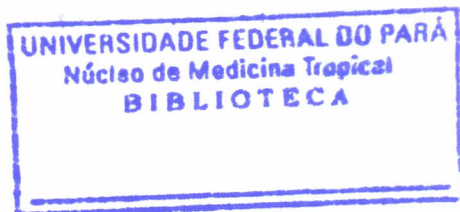


MARIA DO SOCORRO MARQUES AZEVEDO

CICLOSPORINA A NO ARITEMA NODOSO HANSÊNICO COM
MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS — AVALIAÇÃO CLÍNICA,
LABORATORIAL E HISTOPATOLÓGICA

BELEM
2003

MARIA DO SOCORRO MARQUES AZEVEDO



**CICLOSPORINA A NO ERITEMA NODOSO HANSÊNICO COM
MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS – AVALIAÇÃO CLÍNICA,
LABORATORIAL E HISTOPATOLÓGICA**

**BELÉM
2003**

MARIA DO SOCORRO MARQUES AZEVEDO



**CICLOSPORINA A NO ERITEMA NODOSO HANSÊNICO COM MANIFESTAÇÕES
SISTÊMICAS – AVALIAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E HISTOPATOLÓGICA**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado
do Núcleo de Medicina Tropical - Universidade
Federal do Pará, como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre em Clínica das
Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Arival Cardoso de Brito.

BELÉM
2003

G16.998
A994c
DIS

MARIA DO SOCORRO MARQUES AZEVEDO

CICLOSPORINA A NO ERITEMA NODOSO HANSÊNICO COM MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS – AVALIAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E HISTOPATOLÓGICA.

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado do Núcleo de Medicina Tropical – Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Clínica das Doenças Tropicais. Examinada pela comissão formada pelos professores:

Orientador:

Prof. Dr. Arival Cardoso de Brito
Departamento de Patologia Tropical – UFPA

Prof. Dr. Manoel B. de Rezende
Núcleo de Medicina Tropical – UFPA

Prof. Dr. José Luis Vieira
Núcleo de Medicina Tropical – UFPA

Prof. Dr. José Luiz M. do Nascimento –
Departamento de Fisiologia - UFPA

Suplente:

Prof. Dr. Cláudio Salgado - UEPA

Belém, 28 de janeiro de 2003.

Aos meus pais e ao meu marido, com muito carinho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo em minha vida.

A todos que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste estudo e em especial:

Aos pacientes, voluntários indispensáveis nesta pesquisa;

Ao Ministério da Saúde pelo fornecimento da medicação utilizada no estudo;

Ao meu marido, Kléber, pelo carinho e pela constante cooperação e incentivo durante todas as etapas deste trabalho;

Ao Dr. Arival de Brito, por sua orientação e pelo aconselhamento sempre criterioso e amigável, o que seguramente foi de grande valor em todas as fases deste estudo;

Aos queridos primos Augusto e Cristina, pela indispensável assistência na elaboração gráfica;

Ao prof. Mário Miranda, pelo auxílio com os exames histopatológicos, juntamente com o Dr. Arival e ainda, por sua gentil e contínua disponibilidade em transmitir seus conhecimentos;

Ao Dr. Cláudio Salgado que colaborou desde o princípio, e incondicionalmente, nos auxiliou na obtenção da medicação e também com as microfotografias das lâminas;

Às enfermeiras Assunção e Arlete pelo apoio indispensável durante o curso deste projeto;

A Dra. Marília Brasil, pelo fornecimento das primeiras referências bibliográficas e na seleção de alguns pacientes;

A Dra. Nazaré Macedo Silva, pela ajuda na seleção dos casos;

A Sr^a Eliete pelo indispensável auxílio na preparação das lâminas dos exames histopatológicos.

*"Pode o homem tornar-se culto pela
cultura dos outros; mas só
se torna sábio pelas próprias
experiências".*

Mansour Chalita

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 ASPECTOS GERAIS DA HANSENÍASE.....	13
1.1.1 Conceito.....	13
1.1.2 Etiologia.....	13
1.1.3 Epidemiologia.....	14
1.1.4 Patogenia.....	16
1.1.5 Classificação.....	16
1.1.6 Aspectos clínicos.....	18
1.1.7 Aspectos imunológicos.....	20
1.1.8 Tratamento.....	22
1.2 REAÇÕES HANSÊNICAS.....	24
1.2.1 Classificação.....	25
1.2.2 Reação reversa.....	26
1.2.3 Tratamento da RR.....	28
1.2.4 Eritema nodoso hansênico.....	29
1.2.5 Histopatologia do ENH.....	32
1.2.6 Imunopatogenia do ENH.....	33
1.2.7 Tratamento do ENH.....	35
2 JUSTIFICATIVA.....	43
3 OBJETIVOS.....	43

3.1 GERAL.....	43
3.2 ESPECÍFICOS.....	43
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	44
4.1 POPULAÇÃO ESTUDADA.....	44
4.1.1 Critérios de inclusão.....	44
4.2 CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES.....	44
4.3 ESQUEMA TERAPAPÊUTICO.....	45
4.4 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E LABORATORIAL.....	46
4.5 COLETA DE MATERIAL.....	47
4.6 DOCUMENTAÇÃO ICONOGRÁFICA.....	47
5 RESULTADOS.....	49
6 DISCUSSÃO.....	61
7 CONCLUSÃO.....	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
ANEXO.....	88

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mapa das Taxas de detecção da hanseníase em 2001.....	14
Figura 2: Mapa das Taxas de prevalência da hanseníase em 2002.....	15
Figura 3: Situação atual da hanseníase (casos novos detectados) 2002.....	15
Figura 4: Esquema terapêutico para paciente paucibacilar.....	23
Figura 5: Esquema terapêutico para paciente multibacilar.....	23
Figura 6: Fórmula estrutural da ciclosporina A.....	39
Figura 7: Mecanismo de ação molecular (esquema representativo).....	39
Figura 8: Gráfico da evolução sintomatológica dos pacientes.....	54
Figura 9: Fotografia de paciente com eritema nodoso hansênico (caso 6) antes do tratamento com ciclosporina A.....	55
Figura 10: Fotografia de paciente da figura 9, após tratamento com ciclosporina A.....	55
Figura 11: Fotomicrografia do quadro histológico de dermatite granulomatosa do paciente da figura 9 antes do tratamento com ciclosporina A.....	56
Figura 12: Fotomicrografia do quadro histológico de dermatite perivascular superficial e profunda do paciente da figura 9, após tratamento com ciclosporina A.....	56
Figura 13: Fotografia de paciente com eritema nodoso hansênico (caso 10) antes do tratamento com ciclosporina A.....	57
Figura 14: Fotografia de paciente da figura 13, após tratamento com ciclosporina A....	57
Figura 15: Fotomicrografia do quadro histológico de dermatite nodular do paciente da figura 13 antes do tratamento com ciclosporina A.....	58
Figura 16: Fotomicrografia do quadro histológico de paniculite septal do paciente da figura 13, após tratamento com ciclosporina A.....	58
Figura 17: Fotografia de paciente com eritema nodoso hansênico (caso 1) antes do tratamento com ciclosporina A.....	59
Figura 18: Fotografia de paciente da figura 17, após tratamento com ciclosporina	59

Figura 19: Fotomicrografia do quadro histológico de dermatite granulomatosa do paciente da figura 17 antes do tratamento com ciclosporina A60

Figura 20: Fotomicrografia do quadro histológico de dermatite fibrosante do paciente da figura 17, após tratamento com ciclosporina A.....60

RESUMO

O ENH é séria intercorrência aguda ou subaguda que acomete pacientes das formas dimorfa-virchowiana e virchowiana da classificação de Ridley e Jopling. Neste estudo, foi utilizada uma droga imunorreguladora, a ciclosporina A, com o propósito de avaliar a eficácia nesta reação, cujo tratamento depende de medicamentos como a talidomida, que tem contra-indicações formais e corticóides, que provocam dependência, entre outros danos. Foram selecionados dez doentes de ENH com sintomas sistêmicos; todos haviam passado por vários episódios desta reação e faziam uso contínuo e prolongado de prednisona em doses elevadas e ocasionalmente, de talidomida. Os pacientes tomaram ciclosporina A em doses de 3-5 mg/kg/dia durante um período de 90 dias. Realizaram exames laboratoriais nos dias zero, 15º e 60º de uso da ciclosporina A e também o histopatológico das lesões de ENH (antes do tratamento e com 60 dias). Os exames laboratoriais solicitados foram: hemograma e leucograma; TGO; TGP; uréia e creatinina. Detectou-se leucocitose em graus entre moderado e elevado em 70% dos casos, mas evoluiu para leucocitose leve até o término do acompanhamento na mesma percentagem dos doentes. O exame bioquímico não mostrou alterações significantes, com exceção da elevação da TGO em um caso, da TGP em outro, além de dois pacientes que mostraram aumento da uréia e creatinina, mas que posteriormente, normalizaram sem precisar de medidas adicionais. Os achados histológicos encontrados no primeiro exame foram representados em 40% dos doentes, por dermatite granulomatosa e em 30%, por dermatite nodular. Na segunda análise, houve mudança para dermatite perivascular superficial e profunda em 50% dos casos e para paniculite septal em 20%; isto denota melhora histológica compatível com a melhora dos sintomas verificada nos primeiros quinze dias de terapêutica. A ação da ciclosporina A se revelou benéfica, principalmente na sintomatologia sistêmica, com exceção dos casos que se acompanhavam de neurite; desta forma, a ciclosporina A pode ser uma opção para a melhoria clínica das reações hansênicas tipo II.

ABSTRACT

The ENL is a severe and acute interference that attacks patients of lepromatous and borderline lepromatous leprosy forms from Ridley and Jopling classification. In this study, the immunomodulator drug cyclosporine A was used to evaluate its effectiveness in ENL reaction, whose treatment is based on the use of drugs as thalidomide that has several restrictions and that induce dependence among other damages. Ten ENL patients with systemic manifestations and more than two reactions episodes were chosen. These patients had taken high doses of corticosteroids during years and eight of them, took thalidomide more than three times too. All patients were followed clinically for 90 days and took 3-5 mg/kg/daily, besides they accomplish laboratory exams in the zero day, 15th and 60th of use cyclosporine A and made also histopathologic exams (before and 60 days after cyclosporine A). It was requested the next laboratory exams: blood-count; leuko-count; TGO; TGP; urea and creatinine. Among laboratory exams changes, there was leucocytosis in 70% of patients that was reduced until the end of follow up in the same percentage. Biochemical exams didn't show significance disturb, except for the increase of TGO in one patient and of TGP in another, besides two cases who showed increase of urea and creatinine, but later on, they were better without any additional assistance. In 40 % of patients, the first's histopathologic exams, alterations were represented for granulomatosis dermatitis and in 30% of sick ones, for nodular dermatitis. In second exams, there was change to superficial and deep infiltration in the blood vessel walls, in 50 % of cases; septal panniculitis in 20 %. It denotes histological improvement verified in the first fifteen days of therapy. The cyclosporine A action was specially useful in systemic symptoms, except in the cases who had neuritis. Then, cyclosporine A can be an alternative for clinical improvement to leprosy reaction type II.

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPÉCTOS GERAIS DA HANSENÍASE

1.1.1 Conceito

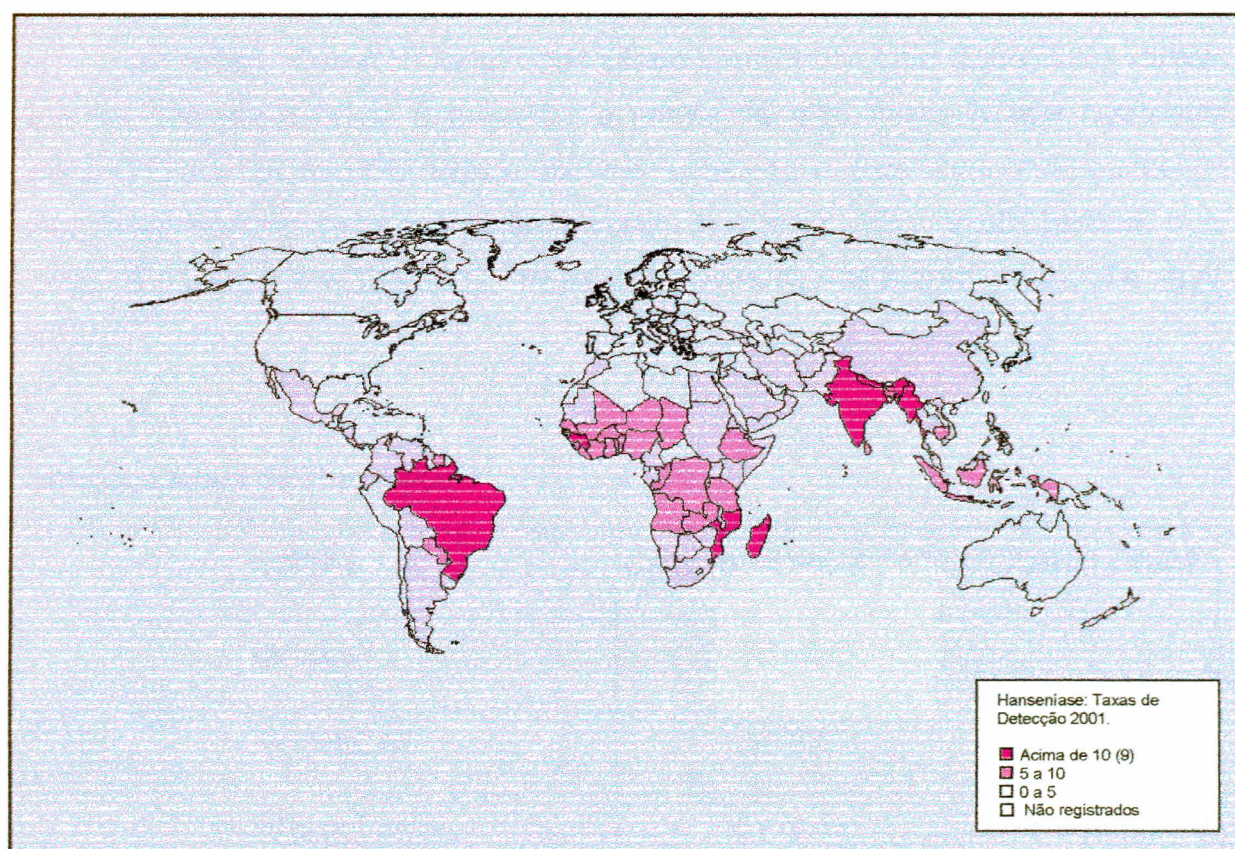
A hanseníase é doença infecto-contagiosa crônica com potencial incapacitante, causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae* e encontrada apenas no homem. É transmitida por contágio interpessoal e caracteriza-se pela presença de sintomas e sinais clínicos, dermatológicos, neurológicos e também reumatológicos; estas manifestações estão relacionadas à resistência imunológica do indivíduo perante o agente causador e variam de acordo com as diferentes formas clínicas em que pode se apresentar esta enfermidade (WHO 1998; CASAL 1999; MINISTÉRIO DA SAÚDE 2001).

1.1.2 Etiologia

O *M. leprae* ou bacilo de Hansen, como também é denominado, multiplica – se lentamente (a intervalos de 11 a 16 dias), sendo capaz de permanecer viável por **cerca de 36 horas no meio ambiente** ou até nove dias à temperatura de 36,7°C e cerca de 77 % de umidade. O homem é o reservatório primário e a transmissão da doença ocorre mediante o convívio com pacientes bacilíferos; as fontes de contágio são o trato respiratório, através da eliminação de secreções contaminadas (gotículas salivares, espirros, tosse) e também provenientes da mucosa nasal e de lesões cutâneas ou ainda por solução de continuidade cutânea (ulcerações ou traumas cutâneos) . O período de incubação é entre 2 e 5 anos, mas pode ser mais longo e chegar a 20 anos (TALHARI & NEVES, 1997; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

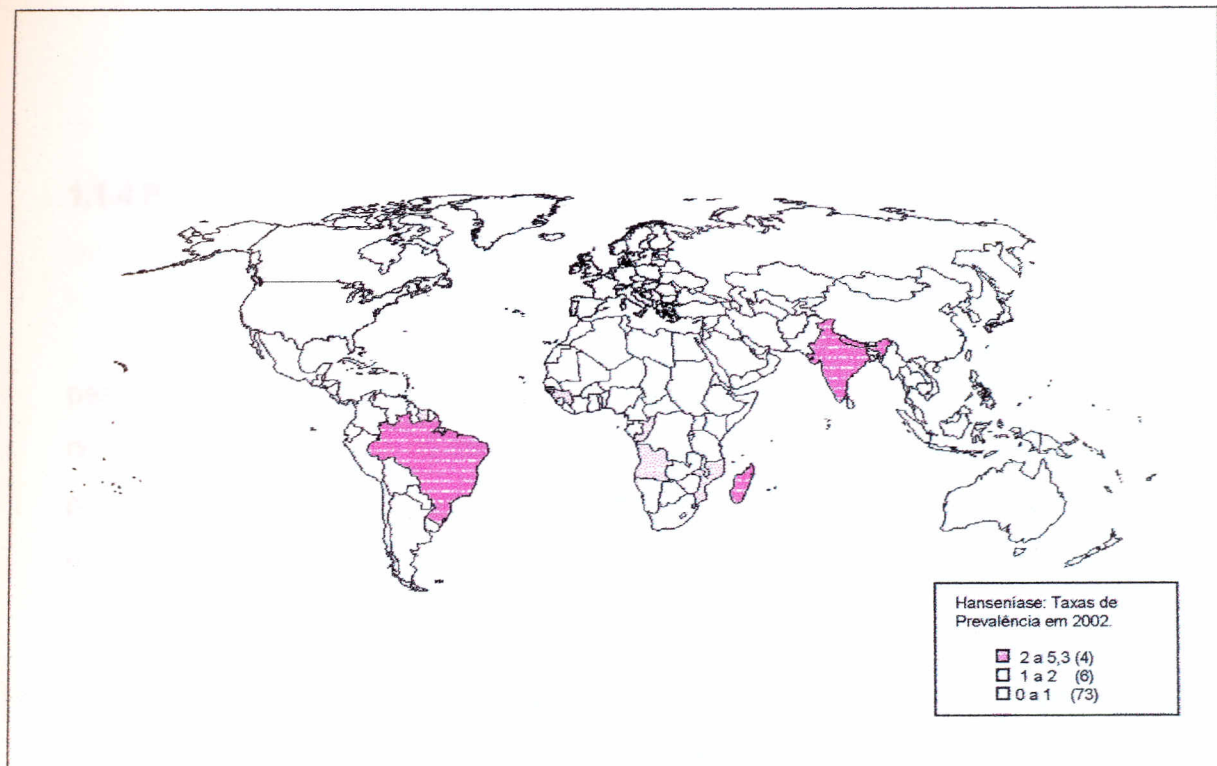
1.1.3 Epidemiologia

A hanseníase tem distribuição mundial, incide principalmente nos países de climas tropical e subtropical (figs. 1 e 2). Apesar de antiga, esta doença ainda hoje, é um dos sérios problemas de saúde pública. Em 1991, uma resolução decidida em Assembléia da Organização Mundial de Saúde (OMS) aprovou a eliminação global da hanseníase até o ano 2000; definida como a redução da prevalência a um caso ou menos por 10.000 habitantes, o que não foi alcançado. As perspectivas atuais são para a eliminação até 2005, embora se reconheça que isso não será possível em alguns países devido à complexidade que envolve o problema (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002).



