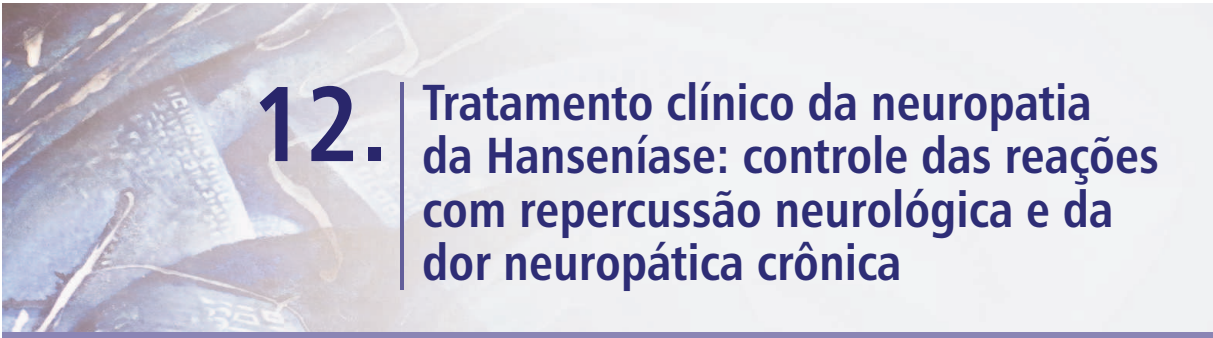




12. Tratamento clínico da neuropatia da Hanseníase: controle das reações com repercussão neurológica e da dor neuropática crônica

Wilson Marques Jr.
José Antonio Garbino

1. Introdução

A Neuropatia da Hanseníase caracteriza-se pela cronicidade. Nos períodos iniciais – de incubação ou pré-clínico –, o *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) coloniza preferentemente as células de Schwann (CS) não mielinizantes, que servem como um reservatório para que as demais fibras (fibras mais grossas, mielinizadas) sejam posteriormente lesadas, inicialmente por fenômenos desmielinizantes¹. Esse período inicial pode se prolongar por anos, sem nenhuma sintomatologia marcante, o que impede o diagnóstico da neuropatia e, por conseguinte, seu tratamento precoce. Após este período inicial, de duração variável, surgem os fenômenos reacionais agudos e subagudos, nos quais o comprometimento neural – *neurite hansênica* – pode ser clinicamente exuberante e severo, ocasionando frequentemente dano neural permanente e incapacitante. O tratamento clínico nesse período é crucial porque o processo inflamatório reacional pode resultar em lesão axonal grave². Adicionalmente, o edema intenso que se desenvolve nestes períodos pode levar ao desenvolvimento de *síndromes compressivas* nos túneis anatômicos^{3,4,5}, acentuando a lesão neural. Mesmo com a doença devidamente tratada e com o processo inflamatório e as síndromes compressivas devidamente controladas, o aparecimento de dor neuropática pode se tornar um fator complicador de difícil tratamento, podendo diminuir significativamente a qualidade de vida do paciente³. A dor neuropática decorrente da neuropatia hansênica deve ser cuidadosamente diferenciada da dor resultante de neurite crônica, devido às implicações clínicas e terapêuticas^{3,4}.

2. Reações: neurite aguda e subaguda - reações Tipo 1 e Tipo 2

As reações são momentos vitais do comprometimento neurológico na hanseníase, podendo ocorrer antes, durante e mesmo após o término do tratamento^{2,5,6}. Elas são fenômenos inflamatórios imune mediados que, nas formas TT (Tuberculoide-Tuberculoide) e interpolares – DT (Dimorfa-Tuberculoide), DD (Dimorfa-Dimorfa) e DV (Di-

morfa-Virchoviana) –, decorrem predominantemente de resposta imune-celular, sendo denominadas de *Reação do Tipo 1* ou *reação reversa*, enquanto, nas formas VV (Virchoviana-Virchoviana) e em algumas formas DV, as reações são mais agudas, dependendo principalmente da resposta humoral, sendo chamadas de *Reações do Tipo 2* ou *eritema nodoso hansênico*^{6,7}.

