

Neuropatia hansênica. Relatos de casos e revisão de literatura*

Hansen's neuropathy. Case reports and literature review

Fernando Augusto Chiuchetta¹, Mario Luiz Giublin²

* Recebido da Clínica da Dor do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Caracterizada principalmente como uma doença da pele e nervos, a hanseníase ainda é um importante problema de saúde pública por manter-se endêmica em grande parte do território nacional e pelo seu potencial de causar lesões irreversíveis de nervos periféricos e incapacidades físicas.

RELATOS DOS CASOS: **Caso 1:** Paciente do sexo masculino, 40 anos, portador de hanseníase desde 2006, reação tipo II multibacilar, após um ano iniciou com dores em queimação nos membros superiores acompanhado de eritema nodoso e neurite com espessamento no nervo ulnar bilateral. Foi tratado para dor neuropática com gabapentina, codeína e amitriptilina. Houve redução da dor pela escala analógica visual (EAV) de 10 para 4. **Caso 2:** Paciente do sexo masculino, 59 anos, portador de hanseníase desde 2002, reação tipo II multibacilar, apresentando dor tipo queimação nos pés desde 2003. Foi tratado com codeína, amitriptilina e gabapentina. Houve redução da EAV inicial de 10 para 3. **Caso 3:** Paciente do sexo feminino, 42 anos, portadora de hanseníase desde 2007, reação tipo I multibacilar, iniciou com parestesias e dores tipo queimação membros inferiores associadas à redução de força muscular. Realizou biopsia nervo sural com resultado de neurite inflamatória e desmielinização axonal. Foi tratada com gabapentina, codeína e amitriptilina. Houve redução da EAV inicial de 10 para 4. **Caso 4:** Paciente do sexo masculino, 40 anos, portador de hanseníase há 10 anos, reação tipo I

multibacilar, apresentando dores tipo queimação e choque com parestesias nos membros superiores e inferiores há 8 anos. Em uso de carbamazepina, codeína e paracetamol. Houve redução da EAV inicial de 10 para 2.

CONCLUSÃO: A lesão neural está especialmente relacionada ao diagnóstico tardio da doença e ao manuseio terapêutico inadequado das neurites e reações hansênicas.

Descritores: Dor neuropática, Gabapentina, Hanseníase, Neuropatia hansênica.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Mainly characterized as a skin and nerves disease, Hanseniasis is still a major public health problem for being endemic in a large part of Brazil and for its potential to induce irreversible peripheral nerves injury and physical disability.

CASE REPORTS: **Case 1:** Male patient, 40 years old, with Hanseniasis since 2006, multibacillar reaction type II. One year after he started with burning pain in upper limbs, followed by nodous erythema and neuritis with bilateral thickening of ulnar nerve. He was treated for neuropathic pain with gabapentin, codein and amitriptyline. There has been pain decrease according to visual analog scale (VAS) from 10 to 4. **Case 2:** Male patient, 59 years old, with Hanseniasis since 2002, multibacillar reaction type II, with burning pain in feet since 2003. Patient was treated with codein, amitriptyline and gabapentin. There has been initial VAS decrease from 10 to 3. **Case 3:** Female patient, 42 years old, with Hanseniasis since 2007, multibacillar reaction type I. Patient started with paresthesias and burning pain in lower limbs associated to decreased muscle strength. Sural nerve was biopsied with result of inflammatory neuritis and axonal demyelination. Patient was treated with gabapentin, codein and amitriptyline. There has been initial VAS decrease from 10 to 4. **Case 4:** Male patient, 40 years old, with Hanseniasis for 10 years, multibacillar reaction type I, with burning and shock pain and upper and lower limbs paresthesia for 8 years. Patient was treated

1. Médico Reumatologista da Clínica da Dor do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil.

2. Médico Anestesiologista, Chefe da Clínica da Dor do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil.

Endereço para correspondência:
Dr. Fernando Augusto Chiuchetta
Rua Alberto Folloni, 1093
80540-000 Curitiba, PR.
E-mail: fmch8@uol.com.br

with carbamazepine, codein and paracetamol. There has been initial VAS decrease from 10 to 2.

