

José Antonio Garbino<sup>1</sup>

## TRATAMENTO CLÍNICO DAS REAÇÕES DA HANSENÍASE COM REPERCUSSÃO NEUROLÓGICA – REVISÃO HISTÓRICA

*Clinical treatment of leprosy reactions affecting nerves - historical review*

### RESUMO

Foi realizada uma busca na literatura sobre o tratamento da neuropatia da hanseníase durante episódios reacionais, no tocante às reações tipo 1 e tipo 2. O levantamento refere-se ao período 1976-2010. Foram consultadas as bases de dados LILAU, MEDLINE e LILACS. O enfoque principal foi o tratamento das reações hansênicas, com esteróides via oral empregado nos Programas de Controle da Hanseníase.

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

### ABSTRACT

An extensive search on the treatment of leprosy reactions in nerves is presented. It covers almost four decades, from 1976 to 2010. The data bases screened were the LILAU, MEDLINE and LILACS. The focal point was to review the steroid treatment indication in the Leprosy Control Programs.

**Key words:** leprosy reaction, neuropathy, steroids

### 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos 30 anos, a reação mais pesquisada e temida quanto aos agravos neurológicos é a reações tipo 1 (RT1) e nesse contexto há poucos estudos englobando ambas as reações. Contudo os estudos apontam para a grande necessidade de ampliar o conhecimento dos fenômenos que envolvem seu tratamento. Dentre as dificuldades os autores destacam: a) falta de uma definição da reação tipo 1, embora existam descrições clí-

Garbino JA. Tratamento clínico das reações da hanseníase com repercussão neurológica – revisão histórica. *Hansen Int.* 2012; 37(1):69-77.

nicas; b) o longo tempo de história natural da doença; c) estudos de coorte de pacientes não homogêneos, baseados em casuísticas hospitalares e poucos realizados em amostras populacionais; d) metodologia de avaliação da função neural não uniformizada; e) e tempo de diagnóstico muito variável nas amostras<sup>1,2</sup>.

As reações tipo 1, nos pacientes TT (tuberculoídes), DT (dimorfos tuberculoídes) e DD (dimorfos) são descritas como: o aumento agudo da inflamação nas lesões de pele pré-existentes e/ou ocorrência de novas lesões e/ou acro-edema. Nos nervos observam-se perda de função, podendo estar espessados e doloridos à palpação. A reação tipo 2 (RT2) em pacientes DV (dimorfos vichovianos) e VV (vichovianos) apresentam-se com pápulas, nódulos e placas difusamente inflamadas. O paciente pode apresentar febre leve há sinais de envolvimento de outros órgãos como: olhos, testículos, articulações, linfonodos e periósteo. Os nervos podem estar aumentados de tamanho e dolorosos à palpação e com perda de função neural. A dor pode estar presente em ambas as reações.

1 Especialista em Hansenologia, Reabilitação e Neurofisiologia Clínica. Doutor em Ciências: área de Infectologia em Saúde Pública.

## 2. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DAS REAÇÕES NO NERVO

Rose e Waters presumiram que as novas lesões que configuram uma RT1 ocorram por um reconhecimento imunológico de focos inaparentes de ML nos pacientes DV, DD e, ocasionalmente, nos DT. Observaram que o início da RT1 depende 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. Nos pacientes MB: DD e DV o início ocorreu em semanas ou meses após ter sido instituída a poliquimioterapia (PQT), podendo durar de 15 meses a mais de dois anos. Assim foram estabelecidos dois subtipos de RT1, com base na extensão da doença, ou seja, na sua capacidade de fornecer antígenos à reação imunológica. Os autores relatam que em 1989, de 510 casos de RT1 graves que foram tratados com prednisona ambulatorialmente, 30% precisaram ser enviados ao hospital. Dos casos com reação de eritema nodoso (RT2), 75% deles, que mostravam perda funcional apresentaram recuperação de função. Os autores consideraram que um ou mais nervos dolorosos e com dano neural nos últimos 3-6 meses se constitui em fator de risco para desenvolver neuropatia, em pacientes DT, DD ou DV, portanto, indicação obrigatória de tratamento. As doses de prednisona referidas 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 nos PB. Nos MB, reduziram 10 mg por cada quatro semanas até chegar a 20 mg/dia e depois 5 mg/semana, por quatro semanas até retirar tudo, totalizando 20 semanas<sup>1</sup>.

Lienhardt e Fine publicaram amplo estudo epidemiológico da RT1 e sua relação com as incapacidades em pacientes de países da África e Ásia. Observaram que a prevalência das incapacidades, embora avaliadas diferentemente em cada país, variou de 16,2% a 41,5% entre os grupos estudados. Os autores apontaram a RT1 como causa potencial dos agravos neurológicos de variada gravidade, podendo ocorrer na forma das *neurites silenciosas*. Usando dados nacionais de Malawi, os autores estimaram em 38% o risco de se instalarem deficiências em pacientes com RT1, se não tratados. Os autores consideraram dois subtipos: a reação de *upgrading* (fortalecimento imunológico) e de *downgrading* (enfraquecimento), segundo critério de Ridley e Jopling, para identificar as RT1 nos PB e MB, respectivamente. E, propuseram estudos clínicos sobre o tratamento da RT1 com casos bem definidos com base na extensão da doença, ou seja, conforme a carga bacilar<sup>3</sup>.

