

## 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 polimorfas não só na pele, mas, também, nas mucosas, nervos, ossos e vísceras. Essa forma clinica 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 subseqüentes, 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 freqüência.

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,

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 lagoftalmo) 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 criosecções, 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: fâcies 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 freqüentes. 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 freqüências 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).