No período em que a inflamação se torna aguda, tanto na Reação Tipo 1 (RT1) como na Reação Tipo 2 (RT2), ocorrerão efeitos pró-inflamatórios, culminando com lise celular e, conseqüentemente, lesão das células do tecido nervoso e intensificação do edema interno no tronco nervoso, um fenômeno importante para o desenvolvimento da degeneração axonal³. São consideradas verdadeiras emergências médicas, já que o dano neural resultante costuma ser de rápida instalação, causando frequentemente perda sensitiva, fraqueza muscular e deformidade^{6,7}. Em estudo no Brasil, em área de média endemicidade, a prevalência da RT1 foi de 45% e a da RT2, de 55%⁸.

As RT1 podem ser focais, limitadas a fascículos de um nervo ou a poucos nervos, nas formas T (Tuberculoide) e DT (paucibacilares)⁵, enquanto, nas formas D (Dimorfa) e DV (multibacilares), elas são mais disseminadas, comprometendo múltiplos nervos nas fases avançadas da doença e com maior carga bacilar. Nos pacientes das formas T e DT, as RT1 podem se agravar e produzir abscessos, resultando na necrose caseosa nos nervos, com destruição das CS e, sobretudo, dos axônios, levando às deficiências e às incapacidades tão características desta neuropatia⁴.

A RT1 resulta do aumento espontâneo da imunidade celular e da hipersensibilização tardia a antígenos do *M. leprae*, ocorrendo tanto em pacientes paucibacilares como nos multibacilares, dentro do espectro dimorfo, tendo como substrato histopatológico o granuloma de células epitelioides bem diferenciadas, permeado e envolvido por linfócitos⁹. O grau de agressividade desses granulomas depende do grau de imunidade característico de cada uma das formas clínicas (DT, DD ou DV). Na forma DT, o granuloma pode conter gigantócitos do tipo *Langhans* ou do tipo *corpo estranho*, que são muito destrutivos aos tecidos onde estão situados. Também podem ser mais estruturados ou mais frouxos, ou seja, com as células mais dispersas, nas formas DD e DV¹⁰. A neurite resultante costuma ter curso progressivo de várias semanas, resultando em perda sensitiva e motora, havendo ulceração nos casos graves^{3,4, 9,10}.

Nas formas V (Virchoviana) e em algumas formas DV, as reações ocorrem em pacientes com imunidade celular ruim ao *M. Leprae*, abundantes bacilos em lesões da pele e de nervo, e uma resposta de anticorpos policlonais intensa, com altos níveis de imunoglobulinas circulantes, sendo denominadas de *reações de eritema nodoso hansênico* ou RT2^{6,7}. Elas ocorrem mais frequentemente durante o tratamento e parecem estar ligadas à destruição dos bacilos pelo tratamento, com o conseqüente aumento da liberação antigênica^{6,7,8,9,10}. A presença de complexos antígeno-anticorpo nos vasos pode produzir vasculites, levando à isquemia e à necrose tecidual e, portanto, à destruição das CS e às perdas axonais⁴. No eritema nodoso hansênico (RT2), surgem, agudamente, nódulos eritematosos no tegumen-

to, que podem ulcerar ou não, acompanhados por um cortejo sintomático, que varia em intensidade. E se caracterizam por alterações do estado geral: febre, comprometimento das mucosas de vias respiratórias altas, artralguas, artrites e sinovites, aumento doloroso de linfonodos, hepato e esplenomegalias, neurites, irites e iridociclites reacionais e orquiepididimites, comprometimento das suprarrenais e medula óssea. Enfim, podem afetar todos os tecidos nos quais estejam presentes os bacilos^{7,10}. O Curso da reação é de aproximadamente 2 semanas, mas muitos pacientes apresentam vários episódios repetidos^{6,7,9}.

Poucos estudos estão disponíveis na literatura, para se avaliar os resultados das diferentes possibilidades terapêuticas da neuropatia durante os períodos reacionais. Os trabalhos encontrados sobre o comprometimento neural foram, predominantemente, sobre a RT1, considerada a mais danosa para os nervos periféricos. As pesquisas são concordantes quanto à eficácia dos esteroides no tratamento da neuropatia em RT1 e pouco afirmativos em relação à neuropatia da RT2, no entanto, com esquema terapêutico distinto com o período de dosagens altas mais curto pela duração menor da RT2^{6,11,12}. A talidomida parece ser o tratamento de escolha, apesar de seus conhecidos efeitos teratogênicos, quando as lesões forem somente na pele^{6,13}. A pentoxifilina é a droga indicada em substituição à talidomida¹⁴.

