

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Faculdade de Medicina de Botucatu
Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva

PREVENÇÃO DA REPETIÇÃO DE EPISÓDIOS DE REAÇÃO
TIPO 2 DA HANSENÍASE COM O USO DA TALIDOMIDA
NA DOSE DE 100MG/DIA

Maria Stella de Mello Ayres Putinatti

BOTUCATU - SP
2011

Maria Stella de Mello Ayres Putinatti

PREVENÇÃO DA REPETIÇÃO DE EPISÓDIOS DE REAÇÃO
TIPO 2 DA HANSENÍASE COM O USO DA TALIDOMIDA
NA DOSE DE 100MG/DIA

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu para a obtenção do
título de Doutor em Saúde Coletiva, Área
de Concentração em Saúde Pública.

Orientador: Joel Carlos Lastória

BOTUCATU - SP
2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Putinatti, Maria Stella de Mello Ayres.

Prevenção da repetição de episódios de reação tipo 2 da hanseníase com o uso da Talidomida na dose de 100mg/dia / Maria Stella de Mello Ayres

Putinatti. - Botucatu : [s.n.], 2011

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Joel Carlos Lastória

Cape 40602001

1. Hanseníase – Tratamento.
2. Eritema.

Palavras-chave: Eritema nodoso hansênico; Hanseníase; Talidomida; Tratamento.

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

Aos meus filhos Paulo de Tarso e Renata pelo carinho, pela força e incentivo sempre recebidos.

A minha neta Alice que ao nascer trouxe amor, alegria e muita luz.

Aos meus pais Geraldo Claret e Jurema “ in memoriam” pelo exemplo de luta em busca dos ideais.

Aos irmãos Elias e Lilian Regina, a minha cunhada Waldynéia, ao sobrinho Victor e ao genro Alexsandro pelo amor, carinho a mim dedicados.

A Deus, por eu ter conseguido transformar as adversidades em momentos de aprendizado.

Ao Prof. Dr. Joel Carlos Lastória, meu orientador, amigo leal, mestre incansável, que sem sua dedicação não teria sido possível atingir meus objetivos.

Ao Departamento de Saúde Pública da Faculdade Medicina de Botucatu pela oportunidade oferecida de aprimoramento.

Ao Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu pela acolhida e pelo aprendizado todos esses anos.

A todos os amigos pelo carinho e incentivo recebidos.

Aos pacientes que participaram voluntariamente deste trabalho e sem os quais nada teria sido possível.

*Lista de Tabelas,
Figuras e Gráficos*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Distribuição da forma clínica dos pacientes segundo sexo	55
Tabela 2 –	Distribuição da forma clínica dos pacientes ENH segundo sexo	55
Tabela 3 –	Distribuição da faixa etária dos pacientes que receberam 100 mg/dia de talidomida segundo sexo.	56
Tabela 4 –	Distribuição da forma clinica dos pacientes que receberam 100 mg/dia de talidomida segundo sexo	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Distribuição da Hanseníase no mundo	22
Figura 2 –	Coeficiente de prevalência em 2004.....	24
Figura 3 –	Coeficiente de prevalência em 2010.....	24
Figura 4 –	Coeficiente feral de detecção de hanseníase no Brasil – 2010	25
Figura 5 –	Distribuição do risco relativo de cada município quanto ao aparecimento de casos novos de hanseníase no Brasil, 2005 a 2007.....	27
Figura 6 –	Agregação de casos novos de hanseníase, pelo coeficiente de detecção n Brasil, 2005 a 2007.	28
Figura 7 –	Distribuição dos coeficientes de detecção de Hanseníase em menores de 15 anos por município de residência, São Paulo, 2008*	31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Comportamento do coeficiente de detecção em menores de 15 anos no Brasil entre 1994 a 2010.....	26
Gráfico 2 –	Gráfico de prevalência da hanseníase no estado de São Paulo, 1989.....	29
Gráfico 3 –	Gráfico de Prevalência (São Paulo, 2000).....	30
Gráfico 4 –	Distribuição em porcentagem dos episódios reacionais ocorridos, segundo grau de severidade por forma clínica.	58

Lista de Abreviaturas e Siglas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ENH	Eritema Nodoso Hansênico
MB	Multibacilares
V	Virchoviano
D	Dimorfo
T	Tuberculóide
I	Indeterminado
PB	Paucibacilares
OMS	Organização Mundial de Saúde
PQT	Poliquimioterapia
MS	Ministério da Saúde
M.leprae	<i>Mycobacterium leprae</i>
BAAR	Bacilos Álcool-Ácido Resistentes
PCR	Polymerase Chain Reaction
TT	Tuberculóide
LL	Lepromatoso
BB	Borderline- borderline
BL	Borderline- lepromatoso
BT	Borderline-tuberculóide
TR	Tuberculóide reacional
DR	Dimorfa reacional
RFM	Rifampicina
CFZ	Clofazimina
DDS	Dapsona

Resumo

RESUMO

A hanseníase é uma doença crônica que pode ter seu curso alterado por episódios reacionais do tipo 1 e do tipo 2 ou de eritema nodoso hansênico (ENH). A talidomida é a medicação de eleição para controle do episódio de ENH desde 1965. No entanto, esses episódios podem se apresentar de forma repetitiva, com consequentes danos ao paciente. Com o intuito de se evitar esses episódios, após o controle dos mesmos com a dose tradicional, utilizou-se a dose de 100mg/d, por um período de seis meses, com acompanhamento por outros seis meses após a suspensão da talidomida. Foram avaliados 42 pacientes multibacilares (MB), 39 (92,85%) da forma virchoviana (V) e três (7,15%) da dimorfa (D), que apresentaram ENH, quer fosse o primeiro episódio ou de repetição. Quanto ao sexo 33 (78,6%) do masculino e nove (21,4%) do feminino. As idades variaram de 18 a 84 anos, com predomínio acima de 49 anos. Observou-se que 100% dos pacientes não apresentaram episódio reacional durante o uso dessa dose de talidomida. Após a suspensão, durante o período de observação clínica, 33 (78,6%) dos pacientes não apresentaram episódio reacional e apenas nove (21,4%), todos da forma virchoviana, o apresentaram, de forma leve, sem outros sinais e sintomas, controlados apenas com anti-inflamatórios não hormonais, não sendo necessária a reintrodução da talidomida. Não foram observados efeitos adversos da droga. Os autores sugerem o uso da talidomida, na dose de 100mg/dia como manutenção, que se mostrou efetiva, impedindo a repetição dos episódios reacionais tipo 2.

Palavras-chave: hanseníase; Eritema Nodoso Hansênico; Talidomida; tratamento

Abstract

ABSTRACT

Hansen's disease is a chronic disease that can have its course interrupted by reactional episodes of type 1 and type 2 or ENL. Thalidomide is the election medication for the control of ENL episodes since 1965. However, these episodes can happen repeatedly with consequent damages to the patient. In order to avoid these episodes, after controlling them with the traditional dosage, an extra dose of 100mg/d was used in a period of six months, with attendance during other six months after suspending thalidomide. A total of 42 MB patients have been evaluated, 39 (92,85%) of type V and 3 (7,15%) of type D, that presented ENL, whether first episode or repeatedly. To mention their gender, 33 (78,6%) were male and 9 (21,4%) were female. The ages varied between 18 to 84 years old, but most were older then 49. It has been observed that 100% of patients did not present reactional episode during the usage of this dosage of thalidomide. After suspension, during the period of clinic observation, 33 (78,6%) patients did not present reactional episode and only 9 (21,4%) patients, both with lepromatous type, presented it, in a light form, with no other signs and symptoms, controlled only with non hormonal anti-inflammatories, showing no need for thalidomide reintroduction. No adverse effect has been observed. The authors suggest the usage of thalidomide, in doses of 100mg/d for maintenance, which they showed to be effective, avoiding the repetition of the reactional episodes of type 2.

Key-words: Hansen's disease; Erythema Nodosum Leprosum; Thalidomide; treatment

Sumário

SUMÁRIO

JUSTIFICATIVA	18
I INTRODUÇÃO	20
1 Considerações sobre s hanseníase	20
1.1 História	20
1.2 Epidemiologia	21
1.2.1 <i>Situação Epidemiológica da Hanseníase no Brasil, em 2010</i>	23
A. Prevalência	23
B. Detecção.....	25
1.2.2 <i>Comportamento da Hanseníase no estado de São Paulo</i>	28
1.3 Etiologia	32
1.4 Transmissão	32
1.5 Definição De Caso	34
1.6 Classificação	34
1.7 Formas Clínicas	35
1.8 Reações Hansênicas	36
1.8.1 <i>Reação Tipo 1:</i>	37
1.8.2 <i>Reação Tipo 2:</i>	38
1.9 Imunopatogenia	40
1.10 Tratamento	43
1.10.1 <i>Hanseníase</i>	43
1.10.2 <i>Tratamento da reação Tipo 2</i>	44
1.10.2.1 <i>Corticosteróide</i>	44
1.10.2.2 <i>Talidomida</i>	44
A. <i>Efeitos Colaterais da Talidomida</i>	45
B. <i>Uso terapêutico da Talidomida na reação Tipo 2</i>	46
II OBJETIVOS	49
1 Principal	49
2 Secundários	49

III	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	51
1	Estudo Prospectivo	51
2	Critérios de inclusão	51
3	Critérios de exclusão.....	52
4	Métodos Estatísticos	53
IV	RESULTADOS	55
V	DISCUSSÃO.....	60
VI	CONCLUSÕES.....	68
VII	REFERÊNCIAS	70

Justificativa

JUSTIFICATIVA

Conforme ampla divulgação bibliográfica, a hanseníase é infecção crônica, com evolução tórpida, que pode ser interrompida por processos agudos denominados reações. As que ocorrem nas formas multibacilares são denominadas reação tipo 2 ou Eritema Nodoso Hansênico (ENH), que podem causar vários transtornos aos pacientes como queda de estado geral, febre, inapetência, entre outros. Dependendo do órgão onde ocorram, causam hepatite, orquiepididimite, iridociclite, sem falar da grande importância das neurites. Ocorrem por mecanismos altamente complexos e são deletérios ao paciente; quando de modo repetitivo, podem agravar cada vez mais os locais acometidos.

O tratamento de eleição reação tipo 2 é realizado com talidomida, que é potente anti-inflamatório e sedativo, levando ao desaparecimento dos sinais e sintomas clínicos rapidamente, em 24-48 horas.

Esses fatos justificam o presente estudo, que teve como base observação clínica da repetição dos episódios reacionais tipo 2, bem como os possíveis efeitos deletérios causados pela ocorrência dos mesmos, em pacientes multibacilares (MB) acompanhados no ambulatório de hanseníase da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Como objetivo principal a ser alcançado, após o controle desses episódios, propusemos a manutenção do fármaco utilizando a dose de 100 mg de talidomida por dia, durante seis meses, na tentativa de prevenir a repetição dos mesmos e, conseqüentemente, danos maiores aos pacientes.

Introdução

I INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença antiga, já referida em tratados médicos de 2698 a.C.^{1,2,3} É causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) e, embora haja relatos na literatura de sua ocorrência no solo e em animais,⁴ acredita-se ser o homem o único reservatório na cadeia de transmissão.^{2,4}

As formas de aquisição da doença nos seres humanos, a porta de entrada do microorganismo e os reservatórios ambientais do *M. leprae* constituem-se em elos que, quanto melhor estudados, maiores auxílios promoverão ao processo de eliminação da doença.

1 Considerações sobre a Hanseníase

1.1 História

A hanseníase, de acordo com os relatos, provavelmente é originária da Índia e foi descrita, também, na China e no Japão.^{1,3} Há referências de sua existência na China em "tratados médicos" de 2698 a.C.^{1,3}

Considera-se que a doença atingiu a Ásia Menor e a Grécia através de domínios dos continentes e povos e destes, para o Império Persa; a Europa foi atingida, provavelmente, através das tropas de Alexandre, O Grande, quando em suas conquistas.^{1,3} Os navegantes, soldados, comerciantes gregos e povos romanos são tidos como responsáveis pela difusão da hanseníase no mundo.²

No Brasil, os primeiros documentos que atestam a existência da doença datam de 1696, não estando muito claro que povos a teriam trazido, se portugueses, espanhóis ou africanos. Em São Paulo, o documento mais antigo referente à doença data de 1765.³

1.2 Epidemiologia

O Brasil ocupa o primeiro lugar no mundo em número, se levarmos em conta a prevalência, sendo superado pela Índia em número absoluto de casos; e nas Américas, ocupa o primeiro lugar,⁵ fato de grande importância e, ao mesmo tempo, de preocupação da saúde pública.⁶

Para o Brasil, o Ministério da Saúde tem como proposta, atingir um coeficiente de prevalência menor que um doente para 10.000 habitantes, meta esta já atingida por alguns estados brasileiros, mas ainda distante para outros, muito provavelmente por motivos técnicos e operacionais. Desta forma, o ano de 2015 foi o prazo estabelecido para que esta meta fosse alcançada em todo o território nacional.

Vários são os fatores que contribuem para essa situação tais como: a extensão territorial, a falta de técnicos, a dificuldade de manter profissionais de saúde nas equipes e a divergência no momento da análise epidemiológica de dados. A deficiência de profissionais para o diagnóstico da doença, a demora do início do tratamento, a transmissão da doença mantendo a infecção, portanto, mantendo a cadeia epidemiológica, levam ao aumento na prevalência da doença.^{3,7,8}

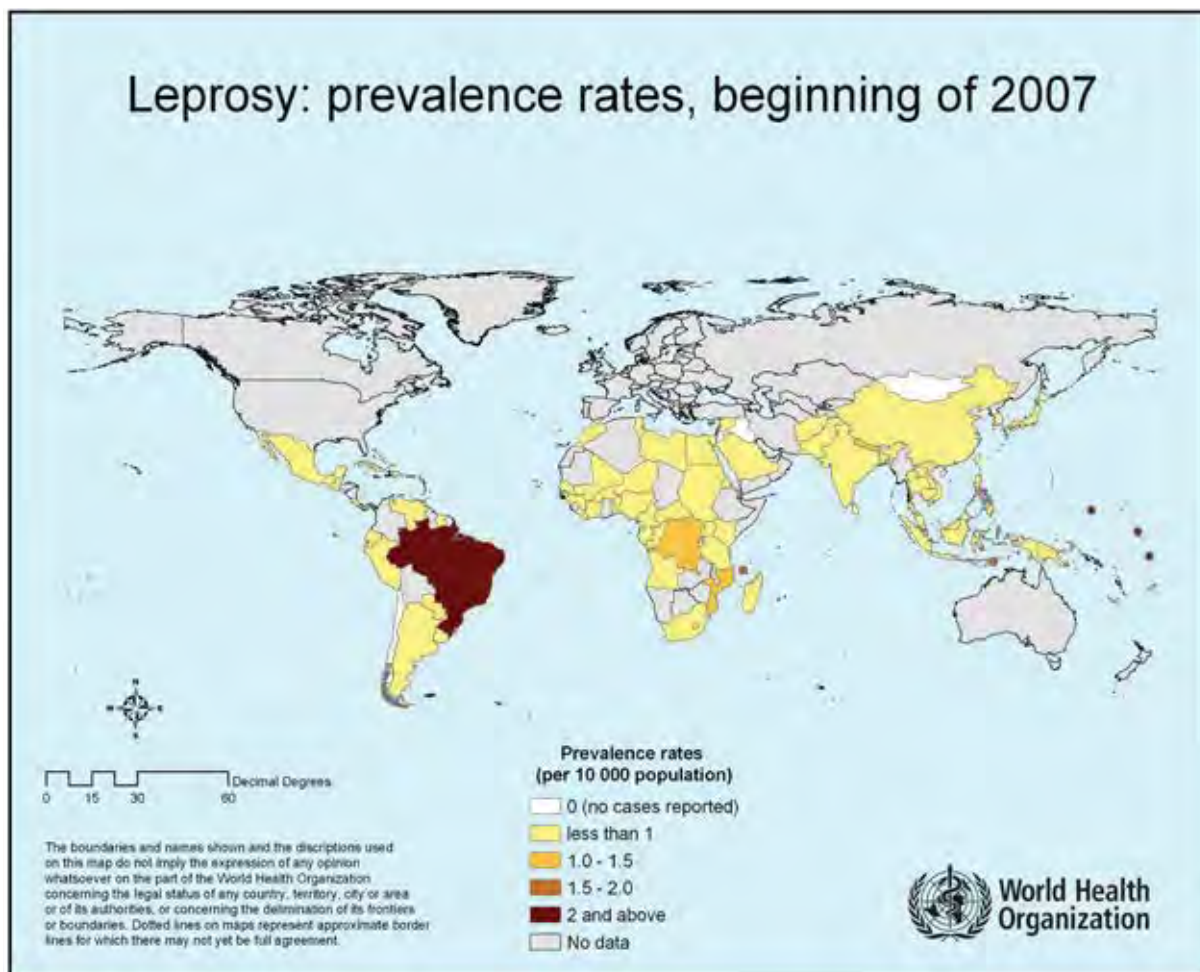


Figura 1 – Distribuição da Hanseníase no mundo

A figura acima demonstra as taxas de prevalências no mundo, destacando, as maiores áreas de transmissão da hanseníase, locais estes de preocupação para a Organização Mundial de Saúde. Os relatórios oficiais apontam 109 países onde ocorre transmissão. Nas Américas, o Brasil, Argentina, Paraguai, Colômbia, México e Cuba são os países com maior índice. Em território africano, Angola, República Centro África e Republica Democrática do Congo. No continente asiático, a Índia e o Nepal.

