

**JOSÉ ANTÔNIO GARBINO**

**ENSAIO CLINICO E NEUROFISIOLÓGICO SOBRE A RESPOSTA  
DO NERVO ULNAR, NA HANSENÍASE EM REAÇÃO TIPO 1 E  
TIPO 2, SOB DIFERENTES REGIMES DE ESTERDIDES VIA  
ORAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Infectologia  
em Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Marcos da  
Cunha Lopes Virmond

**SAO PAULO  
2006**

**ENSAIO CLINICO E NEUROFISIOLÓGICO SOBRE A RESPOSTA DO  
NERVO ULNAR, NA HANSENIASE EM REAÇÃO TIPO 1 E TIPO 2, SOB  
DIFERENTES REGIMES DE ESTERINDES VIA ORAL**

**José Antônio Garbino**

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. Marcos da Cunha Lopes Virmond (Presidente)

Prof. Dr. Edenilson Eduardo Calore

Prof. Dra. Maria Teresa Alves Hirata

Prof. Dr. Augusto César Penalva de Oliveira

Profa. Dra. Maria Angela Bianconcini Trindade

São Paulo, 28 de julho de 2006.

*Ao INSTITUTO LAURO DE SOUZA  
LIMA e ao MEU País, motivos e  
estímulos constantes para o meu  
trabalho.*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. MARCOS DA CUNHA LOPES VIRMOND,  
por nortear e possibilitar o desenvolvimento deste projeto, fruto maduro do bom combate que iniciamos, quase ao mesmo tempo, no "Lauro de Souza Lima".

Ao Prof. Dr. BERNARD NAAFS,  
pelos ensinamentos valiosos sobre os fenômenos clínicos e o tratamento das reações da hanseníase, usados na elaboração desta pesquisa.

Ao inesquecível Prof. Dr. DILTOR VLADIMIR ARAWO OPROMOLLA (*in memorian*),  
por ser o responsável primeiro pelo meu interesse pela hanseníase e pelos seus ensinamentos, durante toda minha vida profissional até agora, no âmbito abrangente da ciência médica, a assistência, ensino e pesquisa.

Aos Prof. Dr. PAULO EURIPEDES MARCHIORI e  
Profª. Dra. MARIA TEREZA A. HIRATA,  
pelo incentivo A pesquisa sobre o tratamento clínico em neuropatias periféricas, durante minha passagem pelo Ambulatório de Neurologia do HC-FMUSP-SP.

Aos médicos da Divisão de Reabilitação,  
Dr. ARY SOUZA e Dr. PATRICK STUMP,  
pelo incentivo ao desenvolvimento científico, aliado à assistência médica de excelência.

Ao dermatologista PqC SOMEI URA, Diretor da Divisão de Ensino e Pesquisa do ILSL e ao Prof. Dr. MANOEL HENRIQUE SALGADO, da Faculdade de Engenharia da UNESP de Bauru, pela colaboração direta nesta pesquisa.

A todos OS profissionais da DIVISÃO DE REABILITAÇÃO, em especial aos fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e psicólogos pela participação na avaliação dos pacientes desta pesquisa, e a sua diretora, LYGIA MARIA DE SOUZA SIQUEIRA, que não pouparam esforços para a realização de mais este projeto.

Aos dermatologistas e residentes do ILSL, médicos plantonistas, especialmente aos clínicos EDSON NAKAYAMA e ADRIANO MORAES, que nos deram apoio fundamental para o acompanhamento dos pacientes.

As enfermeiras e auxiliares das enfermarias UIA e UIB, do ILSL, pela dedicação aos pacientes submetidos a tratamento internados.

As minhas auxiliares mais diretas, responsáveis pela rotina básica do Laboratório de Medicina Física, FUMIKO TOKUHARA e FLORINDA DA COSTA FARIA, amigas sempre dedicadas e atentas As necessidades do Serviço.

A minha família, minha esposa LÚCIA e os filhos GUILHERME e HENRIQUE, pela ajuda constante na organização do escritório de trabalho no lar e pelos conselhos mais intimistas.

Aos meus pais, Elzo (*in memoriam*) e MARIA, modelos de conduta e vida, sempre presentes.

## RESUMO

A neuropatia da hanseníase se agrava durante as reações e evolui, freqüentemente, com perda axonal, para as deficiências físicas. Do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos e do seu tratamento adequado dependem as ações de prevenção das incapacidades. Portanto, interessa avaliar os diferentes regimes de esteróides via oral e, secundariamente, caracterizar o comportamento neurofisiológico dos nervos nas reações tipo 1 e tipo 2. O experimento foi um ensaio clínico e neurofisiológico aleatório, com duração de seis meses, tendo como modelo o nervo ulnar em pacientes de hanseníase, em reação tipo 1 (RT1) e reação tipo 2 (RT2) referenciado para o Instituto Lauro de Souza Lima. Dentre 188 pacientes atendidos no período da pesquisa foram selecionados 21 pacientes, 12 com RT1 e nove com RT2 (42 nervos). Oito nervos não apresentavam comprometimento neurológico, totalizando-se 34 nervos com neuropatia. Os regimes de esteróides com doses iniciais mais elevadas produziram diferenças com significância estatística até o primeiro mês, tanto nos nervos com RT1 como RT2. Quando comparados os resultados finais, período onde as doses se assemelharam, não houve diferenças significativas. Quando o tratamento foi instituído com menos de três meses do início dos sintomas não foram encontradas diferenças efetivas nos resultados entre os regimes de esteróides. As alterações neurofisiológicas desmielinizantes e axonais ocorreram ao longo de todo o nervo, sendo exuberante através do cotovelo tanto nos nervos com RT1 como nos nervos como RT2. A desmielinização predominou na RT1 comparada a RT2, assim como a remielinização sob o tratamento, tanto aguda como tardiamente. As respostas aos esteróides foram dose-dependentes em ambas as reações. Entretanto, quando instituído o tratamento precocemente as respostas aos diferentes regimes de esteróides se equivaleram. Foi evidenciado o predomínio do envolvimento mielínico nas RT1 comparadas às RT2.

**Palavras-chave:** hanseníase, reações, neuropatia, esteróides, neurofisiologia.

## **ABSTRACT**

The leprosy neuropathy evolves to the physical deficiencies during reactions, often, with axonal loss. The prevention depends on the knowledge of the neuropathy physiopathologic mechanisms and its treatment. Therefore, it is relevant to study the different regimes of steroid and, secondarily, to understand the neurophysiologic behavior of nerves in the type 1 reactions (Ti R) and type 2 (T2 R). This experiment was a clinical and neurophysiological randomized trial that had the duration of six months, using the ulnar nerve as a model, in T1 R and T2 R leprosy patients sent to Lauro de Souza Lima Institute. Among 188 patients assessed during the research 21 patients were selected, 12 with Ti R and nine with T2 R (42 nerves). Eight nerves did not present significant neurophysiologic findings, than with defined neuropathies 34 nerves were accepted. The steroids regimens with higher doses at the beginning were statistically more effective past the first month, in both Ti R and T2 R nerves. The final results, in which period the doses were similar, did not show significant differences when compared. When the treatment started at the period of less than three months since the beginning of the symptoms, there were not effective differences in the results between the regimes of steroids. The demyelinating and axonal neurophysiological abnormalities were found along the ulnar nerve in all segments examined, but predominantly at the elbow. Demyelization was more exuberant in Ti R nerves than nerves with T2 R. Also, the remyelination under treatment, recent and tardily, predominate in the Ti R nerves when compared with T2 R nerves. The nerve responses to steroids were dose-dependents in both reactions. However, when the treatment was initiated early the responses to different steroid regimes were equivalent. It was seen the predominance of myelinic involvement in the Ti R nerves compared with T2 R nerves.

**Palavras-chave:** leprosy, reactions, neuropathy, steroids, neurophysiology

*"Chegaram, em mês de maio, acharam, na barriga serrã, o sitio apropriado, e assentaram a sede. O que aquilo não lhes tirara de coragens de suor! Os currais, primeiro; e a Casa. Ao passo que faziam, sempre cada um deles recordava o modo de feitio de alguma jeitosa fazenda, de sua terra ou de suas melhores estradas, e o queria remedar, com o pobre capricho que o trabalho muito duro dá desejo de se conceber; mas, quando tudo ficou pronto, não se parecia com nenhuma outra, nas feições, tanto as paragens do chão e o desuso do espaço sozinho têm o seu ser e poder"*

**João Guimarães Rosa**

*(Festa de Manuelzão, do livro Manuelzão e Miguilim, Corpo de baile)*

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>CD</b>	cluster of differentiation
<b>DD</b>	dimorfo
<b>DT</b>	dimorfo tuberculóide
<b>DTemp</b>	dispersão temporal
<b>DV</b>	dimorfo virchoviano
<b>EVD</b>	escala visual da dor
<b>GC</b>	Grupo Controle
<b>GE</b>	Grupo Experimental
<b>H</b>	hanseníase
<b>HD</b>	hanseníase dimorfa
<b>HT</b>	hanseníase tuberculíde
<b>HV</b>	hanseníase virchoviana
<b>IB'</b>	índice baciloscópico
<b>IL</b>	interleucina
<b>ILSL</b>	Instituto Lauro de Souza Lima
<b>INF7</b>	Interferon gama
<b>iNOS</b>	inducible nitric oxide synthase
<b>LD</b>	latência distal
<b>MB</b>	multibacilar
<b>ML</b>	<i>Mycobacterium leprae</i>
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>NH</b>	neuropatia da hanseníase
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde

<b>PAMC</b>	potencial de ação motor composto
<b>PAS</b>	potencial de ação sensitivo
<b>PB</b>	paucibacilar
<b>PGL-1</b>	glicolípido fenólico-1
<b>PQT</b>	poliquimioterapia
<b>RSC</b>	resposta simpático-cutânea
<b>RT1</b>	Reação Tipo 1
<b>RT2</b>	Reação Tipo 2
<b>RVM</b>	resposta vasomotora
<b>SSR</b>	<i>steroid start rate</i>
<b>SCR</b>	<i>steroid completion rate</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TMV</b>	teste motor voluntário
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	tumor necrosis factor alpha
<b>TST</b>	Teste Sensitivo Tátil
<b>TST-SW</b>	Teste Sensitivo Tátil Semmes Weinstein
<b>VC</b>	velocidade de condução
<b>VCM</b>	velocidade de condução motora

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -Distribuição dos nervos quanto ao grau de severidade, tipo de reação e tempo de início dos sintomas em meses (m) .....	81
Tabela 2 -Distribuição dos achados neurofisiológicos nos 36 nervos examinados incluídos os nervos que não apresentavam sinais de neuropatia em atividade. Observam-se que as alterações incidiram em maior freqüência na região do cotovelo (VC no cotovelo e DTemp cotovelo e acima) e os achados normais ocorreram em maiores freqüências no punho e antebraço (Latência distal e VC antebraço) .....	81
Tabela 3 -Comparação dos resultados das variáveis neurofisiológicas antes do tratamento com os resultados das primeiras semanas (28), com o primeiro mês (3 <sup>a</sup> ) e com o último mês (8), de todos os pacientes GE (RT1/RT2) e GC (RT1/RT2) .....	82
Tabela 4 -Comparação dos resultados das variáveis neurofisiológicas antes do tratamento com os resultados das primeiras semanas (2 <sup>a</sup> ), Com o primeiro mês (3 <sup>a</sup> ) e com o último mês (8 <sup>a</sup> ), de todos os pacientes RT1 (GE/GC) e RT2 (GE/GC) .....	84
Tabela 5 -Comparação dos resultados das variáveis neurofisiológicas antes do tratamento com os resultados das primeiras semanas (2 <sup>a</sup> ), COM o primeiro mês (3 <sup>a</sup> ) e com o último mês (8 <sup>a</sup> ), de todos os pacientes de RT1 (GE X GC) .....	86
Tabela 6 -Comparação dos resultados das variáveis neurofisiológicas antes do tratamento com os resultados das primeiras semana(2 <sup>a</sup> ) o primeiro mês (3 <sup>a</sup> ) e com o último mês (8 <sup>a</sup> ), de todos os pacientes de RT2 (GE X GC) .....	87
Tabela 7 -Comparação dos resultados das variáveis neurofisiológicas antes do tratamento com os resultados das primeiras semanas (2 <sup>a</sup> ), com o primeiro mês (3 <sup>a</sup> ) e com o último mês (8 <sup>a</sup> ), de todos os pacientes com tempo de evolução < 3 m e >3 <6 .....	88
Tabela 8 -Comparação dos resultados das variáveis neurofisiológicas antes do tratamento com os resultados das primeiras semanas (2 <sup>a</sup> ), COM o primeiro mês (3 <sup>a</sup> ) e com o último mês (8 <sup>a</sup> ), de todas as neuropatias, com tempo de evolução <3m do GE com as neuropatias do GC.....	89
Tabela 9 -Comparação dos resultados dos escores clínicos nos GE com GC independentemente do tipo de reação e entre os tipos RT1 e RT2 sem se levar em conta o regime de esteróides, com as primeiras semanas (2 <sup>a</sup> ), com o primeiro mês (3 <sup>a</sup> ) e com o último mês (8 <sup>a</sup> ) .....	90

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -EVD: empregada na avaliação da intensidade dos sintomas dolorosos ..... 67
- Figura 2 -Esquema de tratamento dos Grupos Experimentais (1 e 2) e de Controle (1 e 2), considerando um paciente com 60 kg .....73
- Figura 3 -Estudo de condução nervosa no ulnar, com os PAMC ob-

## SUMARIO

<b>1 Introdução</b>	<b>16</b>
<b>2 Revisão de Literatura</b>	<b>22</b>
2.1 Formas Clínicas e Classificação	22
2.2 Reações Tipo 1 e Tipo 2	24
2.3 A Neuropatia da Hanseníase	26
2.4 A Resposta Inflamatória no Nervo	29
2.5 Desmielinização, Compressão e Neuropatia Intersticial	29
2.6 O Tratamento Clínico da Neuropatia	31
2.7 Reações com Repercussão Neural, Aspectos Clínicos e Epidemiológicos	32
2.8 Avaliação da Neuropatia	37
2.8.1 Clínica	37
2.8.2 Neurofisiológica	39
2.9 Estudos Clínicos sobre o Tratamento com os Esteróides	43
2.10 Efeitos Adversos da Terapia com Esteróides nos Pacientes de Hanseníase com Reação	61
<b>3 Pacientes, Materiais e Método</b>	<b>64</b>
3.1 Tipo de Pesquisa	64
3.2 Amostra	64
3.3 Avaliação Clínica dos Sujeitos	65
3.3.1 Intensidade da dor	66
3.3.2 Palpação dos nervos	67
3.3.3 O mapeamento sensitivo	68
3.3.4 O Teste Voluntário Motor	68
3.3.5 Exame neurofisiológico	69
3.3.6 Exames laboratoriais	70
3.4 Graduação do Comprometimento Neurológico	71
3.5 Procedimentos Terapêuticos e Estratégia de Comparação	72
3.6 Variáveis Avaliadas Antes e Após Tratamento: Análise	74
3.6.1 Variáveis semiquantitativas ou ordinais	74
3.6.2 Variáveis quantitativas	75
<b>4 Resultados</b>	<b>78</b>
4.1 Características da Amostra	78
4.2 Resultados Estatísticos das Variáveis Neurofisiológicas	81
4.2.1 Comparação entre os Grupos Experimental e Controle, incluindo-se os nervos com RT1 e RT2	82
4.2.2 Comparação dos nervos entre os pacientes com RT1 e RT2, nos grupos Experimental e de Controle	84

4.2.3	Comparação das respostas dos nervos com RT1, nos Grupos Experimental e Controle .....	86
4.2.4	Comparação das respostas dos nervos com RT2, nos Grupos Experimental e Controle .....	86
4.2.5	Comparação dos nervos ao longo do tempo (< 3 meses e > 3 < 6 meses), a partir do início dos sintomas .....	87
4.2.6	Comparação entre nervos com grau leve, moderado e pronunciado de comprometimento, independentemente dos regimes de esteróides e o tipo da reação.....	89
4.3	Resultados Estatísticos das Avaliações Clínicas (Escores Clínicos) .....	90
4.4	Resultados dos Exames Laboratoriais .....	91
4.5	Efeitos Adversos .....	92
<b>5</b>	<b>Discussão .....</b>	<b>93</b>
<b>6</b>	<b>Conclusões .....</b>	<b>105</b>
	<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>106</b>
	<b>Anexos.....</b>	<b>116</b>
	Anexo A — Fichas de acompanhamento dos sujeitos .....	117
	Anexo B — Carta de Informação para participação do estudo.....	139
	Anexo C — Termo de Consentimento de participação .....	140

## 1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença milenar que continua endêmica nos países com baixos índices de desenvolvimento. A relevância de seu controle, como problema de Saúde Pública, mormente nos Países emergentes, não se deve somente a um grande número de pessoas acometidas por ela, mas ocorrência de deficiências e deformidades em altas proporções e às conseqüências sociais que desencadeiam. O Brasil ostenta uma das maiores prevalências mundiais, que somada a da Índia, Madagascar, Moçambique, Mianma e Nepal, em 2002, respondiam por 90% da prevalência global (WHO, 2003). De acordo com Virmond (2003), o Brasil e a Índia juntos representam 81,43% da prevalência mundial.

Nos últimos 15 anos, a prevalência da doença de Hansen tem se reduzido de maneira significativa, pela decisão de dar-se alta ao término do tratamento. O progresso atingido no controle da hanseníase, nos anos recentes, se deve à ampla e intensa implementação da poliquimioterapia (PQT), encurtando o tempo de tratamento e, portanto, reduzindo a sua prevalência nos países endêmicos (Pereira, 2001). No início da década de 80, estimava-se o número de doentes no mundo em cerca de 12 a 13 milhões, com 5.500.000 casos em registro ativo (Meima, 2002). Com a introdução dos esquemas poliquimioterápicos, a prevalência da doença baixou consideravelmente e o número de casos registrados está abaixo de um milhão. Um esforço global está sendo realizado para eliminar a hanseníase como um problema de saúde pública, ou seja, reduzir sua prevalência a menos de um caso para 10.000 habitantes e, numa perspectiva otimista, esperava-se atingir essa meta no ano de 2005. Uma previsão menos otimista aponta que tal resultado só será alcançado em 2014 (Meima, 2002).

Entretanto, 670.000 casos novos da doença continuam aparecendo todos os anos e, no Brasil, o segundo país em número de casos, são

## Introdução

---

diagnosticados quase 45.000 doentes cada ano (Meima, 2002). Embora a prevalência da hanseníase esteja diminuindo, justamente pela introdução das "altas por cura", ou seja, a alta logo após o término da PQT, a neuropatia pode ainda continuar evoluindo pelas respostas imunológicas aos bacilos mortos até a sua completa eliminação. A prevalência desses agravos aumenta de modo cumulativo com o passar dos anos em consequência deste aspecto da doença. Além disso, os casos não são seguidos sistematicamente pós-alta e pouco se conhece sobre a extensão desse problema, o que pode trazer graves consequências futuras para o controle da incidência das deficiências físicas (Virmond, 1995).

De acordo com o Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo — CVE-SES/SP (2002), nesta década, no Estado de São Paulo, os dados de prevalência das incapacidades de grau II e III — atualmente reunidos em grau 2, segundo a nova classificação da OMS (Virmond, 2003) — apresentam-se menores, mesmo se consideradas separadamente na face (8,02%), mãos (11,51%) e pés (12,24%) (Marzliak; Nogueira, 2002). Entretanto, entre 1991 e 2000, segundo a mesma fonte, 50.000 doentes receberam alta por cura, desde o início da PQT. Desses pacientes (e some-se a eles os casos novos dos anos subsequentes), muitos continuam sendo vítimas de agravos especiais da hanseníase sobre o sistema nervoso periférico.

O agente etiológico da hanseníase é o *Mycobacterium leprae* (ML), bactéria da ordem Actinomycetales e da família Mycobacteriaceae, descrito por Amauer Hansen, em 1874. Porém, ainda não foi cultivado em um meio de cultura que propiciasse o conhecimento amplo de sua biologia. Recentemente, mesmo sem essa possibilidade de cultivo (somente foi multiplicado em pacientes ou em animais inoculados), com as técnicas de biologia molecular, o conhecimento do bacilo tem avançado significativamente (Opromolla e Baptista, 2000; Madeira, 2000).

O bacilo de Hansen é um parasita intracelular obrigatório, o que o torna dependente da sua capacidade de infectar células do organismo hospedeiro.

## Introdução

---

São observados em grandes quantidades nas células do sistema imune, predominantemente nos macrófagos e nas células de Schwann, no sistema nervoso periférico, formando aglomerados ou dispostos em paralelo, semelhantes a uma cerca de pau-a-pique ou paliçada. A sua reprodução ocorre pelo processo de divisão binária e é gram-positivo. Quando coradas em vermelho pelo método de Ziehl-Neelsen, resistem á descoloração por uma solução de álcool-ácido, permanecendo vermelhas; por essa razão são chamadas de álcool-ácido resistentes (Opromolla; Baptista, 2000; Madeira, 2000).

A hanseníase acomete células da pele (na epiderme, os melanócitos), das mucosas e, concomitantemente, as células do sistema nervoso periférico (na derme, as células de Schwann), de forma insidiosa. Ambos os sistemas tem a mesma origem embriológica, ou seja, o ectoderma.

O sistema nervoso dos vertebrados deriva-se do ectoderma, umas das três camadas embriogênicas do estágio de gástrula do embrião, que é formada também pelo mesoderma e o endoderma. No próximo passo evolutivo do embrião, se forma o sulco neural e, logo em seguida, o canal neural, cujos lábios se fundem, formando o tubo neural. Esse processo se estende gradualmente no sentido crânio caudal.

O sistema nervoso central, que compreende o encéfalo e a medula espinhal, desenvolve-se inteiramente do tubo neural, enquanto que o periférico, isto é, nervos periféricos e gânglios, deriva da crista neural, localizada no topo do lábio do sulco neural. Na cabeça o sistema nervoso periférico também recebe contribuição do espaçamento ectodermal, chamados placodes. A crista neural e os placodes são, inicialmente, epiteliais, como o tubo neural e o ectoderma, contudo, logo se tornam mesenquimais. Suas células migram ao longo de vias definidas pelo desenvolvimento do embrião e se estabelecem em locais precisos, onde se diferenciam nos vários neurónios e células satélites do sistema nervoso periférico (Ziller; Le Douarin, 1993). Duas importantes células envolvidas pela hanseníase, em seu início, são o melanócito e a célula de Schwann,

## Introdução

---

ambas derivadas da crista neural. Tanto as lesões da pele como dos nervos periféricos iniciam-se pelo comprometimento dessas células — ou seja, as máculas hipocrômicas na pele ou a mácula na forma indeterminada — e a desmielinização ocorre como a primeira manifestação da doença no nervo.

Diversos distúrbios congênitos, caracterizados por extrema heterogeneidade clinicam e que afetam muitos órgãos e tecidos diferentes, apresentam um mesmo ponto em comum: suas células têm origem na crista neural (Ziller; Le Douarin, 1993). As células da pele e do sistema nervoso periférico, portanto, são alvos simultâneos do bacilo de Hansen e a sua origem embriogênica comum explica essa ocorrência. Entretanto, outros órgãos e tecidos podem ser afetados na hanseníase, dependendo da imunidade específica do indivíduo e do estágio evolutivo da doença, em sua forma de menor imunidade, caracterizando-a como doença multissistêmica.

Nos indivíduos com resposta imunológica celular pouco efetiva ao ML, a doença apresenta-se mais disseminada, atingindo outros tecidos como os olhos, a mucosa do trato respiratório superior, músculos, ossos, testículos e o fígado. Nos casos de resposta imunológica celular efetiva ao ML, a hanseníase desenvolve-se de forma mais limitada.

Por ser uma afecção do sistema nervoso periférico, levando as perdas axonais importantes, as pessoas desenvolvem as deficiências e deformidades físicas, responsáveis pelo estigma e por sua elevada morbidade.

As deficiências físicas causadas pela hanseníase, rotineiramente, em todo o país e no mundo, são chamadas de incapacidades pelos agentes de saúde, como se observa nos textos existentes sobre "Prevenção de Incapacidades", em que se consagrou, pelo uso, a sigla "PI". Deficiência é um termo pouco utilizado em hanseníase pelos profissionais da rede pública, mas, é corrente entre os profissionais da área de reabilitação.

A Classificação Internacional de Deficiências, Incapacidades e Invalidez (International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps - ICIDH), da Organização Mundial da Saúde (OMS), elaborada em 1980,

## Introdução

---

define e classifica esses agravos e suas implicações na vida da pessoa portadora, do âmbito físico ao social (Garbino; Stump, 2003). Entretanto, neste texto, será usado o termo incapacidade para referência às deficiências.

As incapacidades são os resultados clínicos, visíveis ou não, das neuropatias causadas pelas reações da hanseníase, cuja prevalência, rotineiramente avaliada pelos programas de controle, é um indicador acurado da morbidade das neuropatias.

Segundo Lienhardt e Fine (1994), os dados da prevalência das incapacidades entre os pacientes de hanseníase — em um dos mais densos e citados projetos sobre a matéria, entre o final dos anos 80 e começo dos 90 — em países endêmicos da África e Ásia, variou de 16,2% a 41,5%. Mais recentemente, Virmond (2003), em revisão histórica universal de dados da prevalência, observou uma variação de 10,9% (dados locais da Província de Shandong, na China) a 60,0% (dados gerais da Nigéria). Os dados da prevalência nos casos de registro ativo, em 1994, no Estado de São Paulo, foi de 40,5% (2532 pacientes), de acordo com Virmond (1995).

O tratamento das neuropatias é parte essencial na estratégia do controle da doença como problema da saúde pública e na promoção da saúde, pela ação de prevenção das incapacidades. As pesquisas para o novo milênio, especificamente nesses aspectos, foram consideradas prioritárias em hanseníase, pelos autores Saunderson (2000), Van Brakel (2000) e Lockwood (2000).

Os testes neurofisiológicos de condução — considerados padrão ouro nas pesquisas do sistema nervoso periférico — são específicos para as células do tecido nervoso, quantitativos e, ainda, direcionados aos focos das lesões ao longo dos nervos (Dyck, 1993). Portanto, apresentam a objetividade esperada para entender o comportamento do nervo e dos seus componentes — mielina (célula de Schwann) e axônios — sob o tratamento com esteráides.

Há ainda etapas fundamentais a percorrer para minimizar as

## Introdução

---

conseqüências da doença sobre os pacientes, visto que estão relacionadas ao sistema de atendimento tanto quanto ao conhecimento do manejo das neuropatias.

O Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL), um centro de referência nacional, historicamente, tem delineado seus projetos de pesquisa para o controle da endemia de hanseníase no país, aliás, proficuamente, como demonstrado na linha editorial da revista *Hansenologia Internationalis*,<sup>1</sup> editada pela instituição.

