LIA RACHEL CHAVES DO AMARAL PELLOSO

Efeito dos anticonvulsivantes gabapentina e carbamazepina associados ou não ao antidepressivo amitriptilina no controle da dor neuropática em pacientes portadores de Hanseníase

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Irimar de Paula Posso

**São Paulo
2005**

A minha filha Júlia

Estrela que brilha e ilumina minha vida
Dádiva de Deus.

Ao meu amor José Milton
Grande incentivador
Sem o qual a conquista deste sonho não seria possível.

Aos meus pais
Luiz e Therezinha
Que sempre estiveram comigo
Gratidão e Amor sem fim.

Aos meus irmãos
Luiz Gustavo, Luiz Gastão e Luiz Guilherme
Eternos companheiros.

Ao Professor Doutor Irimar de Paula Posso

Meu dedicado orientador
Que ao abrir a porta do conhecimento
Permitiu que eu sonhasse e realizasse um sonho
Pelas preciosas sugestões críticas
Pelo exemplar acompanhamento
Todo o meu reconhecimento e gratidão.

Agradecimentos

- A Deus e a Santa Rita de Cássia, forças invisíveis de energia incomparável, que sempre me acompanharam e sustentaram todos os meus sonhos.
- Aos pacientes, pela boa vontade e aceitação em participar do projeto de pesquisa, para que pudéssemos, de alguma forma, melhorar sua qualidade de vida.
- Ao Dr. Cândido Amaral Sanchez, meu primo e meu espelho, minha eterna gratidão.
- Ao Prof. Dr. Lino Lemonica e Prof. Dr. Guilherme Antônio de Almeida Barros, profissionais exemplares da Unesp de Botucatu, meu profundo reconhecimento por terem feito me reencontrar como profissional ao tratar de pacientes com dor.
- A Dra. Ana Maria Coelho Bezerra Martins, amiga - irmã, companheira de consultório e que sempre esteve presente.
- A Dra. Elza Luiz de Queiroz, colega que abriu espaço na Especialidade e me acolheu carinhosamente.
- A Dra. Marisa Balardin Barone Göbel, Dermatologista do Ambulatório de Dermatologia do CERMAC - Centro Estadual de Referência de Média e Alta Complexidade, grande e desmedida incentivadora do meu trabalho desde o início até o final.
- Ao Sr. Manfred Göbel, responsável pela organização não governamental alemã voltada para a Hanseníase no Brasil, pelo seu apoio no início deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. José Eduardo Aguilar, pela confecção precisa e criteriosa de todo o material estatístico.
- A Prof. Dra. Maria da Graça Cunha, dermatologista da Fundação Alfredo da Mata – Manaus, pelo extremo carinho e orientação no início desta tese.
- Ao Dr. Vicente Herculano da Silva, Ex - Diretor Geral do CERMAC, pela confiança e crédito depositados neste projeto, permitindo e autorizando sua execução.
- A Disciplina de Anestesiologia da FMUSP e seus funcionários.

- Às secretárias Disciplina de Anestesiologia da FCMUSP, Solange e Gisele, pela recepção e pelo auxílio.
- A Dra. Lucilena Bertoli Simone e Dra. Luciana Cristina Muraro Simões Ribeiro, grandes profissionais farmacêuticas, pela confecção precisa e cuidadosa de todas as medicações do protocolo.
- Aos membros da Banca de Qualificação, Prof. Dra. Judymara Lauzi Gozzani, Prof. Dr. Hazem Adel Ashmawi e Prof. Dra. Eloísa Bonetti Spada pelas correções oportunas e orientações sábias.
- Aos funcionários da SAESP – Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo, pela cortesia da recepção e indispensável auxílio no final da tese.
- A todos os funcionários e colaboradores do Setor de Dermatologia Sanitária do CERMAC, que de alguma forma colaboraram para que este projeto se tornasse realidade.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese de doutorado está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*, sendo adotado o sistema autor – data para as citações dos documentos no texto e ordenação alfabética das referências bibliográficas, de acordo com o ***Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias***, elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A L Freddi, Maria F Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	01
1.1- A hanseníase	02
1.2- A dor na hanseníase	04
1.3- A dor neuropática	06
1.4- Tratamento antialgico da reação hansênica	08
1.4.1-Prednisona	08
1.4.2- Antidepressivos triciclicos	09
1.4.3- Anticonvulsivantes	11
1.4.3.1- Gabapentina	11
1.4.3.2- Carbamazepina	14
1.4.4- Talidomida	15
1.5- Neurolise	16
1.6- Hipótese	18
2 - OBJETIVOS	19
3 - MÉTODOS	21
3.1- Aspectos éticos	22
3.2- Critérios de inclusão e exclusão	22
3.3- Grupos de estudo	23
3.4- Duração do estudo e avaliação	24
3.5- Critérios usados para alterações das doses dos fármacos	25
3.6- Critérios para o uso de prednisona e talidomida	25
3.7- Coleta de dados	25
3.8- Análise estatística	26
4 - RESULTADOS	27
4.1- Tipo de hanseníase	28
4.2- Idade e peso	29
4.3- Sexo	30
4.4- Duração e intensidade da dor	31
4.5- Necessidade de usar a prednisona	32
4.6- Necessidade de usar talidomida	33
4.7- Presença de eventos adversos	34
4.8- Presença de eritema nodoso	35
4.9- Presença de doenças associadas	36
4.10- Necessidade de neurolise	37
4.11- Uso de outros fármacos associados	38
4.12- Queixa de queimação	40
4.13- Queixa de parestesia	41
4.14- Outra dor associada	42
4.15 – Sensação de choque	44
4.16- Alteração de sensibilidade	45
4.17- Exames Laboratoriais	46

4.18 – Necessidade de alteração da dose de gabapentina, carbamazepina e amitriptilina	48
5 - DISCUSSÃO	50
6 - CONCLUSÕES	63
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
8 - ANEXOS	69
8.1 - Anexo 1 - Consentimento informado	70
8.2 - Anexo 2 - Padrão da Organização Mundial da Saúde para avaliar motricidade, sensibilidade e grau de incapacidade	72
8.3 – Anexo 3 - Ficha de atendimento	75
8.4 – Anexo 4 - Dados dos pacientes anotados na ficha de atendimento	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes segundo o tipo de hanseníase	27
Tabela 2 – Média e variações da idade e do peso inicial e final	28
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes segundo grupo e sexo	29
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes segundo o grupo e o tempo de duração da dor	30
Tabela 5 – Variação da intensidade da dor em dias, pela escala analógica visual, segundo o grupo e o tempo	30
Tabela 6 – Distribuição dos pacientes segundo o grupo e o uso de prednisona	31
Tabela 7: Variação do consumo de prednisona segundo o grupo e o tempo, em dias	31
Tabela 8 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e o uso de talidomida	32
Tabela 9 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e os eventos adversos	33
Tabela 10 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e o tipo de evento adverso	34
Tabela 11 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e a presença de eritema nodos	35
Tabela 12 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e as doenças associadas	36
Tabela 13 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e o tipo de doenças associadas	36
Tabela 14 - Distribuição dos pacientes segundo grupo de medicação e a presença de neurolise	37
Tabela 15 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e a utilização de outros fármacos	38
Tabela 16 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e os outros fármacos utilizados previamente a inclusão	39
Tabela 17 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e a presença do sintoma queimação	40
Tabela 18 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e a presença do sintoma parestesia	41
Tabela 19 – Distribuição dos pacientes segundo o grupo e a presença de queixa de outra dor associada	42
Tabela 20 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e o tipo de dor associada	42
Tabela 21 – Distribuição dos pacientes segundo a localização da dor	43
Tabela 22 – Distribuição dos pacientes segundo a localização da sensação de choque	44
Tabela 23 – Distribuição dos pacientes segundo o grupo e o teste de sensibilidade	45
Tabela 24 - Pacientes com exames laboratoriais dentro dos limites da normalidade que apresentaram alterações durante o estudo	46
Tabela 25 - Pacientes com exames laboratoriais alterados na inclusão que	

se mantiveram alterados ou normalizaram durante o estudo	47
Tabela 26 - Distribuição dos grupos em relação ao aumento da dosagem inicial da gabapentina e da carbamazepina	48
Tabela A1 - Distribuição dos pacientes nos quatro grupos	78
Tabela A2 - Idade dos pacientes de cada grupo, em anos	79
Tabela A3 - Tipos de hanseníase dos pacientes de cada grupo	80
Tabela A4 - Peso inicial e peso final dos pacientes de cada grupo	81
Tabela A5 - Sexo dos pacientes de cada grupo	82
Tabela A6 - Variação da intensidade da dor, medida pela escala analógica visual, nos retornos para controle em dias, nos pacientes do grupo gabapentina	83
Tabela A7 - Variação da intensidade da dor, medida pela escala analógica visual, nos retornos para controle em dias, nos pacientes do grupo gabapentina associada a amitriptilina	84
Tabela A8 - Variação da intensidade da dor, medida pela escala analógica visual, nos retornos para controle em dias, nos pacientes do grupo carbamazepina	85
Tabela A9 - Variação da intensidade da dor, medida pela escala analógica visual, nos retornos para controle em dias, nos pacientes do grupo carbamazepina associada a amitriptilina	86
Tabela A10 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo o uso de prednisona	87
Tabela A11 - Variação da dose de prednisona em miligramas nos retornos para controle, em dias, dos pacientes do grupo gabapentina	88
Tabela A12 - Variação da dose de prednisona em miligramas nos retornos para controle, em dias, dos pacientes do grupo gabapentina associada a amitriptilina	89
Tabela A13 - Variação da dose de prednisona em miligramas nos retornos para controle, em dias, dos pacientes do grupo carbamazepina	90
Tabela A14 - Variação da dose de prednisona em miligramas nos retornos para controle, em dias, dos pacientes do grupo carbamazepina associada a amitriptilina	91
Tabela A15 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo uso de talidomida	92
Tabela A16 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo a presença de eritema nodoso	93
Tabela A17 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo os eventos adversos	94
Tabela A18 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo a sensibilidade	95
Tabela A19 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo a realização de neurólise	96
Tabela A20 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo as doenças associadas	97
Tabela A21 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo o uso de outros fármacos	98

Tabela A22 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo o sintoma queimor	99
Tabela A23 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo o sintoma parestesia	100
Tabela A24 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo a presença de outra dor associada à dor devida à hanseníase	101
Tabela A25 - Eventos adversos apresentados pelos pacientes dos quatro grupos	102
Tabela A26 - Outras doenças associadas apresentadas pelos pacientes dos quatro grupos	103
Tabela A27 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e o uso de outros fármacos	104
Tabela A28 - Dose dos fármacos usados pelos pacientes dos grupos gabapentina e gabapentina associada a amitriptilina	105
Tabela A29 - Dose dos fármacos usados pelos pacientes dos grupos carbamazepina e carbamazepina associada a amitriptilina	106
Tabela A30 - Localização da dor referida pelos pacientes dos quatro grupos	107
Tabela A31 - Dores associadas referidas pelos pacientes dos quatro grupos	108
Tabela A32 - Eventos adversos referidos pelos pacientes dos quatro grupos	109

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS UTILIZADOS

AAS - ácido acetil salicílico
BB - midborderline
BT - borderline tuberculóide
BV - borderline virchowiana
cp - cápsula
D – direita
DM - diabete melito
DTH - hipersensibilidade do tipo tardio
E - esquerda
EAV - escala analógica visual
ENH - eritema nodoso hansênico
FM - força muscular
GABA - ácido gama-aminobutírico
HAS - hipertensão arterial sistêmica
HCT - hidroclorotiazida
I - hanseníase indeterminada
mg - miligrama
MID - membro inferior direito
MIE - membro inferior esquerdo
mmii - membros inferiores
mmss - membros superiores
MSD - membro superior direito
MSE - membro superior esquerdo
SIDA - síndrome da imunodeficiência adquirida
TT - pólo tuberculóide
VV - pólo virchowiano
> - maior

RESUMO

Pelloso LRCA - **Efeito dos anticonvulsivantes gabapentina e carbamazepina associados ou não ao antidepressivo amitriptilina no controle da dor neuropática em pacientes portadores de hanseníase.** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005, 109p.

Este é um estudo clínico, prospectivo, aleatório, e duplamente encoberto realizado em 80 doentes hanseníacos de ambos os sexos e com idade variando entre 18 e 65 anos, portadores de dor neuropática. Os pacientes foram divididos em 4 grupos: Grupo G: pacientes tratados com gabapentina na dose de 400mg diários, Grupo C: pacientes tratados com carbamazepina na dose de 200 mg diários, Grupo GA: pacientes tratados com a associação de gabapentina 400 mg e amitriptilina 25 mg diários e Grupo CA: pacientes tratados com a associação de carbamazepina 200 mg e amitriptilina 25 mg diários e avaliados durante 4 meses quanto a intensidade da dor, consumo de prednisona, necessidade do uso de talidomida, queixa de queimação, parestesia, sensação de choque e alteração da sensibilidade, bem como da necessidade de realização de neurólise e eventos adversos relacionados ao tratamento. Os resultados permitiram verificar que o valor médio de intensidade de dor foi semelhante em todos os grupos no momento da inclusão e no momento de encerramento do estudo, e a diminuição da dor foi semelhante em todos os grupos, não havendo superioridade de nenhum dos esquemas terapêuticos sobre o outro, portanto a carbamazepina isolada ou associada a amitriptilina e a gabapentina isolada ou associada a amitriptilina foram igualmente eficientes na redução da dor que os pacientes apresentavam no momento de inclusão no estudo, porém a duração da dor, em dias, foi maior no grupo medicado com a gabapentina isolada, foi menor e igual nos grupos medicados com a carbamazepina e com a gabapentina associada a amitriptilina e teve uma duração intermediária no grupo medicado com a carbamazepina associada a amitriptilina, embora a diferença não tenha sido significativa pela análise estatística. Todos os fármacos foram igualmente eficazes na redução do consumo da prednisona e na necessidade do uso de talidomida. A queixa de queimação, de parestesia, de sensação de choque e de alteração da sensibilidade, bem como da necessidade de realização de neurólise foi semelhante nos quatro grupos do estudo e a incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento também foi semelhante em todos os grupos.

Descritores: 1.ANTICONVULSIVOS 2.ANTIDEPRESSIVOS/uso terapêutico 3.AMITRIPTILINA/uso terapêutico 4.HANSENÍASE 5. DOR/terapia

SUMMARY

Peloso LRCA - **The effects of the antiepileptic drugs gabapentin, carbamazepine, either used in association with amitriptyline or not, in the control of neuropathic pain in Hansen disease patients.** São Paulo: Medicine School, University of São Paulo; 2005, 109p.

This study is a clinical trial. During the present study a prospective controlled four-way crossover double-blind randomized protocol was followed. Eighty hansen's patients, male and female, aged 18 to 65, with neuropathic pain took part. The patients were divided into 4 groups as follows: Group G – patients treated with a gabapentin 400 mg dose daily; Group C – patients treated with a carbamazepine 200 mg dose daily; Group GA– patients treated with a gabapentin 400 mg dose in association with an amitriptyline 25 mg daily, Group CA– patients treated with a carbamazepine 200 mg dose in association with an amitriptyline 25 mg daily. All four groups were assessed for four months taking into account pain intensity, prednisone consumption, the amount of thalidomide needed, burn sensation complaints, paresthesia, numbness, shock sensitivity and alterations to sensitivity, as well as neurolysis and side effects related to the treatment. The results of the study demonstrated that intensity of pain was similar in patients belonging to all four groups, both at the moment of inclusion and at the end of the study, and the reduction in the intensity of pain was also similar in all groups, without any report of superior effectiveness in any of the four groups studied. Therefore, the gabapentin and the carbamazepine, alone or in association with amitriptyline, proved to be equally effective in the reduction of the pain the patients felt at the moment of their inclusion to the present study. On the other hand, during the assessment of the duration of pain in days we noticed that it lasted longer in the group treated only with gabapentin, it was shorter or the same in the groups treated with carbamazepine and with gabapentin in association with an amitriptyline, and was considered intermediary in the group treated with carbamazepine in association with an amitriptyline, even though the difference was not considered significant in terms of statistical analysis. All the substances proved to be equally effective in the reduction of the consumption of prednisone and the need of thalidomide. The reports on burn sensation complaints; paresthesia, numbness, shock sensitivity and alterations to sensitivity, as well as neurolysis were also very similar in the four groups pertaining this study, as well as the side effects related to the treatment which were similar in all four groups.

Descriptores: 1.Anticonvulsivants. 2.Antidrepressives/therapeutic use. 3.Amitriptyline. 4.Leprosy. 5.Pain/therapy

1 – INTRODUÇÃO

1.1 - A hanseníase

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa crônica, caracterizada usualmente por manifestações cutâneas e neurológicas, podendo também atingir outros órgãos. O agente etiológico é um bacilo álcool – ácido resistente denominado *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) (Opromolla, 2000a).

As alterações imunológicas à liberação de antígenos do *M. leprae* ocorrem principalmente nos nervos periféricos e na pele dos pacientes acometidos. Determinadas formas da doença apresentam um elevado número de bacilos, distribuídos em diferentes órgãos como o trato digestivo e trato respiratório alto, olhos, fígado, testículos, músculos e ossos.

Ridley e Jopling (apud Opromolla, 2000b) em 1966 propuseram uma classificação com subdivisões baseadas em critérios imunológicos e histológicos. Assim, eles consideraram as formas clínicas como um espectro em que os extremos eram constituídos pelos tipos polares tuberculoíde e virchowiano e a região correspondente aos dimorfos (“borderline”) foi subdividida para incluir aqueles casos junto ao extremo tuberculoíde, intermediário, e aqueles muito próximos ao virchowiano, mas que diferiam destes por critérios imunológicos e histológicos. Os autores utilizaram siglas para designar os casos de maneira mais ou menos semelhante a que foi feita para rotular as formas clínicas e suas variedades na Classificação de Madri. Assim o tuberculoíde ficou como TT, os virchowianos (lepromatosos) como LL e os dimorfos (“borderlines”) foram designados como BT, BB e BL. Mas logo se viu que era difícil rotular todos os casos e foi necessário utilizar uma combinação de símbolos para fazê-los. (Opromolla, 2000b).

Portanto, além das formas polares TT e LL existem três formas intermediárias denominadas borderline virchowiana (“BV”), midborderline (“BB”) e borderline tuberculóide (“BT”). Frequentemente, a doença se inicia por uma forma

de hanseníase indeterminada ("I"), que pode evoluir para a cura espontânea ou para as outras formas da doença.

No pólo tuberculóide (TT) os doentes exibem resposta do tipo Th1 contra a bactéria, resultando em poucas lesões, anestésicas, com tendência à cura espontânea. O *M. leprae* é raramente visto e a resistência imune ao patógeno é forte, a julgar pela positividade do teste de Mitsuda com aparecimento de eritema e induração, quatro semanas após a injeção intradérmica de uma suspensão de bacilos mortos e com a resposta proliferativa *in vitro* de linfócitos de pacientes em resposta aos antígenos de *M. leprae*.

No outro extremo do espectro, no pólo virchowiano (VV), os doentes mostram-se anérgicos ao *M. leprae*, tanto pelo teste de Mitsuda, quanto nos ensaios *in vitro*. Como resultado, numerosos bacilos parasitam os macrófagos dérmicos e células de Schwann dos nervos periféricos.

