

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

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

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

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 -Distribuição dos nervos quanto ao grau de severidade, tipo de reação e tempo de inicio 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 (3ª) 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 (2ª), Com o primeiro mês (3ª) e com o último mês (8ª), 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 (2ª), COM o primeiro mês (3ª) e com o último mês (8ª), 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(2ª) o primeiro mês (3ª) e com o último mês (8ª), 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 (2ª), com o primeiro mês (3ª) e com o último mês (8ª), 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 (2ª), COM o primeiro mês (3ª) e com o último mês (8ª), 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 (2ª), com o primeiro mês (3ª) e com o último mês (8ª) | 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 kg73
- Figura 3 -Estudo de condução nervosa no ulnar, com os PAMC ob-

SUMARIO

| | |
|---|-----------|
| 1 Introdução | 16 |
| 2 Revisão de Literatura | 22 |
| 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 |
| 3 Pacientes, Materiais e Método | 64 |
| 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 |
| 4 Resultados | 78 |
| 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 |
| 5 | Discussão | 93 |
| 6 | Conclusões | 105 |
| | Referências Bibliográficas | 106 |
| | Anexos..... | 116 |
| | 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 |