CONCLUSION: Neural injury is especially related to late disease diagnosis and to inadequate therapeutic management of neuritis and Hansen's disease reactions.

Keywords: Gabapentin, Hanseniasis, Hansen's neuropathy, Neuropathic pain.

INTRODUÇÃO

Na história da humanidade, provavelmente nenhuma doença gerou estigma social tão intenso quanto a hanseníase. Na era pré-microbiológica, contribuía para o fortalecimento do estigma a noção de que a hanseníase era hereditária, já que a agregação familiar de casos era observada com frequência. Com a identificação do bacilo causador da doença no século XVII por Armauer Hansen, confirmou-se a sua natureza infecciosa, e muito da investigação científica passou a se concentrar em aspectos relativos ao agente patogênico e suas propriedades, tais como virulência, capacidade de indução de resposta imune e resposta ao tratamento¹.

A hanseníase é uma doença infecciosa, crônica, granulomatosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, que compromete a pele, o sistema nervoso periférico e, ocasionalmente, outros órgãos e sistemas. Constitui um importante problema de saúde pública no Brasil, tornando-o o segundo país em número de casos no mundo, após a Índia. Em 2007 foram notificados 39.921 novos casos no Brasil².

Inúmeros estudos têm demonstrado que, diante da contaminação, a maioria dos indivíduos oferece resistência ao *Mycobacterium leprae*, não desenvolvendo a doença, situação que pode ser alterada em função da relação entre agente, meio ambiente e hospedeiro³. Nos que adoecem, a infecção evolui de maneiras diversas, de acordo com a resposta imunológica específica do hospedeiro frente ao bacilo. Esta resposta imune constitui um espectro que expressa diferentes formas clínicas da doença. Com uma resposta imunológica competente o indivíduo evolui para a forma clínica localizada e não contagiosa da doença; entretanto, se essa competência não for efetiva, uma forma difusa e contagiosa é desenvolvida. Entre estes dois extremos, encontram-se as formas intermediárias, que refletem graduais variações de resistência ao bacilo⁴.

O comprometimento do sistema nervoso periférico antes, durante e mesmo após o término do tratamento, ou seja, a alta do tratamento medicamentoso específico, é responsável pela maioria das deficiências e deformidades associadas à hanseníase. Na evolução da hanseníase, os nervos periféricos podem ser acometidos em número

e gravidade variável, de acordo com a resposta imunocelular inerente a cada paciente⁵.

O objetivo deste estudo foi descrever casos de neuropatia hanseníase que evoluíram com perda de qualidade de vida, necessitando o uso de vários medicamentos para controlar o quadro de dor neuropática.

RELATOS DOS CASOS

Caso 1: Paciente do sexo masculino, 40 anos, portador de hanseníase desde 2006, reação tipo II multibacilar, após um ano iniciou com dores em queimação nos membros superiores acompanhado de eritema nodoso e neurite com espessamento nervo ulnar bilateral. Além do tratamento da doença de base, foi tratado para dor neuropática com gabapentina (900 mg/dia), codeína (120 mg/dia) e amitriptilina (25 mg/dia). Houve redução da dor pela escala analógica visual (EAV) de 10 (na 1ª consulta) para 4.

Caso 2: Paciente do sexo masculino, 59 anos, portador de hanseníase desde 2002, reação tipo II multibacilar, apresentando dor tipo queimação nos pés desde 2003. Foi tratado com codeína (90 mg/dia), amitriptilina (50 mg/dia) e gabapentina (1200 mg/dia). Houve redução da EAV inicial de 10 para 3.