O número de casos notificados no Brasil, em 2010, foi de 34894. Neste mesmo ano, os coeficientes de prevalência e de detecção foram, respectivamente, 1,56/10.000 e 4,06 /100.000 dados esses encontrados no boletim do SINAM.

1.2.1 Situação Epidemiológica da Hanseníase no Brasil, em 2010.

A. Prevalência

No Brasil as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste são responsáveis pela alta prevalência no país, como mostram os gráficos a seguir, sendo o coeficiente de prevalência do Brasil classificado como médio, situado entre 1 a 5 casos por 100.000 habitantes/ano.⁵

Dos estados da região Sul, o Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná e, na região Sudeste, os estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais conseguiram atingir a meta proposta pela OMS, apresentando prevalência menor de 1 caso por 10000 habitantes; na região Nordeste, apenas o estado do Rio Grande do Norte atingiu a meta.⁵

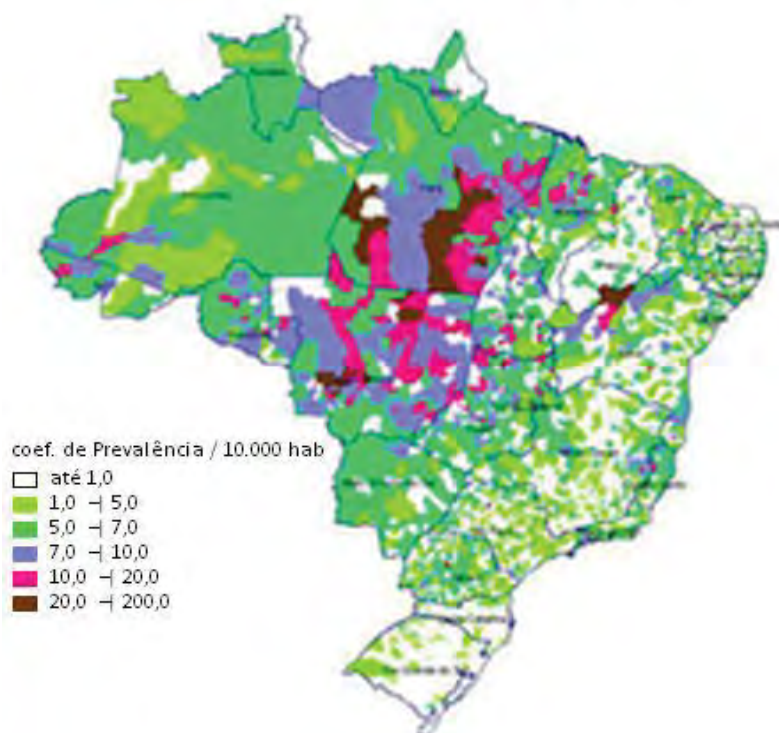
A taxa de prevalência do Brasil em 2010 foi de 1,56 casos por 10 mil habitantes; portanto, a meta proposta pela OMS ainda não foi atingida.

Apesar do decréscimo do indicador de 1,71 em 2004 para **1,56**, em 2010, o padrão espacial permanece o mesmo, mantendo o coeficiente de prevalência considerado médio.

As taxas do coeficiente ainda são mais elevadas em municípios localizados na Amazônia brasileira.

As figuras abaixo mostram o comportamento da taxa de prevalência no Brasil, de forma comparativa, entre 2004 e 2010.

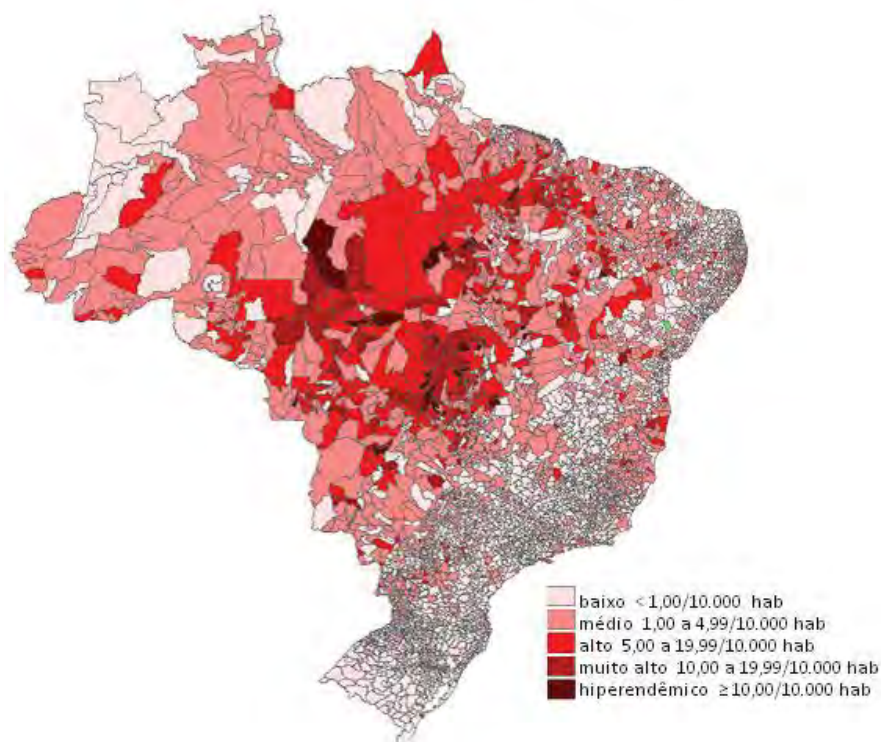
Coeficiente de prevalência - 2004



Fonte: ATDS/DAB/SPS/MS; SES; IBGE

Figura 2 – Coeficiente de prevalência da Hanseníase, por 10.000 habitantes, Brasil, julho de 2004.

Coeficiente de Prevalência - 2010



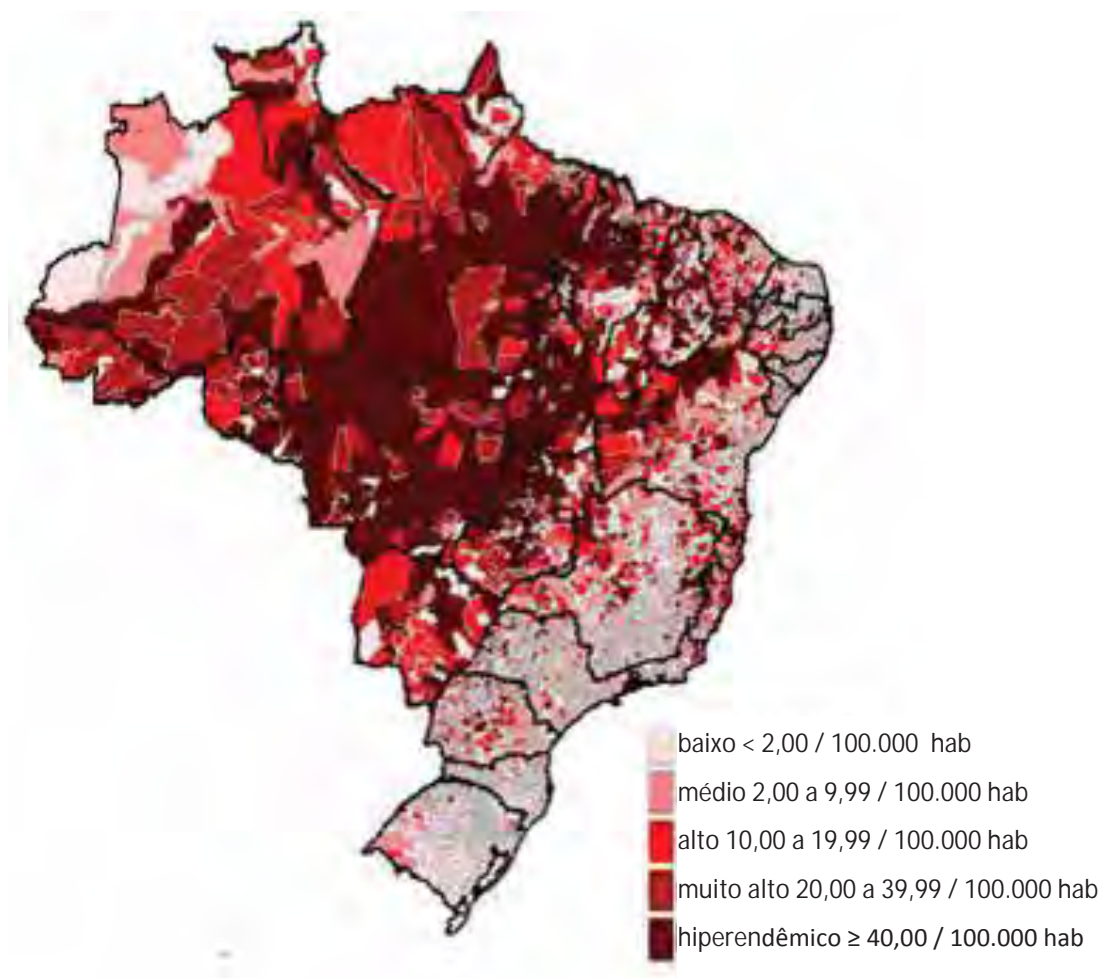
Fonte: ATDS/DAB/SPS/MS; SES; IBGE

Figura 3 – Coeficiente de prevalência em 2010.

B. Detecção

Em 2010, no Brasil, foram notificados 34.894 casos novos de hanseníase, ficando o coeficiente geral de detecção com o valor de 18,2 por 100mil habitantes e, deste total de casos novos, 2.461 (7,1%) eram menores de 15 anos.

Para o coeficiente de detecção em menores de 15 anos, o patamar atingido foi de 5,4/100 mil habitantes. Apesar do declínio significativo do indicador em todas as regiões geográficas, de 1,3 casos/100 mil habitantes nos últimos 10 anos, ainda assim é motivo de preocupação para os técnicos da saúde pública.

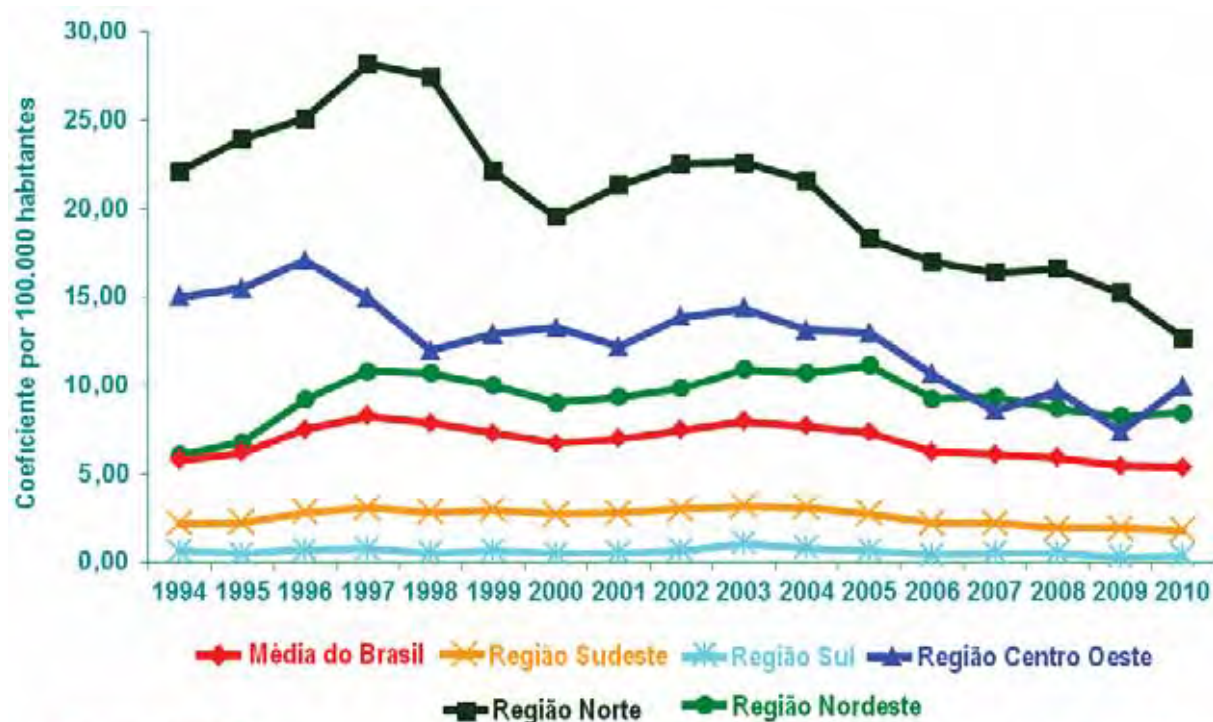


Fonte: ATDS/DAB/SPS/MS; SES; IBGE

Figura 4 – Coeficiente geral de detecção de hanseníase no Brasil – 2010

Como se observa na figura abaixo houve tendência à diminuição do coeficiente de detecção em todas as regiões. A detecção de casos de hanseníase em menores de 15 anos é um importante instrumento de avaliação técnica da cadeia de transmissão da mesma, pois supõe-se que esses menores convivam com familiares, e este fato pode facilitar a detecção das pessoas que podem estar transmitindo a doença. Esse coeficiente, embora em declínio, mostra preocupação em termos de saúde pública.

O gráfico abaixo apresenta o comportamento do coeficiente de detecção em menores de 15 anos nas diferentes regiões do Brasil entre 1994 a 2010.



Fonte: Sinan/SVS-MS

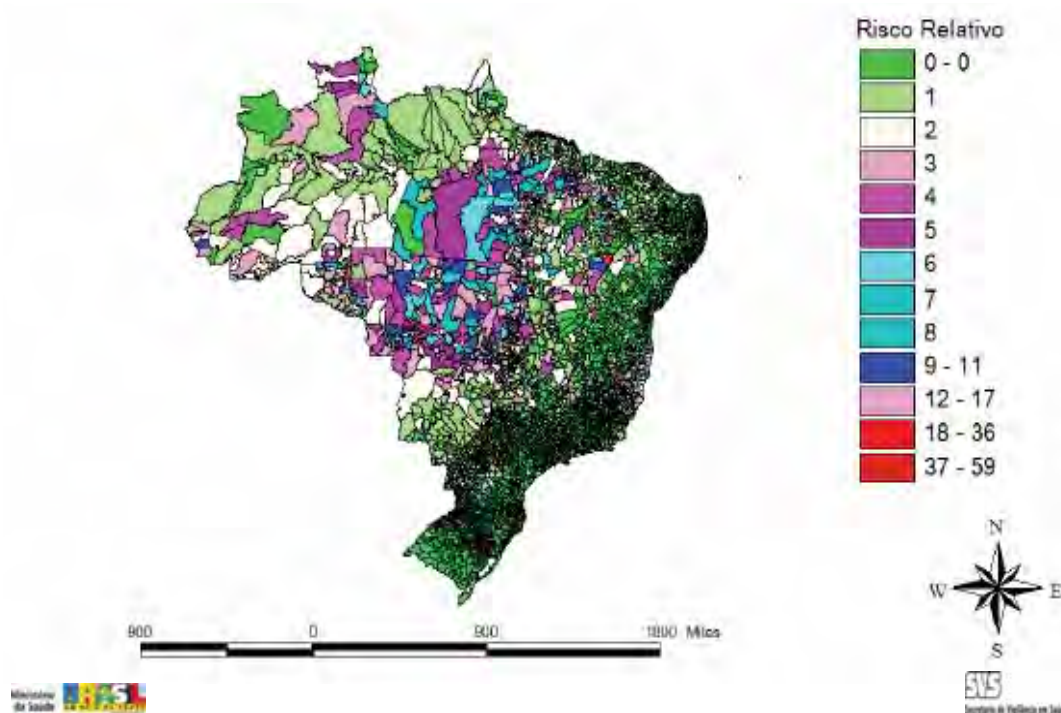
Dados disponíveis em 05/05/2011

Gráfico 1 – Comportamento do coeficiente de detecção em menores de 15 anos no Brasil entre 1994 a 2010.