3. Tratamento clínico

As drogas de escolha, em primeira opção de tratamento da neuropatia decorrente das reações, são os anti-inflamatórios hormonais, ou seja, os esteroides. As dosagens de prednisona ou prednisolona variam de 40 a 80mg ou podem até ser maiores, conforme a recomendação do Ministério da Saúde (MS) para o Sistema Único de Saúde (SUS), com dosagens de 1 a 2 mg/kg/dia¹⁵. Tanto o Guia do MS quanto o Consenso do Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina¹¹ não indicam o tempo de tratamento com essas doses iniciais mais elevadas, ou seja, a dose de ataque entre ambas as reações e sua duração, assim como os regimes de redução das doses. Nas últimas duas décadas, tem sido enfatizada a necessidade de se testar novos regimes de esteroides, com doses e tempo diferentes para cada tipo de reação, ou mesmo outras drogas, no tratamento das reações envolvendo os nervos¹⁵.

Como as diferenças de dosagem preconizadas pelo MS são muito grandes, no Instituto Lauro de Souza Lima, foi realizado um ensaio clínico, comparando-se 1 e 2 mg/kg/dia de prednisona como dosagens iniciais no tratamento. Os resultados indicaram que as respostas são dose-dependente nos dois tipos de reação, porém, com 1 mg/kg/dia, as doses são tanto mais efetivas se introduzidas precocemente, isto é, menos de três meses do início dos sintomas². Foi também demonstrado que, na RT2, períodos com doses mais elevadas podem ser curtos, de uma semana, chegando-se a 0,5 mg/kg/dia no final do primeiro mês, que é o tempo estimado dessa reação^{2,6}. Foi observado que a primeira semana

é essencial como marcador do acerto da escolha terapêutica em ambas as reações, sendo o primeiro mês mais significativo na RT1². Como resultado desse estudo, pode-se recomendar como base do tratamento ambulatorial (**Tabela 1**):

3.1. Reação Tipo 1

A prednisona é mantida em dose alta (1 mg/kg/dia), em uma tomada matinal, por um mês, seguindo-se de redução de 10 mg/mês até seis meses e mantendo-se uma dose baixa, com acompanhamento clínico e se possível eletrofisiológico, por até 12 meses.

3.2. Reação Tipo 2

A prednisona é introduzida na mesma dose inicial utilizada para a Reação Tipo 1 (1 mg/kg/dia), mantida por uma semana, diminuindo-se rapidamente 5 mg/dia, a cada dois dias, até atingir 0,5 mg/kg/dia ou menos. Nesse momento, deve-se avaliar a introdução da talidomida, nas doses de 200 a 300 mg/dia; nas recidivas, esta medicação deve ser usada em doses de manutenção de 100 a 200 mg/dia⁷. Se a reação for controlada, a prednisona poderá ser retirada em três a seis meses. Entretanto, em alguns casos, é necessário que ela seja mantida por mais tempo, em doses sempre menores que as iniciais, sendo possível, em algum momento, reiniciarem dosagens maiores, mas sempre por curto período.

A pentoxifilina pode ser usada caso a talidomida seja contraindicada nas RT2 e também nos períodos inter-reações procurando-se evitar as recidivas. Sua administração deve ser progressiva, ou seja, 400mg na primeira semana. 400mg, de 12 em 12h, na segunda semana. 400mg, de 8 em 8h, na terceira semana em diante. Mantê-la associada à talidomida ou à prednisona até 30 dias e, conforme resposta clínica, reduzir a talidomida, manter ou reduzir a prednisona ou outro esteroide.