Caso 3: Paciente do sexo feminino, 42 anos, portadora de hanseníase desde 2007, reação tipo I multibacilar, quando iniciou com parestesias e dores tipo queimação nos membros inferiores associadas à redução de força muscular. Ao exame de eletroneuromiografia demonstrou polineuropatia axonal e desmielinizante sensitivo-motora de predomínio sensitivo. Realizou biópsia do nervo sural com resultado de neurite inflamatória e desmielinização axonal. Foi tratada com gabapentina (1800 mg/dia), codeína (120 mg/dia) e amitriptilina (25 mg/dia). Houve redução da EAV inicial de 10 para 4.

Caso 4: Paciente do sexo masculino, 40 anos, portador de hanseníase há 10 anos, reação tipo I multibacilar, apresentando dores tipo queimação e choque com parestesias nos membros superiores e inferiores há 8 anos. Em uso de carbamazepina (1600 mg/dia), codeína (120 mg/dia) e paracetamol (2000 mg/dia). Houve redução da EAV inicial de 10 para 2.

DISCUSSÃO

O *Mycobacterium leprae* é um parasita intracelular obrigatório, com predileção pelos macrófagos na pele e pelas células de Schwann nos nervos periféricos, causando o aparecimento de lesões na pele, e conferindo à doença características típicas: alterações da sensibilidade superficial nas lesões cutâneas e neuropatia periférica,

que frequentemente levam às incapacidades físicas⁶. Seu crescimento é lento com período de incubação de dois a quatro anos, crescendo melhor a 30° C e por isso prefere as áreas mais frias do corpo, culminando com a evolução crônica da doença⁷. A patogênese da hanseníase envolve interações entre o *Mycobacterium leprae* e certa disfunção do sistema imunológico do hospedeiro. Possui alta infectividade, porém tem baixa patogenicidade e virulência. A maioria das pessoas é resistente ao bacilo, de forma que sua presença no organismo humano não significará necessariamente doença. As apresentações clínicas da hanseníase estão associadas a padrões imunológicos distintos, variando de uma resposta imune mediada por células ao *M. leprae* à ausência de resposta celular aos seus antígenos. Nas lesões tuberculoides há predomínio de células TCD4+ e de citocinas Th1 (IL-2, IFN-gama). IFN-gama ativa macrófago e IL-2 estimulam o crescimento de células T antígeno-específicas, resultando em doença mais branda ou cura. Nas lesões *virchowianas* há predomínio de células T supressoras CD8 e citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-10), as quais aumentam a resposta humoral IL-4, estimulam a produção de IgE, IL-4 e IL-10 que estimulam células B e inibem a ativação de macrófago, resultando em infecção progressiva⁸.

A principal forma de contágio é inter-humana e o maior risco é a convivência domiciliar com o doente bacilífero. Contatos próximos de pacientes com hanseníase têm alto risco de desenvolver a doença. A idade do contato, a classificação da doença do paciente, a distância física, nível baixo socioeconômico e genético são fatores independentes associados com o risco de adquirir hanseníase⁹. As vias aéreas superiores são a porta de entrada e eliminação do bacilo, eventualmente a pele age também como porta de entrada¹⁰.

A neuropatia hansênica é decorrente da invasão bacilar e especialmente do processo inflamatório dos nervos periféricos. As neurites agudas se caracterizam por dor intensa que ocorre espontaneamente ou durante a palpação dos troncos nervosos; são comuns durante os episódios reacionais, mas podem ocorrer isoladamente sem evidência de processo inflamatório cutâneo. Em alguns casos as neurites agudas deixam como sequelas dores crônicas ao longo dos nervos afetados, o que recebe a denominação de dor neuropática¹¹.

As neurites crônicas têm início insidioso e progridem lentamente, com sintomatologia dolorosa variável. As neurites silenciosas caracterizam-se por alteração da função sensitiva e/ou motora na ausência de dor¹².