O coeficiente de detecção em menores de 15 anos, apesar de apresentar uma queda, se mantém alto nas áreas de maior importância epidemiológica de transmissão da doença, sendo portanto, indicador para as áreas de maior risco e também indica em quais locais deve-se ter maior atenção técnica para o controle da doença.

Os dados acima mostram as regiões onde a hanseníase precisa de atenção diferenciada para o controle da doença, pois apresentam coeficientes de detecção muito acima do previsto para considerar a doença sob controle.

A melhora indiscutível no sistema de notificação pode facilitar o monitoramento de todos os municípios brasileiros, podendo assim avaliá-los quanto ao risco de transmissão da doença, como mostrado a seguir.



Fonte: Ministério da Saúde

Figura 5 – Distribuição do risco relativo de cada município quanto ao aparecimento de casos novos de hanseníase no Brasil, 2005 a 2007.

Para facilitar o monitoramento das áreas de maior transmissão, foram definidas 10 regiões denominadas de *clusters*, pois as mesmas representam as áreas do país, com os maiores coeficientes de detecção.

Estes municípios estão recebendo atenção diferenciada, tendo como finalidade a melhora no diagnóstico, assim como tratamento precoce, tentando estabelecer a quebra da cadeia de transmissão da doença.

A figura abaixo mostra as áreas de maior notificação de casos novos, portanto, as áreas em território brasileiro de maior transmissibilidade da doença; assim, são locais que colaboram para a manutenção cadeia de transmissão da doença.

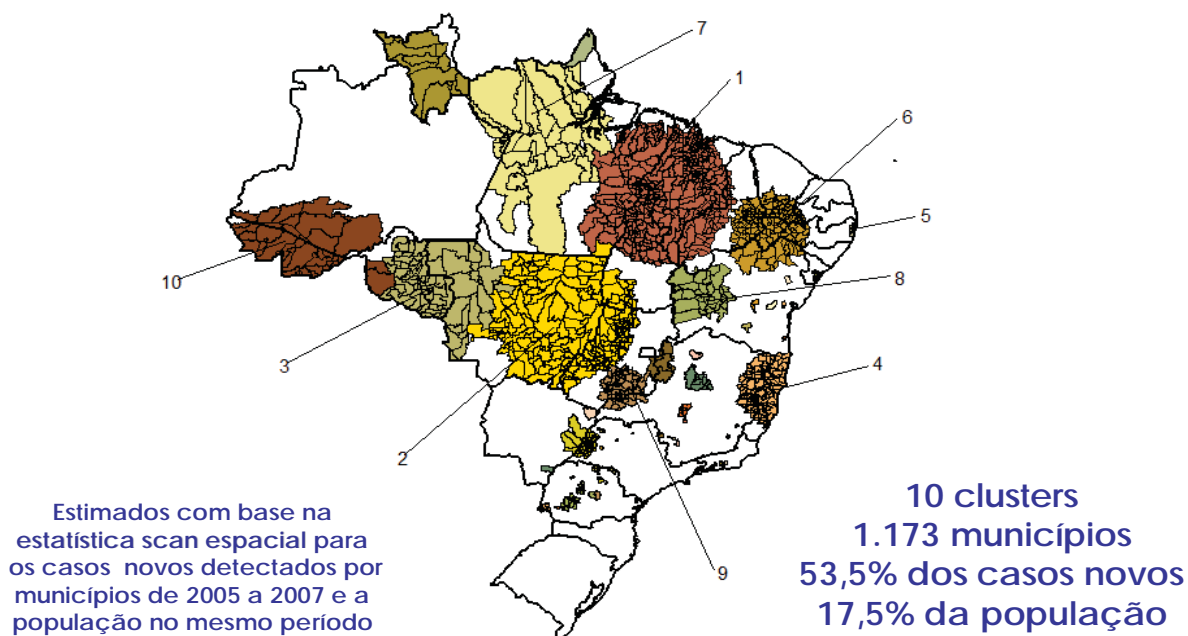


Figura 6 – Agregação de casos novos de hanseníase, pelo coeficiente de detecção n Brasil, 2005 a 2007.

Fonte: MS

O fator preocupante da situação acima é que a concentração de casos se dá em áreas de pequena população, mas de grande extensão territorial e de difícil acesso aos serviços de saúde.

1.2.2 Comportamento da Hanseníase no Estado de São Paulo

O Estado de São Paulo, através de suas Regionais de Saúde, sob a Coordenação do Programa Estadual da Hanseníase da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, implantou a Poliquimioterapia (PQT) a partir de 1991 em todos os municípios do Estado, facilitando o acesso do doente ao serviço de saúde próximo do seu domicílio, motivo este que leva a maior adesão ao tratamento medicamentoso. Esse procedimento pode favorecer a quebra da cadeia de transmissão e a busca ativa de comunicantes. Isto pôde ocorrer devido à formação de multiplicadores, investindo-se em treinamento, na atualização de profissionais e em equipes multidisciplinares; desta forma, conseguiu-se mudança significativa na

prevalência de quase a totalidade dos municípios do estado, como apresentado nos gráficos a seguir.^{8,9}

O gráfico seguinte define a situação epidemiológica dos municípios do estado de São Paulo antes da sensibilização e treinamento das equipes de saúde.

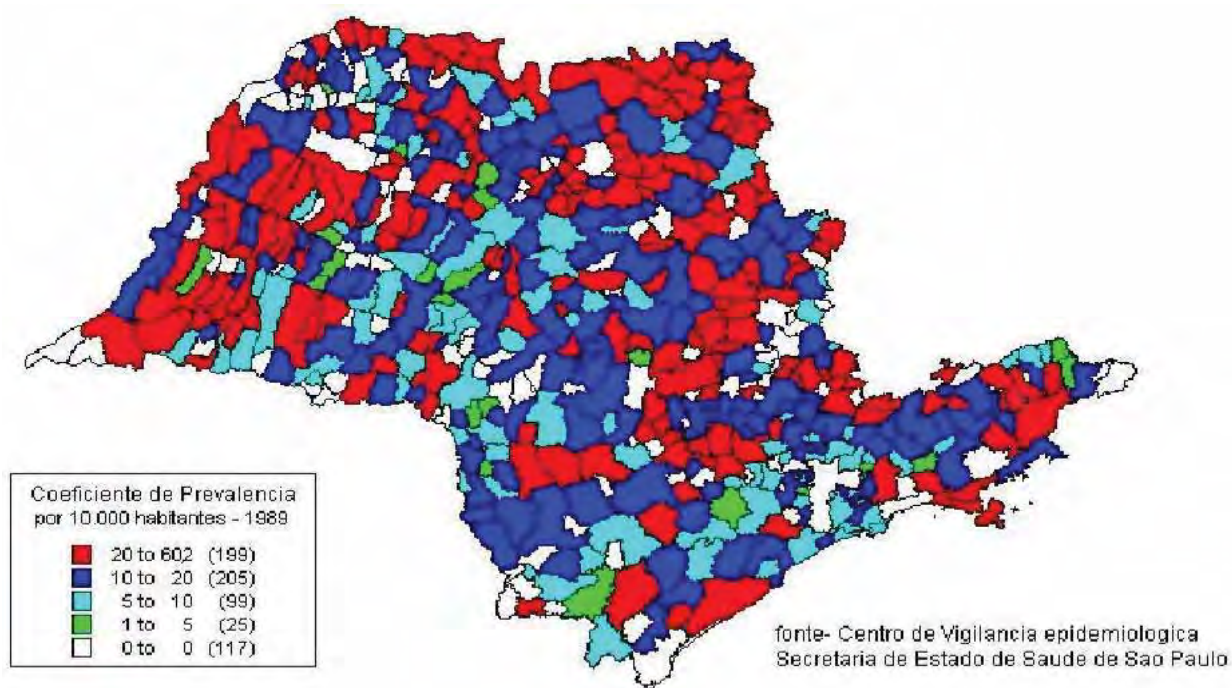


Gráfico 2 – Gráfico de prevalência da hanseníase no estado de São Paulo, 1989.

O Gráfico abaixo mostra a mudança do perfil epidemiológico ocorrido no Estado de São Paulo em 11 anos, mesmo se tendo conhecimento da existência de “áreas silenciosas”, ou seja, locais assim considerados por estar há 3 anos sem notificação de casos novos; no entanto, por falta de diagnóstico e/ou notificação, poderia estar ocorrendo transmissão

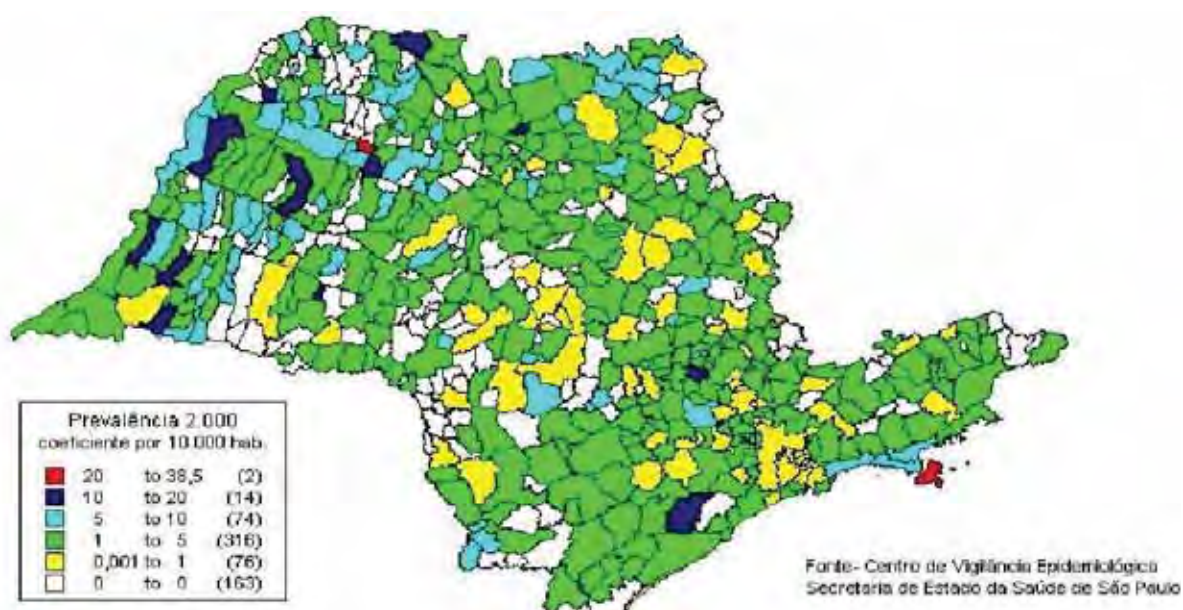


Gráfico 3 – Gráfico de Prevalência (São Paulo, 2000)

No estado de São Paulo, no ano de 2010, o total de casos em registro ativo foi de 2291; sendo o total de casos novos notificados de 1681, estando o coeficiente de prevalência num patamar de 0,55/10.000 habitantes e o de detecção 4,06 casos por 100.000 habitantes.

O coeficiente de detecção de casos em menores de 15 anos é o melhor parâmetro de observação, como indicador da transmissão, pelo fato de favorecer o encontro do caso de hanseníase que provavelmente transmitiu a doença.

O estado de São Paulo tem o menor coeficiente de detecção do país, coeficiente de detecção para menores de 15 anos de 0,66, em 2010. A detecção de casos de hanseníase nessa faixa etária tem grande importância. Os municípios que apresentaram esse tipo de notificação foram considerados prioritários e foram desenvolvidas ações técnicas específicas para se tentar colocar a hanseníase sob controle, como mostra a figura abaixo.⁵

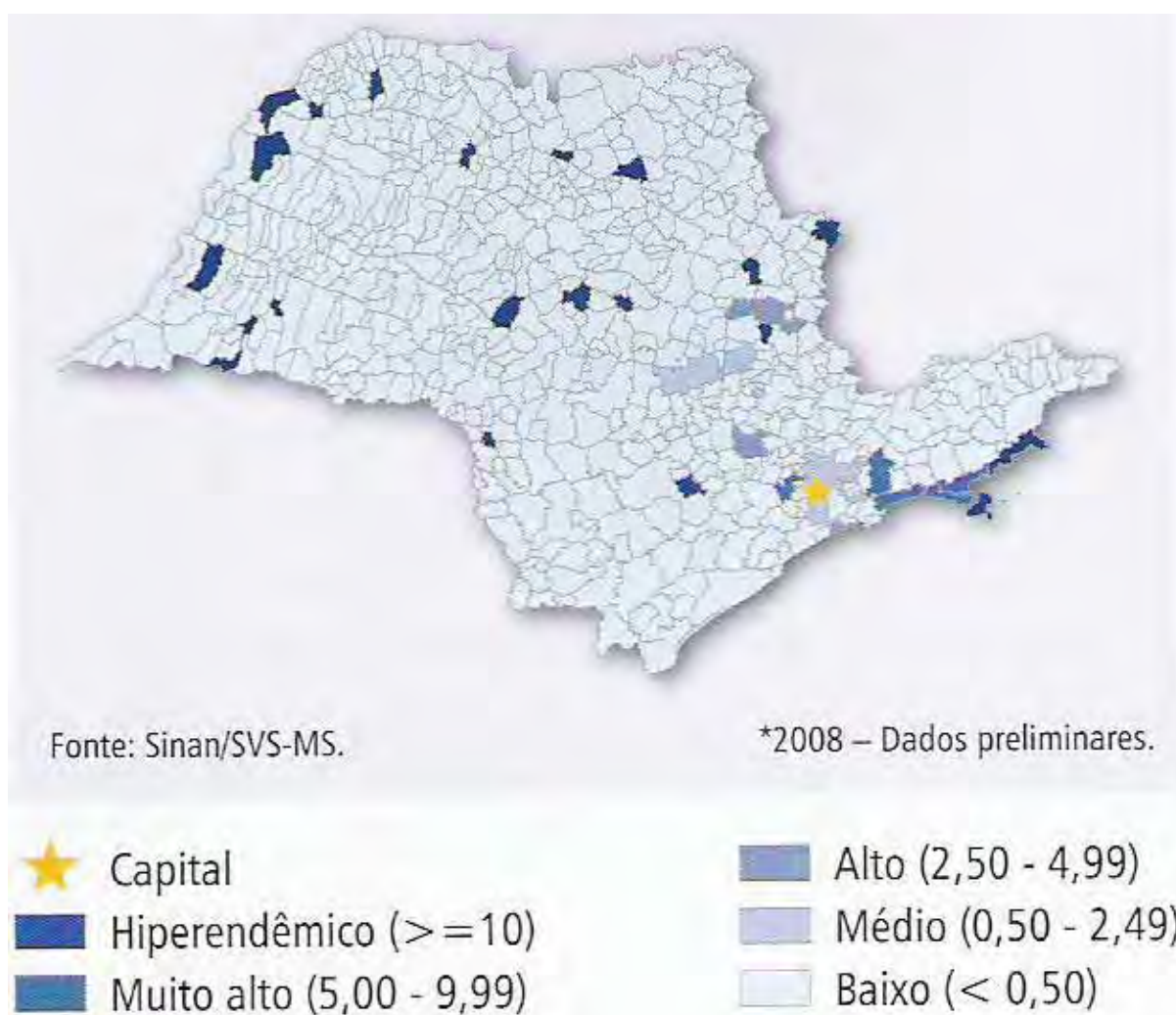


Figura 7 – Distribuição dos coeficientes de detecção de Hanseníase em menores de 15 anos por município de residência, São Paulo, 2008*

Outra preocupação pertinente dos técnicos em saúde pública tem sido a prevalência oculta que para o ano de 2010 foi tecnicamente estimada em 3,5%.