Este trabalho avaliou a resposta da neuropatia do ulnar a diferentes regimes de esteróides via oral, na hanseníase em reação. O esteróide escolhido foi a prednisona, uma droga disponível na rede do SUS e usada na rotina de tratamento das neuropatias da hanseníase.

O objetivo geral da pesquisa foi comparar os esquemas de tratamento de esteróides na Reação Tipo 1 (RT1) e Reação Tipo 2 (RT2), com doses iniciais mais elevadas às dosagens de uso habitual.

Teve também por objetivos específicos:

- caracterizar o comportamento neurofisiológico do nervo ulnar e suas implicações nas respostas clínicas nas RT1 e RT2;
- comparar os métodos de avaliação clínica e o neurofisiológicos.

<sup>1</sup>Órgão oficial do Instituto Lauro de Souza Lima, Secretaria de Estado da Saúde, Sociedade Brasileira de Hansenologia e do Colégio de Hansenologia dos Países Endêmicos. Caixa Postal 3031. CEP 17034-971

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Formas Clínicas e Classificação

Na hanseníase, muitas pessoas se infectam e poucas ficam doentes: o indivíduo entra em contato com o bacilo e pode logo eliminá-lo. A infecção pode também se estabilizar e o indivíduo adquirir uma infecção subclínica, que pode desaparecer depois de algum tempo. E, enfim, é possível que a pessoa se infecte e manifeste a doença depois de longos períodos latentes, isto é, de incubação. A doença se manifesta por uma área ou mancha hipocrômica com distúrbio de sensibilidade, ou seja, uma lesão da pele e nervos da pele - células do ectoderma. Esta forma freqüente de início da doença caracteriza a matriz das demais formas clínicas, que a Classificação de Madri denomina como grupo indeterminado. Após essa fase, quando são poucos os bacilos, a hanseníase ou regride espontaneamente ou, sem o tratamento, evolui lentamente, em média cinco anos, para outras formas clínicas (Opromolla, 2000a).

As classificações da hanseníase se fundamentam em quatro aspectos: a clínica, a baciloscopia, a imunologia e a histopatologia. As classificações mais adotadas, a de Madri (1953) e a de Ridley e Joppling (1966), definem de modo semelhante as formas polares e as interpolares da doença. A classificação de Ridley e Joppling (1966) tem um maior grau de sofisticação, nomeando mais formas interpolares, conforme suas características clínicas e histopatológicas. A Organização Mundial de Saúde (1989), procurando facilitar a operacionalidade dos programas de controle da hanseníase, propôs classificá-la em: multibacilares (MB) e paucibacilares (PB), cujo critério é o resultado da pesquisa baciloscópica. Também tem sido empregada a classificação conforme o número de lesões, considerando-se paucibacilares os pacientes com até cinco lesões e multibacilares os que

### Revisão da Literatura

---

apresentarem mais de cinco (Brasil, 1994).

A resposta celular imune é rotineiramente medida pela reação de Mitsuda. Em 1919, esse pesquisador preparou uma suspensão de bacilos mortos pelo calor, separados do material cutâneo de pacientes hansenianos da forma virchoviana que, injetados na derme, reagia de maneira diferente, conforme a clínica mostrada pelos pacientes. Tal procedimento apresentou reação celular importante nos indivíduos de maior resistência, com a formação de granuloma, a expressão microscópica da resposta imune celular, e a induração, como a expressão clínica dessa resposta. Em 1933, todo o procedimento, assim como os critérios de avaliação, foram detalhados por Hayashi. Essa reação é hoje utilizada universalmente, embora a fonte dos bacilos seja os tecidos de tatus infectados e o antígeno bruto seja denominado lepromina A, referindo-se ao armadillo (Nogueira et al, 2000).

A leitura das respostas à injeção intradérmica da lepromina é baseada na induração que ocorre no local, ou seja, na medida de seu diâmetro em milímetros. Sendo, então: a) negativa, quando não se obtém resposta; b) duvidosa, quando a induração for do diâmetro menor que 3,0 mm; c) positiva (+), induração de diâmetro entre 3,0 e 5,0 mm; d) positiva (++), de induração com diâmetro > 5,0 mm; e, e) positiva (+++) com a induração de diâmetro > 10 mm e ulcerado. Os estudos histopatológicos da induração da pele com resposta a lepromina coincidem com a leitura clínica da reação de Mitsuda (Nogueira et al., 2000).

Se o indivíduo apresenta resposta celular imune-eficiente, apresentará pequeno número de lesões cutâneas bem delimitadas, raros nervos comprometidos, a baciloscopia continuará negativa, portanto, não é contagiante e responderá fortemente à reação de Mitsuda. Segundo a Classificação de Madri, essa forma clínica é chamada de hanseníase tuberculóide (HT). No outro pólo das formas clínicas, está a hanseníase virchoviana (HV), com lesões polimorfos não só na pele, mas, também, nas mucosas, nervos, ossos e vísceras. Essa forma clínica é contagiante e

### **Revisão da Literatura**

---

progressiva. Entre essas formas polares existem outras formas chamadas dimorfas (HD), em que umas são muito semelhantes, tanto na morfologia das suas lesões como no seu comportamento imunológico, às formas tuberculóides; outras são muito semelhantes às virchovianas e, outras ainda, que ficam no meio desse espectro, apresentam, muitas vezes, lesões com características de ambas as formas. A classificação de Ridley e Joppling (1966) acrescenta as variações da HD no espectro, classificando, assim, cinco formas: a forma tuberculóide TT, a virchoviana W e as dimorfas DD; a mais próxima do pólo V é a DV e a mais próxima do T, a DT.

## **2.2 Reações Tipo 1 e Tipo 2**

A hanseníase tem como característica marcante a cronicidade da evolução, sendo episodicamente interrompida por fenômenos imunológicos e inflamatórios agudos, chamados clinicamente de reações. Exceto o grupo indeterminado, todas as formas clínicas podem desenvolver as reações. Esses episódios acontecem quando o crescimento bacilar é suficiente para romper as células nas quais estão abrigados e os próprios bacilos ou antígenos bacilares, em quantidades suficientes, estimulam respostas celulares ou humorais, dependendo da forma clínica.

Nas formas T e D (DT, DD e DV) as reações são predominantemente mediadas por células do sistema imune e são denominadas reações reversas ou Reações Tipo 1 (RT1). Nas formas V e em algumas formas D, as reações são mediadas de maneira ineficiente pelas células imunológicas, levando a uma hiper-reação mediada por anticorpos de ação extracelular enquanto os bacilos estão em ambiente intracelular, e são denominadas reações de eritema nodoso hansênico ou do Tipo 2 (RT2). As Reações Tipo 2, que ocorrem mais freqüentemente durante o tratamento, estariam ligadas à destruição dos bacilos pelo tratamento e pela elevada liberação antigênica

### Revisão da Literatura

---

(Opromolla, 2000b).

Pela utilização do método imunohistoquímico, a caracterização da população celular das lesões cutâneas mostra que nos pacientes HT há um predomínio de linfócitos CD 4+ (*cluster of differentiation*) em contraposição ao aumento de linfócitos CD 8+ com fenótipo supressor em pacientes HV. Portanto, nos indivíduos HT há quantidades elevadas de interleucinas (IL) 2 e Interferon gama e, nos HV, encontra-se um aumento de IL-4 e produção alta de anticorpos, diferenciando-se, assim, a primeira como uma resposta predominantemente celular e a segunda como humoral, especialmente no componente inflamatório, embora a resposta celular seja, sempre, a desencadeadora nos dois tipos de hanseníase (Nogueira et al., 2000). Como produto final dos dois processos (RT1 e RT2), sempre se encontra um aumento de TNFa (tumor necrosis factor alpha) e da Interleucina-1 (Sarno *et al.*, 1991; Foss *et al.*, 1993).

A Reação Tipo 1, imune eficiente, ocorre nos DT, DD, que podem ser tanto paucibacilares quanto multibacilares. A RT1 tem como substrato histopatológico o granuloma de células epitelióides bem diferenciadas, permeado e envolvido por linfócitos. Esses granulomas podem conter gigantócitos do tipo Langhans ou do tipo corpo estranho, sendo, portanto, muito destrutivos aos tecidos em que estão situados. Também podem ser mais estruturados ou mais frouxos, ou seja, com as células mais dispersas, dependendo da forma clínica (Fleury, 2000).

Nos indivíduos com HV e DV, com o alto número de bacilos nos tecidos (MB), a RT2 apresentará uma resposta predominantemente macrófagica, com escassos linfócitos. Os macrófagos têm a capacidade de fagocitar, mas, não processam eficientemente os bacilos para apresentar os determinantes antigênicos aos linfócitos timo-dependentes CD 4+ e CD 8+. Desse modo, se formam granulomas puramente macrófagicos, nos quais os macrófagos são volumosos e repletos de bacilos (Fleury, 2000). Desencadeiam-se pelo depósito de complexos imune nos tecidos: a ativação do complemento, desenvolvimento de inflamação, migração de polimorfonucleares e liberação

de enzimas responsáveis pela lesão tecidual. Nesses focos de inflamação aguda, nos pacientes multibacilares, é encontrado o glicolípido fenólico-1 (PGL-1) em alta concentração. Este antígeno participa do complexo antígeno-anticorpo circulante que, nos tecidos, vasos sanguíneos e linfáticos, desencadeiam a resposta inflamatória por meio do sistema complemento (Nogueira et al., 2000; Fleury, 2000).

Essas reações podem ocorrer antes, durante e após o tratamento. No Brasil, a prevalência da RT1 foi de 29%, segundo Cunha (2001) e de 45%, segundo Nery *et al.* (1998). Os sinais e sintomas aparecem mais freqüentemente no sexto mês da PQT (Carvalho et al., 1995; Cunha, 2001) e podem ocorrer durante os primeiros dois anos, após o término do tratamento (Cunha, 2001). A RT2 acomete pacientes multibacilares V ou DV, numa freqüência de 55% (Nery *et al.*, 1998).

Sob o aspecto clínico, na RT1 as lesões já existentes se tomam mais eritematosas e edematosas e aparecem novas lesões com as mesmas características das anteriores. Não é freqüente o comprometimento do estado geral e febre, mas podem ocorrer edemas nas extremidades, artrites e neurites. No eritema nodoso hansênico (RT2), surgem agudamente nódulos eritematosos no tegumento, que podem ulcerar ou não, acompanhados por um cortejo sintomático que varia em intensidade e que se caracteriza por alterações do estado geral: febre, comprometimento das mucosas de vias respiratórias altas, artralguas, artrites e sinovites, aumento doloroso de linfonodos, hepato e esplenomegalias, neurites, irites e iridociclites reacionais e orquiepididimites, o comprometimento das supra-renais e medula óssea. Enfim, podem afetar todos os locais nos quais estejam presentes os bacilos (Opromolla, 2000<sup>b</sup>; Fleury, 2000).

### **2.3 A Neuropatia da Hanseníase**

Uma das formas aceita de entrada e disseminação dos bacilos nos

### Revisão da Literatura

---

nervos, seria mediante a via sistêmica intramacrofágica ou retrógrada intraschwanniana, por meio dos nervos dérmicos até regiões proximais dos nervos (Job, 1989).

A célula de Schwann é protagonista na patologia do nervo e, recentemente, já foi bem evidenciado o mecanismo de intemalização do bacilo no nervo por intermédio dessa célula. Demonstrou-se a especificidade imunológica do ML pelo domínio G da lâmina  $\alpha 2$ , uma proteína da matriz extracelular que está presente na lâmina basal dessa célula, e a existência, no ML, de uma proteína semelhante à histona (de 21 kDa), que seria um receptor de ligação para a lâmina. Os complexos MUIaminina  $\alpha 2$ , então, se ligam aos complexos  $\alpha/\beta$  dextróglican expressos na superfície da célula de Schwann. Essa ligação desempenha um papel central nesse processo (Rambukkana, 2000).

Demonstrou-se que, em pacientes com hanseníase, as células de Schwann podem expressar MHC (major histocompatibility complex) da classe II e têm condições de processar e apresentar o ML às células CD4+, T citotóxicas específicas para o bacilo. Elas seriam, então, mortas por essas células que contêm granulinas, granzimas e perforinas, desencadeando, assim, a resposta inflamatória dentro do nervo (Spierings et al., 2001).

A neuropatia da hanseníase (NH) compromete as fibras nervosas (conjunto axônio e célula de Schwann) sensitivas, motoras e neurovegetativas, caracterizando-se como uma neuropatia mista. Todas as formas clínicas apresentam lesões em nervos periféricos. E esse achado é um sinal cardinal da doença, sendo necessária sua demonstração para estabelecer-se o diagnóstico.

Na forma indeterminada, o comprometimento nervoso é apenas ramuscular e é responsável pelas alterações da sensibilidade nas manchas hipocrômicas, que caracterizam essa forma inicial da doença. Nas demais formas, a doença pode acometer os troncos nervosos, isoladamente ou de forma múltipla, desenvolvendo-se quadros de mononeuropatia, ou seja, um só nervo comprometido ou de mononeuropatia múltipla, com mais de um

### Revisão da Literatura

---

nervo envolvido. Quando um grande número de nervos é comprometido e as suas alterações clínicas se confluem topograficamente, o quadro inicial de mononeuropatia múltipla simula o de polineuropatia (Garbino, 2000).

Nas formas T e DT, paucibacilares, os nervos são comprometidos de maneira intensa, mas pouco extensa, pela pequena quantidade de bacilos, com poucos nervos acometidos, um (mononeuropatia) ou dois nervos. Na forma T, pode-se encontrar abscessos de nervo como a expressão da necrose caseosa que ocorre no tronco ou em ramo nervoso superficial, durante as RT1.

Nas formas V (VV), multibacilares, o envolvimento neural é extenso (simulando uma polineuropatia) e pouco intenso; o comprometimento dos troncos nervosos é mais tardio e muito insidioso, se agravando e agudizando na vigência de reações. Nos dimorfos (DDe DV), multibacilares (mononeuropatias múltiplas), as lesões dos nervos periféricos são intensas e extensas ao mesmo tempo. Nesses pacientes, observam-se os mais pronunciados agravos dos nervos periféricos, também durante as RT1.

O espessamento, o dolorimento à palpação e a induração são características da hanseníase e podem se apresentar focal ou difusamente ao longo do nervo, especialmente nos locais de aprisionamento nos túneis osteoligamentares. E pode se apresentar como nodosidades e irregularidades, uma ou várias, como as contas de um colar. Os nódulos são decorrentes dos granulomas e abscessos, e o espessamento fusiforme, expressão do edema intraneural (Garbino, 2000). São raras as doenças que podem manifestar aumento de volume do nervo, os tumores de nervo (neurinomas), a neurofibromatose e as doenças hereditárias com neuropatia hipertrófica: a doença de Charcot-Marie-Tooth (Tipo I) e a doença de Déjérine Soltas (Dyck et al., 1993).

Tanto os fenômenos inflamatórios como os não inflamatórios participam no desenvolvimento da neuropatologia da hanseníase, embora seja o acometimento da célula de Schwann o seu ponto de partida.

## **2.4 A Resposta Inflamatória no Nervo**

As reações são momentos cruciais do comprometimento neurológico da hanseníase. Nesse período em que a inflamação se agudiza, tanto na RT1 como na RT2, ocorrerão efeitos pró-inflamatórios, culminando com lise celular e, conseqüentemente, lesão das células do tecido nervoso e intensificação do edema interno no tronco nervoso. O edema é comum às RT1 e RT2 e importante fator na patogênese da degeneração axonal.

As RT1 podem ser focais, limitadas a fascículos de um nervo ou poucos nervos, nas formas T e DT, paucibacilares. E podem ser mais disseminadas nos D e DV, multibacilares, atingindo múltiplos nervos nos casos mais avançados e com maior carga bacilar. Nos pacientes das formas T e DT, as RT1 podem se intensificar e produzir "abscessos com a necrose caseosa" (granulomas que sofrem necrose em sua região central), com destruição das células nervosas (célula de Schwann) e, mormente, dos axônios (Fleury, 2000; Garbino, 2000).

A RT2 freqüentemente acomete os pacientes multibacilares, os casos V, e, mais raramente, os DV. A presença de imunocomplexos nos vasos pode produzir vasculites, levando à isquemia e necrose tecidual e, portanto, destruição das células de Schwann e perdas axonais (Garbino, 2000).

## **2.5 Desmielinização, Compressão e Neuropatia Intersticial**

O bacilo cresce na célula de Schwann provocando a desmielinização nos segmentos nervosos de maior população bacilar, o que ocorre mesmo antes do organismo perceber a presença do bacilo e responder imunologicamente. Essa resposta imunológica, na hanseníase, pode

### Revisão da Literatura

---

demorar muito tempo, o que dificulta estabelecer com precisão o início da patologia, tanto no nervo como na pele, embora na pele seja mais evidente.

A desmielinização segmentar tem como expressão neurofisiológica a dispersão temporal, um achado precoce e característico dessa neuropatia, mesmo em pessoas com pouco ou nenhum sintoma. Já a degeneração axonal é comumente mais tardia, embora possa se apresentar aguda e precocemente nas formas polares T em RT1 (Garbino, 2000).

Em um outro momento, concomitantemente aos processos reacionais, em que há grande expansão de volume provocada pelo edema dos nervos nos canais osteoligamentares, ocorrem os fenômenos compressivos — com o aprisionamento do nervo no túnel e sintomatologia dolorosa proeminente — chamados de síndromes compressivas da NH (Duerksen, 1997; Garbino, 2000). O edema intraneural, nas zonas dos túneis osteoligamentares, provoca repercussões imediatas sobre os vasos sanguíneos arteriais e venosos, ocasionando uma diminuição de sua luz e a uma agudização do ângulo de emergência dos ramos colaterais dos vasos longitudinais da circulação intrínseca, que levam a mais isquemia e perda axonal (Naafs, 1994).

Nos períodos mais tardios, em casos avançados da doença — ou seja, com mais de três nervos envolvidos, história de recorrentes episódios de reações e longo tempo de evolução — observa-se extensa hipertrofia do tecido conjuntivo intraneural. Isso acontece lentamente nos casos em que a doença é mais extensa (MB) chegando a tomar todo o parênquima do nervo, conforme demonstraram Junqueira et al (1980).

A neuropatologia da hanseníase é universal, visto que abrange todas as estruturas do nervo: desde o comprometimento da célula de Schwann, com desmielinização focal e segmentar, até a degeneração axonal e a hipertrofia intersticial. Ou seja, do endoneuro e perineuro, com elevada frequência, evolui para paralisias completas. As perdas de função dos axônios — sensitivos, neurovegetativos e motores — por sua vez, limitam ou incapacitam para as atividades da vida diária e laborativa tomando-se

## Revisão da Literatura

---

mantenedoras e causadoras, em potencial, de mais e maiores incapacidades, mesmo depois de cessadas as reações, agora pelas conseqüências das paralisias (Garbino; Opromolla, 2003<sup>a</sup>).

### 2.6 O Tratamento Clínico da Neuropatia

As drogas de escolha e primeira opção de tratamento da neuropatia decorrente das reações são os esteróides, também chamados de corticosteróides, adrenocorticosteróides ou corticóides, que são hormônios adrenais, produzidos na porção cortical das glândulas supra-renais. Três grupos de hormônios são produzidos na cortical da supra-renal (os adrenocorticóides): os glicocorticóides, os mineralocorticóides e os andrógenos. Os esteróides usados no tratamento das neuropatias são os glicocorticóides (prednisona e prednisolona), cujas propriedades antiinflamatória e imunossupressora são as que mais caracterizam a sua ação. Agem na circulação e função das células imunes: inibem a mobilização e diferenciação dessas células e o seu acúmulo nos processos inflamatórios; inibem a síntese de citocinas e mediadores da inflamação e reação alérgica; inibem a produção de imunoglobulinas, em maior ou menor intensidade, dependendo da dose utilizada (Schimmer; Parker, 1996). São drogas potentes no controle da inflamação, mas, em contrapartida, apresentam muitos efeitos adversos quando administradas em doses altas e usadas em períodos longos (Schimmer; Parker, 1996).

O glicocorticóide usado de rotina no SUS é a prednisona, preconizada pelo Ministério da Saúde nas dosagens de 1 a 2 mg/kg/dia, em uma tomada diária pela manhã, de acordo com a avaliação da sintomatologia e da gravidade do quadro (Brasil, 2002). Esta dose deve ser mantida até a regressão dos sinais de sintomas, quando então poderá ser diminuída em 5 mg a cada duas ou três semanas, até se chegar a 20 mg diários. O

Ministério da Saúde recomenda que se mantenha essa dosagem por alguns meses, mais longamente nos MB, cinco a seis meses, e a série completa, em torno de três meses, nos PB.

## **2.7 Reações com Repercussão Neural, Aspectos Clínicos e Epidemiológicos**

Entre os estudos existentes sobre as reações da hanseníase, da última década e início do milênio, a reação mais pesquisada e temida quanto aos agravos neurológicos é a RT1; esses mesmos estudos apontam para a grande necessidade de ampliar o conhecimento dos fenômenos que a compõem e o seu tratamento.

Rose e Waters (1991), recorrentemente citados pelos autores subsequentes, ressaltaram o fato de não existir uma definição da RT1, mas, somente descrições clínicas, histológicas e achados imunológicos. Nos pacientes DV, DD e, ocasionalmente, nos DT, presume-se que as novas lesões ocorram por um reconhecimento imunológico de focos inaparentes de ML. Embora as reações possam ser os primeiros sinais e sintomas da doença, o início e a duração da RT1 dependem do tipo de hanseníase, apresentando um início mais tardio após iniciar o tratamento (primeiros seis meses) e a duração mais curta (de três a nove meses) nos doentes PB (ou seja, DT), ocorrendo o inverso nos MB, DD e DV. Nestes, o início ocorre em semanas ou meses após ter sido instituída a PQT e podem durar de 15 meses a mais de dois anos. Nesses casos, o nervo ulnar foi acometido com maior frequência.

Ficam assim diferenciados dois subtipos de RT1 com base na quantidade de ML existente (índice baciloscópico) e na extensão da doença, ou seja, na sua capacidade de fornecer antígenos à reação imunológica.

Os autores relataram ainda que, durante cinco meses de seguimento em

### Revisão da Literatura

---

1989, 70% de 510 RT1 graves foram tratados com prednisolona no campo e 30% enviados ao hospital. Dos casos com reação de eritema nodoso (RT2), 75% deles, que mostravam perda funcional, recuperaram-se bem. Os autores consideraram que um ou mais nervos dolorosos é fator de risco para desenvolver neuropatia em pacientes DT, DD ou DV, e indicação obrigatória de tratamento, quando houver evidências de que existiu dano neural nos últimos 3-6 meses. Entretanto, as paralisias podem se instalar agudamente, de 24-36h a três ou quatro dias, na RT1. As doses de prednisolona usadas pelos autores foram de 40 mg/dia (sem considerar o peso corporal dos pacientes) e, raramente, 60 mg/dia, reduzindo-se 10 mg cada duas semanas, nas três primeiras e depois 5 mg cada semana até a retirada, totalizando 12 semanas (três meses) nos PB. Nos MB, reduziram 10 mg por cada quatro semanas até chegar a 20 mg/dia e depois 5 mg/cada quatro semanas até retirar tudo, totalizando 20 semanas (cinco meses).

Em conclusão, os autores não vislumbraram nenhuma nova droga para tomar o lugar dos esteróides, que consideraram relativamente não-tóxicos e acessíveis. Constataram, também, que existem poucos relatos de ensaios clínicos controlados sobre o tratamento da RT1 e destacaram que os regimes de esteróides necessitam ser mais refinados.

Lienhardt e Fine (1994), publicam amplo estudo epidemiológico da RT1 e sua relação com as incapacidades. Com base em dados de países da África e Ásia no período entre o final da década de 80 e começo dos anos 90, observaram que a prevalência das incapacidades, embora avaliadas diferentemente em cada país, variou de 16,2% a 41,5% entre as populações de pacientes de hanseníase estudados. Os autores apontaram a RT1 como causa potencial dos agravos neurológicos de variada gravidade, podendo ocorrer na forma das neurites silenciosas, ou seja, sem ou com poucos sintomas dolorosos valorizados pelos pacientes, ou com sintomas exuberantes. Usando dados nacionais de Malawi, os autores estimaram em 38% o risco de se instalarem deficiências em pacientes com RT1, se não tratados. E diferenciam-nas em dois subtipos: a reação de *upgrading*

### Revisão da Literatura

---

(fortalecimento imunológico) e de *downgrading* (enfraquecimento), segundo critério de Ridley e Jopling (1966), para identificar as RT1 nos PB e MB, respectivamente. Diante dessa variabilidade clínica, da evolução e das conseqüências, propuseram estudos clínicos sobre o tratamento da RT1 com casos bem definidos, com base na extensão da doença, ou seja, conforme a carga bacilar.

Van Brakel e Khawas (1996), trabalhando com a RT1 e sua situação epidemiológica, com uma coorte de 396 pacientes novos, entre os anos de 1988 e 1992, identificaram perda sensitiva e motora em 36%. A terapia com esteróides foi necessária para 39% dos pacientes e 20% deles apresentaram lesões pronunciadas durante e depois da PQT. Os autores consideraram que a dificuldade em comparar os resultados em diferentes pesquisas se deve à confusão da terminologia e relatos incompletos dos métodos usados. Definiram a perda neural como a deterioração, em mais de dois pontos, no escore do Teste Motor Voluntário (TMV) ou no sensitivo com os monofilamentos de S-W (TST-SW). Quanto aos fatores de risco antes de iniciar o tratamento, não houve correlação com a idade, sexo, anticorpo anti-PGL-1 ou o índice bacteriológico. Mas, houve correlação positiva com a extensão clínica da doença, expressa pelo número de áreas do corpo comprometidas. Pacientes com mais de duas áreas comprometidas tiveram o risco de desenvolver deficiências e incapacidades cinco vezes maior que os pacientes com uma ou duas áreas.

Os autores, diante da alta prevalência (39%) de RT1 com neuropatia, mais uma vez recomendaram estudos sobre a validação dos instrumentos da avaliação da função nervosa e de ensaios e protocolos melhorados para o tratamento e prevenção da perda neural.

Selvaraj et al (1998) apresentam dados referentes a 1724 pacientes, no período entre 1985 e 1992, dos quais 1262 foram seguidos; 24,3% tiveram incapacidades visíveis ao registrarem-se para o tratamento, na face, mãos e pés; 955 (75,7%) pacientes apresentaram incapacidades grau I, segundo critérios de OMS; 153 (12,12%) não tinham nervos espessados à palpação;

280 (29,7%) estavam com um a dois nervos espessados e 509 (54%) tinham três ou mais nervos espessados no momento do registro no programa. Ou seja, mais da metade dos pacientes estava com comprometimento extenso dos nervos. A ocorrência de novas incapacidades foi maior em pacientes com mais de 45 anos e com mais de três nervos espessados e anestésias plantares; carregavam um risco de 19,5 vezes mais que outra pessoa de 45 anos sem nervos espessados ou anestésias plantares. O estudo evidenciou uma proporção elevada de casos MB com deformidades ao registrar-se, que poderiam ter respondido ao oportuno tratamento com esteróides e, por este motivo, os autores defenderam a facilitação da administração de esteróides, no campo, por profissionais da saúde não-médicos.