Pela diminuição da resposta imune celular ao bacilo, que facilita a disseminação da infecção, os doentes apresentam numerosas lesões na pele, algumas vezes envolvendo toda a superfície corporal, acompanhadas por anestesia acrodistal simétrica.

Embora tenha evolução crônica, a hanseníase pode apresentar episódios agudos denominados reacionais. Essas reações são, freqüentemente, acompanhadas de quadros de neurite que podem resultar em incapacidade física, muitas vezes irreversível. É sabido que episódios reacionais podem ocorrer na evolução natural da doença, durante e mesmo após tratamento, quando o paciente é considerado curado do ponto de vista bacteriológico. Os episódios reacionais são classificados em dois tipos. A reação do tipo I, também denominada reação reversa (RR), parece estar associada ao aumento abrupto da resposta imune mediada por células contra antígenos do *M. leprae*. É considerada como uma reação de hipersensibilidade do tipo tardio (DTH) aos antígenos

bacilares, e é associada a mudanças clínicas e histopatológicas em direção ao pólo tuberculóide ou pólo virchowiano (*up ground e down ground*). A reação do tipo I ocorre principalmente, em doentes *borderline*.

A reação tipo II ou reação tipo eritema nodoso hansênico (ENH) ocorre predominantemente em pacientes “VV” e algumas vezes em doentes BL e caracteriza uma reação inflamatória sistêmica apresentando imunologia complexa. Os episódios de ENH são freqüentemente acompanhados por febre e comprometimento do estado geral dos pacientes.

Além da pele e nervos, outros órgãos podem estar envolvidos: articulações, músculos, tendões, ossos, linfonodos, olhos, testículos, fígado e baço. Infecção viral, vacinação ou período de estresse agudo podem resultar em episódio de ENH.

As classificações usadas embora completas, apresentaram dificuldades para sua utilização. Com o objetivo de facilitar o cuidado aos doentes, a Organização Mundial de Saúde propôs a classificação em multibacilares e paucibacilares, que adota como critério o resultado da pesquisa de bacilos nos esfregaços cutâneos. Mais recentemente, com a intenção de facilitar o diagnóstico e controle da doença, especialmente nas áreas endêmicas, a classificação segundo o número de lesões tem sido adotada, sendo considerados paucibacilares os pacientes que apresentam até cinco lesões e multibacilares, aqueles que tem mais de cinco lesões (Sociedade Brasileira de Hansenologia, Academia Brasileira de Neurologia e Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica, 2005).

1.2 – A dor na hanseníase

As alterações imunológicas devidas a liberação de antígenos do *M. leprae* ocorrem nas fibras do sistema nervoso periférico sensitivo, motor e

autônomo e tem como resultado a diminuição da sensibilidade cutânea, alteração da prova de histamina e redução ou ausência da sudorese. Quando houver lesão das fibras motoras, a resposta muscular aos estímulos eferentes do sistema nervoso, ficará diminuída ou abolida, tendo como consequência a paralisia e a atrofia muscular.

Em todas as formas clínicas da hanseníase, exceto na indeterminada, poderão ocorrer lesões graves dos nervos periféricos; estas lesões poderão atingir as terminações nervosas, os ramos sensitivos ou troncos nervosos. Os principais nervos envolvidos, com exceção do nervo auricular e ramo cutâneo do radial, são os nervos mistos.

Na hanseníase, há acometimento de fibras autonômicas, sensitivas e motoras. Entre as manifestações autonômicas, se destaca a perda da sudorese, responsável pela pele ressecada. O acometimento das fibras cutâneas causa perda da sensibilidade à dor, ao frio, ao calor e, mais tardiamente, também do tato. Quando há lesão do tronco dos nervos periféricos, ocorre acometimento sensitivo, autonômico e motor no território dos nervos afetados, resultando em perda de todas as formas de sensibilidade; dor, frio, calor, tato, parestesia e posição segmentar e de parestesia, paralisia e atrofia muscular (Nations et al., 1998; Nations e Barohn, 2002).

Entre os primeiros sintomas produzidos pelo envolvimento nervoso estão as hiperestesias. A hiperestesia é resultado do processo irritativo inflamatório das fibras nervosas sensitivas. Quando as terminações nervosas periféricas são comprometidas, os sintomas são vagos e traduzidos por queixas de “formigamento”, “picadas” e “latejamento”. O comprometimento de um tronco nervoso provoca dores intensas que se acentuam com a palpação. Nas lesões cutâneas, com frequência os doentes se queixam de dores intensas a pequenos traumatismos. A fase de hiperestesia poderá passar despercebida. Depois desta fase, aparecerão as manifestações de hipoestesia e anestesia. A anestesia, no

hanseniano, se inicia, freqüentemente, pelas extremidades e, de forma característica, em faixa. Também pode ocorrer neurite silenciosa, caracterizada por espessamento com perda motora e, ou sensitiva, porém sem dores (Nations et al., 1998).

Os nervos mais comumente envolvidos são: ulnar, fibular, tibial posterior, auricular, ramo cutâneo do radial, mediano, radial e ramos do facial. Nervos espessados freqüentemente evidenciam alteração da sua função. Alguns nervos não espessados podem estar comprometidos e produzir distúrbios funcionais (Talhari, 1997a).

1.3 - A dor neuropática

Síndromes dolorosas neuropáticas são descritas desde o século 19, porém existe uma variabilidade enorme na prevalência estimada desta entidade. Em 1991, Bowsher notou que aproximadamente 20% dos pacientes referidos às clínicas de dor, tinham dores neuropáticas e dores crônicas, entre as quais a dor neuropática está incluída e é relatada em 2 a 40% da população. Tem sido descrita em 1% da população, sendo causada por anormalidades funcionais ou lesões estruturais no sistema nervoso central ou periférico (Nicholson, 2000).

Síndromes dolorosas neuropáticas têm sinais e sintomas sensitivos tanto positivos quanto negativos. Sinais e sintomas não sensitivos neurológicos dependem da causa e devem contribuir independentemente para a dor e a incapacidade.

Embora a dor neuropática tenha sido definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como dor “iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso” (Merksley et al., 1994), muitos investigadores tem recentemente argumentado que a inclusão do termo disfunção

torna esta definição vaga e ampla. Uma solução proposta é definir dor neuropática como dor causada por uma lesão no sistema nervoso central ou periférico ou ambos manifestando-se com sinais e sintomas sensitivos. A dor neuropática inclui síndromes dolorosas de etiologias variadas que podem apresentar mecanismos fisiopatológicos e manifestações clínicas diversas (Backonja, 2003; Bennet, 2003).

Dor neuropática crônica é comum na prática clínica. Pacientes com condições tão diversas quanto a polineuropatia diabética, vírus da imunodeficiência adquirida (SIDA), neuropatia sensitiva, síndrome pós-derrame e esclerose múltipla freqüentemente experimentam, diariamente dor que muito prejudica a qualidade de vida (Dworkin, 2003).

Causas incluem infecções, trauma, anormalidades metabólicas, quimioterapia, cirurgia, irradiação, neurotoxinas, neurodegeneração adquirida, compressão nervosa, inflamação e infiltração tumoral, demonstrando que uma lesão do sistema nervoso compatível com sinais e sintomas particulares produzem sustentações fortes para considerar a dor como neuropática. Entretanto, quando nenhuma lesão pode ser demonstrada, os limites atuais tecnológicos de diagnóstico nem sempre permitem a possibilidade da dor neuropática ser excluída.

O diagnóstico da dor neuropática é baseado na história médica, revisão dos sistemas, exame físico e neurológico, e estudos laboratoriais apropriados incluindo testes sangüíneos e sorológicos. Em alguns casos, biópsia da pele ou nervo é necessária para visualizar diretamente as fibras nervosas. (Dworkin, 2003).

Clinicamente, os pacientes apresentam dor informada como pesada, latejante, em queimação, em choque ou em pontada. Outros sintomas incluem o aumento da resposta dolorosa a um estímulo que normalmente é doloroso, hiperalgesia e a sensação de dor devido a um estímulo que normalmente não provoca resposta dolorosa (Lukats, 2000, Nicholson, 2000).

A dor neuropática pode estar presente em ampla variedade de condições médicas, como exemplo a hanseníase. Outras síndromes dolorosas neuropáticas incluem a neuralgia pós-herpética, a neuropatia dolorosa diabética, a síndrome dolorosa complexa regional e a síndrome dolorosa pós-acidente vascular cerebral. As neuropatias dolorosas respondem pobremente a terapêutica e às doses de analgésicos tradicionais (Lukats, 2000).

Até o momento nenhum fármaco foi desenvolvido exclusivamente para o tratamento da dor neuropática, embora muitos fármacos tradicionalmente usados para outras indicações tenham sido utilizados, entre esses estão os antidepressivos tricíclicos, especialmente a amitriptilina, os anticonvulsivantes, especialmente a gabapentina e a carbamazepina, e os antiarrítmicos como a lidocaína e a mexiletina (Lukats, 2000, Marquez, 2005).

1.4 - Tratamento antiálgico da reação hansênica

O tratamento antiálgico da reação hansênica usualmente é realizado com a prednisona, porém outros fármacos como os antidepressivos e os anticonvulsivantes tem sido indicados, uma vez que a dor na hanseníase é uma dor neuropática e não existe até o presente nenhum medicamento específico para o tratamento da dor de pacientes hansenícos. São usadas além da prednisona, outros medicamentos indicados para o controle de dores do tipo neuropática e a talidomida.

1.4.1 - Prednisona

O tratamento antiálgico da reação hansênica usualmente, é realizado com altas doses de prednisona que é um corticosteróide com ação antiinflamatória importante.

Os quadros reacionais do tipo I, reações reversas que ocorrem nas formas tuberculóide e dimorfa, não respondem a talidomida. Nesses casos, se houver comprometimento nervoso ou lesões cutâneas com tendência a ulcerar, deve ser usado o corticosteróide, em doses iniciais de 1 a 2 miligramas de prednisona por quilo ao dia ou dose correspondente de outro corticosteróide. A dose inicial de cortisona poderá ser aumentada se não houver melhora nas primeiras 24 ou 48 horas. É mantida a dose inicial até a regressão dos sintomas e a seguir, é feita a retirada progressiva. Dose de manutenção de 5 a 10 mg/dia, poderá ser usada por vários meses, dependendo do caso (Talhari et al., 1997b).

Quando o seu uso é prolongado, são freqüentes os efeitos indesejáveis. Os principais efeitos adversos são: dependência, psicose, úlcera péptica, elevação da pressão intraocular, glaucoma, catarata, síndrome de Cushing, hipertensão arterial, osteoporose, estrias cutâneas, acne, hirsutismo, equimose, cicatrização lenta, depleção de potássio, tremor fino de mão e edema (Silva, 1998). Embora os corticosteróides apresentem efeitos adversos com seqüelas, são efetivos como antiinflamatório nas neurites agudas.

1.4.2 - Antidepressivos tricíclicos

A primeira categoria de medicação que provou eficácia na dor neuropática em experimentos placebo controlado foram os antidepressivos tricíclicos (Dworkin, 2003).

Os antidepressivos tricíclicos foram introduzidos para tratar depressão há mais de 50 anos. Há muitos anos foi verificado que estes fármacos tem efeito analgésico, mas seu uso em dor iniciou com observações empíricas do alívio da dor em pacientes portadores de neuropatia diabética há mais de 20 anos. Os benefícios dos antidepressivos tricíclicos em várias condições dolorosas tem sido confirmados por numerosas pesquisas cientificamente controladas (Monks, 1990).

Os antidepressivos são usados principalmente em dores neuropáticas, nas quais outros analgésicos não são efetivos, atualmente eles são o principal grupo de fármacos para o tratamento das polineuropatias, da neuralgia pós-herpética e da dor central após acidente vascular cerebral. Algumas pesquisas iniciais em dor neuropática usaram a combinação de antidepressivos e fármacos antipsicóticos como os fenotiazínicos, mas em numerosos estudos posteriores os tricíclicos foram suficientes para produzir adequado efeito analgésico (Marquez, 2005).

Os antidepressivos tricíclicos são classificados de acordo com sua estrutura tricíclica básica, porém os tricíclicos tem estrutura semelhante à de outros fármacos que exibem atividade analgésica como o anticonvulsivante carbamazepina (Sindrup, 2003).

As ações farmacológicas dos antidepressivos tricíclicos na membrana do receptor incluem a capacidade em inibir a recaptação pré-sináptica de serotonina e noradrenalina, o bloqueio do receptor pós-sináptico, os efeitos estimulantes e a interação com canais iônicos (Sindrup, 2003).

Os antidepressivos tricíclicos constituem terapia eficaz, mas seus efeitos adversos podem reduzir a cooperação e aceitação do paciente. A potência dos diferentes antidepressivos tricíclicos no bloqueio da recaptação da serotonina varia e a maioria apresenta alguma interferência no bloqueio da recaptação da dopamina. Os antidepressivos tricíclicos são relativamente perigosos em doses elevadas em razão da cardiotoxicidade.

Os efeitos adversos resultantes do bloqueio muscarínico incluem boca seca, constipação intestinal, retenção urinária e visão turva. O bloqueio do adrenoceptor α_1 pode causar hipotensão postural, enquanto que o bloqueio de receptores histamínicos produz sedação. Alterações na função serotoninérgica

levam à disfunção sexual, inclusive à perda de libido e anorgasmia. De modo geral, em duas semanas o paciente desenvolve tolerância aos efeitos adversos anticolinérgicos. Estes efeitos podem ser minimizados pelo aumento gradual da dose. As contra-indicações aos antidepressivos tricíclicos incluem prostatismo, glaucoma de ângulo fechado, infarto recente do miocárdio e bloqueio cardíaco. Cuidados maiores são necessários caso ocorra cardiopatia, porque os antidepressivos tricíclicos aumentam o risco de anormalidades de condução e epilepsia, pois diminuem o limiar convulsivante. Os antidepressivos tricíclicos potencializam o efeito do álcool, de fármacos anticolinérgicos, da adrenalina e da noradrenalina (Page et al., 1999). Em pacientes idosos, os antidepressivos tricíclicos podem causar problemas de equilíbrio e prejuízo cognitivo. Efeitos adversos incluem ganho de peso.

Os pacientes devem compreender que os antidepressivos tricíclicos têm um efeito analgésico que tem sido demonstrado ser independente do seu efeito antidepressivo. Para diminuir os efeitos adversos e aumentar a adesão do paciente ao tratamento, os antidepressivos tricíclicos devem ser titulados a cada 3 a 7 dias iniciando com dose baixas. Embora o efeito analgésico dos antidepressivos tenha se manifestado em doses menores que as necessárias para o efeito antidepressivo, não existe nenhuma evidência sistemática sobre este fato. Um estudo adequado dos antidepressivos tricíclicos deve durar de 6 a 8 semanas, com pelo menos 1 a 2 semanas para obter a dose máxima tolerada pelo doente (Dworkin, 2003).

1.4.3 – Anticonvulsivantes

1.4.3.1: Gabapentina

Desde 1960 os fármacos anticonvulsivantes têm sido usados no controle da dor em uma grande variedade de síndromes dolorosas neuropáticas (Nicholson, 2000). Acredita-se que a maioria dos fármacos anticonvulsivantes seja

efetiva nas síndromes dolorosas neuropáticas, porque eles bloqueiam os canais de sódio e também estabilizam a membrana despolarizada, suprimindo a hiperexcitabilidade neuronal anormal. Entre esses, a gabapentina é um fármaco antiepilético de nova geração que vem sendo usado para o tratamento de dores neuropáticas, tendo sido objeto de vários estudos até o momento (Lukats, 2000).

A gabapentina apresenta amplo espectro terapêutico, curto período de tempo para atingir o estado de equilíbrio dos níveis séricos e também não se liga às proteínas plasmáticas. Além disso, a gabapentina não causa indução das enzimas plasmáticas, não é metabolizada no fígado, sendo excretada pelos rins. A dose pode ser ajustada pela depuração de creatinina.

Um dos aspectos mais favoráveis da gabapentina no tratamento da dor neuropática é a ausência de interação medicamentosa com outros medicamentos, além de seu perfil de segurança, não sendo relatado até o momento complicações hematológicas, hepáticas ou dermatológicas.

A gabapentina parece atuar por um mecanismo inovador de modulação de neurotransmissores, aumentando os níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA) e diminuindo os níveis de glutamato no sistema nervoso central. Ela não atua sobre os receptores gabaérgicos nem tampouco é metabolizada ao GABA, apesar de ser uma substância quimicamente análoga a ele. Estudos eletrofisiológicos sugerem que a gabapentina possa modular alguns tipos de corrente de cálcio. Tem sido demonstrado o aumento de concentração sanguínea de serotonina em seres humanos, que pode estar relacionado a efeitos neurocomportamentais, assim como os efeitos anti-nociceptivos (Taylor et al., 1998).

A gabapentina apresentou bons resultados em diferentes condições dolorosas, incluindo neuralgia trigeminal, espasmos tônicos dolorosos associados

à esclerose múltipla, dor mantida pelo simpático, a neuropatia periférica dolorosa relacionada à SIDA e a dor neuropática cancerosa (Nicholson, 2000).

Os efeitos adversos da gabapentina incluem sonolência e tontura. Mais raramente são relatados diplopia, náuseas, cansaço, sintomas gastrintestinais e edema periférico leve. A gabapentina pode causar ou exacerbar problemas ao andar e equilíbrio bem como prejuízo cognitivo em pessoas idosas, e ajuste da dose é necessário em pacientes com insuficiência renal. Entretanto, é geralmente bem tolerada e segura para o tratamento de dor neuropática crônica. Os efeitos adversos são geralmente leves ou moderados (Marquez, 2005).

Para diminuir efeitos adversos e aumentar a adesão do paciente ao tratamento, a gabapentina deve ser iniciada com baixas doses, da ordem de 100 a 300 mg em dose única ao dormir e depois titulada com 100 a 300 mg a cada 1 a 7 dias até ser bem tolerada.

Embora a dose preconizada deva ser dividida para ser administrada 3 vezes ao dia, titulação mais rápida deve ser considerada se a maior parte da dose diária for inicialmente disponibilizada à noite antes de dormir para limitar a sedação durante o dia.

As doses preconizadas de gabapentina que demonstraram benefícios no tratamento da dor neuropática variaram de 1.800 a 3.600 mg/dia. Essas doses foram aprovadas para o controle da neuralgia pós-herpética. Se o alívio da dor for parcial com 1800 mg/dia, a titulação pode ser aumentada até 3600 mg/dia, dividida em doses de 1200 mg administrada três vezes ao dia. A dose final deve ser determinada por ter sido alcançado alívio completo da dor ou pelo desenvolvimento de efeitos adversos intensos não tolerados pelos doentes (Marquez, 2005).

Um estudo adequado da gabapentina deve ter a duração de 3 a 8 semanas para a titulação e verificar o desenvolvimento de efeitos colaterais toleráveis, mais 1 a 2 semanas para atingir a dose máxima tolerada. Muitos pacientes com dor crônica têm distúrbio do sono, e tratamentos com a gabapentina e os antidepressivos tricíclicos têm demonstrado melhoras nesta área (Dworkin, 2003).