Além da preocupação no aspecto epidemiológico, o Brasil foi o país pioneiro na tentativa de diminuir os preconceitos relacionados à doença e ao nome lepra, assumindo oficialmente o termo hanseníase, introduzido por Rotberg,¹⁰ em 1969.

Como se pode observar nos dados apresentados acima, há real preocupação com a prevalência e com a detecção de casos de hanseníase, que justifica todo e qualquer trabalho relacionado à doença.

1.3 Etiologia

Trata-se de doença crônica, granulomatosa, causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), bacilo intracelular obrigatório.^{4,11,12} Descoberto por Hansen, em 1873, este bacilo é gram-positivo, álcool-ácido-resistente, em forma de bastão e que se cora em vermelho pelo método Ziel-Neelsen.^{4,13,14} Podem ser visualizados basicamente sob duas formas, íntegros ou granulosos. Considera-se que, quando íntegros, estão vivos e apresentam capacidade de se reproduzirem e infectarem; quando granulosos, estão mortos e, portanto, não teriam estas capacidades.^{4,14}

As características dos bacilos que envolvem interesse em saúde pública são a infectividade e a patogenicidade, sendo a primeira considerada alta e a segunda, baixa.^{4,15}

Impressionante é o fato de que, apesar de ter sido o primeiro bacilo a ser identificado, ainda hoje não se obtém seu cultivo *in vitro*.^{12,16,17}

1.4 Transmissão

O homem é considerado a única fonte de transmissão do *M. leprae*, apesar de alguns autores questionarem a respeito, sugerindo a possibilidade da transmissão estar associada a fatores ambientais tais como solo e água e, ainda, por outros mamíferos.¹⁸

Considera-se o trato respiratório, através das gotículas de Pflügge, muco nasal como as principais vias de eliminação de bacilos.^{13,19,20,21} Os bacilos podem ser ainda, encontrados no leite materno, urina, fezes e em hansenomas ulcerados, que são lesões cutâneas consequentes a acúmulo de bacilos. Epidemiologicamente, apenas os últimos são considerados como possível fonte de infecção na cadeia de transmissão da doença.^{13,22} Além dos reservatórios citados acima, considera-se, ainda, que haja outros como os próprios animais silvestres, principalmente o tatu, que poderiam interferir na cadeia epidemiológica.²³

Estudo realizado por Kazda,²⁴ pesquisando amostras de solo, água e vegetação de várias regiões do mundo onde a hanseníase havia sido endêmica, ou ainda o era, demonstrou a presença do *M. leprae* nesse material e que estes reproduziam a doença em tatus e que se reproduziam quando inoculados na pata de

camundongos. No Brasil, Salem e Fonseca relata a presença de BAAR em lago na margem do rio Amazonas, local este habitado por comunidade de hansenianos.²⁵

Matsuoka et al, em 1999, pesquisaram a presença do *M. leprae* na água de vilas endêmicas de hanseníase na Indonésia, constatando maior prevalência da doença naqueles indivíduos que se utilizavam dessa água e, pela técnica de PCR, demonstraram positividade para o *M. leprae*.²⁶

Charakabarty e Dastidar questionaram a possibilidade do solo ser também fonte de transmissão da hanseníase, uma vez que chamaram a atenção para algumas situações tais como: 1/3 dos casos dos doentes apresentavam contato confirmado com outros pacientes; não houve diminuição da incidência da doença com o uso da PQT nos países endêmicos; animais susceptíveis como tatus e macacos desenvolveram a doença, sugerindo a possibilidade de haver outra via de contaminação que não o homem. Dentro dessa avaliação, considerando-se o encontro do *M. leprae* no solo, este poderia ser considerado como fonte de contaminação.²³

Considera-se como fato que na realidade a transmissão da doença se dá pelo contato direto, íntimo e prolongado, de indivíduos susceptíveis com indivíduos bacilíferos.^{3,6}

Situações como desnutrição, promiscuidade, falta de higiene e baixa condição sócio-econômica são fatores facilitadores na disseminação da doença.^{3,4}

Lombardi & Gil Suarez,²⁷ em 1977, consideraram que o maior risco de contrair a doença está nos contatos intradomiciliares de doentes multibacilares, seguido de contatos extradomiciliares dos multibacilares e dos contatos dos paucibacilares. O risco de contrair a doença é sete vezes maior entre os contatos intradomiciliares de pacientes multibacilares (MB) que na população geral, ficando clara a importância do controle dos comunicantes na cadeia de transmissão da doença.²⁸

Matos et al, em 1999²⁹, por sua vez, avaliando trabalhos realizados no Brasil, concluiu que o risco de adoecer entre os contatos intradomiciliares de pacientes multibacilares é doze vezes maior que a população geral.^{28,29}

Outros estudos demonstraram que contatos intradomiciliares de pacientes paucibacilares têm duas vezes mais chance de adoecer que a população geral.^{27,28}

A hanseníase tem um período de incubação considerado longo, de 5 a 10 anos, em média 2 a 7 anos, podendo variar de meses a 20 anos.^{3,22,30} O

prognóstico da doença depende de modo importante, da resposta imunológica do indivíduo, ou seja, da resistência natural ao bacilo.^{3,31}

A resistência ao *M. leprae* pode ser avaliada pela reação de Mitsuda, que se mostra positiva nos indivíduos portadores da forma tuberculóide, negativa nos da forma virchoviana, podendo variar de negativa a fracamente positiva nos da forma dimorfa.^{13,31,32,33}

Os indivíduos não reagentes à reação de Mitsuda são considerados como fazendo parte da faixa denominada como “Margem Anérgica de Rotberg”, ou seja, não apresentam o “Fator N”, considerado por este autor; considerado como indicador de resistência, portanto, quando em contato com o bacilo são potencialmente mais susceptíveis a adquirir a doença; e neste caso, evoluiriam para a forma multibacilar.^{3,31,32,33}

Segundo Rotberg, em 1957, cerca de 90% da população adulta apresenta resistência ao bacilo e cerca de 10% não.³¹

1.5 Definição de caso

Considera-se doente de hanseníase uma pessoa que apresenta sinais clínicos da doença, com ou sem confirmação bacteriológica do diagnóstico e que precisa receber quimioterapia específica.³⁴

1.6 Classificação

A hanseníase, de acordo com o VI Congresso Internacional de Leprologia, realizado em Madri em 1953, é classificada em duas formas clínicas e imunologicamente distintas: o tipo Virchoviano (**V**) e o tipo Tuberculóide (**T**). A primeira apresenta pouca ou nenhuma resistência à proliferação do *M. leprae*, enquanto a segunda apresenta essa resistência.

Segundo proposta de Rabello Jr.,³⁵ em 1936, há dois grupos considerados instáveis: o Indeterminado (**I**) e o Dimorfo (**D**). O grupo indeterminado é tido como forma inicial da doença, que pode regredir espontaneamente ou evoluir para qualquer outra forma clínica da hanseníase, na dependência da resistência

individual. O grupo dimorfo não apresenta características bem definidas e situa-se, de modo intermediário, entre as formas tuberculóide e virchoviana. São consideradas formas estáveis ou polares a tuberculóide e a virchoviana.

A hanseníase virchoviana é a mais grave, com maior comprometimento do estado geral do paciente, assim como dos nervos periféricos. Estes são acometidos de modo simétrico e generalizado.³

Deve-se levar em consideração a classificação proposta por Ridley e Jopling,³⁶ em 1966, criada para fins de pesquisa e baseada em critérios histopatológicos e imunológicos. Esses autores consideram a estabilidade dos tipos polares e a existência de um espectro contínuo de manifestações clínicas, estruturais e imunológicas entre ambos. Assim, consideram cinco grupos, sendo dois polares, o tuberculóide (**TT**) e o lepromatoso (**LL**). Entre eles, o dimorfo, subdividido em três sub-grupos, designados como borderline-tuberculóide (**BT**), borderline- borderline (**BB**), borderline- lepromatoso (**BL**), de acordo com a presença de características que os aproximem do tipo tuberculóide, sejam relativamente intermediários ou os aproximem do tipo virchoviano.

Atualmente, com finalidade de detecção e tratamento, utiliza-se a classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde, em 1988, que se baseia na baciloscopia, ou seja, na presença ou não de bacilos nas lesões. De acordo com essa classificação, os pacientes são divididos em dois grupos: Multibacilares (**MB**) e Paucibacilares (**PB**). Os Multibacilares compreendem as formas virchoviana e dimorfa, enquanto os Paucibacilares compreendem os indeterminados e tuberculóides.

1.7 Formas Clínicas

A forma indeterminada, forma inicial da doença, acomete apenas a pele, com manchas hipocrômicas ou eritematosas, com diminuição ou perda da sensibilidade térmica, dolorosa e tátil. Em geral, as lesões são em pequeno número e a baciloscopia é negativa. Os indivíduos portadores desta forma podem ser ou não resistentes ao bacilo, podendo, assim, apresentar reação de Mitsuda positiva ou negativa. De acordo com essa resistência ao bacilo, a forma indeterminada poderá evoluir ou não para as outras formas da doença.³⁰

A forma tuberculóide apresenta lesões bem delimitadas, infiltradas principalmente nas bordas, com limites externos nítidos e precisos e, internos, imprecisos. São hipo ou anestésicas, há ausência de pêlos na área afetada e pode haver acometimento de nervos periféricos, de forma assimétrica. As lesões evoluem de forma crônica e, em geral, são únicas ou em pequeno número; nessa forma, pode, ainda, haver regressão espontânea.^{3,30,37,38} A reação de Mitsuda nesses pacientes é fortemente positiva, indicando haver alta resistência ao bacilo e, por isso mesmo, a baciloscopia é negativa.^{37,39}

A forma dimorfa, intermediária entre as formas **T** e **V**, apresenta várias lesões com características não bem definidas, com contornos internos bem delimitados e externos mal definidos. As lesões são maiores e em maior número que na forma **T**.^{3,32} A presença de nódulos e infiltrações na face e no pavilhão auricular aproxima esta forma do polo virchoviano.^{3,30} A baciloscopia é positiva e a reação de Mitsuda pode ser negativa ou fracamente positiva.^{3,32}

A forma virchoviana caracteriza-se por lesões infiltradas, eritematosas, mal definidas, difusamente distribuídas em praticamente todo o tegumento. Pode haver a formação de pápulas e nódulos, denominados hansenomas. Há infiltração da face, com formação de tubérculos e nódulos, perda de cílios e sobrancelhas, denominados madarose, que dão um aspecto peculiar ao paciente, conhecido como “facies leonina”.^{3,33} A reação de Mitsuda nos pacientes portadores desta forma clínica é negativa, demonstrando falta de resistência ao bacilo; a baciloscopia é positiva. Pode haver seqüelas neurológicas importantes devido ao acometimento de troncos nervosos; e além disso, há comprometimento de vários órgãos como olhos, testículos, ossos, supra-renais e os do sistema reticulo endotelial, como gânglios, fígado e baço.³

1.8 Reações Hansênicas

A hanseníase classicamente é doença de evolução crônica, lenta e progressiva.^{3,32,40} No entanto, pode ter seu curso crônico interrompido por fenômenos agudos denominados de reações.^{3,32,41,42,43} Estas, por sua vez, são denominadas de reação tipo 1 e tipo 2, conforme ocorram em uma ou outra forma da doença.⁴¹

As reações dependem do tipo de imunidade envolvida. As que aparecem nas formas Paucibacilares, **T** e **D**, dependem da imunidade celular e são denominadas Reação Tipo 1, enquanto que as que ocorrem nas formas Multibacilares, **D** próximo ao polo **V** e **V**, dependem da imunidade humoral e são denominadas reação Tipo 2 ou de Eritema Nodoso Hansênico (**ENH**).^{3,32,41} O eritema nodoso pode ocorrer em 50% a 70% a dos casos de pacientes portadores da forma virchoviana e, mais raramente, nos da dimorfa.^{2,22,43}

As reações, tanto a do tipo 1 como do tipo 2, são as causas mais importantes da ocorrência de neurites, sendo assim responsáveis pelas lesões neurológicas e seqüelas incapacitantes dos pacientes.

1.8.1 Reação Tipo 1

Na reação tipo 1 há exacerbação das lesões pré-existentes, podendo também haver aparecimento de novas. Muitas vezes, surgem como primeira manifestação da doença em indivíduos aparentemente saudáveis. Pode haver, também, o aumento do volume e destruição de nervos periféricos, causando dor e desconforto ao paciente; são as neurites, responsáveis pelas lesões neurológicas e pelas sequelas, geralmente importantes.^{3,44,45}

As lesões apresentam-se como pápulas, nódulos ou placas e são comumente encontradas nas regiões da face, tronco e em periorifícios. Em alguns casos pode haver ulceração.^{13,37} Podem durar de 4 a 6 meses e, após este período, pode haver algum grau de atrofia e hiperpigmentação cutânea nas áreas acometidas. Tanto nas formas **T** como **D**, pode haver comprometimento dos nervos periféricos, sendo que na forma **D** o número de nervos acometidos é geralmente maior.^{3,7,30}

Segundo a classificação de Madri, proposta e desenvolvida no VI Congresso Internacional de Leprologia (Madri, 1953) e por outros autores, quando a reação tipo 1 ocorre na forma **T**, é denominada tuberculóide reacional (**TR**) e quando na forma **D**, de dimorfa reacional (**DR**). Estes autores consideram que, embora possam apresentar lesões clinicamente muito semelhantes, são formas clínicas distintas da doença.^{13,32,46,47}

Na forma tuberculóide reacional, devido ao tropismo positivo do bacilo pelos nervos periféricos, o acometimento dos mesmos pode causar seqüelas importantes.^{13,30,36,48} Em geral, não há outros sintomas, nem acometimento do estado geral do paciente.

Na forma dimorfa reacional, o acometimento dos nervos periféricos é mais freqüente, podendo também levar os pacientes a um alto grau de incapacidade.³⁰ O paciente tem, com freqüência, infiltração dos lóbulos auriculares e pode, ainda, apresentar edema importante de extremidades, além de febre e queda do estado geral.^{30,32}

1.8.2 *Reação Tipo 2*

A reação Tipo 2 é também denominada de eritema nodoso hansênico (ENH). Tem como característica o aparecimento súbito na pele, de pápulas, placas eritematosas, nódulos duros eritematosos e dolorosos por todo o corpo, acompanhado de importantes sinais e sintomas que debilitam o paciente. No entanto, a reação tipo 2, além da importância da lesão de troncos nervosos, desencadeia neurites intensamente destrutivas e dolorosas, febre, artralguas, iridociclite, orquiepididimite, inapetência, entre outros, que persistem, em geral, até o início de terapêutica específica.^{3,44,47} O aparecimento do ENH se dá com maior freqüência nos membros inferiores, superiores nas regiões extensoras, embora possam ser generalizados. Esses nódulos, algumas vezes, podem ulcerar deixando cicatrizes inestéticas importantes.^{3,40,42,44,49}

É mais comum no sexo masculino que no feminino,¹ observação esta também constatada em trabalho realizado no ambulatório da faculdade de Medicina de Botucatu.⁴²

Quanto à idade, Browne em 1985¹, já observara que os adultos, entre 20 e 40 anos apresentam com maior freqüência os episódios reacionais de ENH, quando comparados aos jovens e idosos; resultados semelhantes foram observados em trabalho por nós realizado.⁴²

A reação tipo 2 ocorre mais freqüentemente na forma virchoviana que na dimorfa.^{2,42,43} São considerados fatores desencadeantes mais frequentes as infecções bacterianas ou virais, estresse, parto, cirurgias e, principalmente a morte

bacilar maciça^{22,30} com o início do tratamento preconizado para a doença. Podem aparecer lesões supurativas, sendo que o material é constituído por neutrófilos onde se notam os bacilos granulados.³⁰ Por ser um processo sistêmico, pode acometer vários órgãos e todas as áreas onde houver infiltração bacilar. Os rins, mesmo sem serem acometidos diretamente pelos bacilos, podem sofrer os efeitos das reações evidenciando proteinúria e hematúria. A persistência dos sinais e sintomas em geral se dá até o início da terapêutica específica.^{2,41,45}

Embora a reação possa ocorrer antes do tratamento, é mais comum durante o mesmo, em decorrência da liberação de antígenos pela morte bacilar maciça, em torno da 4ª e 6ª doses medicamentosas; podem ocorrer, no entanto, no final e após o tratamento. Sua frequência é em torno de 60% nos pacientes virchovianos.^{4,42,43,50} Tem uma duração em torno de 15 a 20 dias, podendo recrudescer de forma subentrante. Quando na pele, pode sofrer necrose e ulceração, sendo denominado eritema nodoso necrotizante.^{30,45}

Segundo Naafs, em 1994,⁵⁰ a ocorrência de episódios reacionais de **ENH** assim como a intensidade e número estão relacionados com a demora do diagnóstico e tratamento, o que permite uma progressão da doença, ocorrendo mais tempo para a multiplicação bacilar.