Van Brakel e Khawas em um estudo coorte de 396 pacientes novos 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 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 maiores que nos pacientes com uma ou duas áreas<sup>4</sup>.

Selvaraj e colaboradores apresentaram dados referentes a 1724 pacientes, dos quais 1262 foram estudados entre 1985 a 1992; 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. A ocorrência de novas incapacidades foi maior em pacientes com mais de 45 anos e com mais de três nervos espessados e anestésias plantares; apresentavam 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<sup>5</sup>.

Carvalho e colaboradores 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%)<sup>6</sup>.

Nery e colaboradores realizaram estudo coorte com 162 pacientes recém-diagnosticados. Entre os pacientes MB submetidos à 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, índice baciloscópico 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 VV, 34 (91%) tiveram a RT2. A recorrência entre os pacientes com RT2 foi significativamente maior que nos RT1. O grau de deficiências e 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, en-

quanto que RT2 predominou entre aqueles com índice baciloscópio maior que três e lesões mais difusas<sup>7</sup>.

Pimentel e colaboradores seguiram 103 casos de hanseníase MB por 64,6 meses e observaram que há correlação estatística entre nervos afetados e grau de incapacidades no momento do diagnóstico 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<sup>8</sup>.

Saunderson no *Workshop Mundial sobre Pesquisa em Hanseníase para o Novo Milênio* reportou-se ao *Alert MDT Field Evaluation Study (AMFES)*, estudo de avaliação de campo, na Etiópia, de 1988 com 594 novos pacientes seguidos por 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 (TST-SW). Dentre os 594 pacientes avaliados, 268 (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. Nesse estudo 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 de neuropatia foram comuns, ocorrendo em 32 pacientes (44%), nos quais a neuropatia se desenvolveu após o início da PQT. Os autores definiram como “neuropatia crônica” quando houve o reaparecimento dos sinais e sintomas dentro de três meses, após terapia com corticosteróides e, como “neuropatia recorrente”, quando reapareceram num período maior que três meses. O prognóstico da neuropatia recorrente foi pior, pois apenas 51% dos nervos envolvidos se recuperaram. Segundo estes autores, os pacientes com pior prognóstico devem ser identificados e tratados apropriadamente, com novos regimes de esteróides ou com novas drogas antiinflamatórias ou imunossupressoras<sup>2</sup>.

Embora decorridos quase 10 anos após a revisão de Rose e Waters 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.

### 3. O TRATAMENTO

O esteróide usado de rotina no SUS é a prednisona ou prednisolona com igual potencia, preconizado 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<sup>9</sup>. Recomenda-se que seja mantida a dosagem até a re-

gressão dos sinais e 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 preconiza a manutenção dessa dosagem por alguns meses, mais longamente nos MB, cinco a seis meses, e, em torno de três meses, nos PB. Tanto o Guia do MS quanto o Consenso do Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, não diferenciam tempo de tratamento e dosagens nos regimes de ataque, para ambas as reações, assim como os regimes de redução das doses<sup>9,10</sup>.

Naafs e colaboradores acompanharam 53 pacientes portadores de lesões do nervo ulnar e mediano com RT1, sendo 17 pacientes DT, 8 D e 28 DV. Neste estudo avaliou-se a velocidade de condução motora no nervo ulnar nos segmentos do punho, antebraço e cotovelo. O nervo mediano foi avaliado nos segmentos do punho e antebraço. Foi encontrado um envolvimento difuso nos DD e DV e nas formas de maior imunidade celular (DT) foi focal. Esses pacientes foram tratados com prednisolona nas doses de 40-60 mg/dia, sendo reduzida para 20 mg/dia como dose de manutenção e, lentamente, para zero em 6 meses. Para os autores a terapia com esteróides mostrou-se efetiva e as respostas ao tratamento ocorreram em dois estágios. No início a resposta deveu-se possivelmente pela resolução do edema, e posteriormente pela remielinização em meses<sup>11</sup>.

Naafs e colaboradores compararam tratamentos com esteróides de curta duração, três meses, e, de longa duração, de mais que quatro a 18 meses, no período entre 1974 e 1978, em 300 pacientes atendidos no Hospital de Hanseníase de Addis Ababa. Clinicamente, todos eram DT, DD e DL e estudos histológicos realizados na maioria deles confirmavam este diagnóstico. Os pacientes não apresentavam diferenças significativas entre duração da hanseníase e a duração da RT1. O tratamento com esteróides foi instituído nas doses iniciais 30-40 mg por duas semanas e; reduzindo-se lentamente de 10 mg a 5 mg, até a retirada da droga. A função nervosa foi monitorada pelo TMV, em três músculos para cada nervo ulnar e mediano. Foram testados e somados os pontos do escore alcançado em cada músculo, obtendo-se até no máximo de 15 pontos por nervo e o total de 60 pontos nos quatro nervos. O regime com corticosteróides, mais prolongado mostrou-se mais eficiente, embora pudesse ser mais curto nos pacientes DT e PB. Um a dois por cento desses pacientes apresentaram tuberculose pulmonar, que era a incidência local na Etiópia em indivíduos não tratados com corticosteróides. Diferentemente do que ocorre com indivíduos portadores de RT2, que fazem uso crônico destas drogas, no mesmo país, cuja frequência de tuberculose foi de 10 a 20%<sup>12</sup>.