No Brasil, os autores Carvalho et al. (1995), Nery et al. (1998) e Pimentel et al. (2003) estudaram aspectos epidemiológicos das reações.

Carvalho et al. (1995) realizaram uma pesquisa longitudinal de 71 pacientes dimorfos tuberculóides, da Faculdade de Medicina da UFMG, no período entre 1989 e 1993. Os resultados mostraram que 89,3% dos pacientes apresentaram o episódio de RT1 até a sexta dose da PQT e o nervo mais comprometido foi o ulnar (37%).

Nery et al. (1998), acompanharam uma coorte de 162 pacientes recém-diagnosticados. Entre os pacientes MB submetidos a PQT 24 doses, 46% sofreram reações durante o tratamento. Nenhuma das variáveis, tais como sexo, idade, forma clínica, tempo de doença e tempo de lesões dermatológicas, BI ou grau de deficiências, mostrou-se associada à ocorrência de reações.

As RT1 tiveram a frequência de 45% e a reação de eritema nodoso (RT2) de 55%. Entre os DD, 15 pacientes (93%) tiveram RT1, e entre os W, 34 (91%) tiveram a RT2. A recorrência entre os pacientes com RT2 foi significativamente maior que nos RT1. O grau de deficiências com o índice baciloscópico (IB) não foi associado à reação, entretanto, a proporção de RT1 foi maior entre os pacientes com lesões mais localizadas, mostrando índice baciloscópico menor que três, enquanto que RT2 predominou entre

### Revisão da Literatura

---

aqueles com índice baciloscópico maior que três e lesões mais difusas.

Pimentel et al. (2003) seguiram 103 casos de hanseníase MB por um período cujo tempo médio foi de 64,6 meses. Foi observado que a presença de nervos afetados teve correlação estatística ( $p < 0,005$ ) com o grau de incapacidades e com a ocorrência de neurites durante a PQT e no seguimento subsequente. Os dados são concordantes com os achados na literatura universal e demonstrativos da relação entre reação no nervo e incapacidades.

Saunderson (2000), no Workshop Mundial sobre Pesquisa em Hanseníase para o Novo Milênio, ressaltou que os fatores limitantes para a comparação de estudos e interpretação de resultados têm sido: a) o longo tempo de história natural da doença, que pode ser mais que 10 anos; b) muitos estudos de coorte de pacientes variados, muitos baseados em hospital, com poucos baseados em amostras de populações; c) estudos com o uso de diferentes métodos de avaliação da função do nervo; d) aplicação de diferentes tratamentos; e, elo diagnóstico com tempos variáveis depois do início do comprometimento do nervo.

O autor se reportou ao Alert MDT Field Evaluation Study (AMFES), estudo de avaliação de campo, na Etiópia, que se iniciou em 1988 e seguiu 594 novos pacientes por um período de 10 anos. No início, havia altos índices de lesão de nervo; 51% dos pacientes eram MB. A função dos nervos foi avaliada com os testes padrão da função motora (TMV) e sensitiva (TSTSW). Dentre os 594 pacientes avaliados, 268 deles (45%) não tinham perda neural no momento do diagnóstico e, entre estes, 73 pacientes (12%) desenvolveram neuropatia depois. Destes 73 pacientes, 41 (56%) tiveram um episódio isolado de neuropatia, com duração de até seis meses e responderam bem ao tratamento. Os outros 195 (33%) nunca desenvolveram neuropatia. Foram encontradas incapacidades de grau 1 e 2 combinados, conforme os critérios da OMS, em 55% dos pacientes.

A recuperação completa ocorreu em 88% dos casos — sem episódios prévios — que foram considerados neuropatias agudas. Episódios repetidos

### **Revisão da Literatura**

---

de neuropatia foram comuns, ocorrendo em 32 pacientes (44%), nos quais a neuropatia se desenvolveu após o início da PQT. Os autores, arbitrariamente, definiram como "neuropatia crônica" quando houve o reaparecimento dos sinais e sintomas dentro de três meses depois de parados os esteróides e, como "neuropatia recorrente", quando reapareceram num período maior que três meses. O prognóstico da recorrente foi pior, só 51 % dos nervos envolvidos se recuperaram. Para os autores, esses pacientes com pior prognóstico devem ser identificados e lidados apropriadamente, mesmo com novos regimes de esteróides ou com novas drogas antiinflamatórias ou mesmo imunossupressoras.

Mesmo quase dez anos após o estudo de Rose e Waters (1991), a ênfase ainda é sobre a necessidade de se testar novos regimes de esteróides ou mesmo outras drogas no tratamento das reações envolvendo os nervos. E os autores são concordantes que as reações que mais causam lesão neural são as RT1, em pacientes MB. Os pacientes com tais características e recorrência clínica das neurites são aqueles encaminhados com maior frequência aos centros de referência do SUS.

## **2.8 Avaliação da Neuropatia**

### **2.8.1 Clínica**

A anamnese do paciente com NH se compõe: da história da doença, o tempo de evolução (com enfoque aos sintomas e sinais clínicos das reações e do comprometimento nervoso) e o exame físico (palpação do nervo, testes sensitivos e força muscular). Além da caracterização da dor referida pelo paciente (pela localização; pelo tipo de dor, em paroxística ou contínua; se for paroxística, a frequência em que ocorre) pode-se avaliar a intensidade

### Revisão da Literatura

---

desses sintomas. O uso das Escalas Visuais Analógicas da Dor foi recentemente sugerido como mais um instrumento para a monitoração clínica da NH (Garbino; Opromolla, 2003a).

A palpação dos nervos é um dado relevante para o diagnóstico da lesão do nervo, da gravidade e para o acompanhamento. O espessamento — medido subjetivamente pela estimativa do diâmetro do nervo — a consistência e irregularidades são também considerados pelos autores Kolappan et al. (1995), Brown et al. (1996) e Baccarelli (1998).

Brown et al. (1996) consideram ainda o dolorimento do nervo à palpação. Entretanto, quanto à concordância do exame interexaminadores, Kolappan et al. (1995), ao avaliarem pelo método estatístico Kappa, encontraram concordância moderada na palpação dos nervos ulnar e fibular. Analisando avaliações interexaminadores usando o método do Qui-quadrado, Baccarelli (1998) encontrou associação estatisticamente significativa, tanto no espessamento como na consistência do nervo radial superficial no punho. Brown et al. (1996) comparam a palpação dos nervos ulnar e mediano, entre o mesmo examinador (intra-examinador) com a neurocondução, observando que o espessamento é o teste mais freqüentemente anormal, quando comparado aos TST-SW e TMV. Portanto, a palpação é um dado de alta sensibilidade, especialmente quando realizada por um mesmo examinador e, por isso, um bom método para o acompanhamento da neuropatia.

O teste sensitivo para a avaliação da função dos nervos — universalmente utilizado no campo e nos Centros de Referência, nos programas de hanseníase, e recomendado por muitos autores — é o Teste Sensitivo Tátil (TST). Naafs e Dagne (1977) usaram o TST para o diagnóstico e seguimento da lesão nervosa troncular na NH e a partir de então vários autores o utilizaram. Bell-Krotoski e Tomancik (1987), Bell-Krotoski e Buford (1988), Bell-Krotoski (1990), aplicando o Kit de Semmes-Weinstein (TST-SW), comprovaram a especificidade, sensibilidade e reprodutibilidade desse método.

Kaplan e Gelber (1985) realizaram o primeiro estudo comparativo com os

testes eletrofisiológicos e o TST-SW, mostrando a grande correlação entre os dois testes. No Brasil, Lehman et al. (1993) descreveram a história da implantação e desenvolvimento desse Kit de Bolso dos Monofilamentos de Semmes-Weinstein, fabricado em Bauru. Marciano e Garbino (1994) compararam os testes dos monofilamentos de Semmes-Weinstein, com estudos eletrofisiológicos nos membros superiores, mostrando a sua grande especificidade e sensibilidade, especialmente para a monitoração da função dos nervos.

O TMV é usado amplamente na rotina ambulatorial e em pesquisas de campo e nos centros de referência, segundo revisão de Baccarelli (1997), como se verificará nas citações subseqüentes desta revisão.

### **2.8.2 Neurofisiológica**

A desmielinização focal é uma manifestação precoce da infestação da célula de Schwann pelo ML. A desmielinização focal adquirida tem como expressão neurofisiológica a diminuição da velocidade de condução (VC) em um segmento definido do nervo e a dispersão temporal do potencial de ação, tanto sensitivo como o motor. Caracteriza-se pela redução de amplitude, aumento de duração e aumento de fases da onda (polifasia), mais observável — nos estudos de rotina — na onda motora. Essa manifestação da neuropatia da hanseníase é precoce e ocorre mesmo antes do início dos sintomas.

Os trabalhos mais recentes de investigação em populações de hansenianos demonstram essa ocorrência (De Faria; Silva, 1990; Grimaud et al., 1994). O comprometimento do axônio é caracterizado pela diminuição de amplitude do potencial de ação, tanto sensitivo como motor, sem reduções importantes da velocidade de condução, também registrado por esses autores, embora discordantes quanto à freqüência de detecção.

### Revisão da Literatura

---

Em pesquisa com um grupo de 80 pacientes suspeitos, ainda sem tratamento, realizado no Brasil, De Faria e Silva (1990) observaram que, entre os pacientes confirmados, 98% tinham alguma alteração neurofisiológica, como a redução parcial de amplitude do potencial de ação motor composto (PAMC) e do potencial de ação sensitivo (PAS), que caracteriza a perda axonal. A redução da VC em segmentos dos troncos nervosos, que corresponde a desmielinização focal, foi um achado proeminente no túnel do cotovelo no nervo ulnar, em 55% dos pacientes.

Grimaud et al. (1994), em um estudo com o objetivo de apreciar a prevalência, a topografia e a severidade dos agravos do nervo ulnar na hanseníase, avaliaram 228 pacientes, sendo: TT (10), DT (123), DV (16); W (51), I (13), DD (6), neural pura (NP) (9). Verificaram que os achados de lentificação da velocidade de condução motora (VCM) sobre ao menos um segmento do nervo foi mais freqüente entre os pacientes na faixa tuberculóides, e em mais de um, ou seja, difusamente, nos pacientes da faixa V. Segundo os autores, esses achados reforçam a hipótese de teoria imune associada aos fenômenos compressivos nos túneis anatômicos. A duração média entre os primeiros sintomas compatíveis com neuropatia e a avaliação variou de  $25,4 \pm 39,7$  meses no geral, evidenciando a impressionante cronicidade desta doença, tanto no pólo T ( $24,2 \pm 26,4$  meses) como no V ( $22,3 \pm 18,4$ ). Os bloqueios de condução foram raros e a alteração de condução isolada no túnel de Guyon foi muito pouco freqüente (0,9%).

Mais recentemente, Marques Jr. (2002) — apoiando-se em estudos de condução mais avançados, como a técnica de condução sensitiva justa-neural, para avaliar fibras sensitivas — discutiu divergências que existem na literatura quanto ao comprometimento que predomina no início da doença ser axonal ou mielínico. Supôs que parte dessa divergência se deve ao local do estudo neurofisiológico, considerando que quando se realiza a condução nos sítios de lesão, o resultado é a diminuição da VC, portanto, desmielinização, ou seja, conseqüência da parasitização da célula

### Revisão da Literatura

---

de Schwann pelo ML. Em outro estudo, entretanto, Arruda et al. (2004), do mesmo grupo de Marques Jr., trabalhando com a mesma técnica, mas agora com o nervo sural, em pacientes ainda sem tratamento, verificaram um padrão axonal.

Esses achados se devem às dificuldades para caracterizar o início da lesão do nervo e, dependendo do grupo de pacientes estudados, diferentes resultados poderão ser encontrados. Tais resultados são aparentemente antagônicos, especialmente por se tratar de uma doença cuja característica principal é a variedade de expressão clínica e na qual a caracterização do tempo de comprometimento do nervo é um dos mais importantes fatores limitantes (Saunderson, 2000).

Também no Brasil, Alonso-Nieto et al. (1963), sem ainda dispor de técnicas rotineiras de condução nervosa, na década de 60, demonstraram pelos métodos neurofisiológicos, em um dos primeiros trabalhos brasileiros sobre eletromiografia na hanseníase, o comprometimento axonal motor em pacientes com hanseníase. Foram estudados 50 pacientes atendidos no Serviço de Reabilitação do Departamento de Profilaxia da Lepra do Estado de São Paulo, portanto, pacientes com incapacidades já instaladas, sendo formas mais antigas da doença. Os autores ressaltam achados de degeneração axonal concomitantes à regeneração axonal motora no mesmo paciente e mesmo músculo, ou seja, observaram remodelação da unidade motora (músculo e neurônio motor), evidenciando-se a cronicidade dessa doença e daquele grupo de pacientes.

Samant et al. (1999) desenvolveram um estudo neurofisiológico com 17 pacientes MB e 15 PB após tratamento com poliquimioterapia e sem reações, submetidos a três avaliações (inicial, intermediária e final), em dois intervalos de seis meses. As alterações sensitivas foram mais freqüentes tanto na avaliação inicial como na final (60% e 54% respectivamente), com 39% das respostas ausentes, ou seja, não detectáveis com o método neurofisiológico de rotina. As alterações motoras mostraram-se presentes em 37% no início e 12% no final. Só em um caso houve resposta motora

### Revisão da Literatura

---

ausente. Os distúrbios neurofisiológicos sensitivos foram mais precoces e os motores mais tardios; e os sensitivos de difícil obtenção quanto mais tardia a neuropatia. O comprometimento axonal, caracteristicamente demonstrado pela redução significativa de amplitude das respostas ou ausência de resposta, foi pouco freqüente na condução motora. Esses dados refletem que o grupo selecionado tinha realmente pouco tempo de evolução e não apresentavam fenômenos reacionais, em que a perda axonal é mais marcante.

Brown et al (1996), na Tailândia do Norte, realizaram um estudo com 35 pacientes com o diagnóstico de hanseníase adquirida dois anos antes das avaliações, sem antecedentes cirúrgicos ou clínicos de envolvimento neurológico periférico adquirido ou hereditário. As idades variaram entre 18 e 65 anos e esse grupo foi comparado a um grupo de pessoas com todas as negativas acima e sem história de hanseníase na família. Os estudos neurofisiológicos foram tomados como referência para comparar com os testes clínicos: TST-SW, sensibilidade térmica, TMV e a palpação do nervo. Os testes de Qui-quadrado mostraram correlação significativa entre os testes clínicos e a condução nervosa, em 14 das 16 comparações. Os TST-SW e térmicos apresentaram correlação significativa com todas as quatro conduções nervosas: sensitivas e motoras no ulnar e sensitivas e motoras no mediano. A palpação do nervo teve uma maior concordância com a condução motora no ulnar do que os demais testes.

O estudo avaliou a freqüência dessas anormalidades nos nervos ulnar e mediano. Na palpação do nervo, o espessamento foi o sinal mais freqüente nos dois nervos quando comparado com o dolorimento, endurecimento ou irregularidades. Os autores encontraram, no ulnar, todos os parâmetros de condução nervosa alterados: amplitude sensitiva, VCM abaixo e através do cotovelo, e amplitudes motoras. Entretanto, a redução da VC no ulnar foi a anormalidade mais freqüente, concordante com a literatura prévia e com a hipótese de que a desmielinização focal é uma alteração precoce da NH.

## Revisão da Literatura

---

O estudo da condução nervosa motora foi empregado para a avaliação neurológica e o acompanhamento da lesão do nervo, desde o final da década de 60, por vários autores: Sheshkin et al. (1969), Verghese et al. (1970), Magora et al. (1970), Naafs et al. (1976). Nos anos 80 e 90, os estudos mais importantes foram desenhados para populações e, nas avaliações da função neural, foram usados os TMV e TST-SW.

Garbino (1997) e Garbino e Opromolla (2003a) têm proposto o método como parte da monitoração do tratamento dos pacientes com neuropatia, nos centros de referência.

### 2.9 Estudos Clínicos sobre o Tratamento com os Esteróides

Magora et al. (1970), preocupados com questões relativas aos efeitos adversos sobre o sistema nervoso periférico das drogas usadas no tratamento da H (como a dapsona, os esteróides e a talidomida), acompanharam 103 pacientes com estudos neurofisiológicos. Sessenta e um homens e 42 mulheres, 67 virchovianos (V), oito tuberculóides e oito dimorlos foram acompanhados por seis anos, sob tratamento com vários medicamentos (sulfona 100 mg/dia, esteróides 30-5 mg/dia e talidomida 500-300 mg/dia e 100-50 mg/dia de manutenção), por meio da VCM.

Foram examinados os nervos ulnar, mediano, radial e peroneiro comum, considerando-se três variáveis básicas — velocidade, latência e duração — e a forma da resposta motora evocada (PAMC). O nervo ulnar foi examinado bilateralmente em três pontos: axila, acima do cotovelo e no punho. O número de avaliações foi, no mínimo, de cinco vezes por paciente e até oito vezes nos pacientes com reação só dermatológica; mas, nos neurais proeminentes, a frequência foi de 3-5 dias e 10-15 dias. Foram 1153 VCM em seis anos: 437 no início do seguimento, 308 no seguimento de pacientes sem reação e 408 nos pacientes com reação.

### Revisão da Literatura

---

O ulnar foi o nervo mais freqüentemente comprometido nos casos de reação, em geral mais acentuadamente em um dos lados, mas sem relação com a idade, dominância ou grau de lesão prévia. A VCM provou ser uma boa ferramenta para seguir a condição do tronco nervoso e, na opinião dos autores, é indicada para avaliar o efeito de qualquer droga sobre o nervo na hanseníase, especialmente para afastar as condições subjetivas. Em contrapartida, a VCM provou ser um indicador de neurites subclínicas. A significância da VCM como ferramenta prognostica foi mostrada pelo grau de melhora dos tratamentos que, exceto pela dor, sempre precederam alguma melhora clínica em 2-5 dias. Os achados anormais aumentaram na primeira semana do início da reação e somente depois da primeira semana de tratamento, mas, foi especialmente na terceira e quarta semanas que os nervos retornaram ao seu estado prévio. Entre os pacientes com esteróides, os autores citam como efeitos adversos o desenvolvimento de diabetes e a retenção de sódio.

Naafs *et al.* (1976) propuseram o seguimento da lesão de nervo ulnar e mediano, com a velocidade de condução motora seriada, em pacientes com RT1 (53 pacientes): 17 DT, 8 D e 28 DV. A condução no ulnar foi realizada nos segmentos: a) punho-cotovelo (4 cm abaixo do epicôndilo), b) cotovelo (4 cm abaixo do epicôndilo e 6 cm acima), c) cotovelo-axila. No mediano: a) punho-cotovelo (2 cm abaixo da dobra cubital) e b) cotovelo-axila. Com base nas alterações de condução, sendo elas mais difusas (em mais de um segmento) ou focais, foi encontrado um envolvimento mais generalizado nos DD e DV do que nas formas de maior imunidade celular. O tratamento com prednisolona foi iniciado com doses de 40-60 mg/dia, diminuída para 20 mg/dia de manutenção e, lentamente, para zero em 6 meses.

Para os autores, a terapia imunossupressora com esteróides mostrou ser efetiva e as respostas ao tratamento tiveram uma recuperação em dois estágios: no início em poucos dias, sugerindo ser pela resolução do edema, e posteriormente pela remielinização, em alguns meses. Todos os pacientes com Reação Tipo 1 mostraram melhora significativa após seis meses de

tratamento.

Naafs et al. (1979) compararam regimes de esteróides — os tratamentos de mais curta duração com os de mais longa — no período entre 1974 e 1978, em 300 pacientes selecionados entre a população atendida no Hospital de Hanseníase de Addis Ababa. Todos eram clinicamente DT, DD e DL e, a maioria, histopatologicamente assim. Os critérios para o diagnóstico de reação foram: aparecimento de edema em lesão de pele, nervo doloroso e, quando houve evidências, deterioração recente do nervo. As doses iniciais foram de 30-40 mg por duas semanas e depois reduções lentas de 10 mg e 5 mg até retirar a droga. No seguimento da função nervosa foi usado somente o TMV, nos nervos ulnar e mediano. Foram testados três músculos de cada nervo e somados os pontos do escore alcançado em cada músculo, atingindo-se o máximo de 15 pontos para cada nervo, cujo total nos quatro nervos seria 60.

O regime mais prolongado mostrou-se mais eficiente, embora pudesse ser mais curto nos pacientes DT e PB. Não houve diferenças significativas na composição dos grupos quanto à duração da hanseníase ou quanto ao tipo e a duração da RT1. Em todos os pacientes tratados com as doses descritas, não foram observados efeitos adversos e dependência aos esteróides. Um a dois por cento dos pacientes teve tuberculose pulmonar, que era a incidência local na Etiópia. Diferentemente do uso crônico em RT2, em pacientes do mesmo país, a freqüência de tuberculose foi de 10 a 20%.

Sirinivasan et al. (1982) fizeram um estudo retrospectivo de diversos trabalhos realizados e verificaram que em um deles, feito com 500 pacientes, 47 de 58 pessoas com paralisia motora haviam desenvolvido a paralisia no período de dois anos e sem episódios de neurite, lembrados como tal. Em outro estudo com 100 pacientes com paralisias, observaram que dois terços apresentaram histórias semelhantes. No estudo que desenvolveram, 25 pacientes, todos homens, foram examinados clínica e bacteriologicamente, realizando-se biópsia de pele em 19 e a biópsia do

---

### Revisão da Literatura

---

nervo radial cutâneo em 10. Para avaliar a função neural, os autores valeram-se do TMV: semanalmente no início e depois mensalmente. O tratamento com esteróides foi padronizado com a prednisolona nas seguintes dosagens: 60 mg/dia por duas semanas, 40 mg/dia por duas semanas, 30 mg/dia por 20 semanas ou até que a paralisia motora melhorasse significativamente. Quando houve melhora rápida, a prednisolona foi reduzida em um mês. O tratamento totalizou, em sua maioria, 10 meses.

Os nervos foram afetados na seguinte ordem de freqüência: ulnar (23), fibular (16), mediano (11), facial (3), radial (2), medial poplíteo (2). A paralisia completa foi maior também no ulnar: 18 em 23 e, nos demais, 15 em 34. São dados da literatura que corroboram a necessidade de se avaliar o nervo ulnar com mais atenção e profundidade.

O tempo de instalação da paralisia variou de 1 a 13 semanas para 40 nervos; de 14 a 26 semanas para 10 nervos; de 27 a 39 semanas para 6 nervos e de 40 a 52 semanas para um nervo; portanto, variou entre um mês a mais de 10 meses. A duração não pareceu ser um fator decisivo na extensão da paralisia. Entretanto, todos os setes ulnares com paralisia por um tempo superior a 13 semanas estavam completamente paralisados. Houve recuperação satisfatória em 82,5% das neuropatias de mais curta duração, bem como em 53% das neuropatias mais longas.

A gravidade da paralisia e o nervo afetado tiveram influência na recuperação: entre as paralisias completas só em cerca de 60% dos casos (19 em 33) houve recuperação. Quanto aos ulnares, só 11 em 23 tiveram recuperação satisfatória enquanto nos demais nervos a recuperação satisfatória foi quase uma regra (31 em 34). No início do tratamento os ulnares estavam com paralisia completa em maior freqüência que os demais nervos. O ulnar foi o nervo lesado mais freqüente e extensivamente, bem como com as lesões mais irreversíveis que os outros. Esses fatos destacam ainda mais a necessidade de se estudar o comportamento do nervo ulnar durante as reações.

### Revisão da Literatura

---

A duração do tratamento (seis meses) não foi considerada tão longa e foi adequada; três meses foi pouco e inadequado na maioria dos casos, conclusões concordantes com as de Naafs et al. (1979). Não foram encontrados efeitos colaterais importantes nos casos incluídos no trial.

Lockwood et al. (1993) acompanharam 44 pacientes escolhidos de 810 casos novos do ambulatório de hanseníase de Hideradad (India), de dezembro de 1981 a março de 1991, que preenchiam os critérios de RT1: novos eritemas, eritema sem características de eritema nodoso virchoviano (RT2), novas neurites agudas ou histopatologia caracterizando-se RT1. Os nervos avaliados foram o ulnar, mediano, radial cutâneo, fibular, tibial e sural. Dezenove pacientes (43,2%) apresentaram lesões de pele, 10 (22,7%) lesão de pele e neurite, 14 (31,8%) neurites, um (2,27%) com evidência de reação à biópsia de pele. A neurite do ulnar foi a mais freqüente em todos os parâmetros usados para defini-la.

Os pacientes considerados PB e MB não diferiram na apresentação de RT1 quanto ao número de nervos e lesões de pele, ou seja, o índice bacilar não refletiu a extensão da doença. O início dos sintomas ocorreu para 45,4% dos pacientes, antes do tratamento; para 38,6%, durante; e para 9%, depois do tratamento. A prednisolona foi usada para tratar 63% dos pacientes, todos com neurites, com doses de 10 a 30 mg/dia (média 15 mg/dia). O tempo de tratamento foi de três meses, com desvio padrão de 18,4. A melhora ocorreu em 8,5 meses em média; somente 50% dos pacientes com reação tiveram a avaliação de melhora da função após esteróide. Os autores concordaram que, no ano de 1985, as doses de esteróides eram menores e o tempo de tratamento mais curto que o empregado no ano de 1993 e, talvez por isso, os resultados tenham sido aquém do esperado e não tenham sido relatados efeitos colaterais.

Van Brakel, em 1994, no capítulo sexto de sua tese, publicada em livro, apresenta um ensaio clínico retrospectivo sobre o tratamento com esteróides de uma coorte de 168 pacientes no Hospital Green Pastures em Pokhara, Nepal Oriental. Os principais nervos acometidos foram avaliados pelo teste

### Revisão da Literatura

---

sensitivo tátil (TST) e o teste motor voluntário (TMV) clássico. O TST foi realizado com um filamento de náilon de aproximadamente 10 g observando-se as respostas em sente, duvidoso e não sente, nomeadas em 2, 1 e 0 respectivamente. Os principais dados sobre o desfecho foram colhidos ao terceiro mês de tratamento. Os pacientes foram divididos em recentes e antigos, de acordo com início dos sintomas. Recentes quando se iniciaram em menos de seis meses e antigos em mais de seis meses. Os regimes de esteróides empregados foram os seguintes:

- a) Dexametasona, 6 mg, em uma dose diária, diminuindo-se 0,5 mg cada duas semanas, dependendo do progresso do paciente, durando seis meses.
- b) Prednisolona, 30 mg, duas vezes ao dia, diminuindo-se 5 mg cada duas semanas, dependendo do progresso do paciente, durando seis meses.
- c) Prednisolona, 60 mg, uma vez ao dia, diminuindo-se 5 mg cada duas semanas, dependendo do progresso do paciente, durando seis meses.
- d) Prednisolona, 40 mg, uma vez ao dia, diminuindo-se 5 mg cada duas semanas, dependendo do progresso do paciente, durando em torno de quatro meses.