A literatura aponta que o ENH ocorre em 50 a 70% dos casos dos pacientes MB.⁵¹ Os dados encontrados para o Brasil confirmam a literatura internacional.⁷ Os episódios de reação tipo 2 podem ser repetitivos.^{7,45}

No ambulatório de referência da Faculdade de Medicina de Botucatu, a porcentagem encontrada foi de 72%,⁴² estando em acordo com a literatura.

Nery et al, em 1999,⁵² avaliou 169 pacientes MB que receberam PQT como tratamento medicamentoso e observou que 59% deles apresentaram ENH, sendo que entre os da forma virchoviana, os episódios ocorreram em 86% e, entre os da forma dimorfa, ocorreu em 42%.

Diante dos dados acima citados, fica demonstrada a importância da ocorrência do ENH, pois sua incidência é alta e suas consequências podem ser drásticas, o que justifica o desenvolvimento de estudos científicos sobre o mesmo, valorizando todos os esforços no sentido de se manter a reação sob controle e evitando-se que novos episódios ocorram.

A reação tipo 2 ou de ENH é a que interessa ao presente estudo.

O ENH é considerado exemplo clássico de doença por imunocomplexos, ocorrendo pela liberação de antígenos, conseqüente à destruição bacilar maciça. Estes, por sua vez, estimulam a formação de anticorpos, desencadeando todo o processo, com conseqüente deposição de imunocomplexos nos diferentes órgãos.^{2,3,53}

1.9 Imunopatogenia

Nas formas polares da hanseníase observa-se correlação entre a resposta imune celular local e a capacidade de atuação das citocinas no controle do crescimento dos bacilos. As formas clínicas da hanseníase são relacionadas com estes fatores.^{51,54,55} A efetividade dos macrófagos na defesa do organismo pela estimulação da imunidade celular local é realizada pelas citosinas produzidas pelos linfócitos T CD4, TH1, e TH2. Na forma tuberculóide, o *M. leprae* se encontra dentro de granulomas tuberculóides contendo células epitelióides. Nessa forma, a carga bacilar é baixa e tem sido observada a ativação de linfócitos TH1 e produção de interferon gama, indicando atividade macrofágica.^{54,55}

Por outro lado, nos pacientes da forma virchoviana, a carga bacilar é alta e a doença apresenta-se de forma disseminada. Nessa forma, há ativação de linfócitos TH2 com produção de citocinas, principalmente IL 4 e IL 10. Estas citocinas são responsáveis pela resposta humoral e são responsáveis também pela não formação de granulomas de células epitelióides. Tem sido observada também nessa forma intensa produção de anticorpos anti PGL1 contra os antígenos PGL1, específicos do *M. leprae*.^{54,55} Os linfócitos T mencionados acima são anérgicos e não há ativação dos mesmos. No entanto, serão ativados linfócitos TH2, com produção predominante de IL4 e IL10, que respondem pela resposta humoral. Há a produção do PGL1, antígeno específico ao *M. leprae*.^{54,55} Assim, há ativação dos linfócitos TH2, não há formação de granulomas de células epitelióides devido a não ativação macrofágica pela IL4 e IL10, demonstrando ser essa forma anérgica ao *M. leprae*, anergia esta que parece ser específica a este microorganismo, pois nesses indivíduos não há alteração da resposta imune a outros antígenos.⁵⁷

O episódio de ENH tem sido relacionado à morte bacilar maciça que ocorre após a introdução do tratamento da hanseníase. Acredita-se que haja a

liberação maciça de antígenos, com a produção intensa de anticorpos. Ocorre principalmente nos primeiros seis meses do tratamento, mas pode anteceder-lo ou ocorrer durante qualquer época do tratamento ou, ainda, após o mesmo.³⁸

A ocorrência do ENH tem sido tema de muitos estudos, mas, no entanto, sua etiologia ainda é desconhecida e sua etiopatogenia permanece pouco clara.³⁸

O ENH apresenta manifestações semelhantes às da doença do soro, com febre, linfadenopatia, albuminúria, artrite, iridociclite, orquite e neurite. Esses fatos, associado à demonstração por imunofluorescência, em importante estudo realizado por Wemambu e cols, em 1969⁵³ que demonstraram a presença de depósitos granulares de imunoglobulinas, proteínas do sistema complemento e antígenos micobacterianos, com distribuição perivascular. O quadro descrito apresenta enorme semelhança com o Fenômeno de Arthus observado em animais de laboratório e, associado à demonstração de imunocomplexos circulantes e ocorrência de glomerulonefrite, deixava claro tratar-se de uma reação por imunocomplexos circulantes, tipo reação de Arthus, conceito que perdurou por muito tempo.⁵⁸

Durante a reação de ENH há aumento dos níveis séricos de C3d, resultante da clivagem da fração C3, compatíveis com a presença de imunocomplexos extravasculares, produção de anafilotoxinas e liberação de anticorpos antimicrobianos.⁵⁹

A presença de antígenos nos tecidos e altos níveis de IgM e IgG foram encontrados em pacientes virchovianos.⁶⁰ É bem provável que os imunocomplexos formados e a liberação de mediadores da inflamação tenham importância no mecanismo imunopatológico e na sintomatologia do ENH.⁵³ Durante o episódio reacional foi observado diminuição de anticorpos anti PGL1, que voltaram aos níveis normais após o tratamento e restabelecimento do paciente.⁶¹ Com o tratamento medicamentoso, há destruição do bacilo, portanto depósito de material nos macrófagos, depósito de imunocomplexos de IgM, IgG e complementos, mostrando assim que as drogas anti-tuberculosas por si só podem desencadear as reações de ENH nos pacientes susceptíveis, com provável participação dos anticorpos anti PGL1.⁶²

Sabia-se estar o ENH relacionado à resposta humoral.⁶³ Fato importante foi que alguns autores evidenciaram também a atuação da resposta imune celular na patogênese de o ENH.^{64,65}

Quando comparados material de biópsia de pacientes virchovianos sem ENH com o de pacientes em episódio reacional de ENH, um maior número de células CD4 que CD8 foi observado no sangue periférico por Wallch e cols, em 1982;⁶⁶ por outro lado, um aumento de CD4 em relação a CD8 foi observado por Modlin e cols, em 1985,⁶⁷ nas lesões de pele.

Há alguns relatos, ainda, de que pacientes virchovianos, durante o episódio de ENH apresentam resposta imune celular elevada com redução dos níveis de IL4 e aumento do IFN gama; esta situação é aparentemente contraditória, mas mostra a capacidade desses pacientes formarem, pelo menos de maneira transitória, resposta imune celular durante o ENH.^{57,68} Nestes casos, há aumento transitório de TH1 e diminuição de TH2, não havendo polarização dessas citocinas durante o episódio reacional Tipo 2.⁵³

A gravidade do ENH tem sido associada ao aumento de produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias produzidas pelo linfócito TH1, entre elas o TNF alfa e o INF gama, componentes importantes na imunopatologia do ENH;⁶⁹ assim, os macrófagos podem, de certa forma, apresentar recuperação parcial de sua capacidade microbicida durante o surto reacional.⁵⁵ Vários autores confirmaram o aumento dos níveis séricos de TNF alfa em pacientes com ENH.⁷⁰ Os níveis elevados do TNF- alfa em pacientes da forma tuberculóide, quando comparados aos pacientes da forma multibacilar sugerem que esta citocina possa contribuir para a resistência ao *M. leprae* e, portanto à doença.⁷¹ O TNF alfa tem capacidade de aumentar a síntese de proteínas pelo fígado na fase aguda do ENH, especialmente a do PCR; o aumento deste, por sua vez, pode indicar que está ocorrendo aumento do TNF alfa.⁷²

1.10 Tratamento

1.10.1 Hanseníase

A hanseníase, hoje, é considerada uma doença de fácil tratamento,⁶ levando à cura dos doentes em um período curto de tempo, nem sempre sendo necessária a atuação de especialistas, e/ou equipamentos sofisticados.⁶

A poliquimioterapia, proposta pela Organização Mundial de Saúde (**PQT-OMS**), está em uso em todo o território nacional desde 1991, como tratamento de eleição e único aceito pelo Ministério da Saúde. De 1986 a 1991, somente serviços credenciados de alguns estados brasileiros fizeram o uso da **PQT**. Neste esquema faz-se uso da associação de 3 drogas, a Rifampicina, Sulfona e Clofazimina com o intuito de se evitar a resistência bacteriana.

Em São Paulo a poliquimioterapia (**PQT**) foi adotada em todo o Estado a partir de 1991, com reavaliação e reclassificação de todos os pacientes que ainda recebiam tratamento pelo esquema anterior que não o realizara com a associação das 3 drogas atuais. Com a **PQT/OMS** tinha-se, como propósito, a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, isto é, menos de um caso por 10.000 habitantes.

Para facilitar do esquema terapêutico, classificou-se a hanseníase de forma operacional, com base na capacidade de infecção do doente e na presença de bacilos, dividindo-os em dois grupos: Paucibacilar (**PB**) e Multibacilar (**MB**), com uso distinto de 6 e 12 doses, respectivamente, tomadas de forma supervisionada. Os **PB** compreendem os indivíduos pertencentes às formas **I** e **T** e os **MB**, os **D** e **V**. Para os **PB**, como esquema básico de tratamento, usa-se a rifampicina (**RFM**), na dose de 600 mg /mês, de forma supervisionada e dapsona (**DDS**), 100 mg/dia, perfazendo um total de 6 doses.⁶

Nos casos **MB**, além do uso da rifampicina e da dapsona, associa-se a clofazimina (**CFZ**), 300mg/mês de forma supervisionada e 50 mg/dia, num total de 12 doses.⁶

1.10.2 Tratamento da reação Tipo 2

As reações hansênicas podem ocorrer antes, durante ou mesmo após o tratamento medicamentoso específico. As drogas preconizadas são a Talidomida e a Prednisona. Outros medicamentos podem ser associados quando há dificuldade no controle dessas reações.^{43,44,69}

1.10.2.1 Corticosteróide

O uso do corticosteróides se aplica nos casos de reação com ocorrência de complicações como neurites, iridociclites, orquiepididimites e hepatites. Nesses casos, o uso de corticosteroide pode estar ou não associado ao uso da Talidomida. Como regra única, os corticoides são indicados no caso de pacientes do sexo feminino em idade fértil.⁶

1.10.2.2 Talidomida

A talidomida é o medicamento de escolha para o tratamento do **ENH**.^{2,44,45,51} A dose preconizada para o controle do estado reacional varia de 100 a 400 mg / por dia.^{7,51,73}

Inicialmente, em 1956, foi introduzida para ser usada em gestantes como antiemético. Seu princípio ativo é a alfa-N-phtalimido-glutarimida, que é derivado do ácido glutânico. Além de antiemético, é uma droga sedativa e hipnótica. É bem tolerada pelo organismo, apresentando baixa toxicidade.^{71,72,73,74}

A. Efeitos Colaterais da Talidomida

São conhecidos, como efeitos colaterais do uso da talidomida, a teratogenicidade, náuseas, vômitos, obstipação intestinal, sedação, edema dos membros inferiores e superiores, tonturas, mudanças de humor, edema da face, aumento do apetite e secura na boca.^{52,64,73}

Como efeito colateral mais importante, por mecanismos ainda não bem conhecidos, a teratogenicidade impede seu uso para todos os pacientes que poderiam se beneficiar das propriedades outras do medicamento, sendo que o maior risco de expor a teratogenicidade, está no período de 34 a 57 dias após o último ciclo menstrual.^{51,71,73} Trata-se de potente barbitúrico; no entanto, além do efeito colateral já citado, pode, ainda, apresentar outros, tais como neuropatia periférica, edema de membros inferiores e superiores, eosinofilia e linfopenia.^{44,49}

Há restrições ao uso da mesma, impondo-se critério rigoroso na proibição do seu uso em mulheres na idade fértil, pela alta probabilidade de teratogenicidade.^{45,49,75}

Em 1959, a neuropatia periférica foi notada como primeiro efeito colateral, mas que não fora inicialmente atribuído à talidomida.^{72,73}

No teste realizado por Chen, em 1989,⁷⁶ a utilização de 200mg da droga em uma única dose, teve seguimento por 24hs. Como resultado observou que a principal via de metabolização do medicamento é a hepática; a excreção é renal, representada apenas por 0,6% da dose aplicada. Foram encontrados na urina catabólitos provenientes da sua hidrólise, num total de mais de 100 diferentes componentes.⁵⁷ Portanto, concluiu-se que não houve acúmulo no organismo.^{76,77}

Em 1965, Sheskin, tendo conhecimento da capacidade sedativa da talidomida, fez uso da mesma em seis pacientes portadores hanseníase, em reação tipo 2; observou que houve melhora franca do quadro clínico em poucas horas.⁷⁸ Os mesmos resultados foram observados por outros autores.^{79,80}

Opromolla, em 2003, citou a ação antitérmica da talidomida como sendo superior à do ácido salicílico, havendo desaparecimento das manifestações clínicas febris, comuns no **ENH**, já nas primeiras 24hs-48hs após sua introdução e, entre três a sete dias, o desaparecimento dos nódulos dolorosos, fato este já observado por outros autores.^{44,73,81}

Apesar do conhecimento da eficácia da talidomida no tratamento do **ENH**, como efeito antiinflamatório, antitérmico e sedativo, não se conhece perfeitamente o seu modo de ação.⁵¹

A talidomida é um forte inibidor da produção do TNF *in vitro*,⁸² possibilitando assim o controle de doenças causadas por esta citocina como é o caso do ENH.^{51,76,83}

B. Uso terapêutico da Talidomida na reação Tipo 2

Após 1965, a talidomida passou a ser o tratamento eletivo para o ENH. A OMS conduziu estudo a respeito confirmando a eficácia da medicação⁸⁴ resultados também observados por SHESKIM, em 1975.⁸⁵

A talidomida não atua diretamente no bacilo, mas sim na resposta anti-inflamatória que envolve tanto a resposta celular como a humoral, com intensa produção de anticorpos e citocinas inflamatórias, que precisam ter suas ações interrompidas, evitando assim, efeitos deletérios e, como consequência, possíveis deformidades nos pacientes.⁸⁶

As lesões de EHN desaparecem em 24- 48hs^{3,78} após o início do tratamento, assim como os sinais e sintomas clínicos, e também as alterações laboratoriais retornam aos níveis normais mais rapidamente.^{3,82}

A dose da talidomida varia de acordo com a doença de base. No **ENH**, varia de 100 a 400 mg por dia; em outras situações, como lupus eritematoso subagudo, pode se chegar até 600 mg/dia e, ainda, a 1200 mg em situações de imunocomprometimento do paciente. Mesmo assim, em nenhuma dessas situações se observou toxicidade. Não há, assim, comprovação de correlação estrita entre elevado nível plasmático e efeitos colaterais.^{51,81}

A medicação é usada para o combate da reação tipo 2, até a melhora clínica, não havendo determinação clara a respeito do período de uso ou por quanto tempo deve ser mantida ou, ainda nesses casos, a dose de manutenção. Em muitos casos, após a suspensão da droga, há recidiva da reação, havendo a necessidade da reintrodução da mesma e/ou associação com corticosteroide sistêmico.⁵¹

Observou-se que muitos casos de **ENH** recidivante, mesmo nos que continuaram ocorrendo após o término do tratamento específico da hanseníase, foram controlados com talidomida.⁴³

Objetivos

II OBJETIVOS

Baseados e motivados por estes fatos e em nossa observação pessoal*, decidiu-se pela realização do presente trabalho, que tem por objetivo, a prevenção da repetição da reação tipo 2 na hanseníase, fenômeno este que pode ser alta e definitivamente deletério aos pacientes.