Sirinivasan e colaboradores estudaram 25 pacientes,

masculinos, clínica, bacteriológica e anatomopatologicamente. Dezenove pacientes foram submetidos à biópsia de pele e 10 à biópsia do nervo radial cutâneo. A função neural foi avaliada com o TMV, os nervos foram afetados na seguinte frequência: ulnar (23), fibular (16), mediano (11), facial (3), radial (2), tibial (2). Sendo que ocorreu paralisia completa ulnar (18/23) e, nos demais nervos, (15/34). O tempo de instalação da paralisia variou de um mês a mais de 10 meses. A duração não pareceu ser fator decisivo na extensão da paralisia. 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. O tratamento totalizou, em sua maioria, 10 meses. Houve recuperação satisfatória em 82,5% das neuropatias de curta duração e em 53% das neuropatias prolongadas. Nas paralisias completas em cerca de 60% dos nervos (19/33) houve recuperação. O ulnar foi o nervo mais freqüente e extensivamente lesado, e com lesões mais irreversíveis. A duração do tratamento de seis meses, foi considerada adequada e, três meses foi pouco tempo e inadequado na maioria dos casos, conforme também mostraram Naafs e colaboradores<sup>12, 13</sup>.

Lockwood e colaboradores acompanharam 44 pacientes escolhidos de 810 casos novos do ambulatório de hanseníase de Hyderabad (Índia) que preenchiem os critérios clínicos e histopatológicos para a 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. A prednisolona foi usada para tratar 63% dos pacientes, todos com neurites, com doses de 10 a 30 mg/dia (média 15 mg/dia, durante três meses. A melhora ocorreu em 8,5 meses em média; somente 50% dos pacientes apresentaram melhora da função após esteróide. Os autores consideraram que as doses de esteróides menores e o tempo de tratamento mais curto tenham levado a resultados aquém do esperado e a ausência efeitos colaterais<sup>14</sup>.

Thacker e colaboradores avaliaram 42 pacientes com reação, sem tratamento prévio com esteróides, 30 com HD, 7 com HT (2 como tipo neurítico) e cinco virchovianos. Nos 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 empregou-se 1 mg/kg/dia de prednisolona no início do tratamento. Os pacientes foram examinados pelo método neurofisiológico. Foi realizada a condução motora, 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, antes e no final do tratamento. Os autores encontraram alterações de condução motora variando de 9% no fibular, 18% no mediano, 29% no ulnar a 67% no tibial nervos considerados não afetados clinicamente. Isso demonstrou elevada sensibilidade do teste comparado aos testes clínicos de relevância para o diagnóstico das neurites sem sintomas (*neurites silenciosas*). Todos os nervos mostraram melhora após um mês e meio de tratamento, exceto os abscessos de nervo. A maioria dos nervos que pioraram a VCM ocorreu entre os pacientes com RT2, cuja dificuldade de se avaliar a terapêutica ocorre pela sua curta duração e por tender a recorrências. Os autores especularam que na RT2 não ocorreria desmielinização na intensidade observada na RT1 e por isso não apresentaram alterações de acentuadas da VCM, sugerindo uma diferença neuropatológica entre ambas as reações<sup>15</sup>.

Em revisão sobre o tratamento das reações no nervo Naafs concluiu ser a primeira semana 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 - mais ainda, estabeleceu 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<sup>16</sup>.

Roche e colaboradores em estudo retrospectivo com 297 pacientes DT, DD e DV e com RT1 sem tratamento prévio avaliaram os desfechos dos pacientes tratados com regime semipadronizado de prednisona, com a dosagem de 40 mg/dia iniciais. Para a avaliação neurológica, usaram testes musculares e sensitivos. O teste muscular (TVM) rotineiro nas mãos, pés - dorsiflexão e eversão - e oclusão ocular, foram somados e montados um escore, uma forma de avaliação usada em trabalhos anteriores<sup>12</sup>. No tratamento com prednisona foram empregados dois esquemas: a) Um grupo de pacientes recebeu 40 mg/dia, sendo reduzido 5 mg semanalmente em um período de 8 semanas; b) Em outro grupo os pacientes receberam as seguintes doses: 40, 30, 25, 20, 10 e 5 mg/dia, sendo reduzidas cada duas semanas, respectivamente até completar um total de 12 semanas. Contudo nesse grupo, 10 pacientes receberam dose entre 60-80 mg/dia; 12 pacientes 20-30 mg/dia por 12 semanas. Nos pacientes com lesão de pele, o tratamento foi mais prolongado, cerca de 17,5 semanas, por serem mais visíveis. A média das doses máximas (41,62 mg/dia) nos pacientes sem lesões de pele foi maior do que nos pacientes com lesões (40,15mg/dia) e os períodos mais curtos por apresentarem melhora clínica. O desfecho geral encontrado pelos autores foi a melhora de 117 (39%) ao TS ou TVM, 51 (17%) em ambos, 15 (5%) TVM e, 51 (17%) TS. Houve melhora em no geral em 78% dos casos (234 pacientes) e pequeno grau de recupera-

