



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**Rosilda Silva Dias**

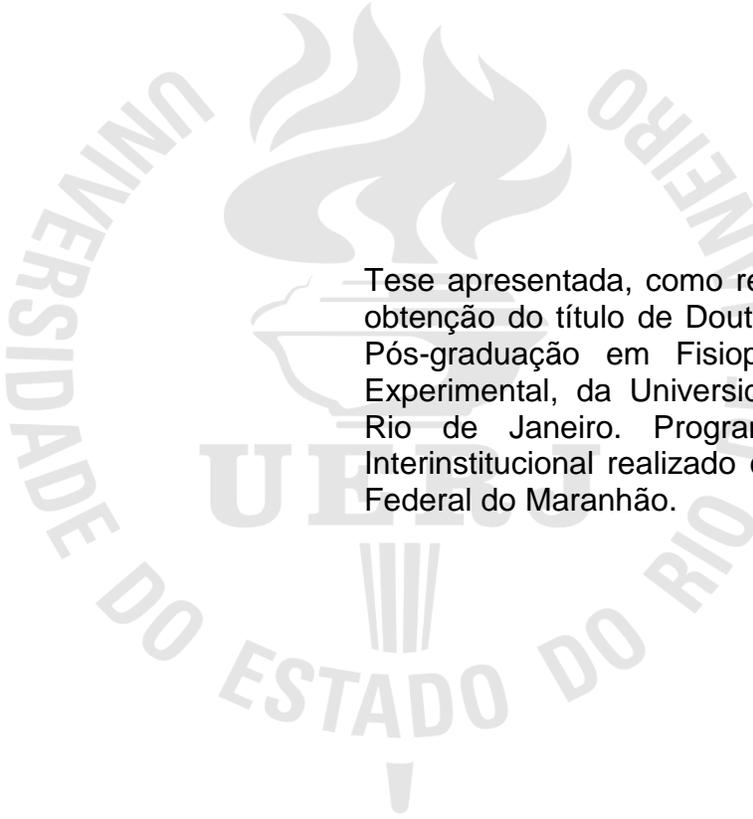
**Avaliação da S(+)-cetamina no tratamento da dor neuropática e  
qualidade de vida em portadores de hanseníase**

**Rio de Janeiro**

**2013**

Rosilda Silva Dias

**Avaliação da S(+) cetamina no tratamento da dor neuropática e qualidade de vida em portadores de hanseníase**



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Programa de Doutorado Interinstitucional realizado com a Universidade Federal do Maranhão.

Orientador : Prof. Dr. Alex Christian Manhães

Coorientador: Prof. Dr. João Batista Santos Garcia

Rio de Janeiro

2013

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

D541 Dias, Rosilda Silva.  
Avaliação da S (+)-cetamina no tratamento dor neuropática e  
qualidade de vida em portadores de hanseníase / Rosilda Silva  
Dias. – 2013.  
116 f.

Orientador: Alex Christian Manhães.  
Coorientador: João Batista Santos Garcia.  
Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro,  
Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Fisiopatologia  
Clínica e Experimental.

1. Dor Crônica – Diagnóstico. 2. Cetamina – Uso Terapêutico.  
3. Hanseníase – Teses. 4. Qualidade de vida – Teses. I. Manhães,  
Alex Cristian. II. Garcia, João Batista Santos. III. Universidade do  
Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV  
Título.

CDU 616-002.73

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Rosilda Silva Dias

**Avaliação da S(+)-cetamina no tratamento da dor neuropática e qualidade de vida  
em portadores de hanseníase**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Programa de Doutorado Interinstitucional realizado com a Universidade Federal do Maranhão.

Aprovada em 26 de março de 2013.

Orientador: Prof. Dr. Alex Christian Manhães

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Coorientador: Prof. Dr. João Batista Santos Garcia

Universidade Federal do Maranhão

Banca Examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Patrícia Cristina Lisbôa da Silva

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Elaine de Oliveira

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria do Rosário da Silva Ramos Costa

Universidade Federal do Maranhão

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

Universidade Federal do Maranhão

Rio de Janeiro

2013

## DEDICATÓRIA

Às mulheres, homens, idosos e jovens com hanseníase que participaram neste trabalho propiciando-me conhecimentos de algumas facetas desse que é, ainda no século XXI, um desafio de saúde coletiva e que além de aderirem a esta pesquisa, compartilharam suas experiências de vida e de uma doença que os faz sentir não curados e com diversas limitações na vida cotidiana.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus Pai, que jamais abona suas criaturas, presença singular em minha vida! São Dele, as realizações por mim mediadas. A fé é o fundamento da esperança!

Agradecer é uma tarefa fácil, difícil é atribuir os adjetivos e os significados afetivo e intelectual a colegas, professoras e amigos, que semelhantes a mim, ousaram encorajar-me nessa caminhada rumo ao doutorado FISCLINEX/UERJ.

Esta tese é fruto cultivado, como ofício intelectual e da militante de lutas sociais pela valorização da educação e saúde como práticas emancipadoras da humanidade e da vida digna como responsabilidade individual e coletiva. Daí, a motivação para participar dessa turma de doutorandos.

Aos dirigentes institucionais, artífices desse projeto.

Aos professores do DINTER UERJ/UFMA pela construção de novos saberes.

Aos professores Alex Cristian Manhães e João Batista Santos Garcia, pela segura parceria e cuidadosas orientações, minha gratidão.

À Universidade Federal do Maranhão pelo Hospital Universitário que por meio do Laboratório de Análise Clínica do Centro de Pesquisa Clínica – CEPEC tornou a execução possível pela logística para realização das coletas de sangue, armazenagem dos soros humanos, dos medicamentos, orientação e supervisão farmacêutica, gerencial e apoio do Laboratório de Imunofenotipagem, pela realização da leitura das citocinas pela citometria de fluxo e o Laboratório de Imunologia que realizou preparo o preparo para dosagens das citocinas pelo método CBA.

Ao Laboratório Farmacêutico pelo fornecimento da S(+)-cetamina, placebos e codeína comprimidos.

A coordenação do FISCLINEX/UERJ que fez a aquisição do kit para dosagem das citocinas, pela técnica de ensaio citométrico de esferas ordenadas (CBA).

À professora Maria do Rosário da Silva Ramos Costa pela disponibilidade e o empenho na coordenação do DINTER na UFMA.

Aos professores da banca examinadora pelas contribuições.

À professora Ana Paula da Silva de Azevedo dos Santos, parceira de percurso e líder da equipe do laboratório de Imunologia da UFMA, um exemplo de compromisso e disponibilidade.

Às amigas de turma Maria Tereza Viveiros Martins, Leopoldina Milanez, Elza Silva Lima, o amigo José Carlos Araújo, por partilharem os sentimentos de incerteza de modo solidário e como desafios da caminhada de aprendizes na pesquisa.

Ao Departamento de Enfermagem, à Residência de Enfermagem Clínico-Cirúrgica HU/UFMA por fazerem parte da trajetória do fazer enfermagem na assistência, ensino e pesquisa, e em especial as professoras da disciplina Saúde do Adulto, pela cooperação acadêmica.

À equipe de trabalhadores de enfermagem do HUUFMA, especialmente da clínica médica, pelo companheirismo e amizade.

À equipe do Centro de Pesquisa Clínica/HUUFMA, exemplares trabalhadores por fazerem sempre o melhor junto aos pesquisadores e aos sujeitos de pesquisa.

Aos professores Raimundo Antonio Gomes Oliveira e Heliana Trindade Marinho pelo valioso apoio.

À equipe do PAPADOR, pela solicitude e respeito aos usuários.

Aos técnico-administrativos na coordenação DINTER UERJ/UFMA em especial Gisele Costa e Amélia Gomes pelo trabalho e apoio em nossas demandas.

Meus familiares: às (os) irmãs(os) Silva Dias, Roseane, Eulina Rosa, Ronilda, Rocilda, Antonilda, Gilmar, João José, Ovidio, Odmir, João Edson e Givanildo; os sobrinhos, e afilhados, tias, tios, pela constante compreensão das minhas escolhas.

À memória de Eulina Silva Dias (mãe) e João de Deus Silva Dias (pai) e Raquel (irmã), pela saudade que me fortalece na luta cotidiana e os ensinamentos de: amor ao próximo, à paz, a verdade, o trabalho, o respeito à natureza e a participação.

Aos avós Raimunda Veras da Silva e Umbelino Costa da Silva e Antonia Ferreira da Silva e Ovidio Nunes Dias (in memoriam) por suas histórias de vida.

Às amigas que, de sua maneira, revigoram minha alegria e o propósito de seguir em frente, em especial, Marly Leite Fernandes, Silvia Cristina Silva Lima Viana.

Aos profissionais de saúde que atuam no programa da hanseníase nas unidades de saúde em São Luis-MA, pelo trabalho em prol da minimização dos impactos da doença na vida dos portadores.

Às minhas orientandas e parceiras dessa labuta, em especial Raissa Salazar e Ingrid de Campos Albuquerque, e aos enfermeiros Ítalo Rodolfo, Thiago Privado e Germano Silva Moura que, de modo prestativo e carinhoso, somaram nessa caminhada.

Aos alunos dos Cursos de Enfermagem e Residência de Enfermagem da UFMA pelas constantes atenções.

A mesma razão que compreende, esclarece e reúne,  
também contesta, dissocia e critica.

*Habermas*

## RESUMO

DIAS, Rosilda Silva. *Avaliação da S(+)-cetamina no tratamento da dor neuropática e qualidade de vida em portadores de hanseníase*. 2013. 116 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro e Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2013.

A dor neuropática é uma síndrome dolorosa crônica, que ocorre muito frequentemente em pacientes com hanseníase, de difícil tratamento. Objetivou-se avaliar o efeito terapêutico da S(+)-cetamina na dor neuropática e qualidade de vida em portadores de hanseníase atendidos em ambulatórios em São Luís - MA. Estudo experimental tipo ensaio clínico, prospectivo, aleatório, duplamente cego, controlado por placebo, com 34 pacientes distribuídos aleatoriamente em um dois grupos, cetamina e placebo por três meses e randomizados por numeração sequenciada. A dor foi avaliada por meio de escala analógica visual (EAV) nas seis visitas quinzenais (1, 2, 3, 4, 5 e 6), e pelo inventário DN4, na visita 1 e 6, com distribuição da S(+)-cetamina e o analgésico de resgate e avaliado os efeitos adversos em cada visita. Realizou-se a coleta de 15mL de sangue para exames de segurança na visita 1 e 6 e para quantificação de citocinas plasmáticas IL-1, IL-6 e TNF $\alpha$ , nas visitas 1, 2, 4 e 6. Foi também, avaliada a qualidade de vida por meio do questionário WHOQOL-Bref nas visitas 1 e 6. Os resultados demonstraram predominância do sexo feminino, idade de 18 a 29 anos, pardos, solteiros, renda de 2 a 4 salários mínimos; e média de 7,78 $\pm$ 2,21 anos de estudo. Na avaliação da dor pela EAV os dois grupos apresentaram uma redução dos escores médios de dor ao longo do tempo, e mostrou significância estatística  $p < 0,05$ . Entretanto não foi observada diferença estatística para os escores de dor entre os grupos e também, em relação ao uso do medicamento analgésico (codeína) de resgate. Houve redução significativa nos escore de DN4 no grupo placebo em relação às avaliações iniciais e finais comparadas à cetamina, ainda os escores iniciais do DN4 foram significativamente menores no grupo placebo, nas avaliações de antes e depois do uso da S(+)-cetamina. Na avaliação da qualidade de vida nos domínios físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados. Os valores de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , em quatro coletas do soro dos grupos cetamina e placebo não mostraram diferença estatisticamente significativa tanto na avaliação intragrupo ao longo das visitas, como entre os grupos. Em relação aos efeitos adversos, houve um predomínio estatisticamente significativo no grupo cetamina especialmente para tontura, alteração visual e outros efeitos. Conclui-se que a S(+)-cetamina por via oral na dose utilizada em pacientes com hanseníase e dor neuropática não se mostrou superior ao placebo em relação ao efeito analgésico e no impacto na qualidade de vida.