1- Principal

Prevenir a repetição de episódios reacionais tipo 2.

2- Secundários

Caso ocorra repetição de episódios reacionais, avaliar:

2.1 O comportamento clínico dos mesmos;

2.2 A ocorrência de efeitos colaterais da talidomida.

* Lastória, JC, 2007: informação pessoal.

Casuística e Métodos

III CASUÍSTICA E MÉTODOS

A amostra inicial foi composta por 152 pacientes da forma multibacilar, de ambos os sexos, todos maiores de idade. Constitui-se de ensaio clínico de intervenção não controlada, aprovado pela comissão de ética da Faculdade de Medicina de Botucatu. O projeto refere-se ao estudo prospectivo quanto à ocorrência de episódios de reação tipo 2, ou ENH, em pacientes de hanseníase multibacilar.

1 Estudo Prospectivo:

- a - Os pacientes, ao apresentarem episódio de ENH receberam a dose inicial de 300mg/dia de talidomida e após o controle do referido episódio, passaram a receber a medicação na dose de 100 mg/dia.
- b - Essa dosagem foi mantida por um período de seis meses consecutivos.
- c - Caso houvesse necessidade, essa dose seria alterada conforme a indicação, caso a caso.

Ao todo, foram avaliados 100 pacientes de hanseníase, forma **MB**, que apresentaram reação tipo 2 em qualquer período da doença, ou seja, antes, durante ou após o tratamento com a **PQT**, acompanhados no Ambulatório de Referência da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP, no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2010.

Todos os pacientes foram acompanhados mensalmente no ambulatório, sempre pelos mesmos observadores, durante todo o período da pesquisa.

Utilizou-se a dose de 100 mg/dia, baseando-se em observações durante o acompanhamento ambulatorial de pacientes com episódios repetitivos de ENH.

2 Critérios de inclusão

2.1 - Todos os pacientes pertenciam à forma **MB** da doença, classificados como D e V, segundo a classificação de Madrid; maiores de 18 anos, de ambos os sexos e devidamente registrados no Programa de Controle da Hanseníase da Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo.

2.2 - Pacientes do sexo feminino, que apresentavam condições de realizarem o tratamento com a talidomida, de acordo com os critérios técnicos para o uso da mesma, segundo as normas estabelecidas pelo Relatório da Contribuição da Sociedade Brasileira de Dermatologia à portaria ministerial nº 1377 de 2000,⁵⁵ a saber:

2.2.1 - Mulheres em idade fértil que não apresentam menstruações há mais de 12 meses.

2.2.2 - Mulheres comprovadamente laqueadas.

3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do projeto:

3.1 - todos os pacientes que fizeram uso de corticosteróides sistêmico em algum momento do tratamento ou durante episódios reacionais que indicassem o seu uso.

3.2 - Pacientes que tiveram tratamento da hanseníase com drogas alternativas.

Assim, o grupo foi constituído por pacientes de ambos os sexos, que receberam o tratamento preconizado para hanseníase multibacilar, isto é, a poliquimioterapia e que apresentaram episódio reacional tipo 2.

Em relação à ocorrência de ENH, os pacientes foram avaliados pelo período de seis meses após a suspensão da dose de 100mg/dia da talidomida.

Nos casos em que houve repetição do episódio reacional, o mesmo foi avaliado, individualmente, de acordo com a gravidade clínica do ENH, que obedeceu a classificação de Walter, 1967,⁸⁷ em leve, moderado e grave:

- Leve: quando aparece menos de 10 nódulos por seguimento corpóreo, pouco dolosos e sinais sistêmicos ausentes ou leves.

- Moderado: quando aparece de 10 a 20 nódulos por seguimento corporal, sendo mais de um nódulo doloroso; febre menor que 38,4^o, sintomas sistêmicos discretos, com aparecimento de linfonodo local e/ou regional.

- Grave: há quando acima de 20 nódulos por seguimento corpóreo, dolorosos espontaneamente, que podem confluir e ulcerar; febre maior que 38,5^o, queda do estado geral, calafrios, anorexia, fadiga, artralgia, com aparecimento de linfonodos local e regional.

Os pacientes foram acompanhados, com todas as orientações pertinentes, inclusive deixando de forma bem esclarecida quanto a suspensão da droga no caso de intolerância a mesma. Foi garantido a eles o tratamento, tanto da doença, como dos episódios reacionais e outras possíveis intercorrências, independentemente da continuidade ou não dos mesmos no presente projeto.

Os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Os resultados foram analisados estatisticamente.

4 Métodos Estatísticos

O estudo da associação entre forma clínica, faixa etária e sexo foi realizado utilizando o teste de Goodman para comparações entre e dentro de populações multinomiais.^{87,88} As comparações foram realizadas no nível de 5% de significância com os resultados apresentados em tabelas de frequências com auxílio de letras minúsculas para indicar os resultados de constantes entre sexos fixada a categoria de resposta a letras maiúsculas para contrastes dentro de sexos.

A interpretação segue a seguinte estrutura duas proporções com uma mesma letra minúscula não diferem quanto aos respectivos sexos fixada a resposta da variável em consideração e duas seguidas de uma mesma letra maiúscula não diferem quanto as categorias de respostas dentro do grupo considerado.

Todas as comparações foram realizadas no nível de significância 5%^{86,87}

Resultados

IV – RESULTADOS

Foram avaliados inicialmente 152 pacientes da forma multibacilar da hanseníase, sendo 104 (68,46%) do sexo masculino e 48 (31,54%) do feminino como mostra a tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição da forma clínica dos pacientes segundo o sexo

SEXO	Forma Clínica		TOTAL
	MHV (Virchoviana)	MHD (Dimorfa)	
Masculino	71 (68,3%) b B	33 (31,7%) a A	104
Feminino	19 (39,6%) a A	29 (60,4%) b B	48
TOTAL	90 (59,2%)	62 (40,8%)	152 (100%)

FONTE – Ambulatório da Faculdade de Medicina de Botucatu

Observa-se pela tabela acima que houve predominância do sexo masculino, sendo 68,3% dos pacientes da forma **V** e 31,7% da **D**, praticamente mantendo-se o percentual quando ao sexo se considerou o universo dos pacientes. Quanto à forma **D**, 31,7% eram do sexo masculino e 60,4% do feminino.

Assim, os resultados da tabela 1 mostram associação significativa ($p < 0,05$) entre sexo e forma clínica. No sexo masculino a forma clínica predominante foi a virchoviana, enquanto que no feminino, a dimorfa. Além disso, a comparação das ocorrências entre os sexos mostrou-se diferenciada nas duas formas clínicas.

Do total de pacientes multibacilares 100 (65,78%) deles apresentaram **ENH** e estão distribuídos, de acordo com a forma clínica e o sexo, na tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição da forma clínica dos pacientes com ENH segundo o sexo.

SEXO	Forma Clínica		TOTAL
	MHV (Virchoviana)	MHD (Dimorfa)	
Masculino	72 (92,3%) a B	6 (7,7%) a A	78
Feminino	18 (81,8%) a B	4 (18,2%) a A	22
TOTAL	90 (90%)	10 (10%)	100

FONTE – Ambulatório da Faculdade de Medicina de Botucatu

Observa-se na tabela acima que do total de pacientes multibacilares que apresentaram ENH, 78 (78%) eram do sexo masculino e 22 (22%) do feminino.

Em relação à forma clínica, 90 (90%) eram da forma V e 10 (10%) da D.

Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre as respostas dos sexos nas formas clínicas estudadas em pacientes que apresentaram ENH. Verificou-se que em ambos os sexos há predominância ($p < 0,05$) da forma virchoviana.

Observa-se também que para o sexo masculino houve predominância significativa, sendo $p < 0,001$, para a forma virchoviana.

A distribuição dos pacientes MB que apresentaram ENH e receberam a dose de 100 mg /dia de talidomida, de acordo com o sexo e a faixa etária, encontra-se na tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição da faixa etária dos pacientes que receberam 100 mg/dia de talidomida segundo o sexo.

SEXO	Faixa Etária (anos)				TOTAL
	< 30	30 a 39	40 a 49	≥ 50	
Masculino	2 (61,1%) a A	4 (12,1%) a A	11 (33,3%) b B	16 (48,5%) a B	33 (77,9%)
Feminino	0 (0,0%) a A	4 (44,4%) b B	0 (0,00%) a A	5 (55,6%) a B	9 (22,1%)
TOTAL	2 (4,76%)	8 (19,04%)	11 (26,2%)	21 (50%)	42 (42%)

FONTES – Ambulatório da Faculdade de Medicina de Botucatu

De acordo com os resultados observados na tabela acima, houve maior número de casos na faixa etária a partir de 40 anos (76,20%), com predominância dos iguais ou acima de 50 anos (50%).

Verificou-se associação significativa ($p < 0,05$) entre sexo e faixa etária dos pacientes, indicando na faixa de 30-39 anos maior frequência de feminino e na faixa de 40-49 anos, predominância do masculino. Nas faixas abaixo de 30 anos e maior ou igual a 50 anos, não houve diferença nas porcentagens de resposta dos sexos.

Ademais, pelos resultados da tabela 3, há distribuição preferencial das faixas segundo sexo; no masculino predominaram participantes acima de 40 anos enquanto que no feminino, na faixa de 30-39 anos e maiores ou iguais a 50 anos.

Entre os 100 pacientes que apresentaram ENH, foram acompanhados 42 (42%) deles, e estes, efetivamente receberam a dose de 100 mg/dia de talidomida.

Os pacientes que apresentaram ENH e receberam 100mg /dia de Talidomida, estão distribuídos na tabela abaixo de acordo com a forma clínica e o sexo.

Tabela 4 – Distribuição da forma clinica dos pacientes que receberam 100 mg/dia de talidomida segundo o sexo.

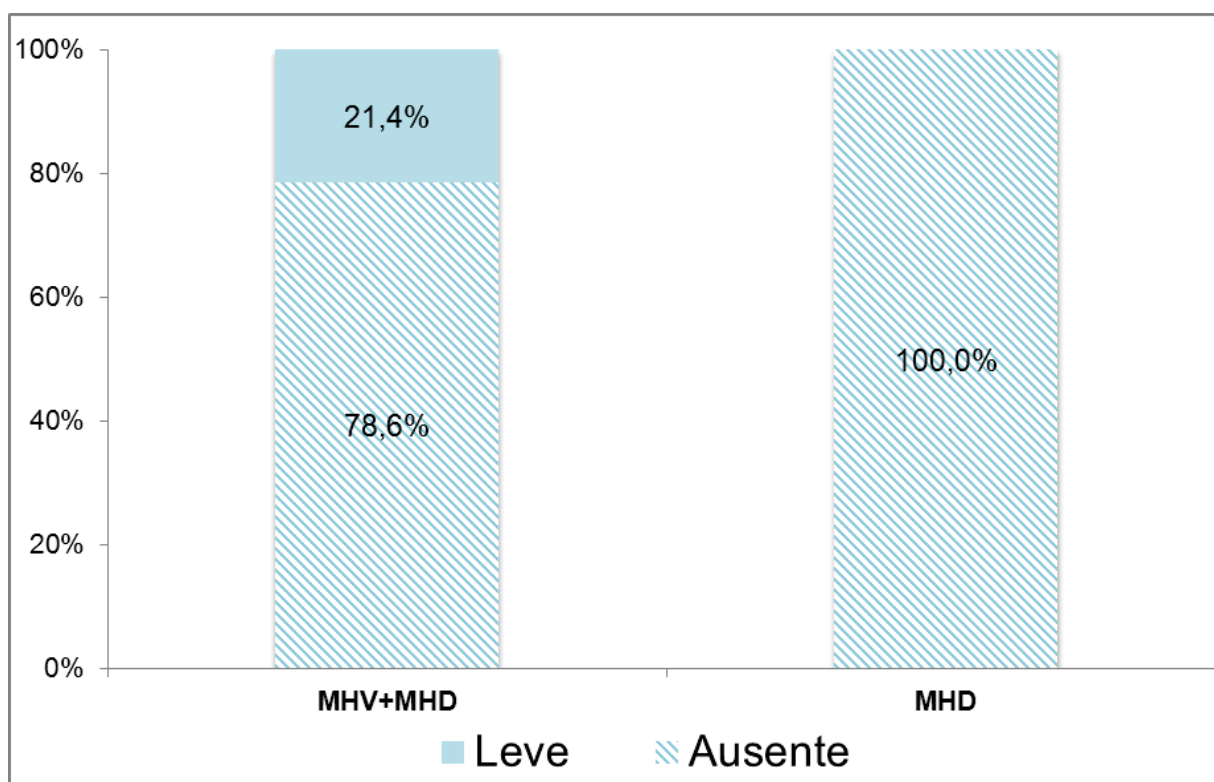
SEXO	Forma Clínica		TOTAL
	MHV (Virchoviana)	MHD (Dimorfa)	
Masculino	32 (97,0%) a B	1 (3,0%) a A	33 (78,6%)
Feminino	7 (77,8%) a B	2 (22,2%) a A	9 (21,4%)
TOTAL	39 (92,85%)	3 (7,15%)	42 (100%)

FONTE – Ambulatório da Faculdade de Medicina de Botucatu

Os resultados da tabela 4 mostraram predomínio significativo ($p < 0,05$) da forma clinica virchoviana e ausência de diferença entre as respostas do sexo nas formas consideradas.

Resultado extremamente importante foi a observação de que todos os pacientes (100%) que fizeram o uso do talidomida na dose 100 mg/dia, independentemente de ter tido o primeiro episódio de ENH ou de repetição, quer antes durante ou após o tratamento, não apresentaram a reação Tipo 2 durante o período de seu uso.

O Gráfico abaixo representa o comportamento dos pacientes após 6 meses da suspensão da talidomida diária.



FONTE – Ambulatório da Faculdade de Medicina de Botucatu

Gráfico 4 – Distribuição em porcentagem dos episódios reacionais ocorridos, segundo grau de severidade por forma clínica.

A figura acima mostra que após 6 meses da suspensão da talidomida, os episódios reacionais na forma dimorfa estavam ausentes e na forma virchoviana presentes em 9 (21,43%) dos casos, mas o apresentaram de forma leve.

Ainda como resultado em relação à talidomida, não foram observados efeitos colaterais em nenhum dos pacientes, que nos obrigasse a suspensão da mesma. Alguns pacientes, o sono mais pesado foi percebido após o início da ingestão do medicamento, situação esta facilmente controlada, pois como orientação padronizada foi ingestão da droga antes de deitar. Tal observação ocorreu em menos de 10% dos casos.

Discussão

V DISCUSSÃO

A amostra do presente estudo foi composta de pacientes MB, compreendendo as formas clínicas dimorfa e virchoviana da hanseníase, todos maiores de 18 anos.

Foram avaliados 152 pacientes portadores de hanseníase, forma MB, sendo 68,46% do sexo masculino e 31,5% do feminino, com predominância do sexo masculino. Esses resultados estão em acordo com os dados da literatura, que mostram a proporção de 2:1 para o sexo masculino em relação ao feminino,³ embora outros resultados tenham sido descritos como 1:1.⁹⁰

Em relação à forma clínica, houve predominância do sexo masculino na forma V, sendo 68,3% para o sexo masculino e 31,75% do sexo feminino, havendo associação significativa entre sexo e forma clínica e praticamente mantendo-se a proporção de 2:1 para o sexo masculino. No Brasil a porcentagem dos casos da forma V é maior no sexo masculino, principalmente após a idade adulta e produtiva. Em relação à forma D, há predominância do sexo feminino.^{3,42,43} Assim, os resultados observados no presente estudo estão de acordo com os dados encontrados na literatura.^{3, 43}

No entanto, na literatura mundial os dados variam em relação à forma clínica, inclusive com a variação da localidade. No Brasil, Santos e cols,⁸³ em estudo realizado no município de Taubaté, em 1999, observaram a proporção de 1:1, enquanto que Rodrigues e cols,⁴³ em estudo realizado em Uberlândia, observaram 55,7% de dimorfos e 22,81% de virchovianos.

Observou-se no presente estudo, que 100 (65,78%) pacientes apresentaram ENH, resultados que são corroborados pelos dados da literatura, que apontam uma ocorrência de ENH numa variação entre 50% e 70%.^{3,42,43,51} Estes resultados e os da literatura mostram uma ocorrência significativa de ENH entre pacientes MB.