ção dois casos entre sete de lesões completas em mão e na face. Os autores concluem que pacientes com RT1 tratados com períodos mais curtos, depois de retirada a terapia continuam a piorar subclínicamente, sugerindo tratamentos mais longos. Mas não houve referência aos resultados dos pacientes tratados com doses maiores (60-80 mg/dia) de prednisona<sup>17</sup>.

Sugumaran avaliou 156 pacientes com paralisias das mãos e pés, antes do tratamento com esteróides e seguidos com o TMV e TST-SW. Esses pacientes foram tratados com prednisolona, 60 mg/dia, em pacientes com peso maior que 40 kg, e 40 mg em pacientes com peso menor que 40 kg, por 2 semanas e após iniciando a redução em ambos os regimes. Neste trabalho as dosagens, pela primeira vez, se relacionam com o peso corporal, chegando em torno de 1 mg/kg/dia no início do tratamento, conforme a tendência dos anos 90<sup>14</sup>. 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 na RT1 e RT2. Entretanto, a recuperação foi definitivamente melhor quando a duração da paralisia foi menor que três meses, semelhante aos achados de vários autores<sup>13,16</sup>, marcador temporal que se reproduz em ensaios mais recentes<sup>34</sup>. A melhora foi progressiva e máxima no final do primeiro ano, em 67% dos casos com mão em garra, 86% de polegar paralisado e 78% de pés caídos. Doze nervos tiveram recorrência da paralisia depois que pararam a terapia com esteróides. A recuperação motora foi melhor no grupo de 10-40 anos do que acima de 40 anos. O desfecho favorável encoraja esquemas de terapia com esteróides com duração e dosagens suficientemente altas<sup>18</sup>.

Wilder-Smith e colaborador estudaram a função vasomotora e a resposta simpática cutânea em 18 pacientes, com neurites, com idade entre 13 e 55 anos, 14 homens e 4 mulheres após excluir co-morbidades. O tempo da doença variou desde casos novos sem tratamento até pacientes diagnosticados há 120 meses. O tratamento foi realizado com prednisolona 40 mg/dia, reduzindo-se 5 mg cada duas semanas, sem levar em conta o peso. Foram monitorados 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. Ao repetirem-se os testes, após o tratamento, foi observado melhora discreta, ou seja, de 1,3% no TMV até 21,2% no TST-SW, e teste das respostas do RVM e RSC em 14,8% a 16,6%, respectivamente. Ainda assim, os autores sugerem que os esteróides podem ter um efeito positivo sobre a função autonômica<sup>19</sup>.

Saunderson e Haile-Mariam propuseram monitorar

o uso dos esteróides dos Programas de Prevenção de Incapacidades. Portanto, utilizaram o Grau de Incapacidades (GI) observado na data de registro dos pacientes para defini-los em *bons serviços* (quando só 5% dos pacientes apresentaram GI= 2) e *serviços lentos em diagnosticar* (quando 20% tinham GI= 2). 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 simplificados com n= 150 pacientes. Os autores avaliaram as taxas de introdução de esteróides (SSR: *steroid start rate*) entre 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. Se a SSR é ou se torna muito baixa, isso se deve à falta de alerta para este aspecto no programa de tratamento, falta de manuais e protocolos. Para a implantação efetiva de um programa de tratamento com esteróides os autores propõem controlar 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<sup>20</sup>.

Little e colaboradores acompanharam 15 pacientes DT e DV, com RT1 confirmada clínica e histologicamente, por biópsias de pele nos dias zero, sétimo, 28º e 180º. Empregou-se 30 mg/dia de prednisolona via oral, reduzindo-se no período total da pesquisa (180 dias). Foram analisadas as proteínas IFN-g, IL-12 e iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) e as células da inflamação CD3, CD4 e CD8. Na biópsia do dia zero, todos os casos com granuloma apresentavam coloração fortemente positiva para IFN-gama, IL-12 e iNOS. No sétimo dia houve pequeno efeito na celularidade, entretanto, no 28º dia, observaram-se significantes diminuições da celularidade das lesões e produção de citocinas na maioria dos pacientes. No 180º dia, só cinco pacientes DV foram biopsiados, todos com aumento dos níveis de citocinas quando comparados aos níveis dos pacientes no 28º dia. Essas observações têm as seguintes implicações: a) 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; b) os DV (MB) devem precisar de mais tempo de imunossupressão, como já constatado na literatura; c) 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)<sup>21</sup>.