A associação da gabapentina, fármaco antiepilético de nova geração usado no tratamento de dores neuropáticas com o antidepressivo tricíclico amitriptilina, que inibe a recaptação de serotonina no sistema supressor de dor mostrou resultados animadores no tratamento das reações hansênicas, pois além de causar analgesia, diminui os efeitos colaterais dos corticosteróides pela diminuição de sua dose (Pelloso et al., 2002).

1.4.3.2: Carbamazepina

Apesar do amplo uso dos anticonvulsivantes como analgésicos no controle da dor neuropática, o seu modo de ação não foi ainda extensivamente avaliado, sendo sugerido que a carbamazepina interrompe o impulso doloroso por um limitado número de mecanismos, principalmente bloqueando os canais de sódio frequência dependentes (Nurmiko, 2003).

Relacionada quimicamente aos antidepressivos tricíclicos, a carbamazepina age pela diminuição da condutância do sódio/potássio e pela supressão da atividade espontânea periférica ectópica das fibras Ad e C. É droga classicamente empregada no tratamento da neuralgia do trigêmio. Há poucos estudos randomizados controlados sobre seu uso em neuropatia dolorosa diabética. Há restrições no seu uso: com metabolização hepática dependente do citocromo P450, auto-indução e significativa interação com outras drogas, aspectos relevantes em pacientes diabéticos em uso concomitante de outros fármacos e em idosos. Seus efeitos colaterais mais importantes são tonturas,

ataxia, náuseas e vômitos que ocorrem em 50% de forma tolerável e em 11% de forma intensa o suficiente para interromper o tratamento. Tem indicação predominante nas dores em queimação ou em choques (Marquez, 2003).

É o fármaco de primeira linha para o tratamento de neuralgia trigeminal. Semelhante aos anestésicos locais, a carbamazepina reduz atividade espontânea em neuromas experimentais. Resultados positivos tem sido documentados na neuralgia trigeminal e na neuropatia diabética e poderiam ser devidos a efeitos específicos na excitabilidade elétrica de axônios aferentes, mas resultados foram negativos para neuralgia pós-herpética e dor central. A carbamazepina tem sido relatada como eficaz em uma variedade de dores neuropáticas, mas estudos disponíveis são de pequena casuística e/ou não controlados. Os efeitos adversos mais comuns da carbamazepina são a sedação excessiva e a ataxia. Existe a necessidade de monitorização regular da função hematológica e hepática, interações medicamentosas são comuns, e existe uma ocorrência rara, porém séria de anemia aplásica irreversível (Rowbotham, 2005).

1.4.4. Talidomida

A talidomida é um derivado do ácido glutâmico consiste de um anel phtalimido à esquerda, responsável pelos efeitos teratogênicos da talidomida e um anel glutarimida à direita. Tem estrutura semelhante a de outras drogas hipnóticas e se acredita que esta porção da talidomida seja responsável pela sua propriedade sedativa.

O exato mecanismo de ação da talidomida ainda não foi esclarecido, entretanto, acredita-se estar relacionada a sua propriedade antiinflamatória, imunomodulatória e antiangiogênica. Suas propriedades antiinflamatórias incluem a inibição da quimiotaxia de linfócitos e neutrófilos. Adicionalmente, inibe a fagocitose por neutrófilos e macrófagos. No eritema nodoso hanseniano, o TNF- α e IFN- γ estão geralmente elevados e a melhora clínica dos pacientes tratados com

talidomida corresponde a redução destas duas citocinas, pois a talidomida diminui os níveis das citocinas (Wu et al., 2005).

A teratogenicidade é a toxicidade mais grave da talidomida, que nunca deve ser administrada em mulheres grávidas ou naquelas que estão em idade fértil. Pacientes em uso de talidomida devem fazer controle de natalidade. Pode ocorrer neuropatia sensitiva periférica com posterior fraqueza muscular pelo uso contínuo em 20 a 25% dos casos, sendo irreversível se não for interrompido o uso da medicação. A sonolência é um dos mais frequentes efeitos colaterais e comumente ocorre em dose superior a 200 mg por dia. A talidomida não causa incoordenação ou depressão respiratória, como os barbitúricos. Obstipação intestinal pode ocorrer em mais de um terço dos pacientes (Matthes e McCoy, 2003; Wu et al., 2005).

Deve ser usada com cautela quando associada a outros fármacos depressores do sistema nervoso central como os barbitúricos, a clorpromazina, o álcool e a reserpina (Perri e Hsu, 2003).

1.5 - Neurolise

O tratamento cirúrgico de neurites é um componente coadjuvante na abordagem da neuropatia. É sabido que um dos fatores importantes na produção da neuropatia é a compressão intra e extraneural. Desta forma, a finalidade da cirurgia é reduzir ou eliminar a compressão. O edema e a compressão intraneural respondem bem ao tratamento com corticóides, mas a presença de estruturas anatômicas constritivas próximas ao nervo sugere a necessidade de sua liberação para uma melhor solução do problema de neurite que o paciente apresenta. Esta é uma das principais razões para que o tratamento cirúrgico seja levado em consideração na atenção global desse problema.

As indicações para o tratamento cirúrgico são o abscesso de nervo, a neuropatia que não responde ao tratamento clínico adequado para neurite dentro de quatro semanas, paciente com neuropatia subentrante e a neurite do nervo tibial posterior.

Quando a neuropatia não responde ao tratamento clínico adequado é fundamental ter avaliação funcional sensitiva, motora e se possível, eletrofisiológica inicial e em intervalos regulares para subsidiar a decisão.

A neurite do nervo tibial posterior geralmente é silenciosa e não responde bem ao tratamento com corticosteróides. A indicação de neurolise neste nervo deve ser feita de acordo com os padrões já discutidos, pois estudos têm demonstrado que freqüentemente esta cirurgia auxilia na prevenção da ocorrência de úlceras plantares, assim como no próprio tratamento dessas úlceras. Por esta razão, sua indicação não segue critérios rígidos, podendo ser indicada como intervenção preventiva em casos que apresentem sinais e sintomas mínimos de lesão plenamente estabelecida (Virmond et al., 1994; Duerksen, 2004).

Apesar das condições serem ideais, milhares de pacientes são deixados com lesões nervosas permanentes após a cura. É sabido que a lesão nervosa ocorre antes, durante e mesmo após a cura. Nos troncos nervosos milhões de *M.leprae* estão espalhados ao redor de cada compartimento da camada do nervo inicialmente sem qualquer aparente reação tecidual do nervo, há geralmente algum edema. Mas com o tempo a proliferação de fibroblastos levará a cicatrização difusa do nervo e finalmente completa fibrose e perda de toda a função nervosa. Este processo pode levar muitos anos para se completar podendo ser observado em quase todos os nervos periféricos, tanto próximo à medula espinhal como na periferia.

Examinando esse quadro sombrio de diferentes mecanismos de lesão nervosa na hanseníase e com experiência clínica de tantos nervos

permanentemente danificados, os cirurgiões se voltaram para o fator da compressão e passaram a descomprimir os nervos.

É verdade que, como em muitas outras áreas da hanseníase, não há estudos realmente válidos para mostrar a eficiência ou não da descompressão cirúrgica. Na sua maior parte as evidências são circunstanciais. Não há dúvida que, em geral, os nervos melhorarão após a cirurgia, desde que a compressão seja o principal fator. A dor é um sintoma que responde com melhora em quase todas as variações de técnica cirúrgica. Mas por quanto tempo? A dor pode recorrer mais tarde. A cirurgia é somente uma breve intervenção sobre uma neuropatia progressiva (Duerksen, 2004).

1.6 - Hipótese

Devido ao desconforto e incapacidade causados pela hanseníase, especialmente em sua forma dimorfo e nos episódios reacionais, e também à dificuldade para o controle medicamentoso da dor neuropática causada pela doença, e aos efeitos colaterais dos fármacos habitualmente usados em consequência da dose elevada e do longo período de tratamento, é necessário avaliar se a associação de vários fármacos promove controle mais eficiente da dor nesses pacientes, com redução dos efeitos colaterais desses fármacos, pela diminuição da dose e potencialização da ação obtida com essa associação.

2 - OBJETIVOS

2.1 - Avaliar a eficácia dos anticonvulsivantes, gabapentina e carbamazepina isolados e associados ao antidepressivo amitriptilina no controle da dor neuropática em pacientes com hanseníase.

2.2 - Avaliar a eficácia dos anticonvulsivantes, gabapentina e carbamazepina isolados e associados ao antidepressivo amitriptilina na redução da dose e no tempo de uso da prednisona.

2.3 - Avaliar se os anticonvulsivantes, gabapentina e carbamazepina isolados e associados ao antidepressivo amitriptilina interferem com a sensibilidade do paciente hansênico.

2.4 - Avaliar os eventos adversos dos fármacos usados.

3 – MÉTODOS

3.1. Aspectos éticos

Após a aprovação pelo Comitê de Ética do Instituto de Especialidades de Mato Grosso e da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – Cappelq, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o estudo foi guiado pelos princípios de direitos humanos, internacionalmente reconhecidos pela Declaração de Helsinki. Os pacientes foram informados sobre o objetivo do estudo, benefícios esperados e potenciais efeitos indesejáveis, e ao decidirem participar do estudo, foram informados que poderiam a qualquer momento, anular seu consentimento dado por escrito.

3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo pacientes:

- 1 - Portadores de hanseníase
- 2 - Em tratamento poliquimioterápico ou não
- 3 - De ambos os sexos
- 4 - Maiores de 17 anos

Foram excluídos do estudo pacientes:

- 1 – Gestantes com gestação confirmada por teste laboratorial
- 2 – Mulheres em fase de amamentação
- 3 - Dependentes de drogas ilícitas
- 4 - Com história de alergia medicamentosa aos medicamentos usados no estudo
- 5 - Que receberam gabapentina ou carbamazepina anteriormente
- 6 - Que participaram de estudo com qualquer fármaco experimental nos últimos 30 dias, antes do início do estudo
- 7 - Que apresentavam eritema nodoso hansênico ou neurite aguda com indicação de tratamento inicial com alta dose de corticosteróide
- 8 - Menores de 17 anos

3.3. Grupos de Estudo

Após terem lido o consentimento informado, serem devidamente esclarecidos de todas suas dúvidas, estarem adequadamente informados do plano e objetivo do estudo, concordado em participar do estudo e assinado o termo de consentimento informado (Anexo 1), foram incluídos 100 pacientes de ambos os sexos, com idade acima de 17 anos, portadores de hanseníase, com dor neuropática em tratamento poliquimioterápico ou não.

Os pacientes foram alocados de maneira aleatória, nos seguintes grupos:

Grupo G: 25 pacientes tratados com gabapentina na dose de 400mg diários.

Grupo C: 25 pacientes tratados com carbamazepina na dose de 200 mg diários.

Grupo GA: 25 pacientes tratados com a associação de gabapentina 400 mg e amitriptilina 25 mg diários.

Grupo CA: 25 pacientes tratados com a associação de carbamazepina 200 mg e amitriptilina 25 mg diários.

O delineamento estatístico do tamanho da amostra mostrou que o ideal era 20 pacientes por grupo. Devido ao longo período de acompanhamento dos pacientes de 120 dias, optou-se por incluir 25 pacientes por grupo, porque havia a possibilidade de violação do protocolo.

Devido ao abandono do tratamento, foram excluídos por violação do protocolo 6 pacientes do grupo G, 2 pacientes do grupo C, 5 pacientes do grupo GA e 7 pacientes do grupo CA, de modo que foram considerados na avaliação estatística 80 pacientes assim distribuídos:

Grupo	G	GA	C	CA	Total
pacientes	19	23	20	18	80

3.4- Duração do estudo e avaliação

O estudo teve duração de 28 meses, pois o primeiro paciente foi incluído em fevereiro de 2003 e o último em janeiro de 2005. Cada paciente foi acompanhado durante 120 dias desde o momento de sua inclusão até a avaliação final.

A avaliação da dor foi feita no momento da inclusão, 15 dias após a inclusão, 30 dias após a inclusão e a cada 30 dias até completar 120 dias, sendo utilizada a escala analógica visual (EAV), por examinador que não tinha conhecimento do tipo de fármaco usado pelo paciente.

A avaliação da sensibilidade, de acordo com o padrão determinado pela Organização Mundial da Saúde (Anexo 2), foi feita por fisioterapeutas do Serviço de Fisioterapia do Centro de Alta e Média Complexidade de Mato Grosso, na inclusão e na avaliação final.

A coleta de sangue para a realização de hemograma, dosagem sérica de transaminase glutâmica oxaloacética, de transaminase pirúvica, de fosfatase alcalina e da glicemia em jejum, foi feita na inclusão e na avaliação final.

	Inclusão	15 dias	30 dias	60 dias	90 dias	120 dias
Dor	X	X	X	X	X	X
Sensibilidade	X					X
Exames laboratoriais	X					X

3.5 - Critérios usados para alterações das doses dos fármacos

As doses dos fármacos gabapentina, carbamazepina e amitriptilina foram aumentadas em 50 %, quando os pacientes referiram dor igual ou superior a que tinham na avaliação anterior, e diminuídas em 50 % quando apresentaram efeitos adversos com intensidade suficientemente grande que as tornavam muito desagradáveis ou insuportáveis.

3.6. Critérios para o uso da prednisona e da talidomida

A prednisona foi utilizada quando o paciente durante a pesquisa apresentou reação hansênica tipo I com alterações na espessura do nervo, com ou sem alteração de sensibilidade motora e sensitiva.

A talidomida foi utilizada quando o paciente apresentou reação hansênica tipo II, eritema nodoso hansênico, com febre e comprometimento do estado geral, e em casos associados à neurite, orquite e uveíte, quando houve a associação com a prednisona.

3.7. Coleta dos dados

Os dados foram coletados pelos examinadores usando a ficha de coleta de dados (Anexo 3). Considerou-se como evento adverso qualquer sinal ou sintoma relatado pelo paciente que não estivesse relacionado à evolução de sua doença, a hanseníase.

3.8. Análise Estatística

Foram realizadas comparações dentro de cada grupo e entre os grupos para avaliar a intensidade e duração da dor no período de estudo, bem como a intensidade e frequência dos eventos adversos.

Para comparações do peso inicial, peso final e idade, entre os quatro grupos utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis (Siegel e Castelan, 1988).

O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar a distribuição de diversas variáveis categóricas como sexo, uso de talidomida, uso de prednisona, eventos adversos, eritema nodoso, doenças associadas, neurólise, outros fármacos, queimação, parestesia, outra dor e sensibilidade, entre os grupos (Cochran, 1954).

Foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas para a análise comparativa da evolução das diferentes variáveis estudadas ao longo do tempo entre os quatro grupos. Estudou-se nessa análise, os dois fatores de interesse, tempo e grupo, e a possível interação entre eles (Chan, 2004).

Todas as análises foram realizadas com o pacote estatístico SPSS for Windows, versão 11.0. Estabeleceu-se em 5% o limite de significância estatística ($p < 0,05$).

4 - RESULTADOS

Os resultados são apresentados sob a forma de média, em tabelas e em gráficos.

4.1 – Tipo de hanseníase

Quando foi realizado o cruzamento entre o do tipo de hanseníase e os fármacos usados, não foi possível aplicar teste estatístico, porém a análise da tabela 1 demonstra que houve uma menor frequência no tipo tuberculóide.

Tabela 1: Distribuição dos pacientes segundo o tipo de hanseníase

Tipo de Hanseníase	Frequência	Porcentagem
Dimorfo ou Borderline	50	62,5
Virchowiano	22	27,5
Tuberculóide	8	10,0
Total	80	100

4.2 – Idade e peso

A idade apresentou distribuição uniforme nos grupos, não houve diferença estatística significativa entre os grupos quando comparados entre si. Estão dispostos na tabela 1.

Os valores do peso inicial e final apresentaram distribuição uniforme em todos os grupos, não houve diferença estatística significativa entre os grupos quando comparados entre si.

Também não houve diferença estatística significativa entre a média do peso inicial e final em cada grupo. Os dados estão dispostos na tabela 2.

Tabela 2 - Média e variações da idade e do peso inicial e final

	Grupo				
	G(n=19)	GA(n=23)	C(n=20)	CA(n=18)	p
Idade	38(19-75)	35(17-63)	36(18-69)	42(18-71)	0,46
Peso inicial	67(53-113)	64(47-78)	66(49-89)	64(45-82)	0,43
Peso final	68(52-110)	66(47-87)	67(49-91)	65(45-83)	0,30

4.3 – Sexo

A tabela 3 permite verificar que houve predomínio dos pacientes do sexo masculino em todos os grupos de estudo, embora a diferença não tenha sido significativa pela análise estatística.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes (N, %) segundo grupo e sexo.

Sexo	Grupo				Total
	G	GA	C	CA	
Masculino	12(23)	15(28,9)	15(28,9)	10(19,2)	52
Feminino	7(36,9)	8(34,8)	5(25,0)	8(44,5)	28
Total	19	23	20	18	80

p=0,65

4.4 – Duração e intensidade da dor

A tabela 4 permite verificar que a duração da dor, em dias, foi maior no grupo G, foi menor e igual nos grupos C e GA e teve uma duração intermediária no grupo CA, embora a diferença não tenha sido significativa pela análise estatística.

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e a duração da dor, em dias.

	Grupo				p
	G(n=19)	GA(n=23)	C(n=20)	CA(n=18)	
Tempo de dor	62(15-120)	32(15-60)	32(15-90)	44(15-120)	0,20

A análise da tabela 5 permite observar que houve significativa diminuição da intensidade da dor com o decorrer do tempo, porém não houve diferença significativa entre os grupos e não ocorreu interação entre os grupos.

Tabela 5 - Variação da intensidade da dor em dias, pela escala analógica visual, segundo o grupo e o decorrer do tempo.

Tempo	Grupo			
	G(n=19)	GA(n=23)	C(n=20)	CA(n=18)
0	6.0±3.1	5.8±2.9	5.5±2.8	5.5±2.9
15	4.3±2.9	4.2±2.7	4.7±3.0	4.7±2.9
30	3.7±3.3	3.1±2.4	4.0±2.5	3.5±2.8
60	3.7±2.9	3.2±2.6	3.7±2.9	1.9±1.9
90	3.1±3.1	2.7±2.7	2.6±2.8	1.5±1.8
120	2.6±2.8	2.3±2.6	2.1±2.5	2.2±2.8

Tempo: $p < 0.001$; Grupo: $p = 0.77$; Tempo x Grupo: $p = 0.56$

ANOVA de medidas repetidas. Os dados exprimem a média e desvio padrão.

4.5 – Necessidade de usar a prednisona

A análise da tabela 6 permite verificar que a maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados fez uso da prednisona, porém quando os dados foram submetidos à análise estatística as diferenças não foram significativas.

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes (N,%) segundo o grupo e o uso de prednisona.

Prednisona	Grupo				
	G	GA	C	CA	Total
Não	6(23)	8(30,8)	7(26,9)	5(19,2)	26
Sim	13(24)	15(27,9)	13(24)	13(24)	54
Total	19	23	20	18	80

p= 0,96

Na tabela 7 se observa que ocorreu significativa diminuição do consumo de prednisona com o decorrer do tempo medido em dias. Não houve diferença significativa entre os grupos e não ocorreu interação.