Fonte: Organização Mundial de Saúde 2002

Fig. 1



Fonte: Organização Mundial de Saúde 2002

Fig. 2

No Brasil, a ocorrência de hanseníase é endêmica com distribuição variada nas regiões; registrou-se a prevalência média de 4,68 casos/10.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1999), isto tem colocado o país como o segundo do mundo em número de casos registrados (fig. 3), (WHO 2000; VISSCHEDIJK et al 2000; BECHELLI & FOSS 2002; PEREIRA & MAGALHÃES 2002; GAZETA et al, 2002).

Situação Atual da Hanseníase

LOCAL	CASOS NOVOS DETECTADOS - 2001
MUNDO	763.317
AMÉRICAS	42.830
BRASIL	41.070
PARÁ	5.396

Fonte: Ministério da Saúde 2002

Fig.3

1.1.4 Patogenia

Apesar do *M. leprae* ser considerado de alta infectividade, a maioria das pessoas expostas ao mesmo desenvolvem resposta imune eficaz, que impede o crescimento bacteriano ou mantém a infecção em estágio subclínico. Isto ocorre, por causa da baixa patogenicidade do bacilo, em função de características próprias e da relação que mantém com o hospedeiro (ROTBERG 1937; RABELLO 1938).

Após os bacilos de Hansen invadirem o organismo vão para os gânglios linfáticos, onde se iniciará uma "luta" entre os mesmos e o sistema imunológico. Na maioria dos indivíduos infectados, o organismo vence, ocorre cura espontânea e nenhuma manifestação da doença é observada; porém, em outras pessoas haverá passagem destas bactérias para o sangue e posterior disseminação para pele, nervos e/ou vísceras. Assim, a infecção poderá progredir, e mais comumente, desenvolver a forma indeterminada (HI). Nesta fase pode ocorrer auto-resolução ou evolução para a forma tuberculóide (HT) que está associada à maior imunidade do indivíduo ou para a forma virchowiana (HV) de menor imunidade. Há ainda, uma intermediária denominada dimorfa (HD) (ROTBERG 1937; RABELLO 1938; RIDLEY & JOPLING 1962; COLSTON 1993; BRITTON 1993).

1.1.5 Classificação

Existem várias classificações para a hanseníase, entre elas, a estabelecida no VI Congresso Internacional de Hansenologia, realizado em Madri (1953), adotada nos serviços de saúde pública do Brasil, a qual divide a doença nas formas polares: HT e HV e nos grupos: HI e HD.

Ridley & Jopling (1966), Ridley & Waters (1969) estabeleceram uma classificação baseada em aspectos clínico-evolutivo, imunológico, baciloscópico e histológico. A então denominada classificação espectral divide os doentes em: HT, HD tuberculóide (HDT), HD dimorfo (HDD), HD virchowiano (HDV) e HV.

Com a introdução da poliquimioterapia (PQT), algumas mudanças na terminologia foram necessárias, com a finalidade de utilizar um método sistemático que agrupasse os pacientes para o tratamento. Essa adaptação foi realizada pelo comitê da Organização Mundial de Saúde (OMS 1982), o qual classificou a hanseníase adotando como critério básico, a baciloscopia, dividindo clinicamente os doentes em paucibacilares (PB): HI e HT e multibacilares (MB): HD e HV.

O índice baciloscópico (IB) de Ridley (1971) avalia a densidade de bacilos vivos e mortos nos esfregaços da linfa de lesões cutâneas coradas pelo método de Ziehl-Neelsen. O sistema mais completo é a escala logarítmica de Ridley, que é baseada no número de bacilos vistos em um campo microscópico médio, pela objetiva de imersão em óleo (2mm):

6+ acima de 1000 bacilos/campo médio

5+ 100-1000 bacilos/campo médio

4+ 10-100 bacilos/campo médio

3+ 1-10 bacilos/campo médio

2+ 1-10 bacilos/10 campos

1+ 1-10 bacilos/100 campos

0 - nenhum bacilo/100 campos

Para avaliar melhor a resposta terapêutica é importante o estudo da morfologia dos bacilos, já que doentes HV demoram mostrar diminuição do IB e tanto bacilos vivos quanto os mortos são computados. Ao se classificar os bacilos em sólidos ou vivos e fragmentados ou mortos, surgiu então o índice morfológico, que é o percentual de bacilos vivos, que rapidamente diminui com a boa terapêutica (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1994; MARCHESE et al 1997).

1.1.6 Aspectos clínicos

As manifestações clínicas da hanseníase ocorrem preferencialmente, pelo comprometimento neural e/ou cutâneo. Na forma clínica inicial, HI, a doença se manifesta pelo aparecimento de manchas e/ou áreas circunscritas com distúrbios da sensibilidade, vasomotores e da sudorese. Em geral, o aspecto e o número das lesões podem sugerir a evolução que o paciente terá. Assim, se o número de lesões for pequeno com considerável alteração sensitiva é possível que o indivíduo tenha imunidade à doença e irá curar-se espontaneamente ou evoluir para a forma HT. Se ocorrer o contrário, ou seja, se houver grande número de lesões com distúrbios de sensibilidade não tão intensos, provavelmente a imunidade é baixa e deverá evoluir, se não for tratado, para o grupo HD ou para a forma HV (MADRI 1953; JOPLING 1983; SAMPAIO & RIVITTI 2000).

A forma HT caracteriza-se por lesões tipo máculas, manchas ou placas bem delimitadas, acastanhadas, de contornos regulares ou irregulares, desenvolvendo micropápulas em pele normal ou sobre manchas do grupo HI conferindo aspecto de lesões circinadas, anulares ou com outras configurações. As lesões são geralmente únicas ou em pequeno número, com distúrbios sensitivos, vasomotores e da sudorese bem acentuados. O comprometimento neural periférico é característico com espessamento nervoso comumente bilateral com correspondente atrofia muscular e até, mal perfurante plantar (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2001).

Denomina-se HT infantil a uma variedade encontrada particularmente em crianças em idade entre um e quatro anos. Essas lesões localizam-se preferencialmente nas áreas expostas dos membros superiores e face; tendem à cura espontânea (GEARY & KLENERMARE 1987; BECHELLI & CURBAN 1988).

O grupo HD surge em indivíduos inicialmente HI com imunidade superior aos pacientes com HV e inferior aos HT. Assim, esses doentes podem apresentar

simultaneamente lesões características de HT e de HV (RIDLEY & WATERS 1969; MINISTÉRIO DA SAÚDE 2001).

Na maioria dos casos, a forma HV representa a evolução do grupo HI não tratado, em pacientes que não possuem imunidade ao *M. leprae*. Com o tempo, as manchas iniciais tornam-se infiltradas, eritematosas, acastanhadas e com limites imprecisos, isso pode conferir ao doente, o aspecto de *fácies leonina*. Surgem lesões polimorfas, como pápulas, tubérculos, nódulos (denominados de lepromas), além de placas infiltradas. Outras manifestações são o edema, infiltração perianexial levando à alopecia e à anidrose. A perda de cílios e supercílios (madarose) é característica de indivíduos com HV (BECHELLI et al 1994). Anestesia ou paralisia das regiões inervadas por troncos nervosos atingidos, pode levar ao aparecimento de lesões ulceradas, além do acometimento visual que mais freqüentemente afeta pacientes MB (COURTRIGHT 1991).

A hanseníase é uma doença sistêmica e como tal, sua sintomatologia não está unicamente limitada aos danos cutâneo e neural. O envolvimento de vários órgãos se traduz por sinais clínicos variados, de acordo com o grau de comprometimento e a forma clínica dessa doença. O envolvimento das vísceras diretamente pela infecção provoca sérias complicações, principalmente nos testículos e laringe; no restante, é um processo menos intenso do que o observado na pele e nervos. Porém, as vísceras podem estar bem afetadas durante o episódio reacional tipo II (NERY 1995; FLEURY 1997).

Aos exames clínicos, pacientes com hanseníase que evoluem com sintomatologia sistêmica, podem apresentar linfadenomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, periostite e rarefações ósseas, principalmente nas mãos e pés, podendo ocorrer atrofia e absorção óssea, déficit da irrigação sangüínea levando ao quadro de vasculite e entre outras manifestações, ao "fenômeno de Lúcio" (COMPA et al 1981; SAOJI & SALODKAR 2001).

1.1.7 Aspectos imunológicos

Rotberg (1937), denominou a presença de imunidade natural à hanseníase de “Fator N”, que seria de origem genética e estaria presente em pessoas sãs ou capazes de desenvolver as chamadas “formas alérgicas”. Em contraste, indivíduos que não possuísem tal fator, pertenceriam à população que desenvolveria as denominadas “formas anérgicas”. Azulay & Convit (1947), estabeleceram a chamada “reatividade defensiva constitucional” (RDC) como potencialidade inata de defesa contra o *M. leprae* e seria maior em indivíduos que contraem a infecção e a mantêm na forma subclínica.

A maioria da população é resistente à infecção pelo *M. leprae*. Esta imunidade pode ser avaliada pela reação de Mitsuda, que consiste na injeção intradérmica de uma suspensão de bacilos mortos pelo calor. Quando positiva, indica certo grau de imunidade à infecção e esse resultado está presente na maioria da população adulta. A positividade à reação de Mitsuda representa o desenvolvimento de imunidade constitucional por maturidade celular após estímulo pelo próprio *M. leprae* ou outras micobactérias. Nos doentes de hanseníase, o fenômeno de Mitsuda é positivo nos HT, negativo nos HV e tem resultado variável nos HI e HD (BRITTON 1993; MATOS 2000; LASTÓRIA et al 2002).

Sabe-se que tanto o linfócito T (relacionado à imunidade celular), quanto o linfócito B (relacionado à imunidade humoral) têm papel imunológico importante na hanseníase. O macrófago também desempenha mecanismo de imunidade celular de grande valor, uma vez que juntamente com o linfócito T, constitui um sistema valioso nos aspectos da imunidade a esta infecção (BJUNE et al 1976; AZULAY 1978).

A principal característica do doente com HV é a incapacidade de seus macrófagos lisarem o *M. leprae*, decorrendo assim, a formação da célula de Virchow (macrófago repleto de bacilos e com degeneração lipídica

intracitoplasmática); esse macrófago que não destrói a bactéria e teria conotação genética, apesar da dificuldade para afirmar se o “defeito” é mesmo do macrófago ou do linfócito T, o qual não seria capaz de sensibilizar-se e de ativar o macrófago levando à lise dos bacilos. Assim, a forma HV mostra deficiência de resposta imune celular, com dificuldade de eliminação do *M. leprae* e excessiva multiplicação bacilar, favorecendo a disseminação da infecção para vísceras e tecido nervoso, além de propiciar a transmissão da doença por contato físico. (REA et al 1976; AZULAY 1978; BLOOM 1986).

A imunidade celular, através da ativação de macrófagos, parece induzir a um aumento na capacidade de limitar a multiplicação bacteriana ou destruir diretamente o *M. leprae*, sendo essencial para a resistência a esta doença (KAPLAN et al 1987).

O reconhecimento de duas subpopulações distintas de linfócitos T, designadas de T “helper” 1 (Th1) e T “helper” 2 (Th2), trouxe novos pontos de vista sobre os possíveis mecanismos reguladores relacionados à resposta imune ao *M. leprae* . Os linfócitos Th1 secretam preferencialmente a interleucina 2 (IL-2) e o gama interferon (IFN- γ), citocinas que estimulam a imunidade mediada por células e as reações de sensibilidade. Os linfócitos Th2 secretam principalmente interleucinas 4, 5, 6, e 10 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) que promovem a resposta humoral (MOSMANN et al 1986; FOSS 1997).

Durante investigações para determinar o perfil das citocinas IL-1, IL-4 e TNF- α no espectro das formas da hanseníase, detectou-se que as concentrações de IL-1 e TNF- α foram maiores na forma HT e no grupo HDT, enquanto que os grupos HDD, HDV e a forma HV, mostraram níveis baixos destas citocinas, correlacionados com elevadas concentrações de IL-4, citocina supressora da atividade macrofágica. Assim, os dados sugerem que a produção de IL-4 está diretamente relacionada à depressão da resposta imunológica (SARNO et al 1991; FOSS 1995; ALMEIDA 1996).

1.1.8 Tratamento

O tratamento com a PQT para hanseníase esta dividido em esquemas determinados pela OMS e é administrado de acordo com a forma clínica da doença, sendo dividido em:

Esquema para pacientes PB:

Rifampicina - 600 mg em dose supervisionada mensal;

Dapsona -100 mg / dia auto-administrados;

Duração do tratamento: 6 doses supervisionadas, seguindo os critérios de regularidade (fig. 4).

Esquema para pacientes MB:

Rifampicina - 600 mg em dose supervisionada mensal;

Clofazimina - 300 mg em dose supervisionada mensal, além de 50 mg / dia auto-administrados;

Dapsona - 100 mg / dia auto-administrados.

Duração do tratamento: 24 doses supervisionadas, seguindo os critérios de regularidade (fig. 5).

Em pacientes infantis, as doses são padronizadas de acordo com a faixa etária e ajustadas conforme o peso:

Dapsona: 1,5 mg/kg/dia

Rifampicina: 10 mg/kg/dia

Clofazimina: 1 mg/kg/dia

ESQUEMA PARA PAUCIBACILARES:

Idade em anos	Dapsona diária	Rifampicina mensal
	Auto-administrada	Supervisionada
0 ⇒ 5	25 mg	150 ⇒ 300 mg
6 ⇒ 14	50 ⇒ 100 mg	300 ⇒ 450 mg
>⇒ 15	100 mg	600 mg

Fonte: Ministério da Saúde 2001

Fig. 4

ESQUEMA PARA MULTIBACILARES:

Idade em anos	Dapsona	Rifampicina	Clofazimina	Clofazimina
	diária	mensal		mensal
0⇒5	25mg	150⇒300mg	100mg/semana	100mg
6⇒14	50⇒100mg	300⇒450mg	150mg/semana	150⇒200mg
> ⇒ 15	100mg	600mg	50mg/dia	300mg

Fonte: Ministério da Saúde 2001

Fig. 5

Existem esquemas alternativos para os casos de impossibilidade de utilização das drogas padronizadas:

-Para PB, na impossibilidade absoluta do uso da dapsona utiliza-se:

Rifampicina - 600 mg em dose mensal supervisionados e

Clofazimina -100 mg diários, auto-administrados.

-Para MB, na impossibilidade absoluta do uso da dapsona, faz-se:

Rifampicina - 600 mg em dose mensal supervisionados;

Clofazimina - 300 mg mensais, supervisionados; 100 mg em dias alternados ou 50 mg diárias e

Etionamida - 250 mg diários.

Na impossibilidade absoluta de uso da clofazimina:

Rifampicina - 600 mg mensais supervisionados;

Dapsona - 100 mg diários e

Etionamida - 250 mg diários.

1.2 REAÇÕES HANSÊNICAS

As reações hansênicas foram conceituadas como episódios de caráter agudo ou subagudo, local e geral, que comumente ocorrem no curso crônico da hanseníase; são responsáveis pelo agravamento de lesões neurais e podem surgir após a alta clínica, tanto em pacientes com baciloscopia positiva, quanto negativa. Uma série de fatores de risco têm sido relacionados como desencadeantes dos estados reacionais, entre os quais se incluem: infecções (malária, filariose, septicemias, febre tifóide e outras); estresse físico e mental; ingestão de produtos contendo substâncias como o iodeto (contido no sal de cozinha); álcool; alimentos condimentados; condições fisiológicas como menstruação e gravidez; ingestão de certas drogas anti-hansênicas, como o óleo chaulmoogra (usado até 1940) e as sulfonas (MUIR 1955; RIDLEY 1969; RAMY 1973; NERY 1998).

As reações hansênicas evoluem com manifestações sistêmicas, como um processo alérgico com eritema, infiltração cutânea ou neural, surgimento de lesões localizadas ou generalizadas, presença ou não de dor e sintomas sistêmicos como febre, astenia, anorexia, mal estar, e ainda, o edema como sintoma descrito

antecedendo ou acompanhando outros aspectos das reações (STANLEY et al 1986; CAPARÓ 1988; VALENTINI et al 1999).

1.2.1 Classificação das reações hansênicas

Embora o espectro da hanseníase já demonstre certo grau de complexidade da resposta imune ao *M. leprae*, as formas clínicas também não são estáveis e os episódios de agudização da doença ocorrem com frequência. Os estados reacionais são classificados em: tipo I ou reação reversa (RR) e tipo II ou eritema nodoso hansênico (ENH) (WATERS et al 1971; JOLLIFFE 1977; HASTINGS 1979; JOPLING 1993).

A RR pode advir no período em que está sendo administrado o tratamento ou após conclusão do mesmo. A possibilidade de ocorrência durante o primeiro ano de terapêutica é elevada, estando em torno de 80% (ROCHE et al 1991); porém, pode incidir mais tarde, principalmente em pacientes HDV (ROSE & WATERS 1991). As manifestações clínicas deste tipo de reação estão reunidas em três grupos:

Grupo 1: Pacientes principalmente com lesões cutâneas, com eritema e edema, sem envolvimento de nervos;

Grupo 2: Pacientes com envolvimento de nervos (neurite) , mas sem alterações da pele;

Grupo 3: Pacientes com alterações de pele e nervos.

Alguns estudos relatam que cerca de 30% dos indivíduos que já apresentaram RR, podem sofrer outros episódios sucessivos, reentrantes (LOCKWOOD et al 1993).

Beck-Bleuminck & Berne (1992), diagnosticaram quadros de RR após ou até o final do segundo ano de tratamento com PQT em 43,6% de um total de 266 pacientes HDV e 19,2% de um grupo de 109 pacientes HV. Quando foi analisada a reação tipo ENH, observou-se que 2,7% dos pacientes HDV e 11,1% dos HV haviam desenvolvido esse tipo reacional. Nessa mesma pesquisa, foi detectado o aparecimento de RR em 4,9% dos doentes no momento do diagnóstico. Durante o primeiro ano de tratamento, porém, foram observadas reações em 26,3% dos casos HDV e 12,8% dos HV, sendo que no segundo ano de terapêutica, se verificou a incidência de 12,4% dos HDV e 6,4 dos HV. Esse estudo ocorreu em um período de 42 meses, quando foram diagnosticadas 405 reações entre pacientes MB; 365 destes (90,1%) com RR e 40 (9,9%) tinham ENH. Registraram também que a incidência de RR é maior em pacientes HDV que em HV; por outro lado, a ocorrência de ENH foi mais elevada nos pacientes HV.