O tratamento dos pacientes com lesões de nervos durante as reações foi considerado prioridade urgente de pesquisas na Hanseníase no início deste século<sup>22,23</sup>. Foram sugeridos alguns desenhos: grupos com regime de rotina de esteróides *versus* esteróides variáveis, ou seja, altas doses e períodos curtos; grupos com esterói-

des e cirurgia; e, o tratamento dos sintomas dolorosos com drogas específicas para dor neuropática<sup>22,23</sup>.

Ebenezer e colaboradores compararam tratamento cirúrgico associado à corticoterapia e corticoterapia isolada, em 39 pacientes, selecionados randomicamente, nas mesmas dosagens. Não houve diferenças estatísticas para os dois tratamentos, empregando-se os testes TST-SW e TMV num período em dois anos de seguimento. Encontraram 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, conforme mostra a literatura<sup>24</sup>.

Manandhar e colaboradores estudaram os níveis de antígenos induzidos de interferon-gamma (IFN-g), o fator de necrose tumoral alpha (TNF-a) e da interleucina-10 (IL-10), em 192 pacientes, com RT1 a menos de três meses, em tratamento com 40 mg/dia iniciais de prednisona e prednisolona. Noventa e seis pacientes com RT1 (51 DT e DD, 45 DL) e 96 sem reações; com idade variando de 8-80 anos. Foram realizadas quatro coletas de sangue: antes do tratamento; entre as segunda e quarta semanas; entre as oitava e décima segunda semanas e; entre as segunda e quarta semanas após o término do tratamento. Os pacientes de hanseníase com IB negativo mostraram IFN-g e TNF-a significativamente mais altos que os pacientes com IB positivo. Os níveis de IFN-g e TNF-a caíram intensamente nas duas primeiras semanas, com 40 mg/dia de prednisona. Quando reduzidos para 30 mg o IFN-g permaneceu baixo, mas se observou um aumento nos níveis de TNF-a 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. Os autores observaram que altos níveis de TNF-a, após 2-4 semanas de tratamento assim como com os altos valores de IL-10 antes e depois do tratamento foram associados com a falta de melhora da função neural. Os altos valores de IFN-g antes do tratamento estavam relacionados ao ganho de função motora. A recorrência dos sintomas de RT1 observada em 16 pacientes após resposta inicial com esteróide, a qual exigiu aumentar a dose do medicamento, estava associada a níveis de TNF-a e IL-10 aumentados antes e após o tratamento. Outros dezesseis pacientes apresentaram recorrência dos sintomas após dois meses de completado o tratamento, havendo associação com níveis altos de TNF-a após 2-4 semanas e de IFN-g e IL-10 após oito semanas de encerrado o tratamento. Em conclusão, os autores sugeriram que este estudo pode prover um novo método de monitorar o tratamento da neuropatia com esteróides. Entretanto, não se referem à possibilidade da dosagem de esteróide do tratamento que chamam de "padrão" não ser tão apropriada como suposto<sup>25</sup>.

Van Brakel e colaboradores em parte do estudo multicêntrico no Nepal e Bangladesh: "*Trials on prevention*

*of disabilities*" (TRIPOD), realizaram ensaio randomizado, duplo cego controlado com placebo, selecionaram 75 pacientes MB, de 15 a 50 anos que contribuíram somente com um nervo cada paciente, com perda sensitiva do ulnar ou tibial posterior há menos de seis meses. O tratamento com 40 mg/dia prednisolona inicialmente e reduzindo-se até retirar no final de quatro meses. O desfecho foi avaliado no quarto, sexto, nono e décimo segundo mês depois do início do tratamento, pelo resultado do TST-SW. Os resultados em 12 meses foram quase idênticos nos dois grupos, ou seja, o grupo tratado e o grupo placebo. Mas a função sensitiva se recuperou mais rápido nesse grupo e, o escore dos testes sensitivos não deteriorou em nenhum dos pacientes durante o tratamento com esteróides, enquanto que, entre os 34 pacientes do grupo placebo, houve piora de quatro pacientes. Outra parte do mesmo estudo TRIPOD com as características idênticas com 92 pacientes MB, sendo 40 tratados com prednisolona e 52 com placebo não foram demonstradas melhoras da função neural em 50% dos pacientes, em ambos os grupos<sup>27</sup>. Não houve evidências da prevenção de eventos reacionais no grupo tratado com prednisolona. A conclusão sinaliza que o tratamento preventivo de lesão neural com esteróides é ainda duvidosa<sup>26</sup>.

O Consenso Internacional sobre a Neuropatologia da Hanseníase recomenda doses iniciais de tratamento de 30-60 mg/dia, ou seja, 0,5 a 1 mg/kg/dia reduzindo-se lentamente, sem especificar como seria este lentamente, durante 20 semanas nas RT1. E, na reação tipo 2 recomendam doses iniciais mais elevadas de 1 mg/kg/dia ou 60mg com redução mais rápida. Além dessa recomendação sugere mais ensaios clínicos sobre o tratamento com esteróides e imunossuppressores<sup>28</sup>.