Tabela 1: Esquema de Tratamento com esteroide para as reações, considerando-se um paciente masculino ou feminino de 60kg: RT1 paucibacilar e multibacilar e RT2, mais as dosagens equivalentes para dexametasona e betametasona. Sugerido com base no tratamento com 1mg/kg/dia de prednisona via oral e os tempos de redução presumidos, conforme o tempo de duração de cada reação ^{2,16}. Sempre se lembrar de tratar verminoses antes do início dos esteroides assim como verificar se o tratamento surtiu efeito desejado.

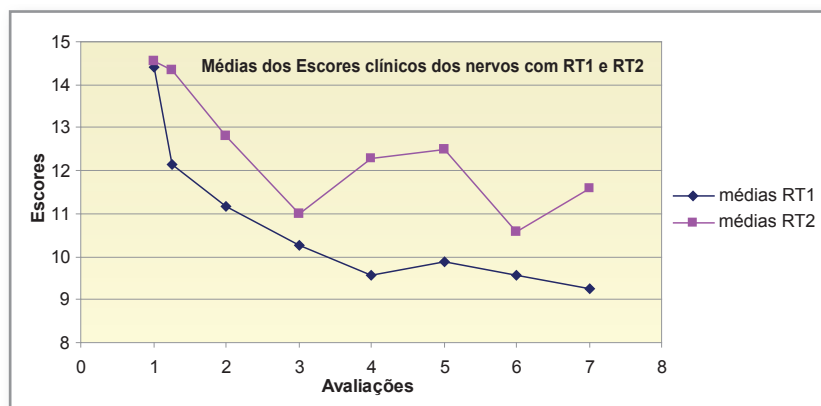
Dias	Doses prednisona/prednisolona 1mg/kg/dia (Considerando-se um paciente de 60Kg)						Equivalência 5mg de pdn = 0,6mg de betametasona e 0,75mg de dexametasona	
	Reação Tipo 1 paucibacilar		Reação Tipo 1 multibacilar		Reação Tipo 2		DEXA	BETA
1º	60		60		60 60 60 60 60 60 60 60		9 mg/dia	7,2 mg/dia
2º	60		60					
3º	60		60					
4º	60		60					
5º	60		60					
6º	60		60					
7º	60		60					
8º	60		60		Reduzir cada 3-5 dias até 30 mg/dia		Reação Tipo 2	Reação Tipo 2
9º								
10º								
11º								
12º								
13º								
14º								
15º								
16º								
17º								
18º								
19º								
20º								
21º								
22º								
23º	Pdn 50 mg/dia Equivalência: Dexa 7,5 mg/dia Beta 6 mg/dia		Pdn 50 mg/dia Equivalência: Dexa 7,5 mg/dia Beta 6 mg/dia		Reduzir cada 3-5 dias até 30 mg/dia		Equivalência para RT2 Reduzir cada 3-5 dias até 4 a 5 mg/dia	Equivalência para RT2 Reduzir cada 3-5 dias até 3 a 4 mg/dia
24º								
25º								
26º								
27º								
28º								
29º								
30º								
	mg/dia	Dexa	mg/dia	Beta	mg/dia	Dias	mg/dia	Dias
15-30	40- 50	6- 7,5	40- 50	4,5-6,0	20- 30	15-30		
60	30-40	4,5 - 6	30-40	3-4,5				
60	20-30	3-4,5	20-30	2,5-3				
30	10-20	1,5-3	10-30	1-3				
Tempo Total presumido	6 meses e retirar, conforme a evolução clínica		de 6 a 12 meses, conforme a evolução clínica		Após o 1º mês, conforme a clínica + medicações para evitar recidiva		Após o 1º mês, reduzir com doses equivalentes conforme os Tipos das reações e a evolução clínica	

Quanto às dosagens iniciais dos esteroides, o Ministério da Saúde brasileiro, em sua mais recente recomendação, assume doses menores, ou seja, de 1 a 1,5 mg/kg/dia, com a ressalva de que a dose de 1 mg/kg/dia é eficiente na maioria dos casos¹⁶.

O seguimento eletrofisiológico (eletroneuromiografia) deve ser realizado em serviço com experiência em hanseníase e, preferencialmente, direcionado aos locais de compressão, nos túneis anatômicos, de forma objetiva. Esse recurso deve ser empregado quando houver dúvida quanto aos métodos de seguimento de rotina¹⁷.