1.2.2 Reação reversa

A identificação dos pacientes de risco para desenvolver RR permite uma detecção mais cuidadosa e precoce no sentido de se iniciar o tratamento para essa condição clínica. Alguns fatores de observação clínica podem ser incluídos no auxílio dessa identificação, como:

Mulheres são particularmente mais susceptíveis para desenvolver RR entre 4 e 12 semanas após concluir o tratamento com PQT (ROSE & WATERS 1991);

Pacientes com lesões faciais infiltradas (HOGEWEG et al 1991);

Pacientes com comprometimento de três ou mais áreas do corpo (VAN BRAKEL et al 1994).

Na RR os sintomas de neurite são espessamento do nervo, dor à palpação e espontânea no trajeto do mesmo. As paralisias são mais precoces e intensas na forma HT, embora seja menor o número de nervos lesados, ao contrário do grupo HD.

Na Etiópia foi encontrada incidência de RR em 13,1/100 em pacientes PB e de 28,4 /100 em MB (DE RIJK et al 1994).

Do ponto de vista clínico, o sinal mais importante é a mudança do aspecto de algumas ou todas as lesões cutâneas preexistentes que se tornam eritematosas, infiltradas, brilhantes, quentes ao toque, assemelhando-se à erisipela. Pode surgir necrose com ulceração; o comprometimento neural é freqüente e os nervos mais afetados são: o ulnar; mediano; tibial posterior; fibular comum radial; trigêmeo e facial. O edema pode ocorrer neste tipo reacional, principalmente nos lábios ou envolvendo a região palpebral, com instalação que pode variar entre rápida ou lenta, podendo ser de intensidade leve ou marcante, como o que é observado nos pés, mãos e face (OOMMEN 1990).

Durante o episódio reacional, os nervos apresentam edema e infiltração acompanhada de sensibilidade dolorosa local. A alteração motora é importante, sendo que os nervos mais susceptíveis a desenvolvê-la são: o ulnar, ocasionando a "mão em garra"; o poplíteo lateral, levando ao "pé caído" e o facial, produzindo paralisia facial e até seqüelas oftálmicas. Outros são: mediano; fibular; tibial posterior e o radial. As paralisias podem ser permanentes se forem negligenciadas ou tratadas de forma incorreta (PEARSON 1982; WATSON 1989; ROSE & WATERS 1991; MARCHESE et al 1997).

A duração da reação tipo I varia com o tipo histológico e o tratamento da hanseníase, podendo durar poucos meses (entre 3 e 9 meses) em pacientes HT até mais de 1 ano, ou mesmo vários anos nos pacientes HDV E HV. A ocorrência de episódios reentrantes pode acontecer, particularmente na retirada do tratamento do mesmo.

Em caso de dúvida entre o episódio de RR e uma possível recaída da hanseníase, várias manifestações clínicas e a observação cuidadosa do quadro, auxiliam na identificação entre os dois processos, entre eles: o intervalo de tempo

em que ocorre a reação, se durante ou muito depois do tratamento, o que costuma ocorrer na recidiva; o número de nervos envolvidos é maior na reação tipo I e a resposta ao uso de esteróides é mais precoce no estado reacional do que na recidiva. O aspecto de lesões antigas, que podem tornar-se infiltradas e brilhantes na RR (OMS 1989). Em caso de persistência da dúvida, pode-se recorrer à realização de exame bacterioscópico e/ou biópsia e exame histopatológico, que evidenciará as alterações compatíveis com o processo (WHO 1998).

Denomina-se de neurite isolada no processo reacional, quando há o aparecimento de dor espontânea ou à compressão em nervos periféricos, acompanhados ou não de edema localizado sem manifestações cutâneas de reação tipo II (VALENTINI et al 1999).

1.2.3 Tratamento da RR

As medidas necessárias no atendimento de pacientes desenvolvendo RR são:

Manter o tratamento específico (PQT);

Introduzir prednisona, em dose de 1 a 2mg/kg/dia, de acordo com a avaliação clínica do paciente;

Manter a dose inicial da prednisona até que haja regressão satisfatória do quadro reacional;

Reduzir a dose da prednisona sempre em intervalos fixos e em quantidade predeterminada, analisando sempre o estado clínico do paciente;

Retornar à dose imediatamente anterior caso ocorra reagudização do quadro, mesmo durante a retirada do corticóide;

Se ocorrer comprometimento de nervo, imobilizar o segmento afetado e acompanhar cuidadosamente a evolução;

Em caso de persistência da neurite, reagudização e/ou agravamento do quadro neurológico, avaliar a necessidade de realizar cirurgia para descompressão do nervo.

1.2.4 Eritema nodoso hansênico

O ENH é a mais séria complicação imunológica que pode afetar pacientes com forma clínica MB. Esse tipo de reação é responsável pela grande morbidade da hanseníase, principalmente quando se manifesta de forma recorrente. O processo envolve vários órgãos de forma simultânea ou isolada; pode ocorrer febre, granulocitose e albuminúria. Casos de glomerulonefrite, tendinite, miosite e até peritonite igualmente podem ser observados. (SAGARÓ et al 1984; NAAFS 1989; BRITTON & LOOKWOOD 1997).

O aparecimento do ENH pode estar ligado a fatores de origem genética. Pesquisa mostrou a elevada incidência de ENH em doentes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (6-GPD) (BANAIT & JUNNAIKAR 1971). Há registro que revela um aumento significativo de casos de ENH em pacientes da forma HV portadores de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade do tipo HLA -A11 (AGREWALA et al 1988). Os portadores de polimorfismo genético da região promotora do gene do TNF- α mostram maior risco para desenvolver a forma HV, o que também pode estar associado aos elevados níveis de TNF - α achados nos doentes com ENH (SARNO et al 1991; SAMPAIO & SARNO 1998; MOUBASHER et al 1998).

Quando o paciente inicia o ENH podem surgir: nódulos dérmicos ou subcutâneos eritematosos, quentes, móveis e por vezes dolorosos; lesões eritematosas com formação de vesículas, bolhas, evoluindo algumas vezes, para ulcerações; sintomas sistêmicos como: febre, adenomegalia, perda de peso, artralgia, mialgia, e outros; além de espessamento, dor e sensibilidade de nervos. O edema no ENH pode afetar as extremidades independentes da magnitude das

lesões cutâneas (PFALTZGRAFF & RAMU 1994; NAAFS 1996; VALENTINI et al 1999).

Muitas vezes, o ENH pode surgir como sintoma de apresentação inicial da hanseníase. Esse tipo de reação pode evoluir de forma contínua ou intermitente. Quando é intermitente e leve, manifesta-se por episódios que duram cerca de duas semanas, seguido por período de remissão de um a dois meses. Porém, se é intermitente e grave, além dos sintomas gerais, como febre e mal estar, observamos a ocorrência de ulcerações nos locais das lesões e comprometimento de nervos, com a presença de dor e perda da função sensitivo-motora. Além disso, podem-se evidenciar quadros de iridociclite, orquite, edema articular, facial e de mãos e pés (ALBERT et al 1980; SHEHGAL & LAMBA 1990; NAAFS 1996).

Muitos estudos foram realizados relatando sobre o ENH, até mesmo antes da sua denominação, baseada em aspectos histopatológicos e clínicos (MURATA, 1912). Os dados clínicos e a sintomatologia posteriormente relatada em outras ocasiões parecem não ter se modificado com a PQT e as atuais medidas no tratamento das reações (BARRERA & CHAVARRIA 1924; GREEN 1929; WOOLCOTT 1947; VIJAYAKUMARAU 1995).

Os nódulos observados no ENH surgem em pele com aspecto normal, usualmente localizados na face e extremidades. A duração do episódio reacional fica entre oito e dez dias, porém pode persistir por semanas ou meses (WATERS & RIDLEY 1963). Pústulas e ulcerações são pouco comuns, mas ao surgirem, costumam ser superficiais e coalescem sendo então denominadas de "lesões necróticas ou eritema nodoso necrótico" (WATERS & RIDLEY 1963; SAMPAIO & RIVITTI 2000; ARUNTHATHI et al 2001).

O termo reação tipo II vem sendo utilizado como sinônimo de eritema nodoso desde a sua classificação por Jopling, 1970; porém o quadro reacional observado na hanseníase pode se manifestar somente com alterações sistêmicas

como febre, artralgia e comprometimento de vários órgãos, sem, contudo trazer as clássicas lesões de eritema nodoso. Desta forma, sabe-se que o eritema nodoso é uma importante manifestação da síndrome reacional tipo II; no entanto, não é exclusiva desta, podendo ocorrer em várias doenças como: nas farmacodermias, colagenoses e outras infecções bacterianas (SAGARO et al 1984; AZULAY & AZULAY 1985).

Durante a evolução do ENH, pode-se observar lesões inflamatórias agudas em mãos e pés, denominados "mãos e pés reacionais", que surgem juntamente ou não com as lesões de eritema nodoso (DAVISON 1961). Há também um quadro denominado "fenômeno de Lúcio", caracterizado por lesões vasculares (vasculite) e hemorrágicas que evolui para necrose cutânea (LATAPI & CHEVEZ 1978; AZULAY 1988; SAOJI & SALODKAR 2001).

Manifestações extracutâneas de importância são os quadros reumatológicos, que se caracterizam por acometer pequenas e grandes articulações com desenvolvimento de artrite e ou artralgia (VERTMAN & PAOLA 1981). Para se diagnosticar precocemente o quadro de neurite que normalmente pode acompanhar o ENH, bem como a paralisia nervosa silenciosa é necessário exame cuidadoso da sensibilidade cutânea e da força muscular do paciente em tratamento (VAN BRAKEL 1994). O comprometimento ganglionar está presente em aproximadamente todos os pacientes HV com reação tipo II, sendo as regiões mais atingidas as cadeias ganglionares axilares e as ínguino-crurais (CUSTÓTIO 1981).

Vários autores vêm relatando, de longa data, a ocorrência de ENH em diversas pesquisas, entre elas: Um estudo de 328 casos de HV apontou a presença de ENH em 174, ou seja, 53% dos pacientes (SUZMAN 1959); foi detectado essa reação entre 30 e 40% do total de 399 pacientes dos também casos de HV (GUINTO et al 1963). Houve o aparecimento de ENH em 88 casos de um total de 362 pacientes de hanseníase não tratada (SCOTT et al 1976) e em 51% de uma coorte de 169 casos MB (NERY 1995).

Na Etiópia, um estudo revelou uma ocorrência de reação tipo II atingindo 2,7 e 11,1% dos pacientes HDV e HV, respectivamente (BECX-BLEUMINK & BERHE 1992).

Em estudo com 51 pacientes com ENH, se detectou que em alguns casos, a ocorrência de infecções, estresse, problemas emocionais e mesmo o teste de PPD estiveram associados à eclosão do quadro. Em outros pacientes, tentativas para estabelecer um fator precipitante para a reação foram inúteis, o que é justificável mediante o grande número de fatores que podem funcionar como desencadeantes dos estados reacionais da hanseníase (VIEIRA 1991).

I.2.5 Histopatologia do ENH

O ENH se caracteriza histopatologicamente por paniculite e vasculite. Os achados mais freqüentes nos cortes histológicos de pele de pacientes com ENH corados pela hematoxilina-eosina (HE) são vasculite leucocitoclastica neutrofílica, ocasionalmente entremeada por eosinófilos, linfócitos e plasmócitos (KRAMARSKY et al 1968) atingindo a derme e a hipoderme, afetando veias e artérias, acompanhado de edema das células do endotélio, além da infiltração de células inflamatórias mononucleares e polimorfonucleares.

Escassos bacilos fragmentados, perivasculares; pequenos granulomas histiocíticos, espumosos, contendo bacilos, podem estar dispersos na derme e hipoderme, além de edema de células endoteliais e da parede dos vasos. Devido à evolução, a quantidade de linfócitos e plasmócitos aumentam e a de neutrófilos e eosinófilos diminui. (REA & LEVAN 1975; MURPHY et al 1986; ELDER et al 1997; ACKERMAN et al 1997; REQUENAL & SANCHEZ 2001).

O ENH necrotizante apresenta quadro histológico semelhante, porém mais intenso. O infiltrado inflamatório é mais exuberante, o granuloma é maior; edema e vasculite são mais graves (WATERS & RIDLEY 1963).

Ainda não há um padrão para definir as alterações histológicas observadas no ENH; as diversidades dos achados podem ser em consequência das diferenças individuais dos pacientes na ocasião da biópsia como: a gravidade do quadro, o tempo de evolução e também, pelo uso de drogas distintas para tratar esse tipo de reação (GUERRA et al 2002).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
Núcleo de Medicina Tropical
BIBLIOTECA

1.2.6 Imunopatogenia do ENH

A imunopatogenia do ENH é mais bem compreendida por envolver tanto a deposição de complexos imunes, que podem ser demonstrados em cerca de 50% dos pacientes (HUSSAIN et al 1995), quanto à disfunção da imunidade mediada por células. Trabalhos anteriores afirmam que o principal fator envolvido compreende a deposição de complexo antígeno-anticorpo nos tecidos (WERMAMBU et al 1969), com a ativação de complemento e o surgimento de neutrófilos polimorfonucleares para o sítio da inflamação (RIDLEY & RIDLEY 1983), além da liberação de enzimas que danificam os tecidos (DRUTZ & GUTMAN 1963; ABALOS et al 1974).

Pesquisas mais recentes evidenciam a importância da imunidade celular em que macrófagos e células T são ativados (FILLELY et al, 1989), os níveis de $\text{TNF-}\alpha$ se elevam, associado ou não a níveis altos de outras citocinas durante episódios de ENH. Esses resultados importam para a fisiopatologia da hanseníase, já que caracterizam o $\text{TNF-}\alpha$ como uma citocina envolvida na defesa, por atividade macrofágica e na reação inflamatória do ENH que compromete o estado geral do paciente. (MODLIN et al 1985; PISA et al 1990; SARNO et al 1991; PARIDA et al 1992; VIEIRA et al 1996; SAMPAIO et al 1998).

Modlin et al (1985), registraram número elevado de linfócitos T CD4 do que do tipo CD8 nas lesões de pele com ENH, quando comparadas com biópsias de pacientes da forma HV não reacionais, indicando o envolvimento da resposta imune celular na patogênese do ENH.

12 Foss & Silva (1993), em pesquisa para detecção da citocina inflamatória TNF- α na hanseníase, observaram que a mesma está presente no soro de doentes HT e ausente no soro de HV e que estes resultados encontravam-se correlacionados com a produção de TNF- α por células mononucleares de doentes com as formas polares da doença, indicando que a destruição do *M. leprae* e a formação de granuloma estão associadas à presença de TNF- α . Também se analisou que durante o estado reacional, especialmente na reação do tipo ENH, comum na forma HV, poderá ocorrer aumento da produção de TNF- α , citocina que pode atuar estimulando a reação inflamatória aguda, medida pelos elevados níveis de proteína C reativa, que favorece o aparecimento dos sintomas característicos do estado reacional (SAMPAIO et al 1993; DHAINAUT et al 1995; VIEIRA et al 1996).

A IL-2 estimula e mantém a ativação das células "natural killer" (NK) e da resposta Th1, através de mecanismo cíclico que conduz à maior produção de IFN- γ sendo um fator de importante de atuação nas reações terminais da interação entre linfócito T e macrófago (KAPLAN 1986).

Durante o ENH, a elevação seletiva na expressão do RNA mensageiro de IL-6, IL-8 e IL-10 e nos níveis basais de IL-4 e IL-5 nas lesões, sugerem padrão imune do tipo Th2, responsável pela resposta imune humoral (YAMAMURA et al 1992).

Os elevados níveis de TNF- α com altas concentrações de IFN- γ , são elementos que atuando conjuntamente sobre os macrófagos, irão estimular a atividade celular que inclui a destruição dos bacilos e a indução de citocinas ativadoras da resposta imune. Desta maneira, ocorre a restauração, embora temporária, da capacidade de resposta imune de pacientes HV durante os surtos de ENH, resultando em melhora da resposta linfocitária e conseqüentemente, redução da supressão imunológica. Portanto, o quadro de ENH se caracteriza por uma hiperatividade imunológica, modulada pela elevada produção de citocinas inflamatórias (IL-1, TNF α e IL-6) e redução da produção de citocinas reguladoras da atividade de macrófagos (DAMASCO et al 1992; PARIDA et al 1992; FOSS et al 1993; SAMPAIO et al 1993).

I.2.7 Tratamento do ENH

Para o tratamento dos estados reacionais, várias recomendações são determinadas pela OMS, o que inclui medidas e o uso de corticosteróides e talidomida.

As medidas indicadas para atendimento de pacientes com ENH são:

- Manter, sem modificar, o tratamento específico (PQT);
- Introduzir a talidomida em doses entre 100 a 400 mg/dia, conforme avaliação clínica;
- Manter a dose inicial da talidomida até a regressão clínica do quadro reacional;
- Reduzir a dose do medicamento, de acordo com a melhora do paciente;
- Repor a dose imediatamente anterior, se ocorrer reagudização do quadro clínico;
- Em casos com comprometimento neural, iniciar corticóide, imobilizar o segmento afetado e encaminhar o paciente para serviço de prevenção de incapacidades.

Existem indicações em que se justifica o uso de corticóide na reação tipo II e são:

- Eritema nodoso necrotizante;
- Comprometimento neural;
- Orqui-epididimite;
- Irite ou iridociclite
- Nefrite;
- Mão e pé reacional;
- Vasculite

O tratamento dos estados reacionais é um importante desafio, principalmente em pacientes hansênicos cujos episódios são reentrantes, crônicos (WHO 2001).

Apesar das evidências clínicas demonstrarem a grande utilidade da talidomida em quadros de reação tipo II, ainda há controvérsias se ela é realmente efetiva nos casos agudos e recorrentes deste tipo. Estudos *in vitro* têm mostrado que sua atuação é sobre o RNA mensageiro do TNF- α , produzindo assim, redução do nível sérico de TNF- α em pacientes com manifestações de ENH (MOREIRA et al 1993).

Os sérios efeitos colaterais associados ao uso da talidomida, como a teratogenicidade e a possibilidade de neurotoxicidade (POWELL 1996) podem levar à neuropatia periférica, que entre outros efeitos, acabam por limitar a sua utilização. A OMS recomenda que somente se utilize a talidomida em homens. A utilização em mulheres é indicada somente mediante a observância de critérios e em casos em que se torne imperativo o seu uso na idade fértil. Nesse caso, um método eficaz de contracepção deverá ser usado, por pelo menos quatro semanas anteriores ao início e durante todo o esquema com a talidomida. É importante que ao se prescrever essa droga, o paciente assine um termo de consentimento, que também o informa sobre os potenciais riscos da mesma (POWELL 1994).

