

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- γ , 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- γ , TNF- α 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: ^{a)} na RT1 cada episódio tem longa duração, maior nos pacientes MB e menor nos PB e; ^{b)} 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^b), 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)² 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.

² 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.