As reações hansênicas são classificadas como reação tipo 1 (reação reversa) e reação tipo 2 (eritema nodoso hansênico). A reação tipo 1 ocorre tanto em multibacila-

res como em paucibacilares e relaciona-se a um estímulo da imunidade mediada por células, com importante aumento da atividade inflamatória nas lesões. A reação tipo 2 ocorre apenas nos pacientes multibacilares e se caracteriza por reação inflamatória sistêmica, com formação e deposição de imunocomplexos em diferentes órgãos e tecidos. Em ambos os tipos de reação pode ocorrer processo inflamatório agudo dos troncos nervosos, com edema do nervo em algumas áreas anatômicas, destacando-se a compressão do nervo ulnar no túnel epitrocleolecraniano, do nervo mediano no túnel do carpo e do nervo tibial posterior, no túnel do tarso¹³.

A infecção dos nervos pode resultar em desmielinização/remielinização crônica, ocasionando com frequência calcificações e perda permanente da função neural. Essa questão torna a hanseníase uma das maiores causas de neuropatia periférica não traumática¹⁴.

O acometimento dos nervos periféricos causa alterações nas suas funções sensitiva, motora e autonômica, que conseqüentemente levam ao aparecimento de hipoestesia ou anestesia térmica, tátil e dolorosa tanto nas lesões de pele como nas mãos, pés e córnea; parestesia ou paralisia da musculatura da face, mãos e pés; e disfunção vasomotora com importante perda da sudorese na superfície cutânea, especialmente das extremidades. A lesão neurológica contribui para a ocorrência de lesões frequentes nas mãos, pés e olhos, contraturas articulares em diferentes graus, e para o aparecimento de fissuras e ulcerações, que contribuem para a instalação de infecção secundária nos tecidos moles, osteomielite, reabsorção óssea e deformidades graves, diretamente ligados ao estigma que secularmente cerca os portadores da hanseníase.

A neuropatia hansênica pode ocorrer de forma isolada (mononeuropatia) ou múltipla (mononeuropatia múltipla), com agressividade variada de acordo com a forma clínica, a fase de evolução da doença e a ocorrência ou não de episódios reacionais¹⁵.

O objetivo do tratamento na fase aguda da neurite é o controle do processo inflamatório visando o alívio da dor, a prevenção da lesão neural e da incapacidade física. Na neurite silenciosa o objetivo é a interrupção e se possível a recuperação da lesão neural. Na dor neuropática crônica quando já não há progressão da lesão do nervo o objetivo do tratamento é principalmente o alívio da dor. Os fármacos de escolha para o tratamento da neurite aguda (dolorosa ou silenciosa) são os corticosteroides, sendo a prednisona o de 1ª escolha, com dose de ataque de 1 a 2 mg/kg/dia de acordo com a gravidade do caso. Esta dose deve ser mantida até a regressão dos sinais e sintomas, seguindo-se a fase de

retirada, que deve ser feita de forma lenta e gradual por um período de pelo menos 6 meses¹⁶.

Os casos de dor neuropática crônica devem ser tratados com antidepressivos tricíclicos, que agem bloqueando a reutilização de norepinefrina e serotonina, sendo a amitriptilina o fármaco mais utilizado. Este deve ser iniciado com 10 a 25 mg ao dia, estando indicado o aumento da dose em 10 a 25 mg/dia após 3 a 7 dias, até que um nível adequado de alívio da dor seja atingido. A dose máxima diária deste fármaco é de 150 mg/dia. Podem ser utilizadas ainda a nortriptilina (10 a 150 mg/dia), imipramina (25 a 150 mg/dia) e clomipramina (25 a 150 mg/dia).

A carbamazepina é o fármaco de escolha para a dor neuropática lancinante e atua no bloqueio dos canais de sódio, a dose usual é de 300 a 1200 mg/dia, divididos em 3 doses diárias.

A gabapentina promove a modulação dos canais de cálcio. Geralmente são administrados de 900 a 1.800 mg/dia, sendo 3.600 mg/dia a dose máxima, divididos em 3 doses. Deve-se iniciar com 300 mg/dia, aumentando progressivamente até a atingir a dose necessária.