Ainda para controlar os casos severos, reentrantes ou crônicos de ENH, a OMS recomenda o uso da clofazimina na dose inicial de 300 mg/dia associada ao corticóide por 30 dias e depois, retirar o corticóide e reduzir 100 mg da clofazimina a cada mês até sua suspensão completa com 90 dias. Essa droga é muito importante na manutenção do tratamento do ENH, pois após a sua introdução pela OMS, como um dos componentes do esquema PQT, a prevalência de reação tipo II em alguns programas de controle diminuíram (POST 1994). No entanto, existem casos que não respondem e exigem mudança no esquema para o controle do estado reacional, além da pigmentação que mesma ocasiona por fotossensibilização.

Sendo o ENH, quadro reacional que pode ser autolimitado, muitas drogas têm sido erroneamente relatadas como eficazes para seu tratamento. No entanto, por vários anos têm surgido novos medicamentos que têm mostrado serem

efetivos, não somente para episódios agudos, moderados ou leves, mas também em cursos crônicos desse tipo de reação e suas complicações (NAAFS 1989; MEYERSON 1996).

Casos brandos de ENH, com poucas lesões constituídas de pápulas eritematosas e sem comprometimento de outros órgãos além da pele, podem ser facilmente tratados com analgésicos comuns e agentes antiinflamatórios não hormonais (NAAFS 1996).

Algumas drogas antiinflamatórias não esteróides e antimoniais que interferem na ativação do complemento, como a clorpromazina (ASGHAR 1983) ou a prometazina (NAAFS 1989), que inibe a “cascata” de complementos têm sido referidas como indicação até para casos severos, desde que o tratamento com corticóide ou a escolha pela talidomida não seja possível, já que a mesma não é facilmente adquirida e o seu uso requer intenso controle, o que a torna inviável para muitos casos (NERY et al 2000).

Um estudo na Índia mostrou que o uso do zinco via oral reduziu a frequência, duração e severidade dos episódios de ENH (MAHAJAN et al 1994).

A pentoxifilina, uma droga com conhecida atividade hematológica, usada clinicamente como vasodilatador e antiadesivo plaquetário para tratamento de claudicação intermitente e outras condições que envolvem comprometimento regional da microcirculação, demonstrou ser capaz de inibir a síntese do RNA mensageiro do $\text{TNF-}\alpha$ e assim suprimir a indução sobre as manifestações sistêmicas do ENH (STRIETER et al 1988; DOHERTY et al 1991).

O $\text{TNF-}\alpha$ é uma das principais moléculas envolvidas nas manifestações inflamatórias sistêmicas no ENH; um estudo mostrou o mecanismo de ação da pentoxifilina como terapia alternativa no manuseio dos estados reacionais hansênicos. Seu efeito sobre a produção de $\text{TNF-}\alpha$ foi avaliado em 15 pacientes

com reação tipo II, que usaram doses diárias de 1200mg de pentoxifilina. Os níveis séricos de $\text{TNF-}\alpha$ foram averiguados antes e durante o tratamento. A elevada quantidade de $\text{TNF-}\alpha$ observada na circulação antes do tratamento foi severamente reduzida entre 3 e 7 dias de terapia, tanto *in vivo* quanto *in vitro* (SARNO et al 1991; SAMPAIO et al 1998).

Outro estudo revelou eliminação da sintomatologia sistêmica da reação tipo II na primeira semana de tratamento com a pentoxifilina, sendo mantida até o final do esquema (60 dias) e também melhora evolutiva das lesões nodulares em 100% dos casos estudados, dentro de 14 dias de tratamento, embora se tenham observado piora dessas lesões em 20% desse grupo de pacientes (NERY et al 2000).

A ciclosporina A foi descoberta na Noruega durante avaliação de produtos fúngicos quanto à atividade antifúngica (BOREL et al, 1976). É um imunoregulador produzido pelo fungo *Tolypocladium inflatum* ou *Beauveria nivea* (BOREL 1994). Na ocasião foi descrita como antifúngico ineficiente, mas posteriormente, em estudos subseqüentes, atestou possuir atividade específica e reversível sobre a proliferação de linfócitos T auxiliares (Th1).

A estrutura química da ciclosporina A (fig. 6) é a de um polipeptídeo cíclico neutro, cujo nome químico é ciclo{[4-(E)-but-2-enil-N,4-dimetil-L-treonil]-L-homoalanil-(N-metilglicil)-(N-metil-L-leucil)-L-valil-(N-metil-L-leucil)-L-alanil-D-alanil-(N-metil-L-leucil)-(N-metil-L-leucil)-(N-metil-L-valil)-}; possui fórmula empírica de $\text{C}_{62}\text{H}_{111}\text{N}_{11}\text{O}_{12}$ e peso molecular de 1.202,60 daltons. É composta por 11 aminoácidos, sendo que um desses é próprio das ciclosporinas e essencial para sua atividade biológica. A apresentação é sob forma de pó cristalino branco ou quase branco, sem gosto e sem odor, praticamente insolúvel na água, mas solúvel em álcool desidratado.

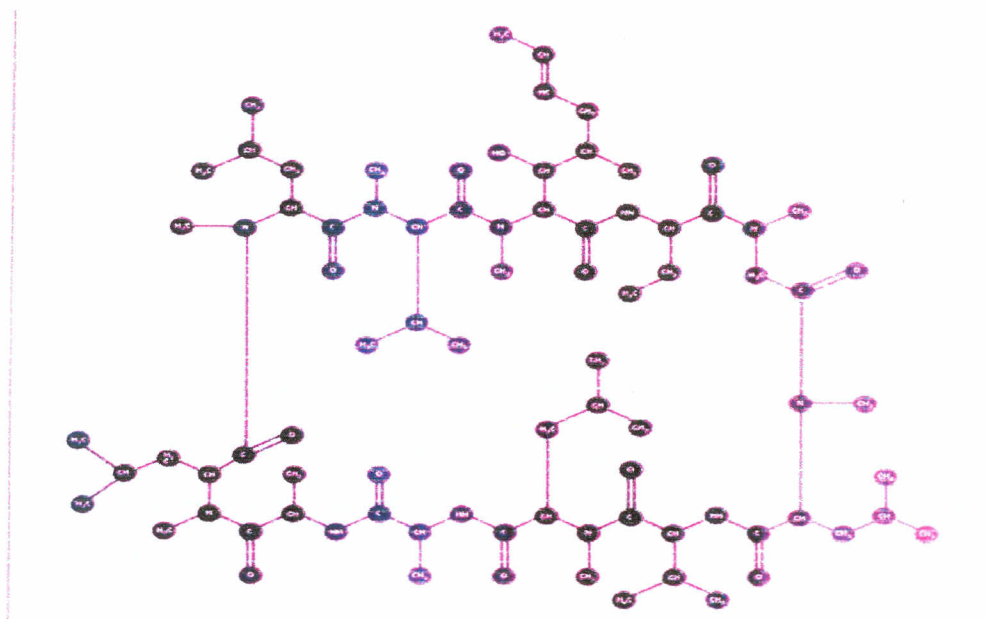


Fig. 6

O mecanismo de ação molecular (fig. 7) mostra que a ciclosporina forma um complexo com proteínas citoplasmáticas inibindo por intermédio de uma série de eventos cálcio-dependentes, suas atividades e assim, também a transcrição da IL-2 e outras citocinas envolvidas na resposta imune celular (FAULDS & GOA 1993; KAHAN 1993; BALLOW & NELSON 1997).

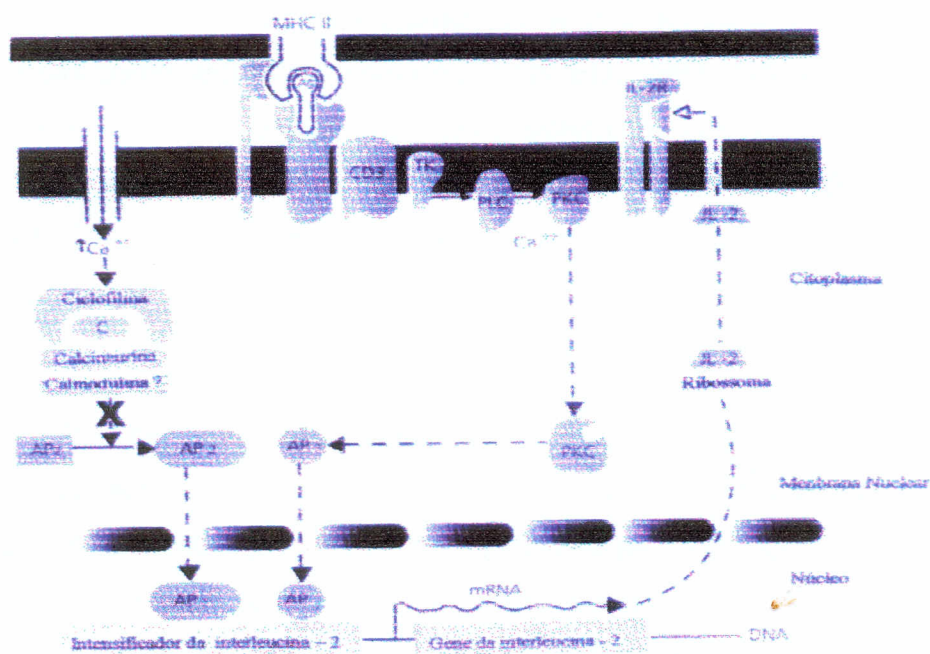


Fig. 7

A resposta imune celular depende da produção de IL-2 pelos Th1. A IL-2 é necessária para a ativação e maturação de outras células envolvidas na resposta imune. A ciclosporina parece inibir efetivamente a produção de IL-2 e de outras citocinas que participam da resposta imune celular (FAULDS & GOA 1993).

Há cerca de 20 anos, foi inicialmente proposto o tratamento da reação tipo II com a ciclosporina A (MSHANA 1982). Desde então, pesquisas utilizando o seu uso têm sido reportadas. Entre essas, ressalta-se o trabalho apontando boa resposta clínica em dois pacientes corticóides-dependentes, cujo tratamento após dois cursos com a talidomida havia falhado (MILLER et al 1987).

A ação da ciclosporina A começa a destacar-se por volta da segunda semana de tratamento, sendo que o máximo de resposta é obtido entre a sexta e a oitava semana (PRYCE et al 1994).

O uso clínico da ciclosporina tem sido explorado no tratamento de doenças auto-imunes e vem sendo utilizada para evitar rejeição em transplantes de órgãos a partir dos anos 80, quando foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) (BENNETT & NORMAN 1986; HERMANN & BICKER, 1990; PHARM et al 1996). Em adição, alguns estudos pesquisam a sua aplicabilidade e eficácia clínica em doenças como: artrite reumatóide (TUGWELL 1987; MADHOK et al 1991; PANAYI & TUGWELL 1997), lupus eritematoso sistêmico (TOKUDA et al 1994; MANGER et al 1996 e CACCAVO et al 1997), dermatite atópica (SOWDEN et al 1991; GRANLUND et al 1995; ZAKI et al 1996), psoríase (MERCATELLI et al 1998) entre outras.

Por ser imunossupressor ou imunoregulador, a ciclosporina A não está indicada em pacientes com: história prévia ou concomitante de neoplasias; imunodeficiências primárias ou secundárias; vigência de infecção; alguma insuficiência orgânica crônica; uso de drogas, álcool; hipertensão arterial sem controle e durante a lactação e gravidez (CAMP et al 1993).

Mais recentemente, uma portaria do Ministério da Saúde datada de 2000, recomenda o uso da ciclosporina A como tratamento alternativo na reação tipo II em mulheres em idade fértil.

Entre os vários efeitos colaterais que podem surgir com o uso prolongado da ciclosporina A, um estudo realizado com trinta pacientes revelou hipertricose (63% dos pacientes), parestesias (23%), sintomas gastrintestinais (20%), hiperplasia gengival (17%), hipertensão arterial (10%), tremores (7%) e nefrotoxicidade (13%) (MIHATSCH et al 1988; CACCAVO et al 1997).

Estudos têm revelado os efeitos renais com o uso prolongado da ciclosporina A em pacientes utilizando essa droga durante períodos entre dois e quatro anos. Verificou-se o surgimento de nefrotoxicidade dose-dependente e outros danos detectados através da análise histopatológica, entre eles: fibrose intersticial; vasculopatia obliterante; aumento significativo na hialinização das arteríolas renais e até glomeruloesclerose (KOO 1995; ZACHARIAE 1996).

Já foi descrito quadro de septicemia causada pela bactéria *Listeria monocytogenes*, em paciente cursando com lupus eritematoso sistêmico tratada com a associação de ciclosporina A e doses elevadas de prednisona (GIUNTA & PIAZZA 1992).

A ciclosporina A é apresentada em cápsulas para uso oral, em concentrações que variam de 25 mg; 50 mg e 100 mg. Deve ser administrada no mesmo horário diariamente, somente com água e longe das refeições. As doses devem ser preconizadas entre 3 e 10 mg/kg/dia, de acordo com o quadro clínico e sua gravidade. É importante o seguimento clínico e laboratorial do paciente com realização de hemograma e VHS, assim como a dosagem prévia e seqüente de: uréia; creatinina; TGO e TGP.

Droga lipolítica, a ciclosporina A é incompletamente absorvida no trato gastrointestinal (intestino delgado) após ingestão oral. Em pessoas saudáveis, a sua biodisponibilidade média está em aproximadamente 30% (FAHR 1993). A absorção é lenta e ocorre primariamente no jejuno proximal, com pico de concentração sanguínea em aproximadamente 3,5 horas (variando de 1 a 8 horas) após a administração oral. Alimentos podem retardar o desenvolvimento do segundo pico, possivelmente devido ao aumento do fluxo biliar após a refeição, aumentando então a absorção da ciclosporina A convencional (YEE 1990).

O uso simultâneo de ciclosporina A e outras drogas nefrotóxicas pode aumentar a nefrotoxicidade e neurotoxicidade por interferir no metabolismo da ciclosporina A. Entre essas medicações temos drogas com diferentes aplicabilidades como: antibióticos; analgésicos; antiinflamatórios; antimicóticos e outras classes medicamentosas (MONOGRAFIA. SIGMASPORIM 1999).

2 JUSTIFICATIVA

Contribuir para o estudo da ação de um fármaco que possa agir com eficiência no tratamento das manifestações clínicas do eritema nodoso hansênico (ENH) e assim, substituir os medicamentos atualmente empregados (talidomida e corticosteróides) evitando, dessa forma, as sérias reações adversas por estes desencadeadas.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar a eficácia da ciclosporina A no tratamento de pacientes de ENH com manifestações sistêmicas, bem como as reações adversas ligadas ao seu uso.

3.2 ESPECÍFICOS

Detectar a ocorrência de efeitos colaterais ocasionados pelo o uso da ciclosporina A no tratamento de pacientes com ENH;

Correlacionar as alterações clínicas, laboratoriais e histológicas, durante o uso da ciclosporina A em pacientes com ENH;

Acompanhar a duração do episódio reacional do tipo ENH de pacientes em tratamento com a ciclosporina A.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

4.1.1 Critérios de inclusão

Estudo aberto (ensaio terapêutico) prospectivo em dez pacientes portadores de ENH com manifestações sistêmicas, atendidos no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical – Universidade Federal do Pará (NMT - UFFA) e provenientes dos serviços de saúde pública (Centro de Saúde do Marco) e do Centro de Referência Marcello Candia, com diagnóstico realizado de acordo com critérios do Ministério da Saúde e da OMS.

Todos os doentes envolvidos eram maiores de 18 anos, de ambos os sexos; sendo excluídos aqueles que apresentavam contra-indicações formais ao uso da ciclosporina A, como também os que sofriam de afecções cardíacas, renais, hepáticas, portadores de HIV, hipercolesterêmicos, hipertensos, alcoólatras, mulheres grávidas ou amamentando, doentes mentais e diabéticos.

4.2 CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES

O período de seleção dos casos iniciou-se em julho de 2000 e concluído em maio de 2002. Selecionamos inicialmente 30 pacientes que foram convidados a participar deste estudo e receberam informações verbais e escritas, estas, através do termo de consentimento, apresentado e aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa envolvendo seres vivos (anexos A e B), o qual, se concordassem, deveriam assinar. Os dados pessoais foram anotados em formulário individual (anexo C), previamente elaborados para sistematizar o estudo e contendo quesitos de identificação, epidemiológico, de acompanhamento clínico-laboratorial e evolutivos pacientes foram classificados de acordo com os critérios de Ridley e

Jopling (1966), conforme suas manifestações cutâneas, neurais e/ou sistêmicas de ENH, sendo a avaliação e classificação clínica baseada no levantamento da história documentada, através da ficha de acompanhamento clínica periódica e pregressa ou pelo laudo clínico fornecido pelos Centros de referências de onde os pacientes foram encaminhados.

Entre os doentes selecionados para receberem doses diárias de ciclosporina A, foram excluídos, durante o estudo, aqueles que não retornavam rigorosamente nos períodos estipulados para as avaliações clínico-laboratoriais, assim como os que, mesmo após concordarem em participar, não se mostravam mais dispostos a prosseguir com o acompanhamento médico por motivos diversos. Com essas exclusões, o total de pacientes selecionados no início do estudo foi reduzido a um terço.

4.3 ESQUEMA TERAPÊUTICO

A ciclosporina A foi administrada aos selecionados após reduzir-se significativamente o corticosteróide que os pacientes vinham utilizando por períodos superiores a seis meses e em doses elevadas. Seguiu-se a realização dos seguintes exames: clínico, bioquímico, hemograma, leucograma e histopatológico. A dose preconizada ficou entre 3 a 5 mg/kg/dia (média de 4 mg/kg/dia) que foi administrada em três tomadas diárias. Os esquemas iniciais utilizados de ciclosporina A, talidomida e de corticosteróide (prednisona), recebidos pelos doentes, foram os seguintes:

Caso 1: ciclosporina A, 300 mg/dia; prednisona, 20 mg/dia;

Caso 2: ciclosporina A 300 mg/dia; prednisona, 20 mg/dia e talidomida, 300 mg/ dia (esta, somente no início do esquema, mas posteriormente foi retirada);

Caso 3: ciclosporina A 200 mg/dia; prednisona, 15 mg/dia;

Caso 4: ciclosporina A, 175 mg/dia; prednisona, 40 mg/dia;

Caso 5: ciclosporina A, 300 mg/dia; prednisona, 20 mg/dia;

Caso 6: ciclosporina A, 200 mg/dia; prednisona, 30 mg/dia e talidomida, 100 mg/dia (somente no início do esquema, sendo posteriormente excluída);

Caso 7: ciclosporina A, 225 mg/dia; prednisona, 10 mg/dia;

Caso 8: ciclosporina A, 175 mg/dia; prednisona, 20 mg/dia;

Caso 9: ciclosporina A, 300 mg/dia; prednisona, 40 mg/dia (esta foi necessária em dose elevada no início do esquema, devido ao fato de o paciente ser HDV e evoluir com neurite importante);

Caso 10: ciclosporina A, 200 mg/dia; prednisona, 20 mg/dia.