Tabela 7 - Variação do consumo de prednisona (em mg) segundo o grupo e o tempo, em dias.

Tempo (momento)	Grupo			
	G	GA	C	CA
0	25,3±13,9	31,3±19,2	26,5±19,2	19,1±8,2
15	13,8±5,0	23,3±18,6	24,6±20,2	14,1±6,3
30	7,3±5,2	14,6±12,4	14,0±13,2	10,2±6,4
60	6,1±6,6	9,5±8,1	12,5±11,9	7,9±6,4
90	3,6±5,6	6,0±6,5	8,2±11,1	5,0±6,2
120	2,3±5,4	4,0±6,8	5,7±10,9	3,9±6,3

Tempo: p<0.001; Grupo: p = 0.28; Tempo x Grupo: p = 0.15

ANOVA de medidas repetidas. Os dados exprimem a média e o desvio padrão.

4.6 – Necessidade de usar a talidomida

A análise da tabela 8 permite verificar que a maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados não fez uso da talidomida, porém quando os dados foram submetidos à análise estatística as diferenças foram significativas.

Tabela 8 - Distribuição dos pacientes (N,%) segundo o grupo e o uso de talidomida.

Talidomida	Grupo				Total
	G	GA	C	CA	
Não	13(22)	16(27,1)	14(23,7)	16(27,1)	59
Sim	6(28,6)	7(33,3)	6(28,5)	2(9,5)	21
Total	19	23	20	18	80

p=0,43

4.7 – Presença de eventos adversos

A análise da tabela 9 permite verificar que a maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados não apresentou eventos adversos. Quando os dados foram submetidos à análise estatística as diferenças foram significativas.

Tabela 9 - Distribuição dos pacientes (N,%) segundo o grupo e os eventos adversos.

Eventos adversos	Grupo				Total
	G	GA	C	CA	
Não	5(26,3)	6(26,0)	6(30,0)	6(33,3)	23
Sim	14(73,6)	17(73,9)	14(70,0)	12(66,6)	57
Total	19	23	20	18	80

p=0,95

A análise da tabela 10 permite verificar que o evento adverso mais relatado pelos pacientes foi a sonolência que foi maior no grupo que recebeu a gabapentina associada à amitriptilina. O segundo evento adverso mais relatado foi sensação de boca seca, presente em todos os grupos, porém com incidência maior no grupo que foi medicado com a gabapentina associada à amitriptilina.

Tabela 10 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e o tipo de evento adverso.

Eventos Adversos	G	GA	C	CA	Total
Sonolência	6	8	13	8	35
Boca seca	6	7	11	5	29
Diminuição força muscular	4	1	5	4	14
Tontura	3	2	5	2	12
Epigastria	3	2	5	1	11
Tremores involuntários	0	0	2	1	3
Vômito	2	0	0	0	2
Náusea	0	0	1	0	1
Sudorese	0	0	1	0	1
Irritabilidade	0	0	0	1	1
Aumento de apetite	0	1	0	0	1
Desânimo	0	0	1	0	1
Mal estar	1	0	0	0	1
Alergia	0	1	0	0	1
Total	24	22	44	22	113

4.8 – Presença de eritema nodoso

A análise da tabela 11 permite verificar que a maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados não apresentou eritema nodoso. Quando os dados foram submetidos à análise estatística as diferenças não foram significativas.

Tabela 11 - Distribuição dos pacientes (N,%) segundo o grupo e a presença de eritema nodoso.

Eritema nodoso	Grupo				Total
	G	GA	C	CA	
Não	12(20,7)	17(29,3)	14(24,1)	15(28,8)	58
Sim	6(28,6)	6(28,6)	6(28,6)	3(14,2)	21
Total	18	23	20	18	79

p=0,69

4.9 – Presença de doenças associadas

A análise da tabela 12 permite verificar que a maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados não apresentou doenças associadas, porém quando os dados foram submetidos à análise estatística as diferenças não foram significativas. A doença associada mais freqüente foi a hipertensão arterial sistêmica possivelmente devido a idade de inclusão dos pacientes que foi de 18 a 65 anos.

Tabela 12 - Distribuição dos pacientes (N,%) segundo o grupo e as doenças associadas.

Doenças associadas	Grupo				
	G	GA	C	CA	Total
Não	11(20)	16(29)	13(23,6)	15(27,2)	55
Sim	8(32)	7(28)	7(28)	3(12)	25
Total	19	23	20	18	80

p=0,39

Tabela 13 - Distribuição dos pacientes (N,%) segundo o grupo e o tipo de doenças associadas.

Doenças Associadas	G	GA	C	CA	Total
Hipertensão arterial sistêmica	3(30)	5(50)	2(20)	0	10
Diabetes mellitus	2(40)	1(20)	1(20)	1(20)	5
Fibromialgia	0	0	1(33,3)	2(66,7)	3
Gastrite	1(50)	0	1(50)	0	2
Hérnia discal	0	1(50)	1(50)	0	2
Glaucoma	0	1(50)	1(50)	0	2
Alterações cardíacas	1(100)	0	0	0	1
Paralisia infantil	1(100)	0	0	0	1
Hepatite crônica inativa	0	0	1(100)	0	1
Total	8	8	8	3	27

4.10 – Necessidade de neurolise

A análise da tabela 14 permite verificar que a maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados não necessitou de neurolise, quando os dados foram submetidos à análise estatística as diferenças não foram significativas.

Tabela 14 - Distribuição dos pacientes (N,%) segundo grupo de medicação e a presença de neurolise.

Neurolise	Grupo				Total
	G	GA	C	CA	
Não	16(26,2)	18(29,5)	16(26,2)	11(18)	61
Sim	3(15,8)	5(26,3))	4(21)	7(36,8)	19
Total	19	23	20	18	80

p=0,36

4.11 – Uso de outros fármacos associados

A análise da tabela 15 permite verificar que a maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados não necessitou de outros fármacos para o controle de sintomas de outras doenças associadas. Quando os dados foram submetidos à análise estatística as diferenças não foram significativas.

Tabela 15 - Distribuição dos pacientes (N,%) segundo o grupo e a utilização de outros fármacos.

Outros fármacos	Grupo				
	G	GA	C	CA	Total
Não	14(23,7)	16(27,1))	14(23,7)	15(25,4)	59
Sim	5(23,8)	7(33,3)	6(28,5)	3(14,3)	21
Total	19	23	20	18	80

p=0,75

Tabela 16 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e os outros fármacos utilizados previamente a inclusão.

Fármaco	G	GA	C	CA	Total
Captopril	1	2	1	0	4
Hidroclorotiazida	1	2	1	0	4
Metformina	0	1	3	0	4
Ácido acetil salicílico	1	1	1	0	3
Cimetidina	2	0	0	1	3
Enalapril	1	1	0	0	2
Ciclobenzaprina	0	0	1	1	2
Aspartato de magnésio	0	0	1	1	2
Sulfato ferroso	0	1	1	0	2
Furosemida	1	0	0	0	1
Mononitrato de isossorbida	1	0	0	0	1
Mononitrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina	0	1	0	0	1
Diclofenaco sódico	0	1	0	0	1
Omeprazol	0	0	1	0	1
Isoniazida, rifampicina, pirazinamida	1	0	0	0	1
Glibenclamida	1	0	0	0	1
Acetato de dexametasona, cloridrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina	0	0	1	0	1
Nifedipina	0	1	0	0	1
Total	10	11	11	3	35

4.12 – Queixa de queimor

A análise da tabela 17 permite verificar que a maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados apresentou queimor. Quando os dados foram submetidos à análise estatística as diferenças não foram significativas.

Tabela 17 - Distribuição dos pacientes (N,%) segundo o grupo e a presença do sintoma queimor no local avaliado.

Queimor	Grupo				
	G	GA	C	CA	Total
Não	2(10,5)	8(34,7)	7(35,0)	5(27,7)	22(27,5)
Sim	17(89,4)	15(65,2)	13(65,0)	13(72,2)	58(72,5)
Total	19	23	20	18	80

p=0,27

4.13 – Queixa de parestesia

A análise da tabela 18 permite verificar que a maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados apresentou parestesia. Quando os dados foram submetidos à análise estatística as diferenças não foram significativas.

Tabela 18 - Distribuição dos pacientes (N,%) segundo o grupo e a presença do sintoma parestesia.

Parestesia	Grupo				
	G	GA	C	CA	Total
Não	9(47,3)	9(39,1)	4(20,0)	6(33,3)	28(35,0)
Sim	10(52,6)	14(60,8)	16(80,0)	12(66,6)	52(65,0)
Total	19	23	20	18	80

p=0,32

4.14 – Outra dor associada

A análise da tabela 19 permite verificar que a maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados não apresentou outro tipo de dor associada. Quando os dados foram submetidos à análise estatística as diferenças não foram significativas.

Tabela 19 - Distribuição dos pacientes (N,%) segundo o grupo e a presença de queixa de outra dor associada.

Outra dor	Grupo				
	G	GA	C	CA	Total
Não	9(30)	8(26,6)	6(20)	8(26,6)	30
Sim	10(20,4)	15(30,6)	14(28,5)	10(20,4)	49
Total	19	23	20	18	79

p=0,73

O tipo de dor associada referido por maior número de pacientes estudados foi a dor em choque que é um sintoma freqüentemente referido pelos pacientes com dor neuropática.

Tabela 20 - Distribuição dos pacientes (N,%) segundo o grupo e o tipo de dor associada.

Dor associada	G	GA	C	CA	Total
Choque	5(21,7)	8(34,8)	5(21,7)	5(21,7)	23
Hiperestesia cutânea	2(25)	3(37,5)	2(25)	1(12,5)	8
Pontada	0	1(20)	1(20)	3(60)	5
Latejamento	0	1(50)	1(50)	0	2
Poliartralgia	1(50)	0	1(50)	0	2
Lombociatalgia	0	0	2(100)	0	2
Peso	1(100)	0	0	0	1
Alodinia	1(100)	0	0	0	1
Parestesia	1(100)	0	0	0	1
Artralgia	0	1(100)	0	0	1
Total	11	14	12	9	46

Tabela 21 - Distribuição dos pacientes segundo a localização da dor.

Localização da dor	G	GA	C	CA	Total
Pé esquerdo	6(20,7)	9(31,0)	7(24,1)	7(24,1)	29
Pé direito	6(25)	7(28)	5(20,8)	6(25)	24
Ulnar esquerdo	8(44,4)	4(22,2)	3(16,6)	3(16,6)	18
Membro superior direito	1(7,1)	4(28,5)	5(35,7)	4(28,6)	14
Mão direita	2(16,7)	3(25)	2(16,7)	5(41,6)	12
Ulnar direito	6(54,5)	1(9,1)	3(27,2)	1(9,1)	11
Mão esquerda	2(18,2)	3(27,2)	1(9,1)	5(45,40)	11
Membros inferiores	3(300)	2(20)	1(10)	4(40)	10
Membros superiores	3(33,3)	1(11,1)	2(22,2)	3(33,3)	9
Membro inferior direito	1(20)	1(20)	2(40)	1(20)	5
Membro inferior esquerdo	1(33,3)	0	1(33,3)	1(33,3)	3
Auricular esquerdo	1(50)	0	1(50)	0	2
Tornozelo esquerdo	0	0	2(100)	0	2
Tibial esquerdo	1(100)	0	0	0	1
Fibular esquerdo	1(100)	0	0	0	1
Orelha esquerda	0	1(100)	0	0	1
Tornozelo direito	0	0	1(100)	0	1
Total	42	36	36	40	154

Muitos pacientes referiram a dor em membro ou parte de membro, enquanto que outros referiram a dor relacionando-a ao território de inervação de determinado nervo. A região que os pacientes referiram maior frequência de localização da dor foi a região dos pés.

4.15 – Sensação de choque

A sensação de choque esteve presente em todos os grupos com incidência maior no grupo C. A maioria dos pacientes referiu a sensação de choque nos pés com incidência levemente maior no pé esquerdo.

Tabela 22 - Distribuição dos pacientes segundo a localização da sensação de choque.

	G	GA	C	CA	Total
Pé esquerdo	1(9,1)	5(45,5)	3(27,2)	2(18,1)	11
Pé direito	1(11,10)	4(44,4)	3(33,3)	1(11,1)	9
Ulnar esquerda	4(57,2)	1(14,2)	1(14,2)	1(14,2)	7
Mão esquerda	0	2(33,3)	1(16,7)	3(50)	6
Membro superior direito	1(20)	2(40)	2(40)	0	5
Ulnar direito	3(75)	0	1(25)	0	4
Membro superior esquerdo	1(25)	1(25)	1(25)	1(25)	4
Mão direita	0	2(67,7)	0	1(33,3)	3
Membros inferiores	1(33,3)	1(33,3)	0	1(33,3)	3
Membros superiores	0	1(50)	0	1(50)	2
Membro inferior esquerdo	0	0	1(50)	1(50)	2
Membro inferior direito	0	0	1(50)	1(50)	2
Total	12	19	14	13	58

4.16 – Alteração de sensibilidade

A análise da tabela 23 permite verificar que a maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados não teve alteração da sensibilidade. Porém quando os dados foram submetidos à análise estatística as diferenças não foram significativas.

Tabela 23 – Distribuição dos pacientes (N,%) segundo o grupo e o teste de sensibilidade.

Sensibilidade	Grupo				
	G	GA	C	CA	Total
Pior	8(42,1)	6(26,0)	4(20,0)	2(11,1)	20(25,0)
Igual	5(26,3)	12(52,1)	7(35,0)	9(50,0)	33(41,2)
Melhor	6(31,5)	5(21,7)	9(45,0)	7(38,8)	27(33,7)
Total	19	23	20	18	80

p=0,24

O grupo gabapentina foi o que teve maior número de pacientes com piora da sensibilidade, o grupo gabapentina associada a amitriptilina teve o maior número de pacientes com melhora de sensibilidade e o grupo carbamazepina teve o maior número de pacientes que não apresentou alteração de sensibilidade.

4.17 – Exames laboratoriais

A análise da tabela 24 permite verificar que de um total de 80 pacientes, 61 apresentavam exames laboratoriais dentro da normalidade no momento da inclusão e apenas 4 apresentaram alteração durante o estudo. As alterações encontradas foram: aumento de TGO e TGP na avaliação de 15 dias que se manteve alta até o final e anemia na última avaliação.

Tabela 24 - Pacientes com exames laboratoriais dentro dos limites da normalidade que apresentaram alterações durante o estudo.

Exames laboratoriais	Grupo				
	G	GA	C	CA	Total
Normais na inclusão	14(22,9)	16(26,2)	17(27,9)	14(22,9)	61
Alterados no final	0	1(25)	0	3(75)	4
Total	14	17	17	17	65

A análise da tabela 25 permite verificar que de um total de 80 pacientes, 21 apresentavam exames laboratoriais alterados no momento da inclusão e apenas 4 mantiveram-se alterados até o final do estudo. As alterações encontradas no início do estudo foram: 7 pacientes apresentavam anemia, 5 apresentavam hiperglicemia, 2 apresentavam leucocitose, 2 apresentavam plaquetopenia, 1 apresentava TGO aumentada, 1 apresentava TGP aumentada, 1 apresentava anemia hemolítica devido ao uso de dapsona, 1 apresentava eosinofilia e 1 apresentava hipercolesterolemia.

Tabela 25 - Pacientes com exames laboratoriais alterados na inclusão que se mantiveram alterados ou normalizaram durante o estudo.

Exames laboratoriais	Grupo				Total
	G	GA	C	CA	
Alterados na inclusão	5(23,8)	5(23,8)	6(28,6)	5(23,8)	21
Alterados no final	0	1(25)	0	3(75)	4
Normais no final	14(22,2)	16(25,4)	18(28,6)	15(23,8)	63
Total	19	22	24	23	88

4.18 – Necessidade de alteração da dose de gabapentina, carbamazepina e amitriptilina.

Tabela 26 - Distribuição dos grupos em relação ao aumento da dose inicial da gabapentina e da carbamazepina.

Tempo em dias	Grupo				
	G	GA	C	CA	Total
15	3(23)	6(46,1)	2(13,4)	2(13,4)	13
30	4(30,7)	3(23)	2(13,4)	4(30,7)	13
60	4(28,6)	5(35,7)	4(28,6)	1(7,1)	14
90	2(18,1)	2(18,1)	4(36,3)	3(27,3)	11
120	1(20)	0	1(20)	3(60)	5
Total	14	16	13	13	56

A análise da tabela 26 permite verificar que 2 pacientes em uso de gabapentina necessitaram dois aumentos de 50% da dose. Em um dos pacientes o primeiro aumento foi necessário com 30 dias e o segundo com 90 dias, atingindo a dose de 800mg. No outro doente o primeiro aumento foi necessário aos 15 dias e o segundo aos 60 dias, atingindo a dose de 800 mg.

Houve necessidade de aumentar 2 vezes a dose de carbamazepina em 3 pacientes. Em dois deles o primeiro aumento foi aos 15 dias e o segundo aos 90 dias, atingindo a dose de 400 mg. No outro doente o primeiro aumento foi aos 15 dias e o segundo aos 60 dias, atingindo a dose de 400 mg.

Houve necessidade de aumentar a dose de gabapentina e amitriptilina em 1 paciente do grupo gabapentina-amitriptilina. Houve necessidade de aumentar 2 vezes a dose aos 15 dias e aos 60 dias, atingindo a dose de 800mg de gabapentina e 50 mg de amitriptilina.

Necessitaram de aumento da dose 5 pacientes da associação carbamazepina e amitriptilina. Um paciente necessitou de aumento aos 15 e 90

dias atingindo a dose de 400 mg carbamazepina e 50 mg de amitriptilina; em outro o aumento foi aos 30 e 120 dias atingindo a dose de 400 mg de carbamazepina e 50 mg de amitriptilina, no terceiro o aumento de dose foi aos 30, 60 e 90 dias atingindo a dose de 1000 mg de carbamazepina e 50 mg de amitriptilina, no quarto o aumento de dose foi aos 15 e 120 dias atingindo a dose de 400 mg de carbamazepina e 62,5 mg de amitriptilina enquanto que no quinto o aumento de dose foi aos 30 e 120 dias atingindo a dose de 400 mg carbamazepina e 50 mg de amitriptilina.

Aos 30 dias de tratamento houve necessidade de redução da dose de carbamazepina para 100 mg em 1 doente do grupo medicado apenas com a carbamazepina. Em 1 paciente do grupo carbamazepina-amitriptilina foi reduzida a dose da carbamazepina e da amitriptilina para 100 mg e 12,5 mg aos 90 dias. Em um paciente do grupo gabapentina foi necessária a redução da dose de gabapentina em 50% aos 15 dias de tratamento e depois foi necessário aumentar em 50% aos 60 dias. A diminuição da dose desses fármacos foi devida à sonolência importante.

5 – DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença endêmica em algumas regiões do país, fazendo do Brasil o segundo país com maior incidência da doença no mundo, após a Índia (Stump et al., 2004; Agrawal et al., 2005). O Estado de Mato Grosso; local aonde foi realizado este estudo é considerado uma região hiperendêmica, com elevado número de portadores da hanseníase, doença com evolução insidiosa que além de produzir sério estigma ao paciente, cursa com dor, muitas vezes intensa e incapacitante.