Os resultados quanto à resposta ao tratamento não apresentaram diferenças significantes entre os quatro regimes, mesmo quando comparados com as dose menores — de 40 mg/dia inicial. Esses resultados similares devem, entretanto, ser considerados com reservas, pois os métodos de avaliação foram limitados para um melhor conhecimento da evolução do tratamento, conforme afirmativas do autor. Houve melhora >significante ( $p < 0,01$ ) nos pacientes com lesão recente quando comparados são pacientes com lesão antiga. O autor também referiu melhor recuperação dos nervos menos comprometidos (menor gravidade/severidade).

Thacker et al. (1996) estudaram 42 pacientes com reação, classificados

### Revisão da Literatura

---

segundo critério de Dharmendra e da New Indian Association of Leprosy Classification: 30 com HD, 7 com HT (2 como tipo neurítico) e cinco virchovianos. Realizaram a condução nervosa nos nervos ulnar, mediano, fibular e tibial. A idade variou de nove a 70 anos. Como critério de inclusão o paciente não poderia ter usado tratamento prévio com esteróides. Entretanto, foram incluídos quatro pacientes com abscessos de nervo, que se presume fossem da forma tuberculóide.

Em todos os pacientes adultos foi usada prednisolona 60 mg/dia, diminuindo-se 10 mg cada semana, num período de seis semanas (um mês e meio). Nas crianças foi usada a prednisolona na dosagem de 1 mg/kg/dia no início do tratamento.

Os pacientes foram examinados pelo método neurofisiológico. Foi realizada a condução motora, com captação com eletrodos de agulha intramuscular e estímulos em dois pontos, obtendo-se as latências distais (LD) e a velocidade (VCM) no segmento do antebraço (abaixo do cotovelo) nos nervos ulnar e mediano e no segmento da perna nos nervos fibular e tibial. Os exames foram realizados antes do tratamento e no final.

Os nervos mais afetados clinicamente foram os ulnares, ou seja, em 32 pacientes, seguidos dos fibulares. Dentre os ulnares afetados, somente 11 apresentaram o estudo neurofisiológico alterado. É compreensível que estes índices tenham sido baixos porque os ulnares não foram avaliados através dos cotovelos, o sítio mais freqüente de lesão. Assim como, nos fibulares, se examinados através do túnel retrofibular, poderiam apresentar maiores índices de positividade. Entretanto, interpretaram-se equivocadamente esses achados como envolvimento seletivo dos nervos durante a reação. Mesmo assim, os autores encontraram alterações de condução motora variando de 9% (fibular), 18% (mediano), 29% (ulnar) a 67% (tibial) nos nervos considerados não afetados clinicamente. Isso demonstrou que, mesmo com a limitação de não incluir os segmentos mais afetados nos nervos ulnar e fibular, a sensibilidade do teste foi mais elevada do que os testes clínicos. Os autores ressaltaram a importância dos testes mais sensíveis,

### Revisão da Literatura

---

especialmente para o diagnóstico das neurites sem sintomas (neurites silenciosas).

Após o final do tratamento (um mês e meio) todos os pacientes mostraram melhora clínica. Os abscessos de nervo não regrediram com o tratamento com esteróides. A análise das diferenças entre as LD e VCM antes e após o tratamento, quando juntos os dois tipos de reações (RT1 e RT2), mostrou melhora significativa somente nos nervos não afetados clinicamente. Quando analisadas em separado, no grupo de RT1 observaram-se melhoras significantes ( $p < 0,001$ ) tanto nos nervos afetados como nos não afetados clinicamente. No grupo com RT2, em nove pacientes, houve deterioração da VCM, embora estatisticamente não significativa. A maioria dos casos em que os nervos tiveram piora na VCM após o tratamento, ocorreu entre os pacientes com RT2. É sabida a dificuldade de se avaliar a terapêutica da RT2, pela sua curta duração e por tender a recorrências. Os autores sugeriram que os imunocomplexos da RT2 não produzem desmielinização na intensidade observada na RT1, por isso não apresentam alterações de monta da VCM, e que, portanto, na RT1 os fenômenos são mais desmielinizantes que na RT2.

Naafs (1996) escreveu uma importante revisão sobre o tratamento das reações e do comprometimento neural delas decorrentes, na qual "estabeleceu" a primeira semana como o período em que devem ser usadas doses mais elevadas de esteróides (em torno de 40 mg, ou seja, 0,5-0,6 mg/kg/dia) e, não menos importantes, "fixou" os períodos de redução e o de manutenção, chegando a doses em torno de 20 mg (0,3 mg/kg/dia). Conforme o autor, o período de manutenção dependente da forma clínica, isto é, para os TT, 3-6 meses; DT, 6-9 meses e para os DV, 18-24 meses.

Roche et al. (1998), em estudo retrospectivo de 360 pacientes DT, DD e DV, durante os anos de 1989-1996, com pacientes sem tratamento prévio, avaliou os desfechos dos pacientes tratados com regime semipadronizado de prednisona, com a máxima dosagem de 40 mg/dia, comparado com um grupo controle histórico. A RT1 foi diagnosticada como neural quando havia

### Revisão da Literatura

---

típica dor neural, fraqueza, paralisia ou anestesia de menos de três meses de duração. Na prática, pacientes com perda de função neural, mas, sem dor no nervo ou dolorimento ou outros sinais de reação, não foram incluídos. Os pacientes com RT2, pacientes sem detalhes do tratamento antiinflamatório prévio e com mais de três meses de lesões neural foram excluídos, portanto, trabalhou-se, com 297 pacientes com RT1.

Para a avaliação neurológica, foram usados testes musculares e sensitivos. Os testes musculares efetuados foram os rotineiros (TVM: 5-0): nas mãos (adm, apb e ext punho, ou seja, um músculo para cada nervo ulnar, mediano e radial), pés (dorsiflex e eversão) e de oclusão ocular, que somados bilateralmente chegariam a um escore total de 60 pontos, se todos estivessem normais - uma forma de avaliação muito usada em trabalhos anteriores. O teste sensitivo (TS) realizado foi o mais simples: ponta-cabeça, graduando em 1-0, presente ou ausente.

O tratamento com prednisona foi aplicado em 86% dos pacientes com a dose de 40 mg/dia e reduzidas em um período de 4 a 74 semanas (15,4 semanas). De um modo geral, foram usados dois esquemas: a) na primeira parte do estudo, pacientes que receberam 40 mg/dia, reduzidos 5 mg semanalmente em um período de 8 semanas; e b) depois, a maioria dos pacientes recebeu 40 mg/2 semanas, 30, 20, 25, 10 e 5 mg por um total de 12 semanas. Entretanto, o período de tratamento variou conforme o paciente. Somente em 10 pacientes foi usada a dose entre 60-80 mg/dia e 12 receberam de 20-30 mg/dia por 12 semanas.

Em pacientes com lesão de pele, o tratamento demorou mais 17,5 semanas. Nos pacientes com lesão de nervo e pele (mistas) a duração foi 16,5 semanas e, nos pacientes puramente neurais, 11,5 semanas, ou seja, um período significativamente mais curto. A média máxima da dose (41,62 mg/dia) nesses pacientes não foi muito maior do que nos pacientes com reação de pele (40,15mg/dia). Nos casos com lesão de pele o tratamento levou mais tempo pela demora em melhorar o componente da pele, bastante visível ao clínico e ao paciente, quando comparado ao componente neural,

### Revisão da Literatura

---

de maior complexidade em sua avaliação.

Noventa e nove pacientes com RT1 foram internados no hospital para tratamento por uma a 30 semanas, média de estada de 7 semanas, e foram os que apresentaram melhores resultados.

O desfecho encontrado pelos autores foi a melhora de 117 (39%) ao TS ou TVM, 51 (17%) em ambos, 15 (5%) TVM e, 51 (17%) TS. Dentre os pacientes com anestésias: nas mãos, foram oito em 18 (44%); nos pés, 16 em 59 (27%); e três em 20, com anestesia de córnea. Entre os sete pacientes com paralisia completa dos pés, mãos ou olho, somente dois (um com envolvimento da mão e outro com lagofalmo) tiveram alguma recuperação da função muscular.

As importantes conclusões destes autores foram:

- ✓ Pacientes com RT1 no nervo, tratados com período mais curtos pela melhora dos sintomas, depois continuam a pior subclínicamente, por isso, tratamentos mais longos e doses mais altas de esteróides devem ser usadas para um tratamento de mais sucesso;
- ✓ os melhores resultados são alcançados com pacientes tratados internados, pois existe maior aderência ao tratamento com esteróides e cuidados de prevenção de incapacidades;
- ✓ mesmo casos com anestésias e paralisias completas tiveram alguma recuperação com o tratamento, embora pequeno.

A primeira observação denota a necessidade de melhor avaliação do componente neural de maior complexidade e evolução subliminar. A segunda observação refere-se ao período crucial do tratamento, que é o seu início, durante o qual deve-se ter os maiores cuidados, o que é facilitado pela internação. E, finalmente, mostra a melhora em pequeno grau nos casos de lesões completas e nos demais pacientes com lesões parciais, ou seja, a melhora ocorreu em 78% dos casos (234 pacientes), como o esperado e encontrado nesta revisão. Entretanto, os autores não se

### Revisão da Literatura

---

referiram a diferenças nos resultados dos pacientes tratados com doses maiores (60-80 mg/dia) de prednisona.

Sugumaran (1997) desenvolveu durante seis meses, uma pesquisa com pacientes com paralisias das mãos e pés. Mãos em garra e pés caídos foram as marcas clínicas desses pacientes antes do tratamento com esteróides, para melhor evidenciar os seus resultados. Foram avaliados clinicamente 156 pacientes, considerando-se: função renal, hepática, glicemia e utilizado os TMV e TST-SW. O autor usou a prednisolona: inicialmente 60 mg/dia, em pacientes com peso maior que 40 kg, por duas semanas, fazendo, após, a redução; e, 40 mg em pacientes com peso menor que 40 kg, por 2 semanas. Neste trabalho as dosagens são maiores, em torno de 1 mg/kg/dia no início do tratamento, conforme a tendência dos anos 90 (Lockwood et al., 1993).

De 149 pacientes, 30 (20%) foram seguidos por seis meses e 119 (80%) puderam ser seguidos por até cinco anos. A razão global de recuperação foi similar nas RT1 e RT2. A recuperação foi definitivamente melhor quando a duração da paralisia foi menor que três meses, semelhante aos achados dos autores Naafs et al. (1979), Sirinivasan et al. (1982) e Van Brakel et al. (2003). Houve melhora sensitiva máxima quando o tratamento foi instituído dentro dos seis meses dos primeiros sintomas.

Doze nervos tiveram recuperação inicial e recorrente piora da paralisia; seis pacientes tiveram paralisias depois que pararam a terapia com esteróides. Os achados são semelhantes aos casos que Saunderson (2000) referiu como neuropatias crônicas e recorrentes com prognósticos piores. A melhora foi progressiva e máxima no final do primeiro ano. A recuperação motora seguiu o mesmo padrão, mostrando recuperação melhor no grupo de 10-40 anos do que acima de 40 anos. Houve recuperação em 67% dos casos com mão em garra, 86% de polegar paralítico e 78% de pés caldos. Entretanto, a regeneração sensitiva foi considerada desapontadora, pelos autores, nos nervos ulnar e mediano, 46% e 42% respectivamente. O desfecho favorável deve encorajar outros projetos para introduzir esquemas

de terapia com esteróides com duração e dosagens suficientemente altas.

Wilder-Smith e Wilder-Smith (1997), com o objetivo de avaliar o comprometimento das fibras autonômicas na hanseníase, avaliaram a função vasomotora e a resposta simpática cutânea em seus pacientes. Em Pokhara (Nepal), desenvolveram um estudo piloto prospectivo no Green Pastures Hospital (GPH), entre abril e junho de 1995, com 18 pacientes com neurites (de acordo com critério da OMS), com idade entre 13 e 55 anos, (média de 35,5 anos), 14 homens e 4 mulheres. O tempo de doença variou desde casos novos, ainda sem tratamento, até pacientes diagnosticados há 120 meses, ou seja, dez anos de evolução. Os critérios para caracterizar as neurites foram: <sup>a)</sup> na pele: eritema, edema e dolorimento das lesões de pele; <sup>b)</sup> nos nervos: edema à palpação, parestesias e perda de função aos testes TST-SW e TMV; e, <sup>c)</sup> gerais: edema de mãos, pés e face, ocasionalmente febre. O tratamento foi realizado com prednisolona 40 mg, inicialmente, reduzindo-se 5 mg cada duas semanas, sem levar em conta o peso. Foram excluídos os pacientes com co-morbidades, mutilações de dedos e úlceras, e investigadas suas funções renal e hepática, monitorando-se o peso, a pressão arterial e a glicemia.

As avaliações neurológicas compreenderam o reflexo vasomotor (RVM) — com monitor de laser Doppler, de fluxo-temperatura, usado para medir o fluxo sanguíneo da ponta do dedo — e a resposta simpática cutânea (RSC) nas mãos e pés. Os pacientes também foram avaliados com os TST-SW e TMV.

A RVM foi anormal em 51,4% e a RSC foi ausente em 76,4% antes do tratamento. As alterações para RSC foram altamente significantes ( $p < 0.001$ ) quando comparado com os controles. Ao repetirem-se, após o tratamento, o teste da RVM, observou-se que 14,8% dos pacientes melhoraram e 75% permaneceram da mesma maneira. Das RSC inicialmente ausentes, 16,6% tornaram-se positivas e 83,4% permaneceram inalteradas. No TST-SW, 21,2% melhoraram, 70,3% permaneceram no mesmo e 8,3% pioraram. No TMV só 1,3% dos pacientes tiveram melhora, 96,5% permaneceram no

### Revisão da Literatura

---

mesmo e 2% pioraram. Como a amostra teve uma grande variação do tempo de início da enfermidade, esta pequena melhora provavelmente ocorreu nos pacientes com menor tempo de doença.

Nesse trabalho os autores sugeriram que os esteróides podem ter um efeito positivo sobre a função autonômica. Não foram relatados efeitos adversos dos esteróides.

Saunderson e Haile-Mariam (1997) propuseram monitorar o uso dos esteróides em campo, visando o controle dos programas de prevenção de incapacidades. Com base no reconhecimento de que os esteróides são a melhor escolha de tratamento para neurites agudas da hanseníase, em especial a RT1, nas avaliações dos serviços usaram o Grau de Incapacidades (GI) observado na data de registro dos pacientes, visando defini-los em bons serviços (quando só 5% dos pacientes apresentaram GI= 2) e serviços lentos em diagnosticar (quando 20% tinham GI= 2). Os autores julgaram que, embora, o regime exato de esteróide, a dose e os passos do procedimento de redução sejam motivo de estudo e variem de programa para programa, o seu valor no tratamento do nervo tem reconhecimento unânime.

No estudo, foram usados dados de prontuários do programa ALERT (Etiópia), entre julho de 1994 e junho de 1995, seguidos com TMV e TST-SW resumidos, ou seja, ambos os testes não detalhados, usando o monofilamento (10 g) no TST-SW e, no TMV, a força muscular graduada em paralisado, fraco e forte. Foram consideradas as melhoras pela quantidade de áreas recuperadas em 20 pontos das mãos, assim, se em 15 áreas houve recuperação, a melhora foi de 75%. Participaram 150 pacientes (114 homens e 52 mulheres). Dos 129 que tiveram o tratamento completo, 56 (43%) tiveram resultado "bom", enquanto apenas 6 (22%) dos 27 que tiveram interrupções em seus tratamentos se recuperaram. Esta diferença foi estatisticamente significativa.

Para avaliar e comparar os programas, os autores se propuseram a estudar as taxas de introdução de esteróides (SSR: *steroid start rate*) entre

### Revisão da Literatura

---

os pacientes em tratamento, isto é, dividiram os casos em tratamento com esteróides pelo número da população em risco; p.ex,  $166/13.200.000 = 1,26$  por 100.000. Os critérios para diagnóstico de reações e a introdução dos esteróides variam entre os programas: se a SSR é ou se toma muito baixa, isso se deve à falta de alerta para este aspecto no programa de tratamento, falta de tempo para examinar apropriadamente o paciente ou falta de manuais e protocolos.

Os autores são defensores de uma implantação efetiva do programa de tratamento das neuropatias com os esteróides em campo como uma medida essencial na prevenção de incapacidades. E, para tanto, propõem controlar a sua administração pela taxa de tratamentos completos (SCR: *steroid completion rate*), relatada trimestralmente, e fazer uma análise de coorte destes pacientes tratados com esteróides por 6-9 meses.

Lockwood (2000), em revisão sobre os esteróides em RT1, seus mecanismos de ação e efetividade, referiu-se ao estudo de Little et al. (2001), no qual 15 pacientes DT e DV, com RT1 confirmada clínica e histologicamente, foram avaliados. Usaram biópsias de pele para acompanhar os pacientes nos dias zero, sétimo, 28° e 180°. Após a primeira biópsia de pele, iniciou-se o uso de esteróides via oral, 30 mg/dia de prednisolona, reduzindo-se no período (não foi descrito de que modo foram reduzidos). Foram coradas proteínas IFN- $\gamma$ , IL-12 e iNOS (inducible nitric oxide synthase) e para as células CD3, CD4 e CD8, com crioseções, empregaram anticorpos monoclonais e a técnica de imunoperoxidase. Na biópsia do dia zero, todos os casos com granuloma estavam com coloração fortemente positiva para IFN- $\gamma$ , IL-12 e iNOS. No sétimo dia houve pequeno efeito na celularidade, entretanto, no 28° dia, observaram-se significantes diminuições da celularidade das lesões e produção de IFN- $\gamma$ , IL-12 e iNOS na maioria, mas não em todos os pacientes. No 180° dia, só cinco pacientes foram biopsiados, todos DV, três ainda com lesões muito ativas, todos com aumento dos níveis das citocinas quando comparados aos níveis dos pacientes no 28° dia. Essas observações têm as seguintes

### Revisão da Literatura

---

implicações: <sup>a)</sup> o dano neural poderia ser reduzido se drogas de efeito mais rápido na celularidade e perfil lesional das citocinas fossem usadas; os autores sugeriram o uso da metilprednisolona; <sup>b)</sup> os DV (MB) devem precisar de mais tempo de imunossupressão, como já constatado na literatura; <sup>c)</sup> os autores sugeriram a busca de uma terapia imunossupressora ideal para as reações, ou seja, a combinação de drogas de ação mais rápida que a prednisolona e uma de ação lenta para os pacientes com risco de inflamação crônica, os DV (MB).

O tratamento das lesões dos nervos durante as reações foi considerado por Van Brakel (2000), assim como para Lockwood (2000), prioridade futura urgente de pesquisas na hanseníase. O pesquisador sugeriu vários projetos de pesquisa para esse propósito: usar esteróides em altas doses e períodos curtos, comparando-se esse procedimento aos regimes normalmente usados; grupos com regime de rotina de esteróides versus esteróides variáveis, conforme a clínica; grupos com esteróides somente, comparados com grupos com esteróides e cirurgia; e, o tratamento dos sintomas dolorosos com drogas específicas para dor neuropática.

Em relação às proposituras de Van Brakel (2000), as comparações de grupos com cirurgia e esteróides e só esteróides, foram realizadas por Ebenezer *et al* (1996), freqüentemente citados na literatura por essa característica do delineamento de sua pesquisa. Estudaram 39 pacientes, randomicamente direcionados ao tratamento cirúrgico mais esteróides, e só esteróides. Não houve diferenças estatisticamente significantes em dois anos de seguimento, com os testes TST-SW e TMV, entre os dois grupos. Foram encontrados dados semelhantes quanto ao desfecho nas neuropatias de maior severidade e mais tempo de lesão; ou seja, acima de 12 semanas os resultados foram piores, como em toda a literatura consultada.

Van Brakel (2000) também propôs um tratamento específico com drogas analgésicas para dor neuropática, à qual denominou parestesia.

As dores neuropáticas ocorrem devido ao comprometimento do nervo e, muitas vezes, não estão relacionadas com a inflamação e sim à

### Revisão da Literatura

---

conseqüência dos fenômenos desestruturadores do nervo periférico, suas funções e influências centrais na regulação da dor (Garbino, 2000). As condutas, baseadas em drogas analgésicas, antiinflamatórios não esteróides, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos e anticonvulsivantes, são recomendadas e amplamente utilizadas na rede do SUS desde os anos 90 (Garbino, 1998; Garbino; Stump, 2000).

Manandhar et al. (2002) mediram os níveis de antígenos induzidos de interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), o fator de necrose tumoral alpha (TNF- $\alpha$ ) e da interleucina-10 (IL-10), em 192 pacientes de hanseníase. Noventa e seis com RT1 (51 DT e DD e 45 DL) e 96 sem; 138 do sexo masculino e 54 do sexo feminino, com idade variando de 8-80 anos. A RT1 foi definida como dolorimento do nervo, perda motora ou sensitiva num período menor que três meses. As coletas de sangue foram feitas antes do tratamento-padrão com esteróides (40 mg/dia iniciais de prednisona e prednisolona), entre as segunda e quarta semanas iniciais, entre as oitava e 12a semanas e entre as segunda e quarta semanas após o término do tratamento. Os pacientes de hanseníase com IB negativo mostraram IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  significativamente mais altos que os pacientes com IB positivo. Os níveis de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  caíram intensamente nas duas primeiras semanas, com 40 mg de prednisona por dia. Quando reduzidos para 30 mg, IFN- $\gamma$  permaneceu baixo, mas se observou um aumento nos níveis de TNF- $\alpha$  igual ou maior que antes do tratamento. Foi considerado, pelos autores, um efeito rebote da resposta aos esteróides, aspecto clínico do tratamento freqüentemente observado ao se reduzir a dose.

Entre os 61 pacientes seguidos com os TST, não houve associação entre altos níveis de IFN- $\gamma$  e a função sensitiva; entretanto, altos níveis de TNF- $\alpha$ , depois de 2-4 semanas de tratamento, foram associados com a não-melhora da função sensitiva, assim como com os altos valores de IL-10 antes e depois do tratamento. Dos 62 pacientes acompanhados com o TMV, os altos valores de IFN- $\gamma$  antes do tratamento foram associados com ganho de função motora. Os altos níveis de TNF- $\alpha$  não foram associados a alterações

### Revisão da Literatura

---

da função motora. A IL-10 aumentada, antes do tratamento, foi associada à ausência de melhora motora no TMV.

A recorrência dos sintomas de RT1 foi observada em dezesseis pacientes após boa resposta com esteróide e precisaram aumentar a dose do medicamento. Nesses pacientes não houve associação entre os níveis altos de IFN- $\gamma$ , e sim entre TNF- $\alpha$  e IL-10 aumentadas antes e após o tratamento, na segunda semana e entre a oitava e nona semanas. Outros dezesseis pacientes apresentaram recorrência dos sintomas após dois meses de completado o tratamento, havendo associação com níveis altos de IFN- $\gamma$  e IL-10 após oito semanas e altos níveis de TNF- $\alpha$  após 2-4 semanas do tratamento. Em conclusão, os autores sugeriram que este estudo pode prover um novo método de monitorar o tratamento com esteróides para ganho da função nervosa.

Essa relação estrita dos fatores inflamatórios e da celularidade na inflamação com a lesão do nervo, tanto mielínica quanto axonal, é sugerida pelos estudos neurofisiológicos desde longo tempo, como referenciado nesta revisão (Magora et al., 1970), pelos estudos da condução motora nos pacientes em tratamento com esteróides em doses semelhantes, nos quais os sinais de melhora ocorreram entre a terceira e quarta semanas.

Van Brakel et al. (2003), em parte do estudo multicêntrico, em seis centros no Nepal e Bangladesh, "Trials on prevention of disabilities" (TRIPOD), duplo cego controlado com placebo, selecionaram 84 pacientes MB, de 15 a 50 anos, com perda sensitiva do ulnar ou tibial posterior há menos de seis meses. Foram eleitos para o estudo, 75 pacientes com nervos disponíveis para análise e contribuíram somente com um nervo cada paciente, dos quais 45 (55%) receberam prednisolona e 34 (45%) o placebo. O tratamento com prednisolona foi instituído em 40 mg/dia, reduzindo-se até o final de quatro meses. O desfecho foi avaliado no quarto, sexto, nono e 12º mês depois do início do tratamento, pelo resultado do TST-SW. Os resultados em 12 meses foram quase idênticos nos dois grupos, entretanto, houve diferenças entre os grupos enquanto estavam tomando prednisolona.

### Revisão da Literatura

---

A primeira foi que a função sensitiva se recuperou mais rápido nesse grupo; e, a segunda, e talvez mais convincente, foi a observação de que o escore dos testes sensitivos não deteriorou em nenhum dos pacientes durante o regime de corticosteróides, enquanto que, entre os 34 pacientes do grupo placebo, houve piora de quatro pacientes.

Richardus et al. (2003<sup>a</sup>) realizaram um ensaio clínico multicêntrico, aleatório, duplo-cego controlado com placebo, conduzido no Nepal e Bangladesh, no qual se usou prednisolona e um grupo controle tratado com placebo, monitorado por 12 meses. Em 92 pacientes MB, 40 receberam prednisolona, 40 mg/dia, reduzida 5 mg cada 2 semanas, durante 16 semanas; e, 52 pacientes foram tratados com placebo. Não foram demonstradas melhoras adicionais da função nervosa ou prevenção de eventos reacionais no grupo tratado com prednisolona. Nos 12 meses de seguimento, encontrou-se melhora da função neural em 50% dos pacientes, em ambos os grupos, independentemente da terapêutica. Foram comparadas as respostas (TST-SW e TMV) ao tratamento nos nervos ulnar e tibial, quanto à duração do comprometimento neural e quanto à perda sensitiva ou motora, mas também não foram encontradas diferenças significativas em ambos os grupos. O estudo confirmou, como é do consenso comum, que não é indicado o tratamento preventivo de lesão neural com esteróides.

Poucos estudos estão disponíveis na literatura para se avaliar os resultados das diferentes possibilidades terapêuticas da neuropatia durante os períodos reacionais. Os trabalhos encontrados sobre o comprometimento neural foram predominantemente sobre a RT1, considerada a mais danosa para os nervos periféricos. As pesquisas são concordantes quanto à eficácia dos esteróides no tratamento da neuropatia em RT1 e pouco afirmativos em relação neuropatia da RT2. Comparando as doses de esteróides só foi encontrado um estudo, no qual os controles foram somente clínicos, ou seja, os testes TMV e TST (Van Brakel, 1994).

