.225-34.
13. Andrade V, Santos EM. Hanseníase e Aids. In: Talhari S, Neves RG, editores. *Dermatologia tropical: hanseníase*. 3^o ed. Manaus; 1997. p. 87-91
14. Britton WJ. The management of leprosy reversal reactions. *Lepr Rev* 1998;69: 225-34.
15. Groenen G, Janssens L, Kayembe T, Nollet E, Coussens L, Pattyn SR. Prospective study on the relationship between intensive bactericidal therapy and leprosy reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1986; 54: 236-44.

16. Gallo MEN, Alvim MFS, Nery JAC, Albuquerque ECA. Estudo comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos (duração fixa) em hanseníase multibacilar – seguimento de $50,32 \pm 19,62$ e $39,70 \pm 19,47$ meses. *Hansen Int* 1997; 22: 5-14.
17. Cunha MGS. Episódios reacionais e relação com recidiva em doentes com hanseníase tratados com diferentes esquemas terapêuticos. [Tese de doutorado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2001.
18. Opromolla DVA. Manifestações clínicas e reações. In: Opromolla DVA, editor. *Noções de hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000. p. 51-8.
19. 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.
20. Saunderson P, Gebre S, Desta K, Byass P, Lockwood DN. The pattern of leprosy-related neuropathy in the AMFES patients in Ethiopia: definitions, incidence, risk factors and outcome. *Lepr Rev* 2000; 71:285-308.
21. Croft RP, Richardus JH, Nicholls PG, Smith WC. Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Lepr Rev* 1999; 70:140-59.
22. Hogeweg M, Kiran KU, Suneetha S. The significance of facial patches and type I reaction for the development of facial nerve damage in leprosy: a retrospective study among 1226 paucibacillary leprosy patients. *Lepr Rev* 1991; 62:143-9.
23. de Rijk AJ, Gabre S, Byass P, Berhanu T. Field evaluation of WHO-MDT of fixed duration, at ALERT, Ethiopia: the AMFES project-II. Reaction and neuritis during and after MDT in PB and MB leprosy patients. *Lepr Rev* 1994; 65: 320-32.
24. Job C. Pathology of leprosy. In: Hastings RC, editor. *Leprosy*. New York: Churchill Livingstone; 1994. p.193-224.
25. Fleury RN. Patologia e manifestações viscerais. In: Opromolla DVA, editor. *Noções de hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000. p. 63-71.
26. Yamamura M, Wang XH, Ohmen JD, Uyemura K, Rea TH, Bloom BR, et al. Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage. *J Immunol* 1992; 149:1470-5.
27. Roche PW, Le Master J, Butlin CR. Risk factors for type I reactions in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1997; 65:450-5.
28. Montestruc E. Reactions in arrested cases after BCG vaccination (letter). *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1960; 28:183-4.

29. Convit J, Ulrich M, Aranzazu N, Castellanos PL, Pinaridi ME, Reyes O. The development of a vaccination model using two microorganisms and its application in leprosy and leishmaniasis. *Lepr Rev* 1986; 57(Suppl 2):263-73.
30. Roche PW, Theuvenet WJ, Britton WJ. Risk factors for type-1 reactions in borderline leprosy patients. *Lancet* 1991; 338:654-7.
31. Duncan ME, Pearson JM. Neuritis in pregnancy and lactation. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1982; 50:31-8.
32. Rodrigues ALP, Almeida AP, Rodrigues BF, Pinheiro CA, Borges DS, Mendonça MLH, et al. Occurrence of late lepra reaction in leprosy patients: subsidies for implementation of a specific care program. *Hansen Int* 2000; 25:17-25.
33. Rose P, Waters MF. Reversal reactions in leprosy and their management. *Lepr Rev* 1991; 62:113-21.
34. Becx-Bleumink M. Relapses 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 Lepr Other Mycobact Dis* 1992; 60:421-35.
35. Organização Mundial da Saúde. Manual para o controle da lepra. 2^o ed. Washington: D.C.; 1989.
36. Naafs B. Bangkok Workshop on Leprosy Research. Treatment of reactions and nerve damage. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996; 64(4 Suppl):S21-8.
37. Carayon A, Van Droogenbroeck J, Languilon J. Surgical decompression of neuritis of Hansen's disease. *Acta Leprol* 1985; 3:37-66.
38. Souza GM. Efeitos da descompressão cirúrgica neural sem neurolise em pacientes com neurites hansênicas. [Dissertação de Mestrado]. Uberlândia: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia; 2003.
39. Wemambu SN, Turk JL, Waters MF, Rees RJ. Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation of the arthus phenomenon. *Lancet* 1969; 2:933-5.
40. Ridley MJ, Ridley DS. The immunopathology of erythema nodosum leprosum: the role of extravascular complexes. *Lepr Rev* 1983; 54:95-107.
41. Abalos RM, Tolentino JG, Bustillo CC. Histochemical study of erythema nodosum leprosum (ENL) lesions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1974; 42:385-91.
42. Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JA. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol* 1991; 84:103-8.
43. Foss NT, de Oliveira EB, Silva CL. Correlation between TNF production, increase of plasma C-reactive protein level