Os avanços na terapêutica da hanseníase e a implementação de novas estratégias na condução dos programas de controle reduziram drasticamente sua prevalência no mundo todo, entretanto o comprometimento da função neural continua a ser um problema que requer atenção e cuidados, com o objetivo de evitar ou minimizar a sua progressão, bem como para prevenir as seqüelas, as deficiências sensitivas ou sensitivo-motoras, as incapacidades e as deformidades que podem resultar desse comprometimento neural (Waters e Jacobs, 1996; Stump et al., 2004; Agrawal et al., 2005).

As manifestações clínicas da hanseníase são muito variáveis e estão relacionadas com o grau de imunidade do paciente frente ao *M. leprae* (Opromolla, 2000a). O tratamento da doença é difícil devido às características de imunidade do paciente e pode evoluir para a cura ou para o agravamento apesar do tratamento. Devido ao longo período de tratamento e aos eventos adversos dos fármacos utilizados, um elevado número dos doentes não adere ao tratamento ou o faz de maneira errática, o que produz piora da evolução da doença com agravamento da incapacidade e da dor.

O quadro doloroso da hanseníase é principalmente de característica neuropática, de controle difícil e o tratamento apresenta resultados nem sempre satisfatórios, sendo poucos os fármacos com indicação e utilidade no seu controle, embora nenhum deles seja específico para a dor neuropática e muito menos para a dor neuropática devida à hanseníase (Agrawal et al., 2005). Deve ser salientada

a importância em tratar a dor neuropática nos hansenianos, que parece ser muito mais comum do que têm sido clinicamente observado e não é controlada de modo adequado com os analgésicos geralmente empregados no tratamento das reações (Croft, 2004).

Apesar da grande quantidade de pessoas que são afetadas pela dor neuropática e do intenso grau de sofrimento, não existe um consenso em relação a melhor maneira para o seu tratamento. Nenhuma classe de fármaco tem comprovado ser eficiente para todos os pacientes com dor neuropática de uma determinada etiologia. Fármaco efetivo para pacientes específicos é ainda mais complicado pelo fato de que um sintoma doloroso próprio pode ser produzido por diferentes mecanismos e um mecanismo pode se manifestar com muitos sintomas diferentes (Lukats et al., 2000).

Como o controle da dor neuropática do paciente com hanseníase é difícil, e a dor além do sofrimento que causa é importante fator limitante para o paciente, e devido à escassez de medicações que tem indicação no controle desse tipo de dor, e ainda devido aos eventos adversos relacionados à dose muitas vezes elevada e à longa duração do tratamento, tem sido preocupação da autora pesquisar alternativas que permitam diminuir a dor do paciente com hanseníase e reduzir os eventos adversos devidos à terapêutica, proporcionando assim melhor qualidade de vida para esses doentes (Pelloso et al., 2002; Grimaud e Vallat, 2003; Stump et al., 2004).

Os fármacos habitualmente usados no controle da dor neuropática na hanseníase são disponibilizados pelos serviços de saúde pública, porque a doença é um grave problema de saúde pública e como a doença é mais prevalente na população de menor poder aquisitivo, fator este que infelizmente dificulta ou mesmo impede a compra dos fármacos pelos doentes devido ao elevado preço dos mesmos ou à baixa renda dos pacientes (Nations et al., 1998; Nations e Barohn, 2002).

Os fármacos geralmente disponíveis nos serviços ambulatoriais para o controle da dor dos pacientes portadores de hanseníase são a prednisona, a talidomida, a carbamazepina e a amitriptilina, que embora relativamente baratos são relativamente eficazes no controle dos episódios dolorosos do paciente com hanseníase, porém se usados por períodos mais longos podem causar eventos adversos importantes ou mesmo deletérios, o que afeta o paciente e dificulta ou mesmo inviabiliza o tratamento (Opromolla, 2000a).

Os eventos adversos mais comuns estão relacionados à dose elevada e ao prolongado tempo de tratamento com a prednisona e os mais referidos são a osteoporose, o ganho de peso, o desenvolvimento de edema tipo cunshingóide, o aparecimento de estrias e de acne, o aumento da pressão arterial em doentes hipertensos agravando e tornando difícil o controle da hipertensão arterial sistêmica, e o aumento da glicemia em diabéticos, entre outros. Outros eventos adversos estão relacionados à dose elevada e ao prolongado tempo de tratamento com a amitriptilina e a carbamazepina (Silva, 1998; Lukats et al., 2000; Marquez, 2005).

Em sua vivência ao tratar dos pacientes com hanseníase, portadores de dor neuropática a autora estudou a gabapentina, medicamento da classe dos anticonvulsivantes, que apresenta resultados animadores no controle da dor neuropática e que apresenta efeitos adversos relativamente discretos caracterizados principalmente por sonolência e tontura e com discreta interação medicamentosa (Pelloso et al., 2002).

A dose do anticonvulsivante carbamazepina e do antidepressivo amitriptilina usada neste estudo foi definida a partir das doses usadas rotineiramente no Ambulatório de Controle da Dor do Instituto de Especialidades de Mato Grosso, enquanto que a dose da gabapentina foi determinada em pesquisa anterior da autora (Pelloso et al., 2002). O escopo ao determinar a dose

inicial e os eventuais aumentos, foi de usar as menores doses que permitissem controlar a dor e diminuir a dose de prednisona, com o objetivo de ter uma melhora da qualidade de vida com menos dor e poucos e discretos eventos adversos, o que foi obtido como mostram os resultados do estudo.

O período escolhido para o estudo dos doentes foi de 4 meses, período relativamente curto diante da história natural da doença, porém maior que o dos demais autores que se interessam pelo assunto, que tem feito o acompanhamento do tratamento durante período de apenas 8 semanas (Dworkin, 2003).

Neste estudo a proposta foi comparar a eficácia da gabapentina como fármaco único e associado a amitriptilina com a carbamazepina e com a associação de carbamazepina e amitriptilina no controle da dor neuropática do paciente com hanseníase, considerando como variáveis a intensidade da dor, os eventos adversos relacionados ao tratamento, o consumo da prednisona e da talidomida que são fármacos habitualmente usados nesses pacientes para o controle da dor e dos quadros reacionais e a necessidade da realização da neurolise.

A escolha da população do estudo, com doentes de ambos os sexos e com idade acima de 17 anos, teve o objetivo de estudar apenas os pacientes adultos, excluindo as crianças e adolescentes, embora seja bem aceito pelos pesquisadores que a doença acomete a população de modo independente da idade e sexo, inclusive as crianças, o que piora a endemicidade. De modo semelhante ao descrito por Fernandez-Dominguez et al. (1999) os resultados deste estudo mostram que a maioria dos pacientes acometidos com neuropatia é do sexo masculino, na faixa etária entre 19 e 65 anos, em idade ativa de trabalho e a característica mais freqüente do padrão neuropático foi a mononeuropatia múltipla.

Os resultados expressos na tabela 5 permitem verificar que o valor médio de intensidade de dor foi semelhante em todos os grupos no momento da inclusão e no momento de encerramento do estudo, e que a diminuição foi semelhante em todos os grupos, não havendo superioridade de nenhum dos esquemas terapêuticos sobre o outro, portanto a carbamazepina isolada ou associada a amitriptilina e a gabapentina isolada ou associada a amitriptilina foram igualmente eficientes na redução da dor que os pacientes apresentavam no momento de inclusão no estudo. Porém a tabela 4 permite verificar que a duração da dor, em dias, foi maior no grupo medicado com a gabapentina isolada, foi menor e igual nos grupos medicados com a carbamazepina e com a gabapentina associada a amitriptilina e teve uma duração intermediária no grupo medicado com a carbamazepina associada a amitriptilina, embora a diferença não tenha sido significativa pela análise estatística.

Estes resultados causam certa surpresa uma vez que a gabapentina, a carbamazepina e a amitriptilina são fármacos reconhecidos pelos pesquisadores como eficazes no controle da dor neuropática de etiologia variada (Lukats et al., 2000; Marquez, 2005), sendo, portanto lícito esperar que fossem também eficientes no controle da dor neuropática da hanseníase, mesmo em doses baixas como as que foram usadas especialmente para a gabapentina. Causa espécie, no entanto a eficácia semelhante da associação dos anticonvulsivantes gabapentina e carbamazepina com o antidepressivo amitriptilina, quando o que se previa era melhor resposta no controle da dor e provável diminuição da dose diária da gabapentina e da carbamazepina pela adição da amitriptilina, diminuindo assim os eventos adversos, fato que não ocorreu, pois as doses dos fármacos anticonvulsivantes não puderam ser diminuídas e os eventos adversos relatados não foram menos intensos ou prevalentes nos grupos que receberam a amitriptilina quando comparados com os que não a receberam.

Um fator que deve ser levado em consideração já que não houve diferença entre os grupos, é o preço da medicação, embora a prednisona e a

talidomida sejam distribuídas gratuitamente nos postos de saúde, o mesmo não ocorre com as medicações para o tratamento da dor neuropática, tornando muitas vezes o acesso a estas medicações inviável. Um aspecto a ser analisado, é se não seria mais compensador controlar a reação reversa com o uso da prednisona, fármaco indicado para o controle da dor nociceptiva da hanseníase (Grimaud e Vallat, 2003), mesmo considerando todos os seus efeitos indesejáveis (Silva, 1998), e deixar o uso de outros fármacos analgésicos como os antidepressivos e os anticonvulsivantes para controlar a dor dos pacientes que dificilmente conseguem reduzir a dose de prednisona e que apresentam sintomatologia de dor neuropática, uma vez que a dor na hanseníase pode ser nociceptiva devido à inflamação tecidual, o que freqüentemente ocorre durante episódios de ativação imune, a reação reversa e eritema nodoso lepromatoso; ou neuropática devido ao dano ou à disfunção do sistema nervoso (Stump et al., 2004). A dor nociceptiva é devida à ativação de nociceptores periféricos nas fibras A-delta e C, secundária à lesão tecidual nervosa, durante a reação reversa e de eritema nodoso lepromatoso. Há uma liberação de bradicinina, serotonina, substância P, histamina e prostaglandina, o que facilita a transmissão de impulsos dolorosos da periferia para a medula (Lukats et al., 2000; Nations e Barohn, 2002; Croft, 2004; Stump et al., 2004).

Houve necessidade do uso da prednisona pela maioria dos pacientes dos 4 grupos, porém o número de pacientes que usou o fármaco não foi diferente sob o ponto de vista estatístico entre os grupos, embora a maioria de pacientes que necessitaram de prednisona foram os tratados apenas com a carbamazepina. Durante o período de tratamento ocorreu significativa diminuição do consumo de prednisona em todos os grupos, porém não houve diferença significativa entre os grupos, mostrando que a gabapentina e a carbamazepina tanto isoladas como associadas a amitriptilina foram eficazes em diminuir a dose de prednisona usada no controle da dor da reação hansênica, embora os pacientes do grupo medicado com gabapentina associada a amitriptilina tenham

tido a partir do 60º dia um consumo de prednisona maior do que o dos outros grupos.

A diminuição do consumo de prednisona é resultado importante do estudo, pois muitos doentes com hanseníase e dor neuropática são encaminhados para a Equipe de Controle da Dor com o objetivo de receber tratamento anti-álgico especializado para reduzir a dor e o consumo do corticosteróide, que por seus eventos adversos pode agravar outras doenças de base desses pacientes como a HAS, a DM, a catarata, a osteoporose, entre outras (Silva, 1998), uma vez que um elevado número de idosos foi incluído no estudo.

Embora a maioria dos pacientes dos 4 grupos estudados não tenha apresentado doenças associadas, as doenças associadas mais freqüentes foram a HAS e a DM (tabela 13), provavelmente devido a idade dos pacientes, sendo sabido que a HAS mais prevalente nos pacientes idosos. Outro fato que pode ser aventado para explicar o elevado número de doentes hipertensos no estudo é que devido ao aumento da pressão arterial causado pela prednisona os especialistas que tratam dos doentes hansenícos os encaminham para os especialistas em terapêutica da dor, pois o uso de outros fármacos permite a redução da dose de prednisona facilitando assim o melhor controle dos níveis da pressão arterial do sangue.

A tabela 16 mostra que os principais fármacos utilizados pelos pacientes previamente a inclusão no estudo foram os anti-hipertensivos e fármacos usados para o controle da DM e de gastrite, doenças que podem ser agravadas pelo uso continuado das altas doses de corticosteróide.

Outro aspecto que merece ser destacado é que não houve diferença entre o peso inicial e final dos pacientes, mesmo com a diminuição da dose da prednisona e o uso da amitriptilina em 2 dos grupos, uma vez que é conhecido pela comunidade científica que um dos eventos adversos mais freqüentes deste

antidepressivo é o aumento do apetite e o ganho de peso (Lukats et al., 2000; Marquez, 2005), fato não detectado neste estudo talvez pela dose relativamente pequena que foi utilizada.

Na maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados não houve necessidade do uso da talidomida, e, embora as diferenças estatísticas entre o número de doentes que necessitaram de talidomida não tenha sido significativa, os pacientes que mais necessitaram usar o fármaco foram os que foram tratados apenas com a carbamazepina, mostrando que os anticonvulsivantes gabapentina e carbamazepina isolados ou associados ao antidepressivo tricíclico amitriptilina são eficazes para o controle da dor neuropática da maioria dos doentes hansenianos.

Embora a maioria dos pacientes dos 4 grupos não tenha apresentado eventos adversos relacionados aos fármacos estudados eles estiveram presentes e os eventos adversos mais relatados pelos pacientes foram, a sonolência, a sensação de boca seca, a diminuição da força muscular, a tontura e a epigastralgia e foram mais prevalentes no grupo que recebeu a gabapentina associada a amitriptilina. A soma dos eventos adversos relatados pelos doentes estudados mostra incidência maior no grupo que foi medicado com a gabapentina associada a amitriptilina e menor e igual nos pacientes que receberam a carbamazepina isolada ou associada a amitriptilina. Este resultado chama a atenção especialmente porque tanto tontura como sonolência são eventos adversos dos 3 fármacos estudados (Marquez, 2005) e não existe motivo aparente para a maior incidência no grupo gabapentina/amitriptilina.

Importante destacar que apesar do período de controle ter sido de 4 meses e a dose dos fármacos estudados ter sido aumentada em vários pacientes houve a necessidade de diminuir a dose em apenas 2 dos 80 doentes que completaram o período de estudo devido ao evento colateral sonolência da carbamazepina e da amitriptilina.

Embora não tenha sido identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos efeitos adversos, deve ser escolhida a medicação individualizada para cada paciente, levando em conta doenças de base associadas, medicações em uso, evitando desta maneira interações medicamentosas e sobreposição de efeitos colaterais.

A maioria dos pacientes dos 4 grupos do estudo não necessitou ser submetido a neurolise. A neurolise é indicada quando ocorre compressão dos nervos devido ao edema causado pela inflamação dos nervos (Duerksen, 2004). Embora a maior incidência de neurolise tenha ocorrido nos doentes do grupo que recebeu a carbamazepina e amitriptilina, não parece ter havido relação clara entre a terapêutica analgésica utilizada e a necessidade de neurolise, pois quando os dados foram submetidos à análise estatística as diferenças não se mostraram significativas.

Os outros fármacos além daqueles indicados para o controle da dor do doente hanseníaco usados pelos pacientes durante o estudo eram medicamentos de uso dos doentes antes da inclusão no estudo. Embora entre os eventos adversos da prednisona esteja a irritação gástrica, não foi necessário durante o estudo a introdução de fármacos para tratar esse evento adverso.

A principal queixa de dor do paciente com hanseníase é o queimor, a parestesia e o choque; dores de característica neuropática, sendo que os principais locais acometidos são os nervos ulnar, mediano, auricular, fibular, tibial posterior e sural. Estes são os nervos examinados pelo fisioterapeuta na avaliação do paciente, também são os nervos em que é realizada a cirurgia de neurolise ou de descompressão, pois esses nervos quando estão em processo de inflamação ou reação aumentam de volume e tocam o osso, principalmente o ulnar, o fibular e tibial posterior com piora da dor e diminuição da sensibilidade. De modo semelhante ao descrito por Fernandez-Dominguez et al. (1999) e Stump et al.

(2004) os resultados deste estudo mostram que o nervo mais comumente acometido com neuropatia na hanseníase é o ulnar.

A maioria dos pacientes dos 4 grupos estudados apresentou queimor e o grupo em que houve maior número de pacientes que referiu o sintoma foi o daqueles tratados apenas com a gabapentina, enquanto que a parestesia foi referida pela maioria dos pacientes dos 4 grupos de estudo, porém quando os dados foram submetidos à análise estatística as diferenças não se mostraram significativas. No grupo que recebeu a gabapentina associada a amitriptilina houve a maior incidência de parestesia. Estes sintomas são freqüentes em pacientes portadores de dor neuropática originada no sistema nervoso periférico como é o caso da hanseníase (Nascimento, 2005)

Embora a maior parte dos pacientes dos 4 grupos estudados não tenha apresentado outro tipo de dor associada, a dor associada referida pela maioria dos pacientes foi a dor em choque que é um sintoma freqüentemente referido pelos doentes com dor neuropática. A região em que os pacientes referiram maior freqüência de localização da dor foi a região dos pés. A sensação de choque esteve presente em todos os grupos com incidência maior no grupo medicado com a carbamazepina. A maioria dos pacientes referiu a sensação de choque nos pés com incidência levemente maior no pé esquerdo. A sensação de choque elétrico é sintoma freqüentes em pacientes portadores de dor neuropática originada no sistema nervoso periférico como é dor da hanseníase (Nascimento, 2005)

A maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados não teve alteração da sensibilidade. O grupo que recebeu apenas a gabapentina foi o que teve maior número de pacientes com piora da sensibilidade, o grupo gabapentina associada a amitriptilina teve o maior numero de pacientes com melhora de sensibilidade e o grupo carbamazepina teve o maior numero de pacientes que não apresentou alteração de sensibilidade. A pesquisa de sensibilidade com

estesiômetro foi realizada para avaliar a integridade dos troncos nervosos e das finas terminações nervosas que se encontram sob a pele, pois sem ela o paciente perde a capacidade normal de perceber as sensações de pressão, tato, calor, frio e dor, sendo a importância e utilidade deste método muito grande pois o mesmo permite identificar a neuropatia periférica em pacientes nos quais o estudo eletrofisiológico apresenta padrões normais (Kaplan e Gelber, 1985).

A maioria dos pacientes dos 4 grupos não apresentou eritema nodoso, cuja incidência foi menor nos pacientes que receberam a carbamazepina associada a amitriptilina.