4.4 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E LABORATORIAL

Para todos os casos submetidos ao uso da ciclosporina A foi construída anamnese e realizado exame clínico inicial com o objetivo de avaliar o estado geral, verificação da pressão arterial, registrar o número de lesões, bem como a existência ou não de sintomatologia sistêmica. A intervalos de quinze ou trinta dias, foram solicitados os seguintes exames laboratoriais, que foram realizados nos laboratórios de análises clínicas do Instituto Evandro Chagas e no laboratório do Centro de Saúde do Marco:

Exame histopatológico – antes e no 60º dia de ciclosporina A

Hemograma; TGO; TGP; Uréia e Creatinina – antes, no 15º e no 60º dias de tratamento com a ciclosporina A.

As avaliações médicas foram registradas na ficha de cada paciente, incluindo as queixas clínicas e os efeitos terapêuticos verificados no período de acompanhamento. Do total de dez pacientes, dois deles apresentavam além do eritema nodoso com manifestações sistêmicas, o quadro de neurite associado.

4.5 COLETA DE MATERIAL

Os pacientes foram submetidos à biópsia lesional do ENH, sendo a área excisada devidamente limpa, utilizando-se gaze embebida em álcool iodado, infiltração anestésica com lidocaína 2%, seguindo-se o procedimento com uso de punch nº 4 ou 5. O material foi coletado sempre no centro da lesão, dando-se preferência às lesões maiores e àquelas com melhor aspecto nodular, endurecido e eritematoso, por serem mais representativas do quadro reacional deste estudo. Esse procedimento foi executado nas mesmas lesões, antes do início de uso da ciclosporina A e no 60º dia de medicação.

As amostras de tecido biopsiadas foram fixadas em formol tamponado a 10% e encaminhadas para análise no laboratório do Serviço de Dermatologia do Departamento de Patologia Tropical da UFPA, onde o material foi incluído em parafina e então, seguiu-se o processamento dos cortes através de laminação dos blocos parafinados. Cortes de cinco micra de espessura foram corados pela hematoxilina-eosina (HE) e, posteriormente pelo Ziehl-Neelsen a fim de identificar a possível presença de bacilos álcool-ácidos resistentes (BAAR).

4.6 DOCUMENTAÇÃO ICONOGRÁFICA

Todos os pacientes que participaram do estudo foram convidados para o registro iconográfico; porém, este foi viável somente em 30% dos casos porque alguns pacientes não se mostraram dispostos a colaborar ou apresentaram comprometimento sistêmico mais acentuado do que a expressão dermatológica do ENH propriamente dita.

Os casos fotografados foram registrados antes e no término do período de 90 dias, para fins de comparação, dando-se preferência para as regiões mais afetadas pelas lesões representativas de ENH.

Foram documentadas lâminas dos exames histopatológicos da mesma forma, ou seja, antes e em torno do 60º dia de tratamento, utilizou-se câmera fotográfica da marca Nikon-FM2, objetiva Micro-Nikon 105 mm, 1:2.8, variando a distância entre 0,60 e 150 cm, utilizando filmes Fujichrome Provia, ASA-100, 35mm.

5 RESULTADOS

A tabela 1 demonstra que entre os selecionados para o tratamento com a ciclosporina A, 50% era do sexo feminino e os 50% restantes, do masculino. A faixa etária de maior incidência encontrada neste estudo ficou entre 28 e 31 anos, representada por seis casos.

Tabela 1: Distribuição dos casos de ENH de acordo com a idade e o sexo

Idade	Sexo				Total
	Masculino		Feminino		
	n	%	n	%	
20—23	0	0	2	20	2
24—27	0	0	1	10	1
28—31	4	40	2	20	6
32—35	1	10	0	0	1
Total	5	50	5	50	10

A forma clínica de hanseníase mais encontrada entre os doentes deste estudo foi em 80 % representada por MHV, contra 20% de MHD, representados a seguir (tabela 2).

Tabela 2: Distribuição dos casos de ENH de acordo com a forma clínica

Forma clínica	Nº de casos	%
HDV	02	20
HV	08	80
Total	10	100

A tabela 3 mostra a distribuição dos doentes de acordo com o tipo de reação; 80 % deles apresentaram ENH com sintomas gerais e 20 % também tinham neurite associada.

Tabela 3: Distribuição dos pacientes de acordo com tipo de reação

Tipo de reação	Nº de casos	%
ENH + Sintomas gerais	08	80
ENH + Neurite + Sintomas gerais	02	20
Total	10	100

O quadro 1 mostra os resultados encontrados nos hemogramas e leucogramas, realizados antes, com quinze e 60 dias de tratamento com a ciclosporina A. A leucocitose ocorreu em 70 % dos doentes, embora tenha melhorado, a percentagem dos afetados não variou.

Quadro 1: Resultados dos hemogramas / leucogramas nos dias zero, 15º e 60º de tratamento com ciclosporina A

	Exame	Dia zero	15º dia	60º dia
CASO 1	HE	4.38	4.87	4.51
	HTC	39.60	43.20	37.5
	HGB	13.0	14.60	12.0
	Leuc	12.300	14.300	11.400
CASO 2	HE	5.19	5.41	5.18
	HTC	48.10	50.0	50.0
	HGB	15.40	15.80	16.60
	Leuc	8500	9.900	7.800
CASO 3	HE	4.92	5.16	5.36
	HTC	46.90	45.30	46.20
	HGB	15.70	15.00	15.60
	Leuc	11.600	5.600	8.300
CASO 4	HE	3.59	2.77	
	HTC	11.30	24.40	Interrupção da ciclosporina
	HGB	11.30	7.80	
	Leuc	19.200	18.300	
CASO 5	HE	5.05	5.08	4.93
	HTC	47.80	45.40	45.30
	HGB	16.30	15.40	15.40
	Leuc	9.900	9.800	14.300
CASO 6	HE	2.87	3.62	3.48
	HTC	31.90	36.30	37.30
	HGB	9.80	12.10	12.10
	Leuc	9.400	6.700	9.300
CASO 7	HE	3.94	3.94	4.60
	HTC	34.20	34.80	42.00
	HGB	11.50	11.70	13.70
	Leuc	20.100	19.300	17.600
CASO 8	HE	4.77	4.25	4.54
	HTC	41.00	37.30	35.60
	HGB	13.20	12.40	11.60
	Leuc	15.200	10.800	11.400
CASO 9	HE	5.41	5.14	4.78
	HTC	45.50	42.10	38.70
	HGB	15.70	14.00	13.10
	Leuc	17.400	21.400	13.100
CASO 10	HE	2.68	4.71	4.20
	HTC	26.00	42.00	31.00
	HGB	8.40	13.80	10.00
	Leuc	18.800	21.700	19.500

Quadro 2: Resultados das análises bioquímicas renal e hepática nos dias zero, 15º e 60º de tratamento com ciclosporina A

	Exame	Dia zero	15º dia	60º dia
CASO 1	URÉIA	26	42	33
	CREAT.	0.80	0.91	0.80
	TGO	18	15	35
	TGP	17	13	13
CASO 2	URÉIA	17	30	19
	CREAT.	1.05	0.80	0.60
	TGO	5	18	17
	TGP	4.0	14	13
CASO 3	URÉIA	26	28	20
	CREAT.	0.60	0.99	0.76
	TGO	12	21	17
	TGP	13	12	12
CASO 4	URÉIA	25	35	
	CREAT.	0.90	1.10	Interrupção da ciclosporina
	TGO	14	12	
	TGP	24	11	
CASO 5	URÉIA	17	27	28
	CREAT.	0.90	1.0	1.0
	TGO	10	12	14
	TGP	22	9	16
CASO 6	URÉIA	22	22	22
	CREAT.	0.63	0.64	0.78
	TGO	8	13	21
	TGP	10	22	32
CASO 7	URÉIA	34	36	51
	CREAT.	1.0	1.0	3.3
	TGO	22	13	12
	TGP	18	9	8
CASO 8	URÉIA	33	24	41
	CREAT.	0.90	0.80	0.81
	TGO	17	17	24
	TGP	10	18	11
CASO 9	URÉIA	26	60	43
	CREAT.	0.98	0.99	0.96
	TGO	12	47	23
	TGP	17	13	12
CASO 10	URÉIA	26	34	40
	CREAT.	0.9	1.0	0.9
	TGO	22	15	17
	TGP	97	9	15

O quadro anterior (quadro 2) mostra os resultados dos exames bioquímicos dos doentes que foram realizados antes, com quinze e 60 dias de tratamento com a ciclosporina A associada à prednisona.

O quadro 3 apresenta os resultados achados nos exames histopatológicos, realizados antes do tratamento com a ciclosporina A associada ao corticóide. Quadro de dermatite granulomatosa (figuras 9 e 11 do caso 6; figuras 17 e 19 do caso 1) foi encontrado em 40 % dos doentes, 30 % de dermatite nodular (figuras 13 e 15 do caso 10), dermo-hipodermite em 20 % e dermatite superficial e profunda em 10 %, este, corresponde resultado do paciente que melhorou sensivelmente e não apresentou lesão de ENH que pudesse ser biopsiada na ocasião do segundo exame.

No segundo exame histopatológico, os resultados foram: 50 % de dermatite perivascular superficial e profunda (figuras 10 e 12 do caso 6); 20 % de paniculite septal (figuras 14 e 16 do caso 10) e 10 % tinha dermatite fibrosante (figuras 18 e 20 do caso 1). Importante observar que 20 % dos casos não foram novamente biopsiados.

Quadro 3: Resultados dos exames histopatológicos

Casos	Antes do tratamento	60 dias de tratamento
1	Dermatite granulomatosa	Dermatite fibrosante
2	Dermatite nodular sup. e profunda	Dermatite perivasc. sup. e profunda
3	Dermatite nodular	Dermatite perivasc. sup. e profunda
4	Dermo-hipodermite subaguda	Não biopsiado (interrupção do uso da ciclosporina A)
5	Dermatite granulomatosa	Paniculite septal
6	Dermatite granulomatosa	Dermatite perivasc. sup. e profunda
7	Dermatite perivasc. sup. e profunda	Não biopsiado (sem lesões)
8	Dermatite espongíotica superficial e tecido de granulação	Derm. perivasc. sup. e profunda tecido de granulação
9	Dermo-hipodermite granulomatosa	Derm. perivasc. sup. e profunda
10	Dermatite nodular	Paniculite septal

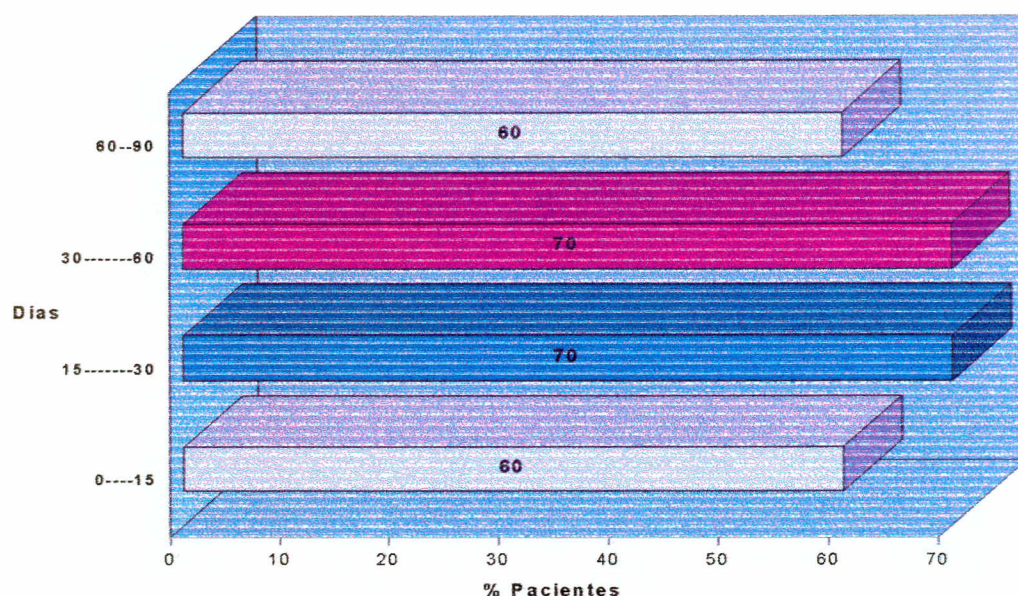


Fig. 8: Gráfico da melhora da sintomatologia sistêmica dos doentes de ENH dentro do período de tratamento com a ciclosporina associada ao corticóide

O gráfico anterior (fig. 8) exibe a evolução da sintomatologia clínica dentro do período de observação do estudo. Mostra melhora clínica da reação de ENH em 60% dos doentes, nos primeiros quinze dias e em 70% deles, no intervalo entre 60 e 90 dias utilizando o tratamento preconizado na pesquisa.

As fotografias seguintes (figs.: 9, 10, 13, 14, 17 e 18) mostram os aspectos lesionais de ENH em três pacientes (casos nº 6, 10 e 1, respectivamente), antes e após o período de tratamento com a ciclosporina A associada ao corticóide. As fotomicrografias subseqüentes revelam os achados histológicos encontrados antes e depois desta terapêutica.

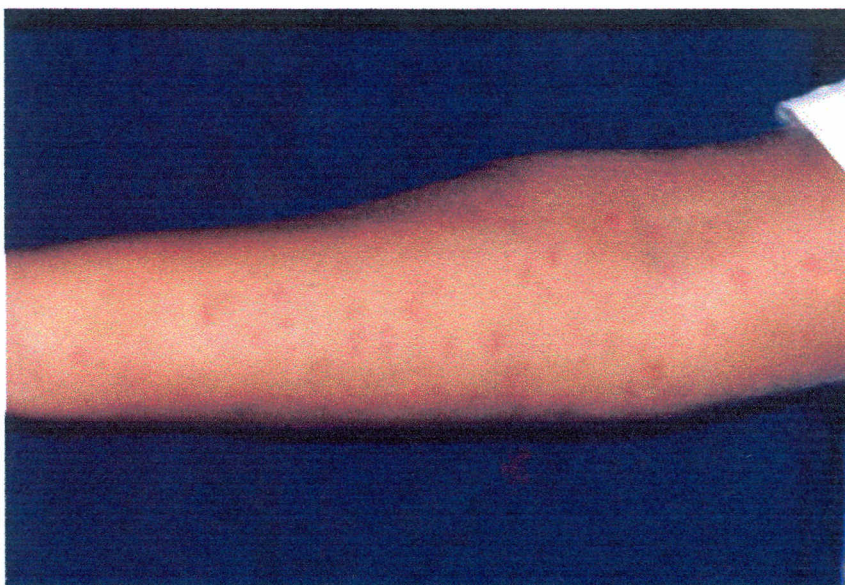


Fig. 9 Fotografia de paciente com ENH antes do tratamento com ciclosporina associada ao corticóide

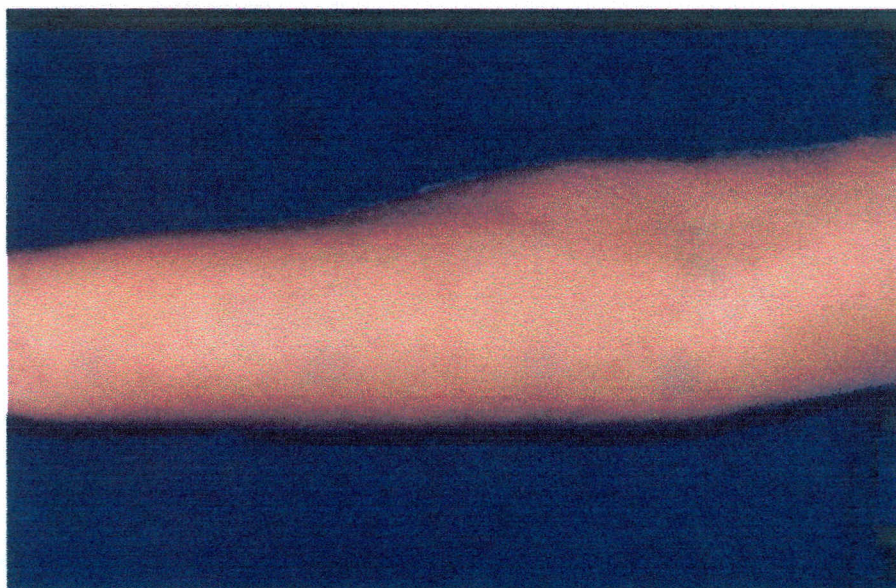


Fig.10 Fotografia de paciente da figura 9 após o tratamento com ciclosporina A e corticóide

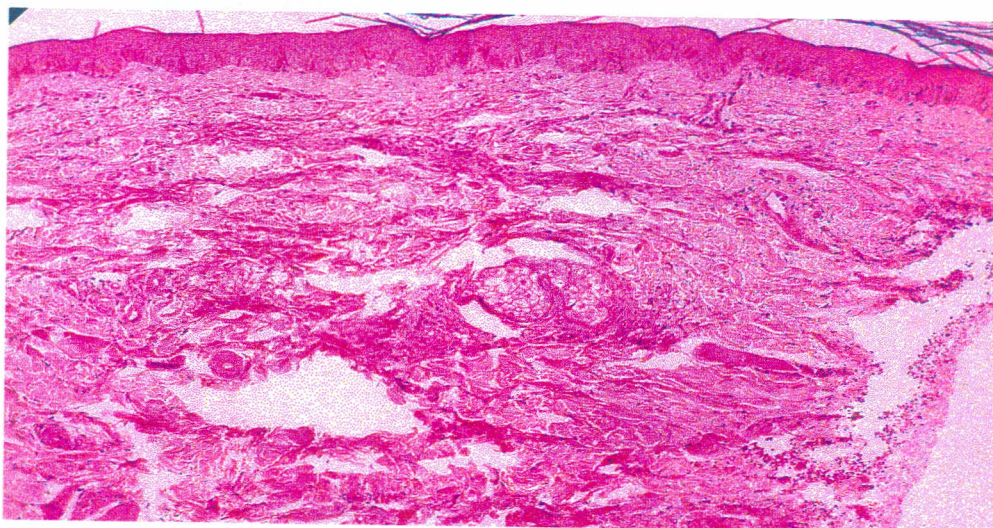


Fig. 11 Fotomicrografia do quadro histológico de dermatite granulomatosa do paciente da figura 9 , antes do tratamento com a ciclosporina (aumento de 100X – coloração HE)