Palavras-chave: Dor crônica. Diagnóstico. Tratamento. Hanseníase. Qualidade de vida.

## ABSTRACT

Neuropathic pain is a chronic pain syndrome of difficult treatment, occurring frequently in patients with leprosy. The objective of this study was to evaluate the therapeutic effect of S(+)-ketamine on neuropathic pain and quality of life in patients with leprosy seen at an outpatient clinic in São Luís - Ma. Experimental study clinical trial, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 34 patients in a randomized two groups, ketamine and placebo for three months and randomized by sequential numbering. Pain was evaluated using a visual analogue scale (VAS) on six bimonthly visits (1, 2, 3, 4, 5 and 6), and using the DN4 questionnaire on visits 1 and 6, with distribution of S (+)-ketamine and rescue analgesic and adverse effects assessed at each visit. Blood (15ml) was drawn from patients for safety tests on visits 1 and 6, and on visits 1, 2, 4 and 6, to cytokines IL-1, IL-6 and TNF $\alpha$ . Quality of life was also evaluated using WHOQOL-Bref on visits 1 and 6. Results showed most subjects female, age 18 and 29 years of age, *pardo* ethnicity, single, income between 2 and 4 minimum salaries, and a mean  $7.78 \pm 2.21$  years of education. In the assessment of pain by VAS both groups showed a reduction in mean pain scores over time, and showed statistical significance  $p < 0.05$ . However there was no statistical difference in pain scores between groups and also in relation to the use of analgesic medication (codeine). There was significant reduction in DN4 score in the placebo group compared to the initial and final evaluations compared to ketamine, although the initial DN4 scores were significantly lower in the placebo group, the assessments before and after the use of S (+)-ketamine. In evaluating the quality of life in the physical, psychological, social relationships and environment, there was no statistically significant difference between groups. The amounts of IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  in serum of four collections of ketamine and placebo groups showed no statistically significant difference both in assessing intragroup along the visits as between groups. Regarding adverse effects, there was a statistically significant predominance in the ketamine group especially for dizziness, visual changes and other effects. We conclude that the S (+)-ketamine orally at the dose used in leprosy patients and neuropathic pain was not superior to placebo for the analgesic effect and impact on quality of life.

Keywords: Chronic pain. Diagnosis. Treatment. Leprosy. Quality of life.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização sociodemográfica de pacientes com hanseníase e dor neuropática.....	68
Tabela 2	Apresentação clínica de pacientes com hanseníase.....	69
Tabela 3	Avaliação da dor pela escala visual analógica dos pacientes com hanseníase e dor neuropática.....	70
Tabela 4	Distribuição de frequência do uso geral de codeína dos grupos de pacientes submetidos à cetamina e ao placebo.....	70
Tabela 5	Comparação da média e desvio padrão do escore de DN4 do grupo de pacientes com hanseníase e dor neuropática, submetidos antes e depois à cetamina e ao placebo.....	71
Tabela 6	Verificação da distribuição de frequência dos domínios de qualidade de vida na visita 1 dos pacientes dos grupos submetidos à cetamina e ao placebo.....	72
Tabela 7	Verificação da distribuição de frequência dos domínios de qualidade de vida na visita 6 dos pacientes dos grupos submetidos à cetamina e ao placebo.....	73
Tabela 8	Comparação das médias e desvio padrão de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ nas coletas 1, 2, 4 e 6 dos pacientes com e hanseníase e dor neuropática, submetidos à cetamina e ao placebo.....	74
Tabela 9	Razão de risco de efeitos adversos discriminados pelos pacientes com hanseníase e dor neuropática.....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropríonico
APC	Célula apresentadora de antígeno
ATP	Adenosina trifosfato
B1	Receptor de bradicinina 1
B2	Receptor de bradicinina 2
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
CBA	Citométrico de esferas ordenadas
CCL2	<i>Macrophage chemoattract protein-1</i>
CD4+	<i>T helper cell</i>
CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>
CX3CR1	<i>Fractalkine receptor</i>
DN	Dor neuropática
DN4	<i>Douler neuropathique 4 questions</i>
ENH	Eritema nodoso hansênico
EVA	Escala analógica visual
FNTR1	<i>Fixed number tandem repeat 1</i>
FNTR2	<i>Fixed number tandem repeat 2</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GluR1	Glutamato receptor 1
GluR2	Glutamato receptor 2
gp130	Glicoproteína 130
GRD	Gânglios da raiz dorsal
IASP	Dor Neuropática da Associação Internacional para o Estudo da Dor
Ig	Imunoglobulinas
IL	Interleucina
IL-1	Interleucina 1
IL-1AR	Interleucina 1 antagonista de receptor
IL-1RI	Interleucina 1 receptor ativo
IL-1RII	Interleucina 1 receptor não ativo
IL-1 $\alpha$	Interleucina 1 alfa
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta

IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-6R $\alpha$	Interleucina 6 receptor alfa
INF $\gamma$	Interferon gama
JAK	<i>Janus kinase</i>
kDa	Kilo Dalton
LT $\alpha$	Linfotoxina alfa
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MB	Multibacilares
MCP-1	Proteína quimioatraente de macrófagos
NGF	Fator de crescimento neural
NMDA	N-metil-D-Aspartato
OMS	Organização Mundial de Saúde
p38MAPK	Mitógeno p38
PB	Paucibacilares
PGE2	Prostaglandina E2
PKA	Proteína quinase A
PKC	Proteína quinase C
PQT	Poliquimioterapia
QV	Qualidade de vida
RR	Reação reversa
SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia
sFNTRs	Receptores solúveis de TNF
SINAN	Sistema Nacional de Notificação de Agravos
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SP	Substância-P
STAT	<i>Signal transducers and activators of transcription</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Th1	Linfócitos T <i>helper</i> tipo 1
Th2	Linfócitos T <i>helper</i> tipo 2
TNF	Fator de necrose tumoral
TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa

TrKA	Tirosinocinase-A
TRPV1	<i>Transient receptor potencial cation channel subfamily V member 1</i>
WHOQOL-bref	<i>Word Health Organization Quality of Life Instrument Bref</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$\gamma$	Gama
$\pm$	Mais ou menos

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	18
1	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	21
1.1	<b>Hanseníase</b> .....	21
1.1.1	<u>Etiopatogênia da hanseníase</u> .....	22
1.1.2	<u>Classificação Operacional</u> .....	22
1.1.3	<u>Diagnóstico</u> .....	23
1.1.4	<u>Reações hansênicas</u> .....	24
1.1.5	<u>Tratamento</u> .....	26
1.2	<b>A dor neuropática na hanseníase</b> .....	27
1.2.1	<u>Etiopatogênia das neurites na hanseníase</u> .....	28
1.2.1.1	Citocinas .....	30
1.2.1.2	Interleucina – 1 (IL-1) .....	34
1.2.1.3	Fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) .....	36
1.2.1.4	Interleucina – 6 (IL-6) .....	38
1.2.1.5	Citocinas e nocicepção .....	40
1.2.2	<u>Quadro clínico da dor neuropática</u> .....	43
1.2.3	<u>Diagnóstico da dor neuropática</u> .....	44
1.2.3.1	Avaliação da dor neuropática .....	45
1.2.4	<u>Tratamento da dor neuropática</u> .....	47
1.2.4.1	Cetamina: propriedades farmacológicas e perspectiva terapêutica .....	49
1.3	<b>Qualidade de vida</b> .....	51
1.3.1	<u>Qualidade de vida e hanseníase</u> .....	54
1.3.2	<u>Qualidade de vida e dor neuropática</u> .....	55
1.3.3	<u>Avaliação da qualidade de vida</u> .....	56
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	58
2.1	<b>Objetivo geral</b> .....	58
2.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	58
3	<b>MÉTODO</b> .....	59

3.1	<b>Tipo de estudo</b> .....	59
3.2	<b>Período de estudo</b> .....	59
3.3	<b>População e amostra</b> .....	59
3.4	<b>Critérios de inclusão</b> .....	61
3.5	<b>Critérios de não-inclusão</b> .....	61
3.6	<b>Critérios para descontinuidade</b> .....	61
3.7	<b>Local da pesquisa</b> .....	62
3.8	<b>Instrumentos e coletas de dados</b> .....	62
3.9	<b>O protocolo de acompanhamento da pesquisa</b> .....	63
3.10	<b>A dosagem de citocinas</b> .....	64
3.11	<b>Análise estatística</b> .....	65
3.12	<b>Aspectos éticos</b> .....	65
4	<b>RESULTADOS</b> .....	67
4.1	<b>Caracterização sociodemográfica</b> .....	67
4.2	<b>Apresentação clínica da hanseníase</b> .....	68
4.3	<b>O uso da escala visual analógica (EVA)</b> .....	69
4.4	<b>O uso do medicamento analgésico de resgate</b> .....	69
4.5	<b>Avaliação da dor neuropática por meio do inventário DN4</b> .....	70
4.6	<b>A qualidade de vida de acordo com Whoqol-Bref</b> .....	71
4.7	<b>Valores das citocinas</b> .....	73
4.8	<b>Os efeitos adversos</b> .....	74
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	76
5.1	<b>Considerações gerais</b> .....	76
5.2	<b>Avaliação da dor pela escala visual analógica (EVA)</b> .....	83
5.3	<b>O uso do medicamento analgésico de resgate</b> .....	85
5.4	<b>Avaliação da dor neuropática por meio do DN4</b> .....	85
5.5	<b>A qualidade de vida</b> .....	86
5.6	<b>Valores das citocinas</b> .....	87
5.7	<b>Os efeitos adversos</b> .....	89
5.8	<b>Limitações do estudo</b> .....	91
6	<b>CONCLUSÃO</b> .....	92

<b>REFERÊNCIAS</b> .....	93
<b>APÊNDICE A</b> – Avaliação do tratamento .....	106
<b>APÊNDICE B</b> – Questionário sociodemográfico e clínico do paciente.....	107
<b>APÊNDICE C</b> – Modelo do diário da dor e efeitos adversos .....	108
<b>APÊNDICE D</b> – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	109
<b>ANEXO A</b> – Protocolo do CEP .....	112
<b>ANEXO B</b> – Whoqol-Bref .....	113
<b>ANEXO C</b> – Inventário da dor neuropática DN4.....	116

## INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, crônica granulomatosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, a única bactéria neurotrópica e sua evolução está diretamente relacionada com a resistência do hospedeiro (VERONESI; FOCACCIA, 2005).