A maioria dos doentes incluídos no estudo apresentava exames laboratoriais dentro dos limites da normalidade no momento da inclusão e apenas 4 apresentaram alteração durante o estudo. As alterações encontradas foram: aumento de TGO e TGP na avaliação de 15 dias que se manteve alta até o final e anemia na última avaliação. Entre os que apresentavam exames laboratoriais alterados no momento da inclusão apenas em 4 pacientes os exames se mantiveram alterados até o final do estudo. As alterações encontradas no início do estudo foram: 7 pacientes apresentavam anemia, 5 apresentavam hiperglicemia, 2 apresentavam leucocitose, 2 apresentavam plaquetopenia, 1 apresentava TGO aumentada, 1 apresentava TGP aumentada, 1 apresentava anemia hemolítica devido ao uso de dapsona, 1 apresentava eosinofilia e 1 apresentava hipercolesterolemia. Os exames alterados no início e as alterações que ocorreram durante o período do estudo não foram de grandeza e gravidade suficiente para obrigar a não inclusão ou a exclusão dos pacientes, e não agravaram as doenças de base dos mesmos.

Embora a gabapentina e a carbamazepina isoladas ou associadas a amitriptilina tenham nas doses e no período de avaliação deste estudo se mostrado igualmente eficazes no controle da dor neuropática dos doentes hansênicos, não tenham apresentado diferença estatística no controle da sensação de queimor, de parestesia e de choque e tenham reduzido de modo

semelhante à necessidade do uso da prednisona, deve ser destacado que o grupo que recebeu a gabapentina isolada foi o que teve maior número de pacientes com piora da sensibilidade e o grupo que recebeu a gabapentina associada a amitriptilina foi o que apresentou maior soma dos eventos adversos durante o estudo e teve a maior prevalência dos eventos adversos mais relatados pelos pacientes que foram a sonolência, a sensação de boca seca, a diminuição da força muscular, a tontura e a epigastralgia, permitindo sugerir que estes dados, bem como o preço dos fármacos devem ser considerados no momento da escolha da terapêutica para controlar a dor neuropática do paciente hanseniano.

Não obstante os resultados deste estudo tenham mostrado eficácia semelhante entre a gabapentina e a carbamazepina associadas ou não a amitriptilina no controle da dor neuropática do doente hanseniano, são necessários outros estudos com doses e períodos de avaliação diferentes para poder melhor interpretar os dados deste estudo. Por outro lado outros estudos devem ser feitos comparando os efeitos dos anticonvulsivantes estudados com novos fármacos anticonvulsivantes indicados na dor neuropática como a pregabalina.

6 – CONCLUSÕES

Nas condições em que foi realizado este estudo, a análise dos resultados permite as seguintes conclusões:

1 – Houve significativa diminuição dos escores de dor com o tempo, porém não houve diferença significativa entre os grupos.

2 – Houve significativa diminuição do consumo de prednisona com o tempo medido em dias, porém não houve diferença significativa entre os grupos.

3 - A maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados apresentou sensação de queimor, porém não houve diferença significativa entre os grupos.

4 - A maioria dos pacientes dos quatro grupos estudados apresentou parestesia, porém não houve diferença significativa entre os grupos.

5 - A minoria dos pacientes dos quatro grupos estudados apresentou piora da sensibilidade e a maioria não teve alteração da sensibilidade, porém não houve diferença significativa entre os grupos.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agrawal A, Pandit L, Dalal M, Shetty JP. Neurological manifestations of Hansen's disease and their management. **Clin Neurol Neurosurg** 2005;107:445-54.

Backonja MM. Defining neuropathic pain. **Anesth Analg** 2003;97:785-90.

Bennett GJ. Neuropathic pain: a crisis of definition? **Anesth Analg** 2003;97:619-20.

Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. **Br Med Bull** 1991;47:644-66.

Chan YH. Repeated measurement analysis. **Singapore Med J** 2004;45:354-68.

Cochran WG. Some methods for strengthening the common X2 test. **Biometrics** 1954;10:417-51.

Croft R. Neuropathic pain in leprosy. **Int J Lepr Other Mycobact Dis** 2004;72:134-8.

Duerksen F. A hanseníase e a neuropatia através da perspectiva de um cirurgião. **Hansen Int** 2004;29:46-50.

Dworkin RH. Advances in neuropathic pain. **Arch Neurol** 2003;60:1524-34.

Fernandez-Domingues AP, Estrada R, Galarraga J. Neuropathy of leprosy: characteristics of cases in 1962-1995. **Rev Neurol** 1999;28:232-6.

Grimaud J, Vallat JM. Neurological manifestations of leprosy. **Rev Neurol (Paris)** 2003;159:979-95.

Kaplan M, Gelber RH. Evaluation of testing modalities for peripheral neuropathy in lepromatous Hansen's disease. **Phys Ther** 1985;65:1662-5.

Lukats IWT, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsivants for neuropathic pain syndromes-mechanisms of action and place in therapy. **Drugs** 2000;5:1029-50.

Marquez JO. **Anticonvulsivantes no tratamento das dores neuropáticas**. In: Teixeira MJ. Dor contexto interdisciplinar. Curitiba: Editora Maio; 2003, p. 641-4.

Marquez JO. **Tratamento farmacológico**. In: Drummond JP, Marquez JO. Dor neuropática. Fisiopatologia, clínica e terapêutica. Curitiba: Editora Evidence; 2005, p.105-24.

Merksley H, Lindblom U, Mumford JM, Nathan PW. **Pain terms**. In: Merksley H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press; 1994, p. 207-13.

Matthes SJ, McCoy C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. **Clin Ther** 2003;25: 342-92.

Monks R. **Psychotropic drugs**. In: Bonica JJ. The management of pain. Philadelphia: Lea&Febiger; 1990, p.1676-89.

Nascimento OJM. **Polineuropatias dolorosas**. In: Drummond JP, Marquez JO. Dor neuropática. Fisiopatologia, clínica e terapêutica. Curitiba: Editora Evidence; 2005, p. 159-70.

Nations SP, Barohn RJ. Peripheral Neuropathy Due to Leprosy. **Curr Treat Options Neurol** 2002;4:189-96.

Nations SP, Katz JS, Lyde CB, Barohn RJ. Leprous neuropathy: an American perspective. **Semin Neurol** 1998;18:113-24.

Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. Review article. **Acta Neurol Scand** 2000;101:359-71.

Nurmiko TJ. **Anticonvulsants and antiarrhythmics**. In: Jensen TS, Wilson PR, Rice ASC. Chronic pain. London: Oxford University Press; 2003, p. 251-60.

Opromolla DVA. **Aspectos microbiológicos do *Mycobacterium leprae***. In: Opromolla DVA. Noções de Hansenologia. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000a, p. 13.

Opromolla DVA. **Classificação**. In: Opromolla DVA. Noções de Hansenologia. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000b, p. 48.

Page CP, Curtis MJ, Sutter MC, Walker MJA, Hoffman BB. **Farmacologia Integrada**. In: Page CP. As Drogas e o Sistema Nervoso. São Paulo: Editora Manole; 1999, p.109-10.

Pelloso LRC, Posso IP, Almeida DLD, Allet MA. **Use of gabapentin in the control of neuritis in Hansen's patients**. 10th World Congress on Pain. San Diego. Seattle: IASP Press; 2002, p. 299.

Perri AJ, Hsu H. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. Review. **Dermatol Online J** 2003;9:5.

Ridley DS; Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. **Int J Leprosy** 1966;34:255-71.

Rowbothan MC. **Treatment of Neuropathic Pain: Perspective on Current Options**. In: Pain 2005. An Updated Review. Refresher Course Syllabus. Seattle: IASP Press; 2005, p 107-119.

Siegel S, Castellan Jr NJ. **Nonparametric statistics**. New York: McGraw-Hill; 1988, 399 p.

Silva P. **Corticosteróides**. In: Silva P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Editora Rio Guanabara-Koogan; 1998, p.760-75.

Sindrup SH. **Antidepressants and chronic pain**. In: Jensen TS, Wilson PR, Rice ASC. Chronic pain. London: Oxford University Press; 2003, p. 239-49.

Sociedade Brasileira de Hansenologia, Academia Brasileira de Neurologia e Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. **Hanseníase: episódios reacionais**. In: Associação Médica Brasileira, Conselho federal de Medicina. Projeto diretrizes. Brasília: Conselho Federal de Medicina, São Paulo: Associação Médica Brasileira; 2005. v.3, p.161-79.

Stump PR, Baccarelli R, Marciano LH, Lauris JR, Teixeira MJ, Ura S, Virmond MC. Neuropathic pain in leprosy patients. **Int J Lepr Other Mycobact Dis** 2004;72:134-8

Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DF, Brown JP, Dooley DJ, Boden P, Singh L. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. **Epilepsy Res** 1998;29:233-49.

Talhari S, Neves RG, Oliveira SG. **Manifestações nervosas e diagnóstico diferencial**. In: Talhari S, Neves RG. Hanseníase. Manaus: Gráfica Tropical; 1997a, p.41-61.

Talhari S, Neves RG, Oliveira SG. **Tratamento**. In: Talhari S, Neves RG. Hanseníase. Manaus: Gráfica Tropical; 1997b, p.113-26.

Virmond M, Marciano LHSC, Almeida SN. Resultados de neurólise de nervo ulnar em neurite hansênica. **Hansen Int** 1994;19:5-9.

Waters MF, Jacobs JM. Leprous neuropathies. **Baillieres Clin Neurol** 1996;5:171-97.

Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SKI . Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side- effects. **Br J Dermatol** 2005;153:254-73.

ANEXOS

ANEXO – 1

Consentimento informado

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Durante o tratamento da hanseníase pode ocorrer dor de intensidade variável que, muitas vezes, pode ser muito forte. Para tratar essa dor, que acontece pela ação da doença nos nervos, têm sido usados vários medicamentos e o resultado, quem nem sempre é bom, pode variar de um doente para outro. A associação de dois ou mais medicamentos pode diminuir a dor e produzir menores reações. Para melhor tratar essa dor, estamos estudando um medicamento chamado Gabapentina ou Neurontin que é muito usado para tratar dor causada por inflamação dos nervos, como é o caso da dor da hanseníase. Esse medicamento pode ser usado sozinho ou associado a outros como a Carbamazepina e a Amitriptilina, já usados para tratar a dor da hanseníase.

Você e os demais pacientes, serão divididos em grupos e a escolha dos medicamentos será feita ao acaso, isto é, você pode ser tratado com qualquer uma destas medicações (Gabapentina ou Neurontin, Amitriptilina e Carbamazepina), em conjunto ou não.

As reações a esses medicamentos são pouco importantes, como sonolência, tonturas, mal estar e diminuem ou desaparecem com a continuação do tratamento.

Você está sendo convidado(a) para fazer parte deste estudo, e se concordar, você permitirá que sejam utilizados esses medicamentos para o tratamento destas crises, por um período de um ano.

Todos os dados pessoais e resultados obtidos não serão revelados e somente pessoas autorizadas por este Projeto de Pesquisa terão conhecimento.

Como paciente você pode se recusar em participar, ou retirar seu consentimento em qualquer momento da pesquisa, sem prejuízo ao seu atendimento médico nesta instituição.

Declaro ter explicado em detalhes o Projeto da Pesquisa descrito acima, inclusive os riscos inerentes ao mesmo, ao

Sr.:-----

Cuiabá, ----- de ----- de -----

Dr. (a)----- CRM:-----

Declaro ter entendido as explicações sobre o estudo “Efeito de Anticonvulsivantes e Antidepressivos no controle das neurites em pacientes com hanseníase”. Concordo livremente em participar deste estudo, podendo desistir em qualquer momento, sem prejuízo em meu atendimento médico.

Assinatura ou Impressão dactiloscópica do paciente maior de idade ou responsável legal, nº da carteira de identidade-----

Obs: Documento em duas vias: uma para o Paciente estudado e outra para o Pesquisador responsável.

ANEXO – 2

Padrão da Organização Mundial da Saúde para avaliar motricidade, sensibilidade e grau de incapacidade.

GOVERNO DO ESTADO DE MATO GROSSO SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE COORD. TÉCNICA/DIVISÃO DE PROGRAMAS E PROJETOS EM SAÚDE														
AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA EM HANSENÍASE														
Nome: _____				Sexo: ☐ Masc. ☐ Fem.				Nº do Pront. _____						
Forma Clínica: _____				Ocupação: _____				Data: ____/____/____						
DATA					QUEIXAS									
1º	____/____/____													
2º	____/____/____													
3º	____/____/____													
4º	____/____/____													
5º	____/____/____													
DIREITO					AVALIAÇÃO					ESQUERDO				
1º	2º	3º	4º	5º	FACE					1º	2º	3º	4º	5º
					Condições de septo nasal									
					Sensibilidade corneana									
					Força muscular (lagofalmo)									
					Acuidade visual									
					MÃOS									
					Nervo ulnar (palpação)									
					Abdução do 2º dedo (força muscular)									
					Abdução do 5º dedo (força muscular)									
					Posição intrínseca do 5º dedo (força muscular)									
					Nervo mediano (palpação)									
					Abdução do polegar (força muscular)									
					Nervo radial (palpação)									
					Extensores do punho (força muscular)									
					Mobilidade articular									
					PÉ									
					Nervo fibular (palpação)									
					Extensão do hálux (força muscular)									
					Extensão dos artelhos (força muscular)									
					Dorsiflexão (força muscular)									
					Eversão (força muscular)									
					N. Tibial Posterior (palpação)									
					Mobilidade articular									
PALPAÇÃO DE NERVOS				FORÇA MUSCULAR		SENSIBILIDADE CORNEANA		ACUIDADE VISUAL		CONDIÇÕES DO SEPTO NASAL		MOBILIDADE ARTICULAR		
N = Normal		NO = Nódulo		N = Normal		N = Normal		N = Normal		N = Normal		N = Normal		
E = Espessado		D = Dor		D = Diminuído		A = Ausente		D = Diminuída		A = Alterado		M = Móvel		
F = Fibrosado		T = Tinel		P = Paralisia								R = Rígida		
GRAU DE INCAPACIDADE - O.M.S.														
GRAUS	SINAIS E/OU SINT.		D	E	SINAIS E/OU SINT.		D	E	SINAIS E/OU SINT.		D	E		
0	Nenhum problema com os olhos devido a hanseníase				Nenhum problema com as mãos devido a hanseníase				Nenhum problema com os pés devido a hanseníase				Comprometimento da Laringe (Sim) (Não)	
1	Diminuição ou perda da sensibilidade				Diminuição ou perda da sensibilidade				Diminuição ou perda da sensibilidade				Desvio da Nariz (Sim) (Não) Paralisia Facial (Sim) (Não) Início Grau Max.	
2	Lagofalmo e/ou estrópio				Lesões tróficas e/ou lesões traumáticas				Lesões tróficas e/ou lesões traumáticas				Final Grau Max.	
	Triquise				Garras				Garras					
	Opacidade corneana central				Reabsorção				Reabsorção					
	Acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6 m.				Mão caída				Pé caído Contratura do Tornozelo					

INSPEÇÃO				
Reabsorção /////	Calo △	Lesão Fechada (.....mm xmm) ⊗	Lesão Aberta (.....mm xmm) ○	Fissura (((
SENSIBILIDADE				
DIREITA	ESQUERDA	DIREITA	ESQUERDA	DATA
				1° _/_/_
				2° _/_/_
				3° _/_/_
				4° _/_/_
				5° _/_/_

Nº de Ordem	Tratamento	1° _/_/_	2° _/_/_	3° _/_/_	4° _/_/_	5° _/_/_
1	Orientações sobre auto-cuidados					
2	Hidratação e lubrificação					
3	Exercícios					
4	Retirada de Cílios					
5	Colírio					
6	Pomada					
7	Curativos					
8	Talas Gessadas					
9	Modificação de Calçados					
10	Encaminhamento					
Assinatura do Avaliador						

OBSERVAÇÕES:

ANEXO – 3

Ficha de Atendimento

Ficha de Atendimento

Nome:	Nº do prontuário:
Endereço:	
Fone:	
Sexo:	Profissão:
Em tratamento/dose:	
Data da alta do tratamento:	
Peso:	Altura:

Data			
Tipo de hanseníase			
Dose de prednisona			
Dose de talidomida			
EAV			
Exames laboratoriais			
PI			
Neurolise			
Fisioterapia			
Efeitos colaterais			
Patologias associadas			
Outras medicações			

ANEXO – 4

Dados dos pacientes anotados na ficha de atendimento.

Tabela A1 - Distribuição dos pacientes nos quatro grupos.

Grupo G	Grupo GA	Grupo C	Grupo CA
Pacientes	Pacientes	Pacientes	Pacientes
2	1	7	4
6	3	9	5
30	13	10	8
43	14	11	24
47	15	12	25
48	16	19	31
49	17	21	33
52	18	26	36
54	20	27	41
58	22	29	45
63	23	32	46
65	28	37	50
68	34	39	60
71	35	40	61
72	38	42	66
74	44	55	67
75	51	56	69
76	53	57	70
79	62	59	
	64	73	
	77		
	78		
	80		
Total = 19	Total = 23	Total = 20	Total = 18

Tabela A2 - Idade dos pacientes de cada grupo, em anos.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo Ca
2	40	1	52	7	25	4	18
6	52	3	47	9	39	5	48
30	36	13	25	10	53	8	20
43	42	14	63	11	48	24	29
47	75	15	41	12	59	25	71
48	24	16	22	19	18	31	25
49	58	17	55	21	48	33	41
52	44	18	23	26	27	36	22
54	22	20	21	27	21	41	43
58	59	22	37	29	38	45	63
63	29	23	23	32	24	46	24
65	19	28	47	37	69	50	61
68	45	34	41	39	52	60	60
71	24	35	46	40	27	61	69
72	25	38	39	42	24	66	37
74	31	44	33	55	35	67	54
75	40	51	28	56	29	69	42
76	44	53	29	57	26	70	40
79	23	62	29	59	31		
		64	27	73	31		
		77	35				
		78	17				
		80	26				

Tabela A3 - Tipos de hanseníase dos pacientes de cada grupo.

Dimorfo ou Borderline		Tuberculoide	Virchowiano
2	1	16	5
3	4	18	8
6	17	19	9
7	22	20	27
10	25	23	29
11	34	41	30
12	35	66	31
13	46	67	37
14	48		38
15	49		40
47	58		42
21	59		50
24	60		51
52	61		53
26	63		54
28	64		57
32	65		62
33	69		68
36	70		76
39	71		77
43	72		79
44	73		80
45	74		
55	75		
56	78		
Total = 50		Total = 8	Total = 22

Tabela A4 - Peso inicial e peso final dos pacientes de cada grupo.