Considerando-se que as reações de ENH são complicações da hanseníase e que são responsáveis pelos danos causados aos pacientes, esse alto percentual é válido como sendo de extrema importância.

O ENH parece ocorrer mais no sexo masculino.⁹¹ No entanto, estudo realizado na Tailândia, por SCOLLARD e cols,⁹² em 1994, os autores não

observaram diferença em relação ao sexo. Resultados semelhantes foram relatados por outros autores.⁴³ No presente estudo, a diferença foi representativa, observando-se em 78% no sexo masculino.

Quanto à forma clínica, 90% eram da forma V e 10% da D. Trabalho realizado na Etiópia mostrou a ocorrência de ENH em 2.7% dos pacientes da forma D.⁹³ Embora os resultados encontrados tenham sido superiores aos relatados na literatura, pode-se dizer que o ENH ocorre principalmente na forma V da doença.

Verificou-se que em ambos os sexos houve predominância da forma clínica virchoviana.

Entre os 100 pacientes que apresentaram ENH, 42 (42%) fizeram parte do presente estudo.

De acordo com a tabela 3, quanto à idade, a ocorrência de ENH foi predominante na faixa etária acima de 50 anos (50%). Importante a observação que se considerarmos a faixa etária acima de 40 anos, essa ocorrência correspondeu a 76,2% dos casos.

No entanto, embora a faixa etária de maior acometimento, no presente estudo, tenha sido a acima de 40 anos, a mesma é relacionada ao período de grande produtividade do indivíduo. Mesmo assim, não devemos desconsiderar, em hipótese alguma, que mesmo em menor porcentagem, ocorreu também na faixa etária inferior aos 40 anos (23,8%). Portanto, foi observado em todas as faixas etárias consideradas no presente estudo. Estes resultados estão de acordo com os da literatura.^{3,43}

Tanto o ENH como suas complicações levam invariavelmente ao afastamento do paciente das atividades profissionais, às vezes definitiva, acarretando problemas de ordem sócio-econômica ao paciente. Sem dúvida, a repetição dos episódios, com ou sem neurite associada, estende por período maior o afastamento do mercado de trabalho, causando importantes prejuízos, tanto para o empregado quanto para o empregador.

Achamos, assim, importante a avaliação dos pacientes de acordo com a idade, que constituíram em dados de grande importância.

Vale salientar que os pacientes com idade acima de 40 anos foram também os que haviam apresentado os maiores índices baciloscópicos no início do tratamento, sendo os mesmos, maiores ou iguais a três, e a ocorrência de ENH nestas condições está em acordo com a literatura.^{42,50} Evidentemente, isso é

consequência da implicação de outros problemas que ocorrem na hanseníase, como o diagnóstico e o tratamento da doença realizados tardiamente.⁸

Há distribuição preferencial das faixas segundo o sexo; no masculino predominaram participantes acima de 40 anos enquanto que no feminino maior ou igual a 50 anos. Este resultado de certa forma seria esperado, pois, a amostra do sexo feminino poderia ser considerada com viés, uma vez que houve restrições ao uso da talidomida para mulheres em idade fértil, em acordo com a norma técnica do Ministério da Saúde em vigor.

Os resultados mostram predomínio significativo ($p < 0,05$) da forma clínica virchoviana, tendo ocorrido em 42% dos pacientes, mantendo-se a observação de sua predominância nesta forma clínica.

Por outro lado, além dos pacientes do sexo feminino, foram excluídos todos os pacientes que apresentaram complicações relacionadas ao episódio reacional e que houve a necessidade do uso de corticosteróide sistêmico.

Assim, entre os 100 pacientes que apresentaram ENH, 58 (58%) foram excluídos do presente estudo, permanecendo 42 (42%) deles, que foram devidamente acompanhados. A exclusão destes foi devida principalmente pela ocorrência de neurites, complicação de extrema importância pelos efeitos deletérios aos pacientes, provocados pela mesma.

Os resultados do presente estudo apresentaram o encontro de neurites em proporção ainda maior que a relatada na literatura por Rodrigues e cols., em 2000⁴³ que observaram essa ocorrência em 41% dos casos.

Desnecessário dizer que o percentual de neurites e possíveis consequências é extremamente elevado, fato que sempre preocupou os profissionais de saúde envolvidos com o problema da hanseníase.

O ENH pode ocorrer de forma repetitiva mesmo após o término do tratamento sendo que o número de episódios pode ser variável.^{30,42,45,50}

Muitos casos de hanseníase acompanhados por nosso grupo, no ambulatório da Faculdade de Medicina de Botucatu, apresentaram a ocorrência em mais de um episódio, em 51 % dos pacientes, sendo que alguns deles chegaram a apresentar até oito episódios reacionais.⁴²

Rodrigues et al.⁴³ observaram a repetição dos episódios em pacientes MB, sendo uma média de três episódios por paciente da forma dimorfa e quatro da forma virchoviana.

O ENH, por si só, já apresenta grande importância em termos de danos ao paciente. Se, de forma repetitiva, em cada episódio, esses danos podem ser ampliados agravando cada vez mais os problemas dos pacientes, com acometimento cada vez mais dos troncos nervosos, levando a consequências drásticas. Importante dizer que podem continuar ocorrendo mesmo após o término do tratamento, fazendo com que os pacientes não sintam a devida confiança no tratamento e não se sintam curados da doença.

Isso demonstra a grande importância em se tentar minimizar ou reduzir o quanto possível repetições desses episódios, uma vez que a ocorrência de neurites pode se tornar uma complicação para o paciente mais deletéria ainda que o próprio ENH, por estar ocorrendo novos episódios em um nervo já comprometido.

No entanto, também em nossa observação, muitos casos, após a suspensão da talidomida, também apresentaram novos episódios, que variaram de leve a grave. Esses episódios, na maioria das vezes, foram novamente controlados com a reintrodução da droga, estando também em acordo com os dados da literatura.^{43,44}

Observamos, também, que na maioria das vezes, a dose de 100 mg /dia foi suficiente para o controle do estado reacional. Essas observações nos levaram a realizar o presente estudo.

O ENH ou reação tipo 2 ocorre com frequência de 50 a 70% nos casos de hanseníase MB, sendo que estes episódios podem se repetir durante o tratamento ou após o término do mesmo, uma ou mais vezes.

Utilizou-se a dose de 100mg/dia de talidomida no presente estudo, como manutenção após o controle do episódio de ENH.

Assim, de acordo com o principal objetivo e centro de nosso estudo, observou-se que houve o controle da ocorrência de episódios de ENH em 100% dos casos, sendo que nenhum paciente apresentou reação durante o uso, no período de seis meses. Desta forma, impediu-se a ocorrência de episódios reacionais repetitivos durante a utilização da mesma, como se observara anteriormente no ambulatório onde o presente estudo foi realizado.

De acordo com nossa observação anterior,⁴² houve ocorrência de ENH em 45% dos pacientes MB e com episódios repetitivos, sendo que mais de uma vez em 55,55%⁴² dos casos, em acordo com os dados da literatura.⁴³

Dessa forma, se considerarmos que cada episódio reacional representa efeito prejudicial aos pacientes, os resultados observados podem ser considerados como ótimos em relação aos apresentados anteriormente, podemos extrapolar que os 55% daqueles pacientes não teriam tido outro episódio, se a droga tivesse sido utilizada dessa forma e, conseqüentemente, estariam protegidos dos efeitos deletérios que por ventura poderiam ter sofrido. Essa observação é válida também para pacientes do sexo feminino que não puderam fazer uso da medicação, de acordo com a portaria 1377.

A amostra foi composta por 42 pacientes, sendo 39 (92,98%) pacientes da forma V e três (7,16%) da forma D, que fizeram uso de 100mg/dia de talidomida e foram devidamente acompanhados por 6 meses. Destes 33 (78,60%) eram do sexo masculino e nove (21,4%) do feminino.

Observou-se que entre os pacientes que fizeram parte desse estudo, durante o período preconizado, os que estavam apresentando a reação pela primeira vez não a apresentaram novamente; os que a estavam apresentando de forma repetitiva deixaram de fazê-lo.

Portanto, durante o uso da talidomida na dose de 100mg/dia, nenhum paciente apresentou ENH.

Esses pacientes foram acompanhados por um período de seis meses após a suspensão do fármaco. Observou-se que 33 (78,56%) não apresentaram episódio de ENH, sendo que destes, 30 (71,42%) eram da forma virchoviana e 3 (28,6%) da dimorfa.

Importante salientar que nesse período, apenas nove (21,42%) apresentaram novo episódio reacional. O quadro apresentado, por todos eles, foi classificado como leve, com número mínimo de dois a quatro nódulos de ENH, esparsos na pele, não dolorosos e sem qualquer repercussão sistêmica aparente, como febre, inapetência, queda do estado geral ou neurite.

De acordo com essa apresentação clínica, o quadro foi completamente controlado apenas com anti-inflamatório não hormonal, não havendo a necessidade da reintrodução da talidomida.

Vale ressaltar que na avaliação inicial dos pacientes que apresentaram ENH e fizeram parte do presente estudo, o quadro clínico de ENH foi considerado grave em todos eles até mesmo com a necessidade de internação.

Neste estudo, os episódios de ENH foram muito menos frequentes nos pacientes da forma D, sendo observado apenas em 10% dos casos. Esse achado está em acordo com a literatura³ e em acordo também com resultados observados por nós, em nosso serviço,⁴² sendo que o encontrado naquele momento foi 7,5%.⁴²

Observou-se, também, que a repetição dos episódios foi pouco frequente nessa forma clínica, o que está em acordo com a literatura.^{3,42} Mesmo assim, sugere-se que todos os pacientes MB pela simples possibilidade de apresentar episódios repetitivos de ENH, recebam talidomida como dose de manutenção.

Em relação aos efeitos colaterais da talidomida, não foram observados em nenhum dos pacientes, com exceção de sonolência, em menos de 15% dos casos. No entanto, como os pacientes foram orientados a fazer uso da droga à noite, ao deitar, esse efeito não foi relevante e, portanto, não impediu que exercessem suas atividades laborais normalmente.

Esses dados, sem dúvida, contemplam os objetivos secundários do presente estudo.

Em conclusão, de acordo com os resultados observados no presente estudo, a talidomida na dose de 100 mg/dia impediu a repetição de ENH em 78,5% dos casos e, em apenas 21,42% houve repetição dos episódios, que foram classificados como leves e controlados sem a necessidade da reintrodução da mesma.

Com base nestes resultados, ousamos extrapolar, sugerindo que se essa dose de talidomida for a introduzida desde o início do tratamento nos pacientes MB, poderia também evitar até mesmo um primeiro episódio reacional.

Sugerimos que se realizem trabalhos nesse sentido.

Segundo alguns autores, um dos efeitos colaterais da talidomida é a ocorrência de neuropatia periférica principalmente sintomas sensitivos, às vezes, acompanhados por fraqueza muscular, com evidência de dano do trato piramidal, efeitos que regredem após com a retirada do fármaco.^{94,95}

Outros estudos demonstraram que essa ocorrência não apresentou relação entre a dose ou duração do tratamento e, ainda, sugerindo uma predisposição genética para esse fato.^{96,97}

Em pacientes de hanseníase pode ser muito difícil se diferenciar a neuropatia causada pela talidomida da causada pela própria hanseníase. Por outro lado, no presente trabalho não houve essa dificuldade, pois os pacientes que apresentaram

neurites foram excluídos do mesmo. Assim, livres desse sintoma, poderíamos observar qualquer manifestação desse tipo, caso ocorresse. Não se observou nem houve queixa por parte de nenhum dos pacientes

Conclusões

VI CONCLUSÕES

Baseados nos resultados obtidos nesta casuística, conclui-se que:

- 1 - A talidomida na dose de 100 mg/dia é suficiente para bloquear a repetição do ENH;
 - 2 - Com a dose de 100 mg/dia de talidomida, os efeitos deletérios consequentes à repetição do ENH são evitados;
 - 3 - Após a suspensão da talidomida, quando houve novo episódio foram considerados leves;
 - 4 - É possível que o uso da talidomida, concomitante a PQT, desde o início do tratamento, possa evitar episódios reacionais.
 - 5 - Não foram observados efeitos colaterais da talidomida.
-

Referências

VII REFERÊNCIAS*

1. BROWNE, S.G. The history of leprosy. In: HASTING, R.C. **Leprosy**. Edinburgh: Churchill-Livingston, 1985. chap.1, p.1-19.
2. SANSARRICQ, H. Historie de la leper. In: SANSARRICQ, H. **La lepre**. Paris: Ellipsen, 1995. p.22-32.
3. OPROMOLLA, D.V.A. (Ed.). **Noções de hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000. p.66-69, 126.
4. LOMBARDI, C.F.J. Hanseníase epidemiologia e controle. In: LOMBARDI, C.F.J. **História natural da hanseníase**. São Paulo: Imprensa Oficial do Estado de São Paulo, 1990. p.13-20.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. **Normas técnicas para a eliminação da hanseníase no Brasil**. Brasília, 2009.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. **Normas técnicas para a eliminação da hanseníase no Brasil**. Brasília, 2001.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de controle da hanseníase**. Brasília, 2002. 89p.
8. LASTÓRIA, J.C.; MACHARELLI, C.A.; PUTIMATTI, M.S.M.A. Hanseníase: realidade no seu diagnóstico clínico. **Hansenol. Int.**, v.28, n.1, p.53-58, 2003.
9. NOGUEIRA, W. **Eliminação da hanseníase**: um projeto de avaliação de impacto de uma intervenção em município do Estado de São Paulo com prevalência de eliminação. 2003. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo, 2003.
10. ROTBERG, A. "Hanseniasis" the new official name for leprosy in Sao Paulo. **Dermatol. Int.**, v.8, p.40-43, 1969.
11. BRYCESON, A.D.M. Leprosy. In: CHAMPION, R.H.; BURTON, J.L.; EBLING, F.L.G. **Textbook of dermatology**. 5.ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1992. p.1065-1083.

* ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação - Referências - Elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24p.
NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **List of journals indexed in Index Medicus**. Washington, 1997. 240p.

12. NOGUEIRA, M.E.S. Imunologia. In: OPROMOLLA, D.V.A. (Ed.). **Noções de hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000. p.27-42.
13. OPROMOLLA, D.W.A.; FLEURY, R.N. Formas clínicas. In: OPROMOLLA, D.V.A. (Ed.). **Noções de hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000. p.84-96.
14. MADEIRA, S. Aspectos microbiológicos do *Mycobacterium leprae*. OPROMOLLA, D.V.A. (Ed.). **Noções de hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000. p.13-17.
15. REES, E.J.W.; YOUNG, D.B. The microbiology of leprosy. In: HASTINGS, R.C. **Leprosy**. 2.ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994. p.45-86.
16. REES, R.J.W. The microbiology of leprosy. In: HASTING, R.C. (Ed.). **Leprosy**. Edinburg: Churchil Livingstone, 1985. p.35-52.
17. JOPLING, W.H.; HARMAN, R.R.M. Leprosy. In: ROOK, A.; WILKINSON, D.S.; EBLING, F.J.G.; CHAMPION, R.H.; BURTON, J.L. **Textbook of dermatology**. 4.ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986. v.1, p.823-838.
18. DEPS, P.D. **Pesquisa de *Mycobacterium leprae* em tatus selvagens da espécie *Dasyus Novemcintus* do Estado do Espírito Santo**. 2003. Tese (Doutorado) – Faculdade Paulista de Medicina, São Paulo, 2003.
19. SHEPARD, C.C. Multiplication of *Mycobacterium leprae* in the foot-pad of the mouse. **Int. J. Lepr.**, v.3, p.291-306, 1962.
20. DAVEY, T.F.; REES, R.J.W. The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. **Lepr. Rev.**, v.45, p.121-134, 1974.
21. RESS, R.J.W. Discussion: nasal infections and transmission of leprosy. **Int. J. Lepr.**, v.44, p.108-109, 1976.
22. TALHARI, S.; NEVES, R.G. Hanseníase. In: TALHARI, S. **Dermatologia tropical**. 3.ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1977. p.1-167.
23. CHAKRABARTY, A.N.; DASTIDAR, S.G. Is soil an alternative source of leprosy infection? **Acta Leprol.**, v.12, n.2, p.79- 84, 2001-2002.
24. KAZDA, J. Occurrence of non-cultivable and fast bacilli in the environment and their relationship to *M. leprae*. **Lepr. Rev.**, v.52, p.85-91, 1981.
25. SALEN, J.I.; FONSECA, O.J.M. BAAR na água do lago Aleixo. **Hansenol. Int.**, v.7, p.25-35, 1982.