Conforme se observou no estudo anteriormente citado, a RT1 melhora lentamente e tende a continuar melhorando, mesmo com a redução lenta da dose de esteroides; mas, na RT2, apesar de rápida melhora, há a tendência de ocorrerem recidivas² (figura 1).

Figura 1: Evolução da média dos escores clínicos
(soma numérica dos resultados da Escala Visual Analógica,
palpação do nervo ulnar, teste dos monofilamentos e exame motor)
de cada nervo ulnar durante RT1 e RT2 (n= 28)².



Na RT1, pode-se iniciar redução após a primeira e a segunda semanas, de forma gradual, de 5 a 10 mg por mês. Um problema que se pode observar, na RT1, embora menos frequentes que nas RT2, são recidivas, com piora neural. Essas situações podem ocorrer tardia e lentamente e mesmo sem sintomas, somente apresentando perdas neurológicas leves. Esse fato é reconhecido pelos clínicos e chamado de “neurite silenciosa”^{3,4}.

Certo contingente de pacientes com RT2 recidivante, que apresentam contraindicações formais de esteroides – como na diabetes, em infecções – e em pacientes com RT2, dependentes de esteroides, as alternativas são menores. Para o controle das reações, estão sendo testados novos regimes de corticoterapia, mais curtos e mais monitorados – como, por exemplo, a pulsoterapia com esteroides e mesmo com outras drogas imunossupressoras^{18,19,20,21}.

Esses pacientes necessitam de um seguimento clínico cuidadoso, associado à monitoração neurológica consistente e constante. As perdas sensitivas e/ou motoras relevantes exigem medidas mais efetivas, como o aumento da dosagem, avaliações amiúde da terapêutica e considerações sobre a indicação cirúrgica, nos casos de controle insuficiente com terapêutica medicamentosa.

Os sintomas dolorosos devem ser acompanhados criticamente, objetivando-se distinguir a *dor neuropática* da dor inflamatória crônica, decorrente de uma neurite persistente. Frequentemente, no entanto, a dor é de origem mista, inflamatória e neuropática.

A escolha adequada do esquema terapêutico, de acordo com o tipo da reação, o diagnóstico de neuropatia compressiva associada e a identificação correta do tipo de dor resultarão não só na escolha da melhor terapia como também no uso inteligente dos esteroides.

4. Efeitos adversos dos esteroides

Os efeitos adversos mais frequentemente relatados em pacientes com hanseníase, apresentados de acordo com a gravidade são:

- a) efeitos adversos graves: psicose, úlcera péptica, glaucoma, cataratas, diabetes, hipertensão, osteoporose com colapso vertebral, necrose da cabeça de fêmur, infecções bacterianas e fúngicas e infestações;
- b) efeitos adversos de menor gravidade: retenção de sódio, aumento da excreção de cálcio e potássio, acne por esteroide, fâcies em lua, estria, hirsutismo, aumento de peso e infecções virais.

Os efeitos adversos de maior gravidade estão associados ao emprego de doses mais altas – 60mg a 120mg por dia – e por tempo mais prolongado^{2,22,23,24}, enquanto doses menores, frequentes nos trabalhos de campo e nos trabalhos de campo são em geral mais brandos^{25,26,27,28}.

A dexametasona ou betametasona podem ser usadas em substituição à prednisona em doses equivalentes: 5mg de **Prednisona** ou **Prednisolona equivalem a** 0,6mg de betametasona e 0,75mg de **dexametasona**. Essa substituição está indicada em pacientes hipertensos ou com algum distúrbio cardiovascular, pacientes com queixas de câimbras, por não apresentarem o efeito colateral de retenção de sódio e espoliação de potássio.

5. Tratamento da dor neuropática

São conhecidas várias intervenções que podem ajudar no alívio da dor neuropática na hanseníase, tais como tratamento convencional medicamentoso, terapia física, cirurgia

e abordagens psicológicas. A primeira linha de tratamento da dor neuropática em hanseníase é a administração de drogas, e estas devem ser escolhidas de acordo com a natureza dos sintomas ou das queixas do paciente.