Em 2011, o Brasil apresentou 1,54 casos para cada 10.000 habitantes. Apesar da importante redução do coeficiente de prevalência, algumas regiões demandam intensificação das ações para eliminação da doença, justificadas por um padrão de alta endemicidade. Dentre essas regiões o Maranhão é o segundo estado com maior índice de casos com taxa de prevalência de 5,34/10 mil habitantes (BRASIL, 2013).

Em portadores de hanseníase, os estados reacionais podem ocorrer antes e após a alta. As neurites agudas se caracterizam por seu aparecimento abrupto acompanhado de dor intensa e hipersensibilidade à palpação, ou espontaneamente, podendo ocorrer, edema e espessamento dos nervos. Com possibilidade de sequelas, dores crônicas ao longo dos nervos afetados, eventos denominados de dor neuropática (BARON, 2000; HAANPÄÄ; LOCKWOOD; HIETAHARJU, 2004).

Estudos sobre prevalência apontam que, em média 7 a 8% da população geral, 2% na América Latina, e 10% em uma capital brasileira revelam dor crônica com características neuropáticas. Dados na literatura divergem, quanto às diferentes metodologias e às ferramentas para o diagnóstico (BENNETT; BOUHASSIRA, 2007; GARCIA, 2010; SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA DOR, 2011).

Em 2008, o Grupo de Interesse em Dor Neuropática da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), definiu-a como “dor que ocorre como uma consequência direta de uma doença ou lesão que afeta o sistema somatossensitivo”. É caracterizada como uma síndrome dolorosa crônica em que o mecanismo que gera a dor é encontrado em algum local das vias nociceptivas, sem inicialmente estimular os nociceptores, contrariamente ao que acontece com a dor nociceptiva ou fisiológica (GARCIA, 2010).

A neuropatia da hanseníase resulta, principalmente, de um processo inflamatório dos nervos periféricos, cuja intensidade, extensão e distribuição depende da forma clínica, da fase evolutiva da doença e dos fenômenos de agudização nos episódios reacionais, tipo 1 reação reversa (RR) e tipo 2 eritema nodoso hansênico (ENH) (KAHAWITA; WALKER; LOCKWOOD, 2008; NARDI; PASCHOAL; ZANETTA, 2005).

A dor crônica tem como base fisiológica os fenômenos de hipersensibilização e memória celular, que atuam na perpetuação da dor, pela ação do glutamato junto aos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) na dor aguda, gerando dores crônicas, às vezes de difícil controle (ALVES NETO, 2009).

Nas doenças e lesões do sistema nervoso que resultam em dor neuropática (DN), há participação de mediadores inflamatórios na medula espinhal, dos quais, algumas citocinas inflamatórias, como a interleucina 1-beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), produzidas principalmente por células não-neuronais (WODARSKI et al., 2009).

Os desafios da DN estão na compreensão da relação entre mecanismo de dor, os sinais, sintomas físicos e a experiência subjetiva da dor, sua identificação pelos profissionais de saúde, especialmente os que não são especialistas em dor e nas novas terapêuticas entre as quais aparece a cetamina que tem sido usada por diversas vias. Alguns estudos têm demonstrado uma ação inibitória da expressão de citocinas pela cetamina e também seu efeito anti-hiperalgésico (FERREIRA; ALVES NETO, 2009; HOCKING et al., 2003).

Há poucos estudos com a cetamina pela via oral no tratamento da dor crônica, o que não foi possível até o momento estabelecer inclusive dose ideal e intervalo de administração. Entretanto, a cetamina é apontada como uma possibilidade nos casos de DN de difícil controle (GARCIA, 2010).

Na busca de responder às questões apontadas, sob a dor neuropática e suas prováveis implicações na QV de portadoras de hanseníase realizou-se um estudo pioneiro na avaliação da dor neuropática em hanseníase para responder os objetivos propostos.

Assim, este trabalho apresenta seis itens, o primeiro contempla a revisão bibliográfica, sob hanseníase, dor neuropática e qualidade de vida como categorias

conceituais para fundamentar o objeto do estudo a partir das definições. O segundo apresenta os objetivos do estudo. O terceiro apresenta a metodologia, expondo de modo compreensivo o percurso para realização do estudo. O quarto exhibe os resultados. No quinto faz-se a discussão à luz de outros estudos que tenham resultados em aproximação ou divergência com este e por fim, no sexto, apresenta-se a conclusão do estudo, mostrando sua relevância acadêmica e social.

## 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 1.1 Hanseníase

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, de evolução lenta, manifesta-se principalmente por sinais e sintomas dermatoneurológicos que desencadeiam incapacidades físicas nos olhos, nas mãos e nos pés e podem ser evitadas ou reduzidas, se os portadores da doença forem identificados e diagnosticados o mais precoce possível, tratados com técnicas simplificadas e acompanhados nos serviços de saúde de atenção básica (BRASIL, 2002a).

O Brasil mantém, nas últimas décadas, a situação mais desfavorável na América, tendo a segunda maior quantidade de casos do mundo, depois da Índia. A hanseníase entre os brasileiros é, portanto, um problema de saúde pública cujo programa de eliminação está entre as ações prioritárias do Ministério da Saúde (MAGALHÃES; ROJAS, 2007).

O país apresenta uma tendência de estabilização estatisticamente significativa quanto aos coeficientes de detecção de hanseníase, mas ainda em patamares muito altos nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste. Em 2008, foram notificados 39.047 novos casos no país, o correspondente a 20,59 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2010).

A distribuição geográfica da doença no Brasil é estudada, geralmente, por suas macrorregiões e Estados, pois não há um conhecimento sistematizado de sua distribuição espacial. Assim, são associados fatores, de modo geral, agrupados em naturais como: o clima, o relevo, tipos de vegetação e determinados ecossistemas e os sociais destacam-se: as condições desfavoráveis de vida, desnutrição, movimentos migratórios (MAGALHÃES; ROJAS, 2007).

No Maranhão, a taxa de prevalência da hanseníase em 2007 era de 6,67/10.000 hab., equivalendo a 4.176 casos, sendo o segundo estado com maior índice de casos, ficando em primeiro lugar o estado de Mato Grosso (BRASIL, 2008a). O estado

registrou um aumento considerável do número de novos casos de portadores de hanseníase no ano de 2009 e São Luís, é o município que registrou o maior número de casos, com 606 pessoas contaminadas, seguida dos municípios de Imperatriz (275 casos), Bacabal (147), Timon (137), Caxias (125) e Açailândia (113) (BRASIL, 2010).

### 1.1.1 Etipatogênia da hanseníase

A hanseníase é causada pelo bacilo álcool-ácido resistente *Mycobacterium leprae*, um parasita intracelular que infecta os nervos periféricos, possui como única fonte de infecção o ser humano e tem como principal via de entrada o trato respiratório (BRASIL, 2008b; VERONESI; FOCACCIA, 2005).

O bacilo é dotado de alta infectividade, no entanto, a quantidade de indivíduos que adoecem é reduzida em comparação à infectividade, ou seja, sua presença é de baixa patogenicidade. Tais propriedades não são em função apenas de suas características intrínsecas, mas dependem, sobretudo, de sua relação com o hospedeiro e o grau de endemicidade do meio, entre outros aspectos. O domicílio é apontado como importante espaço de transmissão da doença, embora ainda existam lacunas de conhecimento quanto aos prováveis fatores de risco implicados, especialmente aqueles relacionados ao ambiente social. O alto potencial incapacitante da hanseníase está diretamente relacionado ao poder imunogênico do bacilo (SEIDL; ZANNON, 2004).

### 1.1.2 Classificação operacional

A infecção acomete de preferência a pele e o sistema nervoso periférico, podendo também invadir as mucosas nasal, orofaríngea e laríngea, olhos, vísceras,

restringindo ou mesmo impedindo as atividades profissionais e sociais do paciente (GOMES, 2007).

A hanseníase possui uma classificação operacional, para fins de tratamento, que reúne os portadores em dois grupos que são determinados pelo número de lesões apresentadas na pele, que corresponde ao valor proporcional à quantidade de bacilos que a pessoa pode desenvolver, durante o período em que se encontra debilitada. Se esse resultado chegar a cinco lesões, a doença é denominada como hanseníase paucibacilar (PB), que corresponde à forma clínica que possui imunidade celular preservada, baciloscopia negativa e teste de Mitsuda positivo. Se forem mais de cinco, o nome dado é hanseníase multibacilar (MB), designado como a forma clínica com imunidade específica ao bacilo, reduzida ou ausente e baciloscopia positiva. De acordo com essa classificação, define-se o tratamento com a poliquimioterapia (PQT) estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (MARTINS et al., 2008).

A hanseníase manifesta-se por meio de lesões de pele que se apresentam com diminuição ou ausência de sensibilidade, além de lesões nos nervos periféricos, que decorrem de processos inflamatórios nos mesmos (neurites) e podem ser causados tanto pela ação do bacilo nos nervos como pela reação do organismo ao bacilo ou por ambas. Elas manifestam-se através de: dor e espessamento dos nervos periféricos, perda de sensibilidade nas áreas inervadas por esses nervos, principalmente nos olhos, mãos e pés, perda de força nos músculos inervados por esses nervos, principalmente nas pálpebras e nos membros superiores e inferiores (BRASIL, 2002a).

### 1.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico é essencialmente clínico e epidemiológico, realizado por meio da análise da história e condições de vida do paciente, do exame dermatoneurológico, para pesquisar sensibilidade térmica, dolorosa e tátil, realizada com estesiômetro ou monofilamentos de "Semmes-Weinstein," para identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos (motor e/ou

autônomo) e exames auxiliares no diagnóstico, a pesquisa de BAAR (bacilo álcool-ácido resistente), obtido por raspagem da mucosa nasal, nos cotovelos, joelhos ou nos lóbulos auriculares. A palpação de nervos periféricos é um sinal para o diagnóstico precoce da hanseníase (BRASIL, 2002a; MARTINS et al., 2005).

#### 1.1.4 Reações Hansênicas

As reações hansênicas constituem intercorrências na doença, com sinais e sintomas que levam o paciente ao sofrimento e sequelas neurológicas, muitas vezes mais expressivas que as esperadas na hanseníase sem quadro reacional. Elas representam fenômenos imunológicos, frequentemente pouco entendidos que refletem em quadro clínico peculiar, exigindo a atenção do dermatologista (BRASIL, 2003; SILVA; GRIEP, 2007).