- and suppression of T lymphocyte response to concanavalin A during erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61:218-26.
44. Foss NT, Callera F, Alberto FL. Anti-PGL1 levels in leprosy patients and their contacts. *Braz J Med Biol Res* 1993; 26:43-51.
45. Lockwood DN. The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. *Lepr Rev* 1996; 67:253-9.
46. Languillon J, Carayon A. Examens de laboratoire dans la lèpre. In: *Précis de Léprologie*. 2^a éd. Paris: Masson; 1986. p. 225-44.
47. Rea TH. Decreases in mean hemoglobin and serum albumin values in erythema nodosum leprosum and lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2001; 69:318-27.
48. Rea TH. Elevated platelet counts and thrombocytosis in erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2002; 70:167-73.
49. Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1999; 67:270-8.
50. Nery JA, Vieira LM, Matos HJ, Gallo ME, Sarno EM. Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998; 40:363-70.
51. Karat AB, Thomas G, Rao PS. Indomethacin in the management of erythema nodosum leprosum: a double-blind controlled trial. *Lepr Rev* 1969; 40:153-8.
52. Kar HK, Roy RG. Comparison of colchicine and aspirin in the treatment of type 2 lepra reaction. *Lepr Rev* 1988; 59:201-3.
53. Stanley JNA, Kiran KU, Pearson JMH. The use of colchicines in the management of type 2 lepra reaction (Erythema nodosum leprosum). *Lepr Rev* 1984; 55:317-8.
54. Sarojini PA, Mshana RN. Use of colchicine in the management of erythema nodosum leprosum (ENL). *Lepr Rev* 1983; 54:151-3.
55. Sheskin J, Convit J. Results of a double blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1969; 37:135-46.
56. Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, De las Aguas JT, Bechelli LM, et al. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ* 1971; 45:719-32.
57. Parikh DA, Ganapati R, Revankar CR. Thalidomide in leprosy: study of 94 cases. *Indian J Lepr* 1986; 58:560-6.

58. Levy L, Fasal P, Levan NE, Freedman RI. Treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide. *Lancet* 1973; 2:324-5.
59. Sheskin J, Yaar I. Motor-conduction velocity of cubital nerves in patients with leprosy reactions. Summary of a 13-year observation series during thalidomide therapy. *Hautarzt* 1979; 30:376-9.
60. Bastuji-Garin S, Ochonisky S, Bouche P, Gherardi RK, Duguet C, Djerradine Z, et al. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol* 2002; 119:1020-6.
61. Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:969-79.
62. Imkamp FM. A treatment of corticosteroid-dependent lepromatous patients in persistent erythema nodosum leprosum. A clinical evaluation of G.30320 (B663). *Lepr Rev* 1968; 39:119-25.
63. Hastings RC, Trautman JR. B663 in lepromatous leprosy. Effect in erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev* 1968; 39:3-7.
64. Helmy HS, Pearson JM, Waters MF. Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with clofazimine: a controlled trial. *Lepr Rev* 1971; 42: 167-77.