Os seguintes esquemas terapêuticos, quando as reações são devidamente tratadas, são sugeridos^{11,12,29}:

5.1 Dor contínua: parestesias e queimações

- i. Antidepressivos tricíclicos
 1. Amitriptilina: 10-150mg/dia
 2. Nortriptilina: 10-150mg/dia
- ii. Drogas neurolépticas
 1. Clorpromazina – 10 a 40mg/dia
- iii. Drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINEs): naproxeno, indometacina, ibuprofeno ou mesmo os esteroides em doses baixas que estejam sendo utilizados. Não sendo necessário acrescentar os AINEs.

Aconselha-se iniciar o tratamento, quando não há contraindicações, com amitriptilina ou nortriptilina. Pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática e doenças cardíacas devem ser tratados com cuidado. As drogas são ministradas inicialmente em doses baixas, 10-25mg na noite; a dosagem é aumentada em quotas de 10-25mg a cada 3-7 dias até aliviar a dor, com uma dose diária máxima não ultrapassando 150mg. Doses elevadas exigem seguimento próximo.

Gabapentina em uma dosagem de 900 a 3600mg/dia combinada com nortriptilina ou amitriptilina pode também ser utilizada neste caso. Nortriptilina é preferida à amitriptilina para pacientes idosos.

5.2 Dor paroxística: sensação de choque, pontadas, picadas e beliscos em crises episódicas

- i. Carbamazepina: 200-600mg/dia, dividida em 2-3 doses
- ii. Gabapentina: 900-3600mg/dia, dividida em 3 doses
- iii. Pregabalina: 300-600 mg/dia, dividida em 2 doses

Nessa situação antiepilépticos são indicados, mas não em combinação com outras drogas. Gabapentina é administrada três vezes ao dia, e a dose-alvo no tratamento da dor é 900-3600mg/dia. A dose inicial é 300mg, ministrada na hora de dormir, esta dose pode ser aumentada em 300mg após 1-3 dias. A dose estabilizada, na dor neuropática, é normalmente entre 450-600 mg/dia, dividida em duas doses quando uma preparação de libe-

ração lenta é utilizada e em três doses quando a preparação usual é utilizada. Contagem de células sanguíneas, sódio e níveis de transmitase devem ser monitorados, ao menos no início do tratamento. Gabapentina e pregabalina são melhor toleradas que a carbamazepina em pacientes idosos. Entretanto, ambos os medicamentos podem interagir com álcool, anestésicos, barbitúricos e drogas para tratamento de distúrbios de sono.

5.3 Disestesias e alodinia

Para as regiões dolorosas da pele na distribuição de um nervo periférico ou de uma mancha na pele, as também chamadas “neurites terminais”, com disestesia e/ou alodinia, pode-se usar medicamentos tópicos combinados com medicamentos orais, um gel tópico ou creme com capsaicina pode ser útil em diluições de 0.0125% a 0.075%, 3-4 vezes ao dia. Analgésicos tópicos são outra opção nessa situação: lidocaína em uma diluição de 5% pode ser aplicada na região da pele com dor, 2-3 vezes ao dia.

6. Tratamento profilático com esteroides ao iniciar a PQT

Uma discussão atual diz respeito ao tratamento preventivo, ou seja, o uso de prednisolona ou prednisona iniciado concomitante à PQT (poliquimioterapia). Em 2004, foi publicado um amplo ensaio clínico randomizado, com 636 pacientes multibacilares, no qual uma dose inicial de 20mg/dia, reduzida progressivamente por um período de quatro meses, foi comparada com placebo. Observou-se a redução da incidência de novas reações, durante o uso dos esteroides e a diminuição da perda sensitiva; mas esses efeitos não foram mantidos nos meses consecutivos, no primeiro ano²⁹. Esses achados sugerem a necessidade de novos ensaios clínicos multicêntricos, buscando-se identificar grupos de pacientes – isto é, formas clínicas específicas – que seriam beneficiados com o tratamento preventivo e novos estudos, com tratamento mais longo.