## **2.10 Efeitos Adversos da Terapia com Esteróides nos Pacientes de Hanseníase com Reação**

Um dos mais importantes e comuns efeitos da terapia com esteróides é a dependência do paciente a esta droga, principalmente entre os virchovianos com RT2. Theophilus (1980), defendendo o uso da talidomida nas RT2, especialmente nas reações com neurites, considerou um exagero o uso dos esteróides, um "boon" de indicações, quando utilizados apenas por seus bons efeitos para dor, edema, febre e depressão. Argumenta que o uso inadequado pode levar a uma situação incontrolável pelos efeitos indesejáveis, tais como: face de lua (cunshingóide), edema generalizado, osteoporose, retenção de sódio, aumento da excreção de cálcio e potássio, demora da cicatrização dos tecidos e disseminação de focos infecciosos e euforia. E, mais ainda, após o tratamento a hipofunção da adrenal pode ser um complicador importante. O autor referiu um caso de morte por este motivo em seu grupo de pacientes.

Lombardi et al. (1982) descreveram o caso clínico de uma paciente do sexo feminino, de 36 anos, virchoviana, com dose diária de prednisolona por 10 meses/ano, durante 10 anos, que desenvolveu parestesias e paraplegia aguda com liberação piramidal. O Rx mostrou colapso de T11 e T12 e cifose patológica. Foi submetida à laminectomia de T10, T11 e T12, com resultados gratificantes. Os autores indagaram se não foi o uso dos esteróides que ajudou a melhorar a recuperação.

Bemardin e Thomas (1997) observaram que, de 64 pacientes, 15 apresentaram complicações no tratamento com corticóides: gastrites, ulceração duodenal, hipertensão, distúrbios psicóticos e toxicidades de um modo geral, sem caracterizar o que seja esta última.

Sugumaran (1998) reportou-se a 830 pacientes — 581 com RT1 e 249 RT2 — usando doses iniciais de 40-60 mg/dia e, ocasionalmente, 120 mg/dia

### Revisão da Literatura

---

por 2-3 dias. Portanto, doses mais elevadas que a maioria dos autores já citados. O conjunto de efeitos adversos foi conseqüentemente maior: face em lua em 100% dos casos, nos dois tipos de reação; acne por esteróide na RT1 (13%) e na RT2 (34%), ou seja, mais que o dobro no segundo caso. Ocorreram gastrites em 7,9% dos pacientes, úlcera péptica em 0,24%, micoses na pele na RT1 (19,6%) e na RT2 (30,5%) — novamente, quase o dobro nestes últimos pacientes. Cataratas ocorreram em 9,7% de todos os pacientes e diabetes em 3,6%. A diabetes ocorreu dentro dos primeiros três meses de tratamento, foi controlada com hipoglicemiantes via oral e sua duração foi sempre temporária.

Apresentaram tuberculose pulmonar 0,5% dos pacientes com RT1 e 2,8% dos RT2; no total 1,2% dos pacientes apresentaram a doença. Três pacientes morreram pela tuberculose, com a piora dos dois quadros, ficando sem resposta se foi a tuberculose que piorou a RT2 ou vice-versa. Ocorreu osteoporose em 0,34% dos pacientes com RT1 e em 4,4% dos casos de RT2; 1,5% do total de pacientes tiveram a enfermidade. Os autores concluíram que os efeitos adversos ocorreram mais nos pacientes com RT2 porque o tratamento é mais longo que nas RT1. Entre os pacientes com RT2 (249), 92% precisaram de esteróides por seis ou mais meses, enquanto que entre os com RT1 (581), somente 45% (266). Para os autores, os esteróides são baratos, disponíveis, mas são necessários esforços para identificar drogas alternativas de igual ou maior eficácia. Mencionaram ainda a ciclosporina, azathioprina e methotrexate, considerando que são muito mais caras e precisam de estrita supervisão, não sendo adequadas para o uso em campo.

No estudo TRIPOD, os autores Richardus et al. (2003b) avaliaram os efeitos adversos da terapia com esteróides. Para tanto, os classificaram em efeitos menores e maiores. Foram considerados menores: fábrias de lua, infecções virais, acne e, epigastralgia. E, efeitos maiores: psicose, úlcera péptica, glaucoma, cataratas, diabetes e hipertensão. Além disso, monitoraram infecções nas úlceras plantares, palmares e corneanas, assim

como a ocorrência de tuberculose.

Foram observados efeitos menores em 130/815 pacientes (16%), sendo 51/414 (12%) no grupo placebo e 79/401 (20%) no grupo com prednisolona, onde o risco relativo foi significativo estatisticamente ( $p=0,004$ ). Acne, infecções virais e epigastralgia foram os efeitos menores mais frequentes. Dentre os efeitos maiores encontrou-se apenas úlcera péptica, diabetes, infecções e úlcera infectada, em 15/815 pacientes (2%), 7/414 (2%) do grupo placebo e em 8/401 (2%) no grupo com prednisolona, portanto, sem significância estatística. Nenhum dos 300 pacientes seguidos até 24 meses apresentou tuberculose, evidenciando-se que o tratamento padrão com esteróides é seguro nas condições ambulatoriais.

Os trabalhos em que foram empregadas doses mais altas — de 60 mg ou mais, até 120 mg por dia — e o uso por tempo mais longo (Naafs et al., 1979; Theophilus, 1980; Lombardi et al., 1982 e Sugumaran, 1998), apresentaram efeitos adversos de maior gravidade e em frequências mais elevadas que os trabalhos de campo e com dosagens menores (Magora et al., 1970; Rose; Waters, 1991; Wilder et al., 1997; Lockwood, 2000 e Van Brakel et al., 2003).

## **3 CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS**

### **3.1 Tipo de Pesquisa**

Este experimento é um estudo de dose-resposta (Vieira; Hossne, 2001) aleatório, com pacientes de hanseníase (RT1 e RT2), com o comprometimento do nervo ou nervos ulnares, submetidos a dois regimes distintos de tratamento com esteróides.

### **3.2 Amostra**

Os pacientes referenciados pela rede do SUS para o ambulatório de hansenologia do Instituto Lauro de Souza Lima foram triados por um dermatologista com experiência em hanseníase e enviados ao ambulatório de neuropatias periféricas da Divisão de Reabilitação do Instituto, onde foram examinados pelo médico responsável e pesquisador deste estudo. Os pacientes vindos diretamente do ambulatório de neuropatias periféricas também foram enviados ao dermatologista, para que este avaliasse os aspectos clínicos da pele e classificasse a forma da hanseníase.

Os sujeitos foram selecionados entre 188 pacientes (65,5% homens e 34,5% mulheres, com idade entre 14 a 75 anos, numa média de 43 anos) do ambulatório de Hansenologia do Instituto Lauro de Souza Lima, no período de setembro 2003 a julho 2005. Todos apresentavam suspeita de neuropatia, 163 por hanseníase (73,6% MB e 26,4% PB).

Entre os 163, foram selecionados para este estudo 21 pacientes: 17 homens e quatro mulheres, com idade entre 21 e 60 anos, com uma média de 41,5 anos.

### **Pacientes, Materiais e Método**

---

Foram excluídos pacientes com doenças que pudessem causar neuropatias periféricas, como diabetes, alcoolismo, pacientes do grupo de risco para AIDS e com história familiar de neuropatia hereditária. Foram excluídos também pacientes com outras doenças que contra-indicavam o uso de esteróides e os pacientes com idade superior a 60 anos.

Somente os pacientes com neuropatia em atividade foram incluídos. Quando já estavam em tratamento com esteróides instituído em doses adequadas ou quando apresentavam clínica de dor neuropática crônica, não eram incluídos. Assim como os indivíduos com abscesso de nervo e anteriormente submetidos à neurolise do nervo ulnar também o foram.

Os pacientes com RT1 e RT2 foram designados aleatoriamente para os grupos Experimental (no qual foram tratados com doses iniciais mais elevadas de esteróides) e Controle (cujo tratamento foi feito com doses habituais de esteróides), ficando, assim, distribuídos em quatro grupos: GE1, GC1 e GE2, GC2.

### **3.3 Avaliação Clínica dos Pacientes**

O diagnóstico clínico das reações foi realizado com base nos seguintes critérios:

- a) RT1: edema, sinais de inflamação e eritema em lesões de pele antigas e o aparecimento de novas lesões de pele; um ou mais nervos dolorosos ou espessados; edema abrupto de face e extremidades; dor aguda ou piora dos sintomas dolorosos; perda recente da sensibilidade, força muscular e sudorese nas áreas de inervação dos troncos nervosos.
- b) RT2: erupção aguda de nódulos e pápulas ou placas cutâneas; febre leve, mal estar geral, nervos dolorosos e espessados; artrites, linfadenites; epididimo-orquites; iridociclites ou

---

**Pacientes, Materiais e Método**

---

episclerites; edema de extremidades ou face; dor aguda ou piora dos sintomas dolorosos; perda recente da sensibilidade, força muscular e sudorese nas áreas de inervação dos troncos nervosos.

Para o diagnóstico de reação com envolvimento neural, foram considerados: a presença dos sinais clínicos neurológicos descritos e um sinal dermatológico. Nos casos em que a suspeita de reação era essencialmente neural, com menos fenômenos inflamatórios agudos visíveis, foram realizadas, além da hemossedimentação, outras provas mais específicas: de atividade inflamatória (PAI), mucoproteínas e proteína C reativa. Considerou-se também, nesses casos, a presença de alterações neurofisiológicas predominantemente mielínicas, com prognóstico de recuperação — ou seja, os bloqueios de condução, a diminuição da velocidade de condução focal e a dispersão temporal — como elegíveis ao tratamento com esteróides.

A anamnese clínica foi realizada nos aspectos: doenças pregressas e familiares, estado geral, forma da hanseníase, identificação clínica e laboratorial da presença de comprometimento neurológico nos ulnares, o início e progressão dos sintomas e caracterização do tempo de evolução. Quanto ao tempo de evolução, foram adotados os seguintes critérios: menor que três meses, casos agudos; mais de três meses e menos que seis meses, subagudos; e, mais de seis meses, crônicos.

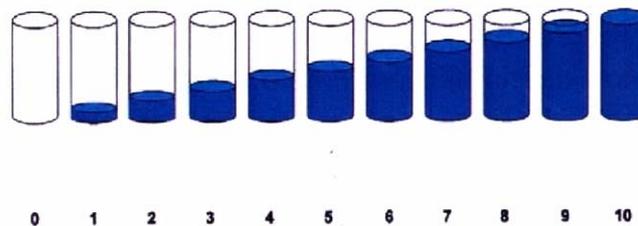
Foram colhidos dados clínicos sobre a sintomatologia dolorosa classificando-a em dois tipos: dor contínua (aguda ou crônica) e dor paroxística.

Embora só os nervos ulnares tenham sido avaliados pela neurofisiologia, os outros nervos (dos membros superiores, membros inferiores e face) foram acompanhados pelo exame clínico, TST-SW e TMV, com a finalidade de se avaliar a extensão do comprometimento e auxiliar a classificação clínica em MB e PB.

### 3.3.1 Intensidade da dor

A intensidade dos sintomas dolorosos foi documentada aplicando-se a Escala Visual da Dor (EVD), na forma de Escala Visual Analógica.

A opção pela Escala Visual Analógica embasou-se na prática de sua aplicação no ILSL (Garbino; Opromolla, 2003b; Stump et al., 2004), que evidencia uma resposta mais fluente dos pacientes. A Escala Visual Analógica é composta de 11 desenhos de recipientes (copos), que vão desde o copo vazio até o cheio, dando uma seqüência progressiva de volumes, idéia de intensidade, sendo a máxima dor o copo cheio, a transbordar. Na cultura popular brasileira, a idéia do pote cheio está relacionada a intenso incômodo, insuportável mal-estar físico e psicológico (Figura 1).



**Figura 1 — Escala Visual da Dor empregada na avaliação da intensidade dos sintomas dolorosos**

### 3.3.2 Palpação dos nervos

O exame do nervo foi realizado pela palpação, registrando-se: a sensação dolorosa à palpação, dor ao movimentar-se a articulação por onde atravessa

### **Pacientes, Materiais e Método**

---

o nervo, a consistência, alterações de sua forma e o tamanho em relação ao seu diâmetro.

O calibre do nervo reflete a intensidade de edema que está ocorrendo no local da palpação. Costuma-se graduá-lo em cruzes (+/++++) ou em uma escala numérica de 0 a 5, exceto 2 e 4, em que zero é o nervo sem espessamento; 1 é o espessamento mínimo; 3 é espessamento moderado e 5, espessamento pronunciado (Garbino; Opromolla, 2003b).

Neste trabalho foi escolhido o emprego da graduação numérica para servir de tratamento estatístico, comparando-se com as demais variáveis em estudos de correlação linear durante o seguimento.

#### **3.3.3 O mapeamento sensitivo**

Para avaliar a sensação cutânea dos membros superiores e inferiores, foi utilizado um conjunto de seis monofilamentos de náilon de Semmes-Weinstein. Os monofilamentos são constituídos por fios de náilon de 38 milímetros de comprimento e diâmetros diferentes, com uma variação de força de 0,05g, 0,2g, 2,0g, 4,0g, 10,0g e 300g (Lehman et al., 1993). Quando aplicado perpendicularmente à pele, no momento em que se curva levemente, cada monofilamento exerce uma força específica na área testada, o que permite avaliar e quantificar o limiar de percepção do tato e pressão, estando cada um deles associado a um nível funcional.

A graduação do conjunto de monofilamentos, neste estudo, foi transformada em números que variaram de 0 a 6, assim, 0 é sentir (0,05g), ou seja, normal; e, 6, não sentir a pressão com o monofilamento de 300g.

O teste foi realizado nos quatro membros, na distribuição sensitiva dos nervos mediano, ulnar, radial, tibial posterior, fibular e sural. Foram consideradas como variáveis, os achados nos ulnares em dois pontos: na extremidade do V dedo e na região hipotênar, na região da cabeça do V

metacarpiano.

Para o tratamento estatístico, os resultados nos dois pontos foram somados, ficando zero quando ambos foram normais e 12 quando, em ambos, não foram obtidas respostas.

### **3.3.4 0 Teste Voluntário Motor**

Ao aplicar o teste voluntário motor, o examinador testa manualmente a força de contração de um determinado músculo, graduando-a de 0 a 5:

- Grau 0: ausência de contração muscular, isto é, paralisia completa;
- Grau 1: quando se constata a contração somente pela palpação;
- Grau 2: quando há contração e um movimento articular incompleto;
- Grau 3: contração, com movimento articular completo contra a gravidade;
- Grau 4: movimento articular completo antigravidade e força manual moderada contrária ao movimento. Os graus de 1 a 4 constituem as paresias;
- Grau 5: o músculo terá capacidade de oposição à força máxima e é considerado normal. Os músculos *interóssei dorsalis* e o *abductor digiti minimi* foram avaliados (Baccarelli; Marciano, 2003).

Os exames TST-SW e TMV foram realizados pelos Fisioterapeutas e Terapeutas Ocupacionais da Divisão de Reabilitação, com longa experiência nestes testes com os pacientes hansenianos. Quando houve dúvidas, o teste foi repetido por outro profissional, que não tinha visto o teste anterior.

Os resultados nos dois músculos somados ficaram em 10 quando ambos foram normais e zero (0) quando ambos não apresentaram contração, ou seja, paralisia. Para se compor um escore clínico junto com os demais dados clínicos e posterior tratamento estatístico, somente nesta variável, a soma

dos resultados foi invertida, ficando da seguinte forma: 10 para as paralisias e zero (0) para a força normal.

### 3.3.5 Exame neurofisiológico

Os exames neurofisiológicos foram realizados no Laboratório de Medicina Física do Instituto Lauro de Souza Lima. O equipamento utilizado foi um eletromiógrafo modelo Keypoint, marca Dantec-Medtronic®, ano 1997. Os eletrodos usados foram também da Medtronic® e as técnicas de neurocondução descritas por Stalberg e Falck (1993). Todos os pacientes tiveram os membros aquecidos em forno de Bier, para evitar os efeitos da temperatura sobre a velocidade de condução nervosa (Stalberg; Falck, 1993).

A condução motora foi escolhida pela sua aplicabilidade em exames de rotina em um número grande de pacientes. A condução motora no nervo ulnar é usualmente realizada em três segmentos: a latência motora distal, padronizada a 8 cm entre o cátodo do eletrodo estimulador e o eletrodo ativo de captação; segmento punho-músculo; depois, ao longo do antebraço e através do cotovelo, com o ponto de estímulo distal 1 a 2 cm abaixo do epicôndilo medial e, proximalmente, 11 cm acima sobre o nervo ulnar no braço, face medial. No segmento do cotovelo, a distância foi medida com o cotovelo em flexão de 30 graus. Os eletrodos de captação são colocados sobre o músculo *Abductor Digiti Minimi*, na maneira clássica: o eletrodo ativo no ventre muscular e o eletrodo referência no tendão ou osso. As variáveis analisadas foram: as amplitudes do potencial de ação motor composto (PAMC) — ondas M — nos três pontos da condução de rotina (punho, cotovelo e acima do cotovelo); a latência motora distal; as velocidades de condução motoras no antebraço e através do cotovelo; as ondas F.

Todos os pacientes com bloqueios de condução foram submetidos ao

### **Pacientes, Materiais e Método**

---

teste neurofisiológico para investigar a Anastomose de Martin-Gruber entre o ulnar e mediano, no antebraço, visando afastar falsos diagnósticos (Almeida, 1996; Almeida *et al.*, 1999).

Cada grupo foi submetido a todos os testes na periodicidade descrita a seguir: <sup>a)</sup> antes do início do tratamento (de um a sete dias); <sup>b)</sup> no final da primeira semana, após 6-8 dias de iniciado o tratamento; <sup>c)</sup> no final do primeiro mês, e, mensalmente, durante o período de seis meses, tempo do experimento.

#### **3.3.6 Exames laboratoriais**

Investigou-se a crase sangüínea, provas de atividade inflamatória, glicemia, exame das vias urinárias, função renal e hepática para se afastar possíveis predisposições aos efeitos adversos dos esteróides. Foram realizados previamente os seguintes exames: hemograma; velocidade de hemossedimentação; proteína C reativa e mucoproteínas; uréia e creatinina; glicemia de jejum; função hepática —  $\gamma$ -GT (gama glutamil transferase), TGO (transaminase glutâmico oxalacética), TGP (transaminase glutâmico pirúvica), fosfatase alcalina e bilirrubinas totais e frações; e urina de rotina.

Todos os pacientes selecionados e incluídos na pesquisa foram tratados com Albendazol 400 mg, 1 cp/dia durante 5 dias, para se evitar o agravamento de verminoses durante o tratamento.

#### **3.4 Graduação do Comprometimento Neurológico**

Para graduar o comprometimento, tomou-se como base os seguintes resultados das avaliações clínica e neurofisiológica:

### **Pacientes, Materiais e Método**

---

- a) Comprometimento leve: a perda sensitiva ao TST-SW; a diminuição da sensibilidade protetora; sentir somente sob pressão de 2,0 g; perda motora de grau 3 a 4, não maior que grau 3 no TMV e com velocidade de condução motora somente diminuída através do cotovelo.
- b) Comprometimento moderado: perda sensitiva, sentir somente com 4,0 g; perda motora maior que grau 3 e com velocidades diminuídas através do cotovelo e ao longo do antebraço. Neste grupo o espessamento do nervo não pode ser duvidoso.
- c) Comprometimento pronunciado: com alterações sensitivas e motoras iguais ou acima das encontradas no grau moderado, e alterações neurofisiológicas pronunciadas, como: reduções da amplitude do PAMC, sem dispersão temporal; reduções das velocidades de condução no antebraço e através do cotovelo.
- d) Paralisias completas: sem respostas aos TST-SW, TMV e neurofisiológicos, concomitantemente.

### **3.5 Procedimentos Terapêuticos e Estratégia de Comparação**

O grupo experimental, na RT1, recebeu o tratamento proposto sob internação, para uma maior segurança dos pacientes e pesquisadores. Na primeira semana de tratamento, período crucial para o controle do edema do nervo, os pacientes deste grupo receberam uma dosagem média de prednisona de 1,76 mg/kg/dia, que foi ministrada da seguinte maneira: nos três primeiros dias foram mantidos os 2 mg/kg/dia e, nos quatro restantes, a dosagem foi reduzida em 10 mg/dia. A partir da segunda semana a dose ministrada foi de 1 mg/kg e, até o final do tratamento, a redução se fez conforme a Figura 2.

**Pacientes, Materiais e Método**

Dia	Grupos Experimentais		Grupos de Controle					
	GE1 (mg/dia)	GE2 (mg/dia)	GC1 (mg/dia)		GC2 (mg/dia)			
1°	120	120	60	60	60	60		
2°	120	120						
3°	120	120						
4°	110	110						
5°	100	100						
6°	90	90						
7°	80	80						
8°	60	60			50			
9°		60						
10°		50						
11°		50						
12°		40						
13°		40						
14°		35						
15°		35						
16°		30						
17°		30						
18°		25						
19°		25						
20°		20						
21°		20						
22°	20							
23°	50	20	50	20-30				
24°		20						
25°		20-30						
26°								
27°								
28°								
29°								
30°								
	<b>mg/dia</b>	<b>Dias</b>	<b>mg/dia</b>	<b>Dias</b>	<b>mg/dia</b>	<b>Dias</b>	<b>mg/dia</b>	<b>Dias</b>
	40	15-30	20-30		40	15-30	20-30	
	30-40	60			30-40	60		
	20-30	60			20-30	60		
	10-20	30			10-20	30		
<b>Total</b>	6 meses		Após o 1° mês conforme a clínica		6 meses		Após o 1° mês conforme a clínica	

**Figura 2 — Esquema de tratamento dos Grupos Experimentais (1 e 2) e de Controle (1 e 2), considerando um paciente com 60 kg**

Como a RT2 tem duração mais curta, no grupo experimental (GE2), a prednisona foi reduzida a doses mínimas de 20 mg em 30 dias, e suspensa quando foi possível. Quando houve o fenômeno rebote da RT2 durante a suspensão da prednisona (Theophilus, 1980), com envolvimento neural, o medicamento foi mantido em doses de 20 a 30 mg/dia. A talidomida foi

## **Pacientes, Materiais e Método**

---

também utilizada nesses momentos, após o primeiro mês do tratamento, em doses de 100-300 mg, para controlar a RT2. Na primeira semana, o esquema foi o mesmo do GE1 e, a seguir, reduziu-se 10 mg/dia, a cada dois dias, até 40 mg; e 5 mg/dia a cada dois dias, até a suspensão ou até 20 a 30 mg/dia, quando não foi possível a suspensão (Figura 2).

Nos pacientes com RT1, o Grupo Controle foi submetido ao tratamento com a dose inicial de 1 mg/kg, durante as primeiras três semanas, com redução de 10 mg na quarta semana e, depois, redução mais lenta, de 10 mg, mensalmente (Figura 2).

Os pacientes do Grupo Experimental foram tratados sob internação durante a primeira semana de tratamento ou nos primeiros dez dias, período em que sua pressão arterial, peso, glicemia e sintomas digestivos foram monitorados. Os pacientes do Grupo Controle foram tratados ambulatorialmente, exceto aqueles com idades próximas ou iguais a 60 anos, com algum grau de hipertensão, que foram internados durante a primeira semana de tratamento ou nos primeiros dez dias.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo clínico e lhes foi apresentado o Termo de Consentimento, com os esclarecimentos sobre a pesquisa, os procedimentos que seriam realizados, o médico responsável, riscos, benefícios e seu vínculo com projeto, dando a eles total domínio sobre esta decisão, tanto no momento da escolha como durante o tratamento (Anexo B).

### **3.6 Variáveis Avaliadas Antes e Após Tratamento: Análise**

#### **3.6.1 Variáveis semiquantitativas ou ordinais**

Conjunto de variáveis clínicas comparadas:

- a) EVD, registrada por números que variaram de 0 a 10, diretamente

---

**Pacientes, Materiais e Método**

---

proporcional à intensidade dos sintomas;

palpação dos nervos, em uma escala numérica de 0 a 5, diretamente proporcional à intensidade do espessamento;

TST-SW, de 0 a 6, diretamente proporcional à gravidade da perda sensitiva, foram somados os resultados nos dois pontos examinados; e,

d) TMV, de 0 a 5, inversamente proporcional à gravidade da perda motora, somados os resultados nos dois músculos, e depois invertidos para tornarem-se diretamente proporcionais à gravidade dos resultados.

Os resultados das avaliações clínicas, a EVD, TST-SW, TMV e PN, foram somados em um escore, cujo número maior é pior. O escore clínico total tem uma variação entre o máximo de 37 (EVD, 10 + TST-SW, 12 + TMV, 10 + PN, 5) e mínimo de 0 ponto, neste caso, quando não são encontradas alterações.

Foi analisada a evolução da média dos escores dos nervos nos GE versus GC e dos nervos com RT1 e RT2, comparando-se: as primeiras avaliações com as segundas (primeira semana); as primeiras com as terceiras (primeiro mês); e, as primeiras com as oitavas avaliações (sexto mês). As médias dos resultados dos escores clínicos, nos grupos com RT1 e RT2, em todas as avaliações, foram comparadas linearmente ao longo desta coorte.

### **3.6.2 Variáveis quantitativas**

A condução motora no nervo ulnar foi avaliada nos três segmentos: a latência motora distal, que avalia o segmento punho-músculo; depois, ao longo do antebraço e através do cotovelo. Em cada ponto de estímulo (punho, cotovelo e acima), obteve-se um PAMC (Figura 3) e as suas amplitudes foram analisadas. As amplitudes dos PAMC(s), geradas com os estímulos no punho, cotovelo e acima, foram escolhidas para avaliar a quantidade de axônios motores presentes antes, durante e ao término do

**Pacientes, Materiais e Método**

tratamento. Entretanto, a relação da amplitude com a dispersão temporal do PAMC é necessária para essa avaliação, pois quanto maior a dispersão temporal menor será a amplitude, o que não significa necessariamente perda axonal: somente quando houver redução da amplitude do PAMC sem a dispersão temporal.