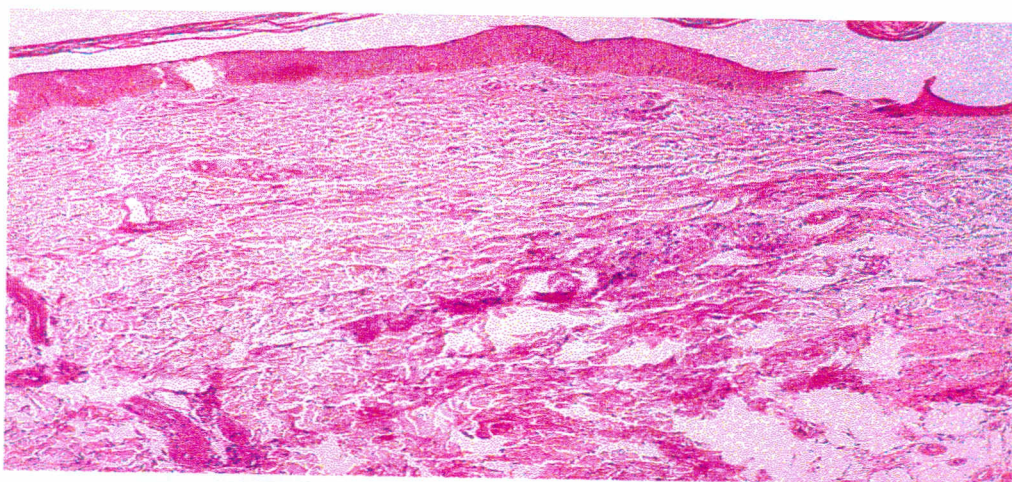


Fig.12 Fotomicrografia do quadro histológico de dermatite superficial e profunda do paciente da figura 9 após tratamento com ciclosporina (aumento 40 X, coloração HE)



Fig.13 Fotografia de paciente com ENH antes do tratamento com ciclosporina A



Fig.14 Fotografia do paciente da figura 13 após o tratamento com a ciclosporina A

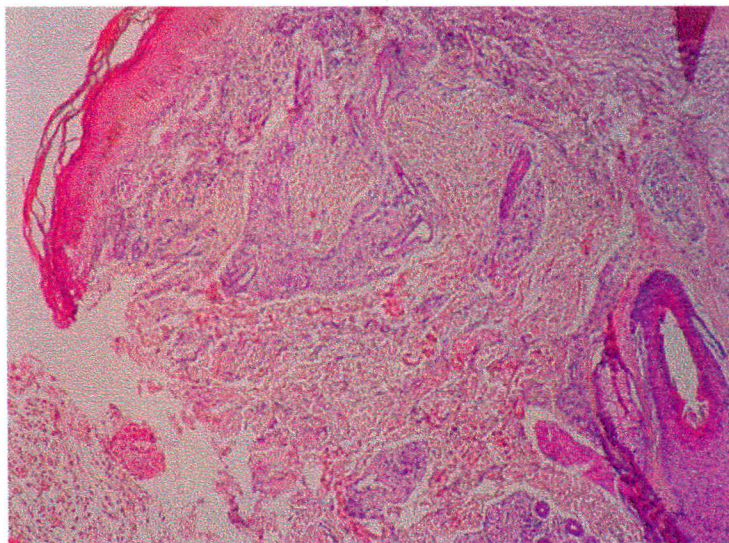


Fig. 15 Fotomicrografia do quadro histológico de dermatite nodular do paciente da figura 13 antes do tratamento com ciclosporina A e corticóide (aumento 40X coloração HE)

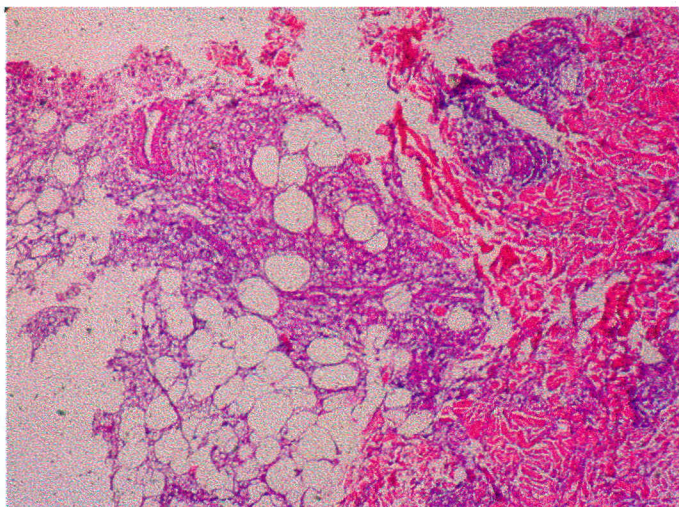


Fig. 16 Fotomicrografia do quadro histológico de paniculite septal do caso da figura 13, após esquema com ciclosporina A (aumento 100 X, coloração HE)

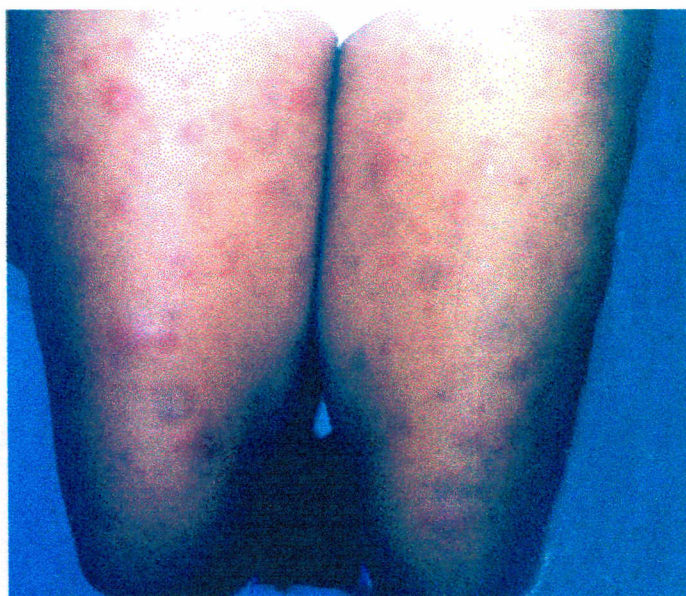


Fig. 17 Fotografia de paciente com ENH antes do tratamento com a ciclosporina A



Fig.18 Fotografia do caso da figura 17 após o tratamento com ciclosporina A

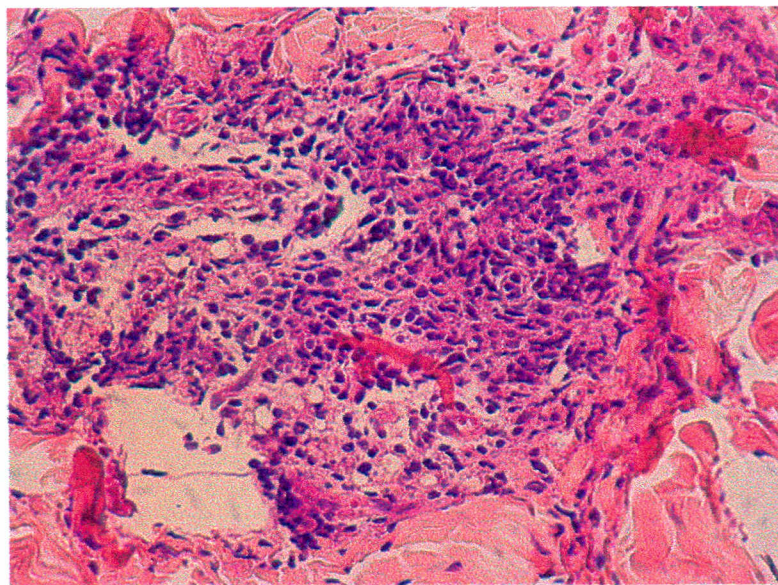


Fig.19 Fotomicrografia do quadro histológico de dermatite granulomatosa do caso da figura 17 antes do tratamento com ciclosporina A (aumento 400X coloração HE)

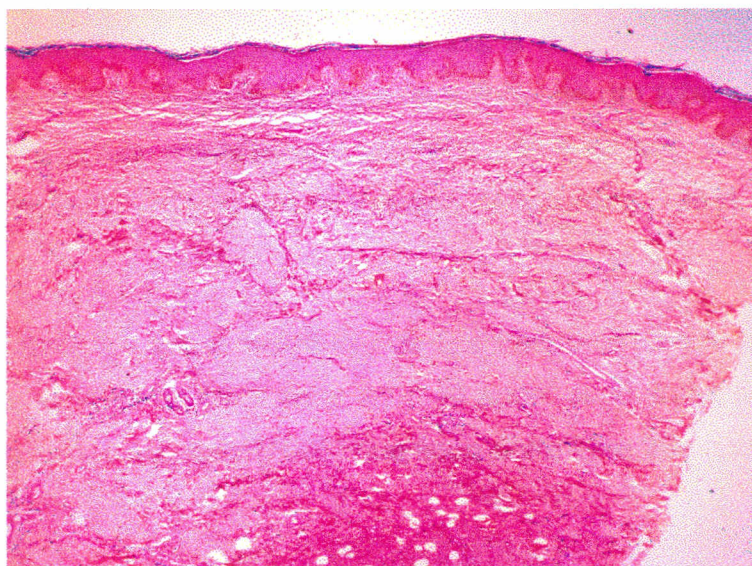


Fig. 20 fotomicrografia do quadro histológico de dermatite fibrosante do paciente da figura 17 após tratamento com ciclosporina A (aumento 40X - coloração HE)

6 DISCUSSÃO

Este estudo foi constituído por amostra de dez pacientes de ENH com sintomas sistêmicos, que utilizaram a ciclosporina A por 90 dias, na dose de 3-5 mg/kg/dia (média de 4 mg/kg/dia). Trabalhos publicados anteriormente, que registraram a utilização desta droga no ENH, demonstraram boas respostas clínicas; servem como exemplos os três casos acompanhados por Miller (1987) e, também, o resultado favorável em 24 doentes de um total de 25, que usaram a ciclosporina e foram avaliados através de testes imunológicos *in vitro*, por Uemura et al (1986).

Entre os dez pacientes selecionados para receberem a ciclosporina A, 50% eram homens e 50%, mulheres (tabela 1). Durante o período de seleção dos casos, foram registrados 30 doentes com ENH apresentando sintomatologia sistêmica; verificou-se que a predominância entre os afetados foi do sexo feminino, na proporção de 2:1.

Dados epidemiológicos fazem referência a dezoito doentes com ENH - treze eram do sexo masculino e cinco do sexo feminino - de um total de 206 pacientes que apresentavam reações hansênicas (BWIRE & KWUMA 1993); predominância semelhante também foi encontrada no trabalho de Noorden (1985).

A faixa etária de maior incidência de ENH situou-se entre 20 e 35 anos (tabela 1), a qual se aproximou da faixa entre 20 e 40 anos, encontrada por Shegal & Sharma (1988) e da registrada por Nery (1995) que ficou entre 20 e 39 anos.

Nesta casuística, a forma clínica predominante foi a HV que representou 80% dos casos e a forma HDV, 20% (tabela 2) e isso está de acordo com os achados relatados por Beck-Bleumink & Berhe (1992), que registraram incidência elevada do ENH em pacientes da forma HV.

Os sintomas sistêmicos referidos (febre, artralgia, mialgia, astenia, mal estar, cefaléia, edema de extremidades, entre outros) melhoraram em 60% dos casos, comparados com o aspecto das lesões de ENH, as quais somente involuíram no período entre 30 e 60 dias, na mesma percentagem de pacientes (fig.8). Apesar das lesões cutâneas regredirem mais lentamente, as mesmas persistiram durante todo o esquema em um dos doentes, mesmo com considerável recuperação do seu estado geral. No tratamento com a talidomida, Sheskin (1965) observou melhora das lesões, em um grupo de pacientes, entre o 1º e o 2º dias de início de uso desta droga e relatou rápida regressão dos outros sintomas, o que também foi detectado por Sampaio e Proença (1966) em outro grupo.

Dois pacientes com ENH, que além dos sintomas sistêmicos também tinham neurite associada (tabela 3), dois casos (casos 4 e 8) correspondem aos pouco ou aos não responsivos ao tratamento com a ciclosporina A. Estes doentes evoluíram em um período, com lesões do tipo "fenômeno de Lúcio" e ainda com pés e mãos reacionais.

Um paciente do sexo feminino (caso 4), apresentou queixa de dor neurítica nos nervos cubital, mediano e em ambos tibiais posteriores; por este motivo, tomou-se imperativa a substituição da ciclosporina A pela talidomida, na dose inicial de 200 mg/dia associada à elevação da dose de prednisona para 60 mg/dia. A mesma havia utilizado a pentoxifilina em período anterior ao emprego da ciclosporina A, quando também não obteve resposta satisfatória.

Todos os pacientes em tratamento com a ciclosporina A haviam passado por mais de três episódios reacionais e estavam utilizando prednisona e/ou talidomida de forma contínua por vários anos. Outros esquemas alternativos que incluem o uso de analgésicos e antiinflamatórios não hormonais, além de outras classes de medicamentos, tinham sido usados por 70% destes pacientes, sem resposta favorável.

No início do esquema com a ciclosporina A, 40% dos casos apresentaram piora clínica das lesões e da sintomatologia quando se reduziu a dose do corticóide; esses doentes vinham usando esse medicamento em doses elevadas por longos períodos, porém, com a evolução, melhoraram. Em três pacientes houve a necessidade de elevação da dose do corticóide motivada por:

Interrupção do esquema prescrito por iniciativa dos próprios doentes (dois casos), antes do tempo preconizado, por avaliarem-se curados (casos 3 e 7) e

Surgimento de novas lesões de ENH e queixa de artralgia no período de acompanhamento (caso 8).

Nos exames de hemograma e leucograma (quadro 1) detectou-se quadro de anemia em três doentes e leucocitose com neutrofilia entre os graus moderado (entre 10.000 e 15.000 leucócitos/mm³) e elevado (acima de 15.000 leucócitos/mm³) em um total de 7 dos 10 casos acompanhados. Embora o número de pacientes com leucocitose não tenha sido reduzido é importante ressaltar que os níveis iniciais (de leucocitose) registrados nos primeiros leucogramas, ou seja, antes do tratamento com a ciclosporina A, foram significativamente menores ao término dos 90 dias de acompanhamento.

Entre as alterações verificadas através de análises bioquímicas (quadro 2) observou-se, no primeiro exame de um paciente (caso 10), o aumento da TGP e elevação da TGO, no segundo exame de outro doente (caso 9). Ambos os doentes evoluíram com posterior normalização das alterações, sem necessitarem de medidas adicionais. Em relação à bioquímica renal (quadro 2), um paciente (caso 9) também manifestou elevação da uréia no segundo exame, o que se corrigiu posteriormente, na terceira análise. Outro doente (caso 7) revelou um aumento de creatinina no terceiro

exame, mas que logo melhorou, sem medidas especiais, quando se iniciou a redução do esquema terapêutico.

Martins et al (2002) detectaram leucocitose em 50% dos 24 pacientes com ENH por eles acompanhados; e também, anemia em 62,5% desses casos, além da elevação das enzimas hepáticas (TGP, γ GT e TGO) em 58,3% dos 24 doentes; sendo que em 25% dos casos afetados, o aumento foi da TGP e em 20,8% da TGO.

Os cortes de tecidos corados pelo HE evidenciaram (quadro 3) infiltrado inflamatório linfo-histiocítico (dermatite granulomatosa) no primeiro exame de quatro pacientes (casos: 1, 5, 6 e 9). O quadro de dermatite granulomatosa (figs. 11 e 19) foi encontrado em 40% dos casos, seguido de dermatite nodular (fig. 15) em 30%. Na segunda análise histopatológica (quadro 3), predominou o padrão de dermatite perivascular superficial e profunda (fig. 12), seguido de paniculite septal (fig.16) e dermatite fibrosante (fig. 20) denotando melhora histológica do caráter inflamatório. Desta forma, a recuperação clínica verificada nos pacientes que se beneficiaram da associação de ciclosporina A e corticóide (figs. 9, 10, 13, 14, 17 e 18) foi comprovada de maneira incontestável, pela histopatologia.

Várias lesões com aspecto de ENH traduziram-se na histopatologia, em processo inflamatório granulomatoso sem neutrófilos, os quais são importantes para o diagnóstico de ENH. Em pesquisa, Guerra et al (2002) encontraram alterações histológicas estatisticamente significativas ($p < 0,001$), caracterizadas por infiltrado neutrofílico, paniculite, vasculite e acometimento neural em 58 pacientes com ENH; achados histológicos similares também foram encontrados em 32 doentes das formas HDV e HV, os quais não cursavam com ENH.

Entre os efeitos adversos verificados durante o tratamento, registrou-se a ocorrência de furunculose em dois pacientes, acompanhada de exacerbação das lesões de ENH, ocasionando a suspensão da ciclosporina uma semana antes do tempo previsto e substituição pela talidomida em um dos casos, além da administração de antibioticoterapia (ciprofloxacina) para ambos, ocorrendo a resolução do processo infeccioso. Este tipo de intercorrência foi apontado como um dos fatores desencadeantes dos quadros reacionais por Muir (1951) e Ramy (1973) e pode, certamente, interferir como componente que desfavorece a recuperação clínica de doentes em tratamento para o estado reacional. Outras queixas, porém de menor importância, foram pirose e desconforto gástrico referidas por dois pacientes, mas que desapareceram com a continuação do esquema.

7 CONCLUSÃO

A utilização da ciclosporina A no tratamento de dez doentes com ENH, que manifestavam sintomatologia sistêmica, demonstrou evolução clínica, histopatológica e laboratorial que permite concluir que:

A associação da ciclosporina A em esquemas terapêuticos para pacientes com ENH, que usam corticóide e / ou talidomida, evidenciou ser capaz de favorecer a administração destas drogas em menores doses e, assim, poupar o doente de efeitos indesejáveis que costumam surgir com sua utilização prolongada e em dosagens elevadas.

A dose diária preconizada da ciclosporina A (3-5 mg/kg/dia), permitiu obter-se resultados satisfatórios e praticamente não desencadeou efeitos adversos severos que poderiam causar a suspensão do tratamento antes do período em que a droga começa a agir mais eficazmente.

As lesões cutâneas regrediram mais tardiamente (entre 30 e 60 dias) do que os sintomas sistêmicos, os quais melhoraram nos primeiros quinze dias de início da administração da ciclosporina A associada a doses entre 10 e 15mg de corticóide, menores do que as usualmente necessárias quando se administra somente o corticóide.

Os casos de ENH que evoluíram com neurite e foram tratados com ciclosporina A não tiveram boa resposta, contrariando o resultado esperado, uma vez que

teoricamente esta droga agiria principalmente sobre a resposta Th1, que é a mesma observada na reação reversa.

A leucocitose, registrada em 70% dos pacientes antes da introdução da ciclosporina A ao esquema terapêutico com o corticóide, melhorou sensivelmente, em todos os casos, no final do tempo de acompanhamento, demonstrando, assim, que a eficácia deste imunorregulador nos referidos doentes contribuiu para a recuperação clínica e laboratorial dos mesmos.

As alterações histológicas verificadas antes do esquema com a ciclosporina A foram melhoradas em 60% dos pacientes, o que demonstra que esta droga atua sobre mecanismos imunohistológicos, favorecendo a recuperação do doente com ENH.

Episódios reacionais como o ENH são responsáveis por grande morbidade dos pacientes que são afetados tanto física quanto psicologicamente, o que fragiliza-os e torna-os dependentes de medicamentos, os quais, na maioria dos casos que pudemos acompanhar, somente atuam sobre sinais e sintomas, sem resolverem o problema de forma eficaz.

Efeitos colaterais manifestados durante o uso da ciclosporina A na dose média de 4 mg/kg/dia não foram relevantes e desapareceram com a continuação do tratamento.