Os estados reacionais ou reações hansênicas são reações do sistema imunológico do doente ao *Mycobacterium leprae*. Podem ocorrer em casos paucibacilares como os multibacilares. Os estados reacionais surgem, principalmente, durante os primeiros meses do tratamento quimioterápico da hanseníase, mas também podem manifestar-se antes ou mesmo após a cura do paciente. Os estados reacionais são a principal causa de lesões dos nervos e de incapacidades provocadas pela hanseníase (SILVA; GRIEP, 2007).

Os episódios reacionais envolvendo os nervos são clinicamente conhecidos como neurites. Entre os outros mecanismos de lesão do sistema nervoso periférico na hanseníase deve ser considerado ainda outro fator agravante, de natureza extrínseca, qual seja, a compressão e o aprisionamento do nervo edemaciado por estruturas anatômicas vizinhas (GARBINO et al., 2003).

As reações podem ser do tipo I ou reversa que acometem entre 10 e 33% dos pacientes com hanseníase e surgem, geralmente durante o tratamento ou após o primeiro ano da alta, cujas características clínicas são as seguintes: infiltração de lesões antigas associada ao surgimento de novas lesões em forma de manchas ou

placas infiltradas, eritema, dor, lesões vésico-bolhosas, ulcerações, hiperestesia, parestesia, mal-estar, dor ou espessamento de nervos periféricos com perda da função sensitivo-motora e, mais raramente, febre, déficit da função neural na ausência de sintomas (neuropatia silenciosa), acometendo principalmente os nervos ulnar e tibial posterior (ANDRADE; LEHMAN; SCHREUDER, 2005; NERY et al., 2006).

As reações tipo II são manifestações abruptas de nódulos róseos que variam de poucos a inúmeros, ou evoluem para necrose, nas formas mais graves do eritema nodoso hansênico (ENH). Podem, ainda, ser acompanhadas de sintomas, oculares, hepáticas, esplênicas, de linfonodos, peritônio, testículos, articulações, tendões, músculos, ossos e rins. Febre e leucocitose geralmente apresentam-se em múltiplos episódios (PFALTZGRAFF; RAMU, 1994; POCATERRA et al., 2006).

As reações hansênicas, constituem importante evento na evolução da hanseníase. Ainda não há um tratamento específico capaz de impedir a ocorrência desses epifenômenos, nem um esquema de tratamento eficaz para todos os casos. O uso de corticóides no tratamento da reação reversa e da talidomida para o tratamento do eritema nodoso é recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O tratamento básico constitui apenas de duas drogas efetivas nas reações: o corticosteróide, que pode ser usado tanto na reação tipo 1, quanto na tipo 2; e a talidomida que é efetiva apenas na reação tipo 2. Em casos de reação apenas cutânea, estão indicados os sintomáticos, com fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais ou analgésicos. A reação tipo 1 regride, entre 4 e 6 meses. Às vezes, pelo aspecto inestético das lesões cutâneas eritematoedematosas, principalmente em lesões na face, justifica-se o uso do corticosteróide, a prednisona, 40mg por dia, pela ação anti-inflamatória e também pelos resultados cosméticos em curto período de tempo, permitindo ao paciente, retomar seu cotidiano. Nas reações com edema acentuado, em extremidades, sobretudo quando envolvem sinóvia e tendão; e nas reações com ulceração, também é indicado a administração do corticosteróide por período prolongado, com retirada gradativa entre 2 - 4 semanas. Entretanto, fármacos imunossupressores como Metothrexate, Ciclosporina e Micofenolato de Mofetil têm sido relatados, para casos isolados ou esporádicos (URA, 2007).

Pela caracterização clínica, a reação hansênica é um grande problema no tratamento dos portadores de hanseníase. E, na prática deste estudo, observou-se que a carga de sofrimento decorrente dessa morbidade reflete diretamente na incompreensão por parte dos pacientes por não se sentirem curados diante as variadas manifestações das reações.

### 1.1.5 Tratamento

A cura para a hanseníase ganhou uma perspectiva positiva com a descoberta da dapsona, em 1940, mas, nos pacientes, o uso contínuo do fármaco desencadeou resistência, o que estimulou a pesquisa por outras drogas para o tratamento da hanseníase e assim, foram apresentadas nas décadas de 1960 e 1970 a clofazimina e a rifampicina. Prevenindo a resistência, em 1981 a OMS, recomenda uma combinação destas três drogas na forma de poliquimioterapia (PQT) (RICHARDUS; HABBEMA, 2007).

Assim, o uso da PQT trouxe como benefícios adicionais o monitoramento mais sistemático dos pacientes e melhora da relação entre médico/pacientes. Entre as três, a rifampicina é a medicação contra hanseníase mais importante e é incluída nos dois regimes terapêuticos: para os pacientes paucibacilares e para os multibacilares (DEPS et al., 2007).

A OMS jamais considerou algum efeito tóxico reportado nas administrações mensais, ao contrário de muitos autores que relatam ser a rifampicina causa de erupções cutâneas, púrpura trombocitopênica, hepatite, síndrome flu-like, anemia hemolítica, choque, insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda (GIRLING; HITZE, 1979). A clofazamina é mais ativa quando administrada diariamente, por isso ela é bem tolerada e virtualmente não tóxica, na dose usual. A dapsona é muito segura na dose usada na PQT e de acordo com a OMS os efeitos colaterais são raros (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). O principal efeito colateral é reação alérgica cutânea, embora anemia hemolítica, metahemoglobinemia, agranulocitose,

reações psicóticas e “síndrome dapsona” tenham sido reportadas (GOULART et al, 2002a).

## 1.2 A dor neuropática na hanseníase

A dor, de uma forma ou outra, é uma parte inseparável da vida diária, e percebê-la pode ser influenciada por fatores sociais e culturais; assim é mais comum na prática clínica, com característica de muitas alterações fisiológicas e patológicas (HELMAN, 2009).

A dor neuropática (DN) é uma síndrome dolorosa crônica em que o mecanismo que gera a dor é encontrado em algum local das vias nociceptivas, sem inicialmente estimular os nociceptores, contrariamente ao que acontece com a dor nociceptiva ou fisiológica. Sua definição mais recente é um consenso de 2008, pelo Grupo de Interesse em Dor Neuropática da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), que a definiu como “dor que ocorre como uma consequência direta de uma doença ou lesão que afeta o sistema somatossensorial” (GARCIA, 2010).

A DN afeta milhões de pessoas em todo o mundo (DWORKIN et al., 2003), embora não sejam conhecidos os dados exatos, tornou-se um problema comum. Estudos sobre prevalência apontam em média de 7 a 8% da população geral, 19% da população europeia, 2% na América Latina e 10% em uma capital brasileira revelam dor crônica com características neuropáticas, condição que gera um decréscimo significativo na qualidade de vida. Dados na literatura divergem quanto às diferentes metodologias e as ferramentas para o diagnóstico. Muitas vezes a dor crônica encontra-se associada a condições e estados como a depressão, distúrbios de sono, medo e redução de capacidade de trabalho (BENNETT, BOUHASSAIRA, 2007; GARCIA, 2010; JENSEN; CHODROFF; DWORKIN, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA DOR, 2011).

### 1.2.1 Etiopatogenia das neurites na hanseníase

O *Mycobacterium leprae* é um parasita intracelular obrigatório, com atração pelos macrófagos cutâneos e pelas células de Schwann, sendo a primeira estrutura infectada com grande crescimento dos bacilos nos nervos periféricos, desencadeando lesões na pele com características típicas, alterações da sensibilidade superficial nas áreas com as lesões e neuropatias periféricas com potencial para desenvolver incapacidades físicas (BARON, 2000; GARBINO et al., 2003; HAANPÄÄ; LOCKWOOD; HIETAHARJU, 2004; JOB, 2000).

A lesão do sistema nervoso resulta em alterações funcionais que podem localizar-se em qualquer nível desde o nervo periférico ao cérebro. Sempre que possível, a dor neuropática deverá ser classificada em central ou periférica, consoante à localização da lesão/disfunção, pois apresenta manifestação clínica e fisiopatologia distinta (BENNETT; BOUHASSIRA, 2007; DWORKIN et al., 2003; FINNERUP; SINDRUP; JENSEN; CHODROFF; DWORKIN, 2007; TREEDE et al., 2008).

A afecção dos nervos pode ser de forma lenta e gradual, uma característica da multiplicação bacilar nas células de Schwann e a consequente desmielinização em locais de maior crescimento bacilar, evidenciando a alteração mais precoce da DN, ou de forma abrupta e intensa durante os estados reacionais da doença, considerada de episódios inflamatórios agudos, causados por alterações na resposta imunológica a antígenos do *M. leprae*, fase de maior risco para lesão dos nervos, na hanseníase (BARON, 2000; HAANPÄÄ; LOCKWOOD; HIETAHARJU, 2004; JOB, 2000).

A neuropatia da hanseníase resulta principalmente em um processo inflamatório dos nervos periféricos, cuja intensidade, extensão e distribuição dependem da forma clínica, da fase evolutiva da doença e dos fenômenos de agudização nos episódios reacionais, do tipo 1 reação reversa (RR) e a tipo 2 eritema nodoso hansênico (ENH) (KAHAWITA; WALKER; LOCKWOOD, 2008; NARDI; PASCHOAL; ZANETTA, 2005; VERONESI; FOCACCIA, 2005).

As reações hansênicas podem ocorrer espontaneamente ou desencadeadas por vários fatores. Os dois tipos principais: a reação tipo 1 (ou reação reversa) ocorre tanto

em multibacilares como em paucibacilares por mudança rápida da imunidade celular, é de hipersensibilidade, mediada por células, com importante aumento da atividade inflamatória nas lesões, com aumento de linfócito CD4+, IL-2 e INF $\gamma$ . Enquanto a reação tipo 2 é reação de hipersensibilidade humoral, ocorre exclusivamente nos pacientes multibacilares e se caracteriza por reação inflamatória sistêmica, previamente infiltrado pelo bacilo de Hansen, com formação e deposição de imunocomplexos em diferentes órgãos, exceto o SNC (sistema nervoso central) e tecidos. Em ambas, pode ocorrer processo inflamatório agudo dos troncos nervosos, com edema e constrição do nervo em alguns sítios anatômicos, principalmente nos nervos ulnar, túnel epitrocleoolecraniano, mediano, túnel do carpo, tibial posterior e túnel do tarso (VERONESI; FOCACCIA, 2005; GOULART; PENNA; CUNHA, 2002b).

A neuropatia hansênica pode ser mononeuropatia ou mononeuropatia múltipla, com agressividade variada, de acordo com a forma clínica, ou seja, a fase de evolução da doença e a ocorrência ou não de episódios reacionais (VAN, 2000).