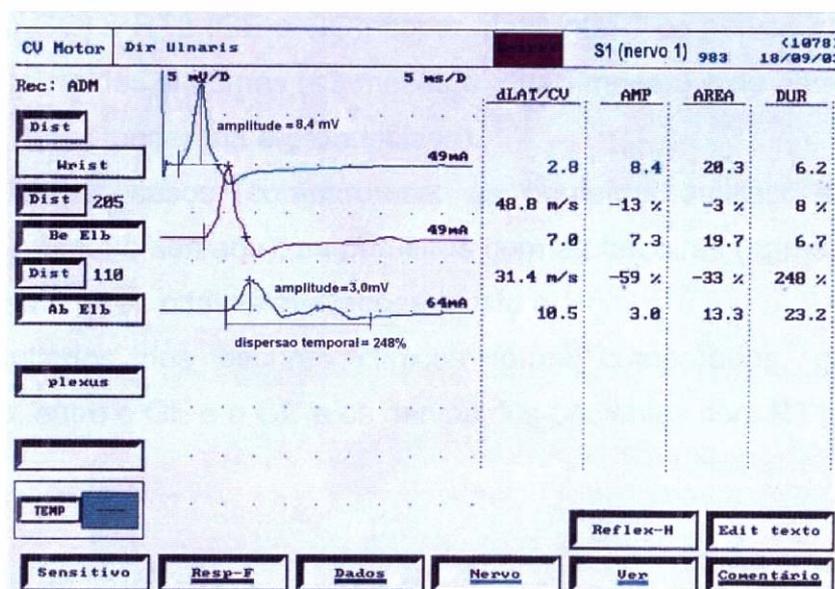


Figura 3 - Estudo de condução nervosa no ulnar, com os PAMC obtidos no punho, cotovelo e acima. Observam-se as medidas de amplitude e de duração (dispersão temporal — DTemp) no primeiro e no último traçado, mostrando as diferenças entre a onda normal e a patológica

As durações dos PAMC foram avaliadas no cotovelo e acima, em proporções comparadas à onda imediatamente distal; p.ex: o PAMC acima do cotovelo em relação ao PAMC no cotovelo e o do cotovelo ao PAMC no punho e, estas duas proporções, foram somadas. As VCM, no antebraço e através do cotovelo, foram analisadas, assim como as demais, ao longo da coorte em seis meses de tratamento. Tanto a duração, que mede a dispersão temporal do PAMC, quanto as VCM (s), quantificam a desmielinização segmentar no cotovelo.

As ondas F, respostas do neurônio motor no corno anterior da medula aos

### **Pacientes, Materiais e Método**

---

estímulos retrógrados provocados no punho, pelo registro da latência mínima obtida, mostra o tempo de condução do punho à medula e medula ao punho, também refletindo o grau de desmielinização.

Foram comparados os resultados neurofisiológicos: <sup>a)</sup> dos nervos do GE com o GC, independentemente do tipo de reação; <sup>b)</sup> os nervos do grupo de pacientes com RT1 e RT2, sem considerar-se o tratamento; <sup>c)</sup> os nervos com RT1 (GE e GC) e RT2 (GE e GC), separadamente; <sup>d)</sup> os nervos conforme o tempo de início dos sintomas (<3 meses e >3< 6 meses) e de acordo com a gravidade (leve, moderada e pronunciada).

Em todos os casos, comparou-se: as primeiras avaliações com as segundas (primeira semana); as primeiras com as terceiras (primeiro mês) e as primeiras com as oitavas avaliações (sexto mês).

Os resultados dos escores clínicos foram comparados, quanto ao tratamento, entre o GE e o GC e os nervos dos pacientes com RT1 e RT2.

#### **3.6.3 Métodos estatísticos**

Para a verificação da significância das alterações nas variáveis, consideraram-se as diferenças obtidas para cada variável, em três momentos: inicial e primeira semana; inicial e final do primeiro mês; e, inicial e final do sexto mês. Para as comparações das alterações, duas a duas, utilizou-se o teste "t" de Student. Nas situações em que houve necessidade de se comparar mais do que dois grupos (a graduação do comprometimento neurológico em: leve, moderado e pronunciado), utilizou-se a técnica da Análise de Variância (ANOVA). A organização dos dados, construção de tabelas e gráficos e a aplicação dos testes foram realizadas, respectivamente, nos Softwares Excel e Minitab. O nível de significância adotado foi de 5%.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características da Amostra

Foram selecionados para este estudo, 21 pacientes: 17 homens e quatro mulheres, com idade entre 21 e 60 anos, com uma média de 41,5 anos. Quanto à forma clínica, entre os 12 pacientes com RT1, três foram classificados como PB e 9 como MB, e os demais, MB, considerados como RT2, todos com neuropatia do nervo ou nervos ulnares.

Quinze pacientes já haviam terminado a PQT, em média, há 17,7 meses (Figuras 4 e 5). Onze pacientes estavam recebendo prednisona antes de iniciar o experimento em doses, em média de 0,17 mg/kg/dia, ou seja, inapropriadas para o tratamento da neuropatia da hanseníase em reação.

Dos 42 nervos em estudo, oito não apresentavam comprometimento neurológico, 10 tinham comprometimento de gravidade leve, nove moderado, nove pronunciado e seis com paralisia completa, totalizando 34 nervos com neuropatia em seguimento (Tabela 1).

Os nervos ulnares com paralisia completa não foram acompanhados pelos testes neurofisiológicos, mas pelos testes clínicos, nas mesmas frequências. Mesmo os oito nervos ulnares que não apresentavam sinais clínicos de neuropatia em atividade foram submetidos a todos os testes nas mesmas frequências. Portanto, os 42 nervos foram seguidos, sendo 36 por ambas as avaliações (clínica e neurofisiológica).

**Resultados**

RT1	Idade	PQT	Mitsuda	Lesão Ulnar D		Lesão Ulnar E		Sinais clín./Lab.	Anátomo-patológico	Grupo
	Anos	pdn antes	mm	Mês	Grau	Mês	Grau			
S1.1 set/03	29,6	(PQT/PB) fim Set/03	Não tem	< 3	Moderado	> 6	Completa	Perda motora, sem dor	HT, baciloscopia negativa	E
S1.2 Out/03	56,3	PQT/MB 2ª dose	11	>3-<6	Pronunciado	Não	Não	Perda motora e parestesia	HDT, baciloscopia ++	C
S1.3 out/03	57	Sem tratamento	7	Não	Não	< 3	Moderado	Dor e perda motora	HT em reação, baciloscopia negativa	E
S1.4 mar/04	47,9	5ª dose PQT/MB	5	< 3	Leve	< 3	Moderado	Perda sensitiva e motora	HDT, bacilos em ramos nervosos	E
S1.5 Mar/04	32,7	PQT/MB fim 4 anos, 2 meses	0	< 3	Moderado	< 3	Moderado	Edema extremidades + perda motora	HV em regressão, ++++ bacilos granulos.	C
S1.6 Abr/04	61	PQT/MB fim 2 anos, 6 meses	0	> 3	Pronunciado	> 3	Pronunciado	Dor no ulnar Direito	HD, bacilos ++++ em regressão	E
S1.7 Jun/04	38	PQT/MB fim 2 anos e 1 mês	5	< 3	Leve	Não	Não	Dor contínua	Não tem	E
S1.8 Jun/04	59,5	PQT/MB 17a dose	2	>3 < 6	Moderado	Não	Não	Dor contínua	HDT, bacilos ++	C
S1.9 Jun/04	23,9	PQT/MB fim 3 anos, 6 meses	7	> 6 m (2 anos)	Completa	< 3	Leve	Dor paroxística	Provável lesão residual, sem bacilos	C
S1.10 Ago/04	53,3	PQT/PB fim 6 meses	10	> 3	Moderado	Não	Não	Dor paroxística à direita	Não tem	C
S1.11 Set/04	59,3	PQT/PB fim 5 meses	3	< 3	Pronunciado	< 3	Pronunciado	Perda sensitiva e motora	Reação reversa +++ bacilos (abdome e antebraço)	E
S1.12 nov/04	42,8	PQT/MB fim 11 meses	Não tem	< 3	Moderado	< 3	Leve	Dor à direita (contínua e paroxística)	Padrão tuberculóide e reação reversa	E

PQT: poliquimioterapia; PB: paucibacilar; MB: multibacilar; HT: hanseníase tuberculóide;  
S1: Sujeito com RT1; HD: hanseníase dimorfa; HV: hanseníase virchoviana; HDT: hanseníase dimorfa tuberculóide

**Figura 4 — Pacientes com RT1 selecionados para os grupos GE1 e GC1, distribuídos conforme a idade, tempo da PQT, reação de Mitsuda, tempo da neuropatia ulnar em meses (<3 meses e >3<6 meses), gravidade da lesão do nervo ulnar (graduada em leve, moderada, pronunciada e completa), sinais clínicos e laboratoriais, resultado anátomo-patológico e o regime de esteróide: Experimental (E) e Controle (C)**

**Resultados**

RT2	Idade Anos	PQT pdn antes	Mitsuda mm	Lesão Ulnar D Mês	Grau	Lesão Ulnar E Mês	Grau	Sinais clín./Lab.	Anátomo-patológico	Grupo
S2.1 Nov./03	30,8	PQT/MB fim 5 anos	Não tem	< 3	Pronunciado	> 24	Completa	Mal-estar geral, edema de mmii e EN	Não tem	E
S2.2 Fev./04	35,1	PQT/MB fim 3 meses	0	< 3	Moderado	<3	Leve	Mal estar geral, congestão nasal e EN	HV, em regressão, ++ bacilos granuloso	C
S2.3 Ago/04	48,5	PQT/MB 7ª dose	0	> 3	Pronunciado	> 3	Pronunciado	Sem sintomas, ENG e PAI (+)	HV, ativa e em progressão ++++ de bacilos típicos	C
S2.4 Abr./04	44,3	PQT/MB fim 1 mês	0	Não	Não	< 3	Leve	Dor paroxística e EN em mmii	HV ativa em progressão, EN	E
S2.5 jun./04	21,6	PQT/MB 21ª dose	0	Não	Não	< 3	Leve	Dor intensa à esq. <b>Seguido só um mês</b>	HV em regressão, bacilos +++++	E
S2.6 jul./04	36,3	PQT/MB fim 5 meses	0	> 3	Completa	< 3	Pronunciado	Dor continua bilateral, EN, febre e mal estar geral	Dimorfa, DV, bacilos +++++	C
S2.7 ago/04	29	PQT/MB fim 12 meses	0	> 3	Leve	Não	Não	Dor aos esforços e edema nas mãos. ENG + à dir.	Dimorfa, DV, em regressão, bacilos granuloso +++++	C
S2.8 Set/04	38,2	PQT/MB fim 6 meses	0	< 3	Leve	> 3	Completa	Queimor à direita e piora a ENG. À esquerda, dor paroxística	Dimorfa, bacilos +++++	E
S2.9 nov./04	29,2	PQT/MB fim 15 meses	0	< 3	Pronunciado sens/ completa motora	< 3	Leve	Dor continua e perda funcional, bilateral e EN	Dimorfa, bacilos +++++	E

EN: eritema nodoso; PAI: provas de atividade inflamatória; ENG: eletroneurografia; S2: Sujeito com RT2  
 PQT: poliquimioterapia; HT: hanseníase tuberculóide; PB: paucibacilar; MB: multibacilar;  
 HD: hanseníase dimorfa; HDT: hanseníase dimorfa tuberculóide; HV: hanseníase virchoviana

**Figura 5 — Pacientes com RT2 selecionados para os grupos GE2 e GC2, distribuídos conforme a idade, tempo de PQT, reação de Mitsuda, tempo da neuropatia ulnar em meses (<3 meses e >3<6 meses), gravidade da lesão do nervo ulnar (graduada em leve, moderada, pronunciada e completa), sinais clínicos e laboratoriais, resultados anátomo-patológicos e o regime de estóides: Experimental (E) e Controle (C)**

## Resultados

Tabela 1 — Distribuição dos nervos quanto ao grau de severidade, tipo de reação e tempo de início dos sintomas em meses (m)

Gravidade	Reação Tipo 1 (Tempo)		Reação Tipo 2 (Tempo)		Total de nervos
	<3m	>3<6m	<3m	>3<6m	
Leve	4	0	5	1	10
Moderada	6	2	1	0	9
Pronunciada	2	3	2	2	9
Completa	0	2	1	3 (*)	6
<b>Total de nervos</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>34</b>

(\*) estes nervos apresentavam evolução há mais de seis meses

## 4.2 Resultados Estatísticos das Variáveis Neurofisiológicas

A presença de alterações nos 36 nervos, em sua primeira avaliação, foi analisada nos segmentos do nervo ulnar no punho (latência distal), antebraço (velocidade de condução no antebraço), através do cotovelo (velocidade de condução através do cotovelo e DTemp através do cotovelo) e a onda F, que é uma latência tardia que avalia todos os segmentos do nervo, incluindo os mais proximais, raízes (Tabela 2).

Tabela 2 — Distribuição dos achados neurofisiológicos nos 36 nervos examinados incluídos os nervos que não apresentavam sinais de neuropatia em atividade. Observam-se que as alterações incidiram em maior frequência na região do cotovelo (VC no cotovelo e DTemp cotovelo e acima) e os achados normais ocorreram em maiores frequências no punho e antebraço (Latência distal e VC antebraço)

	ALTERADAS		NORMAIS		Total de nervos (36)
	N	%	N		
Latência distal	11	30,56	25	<b>69,44</b>	<b>36</b>
VC antebraço	14	38,89	22	<b>61,11</b>	<b>36</b>
VC cotovelo	30	<b>83,33</b>	6	16,67	<b>36</b>
DTemp (cotovelo + acima)	19	<b>52,77</b>	17	47,77	<b>36</b>
Onda F	25	<b>69,44</b>	11	30,56	<b>36</b>

Legendas: VC: velocidade de condução; DTemp: dispersão temporal.

## Resultados

Os achados mais freqüentes foram a velocidade de condução através do cotovelo (83,33%), a onda F (69,44%) e a DTemp através do cotovelo (52,77%), seguidos das velocidade de condução ao longo do antebraço (38,89%) e latência distal (30,56%).

### 4.2.1 Comparação entre os Grupos Experimental e Controle, incluindo-se os nervos com RT1 e RT2

Como primeiro objetivo deste trabalho, comparou-se os resultados neurofisiológicos dos GE com GC, independentemente do tipo de reação (Tabela 3).

**Tabela 3 — Comparação dos resultados das variáveis neurofisiológicas antes do tratamento com os resultados das primeiras semanas (2<sup>o</sup>), com o primeiro mês (3) e com o último mês (8), de todos os pacientes GE (RT1 e RT2) e GC (RT1 e RT2)**

GE X GC (n= 28)	p<0,05		
	1a X 2 <sup>a</sup>	18X 3 <sup>a</sup>	18X 8 <sup>a</sup>
Latência distal	<b>0,057907</b>	0,082792	0,095747
Amplitude PAMC punho	0,968548	0,380312	0,663703
Velocidade de condução motora no antebraço	<b>0,023357</b>	<b>0,057855</b>	0,787320
Amplitude PAMC no cotovelo	0,981386	0,279332	0,310423
Velocidade através do cotovelo	0,116058	0,299965	0,167509
Amplitude PAMC acima do cotovelo	0,322310	0,680488	0,267167
Dispersão temporal do PAMC, cotovelo + acima	<b>0,095599</b>	<b>0,032257</b>	0,703837
Onda F	0,054636	0,157787	0,121366

Os resultados nos GE foram melhores na primeira semana e no primeiro mês. As variáveis que mais responderam foram: a velocidade de condução

## Resultados

no antebraço (na primeira semana e primeiro mês) e a dispersão temporal do PAMC, no cotovelo e acima (somadas) no primeiro mês. A latência distal, embora com  $p = 0,057$  na primeira semana, sofreu uma variação para pior e só no primeiro mês foi para melhor ( $p= 0,082$ ), como pode ser observado nas curvas dos nervos com RT1 e RT2 (Figuras 6 e 7).

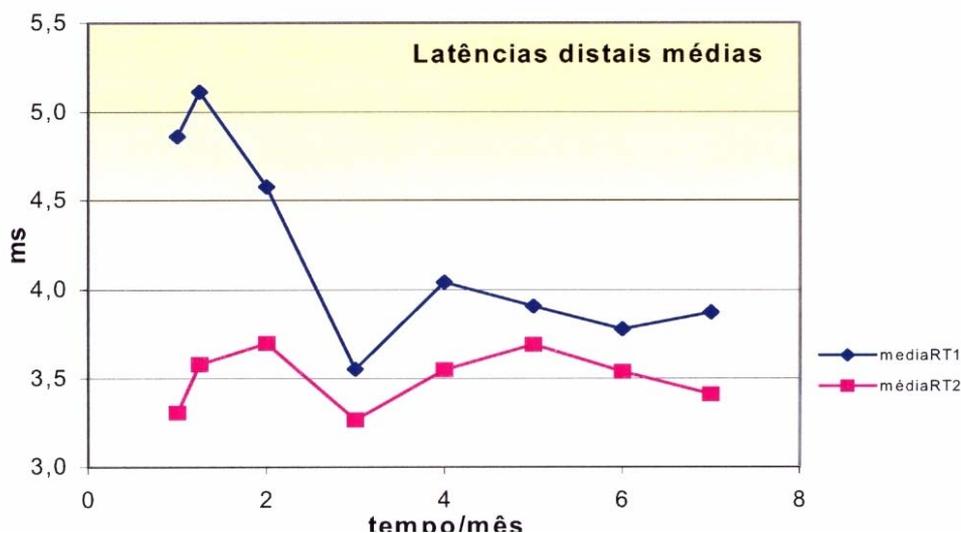


Figura 6 — Média das latências distais durante o seguimento no grupo RT1 e RT2 (n= 28)

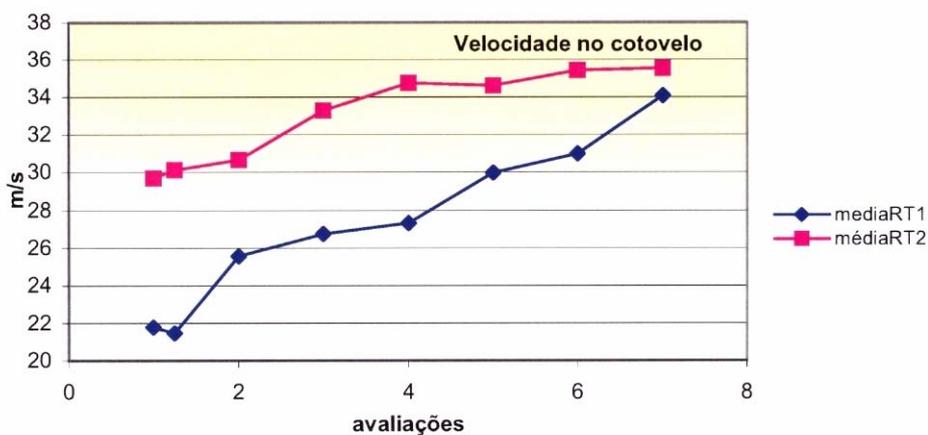


Figura 7 — Média das velocidades através do cotovelo o seguimento no grupo RT1 e RT2 (n= 28)

## Resultados

### 4.2.2 Comparação dos nervos entre os pacientes com RT1 e RT2, nos grupos Experimental e de Controle

Na avaliação da desmielinização (o comprometimento célula de Schwann) na região do cotovelo, ao se comparar os nervos do grupo RT1 com RT2, independentemente do regime de tratamento, verificou-se que houve diferença, no final do tratamento, em duas variáveis importantes (VC através do cotovelo e DTemp através do cotovelo) a favor dos nervos com RT1 (Tabela 4).

**Tabela 4 — Comparação dos resultados das variáveis neurofisiológicas antes do tratamento com os resultados das primeiras semanas (2), com o primeiro mês (3) e com o último mês (8), de todos os pacientes RT1 (GE e GC) e RT2 (GE e GC)**

RT1 X RT2 (n=28)	p<0,05		
	18X28	18X38	18X88
Latência distal	0,453250	0,030608	0,247222
Amplitude PAMC punho	0,261676	0,231392	0,381773
Velocidade de condução motora no antebraço	0,345486	0,249358	0,249358
Amplitude PAMC no cotovelo	0,540115	0,887063	0,326339
Velocidade através do cotovelo	0,621048	0,349538	<b>0,015502</b>
Amplitude PAMC acima do cotovelo	0,187158	0,841521	0,243885
Dispersão temporal do PAMC, cotovelo + acima	0,675033	0,380552	<b>0,033775</b>
Onda F	0,275484	0,376793	0,947775

Esses resultados podem ser melhor visualizados nos gráficos das médias das latências distais, das velocidades através do cotovelo e das dispersões temporais médias (Figuras 8 e 9).

**Resultados**

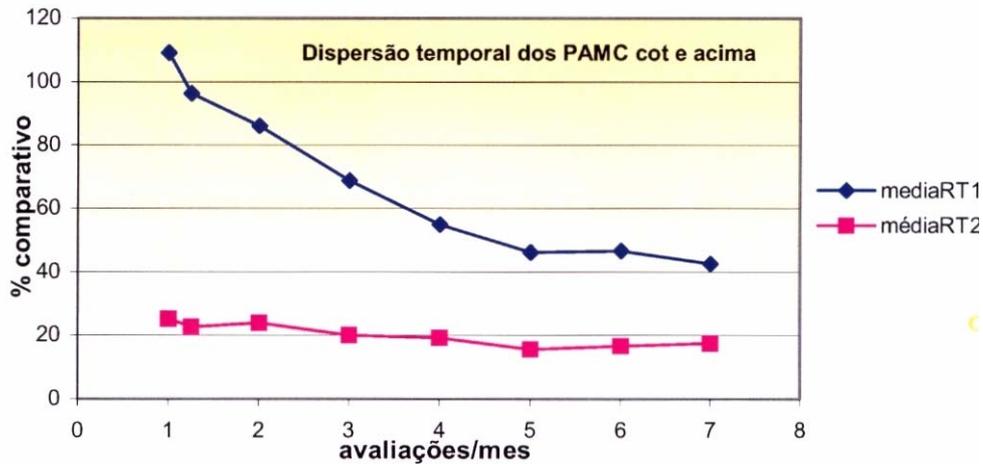


Figura 8 — Médias das dispersões temporais dos PAMC no cotovelo e acima, durante o seguimento nas RT1 e RT2 (n= 28)

Na Figura 9 exemplifica-se as variações da DTemp, acima do cotovelo, no paciente S1.1, do GE, no ulnar direito, com uma redução de 243% a 10% (> 20 X), e a amplitude do PAMC, de 3,8 mV, chegou a 7,5 mV (2 X) neste mesmo local, durante o tratamento.

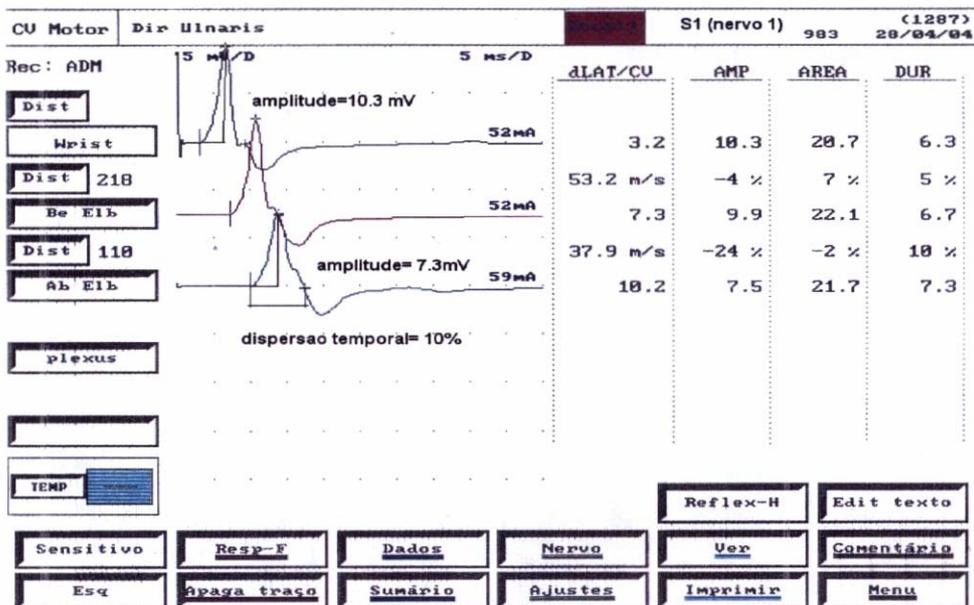


Figura 9 — Evolução da condução nervosa: a amplitude dos PAMC obtidos no punho, cotovelo e acima, e da DTemp acima do cotovelo, no paciente S1.1. Pode-se comparar a melhora destes achados recorrendo-se à Figura 3

## Resultados

### 4.2.3 Comparação das respostas dos nervos com RT1, nos Grupos Experimental e Controle

Na comparação entre os pacientes com RT1 do GE *versus* GC (Tabela 5) foi encontrada diferença significativa somente em um parâmetro; a dispersão temporal, embora não tenha sido significativa na primeira semana ( $p=0,070$ ), o foi no final do primeiro mês ( $p<0,05$ ); porém, não houve diferenças significativas quando se comparou as primeiras avaliações com as últimas.

Tabela 5 - Comparação dos resultados das variáveis neurofisiológicas antes do tratamento com os resultados das primeiras semanas (2), com o primeiro mês (3) e com o último mês (8), de todos os pacientes de RT1 (GE X GC)

RT1 (GE X GC) (n=17)	p<0,05		
	18X 2 <sup>a</sup>	18X38	1aX8a
Latência distal	0,351034	0,468912	0,276073
Amplitude PAMC punho	0,190996	0,291578	0,705700
Velocidade de condução motora no antebraço	0,138981	0,492795	0,113756
Amplitude PAMC no cotovelo	0,178223	0,884202	0,113756
Velocidade através do cotovelo	0,708052	0,651137	0,269880
Amplitude PAMC acima do cotovelo	0,138981	0,492795	0,158334
Dispersão temporal do PAMC, cot + acima	0,070680	<b>0,013388</b>	0,387518
Onda F	0,101617	0,271068	0,234811

### 4.2.4 Comparação das respostas dos nervos com RT2, nos Grupos Experimental e Controle

Na Tabela 6 comparou-se o GE com GC (ambos com RT2), observando-se poucas diferenças nas respostas ao tratamento entre esses grupos. Na primeira semana houve diferença significativa na variável *velocidade de*

## Resultados

condução no antebraço. Também houve significância na variável Onda F (no primeiro mês), relacionada ao grau de desmielinização. Provavelmente, a resposta rápida ao tratamento deveu-se à redução do edema. Nestes pacientes com RT2, a redução da dose de esteróide também foi rápida, com base na evolução deste tipo de reação, com a duração em torno de um mês.

**Tabela 6 — Comparação dos resultados das variáveis neurofisiológicas antes do tratamento com os resultados das primeiras semanas (2<sup>o</sup>), com o primeiro mês (3) e com o último mês (8), de todos os pacientes de RT2 (GE X GC)**

RT2 (GE X GC) (n <sup>o</sup> )	p<0,05		
	18X28	10X38	10X88
Latência distal	0,114719	0,152857	0,312699
Amplitude PAMC punho	0,453439	0,289830	0,522548
Velocidade de condução motora no antebraço	<b>0,035868</b>	0,205365	0,733956
Amplitude PAMC no cotovelo	0,580614	0,223362	0,443542
Velocidade através do cotovelo	0,661354	0,345704	0,252588
Amplitude PAMC acima do cotovelo	0,981603	0,279581	0,571345
Dispersão temporal do PAMC, cotovelo + acima	0,882478	0,786161	0,967582
Onda F	0,165964	<b>0,010797</b>	0,345037

#### 4.2.5 Comparação dos nervos ao longo do tempo (< 3 meses e >3 <6 meses), a partir do início dos sintomas

A influência do tempo de início da neuropatia (T1= < 3 meses e T2= >3 <6 meses) sobre o desfecho do tratamento foi analisada incluindo-se todos os nervos, independentemente dos grupos. Foram observadas respostas significativamente melhores, tanto no final do primeiro mês como no final do seguimento, nos nervos com menos de três meses de evolução a partir do início dos sintomas, quando comparados àqueles com mais tempo de evolução (> 3 <6 meses), como pode ser visto na Tabela 7.