26. MATSUOKA, M.; IZUMI, B.; BUDLAWAN, T.; NAKATA, N.; SAKI, K. *Mycobacterium leprae* DNA in daily using water as a possible source of leprosy infection. **Indian J. Lepr.**, v.71, p.61-67, 1999.
 27. LOMBARDI, C.; SUÁREZ, R.E.G. Epidemiologia da hanseníase. TALHARI, S. **Dermatologia tropical**. 3.ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1997. cap.12, p.127-136.
 28. PINTO NETO, J.M.; VILLA, T.C.S.; MENCARONI, D.A.; GONZALES, R.G.; GAZETA, C.E. Considerações epidemiológicas referentes ao controle de comunicantes de hanseníase. **Hansenol. Int.**, v.27, n.1, p.23-28, 2000.
 29. MATOS, H.J.; DUPPRE, N.; ALVIM, M.F.; MACHADO VIEIRA, L.M.; SARNO, E.N. Leprosy epidemiology in a cohort of household contacts in Rio de Janeiro (1987-1991). **Cad. Saúde Pública**, v.15, p.533-542, 1999.
 30. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. **Guia de controle da hanseníase**. Brasília, 1994.
 31. ROTBERG, A. Fator "N" de resistência a lepra e relação com a reatividade lopromínica e tuberculínica. Valor duvidoso do BCG na imunização anti-leprosa. **Índice Bibliogr. Lepra**, v.25, p.85-100, 1957.
 32. LASTÓRIA, L.C.; OPROMOLLA, D.V.; FLEURY, R.N.; HABERMANN, F.; CURI, P.R. Serial Mitsuda tests for indication of reactional tuberculoid and reacional borderline leprosy forms. **Int. J. Lepr.**, v.66, n.2, p.199-200, 1990.
 33. AZULAY, R.D. Imunologia. In: TALHARI, S. **Dermatologia tropical**. Rio de Janeiro: MEDSI, 1997. cap.9, p.93-96.
 34. OLIVEIRA, M.L.; MOTTA, C.P.W. **Epidemiologia e controle: hanseníase como problema de saúde pública**. São Paulo: Imprensa Oficial do Estado de São Paulo, 1990. p.21-32.
 35. RABELLO, J.R. Uma classificação clinico-epidemiológica das formas de lepra. **Rev. Bras. Leprol.**, v.4, p.375-440, 1936.
 36. RIDLEY, D.S.; JOPLING, W.H. Classification of leprosy according to immunity, a five-group system. **Int. J. Lepr.**, v.34, p.255-273, 1966.
 37. SOUZA LIMA, L.; SOUZA CAMPOS, N. **Lepra tuberculóide**. São Paulo: Renascença, 1947. cap.5, p.173-215.
 38. FLEURY, R.N. Manifestação sistêmica. In: TALHARI, S.; NEVES, R.G. **Hanseníase**. 2.ed. Manaus: ESEA, 1989. p.73-77.
-

-
39. BECHELLI, L.M. A bacterioscopia da lepra tuberculóide. **Rev. Bras. Lepr.**, v.8, p.295-311, 1940.
 40. OPROMOLLA, D.V.A. As reações Tipo 1. **Hansenol. Int.**, v.26, p.89-90, 2001 (Editorial).
 41. JOPLING, W.H. Reactions in Leprosy (letter on type1 and type 2 reactions). **Lepr. Rev.**, v.41, p.62-63, 1970.
 42. LASTÓRIA, J.C.; MACCHARELLI, C.A.; PUTINATTI, M.S.M.A. Ocorrência de eritema nodoso. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE HANSENÍASE, 16., 2002, Salvador. **Anais...** Salvador, 2002.
 43. RODRÍGUES, A.L.P.; ALMEIDA, A.L.; RODRIGUES, B.F.; PINHEIRO, C.A.; BORGES, D.S.; MENDONÇA, M.L.H.; SILVA, V.E.F.; GOULART, I.M.B. Ocorrência de reações em pacientes por alta por ano de hanseníase: subsídios de implantação de um programa específico. **Hansenol. Int.**, v.25, n.1, p.7-16, 2000.
 44. OPROMOLLA, D.V.A. Tratamento das reações hansênicas. **Hansenol. Int.**, v.28, p.1-3, 2003. (Editorial).
 45. OPROMOLLA, D.V.A. A proibição da talidomida no eritema nodoso hansênico. **Hansenol. Int.**, v.25, n.2, p.111-112, 2000.
 46. SOUZA CAMPOS, N.; RATH SOUZA, P. Reactional States in leprosy. **Int. J. Lepr.**, v.22, p.259-272, 1954.
 47. OPROMOLLA, D.V.A.; FLEURY, R.N.; LASTÓRIA, J.C.; URA, S. The reactional tuberculoid its position in the classification of leprosy. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 13., 1988, The Hague. **Anais...** The Hague, 1988. p.59.
 48. MICHELANY, J.; MICHELANYN, S. **Patologia da Hanseníase com especial referencia à contribuição dos primeiros hansenologistas de São Paulo**. São Paulo: Platina, 1988. 37p.
 49. SAMPAIO, S.A.P.; RIVITTI, E.A. **Dermatologia**. 3.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007. cap.41, p.626-651.
 50. NAAFS, B. Leprosy reactions. **Trop. Geogr. Méd.**, v.46, n.2, p.80-84, 1994.
 51. PENNA, G.O. **Hanseníase e o uso da talidomida no eritema nodoso hansênico: perspectivas de pesquisas**. 2002. Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília, Brasília, 2002.
-

-
52. NERY, J.C.; GARCIA, C.C.; WANZELLER, S.H.O.; SALES, A.M.; GALLO, M.E.N.; VIEIRA, L.M.M. Características clínico-histopatológicas dos estados reacionais na hanseníase em pacientes submetidos à poliquimioterapia. **An. Bras. Dermatol.**, v.74, n.1, p.27-33, 1999.
 53. WEMAMBU, S.N.C.; TURK, J.L.; WALTERS, S.N.C.; REES, R.J.W. Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation of Arthus phenomenon. **Lancet**, v.2, p.933-935, 1969.
 54. YAMAMURA, M.; UYEMURA, K.; DEANS, R.J.; WEINBERG, K.; REA, T.; BLONNM, B.R.; MODLIN, R.L. Defining protective responses to pathogens: cytokines profiles in leprosy lesions. **Science**, v.254, p.277-279, 1991.
 55. FOSS, N.T. Imunologia. In: TALHARI, S.; NEVES, R.G. **Hanseníase**. 3.ed. Manaus: Gráfica e Editora Tropical, 1997. p.97-102.
 56. OTTENHOFF, T.H.M. Immunology of leprosy: lessons from and for Leprosy. **Int. J. Lepr.**, v.62, n.1, p.108-121, 1994.
 57. NATH, I.; VEMURE, N.; REDDI, A.L.; JAIN, S.; BROOKS, P.; COLSTON, M.J.; MIRSA, R.S.; RAMISH, V. The effect of antigen presenting cells on the cytokine profiles of stable and racional lepromatous patients. **Imunol. Lett.**, v.75, p.69-76, 2000.
 58. DRUTZ, D.J.; GUTMAN, R.A. Renal manifestation of leprosy glomeronephritis, a complication of erythema nodosum leprosum. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.22, p.496-502, 1963.
 59. BJORVATN, B.; BARMETSON, R.S.; KRONVALL, G.; ZUBLER, R.H.; LAMBERT, P.H. Immune complexes and complement hypermetabolism in patients with leprosy. **Clin. Exp. Immunol.**, v.26, p.388-396, 1976.
 60. MANADAHAR, R.; LE MÁSTER, J.W.; ROCHE, P. Risk factors for erythema nodosum leprosum. **Int. J. Lepr.**, v.67, n.3, p.270-278, 1999.
 61. ANDREOLI, A.; BRETT, S.J.; DRAPER, P.; PAYNE, S.N.; ROOK, G.A.W. Changes in circulating antibody levels to the major phenolic glycolipid during erythema nodosum leprosum in lepromatous patients. **Int. J. Lepr.**, v.53, p.211-217, 1985.
 62. BHARGAVA, P.; KULDEEP, C.M.; MATHUR, E.K. Recurrent erythema nodosum leprosum precipitated by antileprosy drugs. **Int. J. Lepr.**, v.64, n.4, p.458-459, 1996.
-

-
63. YAMAMURA, M.; WANG, X.H.; OHMEN, J.D.; UYEMYRA, K.; REA, T.H.; BLOOM, B.R.; MODLIN, R.L. Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage. **J. Immunol.**, v.149, n.4, p.1470-1475, 1992.
 64. VAZQUEZ-BOTEL, M.; SANCHEZ, J.L. Erythema nodosum leprosum. **Int. J. Dermatol.**, v.26, p.436-437, 1987.
 65. BOBIN, P.; MILLAN, J. Réactions lépreuses. In: SANSARRIQ, H. (Ed.). **La lepre**. Paris: Elipses, 1995. p.98-101.
 66. WALLCH, D.; COTTENOT, F.; BACH, M.A. Imbalances in T cells subpopulations in lepromatous leprosy. **Int. J. Lepr.**, v.50, p.282-290, 1982.
 67. MODLIN, R.L.; BAKKE, A.C.; VACCARO, S.A.; HORWITZ, D.A.; TAYLOR, C.R.; REA, T.H. Tissue and blood T Lymphocyte subpopulations in erythema nodosum leprosum. **Arch. Dermatol.**, v.121, p.216-219, 1985.
 68. SAMPAIO, E.P.; SARNO, E.N. Expression and cytokine secretion in the states of immune reactivation in the states of immune reactivation in leprosy. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.31, n.1, p.69-76, 1998.
 69. SAMPAIO, E.P.; MALTA, M.; SARNO, E.N.; KAPLAN, G. Effect of rhu IFN – gamma treatment in multibacillary lepromatous patients. **Int. J. Lepr.**, v.64, p.268-273, 1996.
 70. PARTIDA-SANCHY, S.; FAVELA-CASTILHO, L.; PEDRAZA-SANCHEZ, S.; GOMEZ-MELGAR, M.; SAUL, A.; ESTRADA-PARRA, D.; ESTRADA-GARCIA, I. IgG antibody subclasses, tumor necrosis factor and INF-g levels in patients with Type II lepra reaction on thalidomide treatment. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, v.116, p.60-66, 1998.
 71. BERNES, P.F.; CHATTEYEE, D.; BRENNAN, P.J.; REA, T.H.; MODLIN, R.L. Tumor necrosis factor production in patients with leprosy. **Infect. Immun.**, v.60, n.4, p.1441-1446, 1992.
 72. FOSS, N.T.; OLIVEIRA, E.B.; SILVA, C.L. Correlation between TNF, increase of plasma C-reactive protein level and suppression of T lymphocyte response to concavalin A during erythema nodosum leprosum. **Int. J. Lepr.**, v.61, p.218-226, 1993.
 73. DIGGLE, G.E. Thalidomide: 40 years on. **Int. J. Clin. Pract.**, v.55, n.9, p.627-631, 2001.
-

-
74. CHOPRA; N.K.; AGRAWAL, M.B.B.S.; PANDAYA, P.G.A. Study of 250 patients in a multdrug therapy project, Baroda District, Gujarat, India. **Int. J. Dermatol.**, v.29, n.7, p.490-493, 1990.
 75. GONTIJO, B. Relatório da contribuição da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) à portaria ministerial n 1377 de 15 de dezembro de 2000 que consulta a comunidade científica na revisão e atualização da legislação técnica da talidomida. **An. Bras. Dermatol.**, v.76, n.5, p.632-635, 2001.
 76. CHEN, T.L.; VOGELSANG, G.B.; PETTY, B.G.; BRUNDRETT, R.B.; NOE, D.A.; SANTOS, G.W.; COLVIN, O.M. Plasma pharmacokinetics and urinary excretions of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. **Drug. Metab. Dis.**, v.17, p.402, 1989.
 77. TAPPEINER, G.; WOLFF, K. Thalidomide. In: FEEDBERG, I.M.; EISEN, A.Z.; WOLFF, K.; AUSTEN, K.F.; GOLDSMITH, L.A., KATZ, S. **Fitzpatrick's dermatology in general medicine**. 5.ed. New York: McGraw-Hill, 1999. p.2864-2870.
 78. SHESKIN, J. Thalidomide in the tretment of lepra reactions. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.6, p.303, 1965.
 79. SAMPAIO, S.A.P.; PROENÇA, N.G. Tratamento da reação leprótica pela Talidomida. **Rev. Paul. Méd.**, v.68, p.301, 1966.
 80. PROENÇA, N.G. Talidomida: uma medicação eclética em Dermatologia. **An. Bras. Dermatol.**, v.65, n.1, p.11-14, 1990.
 81. NASCA, R.M.; MICALI, G. La talidomide in dermatologia. **G. Ital. Dermat. Venereol.**, v.134, n.1, p.17-26, 1999.
 82. CANIZARES, O.; COSTELLO, M.; GIGLI, I. Erythema nodosum type of lepra reaction. **Arch. Dermatol.**, v.85, p.69-80, 1962.
 83. SANTOS, L.P.; RABAY, F.O. Perfil epidemiológico da hanseníase no município de Taubaté-SP, no ano de 1999. **Hansenol. Int.**, v.26, n.2, p.112-116, 2001.
 84. VARGAS S.Current treatment of lepra reaction with thalidomide. **Dermtol Mex** v15, p.142-154,1971.
 85. SHESKIN J, SAGHER F.World survey on the use of thalidomide in leprosy reaction. **Med Cutan Ibero Lat Am**. V 3:p.81-83, 1975.
-

-
86. BAMHILL RL, MCDOUGALL AC. Thalidomide: use and possible Mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions. **J Am Acad Dermatol** . v7, p.317-23,1982.
 87. WALTERS, M.F.R.; REES, R.J.W.; SUTHERLAND, I. Chemotherapeutic trials in leprosy. **Int. J. Lepr.**, v.35, p.311-335, 1967.
 88. GOODMAM, L.A. On simultaneous confidence intervals for multinomial proposition. **Technometrics**, v.7,n.2, p.247-254, 1965.
 89. GOODMAM, L.A. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. **Ann. Math. Stat.**, v.35, n.2, p.716-725, 1964.
 90. PRATA,P.B.;BOHLAND,A.k.;VINHAS,S.A. Aspectos epidemiológicos da hanseníase em localidades do Estado de Sergipe, Brasil, Período de 1994-1998. **Hans. Inter.**, v.25,nº1,p.49-53,2000.
 91. BROWNE,S.G. Erythema nodosum in leprosy. **J Chron. Dis.**,v16,p.23-30,1963.
 92. SCOLLARD D.M.;BHOOPAT L.,THEETRANONTC.,RANGDAENG S.,MORENS D.M. Epidemiological characteristics of leprosy reations. **Int. J. Lepr.**v.62,(4), p.559-67, 1994.
 93. BECS-BLEUMINK M., BERHE D. Ocorrence of reations, their diagnosis and management in lepromatous patients treted with multidrug therapy; experience in the leprosy control of the all Africa leprosy and rehabilitation training center(ALERT) in Ethiopia. **Int J Lepr.**v60,p.173-83,1992.
 94. CLEMMENSEN OJ, OLSEN PZ, ANDERSEN KE. Thalidomide neurotoxicity. **Arch. Dermatol.** v.120, p.338-41, 1984.
 95. FULLERTON PM, O'SULLIVAN DJ. Thalidomide neuropathy: a clinical eletrophysiological and histological follow-up study. **J. Neurosurg. Psychiatry.** v.31, p.543-51, 1968.
 96. LANGUENY A, ROMMEL A, VIGNOLLY B. et al. Thalidomide neuropathy: an electrophysiologic study. **Muscle Nerve.** v.9, p.837-44, 1986.
 97. OCHONISKV S, VERROUST J, BASTUJI-GARIN S et al. Thalidomide Neuropathy incidence and Clinicoelectrophysiologic findings in 42 patients. **Arch. Dermatol.** v.130, p.73-6, 1994.
-