Na forma tuberculóide, o envolvimento de troncos nervosos tem início precoce e evolução rápida pela intensa infiltração do nervo pelo granuloma tuberculóide, que leva ao acometimento de um número restrito de troncos nervosos, podendo ocorrer necrose de caseificação e abscesso do nervo. Na forma virchowiana o dano neural é disseminado e simétrico, causado por infiltração bacilar e degeneração vacuolar das células de Shwann. O infiltrado inflamatório é discreto e a progressão da lesão neural ocorre lentamente. Nas formas dimorfas o envolvimento de troncos nervosos é geralmente múltiplo e intenso, causado tanto pela multiplicação bacilar como pela formação de granuloma tuberculóide. Nesse caso, há pacientes que apresentam a tendência de desenvolverem surtos reacionais, favorecendo a instalação de neurite aguda, o que os torna de maior risco para a instalação de lesões neurológicas (HAANPÄÄ; LOCKWOOD; HIETAHARJU, 2004).

### 1.2.1.1 Citocinas

As citocinas são uma família de proteínas (polipeptídeos ou glicoproteínas) que medeiam muitas respostas de imunidade natural e adquirida. São mediadores solúveis de baixo peso molecular, responsáveis por muitas funções críticas para a defesa do hospedeiro contra patógenos, e fornecem ligações entre a imunidade natural e a adquirida. Também atuam como moléculas intercelulares decisivas de sinalização, responsáveis pela comunicação multidirecional entre células envolvidas na defesa do hospedeiro, reparo dos tecidos e outras funções essenciais (ABBAS, 2008; SOMMER; WHITE, 2010).

Contribuem ainda, para a especialização e regulação das respostas imunes mediante a ativação de diferentes tipos de células efetoras influenciando no crescimento e na diferenciação de linfócitos ou produção de mecanismos de amplificação, gerando em pequenos números de linfócitos específicos para qualquer antígeno ativando uma variedade de mecanismos efetores para eliminá-lo (OPPENHEIM, 2004).

A produção de citocinas é desencadeada por diversos tipos de células no local da lesão e por células do sistema imunológico por diferentes estímulos, como agentes infecciosos, tumores ou estresse. Agem na comunicação entre as células, promovendo a indução ou regulação da resposta imune através da ativação de proteinoquinas desencadeada por mitógenos (BILATE, 2007; SOMMER; WHITE, 2010).

Elas regulam a produção e as atividades umas das outras através de competição, sinergismo e indução mútua, resultando numa complexa rede de cascatas de citocinas e circuitos reguladores, com efeitos de retroalimentação positiva e negativa. Também, outros tipos de mediadores biológicos, como os corticosteroides e as prostaglandinas podem intensificar ou antagonizar as atividades das citocinas (OPPENHEIM, 2004).

A produção em grande concentração de citocinas pode levar a consequências patológicas. E sua administração ou de seus inibidores é uma abordagem potencial para modificar as respostas biológicas associadas às doenças imunológicas e

inflamatórias. Uma citocina pode ser secretada individualmente ou como parte de uma resposta coordenada e com outras citocinas não relacionadas. Muitas exibem atividades que se sobrepõem, enquanto outras podem ser antagonistas e produzir uma cascata de efeitos biológicos (ABBAS, 2008).

As respostas biológicas às citocinas também podem ser reguladas através de efeitos sobre os seus receptores específicos expressos por células com capacidade de resposta, e esses receptores podem proporcionar um alvo terapêutico útil para modular a atividade das citocinas. Devido à complexidade das interações entre as elas, o uso terapêutico desses agentes ainda está no início. Todavia, essa abordagem em alguns contextos clínicos mostra evidência do potencial das atividades que agonistas e antagonistas específicos das citocinas e seus receptores desempenham no futuro tratamento de doenças inflamatórias, infecciosas, autoimunológicas e neoplásicas (OPPENHEIM, 2004).

Diferenciam-se dos hormônios clássicos, por não serem armazenadas como moléculas pré-formadas e suas principais características são: uma mesma citocina pode ser produzida por mais de um tipo celular; e uma única citocina pode agir em diversos tipos de células a depender das condições do microambiente, fenômeno denominado pleiotropia; diferentes citocinas podem exercer a mesma função – redundância; as que podem potencializar ou inibir o efeito de outras citocinas – sinergismo ou antagonismo, respectivamente; a maioria, delas exerce efeitos de maneira parácrina (ação sobre células adjacentes das células produtoras) ou autócrina (ação sobre o tipo celular que a produz). Além de algumas exercerem efeitos endócrinos, agindo sobre células presentes em outros locais que não os da célula produtora daquela citocina (BILATE, 2007; LIN; CALVANO; LOWRY, 2000; SOMMER; WHITE, 2010).

São frequentes as formadas em cascata, estimulando suas células-alvo a produzir mais citocinas (ZHANG; AN, 2007). Essas substâncias se ligam a receptores específicos, ativando mensageiros intracelulares que regulam a transcrição gênica. Assim, influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, bem como regulam a produção e a atividade de outras citocinas, que podem aumentar ou atenuar a resposta inflamatória. Algumas citocinas podem ter

ações pro-(Th1) as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e o fator de necrose tumoral (TNF) ou anti-inflamatórias (Th2), de acordo com o microambiente no qual estão localizadas (SOMMER; WHITE, 2010).

Existem mais de 200 diferentes citocinas descritas, pertencentes às famílias de hematopoiéticas, interferons, quimiocinas e TNF. Originalmente, as citocinas e quimiocinas eram nomeadas de acordo com a sua função (como fator de crescimento) de células T, agora chamada interleucina-2 (IL-2); proteína quimioatraente de macrófagos – MCP-1, *macrophage chemoattract protein-1*, agora chamada de (CCL2), mas devido às suas ações pleiotrópicas, a nomenclatura mudou para números para facilitar o entendimento (BILATE, 2007).

O efeito das citocinas se dá após a ligação ao seu receptor específico expresso na superfície da célula-alvo, desencadeando a transdução de sinais no interior da célula. As famílias de receptores são: superfamília das imunoglobulinas (Ig); receptores classe I (também conhecidos como família de receptores das hematopoiéticas); receptores classe II (também conhecidos como família de receptores de interferons); membros da família de receptores de TNF; receptores de quimiocinas (ZHANG; AN, 2007).

A maioria dos receptores de citocinas é composta por subunidades distintas: uma cadeia  $\alpha$  envolvida na ligação à citocina e na transdução de sinais e outra cadeia  $\beta$  envolvida na cascata de sinalização. A cadeia  $\alpha$  é associada a uma família de proteínas tirosinas quinases ou família Janus quinase (JAK, *Janus kinase*), mas a atividade enzimática ocorre somente na presença da citocina, cuja ligação induz à associação (dimerização) das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ . A ativação das JAKs, leva à fosforilação de resíduos de tirosina, que gera sítios para a ligação dos fatores de transcrição STAT (*signal transducers and activators of transcription*). Atualmente já foram descritas seis diferentes STATs envolvidas em vias de sinalização de diversas citocinas (OLIVEIRA et al., 2011).

Após a fosforilação mediada por JAK de um resíduo específico de tirosina, o STAT é dissociado das subunidades do receptor e é então translocado da membrana para o núcleo, onde induz a transcrição de genes específicos (OLIVEIRA et al., 2011).

Embora diversos tipos celulares possam secretar citocinas, as células T, macrófagos e células dendríticas são as suas principais fontes produtoras. Entre suas atividades fisiológicas, se destacam a ativação da resposta imune celular e humoral, regulação da hematopoiese e controle da proliferação e diferenciação celular. Durante a resposta imune celular adaptativa ocorre intensa produção de citocinas, porém vale ressaltar que sua produção não depende do antígeno, ou seja, não é antígeno-específica, portanto, elas agem sobre qualquer tipo celular que tenha o receptor apropriado (MCDERMOTT, 2001).

As citocinas desempenham papel fundamental na diferenciação de células T e na ativação dos diferentes subtipos de linfócitos T. A ativação de subpopulações de células T, resulta na secreção de diversas citocinas que irão determinar o perfil da resposta imune. A diferenciação de células T CD4<sup>+</sup> em linfócitos T *helper* tipo 1 (Th1) ocorre na presença de IL-12 e IFN $\gamma$  que irão determinar um perfil inflamatório. A diferenciação em linfócitos T *helper* tipo 2 (Th2) ocorre na presença de IL-4 e determina um perfil anti-inflamatório (OLIVEIRA et al., 2011).

Proteínas, lipídeos e açúcares presentes na superfície de diversos microrganismos induzem à secreção de várias citocinas, que irão desencadear uma resposta inflamatória ou alérgica. Entretanto, geralmente a produção de citocinas durante as infecções é exacerbada e acaba por desencadear efeitos deletérios ao hospedeiro (STOUTHARD et al., 1995).

Na inflamação crônica é a infecção por micobactéria que induz a formação de granuloma, uma massa celular de macrófagos e linfócitos cronicamente ativados. E nas doenças inflamatórias crônicas são desencadeadas devido à persistência do estímulo inflamatório, como é o caso das doenças autoimunes, em que a presença de um autoantígeno constantemente reconhecido por linfócitos T dispara a produção contínua de TNF- $\alpha$  e IFN- $\beta$ . Essa produção contínua acaba por efetuar o processo inflamatório que contribui para o agravamento das lesões (OBREJA et al., 2002).

### 1.2.1.2 Interleucina-1 (IL-1)

A IL-1 é primariamente produzida por macrófagos e monócitos, bem como por células não imunológicas, tais como neutrófilos, células epiteliais e endoteliais, tais células endoteliais são ativadas durante lesão celular, infecção, invasão e inflamação (ABBAS, 2008).

Trata-se de peptídios de 159 e 153 aminoácidos de comprimento, codificados por genes separados e que compartilham apenas 26% de semelhança na sequência desses aminoácidos. Contudo, exibem potência e atividade biológica praticamente idêntica e liga-se com a mesma afinidade aos receptores de superfície celular. Quase todas as células nucleares têm capacidade de produzir IL-1 seus níveis relativos de expressão (OPPENHEIM, 2004).

Nos seres humanos a IL-1 e seus receptores, expressam duas formas moleculares distintas: a IL-1  $\alpha$  e IL-1  $\beta$ , que são menos de 30% homólogos, uma à outra, mas se ligam aos mesmos receptores de superfície celular e apresentam as mesmas atividades biológicas. Ambos os polipeptídios da IL-1 são sintetizados como precursores de com 31 a 33 KD cada e são secretados como proteínas maduras de 17 KD (ZHANG; AN, 2007).

Alguns tecidos expressam IL-1 de forma constitutiva tais como a pele, o suor, a urina e o líquido amniótico contém quantidades significativa dessa citocina. Entretanto, outros tipos celulares só produzem IL-1 em resposta a estímulos externos, como lipopolissacarídeo bacteriano, partículas de urato ou salicilato ou adjuvantes como o hidróxido de alumínio. Observa-se um aumento dos níveis circulantes de IL-1 na fase lútea do ciclo menstrual e durante o exercício físico vigoroso (OPPENHEIM, 2004)

A forma ativa da IL-1 $\beta$  é o produto clivado por proteólise por uma protease cisteína caspase-1, que é sua enzima conversora, para gerar a proteína biologicamente ativa, secretada, mas a IL-1  $\alpha$  é ativa tanto como o precursor de 33 KD, quanto como o produto clivado menor. A IL-1 é secretada por uma via não clássica, ao contrário da maioria das proteínas secretadas; em nenhuma das duas formas ela possui uma

sequencia hidrofóbica de sinal para direcionar o polipeptídeo nascente para o retículo endoplasmático (ABBAS, 2008).