**Resultados**

**Tabela 7 — Comparação dos resultados das variáveis neurofisiológicas antes do tratamento com os resultados das primeiras semanas (2), com o primeiro mês (3) e com o último mês (8), de todos os pacientes com tempo de evolução < 3 m e >3 <6**

<3 m X >3 <6 m (n=28)	p<0,05		
	18X28	1`X3`	18X88
Latência distal	0,144515	0,669651	0,297668
Amplitude PAMC punho	0,621612	0,766738	0,558107
Velocidade de condução motora no antebraço	0,427466	0,902933	0,236036
Amplitude PAMC no cotovelo	0,834470	<b>0,042049</b>	0,156257
Velocidade através do cotovelo	0,114810	<b>0,014570</b>	<b>0,043223</b>
Amplitude PAMC acima do cotovelo	0,191336	<b>0,041102</b>	0,256616
Dispersão temporal do PAMC, cotovelo + acima	0,097564	<b>0,069175</b>	0,225016
Onda F	0,157763	<b>0,037730</b>	<b>0,014455</b>

Entretanto, ao se verificar a distribuição dos casos com evolução menor que três meses, observou-se que 20/28 nervos se enquadravam nesse tempo de evolução e somente oito na segunda categoria de tempo (>3 meses <6 meses). A seguir, foram comparados os resultados do GE e GC (somente entre os nervos com menos de três meses de evolução a partir dos sintomas iniciais), com o objetivo de refinar a análise ao agrupar-se casos mais homogêneos quanto ao tempo de evolução, uma importante característica clínica (Tabela 8).

**Tabela 8 — Comparação dos resultados das variáveis neurofisiológicas antes do tratamento com os resultados das primeiras semanas (2), com o primeiro mês (3) e com o último mês (8), de todos as neuropatias, com tempo de evolução < 3 m do GE com as neuropatias do GC**

<3mGEX<3mGC (n=20)	p<0,05		
	18X28	18X38	18X88
Latência distal	<b>0.046487</b>	0.176106	0.229133
Amplitude PAMC punho	0.295577	0.390424	0.251376
Velocidade de condução motora no antebraço	<b>0.046986</b>	0.142888	0.129346
Amplitude PAMC no cotovelo	<b>0.028966</b>	0.481354	<b>0.006093</b>
Velocidade através do cotovelo	0.19631	0.081377	0.319718
Amplitude PAMC acima do cotovelo	<b>0.041676</b>	0.168098	<b>0.005866</b>
Dispersão temporal do PAMC, cotovelo + acima	0.480359	0.155797	0.374146
Onda F	0.107014	<b>0.038403</b>	<b>0.053615</b>

## Resultados

---

Nessa comparação, houve significâncias discrepantes nos dois grupos: enquanto no GC as variáveis *amplitude* do PAMC no cotovelo e acima do cotovelo apresentaram significância para melhor na primeira semana e no final do seguimento, no GE, a VC *no antebraço* teve melhora significativa na primeira semana, sem diferença nas demais comparações, e a onda F variou para melhor na primeira semana e na última avaliação. As variáveis amplitude do PAMC no punho, VC através do cotovelo e DTemp não apresentaram diferenças significativas nos dois grupos. A latência distal teve variação significativa para pior no GC, na primeira semana; nas outras comparações não houve diferenças nos dois grupos.

### **4.2.6 Comparação entre nervos com grau leve, moderado e pronunciado de comprometimento, independentemente dos regimes de esteróides e o tipo da reação**

Nesta comparação, foram encontradas diferenças significativas nos nervos de grau moderado (pela análise de variância, pelo teste ANOVA) em poucas variáveis, tais como: <sup>a)</sup> nas comparações das amplitudes do PAMC no cotovelo, nas avaliações 1 e 8, entre os graus pronunciado e moderado ( $p=0,012$ ); e <sup>b)</sup> nas comparações das amplitudes do PAMC acima do cotovelo, nas avaliações 1 e 8, entre os graus pronunciado e moderado ( $p=0,008$ ).

Oito nervos não apresentaram alterações neurofisiológicas na primeira avaliação e, assim, permaneceram até o final do estudo sem variações significativas em todas as variáveis e nas oito avaliações durante a coorte.

## Resultados

### 4.3 Resultados Estatísticos das Avaliações Clínicas (Escores Clínicos)

A evolução da média dos escores dos nervos entre GE e GC e dos nervos nos pacientes com RT1 e RT2 foi analisada comparando-se as primeiras avaliações com as segundas (primeira semana); as primeiras com as terceiras (primeiro mês); e, as primeiras com as oitavas avaliações (sexto mês).

Embora, em média, todos os nervos tenham apresentado melhoras com o tratamento, não houve diferenças estatisticamente significantes entres os índices clínicos testados entres os GE e GC e entre as formas de reação (Tabela 9).

Tabela 9 — Comparação dos resultados dos *escores clínicos* nos GE com GC independentemente do tipo de reação e entre os tipos RT1 e RT2 sem se levar em conta o regime de esteróides, com as primeiras semanas (2<sup>a</sup>), com o primeiro mês (3) e com o último mês (8)

Escores clínicos (n=28)	p<0,05		
	1 <sup>a</sup> X2	1 <sup>8</sup> X3	1 <sup>6</sup> X8
GE X GC (RT1+RT2)	0,8065	0,7528	0,7133
RT1 X RT2 (GE + GC)	0,2055	0,2055	0,1500

Na Figura 10 pode-se visualizar a evolução, com melhora para ambos os tipos de reação, entretanto, a RT2 melhora menos que a RT1 e mostra oscilações características da sua evolução cíclica. Já a RT1 evoluiu de forma linear e lentamente para melhor, embora não demonstrada a significância estatística.

## Resultados

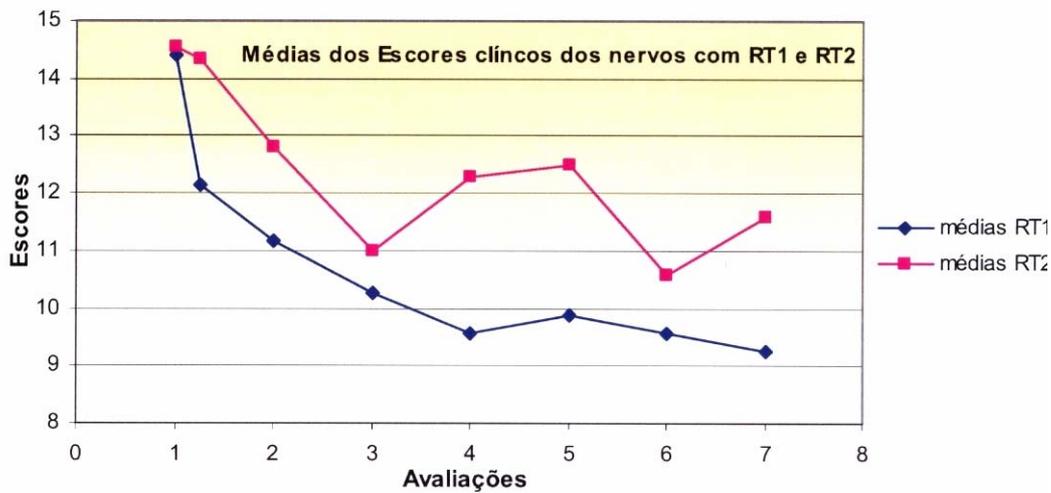


Figura 10 — Evolução da média dos escores clínicos das neuropatias dos ulnares em RT1 e RT2 (n= 28)

Os seis nervos com paralisias completas (nos quais não foi possível realizar a neurocondução) apresentaram pouca evolução dos parâmetros clínicos (EVD, TST-SW, TMV e PN). Três melhoraram: dois com ganho de dois pontos ao TST-SW e o outro com melhora da força muscular ao TMV. Os outros três nervos permaneceram estáveis. Dentre os três que melhoraram, dois pertenciam ao Grupo de RT1 e todos os que permaneceram estáveis, sem melhora, foram do Grupo de RT2.

Os oito nervos, inicialmente sem alterações clínicas, assim permaneceram até o final do estudo, sem variações significativas em todos os testes realizados, em todas as oito avaliações durante esta corte.

#### 4.4 Resultados dos Exames Laboratoriais

Dois pacientes apresentavam enzimas hepáticas aumentadas (S1.11 e S1.12) antes de iniciar o tratamento com esteróides. Foram submetidos à investigação sorológica para hepatite B e C. Afastadas estas hipóteses,

## Resultados

---

considerou-se como resultado de toxicidade da PQT e mantiveram-se na pesquisa.

A glicemia foi realizada na primeira semana e depois mensalmente, com alterações somente em uma paciente.

### 4.5 Efeitos Adversos

Dois pacientes apresentaram efeitos adversos aos esteróides de maior gravidade, ambos do Grupo experimental com RT1; um paciente masculino, S1. 11 (Figura 4), com 59 anos, apresentou dor no segundo mês de tratamento, com osteoporose e acunhamento leve da décima vértebra dorsal. Foi controlado clinicamente e permaneceu na pesquisa. Outra paciente, de 53 anos, desenvolveu diabetes e cataratas no final do primeiro mês. Foi controlada clinicamente e suspenso o tratamento, conforme proposto no protocolo da pesquisa, portanto, sendo excluída deste estudo.

Ao comparar-se o peso inicial com o peso no final do estudo, pôde-se verificar nos pacientes com RT1 do GE (n=7), um ganho médio de 6,2 kg por paciente (com significância estatística  $p = 0,0023$ ). Com os pacientes com RT2 do GE (n=4), o ganho médio foi menor, 3,8 kg, mas, foi significativo, com o  $p = 0,053$ . Os pacientes com RT2 do GC (n=4) também apresentaram média de ganho de peso elevada, igual a 6,37 kg (com  $p = 0,0276$  significativo). Embora os pacientes RT1 do GC (n=5) tenham apresentado ganho de peso de 3,6 kg, esse resultado não foi significativo estatisticamente ( $p = 0,1214$ ). O sujeito S2.5 (RT2 do GE) foi seguido só um mês, por isso, não entrou nesta comparação, totalizando-se, portanto, 20 pacientes.

## 5 Discussão

Dentre 163 pacientes com hanseníase e neuropatia avaliados durante os 23 meses da pesquisa, 21 pacientes apresentaram todos os critérios de inclusão e aceitaram participar do protocolo de tratamento. Três foram classificados como PB e 9 MB, entre os 12 pacientes com neuropatia por RT1; e, 9 MB considerados como RT2, todos com comprometimento de um dos nervos ou ambos ulnares. A maioria deles, ou seja, 71,4% (15/21) já havia terminado a PQT há 17,7 meses, em média. Estes dados configuram a demanda de pacientes com neuropatia para o Centro de Referência, que tem seu maior componente entre os pacientes com alta da PQT.

Onze pacientes estavam em tratamento com prednisona em doses não apropriadas (em média de 0,17 mg/kg/dia) antes de iniciar o experimento, sem apresentarem respostas de melhora. Tomou-se o cuidado de analisar os resultados neurofisiológicos dos nervos com o uso prévio de esteróide e os nervos sem esteróide da mesma maneira desenhada para as outras variáveis e não foram encontradas diferenças significativas. Aqueles pacientes em que o tratamento com esteróide já fora instituído em regime adequado, também não foram aceitos nesta pesquisa.

Um dos pacientes (S2.5) com um nervo afetado, o ulnar esquerdo, foi seguido somente até o final do primeiro mês (3ª avaliação) porque apresentou um agravamento da neuropatia, por mudança voluntária do uso dos esteróides abruptamente, com perda axonal importante. Foi submetido à neurolise do ulnar esquerdo no cotovelo, após o que manteve o quadro estável.

Além dos critérios de exclusão usados, os pacientes sem atividade inflamatória recente nos nervos ulnares, com perda funcional antiga ou com o diagnóstico clínico de dor neuropática, por entender-se não haver lógica em tratá-los com esteróides, foram afastados. E, três pacientes (3/163) com abscesso do nervo ulnar foram excluídos, porque se compreende que o

## Discussão

---

abscesso é um fenômeno inflamatório focal, já definido e não susceptível ao tratamento clínico. Thacker *et al.* (1996), ao submeter pacientes com abscesso de nervo ao tratamento com esteróides não observaram melhora clínica e neurofisiológica. Os pacientes com cirurgias prévias dos nervos ulnares também não foram incluídos neste estudo. Portanto, procurou-se isolar ao máximo os fatores que pudessem influenciar negativamente ou contaminar os resultados e, por este motivo, o número de casos não é elevado diante do universo em que está inserido.

Nos ensaios clínicos estudados na literatura, as dosagens de esteróides via oral (prednisona ou prednisolona) equivalentes quanto à potência e efeitos terapêuticos (Schimmer; Parker, 1996), variaram de 30-40 mg/dia (Rose; Waters, 1991; Lockwood *et al.*, 1993; Wilder-Smith *et al.*, 1997) a 60 mg/dia (Sirinivasan *et al.*, 1982; Sugumaran, 1997) sem levar em conta o peso corporal.

Embora já se tenha estudado a importância do tempo de tratamento com esteróides em pacientes com RT1, desde Naafs *et al.* (1976; 1979) até os dias hoje, poucos estudos foram encontrados na literatura comparando diferentes dosagens de esteróide. Em 1994, Van Brakel comparou 40 mg/dia com 60 mg/dia, embora sem levar em conta o peso corporal; os resultados não apresentaram diferenças, com base somente nas avaliações clínicas com TMV e TST.

O tratamento ambulatorial considerado padrão tem a dosagem de 40 mg/dia de prednisona ou prednisolona, independente do peso corporal do paciente, com efeitos positivos segundo Manandhar *et al.* (2002) e Van Brakel *et al.* (2003). Entretanto, esses efeitos são limitados, dependendo da forma clínica, tempo de evolução dos sintomas antes de iniciar o tratamento, do nervo acometido, especialmente para o nervo ulnar (Sirinivasan *et al.*, 1982) e da gravidade da lesão (Sugumaran, 1997).

Lockwood (2000), Van Brakel (2000) e Saunderson (2000) evocaram a necessidade de se estudar tratamentos mais eficazes com diferentes regimes de esteróides, doses mais altas em períodos mais curtos (Van

## Discussão

---

Brakel , 2000), de ação mais rápida, especialmente no início do tratamento nos pacientes MB (Lockwood, 2000). Naafs (1996) estabeleceu a primeira semana como o período inicial do tratamento que exige maior ação antiinflamatória, além de reafirmar a já conhecida importância de se manter o tratamento com esteróide por períodos mais longos nas neuropatias da RT1.

Nesta pesquisa, procurou-se evidenciar as diferenças na resposta terapêutica aos distintos regimes de esteróides, tanto em pacientes com RT1 como RT2, empregando-se como doses iniciais os dois extremos de dosagem de prednisona (1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia) ditados pelo Guia de Controle da Hanseníase do MS (Brasil, 2002) para a RT1 e RT2.

Considerando-se os extremos destas dosagens (1 e 2 mg/kg/dia, nos Grupos Controle e Experimental respectivamente), no GE a média na primeira semana foi de 1,76 mg/kg/dia, o que leva a crer que seja capaz de provocar uma ponderável diferença nas respostas neurológicas, tanto na efetividade como na rapidez. Ou seja, uma pessoa de 60 kg poderia iniciar o tratamento com 60 mg/dia ou com 120 mg/dia, sendo essas dosagens, portanto, grandezas suficientemente distintas para um estudo de dose-resposta. Depois da primeira semana, seguiu-se esquemas de redução semelhantes nos casos de RT1 e de RT2, conforme a Figura 2. Nos pacientes com RT2, nos quais a redução foi mais rápida, recorreu-se também a talidomida, tanto para tratar o eritema nodoso quanto para evitar a recorrência da RT2 no nervo.

Considerou-se a condução nervosa motora (CNM) como a mais sensível e específica para avaliar as respostas ao tratamento, tendo em vista a sua objetividade em avaliar as fibras mielinizadas e a função das células de Schwann, quantificar os axônios íntegros, assim como pela facilidade que proporciona de estudar tanto segmentos distais como os proximais dos nervos. Entretanto, embora a condução sensitiva também aborde as fibras mielinizadas, traz maior dificuldade técnica para estudos de condução proximal, através do cotovelo, p.ex., justamente nos locais onde mais se

## Discussão

---

interessa analisar. Outro aspecto relevante, contrário ao seu uso no seguimento do comprometimento neural, é o fato de que, mesmo em casos de hanseníase recém—diagnosticados, a condução sensitiva não é obtida (Samant *et al.*, 1999).

Desde a década de 70, diversos autores usaram o contingente de fibras motoras: a força máxima de contração (o teste motor voluntário - TMV - ou a resposta à estimulação supramáxima) e a condução nervosa motora (CNM) para acompanhar o tratamento da neuropatia da hanseníase. Magora *et al.* (1970) escolheram a CNM numa das primeiras ocasiões do emprego desta técnica. Naafs *et al.* (1979) elegeram a CNM, em conjunto com o TMV. Sirinivasan *et al.* (1982) e Rose e Waters (1991) usaram somente o TMV. Van Brakel (1994); Van Brakel e Khawas (1996), Ebenezer *et al.* (1996), Sugumaran (1997), Roche *et al.* (1998) e Saunderson (2000), além do TMV acrescentaram o teste sensitivo tátil (TST), amplamente difundido nos anos 90. Assim como outros autores, Wilder-Smith e Wilder-Smith. (1997) ao avaliarem as funções autonômicas, mantiveram os testes TMV e o TST-SW. O emprego clássico do contingente das fibras motoras para avaliar o tratamento da neuropatia da hanseníase é uma clara evidência clínica de que este grupo de fibras é uma amostra significativa da totalidade das fibras mielinizadas comprometidas durante a neuropatia em atividade. Embora, contendo aspectos subjetivos, tanto no âmbito do paciente quanto no dos examinadores, os testes clínicos contendo a EVD, PN, TST-SW e TMV, empregados nesta pesquisa, com exceção da EVD (de emprego mais recente e restrito), tem sido a matriz da avaliação de nervo nos pacientes de hanseníase.

Os pacientes foram examinados clínica e neurofisiologicamente no fim da primeira semana e prosseguiu-se com a periodicidade mensal, também usada nos estudos de Little *et al.* (2001) e Manandhar *et al.* (2002) sobre a evolução da celularidade e dos fatores pró-inflamatórios, nas reações sob regime de esteróides. Objetivou-se com isso, fazer um paralelo entre os achados neurofisiológicos (que abordam as células de Schwann e os

## Discussão

---

axônios) durante o tratamento com as respostas das células e dos fatores da resposta inflamatória.

Os nervos foram estudados separadamente, com base na própria definição de Mononeuropatia Múltipla, na qual cada nervo tem um tempo de evolução e gravidade distintas, portanto, são entidades clínicas isoladas.

Ao se comparar os GE com GC independentemente do tipo de reação, obteve-se resultados melhores (com significância estatística) na primeira semana e no primeiro mês, no GE, em duas variáveis quantitativas: a velocidade de condução no antebraço e a dispersão temporal no cotovelo acima (somadas) (Tabela 3). Tais variáveis refletem especificamente o estado da bainha de mielina, isto é, a organização e funcionamento da célula de Schwann (Stalberg; Falck., 1993; Grimaud *et al.*, 1994). As alterações da primeira semana, isto é, agudas, referem-se à melhora das condições locais relacionadas à redução do edema e influências mecânicas sobre a bainha de mielina.

Embora o sítio da lesão no nervo ulnar seja reconhecidamente no cotovelo (De Faria *et al.*, 1990; Grimaud *et al.*, 1994; Samant *et al.*, 1999; Marques Jr., 2002) e mesmo que, tanto as dimensões das alterações (VC e DTemp no cotovelo, Figura 5) como a resposta eloqüente da DTemp dos PAMC aos esteróides reforce o mesmo aspecto, observou-se melhora em sítios distais no antebraço e punho. Esses achados mostram claramente a relação dose-resposta neste ensaio, no primeiro (RT1 e RT2) até o segundo mês (RT1), com resultados significantes para o GE; ou seja, regimes com doses mais elevadas (Tabela 3 e Figuras 6 e 7). Nos meses consecutivos, quando as dosagens se equipararam, os resultados se assemelham até o final do sexto mês, no qual não se encontrou diferenças significativas. É possível inferir, assim, que as respostas são dose-dependentes.

Na Tabela 3 observa-se que a VC no antebraço melhorou mais rapidamente no primeiro mês do que a VC no cotovelo, o sítio reconhecido da neuropatologia. Por isso, creditou-se essa resposta a conseqüências

## Discussão

---

distais do envolvimento na altura do cotovelo. A melhora desta variável foi considerada aguda, por ocorrer no primeiro mês de tratamento.

As respostas neurofisiológicas agudas ao tratamento são congruentes com o estudo de Little *et al.*, 2001, usando biópsias de pele, em pacientes DT e DV com RT1. Verificou-se no sétimo dia pouco efeito sobre a celularidade (CD3, CD4 e CD8), entretanto, no 28º dia (primeiro mês) houve significativa diminuição da celularidade e na produção de citocinas (IFN- $\gamma$ , IL-12 e iNOS) na maioria dos pacientes. A correlação positiva entre a resposta neurofisiológica e a resposta celular e dos fatores pró-inflamatórios aos esteróides acrescentam especificidade ao método neurofisiológico para se monitorar o tratamento com esteróides.

A comparação entre grupos com neuropatias por RT1 e RT2, sem levar-se em conta o regime de tratamento, evidenciou diferenças significantes no final do tratamento (sexto mês) entre a VC e a DTemp através do cotovelo relativas à mielinização no epicentro da atividade neuropatológica (a região do cotovelo). A DTemp mostrou diferenças significantes tanto no início quanto no final do seguimento, o que evidencia que este achado, mais que uma marca da neuropatia da hanseníase (Marques Jr., 2002), é uma característica da neuropatia por RT1. A grande variação desse dado durante esta coorte, nos pacientes RT1, evidenciou que a DTemp é predominante neste grupo e, mais ainda, mostrou sua relevância para indicar e avaliar o tratamento instituído (Figuras 3, 8 e 9). As Figuras 6 e 7 mostram a melhora mais lenta e progressiva, a partir do segundo mês, que caracteriza um processo subagudo, específico da remielinização através do cotovelo, marcadamente nos nervos com RT1. Os nervos com RT2 apresentavam-se inicialmente com VC através do cotovelo moderadamente diminuídas, mas, em menor grau; também não mostravam DTemp e não apresentaram mudanças significativas com o tratamento, caracterizando-se um menor envolvimento mielínico nesses nervos em relação aos nervos com RT1.

Thacker *et al.* (1996), estudando somente os parâmetros neurofisiológicos *latência distal e VC no antebraço* — logo, alterações a jusante ao epicentro

## Discussão

---

do comprometimento, em nervos sob tratamento com um único regime de esteróides — observaram melhores respostas terapêuticas nos nervos com RT1 que nos nervos com RT2 após três meses de seguimento. Embora, Thacker *et al.* só tenham estudado os segmentos do punho e antebraço, foi possível verificar essas tendências, confirmando a característica da RT1 em responder melhor ao tratamento com esteróides. Estes autores sugeriram, pela primeira vez na literatura consultada, que este fato estaria relacionado com o envolvimento mielínico mais evidente na RT1 que na RT2.

Nesta pesquisa, ao comparar-se os nervos com RT1 entre o GE e GC, observou-se que somente um parâmetro mostrou diferença significativa, a DTemp, na primeira semana e no primeiro mês em favor do GE (Tabela 5). Ficou demonstrado, novamente, um maior envolvimento mielínico na RT1 e uma resposta melhor no primeiro mês, quando oferecidas maiores dosagens de esteróides na primeira semana. Embora ambos tenham melhorado efetivamente, quando foram comparadas as primeiras avaliações com as últimas não se encontrou diferenças significativas entre GE e GC. Estes achados remetem à pergunta: deve-se manter mais tempo as doses mais altas?

Os grupos com RT2 do GE e GC mostraram diferença significativa na VC ao longo do antebraço; no GE, na primeira semana; e, na Onda F, no primeiro mês, variável que foi relacionada à remielinização, embora, esta seja pouco específica quanto ao sítio de comprometimento (Tabela 6). Quando foram comparadas as primeiras avaliações com as últimas, não foram encontradas diferenças significativas. Entretanto, quando se trata de RT2, não se pode raciocinar semelhantemente à RT1, pois o fenômeno é de duração bem mais curta (em torno de um mês), com tendência a ocorrências de novos episódios reacionais, distintos do primeiro, como mostra o gráfico da evolução clínica (Figura 10). Os achados de Little *et al.* (2001) sobre a celularidade e citocinas em momentos mais tardios das avaliações (180° dia) e de Manandhar *et al.* (2002), pelo acompanhamento das citocinas (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e Interleucina-10) apontam a necessidade de imunossupressão

## Discussão

---

prolongada nos pacientes MB. O ajuste da dosagem de esteróide no período de redução é crucial nas neuropatias por RT2, pela dependência dos pacientes a esta droga, isto é, o recrudescimento da RT2 às diminuições da dosagem de esteróide (Theophilus, 1980). Saunderson e Haile-Mariam (1997) ressaltam os procedimentos de retirada dos esteróides como ponto crítico do tratamento nos pacientes MB. Por este motivo a talidomida foi associada durante as reduções ou retirada dos esteróides nos pacientes com RT2. A monitoração neurológica, tanto clínica quanto neurofisiológica, mostrou-se efetiva e comparável neste período de evolução. A monitoração clínica, mostrando a piora precocemente, prestou-se a este objetivo, sendo uma ferramenta obrigatória ao tratamento ambulatorial.

O tempo de evolução da neuropatia, antes de se introduzir o tratamento, é considerado na literatura como um fator de influência no sucesso terapêutico (Naafs *et al.* 1979; Sirinivasan *et al.*, 1982; Rose e Waters, 1991; Van Brakel *et al.*, 2003). Procurou-se, então, comparar os nervos com menos de três meses de evolução com nervos com mais de três meses e menos que seis meses (Tabela 7). Nesta comparação, encontrou-se uma diferença significativa, mais ampla ainda, dos parâmetros relativos à remielinização, mais acentuada no primeiro mês, mas, também presentes na primeira semana e no sexto mês.

Ao estudar-se em separado os nervos com evolução de menos de três meses (20/28), observou-se que 71% dos nervos seguidos pelas variáveis neurofisiológicas (do GE com o GC) dos dois tipos de reação, tanto o grupo GE quanto o GC apresentaram melhoras estatisticamente significativas em diferentes variáveis. No GC, na primeira semana e no final do seguimento, houve melhora da amplitude dos PAMC no cotovelo e acima. No GE, houve melhora significativa na onda F só no final do tratamento. As demais variáveis se comportaram de modo semelhante. Pode-se afirmar que, quando o tratamento foi instituído em tempo menor de evolução, a influência da dose de esteróides não foi observada.