Grupo G			Grupo GA			Grupo C			Grupo CA		
Pte	Peso inicial	Peso final	Pte	Peso inicial	Peso final	Pte	Peso inicial	Peso final	Pte	Peso inicial	Peso final
2	67,5	67,5	1	71	70	7	67,8	65	4	57,5	62,4
6	113,3	110,4	3	64	66,5	9	71,5	71,7	5	70,5	69,2
30	67,5	72,5	13	59,8	61	10	57,5	57,2	8	60	55
43	73,3	72	14	60,4	66,6	11	89	91,9	24	72	72,7
47	59,9	57	15	64,8	61	12	82,5	87,2	25	49,2	49,2
48	61,5	52,8	16	59	59,7	19	62	64,5	31	51	51
49	56,5	67	17	68	68,5	21	56,5	57,1	33	59	59,5
52	75	77,3	18	58	63	26	50,7	50,7	36	45,5	45
54	62,5	65	20	60,7	70,8	27	55,6	55,6	41	78,5	80
58	69	69	22	75,3	75,5	29	81	74,7	45	54,5	55,6
63	60	64	23	71	72,5	32	59	64,5	46	75,9	80
65	58	57	28	66,3	67,6	37	70,3	70	50	79	83
68	67	69,7	34	56,6	57,1	39	67	69,5	60	60	61
71	53	53	35	70,4	70	40	67	65	61	82	83,5
72	54,2	58	38	63	65	42	49	49	66	58	57
74	75	74	44	55	57,5	55	82	83	67	70	72
75	75,5	76	51	79	83	56	73	75	69	73	75
76	65	66,6	53	72,5	66	57	65,5	70	70	72	74
79	70	70	62	51	51,5	59	73	74			
			64	78	78	73	52	50,7			
			77	73	87						
			78	65	70						
			80	47	47						

Tabela A5 - Sexo dos pacientes de cada grupo.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Masculino	1	Feminino	7	Masculino	4	Masculino
6	Masculino	3	Feminino	9	Masculino	5	Masculino
30	Masculino	13	Masculino	10	Feminino	8	Masculino
43	Feminino	14	Masculino	11	Masculino	24	Feminino
47	Feminino	15	Masculino	12	Masculino	25	Masculino
48	Masculino	16	Masculino	19	Masculino	31	Feminino
49	Feminino	17	Masculino	21	Masculino	33	Feminino
52	Feminino	18	Feminino	26	Feminino	36	Feminino
54	Masculino	20	Masculino	27	Feminino	41	Masculino
58	Masculino	22	Feminino	29	Feminino	45	Feminino
63	Masculino	23	Feminino	32	Masculino	46	Masculino
65	Feminino	28	Masculino	37	Masculino	50	Masculino
68	Feminino	34	Feminino	39	Masculino	60	Feminino
71	Masculino	35	Feminino	40	Masculino	61	Masculino
72	Masculino	38	Masculino	42	Feminino	66	Masculino
74	Masculino	44	Masculino	55	Masculino	67	Masculino
75	Feminino	51	Masculino	56	Masculino	69	Feminino
76	Masculino	53	Masculino	57	Masculino	70	Feminino
79	Masculino	62	Masculino	59	Masculino		
		64	Masculino	73	Masculino		
		77	Masculino				
		78	Masculino				
		80	Feminino				
Total (Masculino)= 12		Total (Masculino)= 15		Total (Masculino)= 15		Total (Masculino)= 10	
Total (Feminino)= 07		Total (Feminino)= 08		Total (Feminino)= 05		Total (Feminino)= 08	

Tabela A6 - Variação da intensidade da dor, medida pela escala analógica visual, nos retornos para controle em dias, nos pacientes do grupo gabapentina.

Pacientes	VAS 0	15	30	60	90	120
2	2	1	0,5	0,5	0,5	0,5
6	10	5	8	3	10	9
30	3	0	0	0	0	5
43	5	4	3	5	4,5	4,5
47	8	5	4	1	0	0
48	3	4	6	5	4	4
49	10	8	8	7	5	4
52	6	5	5	7	7	5
54	4	1	0	0	0	0
58	2	2	1	6	0	0
63	6	3	1	9	4	3
65	5	10	8	7	6	5
68	9	9	9	7	7	7
71	0	0	0	0	0	0
72	8	3	0	0	0	0
74	10	7	7	6	6	2,5
75	5	4	3	0	2,5	0
76	10	3	0	0	0	0
79	8	8	7	8	3	0

Tabela A7 - Variação da intensidade da dor, medida pela escala analógica visual, nos retornos para controle em dias, nos pacientes do grupo gabapentina associada a amitriptilina.

Pacientes	VAS 0	15	30	60	90	120
1	6	5	5	4	3	6
3	8	8	1	1	1	0
13	5	4	4	4	4	4
14	8	4	4	4	4	4
15	3	3	2	1	3	6
16	5	5	5	6	6	3
17	5	4	4	4	3	3
18	9	6	0	1	0	0
20	32	2	0	0	0	0
22	10	1	0	0	0	0
23	2	7	4	6	6	6
28	8	10	9	9	9	9
34	8	7	3	2	5	4,5
35	3	0	2	0	0	0
38	0	0	0	8	8	0
44	9,5	4	1	0,5	0	0
51	7	2	7	5	0	0
53	0	0	0	0	0	0
62	7	4	4	4	2,5	2,5
64	4	3	3	2,5	1	2
77	7	5	4	6	4,5	2
78	9	7	5	4	3	2
80	8	7	5	3	1	0

Tabela A8 - Variação da intensidade da dor, medida pela escala analógica visual, nos retornos para controle em dias, nos pacientes do grupo carbamazepina.

Pacientes	VAS 0	15	30	60	90	120
7	4	5	5	5	5	5
9	3	5	4,5	3	0	0
10	9	9	3	1	0	0
11	3	2,5	2,5	2,5	2	2
12	5	9,5	3	9	6	5
19	4	4	4	5	4	4
21	5	4	3	3	1	1
26	10	2	0	0	0	0
27	4	0	5	2	1	0
29	5	10	3	1	0	0
32	4	4	4	2	2	2
37	5	3	3	3	0	0
39	4	3	2	8	7	5
40	10	3	3	2	0	0
42	10	10	9	9	9	9
55	3	3,5	2,5	1,5	4,5	2,5
56	5	4	8	7	6	2
57	0	0	0	2	0	0
59	9	8	4	2	1	0,5
73	8	6	5	2	0	0

Tabela A9 - Variação da intensidade da dor, medida pela escala analógica visual, nos retornos para controle em dias, nos pacientes do grupo carbamazepina associada a amitriptilina.

Pacientes	VAS 0	15	30	60	90	120
4	2	1,5	1	0,5	0	0
5	5	3	2	1	0	0
8	0	0	0	0	0	0
24	5	2	1	1	0	0
25	5	1	0,5	0	0	0
31	0	8	0	0	0	10
33	7	5	6	3	2	3
36	5	4	4	4	4	4
41	4	4	5	4	4	3
45	8	3	1	0	0	0
46	4	5	5	1	2	3
50	10	10	5	0	0	0
60	8	7	6	5	4	3
61	10	10	8	3	1,5	2
66	4	3	2	1	0	0
67	6	4	4	3	3	3
69	8	7	3	3	2,5	2
70	8	7	10	6	5	8

Tabela A10 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo o uso de prednisona.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Sim	1	Não	7	Não	4	Sim
6	Sim	3	Sim	9	Sim	5	Sim
30	Sim	13	Sim	10	Sim	8	Sim
43	Não	14	Sim	11	Sim	24	Não
47	Não	15	Não	12	Não	25	Não
48	Não	16	Sim	19	Sim	31	Sim
49	Não	17	Não	21	Não	33	Sim
52	Sim	18	Sim	26	Sim	36	Sim
54	Sim	20	Não	27	Não	41	Sim
58	Não	22	Não	29	Não	45	Sim
63	Sim	23	Sim	32	Não	46	Sim
65	Sim	28	Não	37	Não	50	Sim
68	Não	34	Não	39	Sim	60	Não
71	Sim	35	Não	40	Sim	61	Sim
72	Sim	38	Sim	42	Sim	66	Não
74	Sim	44	Sim	55	Sim	67	Não
75	Sim	51	Sim	56	Sim	69	Sim
76	Sim	53	Sim	57	Sim	70	Sim
79	Sim	62	Sim	59	Sim		
		64	Sim	73	Sim		
		77	Sim				
		78	Sim				
		80	Sim				
Total (Sim) = 13		Total (Sim) = 15		Total (Sim) = 13		Total (Sim) = 13	
Total (Não) = 06		Total (Não) = 08		Total (Não) = 07		Total (Não) = 05	

Tabela A11 - Variação da dose de prednisona em miligramas nos retornos para controle, em dias, dos pacientes do grupo gabapentina.

Pacientes	PRED 0	15	30	60	90	120
2	60	20	10	5	0	0
6	20	10	0	0	0	0
30	40	20	10	5	2,5	2,5
43	0	0	0	0	0	0
47	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0
49	0	0	0	0	0	0
52	10	10	10	20	10	0
54	20	10	5	5	2,5	0
58	0	0	0	0	0	0
63	10	10	5	2,5	2,5	2,5
65	20	20	20	20	20	20
68	0	0	0	0	0	0
71	20	10	5	2,5	0	0
72	20	10	0	0	0	0
74	20	10	5	2,5	2,5	2,5
75	40	20	10	10	5	2,5
76	20	10	5	2,5	0	0
79	30	20	10	5	2,5	0

Tabela A12 - Variação da dose de prednisona em miligramas nos retornos para controle, em dias, dos pacientes do grupo gabapentina associada a amitriptilina.

Pacientes	PRED 0	15	30	60	90	120
1	0	0	0	0	0	0
3	20	10	0	0	0	0
13	20	10	10	5	5	5
14	60	60	40	20	20	20
15	0	0	0	0	0	0
16	60	40	20	10	5	0
17	0	0	0	0	0	0
18	40	30	20	10	5	0
20	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0
23	40	40	20	20	10	5
28	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	0
38	20	20	20	10	10	5
44	10	5	2,5	2,5	0	0
51	40	20	15	10	5	2,5
53	10	5	2,5	2,5	0	0
62	20	10	10	10	5	0
64	70	60	40	30	20	20
77	20	10	5	5	2,5	2,5
78	20	20	10	5	2,5	0
80	20	10	5	2,5	0	0

Tabela A13 - Variação da dose de prednisona em miligramas nos retornos para controle, em dias, dos pacientes do grupo carbamazepina.

Pacientes	PRED 0	15	30	60	90	120
7	0	0	0	0	0	0
9	60	60	40	30	20	10
10	60	60	40	20	10	5
11	10	10	5	2,5	0	0
12	0	0	40	40	20	20
19	20	10	5	2,5	0	0
21	0	0	0	0	0	0
26	20	10	5	2,5	0	0
27	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0
37	0	0	0	0	0	0
39	10	10	10	10	10	10
40	10	10	5	2,5	2,5	0
42	40	40	20	40	40	40
55	5	10	2,5	10	5	2,5
56	40	40	20	20	10	5
57	10	10	5	10	5	0
59	20	10	5	2,5	0	0
73	40	40	20	10	5	2,5

Tabela A14 - Variação da dose de prednisona em miligramas nos retornos para controle, em dias, dos pacientes do grupo carbamazepina associada a amitriptilina.

Pacientes	PRED 0	15	30	60	90	120
4	20	20	10	5	2,5	0
5	20	20	10	5	0	0
8	20	10	5	2,5	0	0
24	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0
31	5	40	20	20	10	5
33	20	10	5	2,5	0	0
36	20	10	10	10	10	10
41	10	5	5	10	2,5	0
45	40	20	10	5	2,5	0
46	20	20	20	10	10	10
50	5	5	2,5	0	0	0
60	0	0	0	0	0	0
61	20	20	20	20	10	5
66	0	0	0	0	0	0
67	0	0	0	0	0	0
69	15	10	5	5	2,5	2,5
70	20	20	20	20	20	20

Tabela A15 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo uso de talidomida.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	grupo CA
2	Não	1	Não	7	Não	4	Não
6	Não	3	Sim	9	Sim	5	Sim
30	Sim	13	Não	10	Não	8	Não
43	Não	14	Não	11	Não	24	Não
47	Não	15	Não	12	Não	25	Não
48	Não	16	Não	19	Não	31	Não
49	Não	17	Não	21	Não	33	Não
52	Não	18	Não	26	Não	36	Não
54	Sim	20	Não	27	Sim	41	Não
58	Não	22	Não	29	Sim	45	Não
63	Sim	23	Não	32	Não	46	Não
65	Não	28	Não	37	Sim	50	Sim
68	Sim	34	Não	39	Não	60	Não
71	Não	35	Não	40	Sim	61	Não
72	Não	38	Sim	42	Não	66	Não
74	Não	44	Não	55	Não	67	Não
75	Não	51	Sim	56	Não	69	Não
76	Sim	53	Sim	57	Sim	70	Não
79	Sim	62	Não	59	Não		
		64	Não	73	Não		
		77	Sim				
		78	Não				
		80	Sim				
Total (Sim) = 06		Total (Sim) = 06		Total (Sim) = 06		Total (Sim) = 02	
Total (Não) = 13		Total (Não) = 17		Total (Não) = 14		Total (Não) = 16	

Tabela A16 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo a presença de eritema nodoso.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Não	1	Não	7	Não	4	Não
6	Não	3	Sim	9	Sim	5	Sim
30	Sim	13	Não	10	Não	8	Não
43	Não	14	Não	11	Não	24	Não
47	Não	15	Não	12	Não	25	Não
48	Não	16	Não	19	Não	31	Não
49	Não	17	Não	21	Não	33	Não
52	Não	18	Não	26	Não	36	Não
54	Sim	20	Não	27	Sim	41	Não
58	Não	22	Não	29	Sim	45	Não
63	Sim	23	Não	32	Não	46	Não
65	Não	28	Não	37	Sim	50	Sim
68	Sim	34	Não	39	Não	60	Não
71	Não	35	Não	40	Sim	61	Não
72	Não	38	Sim	42	Não	66	Não
74	Não	44	Não	55	Não	67	Não
75	Não	51	Sim	56	Não	69	Não
76	Sim	53	Sim	57	Sim	70	Não
79	Sim	62	Não	59	Não		
		64	Não	73	Não		
		77	Sim				
		78	Não				
		80	Sim				
Total (Sim) = 06		Total (Sim) = 06		Total (Sim) = 06		Total (Sim) = 02	
Total (Não) = 13		Total (Não) = 17		Total (Não) = 14		Total (Não) = 16	

Tabela A17 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo os eventos adversos.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Sim	1	Não	7	Sim	4	Não
6	Sim	3	Sim	9	Sim	5	Sim
30	Não	13	Sim	10	Sim	8	Sim
43	Sim	14	Não	11	Não	24	Sim
47	Sim	15	Sim	12	Sim	25	Sim
48	Sim	16	Não	19	Sim	31	Sim
49	Sim	17	Sim	21	Sim	33	Não
52	Não	18	Não	26	Sim	36	Não
54	Sim	20	Sim	27	Sim	41	Sim
58	Sim	22	Sim	29	Sim	45	Não
63	Não	23	Sim	32	Sim	46	Sim
65	Não	28	Sim	37	Sim	50	Sim
68	Sim	34	Sim	39	Sim	60	Não
71	Sim	35	Sim	40	Não	61	Sim
72	Sim	38	Sim	42	Não	66	Sim
74	Sim	44	Sim	55	Sim	67	Sim
75	Não	51	Sim	56	Não	69	Não
76	Sim	53	Não	57	Sim	70	Sim
79	Sim	62	Sim	59	Não		
		64	Sim	73	Não		
		77	Sim				
		78	Sim				
		80	Não				
Total (Sim) = 14		Total (Sim) = 17		Total (Sim) = 14		Total (Sim) = 12	
Total (Não) = 5		Total (Não) = 6		Total (Não) = 16		Total (Não) = 6	

Tabela A18 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo a sensibilidade.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Melhor	1	Igual	7	Igual	4	Melhor
6	Igual	3	Melhor	9	Melhor	5	Igual
30	Melhor	13	Pior	10	Melhor	8	Igual
43	Pior	14	Igual	11	Melhor	24	Melhor
47	Pior	15	Igual	12	Pior	25	Igual
48	Pior	16	Igual	19	Melhor	31	Pior
49	Pior	17	Pior	21	Pior	33	Melhor
52	Pior	18	Pior	26	Igual	36	Igual
54	Pior	20	Igual	27	Igual	41	Melhor
58	Igual	22	Melhor	29	Melhor	45	Igual
63	Pior	23	Melhor	32	Igual	46	Melhor
65	Igual	28	Pior	37	Melhor	50	Melhor
68	Pior	34	Igual	39	Pior	60	Igual
71	Melhor	35	Pior	40	Pior	61	Igual
72	Igual	38	Melhor	42	Igual	66	Igual
74	Melhor	44	Igual	55	Melhor	67	Pior
75	Melhor	51	Igual	56	Igual	69	Melhor
76	Igual	53	Igual	57	Melhor	70	Igual
79	Melhor	62	Pior	59	Igual		
		64	Igual	73	Melhor		
		77	Melhor				
		78	Igual				
		80	Igual				
Total (Igual) = 05		Total (Igual) = 05		Total (Igual) = 07		Total (Igual) = 09	
Total (Melhor) = 06		Total (Melhor) = 06		Total (Melhor) = 09		Total (Melhor) = 07	
Total (Pior) = 08		Total (Pior) = 08		Total (Pior) = 04		Total (Pior) = 02	

Tabela A19 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo a realização de neurolise.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Não	1	Não	7	Não	4	Sim
6	Sim	3	Não	9	Não	5	Não
30	Não	13	Não	10	Não	8	Não
43	Sim	14	Não	11	Não	24	Sim
47	Não	15	Não	12	Sim	25	Sim
48	Não	16	Não	19	Não	31	Não
49	Não	17	Não	21	Não	33	Não
52	Sim	18	Sim	26	Não	36	Sim
54	Não	20	Não	27	Não	41	Não
58	Não	22	Não	29	Não	45	Não
63	Não	23	Não	32	Sim	46	Não
65	Não	28	Não	37	Não	50	Não
68	Não	34	Não	39	Não	60	Não
71	Não	35	Não	40	Sim	61	Não
72	Não	38	Sim	42	Não	66	Não
74	Não	44	Sim	55	Não	67	Sim
75	Não	51	Sim	56	Não	69	Sim
76	Não	53	Não	57	Sim	70	Sim
79	Não	62	Não	59	Não		
		64	Não	73	Não		
		77	Não				
		78	Sim				
		80	Não				
Total (Sim) = 03		Total (Sim) = 05		Total (Sim) = 04		Total (Sim) = 07	
Total (Não) = 16		Total (Não) = 18		Total (Não) = 16		Total (Não) = 11	

Tabela A20 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo as doenças associadas.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Não	1	Sim	7	Não	4	Não
6	Sim	3	Não	9	Sim	5	Não
30	Não	13	Não	10	Sim	8	Não
43	Sim	14	Não	11	Não	24	Não
47	Sim	15	Não	12	Sim	25	Não
48	Não	16	Sim	19	Não	31	Sim
49	Sim	17	Sim	21	Sim	33	Não
52	Não	18	Não	26	Não	36	Não
54	Não	20	Não	27	Não	41	Não
58	Sim	22	Não	29	Não	45	Não
63	Sim	23	Não	32	Sim	46	Não
65	Não	28	Sim	37	Sim	50	Não
68	Sim	34	Sim	39	Não	60	Não
71	Não	35	Sim	40	Sim	61	Não
72	Sim	38	Não	42	Não	66	Não
74	Não	44	Sim	55	Não	67	Não
75	Não	51	Não	56	Não	69	Sim
76	Não	53	Não	57	Não	70	Sim
79	Não	62	Não	59	Não		
		64	Não	73	Não		
		77	Não				
		78	Não				
		80	Não				
Total (Sim) = 08		Total (Sim) = 07		Total (Sim) = 07		Total (Sim) = 03	
Total (Não) = 11		Total (Não) = 16		Total (Não) = 13		Total (Não) = 15	