Esses atuam sobre os mesmos receptores, IL-1RI e IL-1RII. O primeiro é considerado o receptor ativo, enquanto o segundo, não possui uma molécula de transdução é funcionalmente inativo. A IL-1 $\alpha$  está marcadamente associada às membranas celulares e age através desses contatos, enquanto a IL-1 $\beta$  é sintetizada como uma proteína precursora (Pró-IL-1 $\beta$ ), que não é secretada na forma ativa até ser metabolizada pela enzima caspase-1. Recente, descoberta mostra que a IL-1 $\beta$  se expressa em neurônios nociceptivos do gânglio da raiz dorsal (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000; ZHANG; AN, 2007).

A sua ação como um mediador da inflamação local ocorre, quando é secretada em baixa concentração. Ela age na célula endotelial para aumentar a expressão de moléculas de superfície que medeiam à adesão de leucócitos, como ligantes para integrinas. E tem efeitos endócrinos quando é secretada em maiores quantidades e entra na corrente sanguínea, essa ação sistêmica induz febre, síntese de proteínas plasmáticas de fase aguda pelo fígado, direta e indiretamente através da produção de IL-6, e de neutrófilos e plaquetas na medula óssea (ABBAS, 2008).

O papel da IL-1 e seus receptores na resposta imunológica e inflamatória que é citocina estruturalmente não relacionada ao TNF, que utiliza diferentes receptores, mesmo se observe uma considerável sobreposição nos espectros de seus efeitos biológicos nas células-alvo neuroendócrinas estimulam a secreção dos glicocorticoides, induz febre e sonolência e anorexia; nas células epiteliais e ainda a proliferação e aumento da secreção de colágeno tipo IV. Por promover a inflamação, integra o grupo de citocinas pró-inflamatórias além de participar do início das respostas humoral e celular seja como ação independente, ela exerce efeito sinérgico entre si ou com a IL-6, produzindo efeitos aumentados (OPPENHEIM, 2004).

A IL-1 $\beta$  produz inflamação sistêmica através da ativação da ciclooxigenase-2, com a formação de PGE2 no hipotálamo anterior, causando febre. Também produz substância-P (SP), óxido nítrico (ativando a enzima óxido nítrico sintase) e moléculas de adesão endotelial, as quais têm importante função no desenvolvimento e manutenção da dor pós-operatória (ZHANG; AN, 2007; WOLF et al., 2008).

A IL-1AR (antagonista de receptor) também é liberada durante lesão tecidual e não tem efeito agonista tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Assim, ela compete com os mesmos receptores da IL-1, atuando como um autorregulador endógeno. Embora tenha meia-vida plasmática de apenas 6 minutos, recentemente tem-se sugerido que a IL-1 tem importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000; WOLF et al., 2008).

As semelhanças entre as ações da IL-1 e do TNF parecem supreendentes à primeira vista, pois as citocinas e seus receptores são estruturalmente diferentes. A explicação provável para efeitos biológicos semelhantes é que os receptores para ambas as citocinas sinalizam para proteínas homologas e ativam os mesmo fatores de transcrição. Entre outras diferenças entre a IL-1 e o TNF, é que a primeira não induz a morte apoptótica das células, mesmo em altas concentrações sistêmicas, por si só ela não causa as alterações fisiológicas do choque séptico (ABBAS, 2008).

#### 1.2.1.3 Fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ )

O TNF $\alpha$  e seus receptores foram descritos inicialmente como caquetina, um mediador circulante da síndrome de debilitação (caquexia) associada a certas doenças crônicas. Faz parte de uma grande superfamília de pelo menos 15 proteínas de diversas funções e se associam a, 24 receptores diferentes. Cada membro da superfamília do TNF exerce algum efeito sobre o sistema imunológico (OPPENHEIM, 2004).

O TNF $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos-T, que são abundantes no peritônio e no tecido esplâncnico o qual está presente nos neurônios e células da glia, desempenhando funções importantes tanto na hiperalgesia inflamatória quanto na neuropática. O TNF existe em duas formas: uma transmembrana de 26 kDa e outra secretada de 17 kDa, ambas biologicamente ativas. É estruturalmente relacionado à linfotóxina- $\alpha$  (LT $\alpha$ , também chamada TNF $\beta$ ), tendo os mesmos receptores, FNTR1 (55 kDa) e FNTR2 (75 kDa). O

FNTR1 é expresso exclusivamente em neurônios e está associado à maioria dos efeitos biológicos do TNF $\alpha$ , incluindo respostas inflamatórias e apoptose. Já o FNTR2 manifesta-se principalmente em macrófagos e monócitos no gânglio da raiz dorsal, estimulando a proliferação de linfócitos-T, fibroblastos e células matadoras naturais (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000; ZHANG; AN, 2007).

É sintetizado como pró-peptídeo e, a seguir, processado intracelularmente por uma enzima conversora do TNF $\alpha$  em sua forma madura e secretada, com 157 aminoácidos de comprimento. O TNF $\alpha$  liga-se como trímero a seu receptor, estando cada trímero ligado a duas ou três cópias do receptor simultaneamente. Isso resulta em ligação cruzada dos receptores mediada por ligantes, que passam a transmitir sinais no interior da célula. A IL-2 aumenta a expressão de ambos os tipos de TNF $\alpha$ . As células ativadas liberam seus receptores de TNF $\alpha$ , que podem ligar-se ao TNF $\alpha$  e antagonizar sua atividade durante respostas inflamatórias (OPPENHEIM, 2004).

Após procedimento cirúrgico, trauma ou durante as infecções, o TNF $\alpha$  é um dos mediadores mais precoces e potentes da resposta inflamatória. Embora sua meia-vida plasmática seja de apenas 20 minutos, é o suficiente para provocar mudanças metabólicas e hemodinâmicas importantes e ativar distalmente outras citocinas. O TNF $\alpha$  é um potente indutor de metabolismo muscular e caquexia, por estimular a lipólise e inibir a lipoproteína lipase. Outras ações do TNF $\alpha$  consistem em: ativar a coagulação, estimular a expressão ou liberação de moléculas de adesão, PGE<sub>2</sub>, fator ativador de plaquetas, glicocorticóides e eicosanóides, e influenciar a apoptose celular (CURFS et al., 1997; RAEBURN et al., 2002).

O TNF $\alpha$  apresenta grande afinidade por receptores solúveis de TNF (sFNTRs), que são derivados dos domínios extracelulares dos FNTRs. A ativação de sFNTRs produz resposta antagonista endógena e a atividade sistêmica excessiva do TNF $\alpha$ . Entretanto, deve-se perceber que os FNTRs podem causar efeitos indesejáveis, pois servem como transportadores ou reservas bioativas de TNF $\alpha$  na circulação (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000).

A resposta biológica máxima do TNF ocorre com ocupação de pequeno número de receptores em torno de 5 a 10%, com meia vida plasmática de 14 a 18 minutos no

ser humano e tem seu metabolismo no sistema hepático, trato gastrointestinal e rins. O maior estímulo para liberação do TNF é a endotoxina (BEUTLER et al., 1997).

O TNF $\alpha$  é primariamente responsável pelo fenômeno laboratorial, à reação hemorrágica de Shwartzman localizada, em que a injeção repetida de LPS num tecido sólido resulta em infarto hemorrágico e intravenosa induz coagulação intravascular disseminada (CID) – trombose disseminada que bloqueia os capilares e pode resultar em hemorragias, choque e morte. Atua isoladamente de modo sinérgico, induzindo diversos efeitos que mediados pelo hipotálamo: atuam como pirógeno endógenos e estimulam a secreção do fator de liberação da corticotrofina, que estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) da hipófise, induzindo, por sua vez, a produção de glicocorticoides pelas glândulas supra renais. O TNF $\alpha$  possui ainda, efeito sobre os ossos e a sinóvia é encontrado em concentração elevadas no líquido articular inflamatório, sugerindo que podem contribuir com a fibrose e o espessamento das articulações artríticas (OPPENHEIM, 2004).

O TNF $\alpha$  é importante indutor da resposta de fase aguda, embora seja ultrapassado nesse aspecto pela IL-6. De modo geral, a sobreposição funcional entre essas citocinas é provavelmente benéfica, visto que proporciona vias paralelas para a mobilização das defesas do hospedeiro. As investigações de seu papel como agente terapêutico, com ênfase em suas atividades imunoestimulantes e antineoplásicas não demonstraram úteis na prática clínica, devido aos inúmeros efeitos colaterais. Enquanto seus antagonistas podem melhorar doenças inflamatórias crônicas, artrite reumatoide. O TGF $\beta$  (fator transformador do crescimento) e os corticosteroides exibem potente antagonismo inespecífico de IL-1 e do TNF $\alpha$ . Os corticosteroides reduzem sua produção (OPPENHEIM, 2004).

#### 1.2.1.4 Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é uma glicoproteína simples que pode ser glicosilada e fosforilada em vários graus, tem peso de 22 a 27 kDa, secretada por muitos tipos de células, como

macrófagos, monócitos, eosinófilos, hepatócitos, células B e T ativadas, células endoteliais e da glia, sendo TNF $\alpha$  e IL-1 potentes indutores. Causa febre e ativa o eixo hipotálamo-hipofisarioadrenal, usando os receptores  $\alpha$  (IL-6R $\alpha$ ) e a subunidade gp130 (glicoproteína 130, membros da superfamília de receptor de citocina de classe I). Tem relação estrutural com IL-4, fator inibidor de leucemia, eritropoietina e fator neurotrófico ciliar (BILATE, 2007; SOMMER; WHITE, 2010).

Essa interleucina tem como atividade principal efeito sinérgico com IL-1 e o FNT $\alpha$  para promover a ativação das células T pela APC; induzir as respostas de fase aguda e intensificar a replicação e a diferenciação das células B aumentar a produção de imunoglobulinas e promover a hematopoese e a trombopoese. Ela não induz a produção de qualquer outra citocina e possui efeito direto e pequeno sobre as células imunológicas, sugerindo que sua principal função imunológica é potencializar os efeitos de outras citocinas, dos mais precoces e importantes mediadores de indução e controle da síntese e liberação de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos, durante estímulos dolorosos, como trauma, infecção, cirurgia e queimadura (BILATE, 2007; OPPENHEIM, 2004).

Após lesão, concentrações plasmáticas de IL-6 são detectáveis em 60 minutos, com pico entre 4 e 6 horas, podendo persistir por 10 dias. É considerado o marcador mais relevante do grau de lesão tecidual durante um procedimento cirúrgico, em que o aumento excessivo e prolongado está associado a uma maior concentração pós-operatória (GEBHARD et al., 2000; HONG; LIM, 2008; KATO et al., 1997; LIN; CALVANO; LOWRY, 2000).