## Discussão

---

Desse modo, releva-se a necessidade, já conhecida, do diagnóstico e da administração da terapêutica precoces. Os nervos com evolução entre três e seis meses também tiveram resultados positivos, embora menores, e mesmo os nervos com mais de seis meses (os nervos com paralisia completa e RT2) apresentaram alguma melhora clínica (Tabela 1). O tempo de mais de seis meses de evolução já é apontado na literatura como limítrofe para a indicação da terapêutica com esteróides, especialmente no que se refere ao seu custo-benefício no ganho funcional.

Os nervos acompanhados nesta pesquisa apresentavam distintos graus de gravidade, característica clínica que está relacionada com o desfecho do tratamento (Sugumaran, 1997). Foram, portanto, comparados os resultados do tratamento dos nervos conforme a gravidade da lesão (os graus leve, moderado e pronunciado), independentemente do tipo de reação e regime de tratamento. Encontraram-se poucas diferenças significativas pelas análises de variância. Houve melhora das amplitudes do PAMC no cotovelo e acima do cotovelo (nas avaliações 1 e 8) entre os graus pronunciado e moderado. O aumento das amplitudes dos PAMC, proximalmente, nos casos estudados nesta pesquisa, está relacionado com a melhora da DTemp e, portanto, da remielinização ao longo do cotovelo. Ao observar-se a distribuição dos nervos com grau moderado, verificou-se que entre os que apresentaram melhores resultados decorrentes da remielinização, 8/9 eram do grupo RT1, havendo, portanto, uma sobreposição de fatores que influenciaram estes resultados (Tabela 1). Além disso, apresentavam maior grau de desmielinização que os nervos com grau leve e também maior chance de remielinização que os nervos de grau pronunciado.

Dos seis nervos com paralisia completa, três recuperaram parcialmente a sensibilidade e um deles também mostrou melhora motora parcial (dois eram do Grupo com RT1); os outros três nervos mantiveram-se estáveis. Os três nervos que não recuperaram pertenciam ao Grupo RT2 e tinham menos tempo de evolução que os três nervos com RT1. Sugumaran (1997), trabalhando com casos de paralisias completas com RT1 e RT2, tratadas

## Discussão

---

com doses de esteróides via oral em torno 1 mg/kg/dia, encontrou 46% de regeneração sensitiva no ulnar e 42% no mediano, resultado que considerou desapontador. Os achados clínicos desta pesquisa e os resultados de Sugumaran (1997) quanto à regeneração dos nervos com paralisia completa são mais fatos indicativos de que a terapêutica deva ser individualizada também conforme a gravidade do comprometimento neurológico.

Ao se comparar os índices (escores) clínicos obtidos pela soma numérica dos dados clínicos (a EVD, PN, TST-SW e TMV) dos dois grupos de reações (RT1 e RT2), observou-se uma melhora global semelhante em ambos os tipos. Embora, tendendo a predomínio de melhores respostas nos nervos com RT1 em relação a RT2, a diferença não apresentou significância estatística (Figura 10 e Tabela 9), conforme também encontraram os autores Van Brakel (1994) e Sugumaran (1997) em ensaios com seguimento clínico somente. A discrepância com relação aos achados neurofisiológicos evidencia a limitação do método exclusivamente clínico em diferenciar as respostas das neuropatias da hanseníase em ensaios terapêuticos.. O sistema completo de avaliação neurológica, usado nesta pesquisa, mostrou sensibilidade, especificidade (maiores no método neurofisiológico) e precisão. A precisão caracterizou-se pela pouca ou nenhuma alteração dos testes durante o acompanhamento dos nervos que não apresentaram manifestações clínicas.

Na Figura 10 se observa um padrão evolutivo cíclico para a RT2, uma característica desta reação, enquanto que a RT1 mostra uma evolução linear, refletindo-se assim as diferenças do tempo de duração dos episódios reacionais nos dois tipos de reação, ou seja: <sup>a)</sup> na RT1 cada episódio tem longa duração, maior nos pacientes MB e menor nos PB e; <sup>b)</sup> na RT2 cada episódio tem duração mais curta, em torno de um mês, e freqüentemente novos episódios tendem a ocorrer, por longos períodos, na dependência da redução da quantidade de antígenos bacilares. O método clínico mostrou-se efetivo para evidenciar as tendências durante esta coorte: nota-se claramente o caráter cíclico nos casos com RT2 e a evolução linear da RT1,

## Discussão

---

relacionados com a fisiopatologia destas reações e o regime de esteróides utilizado. Portanto, o acompanhamento clínico mostrou-se efetivo para o seguimento ambulatorial dos casos.

Todos os nervos com RT1 melhoraram, inclusive os nervos com paralisias completas. Entre os nervos com RT2, apesar de, em média, melhorarem, cinco nervos (5/15) apresentaram pioras, no decorrer da pesquisa, devido ao aparecimento de novos episódios reacionais que dificultaram as comparações de longo prazo neste grupo de pacientes.

Durante todo o tempo do experimento, uma paciente apresentou hiperglicemia de 300 mg/l e cataratas, efeitos adversos que apresentaram freqüências de 3,6% para a diabetes e 9,7% para cataratas, em ensaio clínico mais extenso com dosagens de esteróides semelhantes realizado por Sugumaran (1998). Segundo os critérios estabelecidos por Richardus *et al* (2003<sup>b</sup>), esses tipos de eventos são classificados como efeitos adversos maiores. Outro efeito adverso observado foi a osteoporose, também considerado na literatura como de maior gravidade (Theophilus, 1980; Lombardi *et al*, 1982). Portanto, os efeitos adversos nesta pesquisa não foram irrelevantes (3/22)<sup>2</sup> e incidiram no grupo experimental (regime de esteróide com doses iniciais mais elevadas), em pacientes da faixa de idade entre 50 e 60 anos, no limite superior aceitável para inclusão.

O ganho de peso esperado nos pacientes em uso contínuo de esteróides, tanto pelo efeito mineralocorticóide como pelo efeito lipogênico, foi monitorado em cada avaliação e até mais amiúde. Ao comparar-se o peso inicial com o peso no final do estudo, pôde-se verificar um ganho médio que variou de 3,6 a 6,37 kg. Houve significância estatística nos pacientes com RT1 do GE, com RT2 do GE e com RT2 do GC, ou seja, em 15 pacientes. Embora os cinco pacientes com RT1 do GC tenham apresentado ganho de peso de 3,6 kg, esse resultado não foi significativo estatisticamente.

<sup>2</sup> A paciente que apresentou diabetes no início da pesquisa foi excluída, por isso o n era 22 neste momento.

---

### Discussão

---

Retomando-se a pergunta "as doses mais elevadas de esteróides devem ser mantidas por mais tempo?", tem-se como contraponto, com maior peso na decisão terapêutica, o risco de efeitos adversos especialmente quando os benefícios são pequenos ao se comparar os resultados de ambos os grupos observados neste ensaio. Entretanto, nas RT2 de curta duração, os resultados encontrados também apontam para melhores respostas com dosagens mais altas de esteróides em períodos curtos de tratamento, nos quais o risco de efeitos adversos é menor.

## CONCLUSÕES

1. As doses mais elevadas de esteróides produziram diferenças efetivas nas respostas neurofisiológicas nos nervos dos pacientes do GE com RT1 e RT2, até o primeiro mês e, quando as doses foram semelhantes, nos meses seguintes, os resultados também o foram. Pode-se concluir que as respostas são dose-dependentes tanto nos nervos com RT1 como RT2.
2. Os resultados se equivaleram nos regimes de esteróides, no GE e GC, quando o tratamento foi instituído precocemente, num período menor do que três meses a partir do início dos sintomas; logo, a instituição precoce do tratamento em doses iniciais de 1 mg/kg/dia (GC) seria tão efetiva quanto o regime com dose inicial mais elevada de 1,76 mg/kg/dia (GE).
3. As alterações neurofisiológicas no nervo ulnar ocorreram em maior frequência e maior gravidade na região através do cotovelo, considerada o epicentro dos fenômenos neuropatológicos, nas duas formas de reação. As alterações neurofisiológicas nos demais segmentos do nervo foram consideradas conseqüências do comprometimento na região do cotovelo.
4. Houve predomínio do envolvimento mielínico nos nervos com RT1 quando comparados aos nervos com RT2, nos quais o envolvimento axonal foi superior ao mielínico.
5. O método neurofisiológico demonstrou resultados com significância estatística quando comparados o GE e o GC independentemente do tipo de reação e também quando se comparou os pacientes com RT1 e RT2 de ambos os regimes de esteróides (GE e GC). O método clínico, submetido às mesmas comparações, não apresentou resultados estatisticamente significativos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Almeida JA, Vitti M, Garbino JA. Estudo anatômico da anastomose de Martin-Gurber. *Hansen Int* 1999; 24(1):15-20.

Almeida JA. Estudo anatômico e eletrofisiológico da Anastomose de Martin-Gruber. [dissertação]. Botucatu: Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista; 1996.

Alonso-Nieto JL, Manzolli S, Belda W, Almeida NG, Jordy CF, Faggin JE, Cruz E, Reginato LE. Primeiros resultados do estudo eletromiográfico na lepra. In: *Anais do VIII Congresso Internacional de Leprologia*; 1963; Rio de Janeiro. Brasil: Ministério da Saúde; 1963. p. 99-109.

Arruda APM, Marques Jr W, Foss NT, Garbino JA, Virmond M, Barreira AA. Near nerve potential of sural nerve in leprosy. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(3-A): 571-4.

Baccarelli R, Marciano LHSC. Avaliação dos membros superiores para a prevenção de incapacidades. In: Opromolla DVA, Baccarelli R. *Prevenção de Incapacidades e Reabilitação em Hanseníase*. Baum: ILSI; 2003. p. 72-81.

Baccarelli R. Avaliação motora na neuropatia. In: Duerksen F, Virmond M. *Cirurgia Reparadora e Reabilitação em Hanseníase*. Baum: ALM International; 1997. p. 85-92.

Baccarelli R. Estudo do ramo superficial do nervo radial, através do exame clínico pela palpação e anatômico (macro e microscópico), em contribuição ao diagnóstico da hanseníase. [tese]. Botucatu: Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista; 1998.

Bell-Krotoski JA, Buford WL. The force-time relationship of clinically used sensory testing instruments. *J. Hand Ther* 1988; 1:76-85.

**Referências Bibliográficas**

---

- Bell-Krotoski JA, Tomancik E. The repeatability of testing with Semmes-Weinstein Monofilaments. *J. Hand Surg* 1987; 12A:155-61.
- Bell-Krotoski JA. Pocket filaments and specifications for the Semmes-Weinstein monofilaments. *J. Hand Ther* 1990; January/March: 26-31.
- Bernardin R, Thomas B. Surgery for neuritis in leprosy: indications for and results of different types of procedures. *Lepr Rev* 1997; 68:147-154.
- Brasil. Ministério da Saúde. Guia de controle da hanseníase. CNDS/CENEPI/FNS/ Ministério da Saúde-Brasil. 20 ed., Brasília; 1994, 156p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o controle da hanseníase. Brasília; 2002. (Cadernos de Atenção Básica n. 10, Série A: Normas e Manuais Técnicos, n 111). 89p.
- Brown TR, Kovindha A, Wathanadilokkol U, Piefer A, Smith T, Kraft GH. Leprosy neuropathy: correlation of clinical and electrophysiological tests. *Indian J Lepr* 1996; 68(1):1-14.
- Carvalho MLR, Araújo MG, Guedes ACM, Patrus AO. Reação tipo 1 na hanseníase borderline tuberculóide durante a poliquimioterapia: época de aparecimento e nervos acometidos. *An Bras Dermatol* 1995; 70(3):205-8.
- Cunha MGS. Episódios reacionais e relação com recidiva em doentes com hanseníase tratados com diferentes esquemas terapêuticos. [tesel. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2001.
- De Faria CR, Silva IM. Electromyographic diagnosis in Leprosy. *Arq. Neuropsiquiat* 1990; 48(4):403-13.
- Duerksen, F. Comprometimento neural em hanseníase. In: Duerksen F, Virmond, M. *Cirurgia Reparadora e Reabilitação em Hanseníase*. Bauru: ALM International; 1997. p. 60-67.

---

**Referências Bibliográficas**

---

Dyck PJ, Chance P, Lebo R, Carney A. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK. Peripheral Neuropathy. 3rd ed. W. B Saunders Company; 1993. P. 230-66.

Dyck PJ, Quantitation Severity of Neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK. Peripheral Neuropathy. 3rd ed. W. B Saunders Company; 1993. p. 686-97.

Ebenezer M, Andrew P, Solomon S. Comparative trial of steroids and surgical intervention in the management of ulnar neuritis. Inter J Lepr 1996; 54(3):282:6.

Fleury RN. Patologia e manifestações viscerais. In: Opromolla DVA. Noções de Hansenologia. Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato"; 2000. p. 63-71.

Foss NT, Oliveira EB, Silva CL. Correlation between TNF $\alpha$  production, increase of plasma C-reactive protein level and suppression of T lymphocyte response to concanavalin. A during erythema nodosum leprosum. Int J Lepr, 1993; 61: 218-25

Garbino JA, Opromolla DVA. Fisiopatogenia das deficiências físicas em hanseníase. In: Opromolla DVA, Baccarelli R. Prevenção de incapacidades e reabilitação em hanseníase. Bauru: ILSI; 2003a. p. 13-24.

Garbino JA, Opromolla DVA. Monitoração da Neuropatia da Hanseníase. In: Opromolla DVA, Baccarelli R. Prevenção de Incapacidades e Reabilitação Hanseníase. Bauru: ILSI; 2003b. p. 33-6.

Garbino JA, Stump RNAG. Tratamento clínico da neuropatia hanseniana: neurites aguda e subaguda, períodos crônicos, neurite silenciosa e dor neuropática. In: Opromolla DVA. Noções de hansenologia. Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato"; 2000. p. 91-3.

Garbino JA, Stump RNAG. Conceitos de deficiência e deformidade, incapacidade e "invalidez". In: Opromolla DVA, Baccarelli R. Prevenção de incapacidades e reabilitação em hanseníase. Bauru: ILSI; 2003. p. 12.

---

**Referências Bibliográficas**

---

Garbino JA. Eletroneuromiografia em hanseníase. In: Duerksen F, Virmond M. Cirurgia reparadora e reabilitação em hanseníase. Bauru: ALM International; 1997. p. 93-104.

Garbino JA. Manejo clínico das diferentes formas de comprometimento da neuropatia hanseniana. Hansen Int. 1998 Especial; 93-9.

Garbino JA. Neuropatia Hanseniana: aspectos fisiopatológicos, clínicos, dano neural e regeneração. In: Opromolla DVA. Noções de hansenologia. Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato"; 2000. p. 79-89.

Grimaud J, Chapuis F, Milian J. Les vitesses de conduction motrices cubitales étagées dans la maladie de Hansen. Rev. Neurol. (Paris) 1994; 150(11):791-5.

Job CK. Nerve damage in leprosy. XIII Leprosy Congress. State-of-the-Art Lectures. Int. J. Leprosy 1989; 57:532-39.

Junqueira LCU, Montes GS, Neto EA, Barros C, Tedesco-Marchese AJ. The collagen of permanently damaged nerves in human leprosy. Int J Lepr 1980; 48:291-7.

Kaplan M, Gelber RH. Evaluation of testing modalities for peripheral neuropathy in lepromatous Hansen's disease. Phys Ther 1985; 65:1662-5.

Kolappan C, Selvaraj R, Khudoos A, Gowda BNA, Dana ME, Prabakar R. Repeatability of nerve thickness assessment in the clinical examination for leprosy. Lepr Rev 1995; 66:224-8.

Lehman LF, Orsini MBP, Nichol ARJ. The development and adaptation of the Semmes-Weinstein monofilaments in Brazil. J. Hand Ther 1993; 6:290-9.

Lienhardt C, Fine PEM. Type I reaction, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation? Lepr Rev 1994; 65:9-33.

**Referências Bibliográficas**

---

Little D, Kanolkar-Young S, Coulthart A, Suneetha S, Lockwood DNJ. Immunohistochemical analysis of cellular infiltrate and Gamma Interferon, Interleukin-12, and Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in leprosy Type 1 (Reversal) Reactions before and during Prednisolone treatment. *Infect Immun* 2001; 69(5): 3413-7.

Lockwood DNJ, Vinayakumar S, Stanley JNA, McAdam KPWJ, Colston MJ. Clinical features and outcome of reversal (type 1) reactions in Hyderabad, India. *Inter J Lepr* 1993; 61(1):8-15.

Lockwood DNJ. Steroids in leprosy Type 1 (reversal) reactions: mechanisms of action and effectiveness. Workshop proceedings: Leprosy research at the new millennium; *Lepr Rev* 2000 Dec.; 71 Suppl:S111-4.

Lombardi V, Di Giovanni T, Zizza F. Acute collapse of thoracic vertebral bodies after long-term steroid treatment in leprosy. *Surg Neurol* 1982; 17:293-4.

Madeira S. Aspectos microbiológicos do *Mycobacterium leprae*. In: Opromolla DVA. Noções de hansenologia. Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato"; 2000. p. 13-7.

Magora A, Sheskin J, Sagher F, Gonen B. The condition of the peripheral nerve in leprosy under various forms of treatment. Conduction velocity studies in long-term follow-up. *Int. J Lepr* 1970; 38:149-63.

Manandhar R, Shrestha N, Butlin CR, Roche PW. High levels of inflammatory cytokines are associated with poor clinical response to steroid treatment and recurrent episodes of type 1 reactions in leprosy. *Gin Exp Immunol* 2002; 128:333-8.

Marciano LHSC, Garbino JA. Comparação de técnicas de monitoração da neuropatia hanseniana: teste de sensibilidade e estudo de condução nervosa. *Hansen Int* 1994; 19:5-10.

---

**Referências Bibliográficas**

---

Marques Jr. W. Leprosy neuropathy. Advances in clinical neurophysiology. Clinical Neurophysiology 2002 (Supplements); 54:91-6.

Marzliak MLC, Nogueira W. Censo de Incapacidades físicas dos doentes em registro ativo e dos que receberam alta nos últimos cinco anos no Estado de São Paulo. CVE/Divisão Técnica de Hanseníase — SES/SP. Material audiovisual. [on line] 2002 [acesso em 24 ago. 2004]. Disponível em: <http://wwwv.cve.saude.sp.gov.br>.

Meima, A. Epidemiology: the description and interpretation of trends in leprosy incidence and prevalence. In: 16th International Leprosy Congress; 2002 August; Salvador. Brazil; 2002.

Naafs B, Dagne T. Sensory testing: a sensitive method in the follow-up of nerve involvement. Int. J. Leprosy 1977; 45:364-8.

Naafs B, Pearson JMH, Baar AJM. A follow-up study of nerve lesions in leprosy during and after reaction using motor nerve conduction velocity. Int J Lepr 1976; 44:188-97.

Naafs B, Pearson JMH, Wheate HW. Reversal Reaction: The prevention of Permanent Nerve Damage Comparison of Short and Long-Term Steroid Treatment. Int J Lep 1979; 47(1):7-12.

Naafs B. Leprosy reactions new knowledge. Tropical and Geographical Medicine 1994; 46(2):80-4.

Naafs B. Treatment of Reactions and Nerve Damage. Int J Lepr. 1996; 64 (4) S 21-8.

Nery JAC, Vieira LMM, De Mattos HJ, Gallo ME, Sarno EN. Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1998 Nov.-Dec.; 40(6):363-70.

Nogueira MES, Moreno FRV, Silva EA, Arruda MSP. Imunologia. In: Opromolla DVA. Noções de hansenologia. Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato" ; 2000. p. 27-42.

**Referências Bibliográficas**

---

- Opromolla DVA, Baptista IMFD. Microbactérias. In: Opromolla DVA. Noções de hansenologia. Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato"; 2000. p. 7-11.
- Opromolla DVA. Classificação. In: Opromolla DVA. Noções de hansenologia. Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato" 2000. p. 47-50.
- Opromolla DVA. Manifestações clínicas e reações. In: Opromolla DVA. Noções de hansenologia. Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato" 2000b. p. 51-58.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). Manual para o controle da lepra. 2º ed. Washington, D.C.; 1989.
- Pereira GFM. Características da hanseníase no Brasil: situação e tendência no período de 1985 a 1996. In: Banco de Teses em Hansenologia. Hansen. Int. 2001; 26(2):127-28.
- Pimentel MIF, Borges E, Sarno EN, Nery JAC, Gonçalves RR. O exame neurológico inicial na hanseníase multibacilar: correlação entre a presença de nervos afetados com incapacidades presentes no diagnóstico e com a ocorrência de neurites francas. An Bras Dermatol 2003; 78(5):561-8.
- Rambukkana A. How does Mycobacterium leprae target the peripheral nervous system? Trends in microbiology 2000 Jan; 1(8)23-28.
- Richardus JH, Withington SG, Anderson AM, Croft RP, Nicholls PG, Van Brake! WH, Smith WCS. Treatment with corticosteroids of long-standing nerve function impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 3). Lepr Rev 2003; 74:311-8.
- Richardus JH, Withington SG, Anderson AM, Croft RP, Nicholls PG, Van Brake! WH, Smith WCS. Adverse events of standardized regimens of corticosteroids of prophylaxis and treatment of nerve function impairment in leprosy: results from the 'TRIPOD' trials. Lepr Rev 2003b; 74:319-27.
- Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. Int J Leprosy 1966; 34(3):255-71.

**Referências Bibliográficas**

---

Roche PW, Theuvenet J, LE Master J W, Butlin C R. Contribution of Type 1 Reaction to sensory and motor function loss in borderline leprosy patients and the efficacy of treatment with Prednisone. *Int J Lepr*. 1998; 66 (3):340-7.

Rose P, Waters MFR. Reversal reaction in leprosy and their management. *Lepr Rev* 1991; 62:113-1.

Samant G, Shetty VP, Uplekar MW, Antia NH. Clinical and electrophysiological evaluation of nerve function impairment following cessation of multidrug therapy in leprosy. *Lepr Rev* 1999; 70:10-20.

Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JAC. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta during leprosy reactional states. *Cin Exp Immunol* 1991; 84:103-8.

Saunderson P, Haile-Mariam N. Monitoring steroid use in a field program: possible process indicators. *Inter J Lepr* 1997; 65 (2):217:23.

Saunderson P. The epidemiology of reactions and nerve damage. Workshop proceedings: Leprosy research at the new millennium; Paris. *Lepr Rev* 2000 Dec.; 71 Suppl:S106-10.

Schimmer BP, Parker KL. Hormônio adrenocorticotrófico; esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. In: Hardman GJ, Limbird LE. Goodman Gilman — As bases farmacológicas da terapêutica. 9<sup>ª</sup> ed. Chile. The McGraw — Hill Companies, Inc.; 1996. p. 1082-1102.

Selvaraj G, Prabakar N, Muliyl J, Martin G. Incidence of disabilities among multi-bacillary cases after initiation of multidrug therapy and factors associated with the risk of developing disabilities. *Indian j Lepr* 1998; 71 (5):11-6.

Sheshkin J, Magora A, Sagher F. Motor conduction velocity studies in patients with leprosy reaction treated with thalidomide and other drugs. *Int J Lepr* 1969; 37:359-64.

**Referências Bibliográficas**

---

- Sirinivasan H, Rao KS, Shanmugam N. Steroid therapy in recent "quiet nerve paralysis" in leprosy. *Lepr in India* 1982; 54(3):412-9.
- Spierings E, De Boer T, Wieles B, Adams LB, Marani E, Ottenhoff THM. Mycobacterium leprae-Specific, HLA Class II-Restricted killing of human Schwann cells by CD4+ Th1 cells: A novel immunopathogenic mechanism of nerve damage in leprosy. *The Journal of Immunology* 2001; 166:5883-88.
- Stalberg E, Feick B. Motor nerve conduction study. *Methods in Clinical Neurophysiology* 1993; 4(3):61-80.
- Stump RNAG, Baccarelli R, Marciano LHSC, Lauris JRP, Teixeira MJ, Somei Ura, Virmond M. Neuropathic pain in leprosy patients. *Inter J Lepr* 2004; 72(2):134-8.
- Sugumaran ST. Steroid therapy for paralytic deformities in leprosy. *Inter J Lepr* 1997; 65(3): 337-344.
- Sugumaran ST. Leprosy reactions — complications of steroid therapy. *Inter J Lepr* 1998; 66(1):10-5.
- Thacker AK, Chandra S, Mukhija RD, Sarkari NB. Electro-physiological evaluation of nerves during reactions in leprosy. *J Neurol.* 1996; (243):530-35.
- Theophilus S. Treatment with thalidomide in steroid dependency and neuritis. *Leprosy in India.* 1980; 52(3):423-8.
- Van Brakel WH, Anderson AM, Withington SG, Croft RP, Nichols PG, Richardus JH, Smith WCS. The prognostic importance of detecting mild sensory impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 2). *Lepr Rev* 2003; 74:300-10.
- Van Brakel WH, Khawas IB. Nerve damage in leprosy: an epidemiological and clinical study — Part 2: Results of steroid treatment. *Lepr Rev* 1996; 67: 104-18.

**Referências Bibliográficas**

---

- Van Brakel WH. Peripheral neuropathy in leprosy: the continuing challenge. Utrecht: Thesis Universiteit Utrecht, Faculteit Geneeskunde; 1994.
- Van Brake! WH. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. Workshop proceedings: leprosy research at the new millennium. *Lepr Rev* 2000 Dec;71 Suppl:S146-53.
- Verghese M, Ittimani KV, Satyanarayan KR, Mathai R, Bhakthaviziam C. Study of the conduction velocity of the motor fibers of ulnar and median nerve in leprosy. *Int.J.Lepr* 1970; 38:271-7.
- Vieira S, Hossne WS. Metodologia científica para a área de saúde. Rio de Janeiro: Campus; 2001, p. 192.
- Virmond M. A hanseníase como doença de baixa prevalência. *Hansen Int* 1995; 20(2):27-35.
- Virmond M. Leprosy Rehabilitation. A shared responsibility. *Indian J Lepr* 2003; 75(2):109-25.
- WHO. World Health Organization. Leprosy. Health Topics [on line] 2003. [acesso em 30 jan. 2005]. Disponível em: <http://www.who.int/topics/leprosy/en/>.
- Wilder-Smith A, Wilder-Smith E. Effect of Steroid Therapy on Parameters of Peripheral Autonomic Dysfunction in Leprosy Patients with Acute Neuritis. *Inter J Lepr* 1997; 65(1):20-7.
- Ziller C, Le Douarin NM. The neural crest in nerve development. In: Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral Neuropathy*. VI Ed. W. B Saunders Company; 1993. p. 230-66.