Em casos mais graves de ENH, não é possível o controle com a ciclosporina A porque o imunorregulador começa a agir somente após a primeira semana de uso e os doentes, nestes casos, necessitam de tratamento que proporcione resposta imediata.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABALOS, R. M.; TOLENTINO, J. G.; BUSTILLO, C. G. Histochemical study of erythema nodosum leprosum (ENL) lesions. **Int J Lepr.**, n. 42, p. 385-391, 1974.

ACKERMAN, A. B.; CHONGCHITNANT, N. SANCHEZ, J. et al. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. 2a. ed. Pennsylvania: **Willians and Wilkins**, 1997, p. 478-479.

AGREWALA, J. N.; GHEI, S. K.; SUDHAKAR, K. S. et al. antigens and erythema nodosum leprosum. **Tissue Antigens** 1988, n. 33, p. 486-487.

ASGHAR, S. S.; KAMMEYER, A.; DINGEMANS, K. P.; et al. Pharmacological manipulation of the complement system (abstract). **Brit J Dermatol.** n. 189, p. 478-479, 1983.

AZULAY, R. D. & AZULAY, D. R. **Dermatologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985. p. 124-132. †

AZULAY, R. D. & CONVIT, J. The Mitsuda test in non-leprous in a non-endemic country. **Int J Lepr.**, n. 15, p. 264-266, 1947.

BALLOW, M.; NELSON, R. Immunopharmacology: immunomodulation and immunotherapy. **JAMA**, v. 278, n. 22, p. 1914-1923, 1997.

BANAIT, P. P.; JUNNARKAR, R. V. Study of erythrocyte G-6PD deficiency in leprosy. **Int J Lepr.**, 1971. Cap. 39, p. 168-171.

BARRERA, F. P.; CHAVARRIA, A. P. The acute exanthem of leprosy. **Arch Dermatol Sunph.** v. 10 , n. 4, p. 518, 1924.

BECHELLI, L. M.; CURBAN, G. V. **Compêndio de Dermatologia.** 6ª ed. São Paulo: Atheneu, 1988, p. 132-163. ✱

BECHELLI, L. M.; ROTBERG, A.; MAURANO, F. **Tratado de leprologia: clínica e terapêutica.** Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra, 1994. ✱

BECC-BLEUMINCK, M. & BERHE, D. Occurrence of reactions their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy experience in the leprosy control program of All Africa leprosy and Rehabilitation Training Centre (ALERT) in Ethiopia. **Int J Leprosy**, n. 60, p. 173-184, 1992.

BENNETT, W. M.; NORMAN, D. J. Action and toxicity of ciclosporine. **Ann. Rev. Med.**, n. 37, p. 215-224, 1986.

BLOOM, B. R. Learning from leprosy: a perspective on immunology and the third world. **J Immunol.** n. 137, p. 1-10, 1986.

BOENJAMIN, R. Leprosy and antileprosy activities in Indonésia. **Int J Lepr.**, n. 19, p. 277-282, 1951.

BOREL, J. F. **Ciclosporine.** In: DALE, M. M.; FOREMAN, J. C.; FAN, T. P. (eds) Text- Book of Immuno-Pharmacology, Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1994, cap. 29.

BRITTON, M. J. Immunology of leprosy. **Trop Med Hyg** ✱ n. 87, p. 508-514, 1993.

BRITTON, W. J.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy reactions: current and future approaches to management. **Baillière's Clinical Infectious Diseases**, v.4, n.1, mar. 1997. *

BWIRE, R. & KAWUMA, H. J. S. Hospital based epidemiological study of reactions, Buluba Hospital, 1985-89. **Leprosy Rev.**, n. 64 p.325-329, 1993.

CACCAVO, D.; LAGANÀ, B.; MITTERHOFER, A. P. et al. Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. **Arthritis Rheum.**, v. 40. n. 1, p. 27-35, 1997.

CAMP, R. D. R.; REITAMO, S.; FRIEDMANN, P. S. et al. Cyclosporin A in severe therapy-resistant atopic dermatitis: report of na international workshop. **Br J Dermatol**. n. 129, p. 217-220, 1993.

CAPARÓ, A. C. Procesos reaccionales de la enfermedad de Hansen. **Diagnostico**, v.21, n.3, 1988.

CASAL, M.; GUERRERO, A.; MARTÍN, N. et al. Procedimientos en Microbiología clínica: **Diagnóstico Microbiológico de lãs Infecciones por Micobacterias**. Disponível em <http://www.seimc.org/protocolos/cap9.htm> [acesso em 2 de setembro de 2002].

CELLONA, R. V.; FAJARDO, T. T.; KIM, Jr. D. I. et al. Joint chemotherapy trials in lepromatosis conduted in Thailand, The Philippines and Korea. **Int J Lepr** n. 58, p. 1-11, 1990.

COLSTON, M. J. The microbiology of leprae, progress in the last 30 years. **Trop Med Hyg** n. 87, p. 504-507, 1993

COMPA, F.; CABRINI, R.; ARPINI, H. Lepra de Lucio. **Leprologia**. v. 23, n. 1, p. 53-58, 1981.

CUSTÓTIO, E. M. **Correlação entre histopatologia cutânea e de linfonodos nas fases evolutivas da Hanseníase Virchowiana**. Niterói. 1981. 82p. (Tese de Mestrado).

DAMASCO, M. H.; SARNO, E. N.; LABÃO, A. S. et al. Effect of cutaneous cell-mediated immune response to γ IFN on *Mycobacterium leprae* viability in the lesions of lepromatous leprosy. **Braz J Med Biol Res.**, n. 25, p. 457-465, 1992.

DAVISON, A. R. Acute edema of the hands and feet in leprosy. **Int J Lepr.**, n. 29, p. 29-33, 1961. ✓

DE RIJH, A. J.; GABLE, S.; BYASS. et al. Field evaluation of WHO-MDT of fixed duration at ALERT, Ethiopia. The AMFES project-II. Reaction and neuritis during and after MDT in PB and MB leprosy patients. **Leprosy Rev.**, n. 65, p. 320-332, 1994.

DHAINAUT, J. F.; VINCENT, J.L.; RICHARD, C. et al. CDP571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor- α : safety, pharmacokinetics, immune response and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock. CDP571 Sepsis Group. **Critical Care Medicine**, n. 23, p. 1461-1469, 1995.

DOHERTY, G. M. JENSEN, C. ALEXANDER, R. BURESH, C. M. et al. Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. **Surg.**, n. 110, p. 192-198, 1991.

DRUTZ, D. J.; GUTMAN, R. A. Renal manifestation of leprosy: glomeronephritis, a complication of erythema nodosum leprosum. **Am J Trop Med Hyg.**, n. 22, p. 496-502, 1963.

FAHR, A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. **Clin Pharmacokinet** v. 24, n. 472, p. 495, 1993.

FAULDS, A.; GOA, K. L. BENFIELD, P. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic, pharmacokinetic properties and therapeutic used in immunoregulatory disorders. **Drugs** , n. 45, p. 953-1040, 1993.

FILLEY, E.; ANDREOLLI, A.; STEELE, J. et al. A transient rise in agalactosyl IgG correlating with free interleukin-2 receptors during episodes of erythema nodosum. **Clin Exp Immunol.**, n. 76, p. 343-348, 1989.

FLEURY, R. N. **Manifestações sistêmicas**. In: Talhari, S.; Neves, R. G. (eds) Hanseníase. 2. ed. Manaus: Gráfica Lorena, 1989. p. 73-77. *

FOSS, N. T.; OLIVEIRA, E. B. ; SILVA, C. L. Correlation between TNF production, increase of plasma C reactive protein level and suppression of T lymphocyte response to Concanavalin A during erythema nodosum leprosum. **Int J Lepr** n. 61, p. 218-226, 1993.

FOSS, N. T. **Imunologia**. In: Talhari, S.; NEVES, R. G. (eds). Hanseníase. 3. ed. Manaus: Ed. Tropical, 1997. Cap. 4 p. 97-102.

FOSS, N. T. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. **An bras Dermatol** 1999, v. 74, n. 2, p. 113-119. *

GAZETA, C. E.; MENCARONI, H. H. P.; OLIVEIRA, J. M. et al. In: 16º Congresso Internacional de Hansenologia. **Ações do Controle de Comunicantes de Hanseníase no Brasil de 1889 a 2001** (Caderno de Resumos). Salvador, ago. 2002. p. 67-68.

GEARY, N.; KLENERMAN, L. The insensitives foot. **Leprosy Review**, v. 58 , n.1, p. 79-84, 1987. ®

GIUNTA, G.; PIAZZA, I. Septicemia due to *Listeria monocytogenes* in a patient with systemis lupus erythematosus receiving cyclosporin and high prednisone doses. **Neth J Med**. v. 40, n. 3-4, 197-9, 1992.

GUERRA, J. G.; CASTRO, L. C. M. ; MARTELLI, C. M. T. et al. In: Congresso Internacional de Hansenologia. **Eritema nodoso hansênico, perfil clínico e imunopatológico a partir de 90 pacientes estudados em Goiânia** (caderno de resumos). Salvador, ago. 2002. p. 59-60.

GRANLUND, H.; ERKKO, P.; SINISALO, M. et al. Ciclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. **Br J Dermatol**. 132: 106-112, 1995.

GREEN, R. Some observations on the leprous reaction. **Trans Roy Soc Trop Med Hyg**. n. 22, p. 367-380, 1929.

GUINTO, R. S.; TOLENTINO, I. G.; MALABAY, M. C. Observatios on erythema nodosum leprosum: clinical evaluations studies in lepromatous leprosy. **Int J Lepr.**, n. 31, p. 81-94, 1963.

HASTINGS, R. C. Episódios reaccionales – Resumen Fontilles. **Rev de lepra**, v. 19 n. 1, p. 58-59, 1979. ↵

HERMANN, D. B.; BICKER, U. Drugs in autoimmune diseases. **Klin Wochenschr**, v. 68, n. 21, p. 15-25, 1990.

HOGEWEG, M.; KIRAN, K. U.; SUNEETHA, S. The significance of facial patches and Type I reaction for the development of facial nerve damage in leprosy: a retrospective study among 1226 paucibacillary patients. **Leprosy Rev.**, n 62, p. 143-149, 1991.

HUSSAIN, R. LUCAS, S. B.; KIFAYET, A. et al. Clinical and histological discrepancies in diagnosis of ENH reactions classified by assessment of acute phase proteins SAA and CRP. **Int J Lepr Other Dis.**, v. 63 , n. 2, p. 222-230, 1995.

INTERNATIONAL CONGRESS OF LEPROSY REPORT OF THE COMMITTEE ON CLASSIFICATION. Madrid. **Int J Lepr.** n. 21, p. 504-516, 1953.

YAMAMURA, M.; WNG, X. H.; OHMEN, J. D. et al. Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage. **J Immunol.** v. 149 , n. 4, p. 1470-1475, 1992.

YEE, G. C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of cyclosporine in bone marrow transplantation. **Transplant Proc.** n. 22, p. 1327-1330, 1990.

JOLLIFFE, D. S. Leprosy reactional states and their treatment . **Br J Dermat.**, n. 97, p. 345-352, 1977.

JONG, R.; JANSON, A. A.; FABER, W. R. et al. IL-2 and IL-12 act in synergy to overcome antigen-specific T cell unresponsiveness in mycobacterial disease. **J Immunol.**, v. 159 , n. 2, p. 786-793, 1997.

JOPLING, W. Clinical manifestation of Hansen's disease (HD). **The Star – Carville**, v. 42 , n. 4, p. 5-7, 1983. ✎

KAHAN, B. D. Immunossuppressive agents acting upon lymphokine synthesis and signal transduction. **Clin Transpl.** V. 7, n. 2, p. 113-125, 1993.

KAPLAN, G., WITMER, M. D., NATH, et al. Influence of delayed immune reactions on human epidermal keratinocytes. **Proc Natl Acad Sci USA.**, n. 83, p. 3469-3473, 1986.

KAPLAN, G.; WEINSTEIN, D. E.; STEINMAN, R. M. et al. An analysis of in vitro T cell responsiveness in lepromatous leprosy. **J Exp Med.** n. 159, p. 917-929.

KOO, T. Cyclosporine in Dermatology. Fears and opportunities. **Arch Dermatol.** n.131, p. 842-845, 1995.

KRAMARSKY, B.; EDMONDSON, H. A.; PETERS, R. L. et al. Lepromatous leprosy in reaction. **Arch Pathol**, n. 85, p. 516-531, 1968.

LASTORIA, L. C.; OPROMOLA, D. V.; FLEURY, R. N.; et al. Serial Mitsuda tests for identification of reactional tuberculoid and reactional boderline leprosy forms. **Int J Lepr Other Mycobact Dis.**, v. 66 , n. 2, p. 190-200, 1998.

LATAPI, F.; CHEVEZ, Z. A., Interpretación actual de la lepra de Lucio. Sintesis Patogénica. **Rev Mexic Dermatol.**, n. 22, p.108-116, 1978.

LOCKWOOD, D. N. J.; VINAYAKUMAR, S. STANLEY, J. N. A. et al. Clinical features and outcome of reversal (Type 1) reactions in Hyderabad, Índia. **Int J Lepr.**, n. 61, p. 8-15.

MADHOK, R.; TORKEY, H. I.; CAPELL, H. A. A study of the long-term efficacy and toxicity of cyclosporine A in rheumatoid arthritis. **J Rheumatol.** n.18, p. 1485-1489, 1991.

MAHAJAN, P. M.; JADHAV, V. H.; PATKI, A. H. et al. Oral zinc therapy in recurrent erythema nodosum leprosum: a clinical study, **Int J Lepr.**, v. 66 , n. 1, p. 51-57, 1994.

MANGER, K.; KALDEN, J. R.; MANGER, B. Cyclosporin A in treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. **Br J Rheumatol**, v 35, n. 7, p. 669-675, 1996.

MARCHESE, L. M.; MARCHESE, A. J. T.; RIVITTI, E. A. **Hanseníase**. In: Tratado de Infectologia. Veronesi, R. & Focaccia, R. (eds) Atheneu, São Paulo, 1997. p. 714-738. ♡

MARCHOUX, E. Um câs d'inoculation du bacili de Hansen em pays non lépreux. **Int. J. Leprosy**, n. 2, p. 1-7, 1934.

MARTINS, J. E. C.; PASCHOAL, L. H. C. **Dermatologia terapêutica**. 3 a ed. São Paulo, 2001, p.284.

MARTINS, A. B.; SIMÃO, J. C.; FOSS, N. T. et al. In:16º Congresso Internacional de Hanseníase, 2002. **Marcadores clínico-laboratoriais auxiliares no monitoramento do eritema nodoso hansênico** (caderno de resumos). Salvador, ago. 2002, p. 62.

MATOS, H. J. **Modelagem de dados epidemiológicos de contatos de hanseníase em uma coorte acompanhada na Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, entre 1987 e 1998**. Rio de Janeiro, 2000. 99p. Tese (Doutorado em

Medicina) – Curso de Pós-graduação em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública.

MERCATELLI, C. et al. Ciclosporina: Eliminando as suposições através do monitoramento da droga imunossupressora. **Laes & Haes**, v. 1, n. 111, p. 140-150, 1998.

MEYERSON, M. S. Erythema nodosum leprosum **Int J Dermatol**, v. 35 , n. 6, p. 389-392.

MIHATSCH, M. J.; THIEL, G.; RYFFEL, B. Ciclosporine nephrotoxicity. **Adv. Nephrol.**, n. 17, p.303-320, 1988.

MILLER, R. A.; SHEN, J. Y.; REA, T. H. et al. Treatment of chronic erythema nodosum leprosum with cyclosporine A produces clinical and immunohistologic remission. **Int. J. Lepr Other Mycobact Dis.**, v. 55, n. 3, p. 441-449. United States, Sep, 1987.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de Controle da Hanseníase**. Brasília, 1994. 156 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Hanseníase**. Boletim Epidemiológico 1999; n.3, p.13-14.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Hanseníase**. **Boletim Epidemiológico 1999**. n. 3, p.13-14.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 817, de 26 de julho de 2000. Disponível em <<http://www.suasaude.gov.br/legisla/hans/GM.>> [acesso em 6 de junho de 2002]. ★

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Atividades de Controle e Manual de Procedimentos. **Hanseníase**. 2001, p.82-87.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório da área técnica de Dermatologia Sanitária para aliança global para eliminação da Hanseníase. Brasil, janeiro 2002.

MONOGRAFIA. **Sigmatosporim Microoral**: ciclosporina em microemulsão. São Paulo: Sigma, 1999? 63p.

MONTEIRO, R. C. **Valor prognóstico do teste de Mitsuda em comunicantes de doentes em hanseníase**. Rio de Janeiro, 1990. 69p. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Curso de Pós-graduação do Instituto Oswaldo Cruz.

MOREIRA, A. L. SAMPAIO, E. P.; ZMUIDZINAS, A. et al. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing m RNA degradation. **J Exp Med.**, v. 177, n. 6, p. 1675-1680, 1993.

MOREIRA, T. M. A. **As campanhas de hanseníase no Brasil**. Tese de Mestrado, Rio de Janeiro, 1997, 142p.

MOSMANN, T. R.; CHERWINSKI, H.; BOND, M. W. et al. Two types of murine helper T cell clone. Definition according to profiles of lymphokines activities and secreted proteins. **J Immunol.**, n. 136, p. 2348-2357, 1986.

MOUBASHER, A. E. A.; KAMEL, N. A.; ZEDAN, H. et al. Cytokines in leprosy, I. Serum cytokine profile in leprosy. **Int J Dermatol.**, 1998, n. 37, p. 733-740.

MUIR, E. Bacteriological changes under DDS treatment of leprosy. *Lepr India*, n. 23, p. 116-126, 1951.

MURATA, U. Erythema nodosum leprosum. **J Dermatol Urol.** n.12. p. 1013-1015, 1912.

MURPHY, G. F.; SANCHEZ, N. P.; FLYNN, T. C. et al. Erythema nodosum leprosum: Nature and extent of the cutaneous microvascular alterations. **J Am Acad Dermatol.**, n.14, p. 59-69, 1986.

MSHANA, R. N. Hypothesis: erythema nodosum leprosum is precipitated by an imbalance of T lymphocytes. **Lepr Rev.**, v. 53, n. 1, p. 1-7, 1982.

NAAFS, B. Reaction in leprosy. Clinical aspects of mycobacterial disease. In: Ratledge, G.; Stanford, J. L.; Grange, J. M. (eds) **Biology of the mycobacteria.** Academic Press 3, London, p. 359-404, 1989.

NAAFS, B. Treatment of reactions and nerve damage. **Int J Lepr.**, n. 64, p. 521-528, 1996.

NERY, J. C.; LEILA, M. M.; MATOS, H. J. et al. Reactional states in multibacillary hansen disease patients during multidrug therapy. **Rev Inst Med Trop S. Paulo**, 40 (6): 363-370, 1998.

NERY, J. C. **Reação na hanseníase.** Tese de Mestrado. Niterói, 1995, 129p.