Garbino e colaboradores<sup>29</sup> selecionaram 21 pacientes (28 nervos) com neuropatia ulnar em atividade, 12 (17 nervos) com RT1 e 9 (11 nervos) com RT2, os quais foram designados aleatoriamente para os grupos, Experimental (GE) e Controle (GC) ficando, assim, distribuídos em quatro grupos: GE e GC para reação tipo 1 e GE e GC para reação tipo 2. Foram comparadas por estudos neurofisiológicos e clínicos as respostas às doses de 1 e 2 mg/kg/dia de prednisona no início do tratamento. As respostas foram dose-dependente nos pacientes acometidos pelos dois tipos de reação, mas não ocorreu diferença significativa entre doses de 1 e 2 mg/kg/dia, se introduzidas precocemente, isto é, menos de três meses do início dos sintomas. Portanto, isto sinaliza para uma dose "ideal" de início do tratamento. Na RT1 os achados reforçaram a necessidade de retirada mais lenta e tratamento mais prolongado indicado na literatura<sup>11,12,13,14,16,17,18,25</sup>. Foi também demonstrada a efetividade dos períodos curtos, ou seja, de uma semana, na RT2 com doses elevadas, chegando-se a 0.5 mg/kg/dia no final do primeiro mês, em uma redução rápida. Nesse

momento em 6/9 pacientes utilizou-se da talidomida, nas doses de 200 a 300 mg/dia, e usada em doses de manutenção 100 a 200 mg/dia para recidivas, tentando-se assim evitar novos aumentos da dose do esteróide. Com este novo regime de tratamento da RT2 não foram observados efeitos adversos nos pacientes com RT2, mesmo com dose inicial maior (2mg/kg/dia) encontradas nos pacientes com RT1 nessa mesma dosagem<sup>29</sup>.

Capadia e colaboradores estudaram o efeito do tratamento com esteróide juntamente com PQT em uma coorte de 365 pacientes com duração de 18 meses. As dosagens de esteróides foram de 40 mg e apresentaram resultados nada diferentes aos descritos na literatura com estas doses. Compararam-se os métodos clínicos aos neurofisiológicos mostrando-se a primazia destes sobre os clínicos. Os autores concluíram que o tratamento foi efetivo em manter a função motora, mas não para manter a sensitiva, tanto aos testes clínicos quanto neurofisiológicos. Em nenhum momento os autores suspeitaram de insuficiência da dosagem do medicamento e não discutiram esta hipótese<sup>30</sup>.

O Ministério da Saúde brasileiro<sup>31</sup> em 2010, já recomenda administrar-se inicialmente 1 a 1,5mg/Kg/dia na RT1 e reduzi-lo conforme a melhora clínica. Para a RT 2 recomenda iniciar com as mesmas doses e reduzir mais rapidamente, ou seja, 10mg a cada 15 dias. Porém, ressalta que a dose inicial de 1mg/Kg/dia produz efeitos desejados na maioria dos pacientes<sup>29,31</sup>.

Certo contingente de pacientes com RT2 recidivantes que apresentam contra-indicações formais de esteróides, na diabetes, infecções crônicas, distúrbios cardiovasculares severos e em pacientes com RT2 dependentes de esteróides as alternativas são menores. Novos regimes de corticoterapia, mais curtos e mais monitorados, como a pulsoterapia com esteróides e mesmo outras drogas imunossupressoras para o controle das reações como: azathioprina, ciclosporina e methotrexate, estão sendo testadas<sup>32,33,34,35</sup>.

#### **4. EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA COM ESTERÓIDES**

Theophilus considerou o mais importante e comum efeito da terapia com esteróides a dependência a esta droga principalmente entre os virchovianos com RT2. Refere como conseqüências do uso inadequado: a face em lua, edema generalizado - retenção de sódio - osteoporose, aumento da excreção de cálcio e potássio, demora da cicatrização dos tecidos e disseminação de focos infecciosos. Também referiu um caso de morte por hipofunção da adrenal em seu grupo de pacientes<sup>36</sup>.

Lombardi e colaboradores descreveram o caso clínico de uma paciente do sexo feminino, de 36 anos, virchoviana, com dose diária variada de prednisolona por 10 anos, que desenvolveu paraplegia aguda por colapso de T11 e T12 e cifose patológica<sup>37</sup>.

Bernardin e Thomas 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 especificar o que seja esta última<sup>38</sup>.

Sugumaran reportou-se a 830 pacientes – 581 com RT1 e 249 RT2 – usando doses iniciais de 40-60 mg/dia e, ocasionalmente, 120 mg/dia por 2-3 dias. 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 na RT2. 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 desses 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. Tuberculose pulmonar foi verificada em 1,2% dos pacientes (0,5% com RT1 e 2,8% RT2) e três pacientes morreram. Ocorreu osteoporose em 0,34% dos pacientes com RT1 e em 4,4% dos casos de RT2. Os autores concluíram que os efeitos adversos predominaram nos pacientes com RT2 pelo tratamento mais longo que nas RT1, ou seja, 92% precisaram de esteróides por seis ou mais meses, enquanto que somente 45% entre os pacientes com RT1.