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória, que promove maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos e diferenciação, manutenção de linfócitos-T citotóxicos e células matadoras naturais. Além de ativar astrócitos e microglia, regula a expressão de neuropeptídeos, após lesão neuronal, contribuindo para sua regeneração. Contudo, também exerce propriedades anti-inflamatórias durante a lesão por liberar receptores solúveis de TNF (sFNTRs) e IL-1AR (CURFS et al., 1997; LIN; CALVANO; LOWRY, 2000; RAEBURM et al., 2002).

Em modelos murinos de neuropatia, administração de antagonistas de receptores de IL-1 reduz o comportamento doloroso dos animais. O efeito neuronal de

IL-6 pode ser associado à liberação do peptídeo geneticamente associado à calcitonina (CGRP), ocorrendo hiperalgesia térmica. Funciona como pirogênio endógeno e age liberando ACTH que estimula a síntese dos glicocorticoides, pelas células adrenocorticais. Estudos sugerem que a IL-6 é um importante mediador de respostas metabólicas e que muitos dos achados previamente descritos e atribuídos a TNF podem na verdade ser provocados pela secreção de IL-6 induzidas por TNF (BAUMAN; GAUDIE, 1994; DINARELLO, 1988; FONG et al., 1990; MCDERMOTT, 2001; OBREJA et al., 2002).

#### 1.2.1.5 Citocinas e nocicepção

A dor e o sistema imunológico influenciam-se mutuamente, o que torna difícil determinar se o bloqueio da nocicepção contribui para a redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, ou vice-versa, com a redução da formação de citocinas pró-inflamatórias, resultando em dor menos intensa (SHAVIT; FRIDEL; BEILIN, 2006).

A ideia tradicional do microambiente pós-trauma revela que a migração de leucócitos associados à inflamação é responsável por secretar mediadores químicos que produzem dor. Entretanto, evidências atuais sugerem que a função da resposta inflamatória na geração de dor não é limitada apenas a efeitos produzidos pela migração de leucócitos. Desse modo, acredita-se que as citocinas pró-inflamatórias que participam do processo nócico podem ter origem em células imunológicas, neuronais e gliais (microglia e astrócitos), tanto no sistema nervoso periférico quanto no central, e que essas moléculas podem desencadear efeitos em curto e longo prazo, com eventual hiperexcitabilidade crônica e alterações na expressão fenotípica dos nociceptores, processamento anormal dos sinais nócicos e exacerbação dos processos de dor. Esses efeitos são causados diretamente pelas citocinas ou por mediadores formados sob seu controle (MILLER et al., 2009; WATKINS; OBATA et al., 2006; MAIER, 2002).

As primeiras citocinas formadas após lesão tecidual ou infecção são IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$ , as quais atuam diretamente sobre receptores específicos dos neurônios

sensitivos e leva a síntese “em cascata” de outros efetores, como outras citocinas, quimiocinas, prostanóides, neurotrofinas, óxido nítrico, cininas, lipídeos, trifosfato de adenosina (ATP) e membros da via do complemento. Esses elementos, por sua vez, causam proliferação e hipertrofia de células gliais no sistema nervoso central, com a liberação de citocinas pró-inflamatórias relevantes, como  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  e  $\text{IL-6}$ , formando uma rede complexa de ativação interdependente (MILLER et al., 2009; OBATA et al., 2006; SHAVIT; FRIDEL; BEILIN, 2006; ZHANG; AN, 2007).

O  $\text{TNF}\alpha$  reduz o limiar para a ativação de fibras nervosas periféricas do tipo C, relativas a estímulos mecânicos, através de extravasamento de plasma, gerando alodinia mecânica. Ele aumenta as correntes iônicas nos canais de sódio resistentes à tetrodotoxina nos neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD), através da ativação de receptores  $\text{FNTR1}$  e da proteinoquinase ativada por mitogeno p38 (p38 MAPK). Esse, em geral, é encontrado junto aos canais de sódio no GRD, e sua fosforilação direta provoca aumento na densidade de corrente, o que contribui para dor inflamatória e neuropática (PARSLOW et al., 2004).

O TNF também atua na condutância dos canais de potássio por meio da ativação da PKC, o que afeta a capacidade das células gliais permitirem a saída de potássio intracelular e removerem o glutamato liberado, após um estímulo, resultando em maior vulnerabilidade neuronal (HUDMON et al., 2008; SOMMER; WHITE, 2010).

A substância-P (SP) atua como um neurotransmissor, neuromodulador ou fator trófico por meio da ligação aos receptores neurocinina-1. O peptídeo está relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e é um potente vasodilatador, e também está envolvido na indução da dor. A  $\text{IL-1}\beta$  estimula a liberação de SP e CGRP, enquanto a  $\text{IL-6}$  favorece a síntese de SP em neurônios sensitivos. O TNF induz a produção de SP em gânglios simpáticos, a  $\text{IL-1}\beta$  também ativa os receptores B1 de bradicinina, gerando hiperalgesia térmica. O TNF e a  $\text{IL-1}\beta$  ativam os receptores B2, causando hiperalgesia inflamatória. A própria bradicinina pode induzir a secreção de TNF e  $\text{IL-1}\beta$  a partir de macrófagos, formando um ciclo vicioso de nocicepção. É importante notar que a  $\text{IL-1}\beta$ , isolada, é incapaz de estimular os neurônios do GRD, mas, com  $\text{IL-6}$  e  $\text{TNF}\alpha$ , produz aumento rápido da sensibilidade de TRPV1 e da liberação de CGRP, o que leva à sensibilização térmica (PARSLOW et al., 2004).

O TNF, a IL-1 $\beta$  e a IL-6 são potentes indutores da ciclo-oxigenase-2 e, em consequência, da PGE2, tanto no local da lesão quanto na medula espinal, aumentando a sensibilidade dos neurônios a estímulos dolorosos químicos, térmicos e mecânicos. Além disso, muitas ações de TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  são realizadas pelo fator de crescimento neural (NGF), através da ligação aos receptores de tirosinocinase-A (trkA). Nos tecidos inflamados, o NGF promove proliferação de granulação e liberação de mediadores inflamatórios dos macrófagos, inclusive o próprio NGF, gerando um ciclo de autoativação (HUDMON et al., 2008).

No sistema nervoso, o NGF atua tanto periférica quanto centralmente, por meio de alteração genética e regulação postranslacional de receptores e canais iônicos (como TRPV1, PKA, PKC, MAPK e canais de sódio resistentes a tetrodotoxina), induzindo hiperalgesia térmica e mecânica. Também pode provocar sensibilização periférica pela ativação da 5-lipoxigenase, a qual converte ácido araquidônico em leucotrienos, e esses tornam os aferentes nociceptivos excitáveis a estímulos térmicos e mecânicos, de quase todos os neurônios sensitivos e do corno dorsal da medula espinal (MILLER et al., 2009; SHAVIT; FRIDEL; BEILIN, 2006; SOMMER; WHITE, 2010). Após sofrer ação da enzima catepsina-S, sua forma solúvel é liberada e funciona como agente quimiotático para células-T, monócitos, células matadoras naturais e microglia. Supõe-se que a fractalquina solúvel ative os receptores CX3CR1, presentes exclusivamente na micróglia do sistema nervoso central, levando à fosforilação da enzima p38 MAPK, com consequente liberação de mediadores inflamatórios, estabelecendo, assim, um sistema de retroalimentação positiva que pode contribuir para um estado de dor crônica (ABBADIE et al., 2009; SOMMER; WHITE, 2010).

Na medula espinal, o TNF e a IL-1 $\beta$  provocam aumento da atividade dos receptores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) ou N-metil-D-aspartato (NMDA), enquanto a IL-1 $\beta$  e a IL-6 inibem as correntes iônicas induzidas por ácido gama amino e glicina nos nociceptores da lâmina-II de Rexed, o que demonstra, claramente, que essas citocinas pró-inflamatórias favorecem o aumento da excitabilidade dos neurônios (KAWASAKI et al., 2008).

O TNF também reduz a expressão do gene transportador de glutamato e a sua recaptação por outros transportadores gliais, o que estimula o processamento nócico

espinal. Nos neurônios do hipocampo, o TNF promove maior expressão da subunidade GluR1 de receptores AMPA na superfície celular. Esse fato é acompanhado por uma redução da subunidade GluR2, que, supostamente, é o resultado do aparecimento rápido de canais AMPA/KA permeáveis ao cálcio e de menor concentração de receptores AMPA impermeáveis ao cálcio na membrana neuronal. O aumento na expressão de receptores AMPA é mediado por FNTR1 e demanda a ação da inositol trifosfato quinase. Essas mudanças provocadas na densidade dos receptores AMPA, induzidas pelo TNF glial podem ser responsáveis pelo rearranjo das sinapses neuronais (SOMMER; WHITE, 2010).

Contrariamente aos efeitos nociceptivos descritos sobre as citocinas pró-inflamatórias, o FNT $\alpha$ , a IL-1 $\beta$  e a IL-6 também estimulam a síntese de receptores e peptídeos opióides no gânglio da raiz dorsal, que são axonalmente transportados aos tecidos periféricos inflamados, contribuindo para a analgesia. Com o mesmo intuito, as quimiocinas aumentam o número de leucócitos carreadores de peptídeos opióides no local lesionado (PUEHLER et al., 2004; RITTNER; BRACK; STEIN, 2008).

### 1.2.2 Quadro clínico da dor neuropática

A dor surge quando um nervo ou uma terminação nervosa são afetados por um estímulo doloroso, proveniente de dentro do corpo ou fora dele. Assim, a dor é de importância crucial para a proteção e a sobrevivência do corpo em um ambiente cheio de riscos potenciais. O papel biológico da dor pode presumir sua independência de cultura, logo, a dor tem dois componentes “a sensação original e a reação à sensação”. E essa reação voluntária ou não é ao comportamento de dor (FABREGA JUNIOR; TYMA, 1976).

A DN ou neurite, em portador de hanseníase, pode surgir em qualquer fase da evolução da doença por acometimento de fibras autonômicas, sensitivas e motoras. Podem ser desenvolvidas hipoestesia pelo acometimento das fibras cutâneas, levando à perda da sensibilidade a dor, ao frio, ao calor e, mais tarde, ao tato ou anestesia

térmica, tátil e dolorosa, tanto nas lesões de pele como nas mãos, pés e córnea; paresia ou paralisia da musculatura da face, mãos e pés; disfunção vasomotora com importante perda da sudorese na superfície cutânea, resultando em pele ressecada nas extremidades (VAN BRAKEL, 2000). O acometimento neuronal aumenta com a evolução da doença, com a idade do paciente e é mais frequente nas formas multibacilares (BRASIL, 2009).

Outra forma considerada como episódio reacional são as neurites que podem ocorrer de forma isolada ou associada às reações tipo 1 ou 2, classificadas em agudas e crônicas. As agudas se caracterizam por episódios inflamatórios de forma abrupta, com quadro de hipersensibilidade, dor intensa, espontânea ou desencadeada pela palpação (LEHMAN et al., 1997). E as crônicas têm início insidioso e lentamente progressivo, e com sintomas dolorosos variáveis. Os sinais e sintomas de inflamação, edema e dor, surgem no período de 3 meses, após o final da terapia (SAUNDERSON et al, 2000).