NERY, J.A.; PERISSE, A. R.; VENDAS, A. M. et al. O uso da pentoxifilina no tratamento de episódio reacional tipo 2 da lepra. **J Indian Lepr.**, v. 72, n. 4, p. 457-467, 2000.

NOORDEEN, S. K. The epidemiology of leprosy. In: Hastings, R. C (ed). **Churchill Livingstone.** London, p. 15-30, 1985.

OOMMEN, T. Clofazimine-induced lymphoedema. **Lepr Rev.** n. 61, p. 289-296, 1990.

OMS. Comité de expertos de la OMS en lepra. 5º informe, Ginebra, Suiza. 1982, serie de informes técnicos, 607 p.

OTTENHOFF, T. Immunology of leprosy: lessons from and for leprosy. **Int J Lepr.**, n. 62. p. 108-121, 1994.

PARIDA, S. K.; GRAU, G. E.; ZAHFER, S. A. et al. Serum tumor necrosis factor and interleukin 1 in leprosy and during lepra reactions. **Clin Immunol Immunopath.**, n. 62, p. 23-27, 1992.

PANAYI, G. S.; TUGWELL, P. The use of cyclosporin A microemulsion in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. **Br J Rheumatol.** n. 36, p. 808-811, 1997.

PEARSON, J. M. P. The evaluation of nerve damage in leprosy. **Lepr Rev.**, n. 53. p. 119-130, 1982.

PHARM, S. M.; KORMOS, R. L.; HATTLER, B. G. et al. A prospective trial of tacrolimus (FK 506) in clinical heart transplantation: intermediate-term results. **J Thorac Cardiovasc Surg.** n. 11. p. 764-772, 1996.

PISA, P.; GENNENE, M.; SODER, O. et al. Serum tumor necrosis factor levels and disease dissemination in leprosy and leishmaniasis. **J Infect Dis.**, n. 161, p. 988-991, 1990.

PFALTZGRAFF, R. E.; BRYCESON, A. **Clinical Leprosy**. In Hastings, R. C, ed. Leprosy. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1985, p. 168-176. ✎

PRYCE, D. W.; RHODES, L. E.; HARWICK, N. et al. Safety and efficacy of long-term lower-dose ciclosporin A therapy. **Br J Dermatol.** n. 130, p. 681-682, 1994.

POST, E.; CHIN-A-LIEN, R. A. M.; BOUMAN, C. et al. Lepra in Nederland in de periode 1970-1991. **Ned Tijdsch Geneesk.** n.138, p. 1960-1963, 1994.

POWELL, R. J.; GARDNER MEDWIN, J. M. Guideline for the clinical use and dispensing of thalidomide. **Postgrad Med J**, v. 70, n. 830, p. 901-904, 1994.

POWELL, R. J. New roles for thalidomide. **Brit Med J**, n. 313, p. 337-378, 1996.

RABELLO, Jr. F. E. Faits nouveaux de l'immunologie de la lepre, consequences qui en decoulent pour notre conception generale de la maladie. **Bull. Soc. Franc. Dermat. Syph.**, n. 45, p. 823-827, 1938.

RAMAN, P. G.; SHARMA, SHARMA, P. P. Reactions in leprosy. **Clinician.** n. 35, p. 294-297, 1972.

RAMY, G. Management of reactions in leprosy. **Indian J Med Ass.**, n. 6, p. 403-406, 1973.

REA, T. N.; LEVAN, N. E. Erythema nodosum leprosum in a general hospital. **Arch of Dermatology** III, 1975. p. 1575-1580.

REQUENAL, L.; SANCHEZ YUS, E. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. **J Am Acad Dermatol.**, v.45, n.2, p. 163-183, 2001

REQUENAL, L. SANCHEZ YUS, E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis, **J Am Acad Dermatol.**, v.45, n. 3, p. 325-361, 2001.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. A classification of leprosy for research purposes. **Leprosy Rev**, n. 33, p. 119-128, 1962. ✚

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. **Int. J. Leprosy**, v. 34, n. 3, p.155-273, 1966. ✚

RIDLEY, D. S.; WATERS, M. F. R. Significance of variations within the lepromatous group. **Leprosy Rev**, n. 40. p. 143-152, 1969. ✚

RIDLEY, D. S. The SFG (solid, fragmented, granular) index for bacterial morphology. **Leprosy Rev**. n. 42. p. 96-97, 1971.

RIDLEY, M. J.; RIDLEY, D.S. The immunopathology of erythema nodosum leprosum: the role of extravascular complexes. **Lepr Rev**, n. 54. p. 95-107, 1983.

ROCHE, P. W.; Theuvent, W. J.; BRITTON, W. J. Risk factors for type 1 reactions in borderline leprosy patients, **Lancet**, n. 338 p. 654-657, 1991. ✚

ROSE, P. & WATERS, M. F. R. Reversal reactions in leprosy and their management. **Leprosy Rev**. n. 62. p. 113-119, 1991.

SAGARO, B.; ALMEIDA, J. G. D.; BERRO, C. et al .Eritema nudoso leproso o reaccion tipo 2. **Rev Cub Méd**. n. 23. p. 585-600, 1984.

SAMPAIO, E. P.; MORAES, M. O.; NERY, J. A. et al. Pentoxifilina diminui *in vivo* a produção do TNF-alfa em pacientes lepromatosos com ENL (eritema nodoso lepromatoso). **Clin Exp Immunol**. v. 111, n. 2, p. 300-308, fev., 1998.

SAMPAIO, S. A. P. & PROENÇA, N. G. Tratamento da reação leprótica pela talidomida. **Rev Paul Med** n.68, p. 301,1966.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 2 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000, p. 467-488. ¶

SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N. Expression and cytokine secretion in the states of immune reaction in leprosy. **Braz J Med Biol Res**. v.31, n.1, p. 69-76, 1998.

SARNO, E. N.; GRAU, G. E.; VIEIRA, L. M. M.; NERY, J. A. C. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1b during leprosy reactional states. **Clin Exp Immunol**. n. 84, p. 103-108, 1991.

SAOJI, V.; SALODKAR, A. Lucio leprosy with lucio phenomenon. **Indian J Lepr**. v. 73, n. 3, p. 267-272, 2001.

SCOTT, G. C.; RUSSEL, D. A.; BOUGHTON, C. R. Untreated leprosy: probability for shifts in Ridley-Jopling classifications. Development of flares or disappearance of clinically apparent disease. **Int J Lepr**. n. 44, p. 110-112, 1976. ¶

SCOLLARD, D. M.; SMITH, T.; BHOOPAT, L. et al. Epidemiological characteristics of leprosy reactions. **Int J Lepr**. n. 62, v. 4, p.559-567, 1994. ¶

SEHGAL, V. N.; SHARMA, V. Reactions in Leprosy – A prospective study of clinical, bacteriological, immunological and histopathological parameters in thirty-five Indians. **J Dermatol.** n. 15, p. 412-419, 1988.

SEITZER, U.; SCHEEL, T. D.; MATTERN, T. et al. Staining pattern of seven monoclonal anti-CD26 antibodies in leprosy: implications for the use of CD26 as a surrogate marker of a human Th1-like reaction. **Virchows Arch.** v. 432 ,n. 4, p. 343-347, 1998.

SHESKIN, J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. **Clin Pharmacol Ther.** N. 6, p.303, 1965.

SILVA, C. L.; FOSS, N. T. Tumor necrosis factor in leprosy. **J Infect Dis.** n.159, p. 787-790, 1989.

STANLEY, J. N. A.; PERSON, J. M. H.; RIDLEY, D. B. Episodic edema in type 2 lepra reaction can be by transient lymphatic obstruction in the lymph node. **Int J Lepr.** n.54, p. 231-235, 1986.

STRIETER, R. M.; REMICK, D. G.; WARD, P. A. et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor-alpha production by pentoxifylline. **Biochem Biophys Res Comm.**, n. 155, p. 1230-1236.

SUSMAN, I. A. Clinical observations ou erythema nodosum leprosum (ENL). **Lepr Rev.** n. 30, p. 227-231, 1959.

TALHARI, S. & NEVES, R. G. **Hanseníase**. 3a. ed. Manaus: Gráfica Tropical, 1997; p.1-3. ✕

TOKUDA, M.; KURATA, N.; MIZOGUCHI, A.; INOH, M. et al. Effect of low-dose cyclosporin A on systemic lupus erythematosus disease activity. **Arthritis Rheum.** v. 37, n. 4, p. 551-558, 1994.

TUGWELL, P. BOMBARDIER, C. GENT, M. et al. Low dose cyclosporine in rheumatoid arthritis: a pilot study. **J Rheumatol.** n. 14, p. 1108-1114, 1987.

UYEMURA, K.; DIXON, J. F.; WONG, L. et al. Effect of cyclosporine A in erythema nodosum leprosum. **J Immunol.**, 137(11), p. 3620-3623, 1986.

WATSON, J. M. Disability control in a leprosy control programme. **Lepr Rev.** n. 60, p. 169-172. 4

WARD, E. B. *Mycobacterium leprae* (leprosy). In: Gerald, L.; Gordon, D.; John & Bennet (eds), **Principles and Practic of Infectious Diseases**, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapure, 1885. p. 1406-1413.

WATERS, M. F. R.; TURK, J. L.; WEMAMBU, S. N. C. Mechanism of reactions in leprosy. **Int J Lepr.** n. 39, p. 417-428, 1971. *

WELSH, O.; GOMEZ, M.; MANCIAS, C. et al. A new therapeutic approach to type II leprosy reaction. **Int J Dermatol.** n. 38, p. 931-933, 1999.

WEMAMBU, S. N. C.; TURK, J. L.; WATERS, M. F. R. et al. Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation of the Arthus phenomenon. **Lancet**, n. 2, p. 933-935, 1969.

WOLCOTT, R. R. Erythema nodosum in leprosy. **Int J Lepr**, n. 15, p. 380-388, 1947.

WHO. Leprosy – Global situation. **Weekly Epidemiological Rec** 2000, v. 75, n. 28, p.226-231.

WHO model prescribes information: Drugs used in leprosy. **WHO / DMP / DSI / 1998**: Original English distribution general.

VALENTINI, A.; NERY, A. C.; SALLES, A. M. et al. Edema na hanseníase: aspectos clínicos e terapêuticos. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 32, n.2, p. 131-138, mar-abr, 1999.

VAN BRAKEL, W. H.; KHAWAS, I. B.; GURUNG, K. S.; et al. Intra and inter sensibility reliability of sensibility testing in leprosy. **Int J Lepr.**, n. 64, p. 287-298, 1996. ✕

VAN BRAKEL, W. H.; KHAWAS, I. B. Silent neuropathy in leprosy: an epidemiological description. **Int J Lepr** n. 65, p. 350-360, 1994. ✕

VAN BRAKEL, W. H.; KHAWAS, I. B. & LUCAS, S. B. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in West Nepal. **Leprosy Rev.** n.65, p.190- ✕ 203, 1994.

VIJAYAKUMARAN, P.; MNIMOZHI, N.; JESUDASAN, K. Incidence os late reaction among multibacillary leprosy patients after MDT. **Int J Lepr** v. 63. n.1, p. 18-22, 1995.

VERTZMAN, L.; PAOLA, D. I. **Colagenoses**. 3. ed. EPUME: São Paulo, 1981. 332 p.

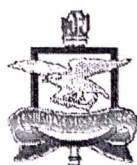
VIEIRA, L. M. M.; SAMPAIO, E. P.; NERY, J. A. C. et al. Immunological status of ENL (erythema nodosum leprosum) patients: its relationship to bacterial load and levels of circulating IL-2R. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, n. 38, p. 103-111, 1996.

VISSCHEDIJK, J.; VAN DE BROEK, J.; EGGENS, H. et al. Mycobacterium leprae – millennium resistant! Leprosy control on the threshold of new era. **Trop Med Int Health**, 2000, v. 5, n. 6, p. 388-389.

ZACHARIAE, H. L. Term use of ciclosporine in Dermatology. **Arch Dermatol**, n. 132, p. 692-694, 1996

ZAKI, I.; EMERSON, R. ; ALLEN, B. R. Treatment severe atopic dermatitis in childhood with ciclosporin. **Br J Dermatol**, v.135, n.48, p. 21-24, 1996.

ANEXO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Protocolo: N.º 045/2002-CEP/NMT

2. Projeto de Pesquisa: USO DA CICLOSPORINA "A" EM PACIENTES
PORTADORES DE ERITEMA NODOSO HANSÊNICO
COM MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS – ASPECTOS
CLÍNICOS E LABORATORIAIS.

3. Pesquisador Responsável: Maria do Socorro Marques Azevedo

4. Instituição / Unidade: NMT/UFPA

5. Patrocinador: Não se aplica.

6. Área Temática: Não se aplica.

7. Data de Entrada: 27/08/2002

8. Data do Parecer: 12/09/2002

Parecer: APROVADO

Comentários: Conforme Parecer datado de 29/08/2002, emitido por este CEP, verificou-se que foram atendidas todas as adequações recomendadas ao Projeto de Pesquisa "USO DA CICLOSPORINA "A" EM PACIENTES PORTADORES DE ERITEMA NODOSO HANSÊNICO COM MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS – ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS" protocolo nº 045/2002-CEP.

De acordo com as normas estabelecidas na Resolução 196/96 do CNS, esta Comissão de Ética manifesta-se por **aprová-lo**.

Belém, 12 de setembro de 2002

Profa. Maria da Conceição Nascimento Pinheiro

Coordenadora do CEP/NMT/UFPA.

TERMO DE CONSENTIMENTO

INVESTIGADO DO PROJETO:

Este termo de consentimento esclarece sobre uma pesquisa clínica da qual você é convidado a participar voluntariamente. Leia com cuidado, e, se estiver de acordo, assinie dando o seu consentimento.

A hanseníase ou lepra é uma infecção crônica para a qual existe um medicamento específico, que é fornecido para todos os doentes em cartelas que contêm o número certo de comprimidos para tomar durante todo o mês e por vários meses seguidos durante o período em que você está se tratando, que pode ser de 6 meses ou de um ano, de acordo com o seu tipo de lepra. Além disso, essa doença pode apresentar em algumas pessoas, o que nós costumamos chamar de reações, que surgem logo no início da doença, durante ou até mesmo alguns meses depois de terminado o tratamento. O eritema nodoso é um desses tipos de reação e que pode surgir sintomas como caroços dolorosos e avermelhados ou não pelo corpo, além de febre, inchaços, dor nas juntas e nos nervos, além de mal estar e fraqueza. Pode também acometer outros órgãos, como os testículos e olhos, muitas vezes sendo necessário a internação hospitalar.

O medicamento utilizado para tratar eritema nodoso com bons resultados, na maioria dos pacientes, é a talidomida. Porém, não pode ser usada em mulheres em idade de ter filhos, pois causa deformidade na criança gerada. Pode-se usar também a prednisona em altas dosagens, o que pode trazer outros problemas sérios, principalmente quando o paciente passa a usá-lo por tempo prolongado, o que geralmente acontece nos pacientes com reação.

A Ciclosporina é um medicamento que já vem sendo utilizado em casos de doenças de pele como a psoríase, em alguns tipos de reumatismo, em pacientes que fizeram transplantes e em outras situações clínicas com bons resultados. Durante o seu uso é necessário um rigoroso acompanhamento médico e laboratorial, por ainda não ter sido utilizado em grande número de pacientes com lepra e portanto, seu efeito nessa doença, até agora não está totalmente descrito. Porém, baseados em relatos de estudos anteriores com essa medicação; o doente de lepra que estiver fazendo reação (eritema nodoso) poderá se beneficiar com o uso da ciclosporina, melhorando os caroços e os outros sintomas. Mas se isso não ocorrer durante as primeiras semanas ou se houver algum efeito indesejado dessa medicação, a mesma será suspensa e o tratamento com a prednisona e / ou a talidomida irá ser prescrito para substituir o tratamento com a ciclosporina.

Entre os efeitos colaterais da ciclosporina temos: enjôos, vômitos, dor de cabeça, pressão e colesterol elevados.

O objetivo desta pesquisa clínica é encontrar medicamento que possa ser utilizado no tratamento das reações, como alternativa para o tratamento tradicional que até agora vem sendo utilizado (talidomida e prednisona).

Este medicamento (a ciclosporina) é só para tratar as reações, portanto, o tratamento específico da lepra não deve ser interrompido.

Serão excluídos deste estudo:

pacientes HIV positivos;

pacientes com deficiências da resistência do organismo, lupus

pacientes que tenham diabetes, doenças do fígado, da tireóide ou dos rins

mulheres grávidas, idosos, menores de 12 anos ou àqueles que não possam comparecer às consultas regularmente

Seus médicos serão: Dra. Marília Brasil, Dra Socorro Marques e Dr. Cláudio Salgado, os quais poderão oferecer informações em qualquer fase do seu tratamento.

Seu nome será preservado confidencialmente e não será revelado nas conclusões do estudo. Eu _____, abaixo assinado, declaro que li e entendi as informações deste estudo, minhas perguntas foram respondidas, pelo qual concordo em participar voluntariamente deste estudo clínico.

Nome do paciente: _____ Assinatura: _____

Data: ____ / ____ / ____

PROJETO REAÇÃO HANSÊNICA

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____
Idade: _____ anos Sexo: _____ Cor: _____ Ocupação: _____
Endereço: _____ Telefone: _____
Procedência: _____

HDA

Data do diagnóstico: ____/____/____
Forma clínica inicial: _____ Reclassificação: _____
BAAR: _____
Tratamento: _____
Histopatologia: _____

Episódio reacional anterior? _____ Quantos? _____ Tipo: _____
Episódio reacional atual: _____

☐ **Tipo I**
☐ lesões cutâneas ☒ leucite isolada ☐ lesões cutâneas e nervosas
Descrição: _____

☐ **Tipo II**
☐ ENII isolado ☐ ENII e manifestações sistêmicas
☐ manifestações sistêmicas isoladas ☐ eritema polimorfo
☐ reação de Lucio
Descrição: _____

Grau de incapacidade de entrada do episódio reacional: _____

Grau de incapacidade de saída do episódio reacional: _____

LABORATÓRIO

Dia 0: Data: ____/____/____
Hemograma: Hem _____ Htc: _____ Hgb: _____ Leucócitos: _____
TGO: _____ TGP: _____ Uréia: _____ Creatinina: _____
Histopatologia da lesão reacional: _____

Dia 15: Data: ____/____/____
Hemograma: Hem _____ Htc: _____ Hgb: _____ Leucócitos: _____
TGO: _____ TGP: _____ Uréia: _____ Creatinina: _____

Dia 60: Data: ____/____/____
Hemograma: Hem _____ Htc: _____ Hgb: _____ Leucócitos: _____
TGO: _____ TGP: _____ Uréia: _____ Creatinina: _____
Histopatologia da lesão reacional: _____

EVOLUÇÃO CLÍNICA

1ª Avaliação (15 dias) _____

2ª Avaliação (30 dias) _____

3ª Avaliação (60 dias) _____

4ª Avaliação (90 dias): _____