No estudo TRIPOD, os autores classificaram em *efeitos menores* e *maiores*<sup>33</sup>. Foram considerados *menores*: fâcias de lua, infecções virais, acne e, epigastralgia. E, *efeitos maiores*: psicose, úlcera péptica, glaucoma, cataratas, diabetes e hipertensão. 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 ( $p=0,004$ ). 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<sup>33</sup>.

Quando foram empregadas doses mais altas e o uso por tempo mais longo<sup>12,29,36,37,39</sup> ocorreram os efeitos adversos de maior gravidade e em freqüências mais elevadas que os trabalhos com dosagens menores<sup>1,19,23,26,27,29,40</sup>.

#### **AGRADECIMENTO**

Ao Prof. Dr. Dejair Caitano Nascimento que pela sua leitura inteligente e erudita nos ofereceu inestimável apoio acadêmico na elaboração final desse texto.

## REFERÊNCIAS:

- 1 Rose P, Waters MFR. Reversal reaction in leprosy and their management. *Lepr Rev* 1991; 62:113-1.
- 2 Saunderson P. The epidemiology of reactions and nerve damage. Workshop proceedings: Leprosy research at the new millennium; Paris. *Lepr Rev* 2000 Dec.; 71 Suppl:S106-10.
- 3 Lienhardt C, Fine PEM. Type I reaction, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation? *Lepr Rev* 1994; 65:9-33.
- 4 Van Brakel WH, Khawar IB. Nerve damage in leprosy: an epidemiological and clinical study – Part 2: Results of steroid treatment. *Lepr Rev* 1996; 67: 104-18.
- 5 Selvaraj G, Prabakar N, Muliyl J, Martin G. Incidence of disabilities among multi-bacillary cases after initiation of multidrug therapy and factors associated with the risk of developing disabilities. *Indian j Lepr* 1998; 71 (5):11-6.
- 6 Carvalho MLR, Araújo MG, Guedes ACM, Patrus AO. Reação tipo 1 na hanseníase borderline tuberculóide durante a poliquimioterapia: época de aparecimento e nervos acometidos. *An Bras Dermatol* 1995; 70(3):205-8.
- 7 Nery JAC, Vieira LMM, De Mattos HJ, Gallo ME, Sarno EN. Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1998 Nov.-Dec.; 40(6):363-70.
- 8 Pimentel MIF, Borges E, Sarno EN, Nery JAC, Gonçalves RR. O exame neurológico inicial na hanseníase multibacilar: correlação entre a presença de nervos afetados com incapacidades presentes no diagnóstico e com a ocorrência de neurites francas. *An Bras Dermatol* 2003; 78(5):561-8.
- 9 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o controle da hanseníase. Brasília; 2002. (Cadernos de Atenção Básica n. 10, Série A: Normas e Manuais Técnicos, n 111). 89p.
- 10 Garbino JA, Nery JA, Virmond M, Stump PRNA, Baccarelli R, Marques Jr W. Hanseníase: Diagnóstico e Tratamento da Neuropatia. Projeto Diretrizes AMB/CFM – 2004 Disponível em: <http://www.amb.org.br>
- 11 Naafs B, Pearson JMH, Baar AJM. A follow-up study of nerve lesions in leprosy during and after reaction using motor nerve conduction velocity. *Int J Lepr* 1976; 44:188-97.
- 12 Naafs B, Pearson JMH, Wheate HW. Reversal Reaction: The prevention of Permanent Nerve Damage Comparison of Short and Long-Term Steroid Treatment. *Int J Lep* 1979; 47(1):7-12.
- 13 Sirinivasan H, Rao KS, Shanmugam N. Steroid therapy in recent “quiet nerve paralysis” in leprosy. *Lepr in India* 1982; 54(3):412-9.
- 14 Lockwood DNJ, Vinayakumar S, Stanley JNA, McAdam KPWJ, Colston MJ. Clinical features and outcome of reversal (type 1) reactions in Hyderabad, India. *Inter J Lepr* 1993; 61(1):8-15.
- 15 Thacker AK, Chandra S, Mukhija RD, Sarkari NB. Electro-physiological evaluation of nerves during reactions in leprosy. *J Neurol*. 1996; (243):530-35.
- 16 Naafs B. Treatment of Reactions and Nerve Damage. *Int J Lepr*. 1996; 64 (4) S 21-8.
- 17 Roche PW, Theuvenet J, LE Master J W, Butlin C R. Contribution of Type 1 Reaction to sensory and motor function loss in borderline leprosy patients and the efficacy of treatment with Prednisone. *Int J Lepr*. 1998; 66 (3):340-7.
- 18 Sugumaran ST. Steroid therapy for paralytic deformities in leprosy. *Inter J Lepr* 1997; 65(3):337-44.
- 19 Wilder-Smith A, Wilder-Smith E. Effect of Steroid Therapy on Parameters of Peripheral Autonomic Dysfunction in Leprosy Patients with Acute Neuritis. *Inter J Lepr* 1997; 65(1):20-7.
- 20 Saunderson P, Haile-Mariam N. Monitoring steroid use in a field program: possible process indicators. *Inter J Lepr* 1997; 65 (2):217:23.
- 21 Little D, Kanolkar-Young S, Coulthart A, Suneetha S, Lockwood DNJ. Immunohistochemical analysis of cellular infiltrate and Gamma Interferon, Interleukin-12, and Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in leprosy Type 1 (Reversal) Reactions before and during Prednisolone treatment. *Infect Immun* 2001; 69(5): 3413-7.
- 22 Van Brakel WH. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. Workshop proceedings: leprosy research at the new millennium. *Lepr Rev* 2000 Dec.;71 Suppl:S146-53.
- 23 Lockwood DNJ. Steroids in leprosy Type 1 (reversal) reactions: mechanisms of action and effectiveness. Workshop proceedings: Leprosy research at the new millennium; *Lepr Rev* 2000 Dec.; 71 Suppl: S111-4.
- 24 Ebenezer M, Andrew P, Solomon S. Comparative trial of steroids and surgical intervention in the management of ulnar neuritis. *Inter J Lepr* 1996; 64(3):282:6.
- 25 Manandhar R, Shrestha N, Butlin CR, Roche PW. High levels of inflammatory cytokines are associated with poor clinical response to steroid treatment and recurrent episodes of type 1 reactions in leprosy. *Cin Exp Immunol* 2002; 128:333-8.
- 26 Van Brakel WH, Anderson AM, Withington SG, Croft RP, Nichols PG, Richardus JH et al. The prognostic importance of detecting mild sensory impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 2). *Lepr Rev* 2003; 74:300-10.
- 27 Richardus JH, Withington SG, Anderson AM, Croft RP, Nicholls PG, Van Brakel WH et al. Treatment with corticosteroids of long-standing nerve function impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 3). *Lepr Rev* 2003; 74:311-8.
- 28 Van Brakel WH, Saunderson P, Shetty V, Brandsma JW, Jellema R et al. International workshop on neuropathology in leprosy – consensus report. *Lepr Rev* 2007; 78 (4): 416-33.
- 29 Garbino JA, Virmond M, Ura S, Salgado MH, Naafs B. A randomized clinical trial of oral steroids for ulnar neuropathy in type 1 and type 2 leprosy reactions. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 2008; 66(4):861-7.
- 30 Capadia GD, Shetty VP, Khambati FA, Ghate SD. Effect of Corticosteroid Usage Combined With Multidrug Therapy on Nerve Damage Assessed Using Nerve Conduction Studies: A Prospective Cohort Study of 365 Untreated Multibacillary Leprosy Patients. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2010 ; 27(1):38-47