Outros fármacos com potente ação analgésica central também têm se mostrado úteis no controle destes casos, como a oxycarbamazepina (300 a 900 mg), topiramato (25 a 800 mg) e clorpromazina (25 a 100 mg)¹².

Os relatos em questão recebiam analgesia com opioides e fármacos adjuvantes como gabapentina, carbamazepina e amitriptilina.

O uso de medicação analgésica se faz necessária. Os opioides menos potentes como a codeína, podem ser úteis, porém em algumas situações com dor de forte intensidade a metadona pode ser a melhor escolha, pela potência analgésica e pela ação anti-NMDA, com melhor resultado na dor neuropática.

Esta analgesia multimodal ou associação de medicamentos, além de ser benéfica na analgesia do paciente reduz os efeitos colaterais com uso de doses menores dos respectivos fármacos.

No estado do Paraná estas medicações estão disponíveis, através do Programa Paraná sem Dor, em todo o estado, facilitando a adesão e a manutenção do tratamento durante período prolongado, comum nesta situação.

Para a Medicina, o mal de Hansen não é mais um problema. Porém esta doença continua com alta prevalência do mundo, no qual a Índia é o país mais atingido em números absolutos e, em segundo lugar, vem o Brasil². A cura dessa epidemia não está somente na Medicina, mas também na luta contra a pobreza. E atuar na dor, que é o considerado o quinto sinal vital, é um dever do médico e um direito do paciente em melhorar a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Araújo MG. Leprosy in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36(3):373-82.
 2. Ministério da Saúde, Programa Nacional de Controle da Hanseníase, Vigilância em Saúde: Situação Epidemiológica da Hanseníase no Brasil, 2008.
 3. Lombardi C. História natural da hanseníase. In: Lombardi C, Ferreira J, Motta CP, et al. (editores). *Hanseníase: epidemiologia e controle*. São Paulo: IMESP SASEP; 1990. p. 13-20.
 4. Souza CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. *Medicina*. Ribeirão Preto 1997;30:325-34.
 5. Spierings E, de Boer T, Wieles B, et al. Mycobacterium leprae-specific, HLA class II-restricted killing of human Schwann cells by CD4+ Th1 cells: a novel immunopathogenic mechanism of nerve damage in leprosy. *J Immunol* 2001;166(10):5883-8.
 6. Freedman VH, Weinstein DE, Kaplan G. How Mycobacterium leprae infects peripheral nerves. *Lepr Rev* 1999;70(2):136-9.
 7. Sasaki S, Takeshita F, Okuda K, et al. Mycobacterium leprae and leprosy: a compendium. *Microbiol Immunol* 2001;45(11):729-36.
 8. Goulart IM, Penna GO, Cunha G. Immunopathology of leprosy: the complexity of the mechanisms of host immune response to Mycobacterium leprae. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(4):363-75.
 9. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, et al. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J Infect Dis* 2006;193(3):346-53.
 10. Barbosa Júnior AA. Environmental factors in transmission of leprosy. *An Bras Dermatol* 1999;74(2):297-8.
 11. Baron R. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism based treatment. *Anaesthesist* 2000;49(5):373-86.
 12. Haanpää M, Lockwood DN, Hietaharju A. Neuropathic pain in leprosy. *Lepr Rev* 2004;75(1):7-18.
 13. Grimaud J, Chapuis F, Verchot B, et al. How to detect neuropathy in leprosy. *Rev Neurol* 1994;150(11):785-90.
 14. Nations SP, Katz JS, Lyde CB, et al. Leprous neuropathy: an American perspective. *Semin Neurol* 1998;18(1):113-24.
 15. Van Brakel VH. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. *Lepr Rev* 2000;71(Suppl):S146-53.
 16. Rao PS, Sugamaram DS, Richard J, et al. Multi-centre, double blind, randomized trial of three steroid regimens in the treatment of type-1 reactions in leprosy. *Lepr Rev* 2006;77(1):25-33.
- Apresentado em 03 de agosto de 2010.
Aceito para publicação em 02 de dezembro de 2010.