Da mesma forma, devem-se enfatizar as indicações de cirurgias *de nervo preventivas*, ou seja, neurolises descompressivas, com uma lógica que as suporte. É necessário identificar grupos de pacientes e situações clínicas, como, por exemplo, pacientes em reações RT2 recidivantes e conseqüentemente fenômenos compressivos reentrantes. Nesse caso, o tratamento clínico deve ser individualizado e não responde de maneira previsível como nos pacientes com RT1. E, ainda, requer mais cuidado para não se incorrer no abuso de esteroides e suas complicações. Situações como essa, de maior complexidade, requerem o monitoramento do paciente pela avaliação da função neural, ou seja, exames seriados da função de todos os nervos mais frequentes.

7. Conclusão

O uso inteligente dos esteroides com melhor definição da dosagem de “ataque”, a indicação apropriada do esteroide em pacientes com contraindicações, o tempo de verificação dos resultados e o tempo de diminuição das doses de acordo com o tipo da reação devem ser implementados. A melhor compreensão do uso do esteroide traz benefícios de difícil mensuração, mas fácil de se imaginar. Assim como o tratamento do componente doloroso durante ou mesmo após os fenômenos inflamatórios, *dor neuropática crônica*, diminui o uso indevido de esteroides e consequente redução dos efeitos adversos. O uso dessas alternativas já disponíveis depende da caracterização clínica adequada dos vários períodos da neuropatia, que só é possível com pessoal médico capacitado.

Os desafios persistem na procura de melhores esquemas terapêuticos com drogas anti-inflamatórias e imunossupressoras e dos grupos clínicos, tipos de reações, que seriam submetidos a esses tratamentos.

A cirurgia de nervo na hanseníase nas síndromes compressivas, ou seja, cirurgias para descompressão dos nervos nos túneis anatômicos, neurolises, ainda não foi avaliada com critério científico. O enfrentamento desses desafios dependerá da realização de ensaios clínicos controlados de qualidade, assim como ensaios clínico-cirúrgicos controlados para avaliar o real papel das cirurgias de nervo e quais os grupos de pacientes, as formas clínicas e os tipos de reações seriam os mais beneficiados.

Referências

- 1 - Rambukkana A. Usage of signaling in neurodegeneration and regeneration of peripheral nerves by leprosy bacteria. *Progress in Neurobiology*. 2010; 91:102-107.
- 2 - Garbino JA, Virmond M, Ura S, Salgado MH, Naafs BL. A randomized clinical trial of oral steroids for ulnar neuropathy in type 1 and type 2 leprosy reactions. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2008; 66(4):861-7.
- 3 - Garbino JA. Neuropatia hanseniana, aspectos fisiopatológicos, clínicos, dano neural e regeneração. In: Opromolla DVA. *Noções de hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000. p. 79-89.
- 4 - Garbino JA, Opromolla DVA. A hanseníase e a fisiopatologia das deficiências. Reabilitação da Hanseníase. Seção 20. In: Greve JMD. *Tratado de medicina de reabilitação*. São Paulo: Roca; 2007. p. 1118-27.
- 5 - Birdi TJ, Antia NH. Mechanisms involved in peripheral nerve damage in leprosy with special reference to insights obtained from in vitro studies and the experimental mouse model. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2003; 71(4):345-354.
- 6 - Foss NT, Souza CS, Goulart IMB, Gonçalves HS, Virmond M. Hanseníase: episódios reacionais. In: Projeto Diretrizes – Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. São Paulo: AMB/CFM; 2003. p. 161-79.
- 7 - Opromolla DVA. Manifestações clínicas e reações. In: Opromolla DVA. *Noções de hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos “Dr. Reynaldo Quagliato”; 2000. p. 51-8.
- 8 - Nery JAC, Vieira LMM, De Mattos HJ, Gallo ME, Sarno EN. Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop*. 1998; 40(6):363-370.
- 9 - Scollard DM, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The Continuing Challenges of Leprosy. *Clin. Microbiol Rev*. 2006; 19(2):338-381.
- 10 - Fleury RN. Patologia e manifestações viscerais. In: Opromolla DVA. *Noções de hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos “Dr. Reynaldo Quagliato”; 2000. p. 63-71.
- 11 - Garbino JA, Nery JA, Virmond M, Stump PRNAG, Baccarelli R, Marques Jr W. Hanseníase: diagnóstico e tratamento da neuropatia. In: Projeto Diretrizes – Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. São Paulo: AMB/CFM; 2004.
- 12 - van Brakel WH, Saunderson P, Shetty V, Brandsma JW, Post E, Jellema R. International workshop on neuropathology in leprosy – consensus report. *Lepr Rev*. 2007; 78(4): 416-33.
- 13 - Teo SK, Resztak KE, Scheffler MA, Kook KA, Zeldis JB, Stirling DI. Thalidomide in the treatment of leprosy. *Microbes Infect*. 2002; 4:1193-202.