- 31 Grossi, MAF e cols. Orientações para uso: Corticosteroides em Hanseníase. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde do Brasil, Brasília, 2010, p.51
- 32 Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC, Sharma A. Pulse dexamethason, oral steroids and azathioprine in the management of erythema nodosum. *Lepr. Rev.* 2003 ;74: 171-4
- 33 Marlowe SNS, Hawsworth RA, Butlin CR, Nichols PG, Lockwood DNJ. Clinical outcomes in a randomized controlled study comparing azathioprine and prednisolone versus prednisolone alone in the treatment of severe leprosy type 1 reactions in Nepal. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2004; 98 (10):602-9.
- 34 De Sena CB , Salgado CG,Tavares CM, Da Cruz CA, Xavier MB, Do Nascimento JL. Cyclosporine a treatment of leprosy patients with chronic neuritis is associated with pain control and reduction in antibodies against nerve growth factor. *Lep Rev.* 2006;77(2):121-9.
- 35 Biosca G, Casallo S, Lopez-Velez R. Methotrexate treatment for type 1 (reversal) leprosy reactions. *Clin Infect Dis.* 2007;45(1):7-9.
- 36 Theophilus S. Treatment with thalidomide in steroid dependency and neuritis. *Leprosy in India.* 1980; 52(3):423-8.
- 37 Lombardi V, Di Giovanni T, Zizza F. Acute collapse of thoracic vertebral bodies after long-term steroid treatment in leprosy. *Surg Neurol* 1982; 17:293-4.
- 38 Bernardin R, Thomas B. Surgery for neuritis in leprosy: indications for and results of different types of procedures. *Lep Rev* 1997; 68:147-54.
- 39 Sugumaran ST. Leprosy reactions – complications of steroid therapy. *Inter J Lepr* 1998; 66(1):10-5.
- 40 Richardus JH, Withington SG, Anderson AM, Croft RP, Nicholls PG, Van Brakel WH et al. Adverse events of standardized regimens of corticosteroids of prophylaxis and treatment of nerve function impairment in leprosy: results from the 'TRIPOD' trials. *Lep Rev* 2003<sup>b</sup>; 74:319-27.