Tabela A21 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo o uso de outros fármacos.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Não	1	Sim	7	Não	4	Não
6	Sim	3	Não	9	Sim	5	Sim
30	Não	13	Não	10	Sim	8	Não
43	Sim	14	Não	11	Não	24	Não
47	Sim	15	Não	12	Sim	25	Não
48	Não	16	Sim	19	Não	31	Sim
49	Não	17	Sim	21	Sim	33	Não
52	Não	18	Sim	26	Não	36	Não
54	Não	20	Não	27	Não	41	Não
58	Sim	22	Não	29	Não	45	Não
63	Não	23	Não	32	Não	46	Não
65	Não	28	Sim	37	Sim	50	Não
68	Não	34	Sim	39	Não	60	Não
71	Não	35	Sim	40	Sim	61	Sim
72	Sim	38	Não	42	Não	66	Não
74	Não	44	Não	55	Não	67	Não
75	Não	51	Não	56	Não	69	Não
76	Não	53	Não	57	Não	70	Não
79	Não	62	Não	59	Não		
		64	Não	73	Não		
		77	Não				
		78	Não				
		80	Não				
Total (Sim) = 05		Total (Sim) = 07		Total (Sim) = 06		Total (Sim) = 03	
Total (Não) = 14		Total (Não) = 16		Total (Não) = 14		Total (Não) = 15	

Tabela A22 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo o sintoma queimor.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Sim	1	Sim	7	Não	4	Sim
6	Sim	3	Sim	9	Sim	5	Sim
30	Sim	13	Não	10	Sim	8	Não
43	Sim	14	Sim	11	Sim	24	Sim
47	Sim	15	Sim	12	Sim	25	Sim
48	Sim	16	Não	19	Não	31	Não
49	Sim	17	Sim	21	Sim	33	Sim
52	Não	18	Sim	26	Não	36	Sim
54	Sim	20	Não	27	Não	41	Não
58	Sim	22	Não	29	Sim	45	Sim
63	Sim	23	Sim	32	Não	46	Sim
65	Sim	28	Sim	37	Sim	50	Não
68	Sim	34	Sim	39	Sim	60	Sim
71	Não	35	Sim	40	Não	61	Sim
72	Sim	38	Não	42	Sim	66	Não
74	Sim	44	Não	55	Sim	67	Sim
75	Sim	51	Sim	56	Sim	69	Sim
76	Sim	53	Não	57	Sim	70	Sim
79	Sim	62	Sim	59	Sim		
		64	Sim	73	Não		
		77	Sim				
		78	Não				
		80	Sim				
Total (Sim) = 17		Total (Sim) = 15		Total (Sim) = 13		Total (Sim) = 13	
Total (Não) = 02		Total (Não) = 08		Total (Não) = 07		Total (Não) = 05	

Tabela A23 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo o sintoma parestesia.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Sim	1	Sim	7	Sim	4	Sim
6	Sim	3	Sim	9	Sim	5	Não
30	Sim	13	Sim	10	Sim	8	Não
43	Sim	14	Não	11	Sim	24	Sim
47	Sim	15	Sim	12	Sim	25	Sim
48	Não	16	Sim	19	Sim	31	Sim
49	Não	17	Não	21	Não	33	Sim
52	Sim	18	Sim	26	Sim	36	Sim
54	Sim	20	Sim	27	Sim	41	Sim
58	Sim	22	Não	29	Não	45	Sim
63	Não	23	Sim	32	Não	46	Não
65	Sim	28	Sim	37	Sim	50	Sim
68	Não	34	Sim	39	Não	60	Sim
71	Não	35	Sim	40	Sim	61	Sim
72	Não	38	Não	42	Sim	66	Não
74	Sim	44	Sim	55	Sim	67	Não
75	Não	51	Sim	56	Sim	69	Não
76	Não	53	Não	57	Sim	70	Sim
79	Não	62	Sim	59	Sim		
		64	Não	73	Sim		
		77	Não				
		78	Não				
		80	Não				
Total (Sim) = 10		Total (Sim) = 14		Total (Sim) = 16		Total (Sim) = 12	
Total (Não) = 09		Total (Não) = 09		Total (Não) = 04		Total (Não) = 06	

Tabela A24 - Distribuição dos pacientes dos quatro grupos segundo a presença de outra dor associada à dor devida à hanseníase.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Não	1	Não	7	Não	4	Não
6	Não	3	Sim	9	Sim	5	Não
30	Não	13	Não	10	Sim	8	Não
43	Sim	14	Sim	11	Não	24	Sim
47	Sim	15	Não	12	Não	25	Não
48	Sim	16	Sim	19	Não	31	Sim
49	Sim	17	Sim	21	Sim	33	Não
52	Sim	18	Não	26	Não	36	Não
54	Não	20	Não	27	Sim	41	Não
58	Sim	22	Sim	29	Sim	45	Sim
63	Sim	23	Não	32	Sim	46	Sim
65	Sim	28	Sim	37	Sim	50	Sim
68	Sim	34	Sim	39	Sim	60	Sim
71	Não	35	Sim	40	Sim	61	Não
72	Sim	38	Não	42	Sim	66	Sim
74	Não	44	Sim	55	Sim	67	Sim
75	Sim	51	Sim	56	Sim	69	Sim
76	Não	53	Não	57	Não	70	Sim
79	Não	62	Sim	59	Sim		
		64	Sim	73	Sim		
		77	Sim				
		78	Sim				
		80	Sim				
Total (Sim) = 10		Total (Sim) = 15		Total (Sim) = 14		Total (Sim) = 10	
Total (Não) = 09		Total (Não) = 08		Total (Não) = 06		Total (Não) = 08	

Tabela A25 - Eventos adversos apresentados pelos pacientes dos quatro grupos.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Boca amarga	1	Não	7	Alergia (SIC)	4	Não
6	Epigastralgia	3	Sonolência matinal, boca seca	9	Sonolência	5	Epigastralgia
30	Não	13	Sonolência, boca seca, Tontura, epigastralgia	10	Boca seca	8	Irritabilidade
43	Boca seca	14	Não	11	Não	24	Sonolência
47	Sonolência, Tontura	15	Sonolência, tontura	12	Epigastralgia	25	Confusão mental e caindo a noite, sensação de bêbado
48	Boca seca	16	Não	19	Boca seca, sonolência	31	Tontura
49	Boca seca, fraqueza, vômito, mal estar geral	17	Boca seca, sonolência	21	Sonolência, epigastralgia	33	Não
52	Não	18	Não	26	Sonolência	36	Não
54	Tontura	20	Sonolência	27	Sonolência, boca seca, tontura	41	Sonolência, boca seca
58	Sonolência, boca seca	22	Sonolência, tontura	29	Sonolência, boca seca	45	Não
63	Não	23	Tontura	32	Sonolência	46	Sonolência, boca seca
65	Não	28	Sonolência	37	Boca seca	50	Sonolência, boca seca, tremores involuntários
68	Sonolência	34	Boca seca, epigastralgia	39	Boca seca	60	Não
71	Sonolência, tontura, boca seca	35	Sonolência, boca seca	40	Não	61	Sonolência, fraqueza, boca seca
72	Náusea, vômito, sonolência	38	Boca seca, sonolência, epigastralgia	42	Não	66	Sonolência, tontura
74	Epigastralgia	44	Sonolência, boca seca	55	Aumento de apetite	67	Sonolência
75	Não	51	Sonolência, boca seca, epigastralgia (pré e pós)	56	Não	69	Não
76	Epigastralgia	53	Não	57	Sonolência, boca seca, tontura	70	Sonolência, boca seca
79	Sudorese	62	Tontura, boca seca, epigastralgia	59	Não		
		64	Epigastralgia	73	Não		
		77	Boca seca, sonolência, embaçamento visual				
		78	Sonolência, boca seca, desânimo, embaçamento visual				
		80	Não				

Tabela A26 - Outras doenças associadas apresentadas pelos pacientes dos quatro grupos.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Não	1	HAS	7	Não	4	Não
6	HAS	3	Não	9	HAS	5	Não
30	Não	13	Não	10	HAS , DM	8	Não
43	Epigastralgia pré	14	Não	11	Não	24	Não
47	HAS , DM	15	Não	12	HAS	25	Não
48	Não	16	Gastrite	19	Não	31	Dor miofascial
49	Alterações cardíacas	17	DM	21	HAS	33	Não
52	Não	18	Não	26	Não	36	Não
54	Não	20	Não	27	Não	41	Não
58	HAS	22	Não	29	Não	45	Não
63	Paralisia infantil	23	Não	32	Abaulamento discal L5/S1	46	Não
65	Não	28	HAS	37	HAS	50	Não
68	DM não tratada	34	Abaulamento discal L4/L5, L5/S1; fibromialgia	39	Não	60	Não
71	Não	35	Glaucoma	40	Glaucoma	61	Não
72	Tuberculose	38	Não	42	Não	66	Não
74	Não	44	Hepatite crônica inativa	55	Não	67	Não
75	Não	51	Não	56	Não	69	DM
76	Não	53	Não	57	Não	70	Fibromialgia
79	Não	62	Não	59	Não		
		64	Não	73	Não		
		77	Não				
		78	Não				
		80	Não				

Tabela A27 - Distribuição dos pacientes segundo o grupo e o uso de outros fármacos.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Não	1	Captopril; AAS	7	Não	4	Não
6	Enalapril, furosemida, mononitrato de isossorbina, AAS	3	Não	9	Enalapril, AAS, mononitrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina; diclofenaco sódico	5	Cimetidina
30	Não	13	Não	10	Metformina, Hct	8	Não
43	Cimetidine	14	Não	11	Não	24	Não
47	Captopril, Hct, glibenclamida	15	Não	12	Captopril, Hct	25	Não
48	Não	16	Omeprazol	19	Não	31	Ciclobenzaprina, cimetidina
49	Não	17	Metformina	21	Captopril, nifedipina, Hct	33	Não
52	Não	18	Ciclobenzaprina, aspartato de magnésio	26	Não	36	Não
54	Não	20	Não	27	Não	41	Não
58	Captopril	22	Não	29	Não	45	Não
63	Não	23	Não	32	Não	46	Não
65	Não	28	Não	37	Metildopa	50	Não
68	Não	34	Sulfato ferroso; acetato de dexametasona, cloridrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina	39	Não	60	Não
71	Não	35	Colírio para glaucoma	40	Sulfato ferroso	61	Não
72	Isoniazida, rifampicina, pirazinamida	38	Não	42	Não	66	Não
74	Não	44	Não	55	Não	67	Não
75	Não	51	Não	56	Não	69	Não
76	Não	53	Não	57	Não	70	Não
79	Não	62	Não	59	Não		
		64	Não	73	Não		
		77	Não				
		78	Não				
		80	Não				

Tabela A28 - Dose dos fármacos usados pelos pacientes dos grupos gabapentina e gabapentina associada a amitriptilina.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA
2	400/400/400/400/400/400	1	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5
6	400/400/600/600/800/800	3	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 37,5 / 400 + 37,5
30	400/400/400/400/400/600	13	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25
43	400/400/400/600/600/600	14	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25
47	400/600/800/800/800/800	15	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5
48	400/400/400/400/400/400	16	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5
49	400/200/200/400/400/400	17	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25
52	400/400/400/600/600/600	18	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5
54	400/400/400/400/400/400	20	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25
58	400/600/600/800/800/800	22	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25
63	400/400/400/600/600/600	23	400 + 25 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5 / 800 + 50 / 800 + 50 / 800 + 50
65	400/600/600/600/600/600	28	400 + 25 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5
68	400/400/600/600/600/600	34	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5
71	400/400/400/400/400/400	35	400 + 25 / 400 + 25 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5
72	400/400/400/400/400/400	38	400 + 25 / 400 + 25 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5
74	400/400/400/400/400/400	44	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25
75	400/400/400/400/400/400	51	400 + 25 / 400 + 25 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5
76	400/400/400/400/400/400	53	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25
79	400/400/600/600/600/600	62	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25
		64	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 600 + 37,5
		77	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5 / 600 + 37,5
		78	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25
		80	400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25 / 400 + 25

Tabela A29 - Dose dos fármacos usados pelos pacientes dos grupos carbamazepina e carbamazepina associada a amitriptilina.

Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
7	200/300/300/300/300/300	4	200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25
9	200/300/300/300/300/300	5	200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25
10	200/200/200/200/200/200	8	200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25
11	200/200/200/200/200/200	24	200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25
12	200/300/300/400/400/400	25	200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 100 + 12,5 / 100 + 12,5
19	200/200/200/300/300/300	31	200 + 25 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5 / 400 + 50 / 400 + 50
21	200/200/100/100/100/100	33	200 + 25 / 200 + 25 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5
26	200/200/200/200/200/200	36	200 + 25 / 200 + 25 / 300 + 37,5 / 400 + 50 / 500 + 62,5 / 600 + 62,5
27	200/300/300/300/300/300	41	200 + 25 / 200 + 25 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5
29	200/300/300/300/300/300	45	200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25
32	200/200/200/200/200/200	46	200 + 25 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5 / 400 + 50
37	200/200/300/300/300/300	50	200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25
39	200/200/200/300/300/300	60	200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25
40	200/200/200/300/300/300	61	200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5
42	200/300/300/400/400/400	66	200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25
55	200/300/300/300/400/400	67	200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25
56	200/200/300/300/300/300	69	200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25 / 200 + 25
57	200/200/200/300/300/300	70	200 + 25 / 200 + 37,5 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5 / 300 + 37,5 / 400 + 50
59	200/200/200/200/200/200		
73	200/200/200/200/200/200		

Tabela A30 - Localização da dor referida pelos pacientes dos quatro grupos.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	mmss , mmii	1	Mão E, pé E, periauricular E	7	Olho E	4	Ulnar bilateral
6	Poliarticulares	3	Ulnar bilateral	9	Mão E pés bilateral	5	Mão e pés bilateral
30	Pés E mão Bilateralmente	13	Ulnar D	10	Mão E pés bilateral	8	MSD
43	Ulnar D, MIE	14	PÉ E	11	Pés bilateral	24	mão e pés bilateral
47	MSD + MID	15	MID	12	Ulnar E, PÉ E	25	PÉ D > E
48	Ulnar D e E	16	MSD	19	Radial E	31	Mão e pés bilateral
49	mmss (E > D), mmii	17	MIE > D, MSD	21	Mão E pés bilateral	33	MSD, MMII
52	Ulnar bilateral, pés bilateral	18	MSE	26	MSD	36	MMSS (E > D) > MMII
54	Ulnar bilateral, pés bilateral	20	MSD	27	PÉ E	41	MSD
58	Pés bilateral, nervo auricular e	22	Tornozelo E	29	mmss , mmii	45	mmss, mmii
63	ulnar D, joelho D, punho E	23	Pés bilateral	32	MSD	46	Ulnar E, pés bilateral
65	ulnar E	28	MSE > D, pés bilateral	37	Pés bilateral	50	mmss, mmii
68	Pés E mão bilateral	34	MMSS	39	MSD, MSE	60	Mão E pés bilateral
71	Ulnar E, tibial E, fibular E	35	mmss>mmii	40	Mãos bilateral	61	Ulnar E pés bilateral
72	ulnar BIIATERAL	38	Ulnar D > E	42	MSD, PÉS bilateral	66	ulnar E, MIE
74	Ulnar E, parestena (lábios e periorbital)	44	Ulnar D, E	55	Ulnar bilateral , mmii, orelhas	67	4º E 5º dedo mão E, pé E
75	Ulnar E	51	MSE	56	Pés e pernas bilateral	69	MID, MSE
76	Pés E mão bilateral	53	MSD	57	ulnar E, pernas bilateral	70	MSD, MSE
79	Pés bilateral	62	Pés bilateral	59	ulnar E, pé E		
		64	MSD	73	Pé D E MID		
		77	joelho e tornozelo bilateral				
		78	Ulnar E				
		80	Mão E, pés bilateral				

Tabela A31 - Dores associadas referidas pelos pacientes dos quatro grupos.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Não	1	Não	7	Não	4	Não
6	Não	3	Poliartralgia	9	Choque, hiperestesia	5	Não
30	Não	13	Não	10	Hiperestesia cutânea	8	Não
43	Não	14	Não	11	Não	24	Não
47	Hiperestesia cutânea	15	Não	12	Não	25	Não
48	Choque, peso, hiperestesia cutânea	16	Não	19	Não	31	Choque, pontada
49	Choque	17	Choque e pontada	21	Choque	33	Não
52	Choque	18	Não	26	Não	36	Não
54	Não	20	Não	27	Choque	41	Não
58	Alodinia	22	Não	29	Choque	45	Hiperestesia cutânea
63	Poliartralgia	23	Não	32	Choque	46	Pontada
65	Não	28	Hiperestesia cutânea	37	Artralgia (joelho)	50	Choque
68	Não	34	Lombociatalgia	39	Choque	60	Não
71	Parestesia ao tinél	35	Não	40	Latejamento	61	Não
72	Choque	38	Não	42	Latejamento	66	Choque
74	Não	44	Latejamento ao tinél	55	Hiperestesia cutânea	67	Choque
75	Choque	51	Choque	56	Choque	69	Choque
76	Não	53	Não	57	Não	70	Pontada
79	Não	62	Choque	59	Choque		
		64	Choque	73	Pontada		
		77	Lombociatalgia				
		78	Choque ao tinél				
		80	Choque , hiperestesia cutânea				

Tabela A32 - Eventos adversos referidos pelos pacientes dos quatro grupos.

Pte	Grupo G	Pte	Grupo GA	Pte	Grupo C	Pte	Grupo CA
2	Cefaléia tipo tensional	1	Não	7	Não	4	Não
6	Realizou cateterismo e angioplastia	3	Glaucoma	9	Não	5	Não
30	Não	13	Não	10	Não	8	Não
43	Não	14	Diminuição FM	11	Não	24	Diminuição FM
47	Não	15	Não	12	Não	25	Não
48	Não	16	Diminuição FM	19	Não	31	Irritabilidade, psicose, epigastralgia e dor cabeça com uso pré de prednisona
49	Aguarda marcapasso (dores de cabeça e tontura pré tratamento)	17	Não	21	Não	33	Aneurisma cerebral operada há 1 ano
52	Não	18	Tremores, irritabilidade, ganho de peso com uso pré de prednisona	26	Não	36	Não
54	Não	20	Não	27	Não	41	Não
58	Não	22	Não	29	Operada catarata por uso corticóide	45	Não
63	Não	23	Epigastralgia, irritabilidade, ganho de peso com uso pré de prednisona e diminuição fm	32	Lombociatalgia	46	Não
65	Epigastralgia pré em tratamento e diminuição FM	28	Não	37	Não	50	Não
68	Sonolencia e diminuição FM	34	Não	39	Não	60	Diminuição FM
71	Não	35	Diminuição FM	40	Não	61	Não
72	Não	38	Não	42	Não	66	Diminuição FM
74	Diminuição FM	44	Diminuição FM	55	Não	67	Não
75	Cervicobraquialgia esquerda, pneumonia pré em tratamento	51	Não	56	Não	69	Diminuição FM
76	Não	53	Não	57	Não	70	Diminuição FM
79	Não	62	Não	59	Não		
		64	Diminuição FM	73	Diminuição FM		
		77	Inchaço barriga, tremores pré tratamento				
		78	Não				
		80	Não				