- 14 - Sales AM, de Matos HJ, Nery JAC, Duppre NC, Sampaio EP, Sarno EN, et al. Duplo-cego da eficácia da pentoxifilina talidomida vs para o tratamento da reação tipo II na hanseníase. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40(2):243-8.
- 15 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o controle da hanseníase. Cadernos de Atenção Básica n. 10, Série A: Normas e Manuais Técnicos, n.111. Brasília: Ministério da Saúde; 2002: p. 89.
- 16 - Grossi MAF, Oliveira CR, Virmond MCL, Sarno EN, Penna GO, Oliveira MLW e cols. Orientações para uso: Corticosteróides em Hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. p. 51.
- 17 - Baccarelli R, Marciano LHSC, Garbino JA. Avaliação e monitoração das deficiências. Reabilitação da Hanseníase. Capítulo 146, Seção 20. In: Greve JMD. Tratado de medicina de reabilitação. São Paulo: Roca; 2007. p. 1128-34.
- 18 - Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC, Sharma A. Pulse dexamethason, oral steroids and azathioprine in the management of erythema nodosum. *Lepr Rev.* 2003; 74(2): 171-4.
- 19 - Marlowe SN, Hawksworth RA, Butlin CR, Nicholls PG, Lockwood DN. Clinical outcomes in a randomized controlled study comparing azathioprine and prednisolone versus prednisolone alone in the treatment of severe leprosy type 1 reactions in Nepal. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004; 98(10):602-9.
- 20 - De Sena CB, Salgado CG, Tavares CM, Da Cruz CA, Xavier MB, Do Nascimento JL. Cyclosporine a treatment of leprosy patients with chronic neuritis is associated with pain control and reduction in antibodies against nerve growth factor. *Lep Rev.* 2006; 77(2):121-29.
- 21 - Biosca G, Casallo S, López-Vélez R. Methotrexate treatment for type 1 (reversal) leprosy reactions. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(1):7-9.
- 22 - Theophilus S. Treatment with thalidomide in steroid dependency and neuritis. *Leprosy in India.* 1980; 52(3):423-8.
- 23 - Lombardi V, Di Giovanni T, Zizza F. Acute collapse of thoracic vertebral bodies after long-term steroid treatment in leprosy. *Surg Neurol.* 1982; 17(4): 293-4.
- 24 - Sugumaran ST. Leprosy reactions – complications of steroid therapy. *Inter J Lepr.* 1998; 66(1):10-5.
- 25 - Rose P, Waters MFR. Reversal reaction in leprosy and their management. *Lepr Rev.* 1991; 62:113-21.
- 26 - Wilder-Smith A, Wilder-Smith E. Effect of steroid therapy on parameters of peripheral autonomic dysfunction in leprosy patients with acute neuritis. *Inter J Lepr.* 1997; 6(1):20-7.

- 27 - Lockwood DNJ. Steroids in leprosy Type 1 (reversal) reactions: mechanisms of action and effectiveness. Workshop proceedings: Leprosy research at the new millennium. Lepr Rev. 2000; 71(S):111-4.
- 28 - Van Brakel WH, Anderson AM, Withington SG, Croft RP, Nichols PG, Richardus JH. The prognostic importance of detecting mild sensory impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 2). Lepr Rev. 2003; 74(40): 300-10.
- 29 - Garbino JA, Naafs B, Schestatsky P. Chronic Neuropathic Pain in Leprosy. In: Nunzi E, Massone C, organizadores. Lepros Italia, Springer-Verlag. 2012; 4:185-9.
- 30 - Cairns WS, Smith WCS, Anderson AM, Withington SG, van Brakel WH, Croft RP. Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomized placebo controlled trial (TRIPOD 1). BMJ. 2004; 7454(328):1459.