O dano neurológico contribui para a ocorrência de injúrias frequentes nas mãos, pés e olhos, contraturas articulares em diferentes graus, o aparecimento de fissuras e ulcerações, que se tornam janelas às infecções secundárias nos tecidos moles, osteomielite, reabsorção óssea e deformidades graves, condições para o estigma secular aos portadores da hanseníase (VAN, 2000).

### 1.2.3 Diagnóstico da dor neuropática

Ao diagnosticar a dor como um evento neurofisiológico deve-se considerar a influência de fatores sociais, psicológicos e culturais, pois nem todos os grupos sociais ou culturais percebem e respondem à dor, exatamente igual, tanto em si mesmo quanto nos outros (HELMAN, 2009).

A maioria dos profissionais, ainda, trata a dor com base em sinais e sintomas e não em seus mecanismos, o que seria mais adequado, visto que o mecanismo de uma

dor neuropática é diferente do mecanismo de uma dor nociceptiva ou psicogênica – embora eles possam estar presentes ao mesmo tempo (VALL, 2011).

O diagnóstico das neurites é feito pela palpação dos troncos nervosos, teste de sensibilidade e teste de força muscular. Para considerar neurite deve haver dor importante à palpação do tronco nervoso, associada à diminuição da sensibilidade no seu território, com ou sem, diminuição de força nos músculos inervados por estes. É consenso, na literatura afirmar que o dano sensitivo precede ao dano motor, na hanseníase (BRASIL, 2010).

Enquanto a neurite silenciosa é diagnosticada com piora da sensibilidade e/ou da força muscular que se instalam sem dor à palpação do nervo, para neurite aguda ela se dá até 3 meses de evolução, pode ocorrer isoladamente, ou com os episódios de reação hansênica (SCHESTATSKY, 2008).

Identificar a DN na prática clínica é uma tarefa difícil. A sensação dolorosa não pode ser mensurada objetivamente, mesmo não havendo um consenso universal para o seu diagnóstico (SCHESTATSKY, 2008). Entretanto, para fins clínicos e de pesquisa, há propostas de um sistema de classificação de diagnóstico em três níveis: possível, provável e definitivo. O grau possível leva em consideração a distribuição da dor e uma história sugestiva de lesão, portanto só pode ser considerado como uma hipótese. A classificação de provável e definitiva requer evidências confirmatórias através de um teste sensorial e/ou exame neurológico (TREEDE et al., 2008).

### 1.2.3.1 Avaliação da dor neuropática

A dor deve, sempre, ser avaliada em especial num ambiente clínico, para se empreender, adequadamente, a conduta terapêutica, cuja eficácia e o seu seguimento dependem de uma avaliação e mensuração confiável e válida. Os instrumentos de avaliação da dor são unidimensionais e tridimensionais, dentre os quais a escala de descritores verbais diferenciais, o Questionário McGill de avaliação da dor, a teoria da detecção do sinal e a escala de categoria numérica/verbal e visual analógica que são

frequentemente empregadas em ambientes clínicos, por serem de aplicação fácil e rápida (BOTTEGA; FONTANA, 2010).

A escala analógica visual (EVA) é um instrumentos que quantifica a dor, utilizando uma escala numérica, variando de 0 a 10 (sendo 0 sem dor; 5, dor moderada; e 10, pior dor) para identificar a intensidade da dor (TORRES, 2006).

A busca por instrumentos mais específicos, um grupo francês, desenvolveu a partir de 2005, um questionário específico para o diagnóstico da DN, chamado DN4 (*Douleur Neuropathique 4 questions*), um modelo prático, de fácil uso na prática clínica tanto por especialistas como por não especialistas, e também em estudos epidemiológicos (BENNETT et al., 2007). O primeiro estudo populacional com a aplicação desse questionário ocorreu em 2008, na França (BOUHASSIRA et al., 2008) e, posteriormente, foi utilizado no Canadá em 2009. (TOTH; LANDER; WIEBE, 2009) A dor com características neuropáticas, nesses estudos, foi estimada em 7% a 8% da população.

O DN4 foi traduzido e validado para o português em 2008 por Ferreira e Teixeira (FERREIRA; ALVES NETO, 2009). O DN4 consiste em 10 itens subdivididos em duas partes. A primeira avalia os aspectos sensitivos da dor neuropática e inclui sete palavras para caracterizar a dor, e é preenchida a partir da entrevista com o paciente. A segunda parte avalia alguns sinais sugestivos de lesão neuropática e deve ser preenchida a partir do exame físico do paciente. Cada item é avaliado de modo binário: “sim” e “não”. O escore “1” é atribuído para cada item positivo e o “0” para cada item negativo. O escore total é calculado com a soma dos 10 itens, quando os escores são maiores de “4” caracterizam a presença de dor neuropática (BOUHASSIRA et al., 2007; BOUHASSIRA, 2007).

No Brasil, a recente validação do questionário DN4 (SANTOS et al., 2010) tornou viável o desenvolvimento de um estudo de base populacional, o primeiro da América do Sul e o terceiro do mundo a utilizar esse questionário para avaliar dor crônica com características neuropáticas (VIEIRA, 2011).

#### 1.2.4 Tratamento da dor neuropática

O tratamento da neurite na prática clínica, feito com o uso de hormônios corticosteroides, que possuem a ação anti-inflamatória, mas não possuem ação analgésica. O controle do processo inflamatório pode reduzir o dano neural, mas tem ação lenta para reduzir a dor que pode ser intensa e requer o uso de medicamentos analgésicos de várias classes terapêuticas. (BRASIL, 2008b; GARBINO et al., 2003).

É preciso fazer o diagnóstico diferencial entre neurites reacionais e DN, para a qual não está indicada corticoterapia, usando-se os critérios clínicos e o controle histórico dos mapeamentos da sensibilidade com a estesiometria (BRASIL, 2010). O tratamento requer identificação de seu mecanismo gerador, para definir as prescrições, que devem ser adaptadas às necessidades de cada caso e a administração regular, e não sob demanda de fármacos. E também, a indicação de medicamentos de fácil aquisição e prescrição em escala crescente de potência (GARBINO et al., 2003).

O diagnóstico e o tratamento das neurites devem ser precoce, uma vez que é o principal fator para prevenção das deficiências e deformidades em hanseníase. Estudos mostram que neurites com menos de seis meses de evolução respondem melhor à corticoterapia e sugerem regime com doses mais altas em períodos mais curtos (JOB, 2000; GARBINO et al., 2003).

O tratamento inicial da neurite hansênica é baseado no uso de altas doses de corticóides. Recomenda-se a administração oral de prednisona, na dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia, sendo, então, reduzida gradualmente em intervalos fixos no decorrer de 9 meses para paucibacilares e até 18 meses para multibacilares, de acordo com a avaliação clínica (BRASIL, 2008b).

No caso de acometimento do nervo por edema e compressão intraneural, geralmente, o tratamento por corticóide responde bem. Por outro lado, a compressão extrínseca não é resolvida exclusivamente com o tratamento medicamentoso. Com base nessas premissas, a abordagem cirúrgica tem por finalidade minimizar ou eliminar a compressão extrínseca (GARBINO et al., 2003; BRASIL, 2002b). Outras finalidades da cirurgia são colaborar para a recuperação do nervo lesado ao minimizar a

compressão, melhorando a vascularização, assim como deter o avanço dos danos neurológicos (MALAVIYA, 2004).

Pode-se optar pelo uso intravenoso da metilprednisolona na dose de 1g por dia, conhecida como pulsoterapia. Está indicado para pacientes com quadro neurológico de difícil controle e/ou com sintomas muito intensos (GARBINO et al., 2003). É indicada a dose de 1g/dia de metilprednisolona, durante três dias consecutivos, com reforços mensais de 1g/dia, em dia único. Caso o paciente apresente recorrência da neurite durante o aumento do intervalo entre os pulsos ou ao final dessa, podem-se utilizar doses progressivamente mais baixas de prednisona, durante 9 a 12 dias (30mg por via oral durante 3 dias; após, 15mg por mais 3 dias; após 5mg por mais 3 dias; 2,5mg por mais 3 dias e interrupção) visando minimizar a recorrência da neurite (MAHAJAN et al., 2003).

Os objetivos do tratamento das neurites são diferenciados: na fase aguda da neurite é o controle do processo inflamatório e o alívio da dor, a prevenção do dano neural e das incapacidades físicas. Na neurite silenciosa é a interrupção e, se possível, a recuperação do dano neural. Na dor neuropática crônica, quando cessa a progressão da lesão do nervo, é o alívio da dor. A neuropatia hansênica com mais de 6 meses de duração dos sintomas e que não responde ao corticóide tem o déficit neurológico e a dor neuropática (DN) como sequela (GARBINO et al., 2003).

O tratamento da dor nos pacientes portadores de neurite hansênica inclui além da utilização de corticóides a associação ou não de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, imipramina), neurolépticos (clorpromazina, levomepromazina) e/ou anticonvulsivantes (carbamazepina, gabapentina, topiramato, oxycarbamazepina), especialmente na fase de dor neuropática, quando da instalação da lesão nervosa. O uso de talidomida está indicado para o tratamento do eritema nodoso com lesões de pele e articulações, mas também pode ser feito em casos de comprometimento neurológico, a partir do desmame do corticóide (GARBINO et al., 2003).

A dor, não tratada adequadamente, afeta a qualidade de vida das pessoas e de seus cuidadores em todas as dimensões: físicas, psicológica, social e espiritual (CARVALHO; LOURENÇO, 2009).

#### 1.2.4.1 Cetamina: propriedades farmacológicas e perspectiva terapêutica

O progresso na investigação da dor neuropática é o desafio atual. Entre as opções de tratamento disponíveis para o alívio da DN, não há consenso. No entanto, as recomendações podem ser propostas em primeira, segunda, e terceira linha de tratamentos farmacológicos com base no nível de evidência para as diferentes estratégias (HIROTA; LAMBERT, 2011).

Para o controle da DN incluem-se opióides e tramadol, anticonvulsivantes, antidepressivos, tratamentos tópicos e cetamina. Com essas opções terapêuticas mais da metade dos pacientes não sentem alívio da dor clinicamente significativo. Os antidepressivos tricíclicos são muitas vezes os primeiros utilizados. Entretanto, o tratamento pode ser comprometido por seus efeitos adversos (VRANKEN, 2012).

Entre as opções terapêuticas têm-se a cetamina que é uma arilcicloalquilamina, derivado do cloridrato de fenciclidina (phencyclidine hydrochloride – PCP) (MICALLEF et al., 2003), sintetizado por Stevens em 1965 e tendo como principal uso a anestesia em humanos e animais. Essa fármaco foi introduzida no mercado por um laboratório americano e na clínica a partir da década de 1960 (DOMINO; CODOFF; CORSSSEN, 1965). É um “anestésico dissociativo”, devido a uma perda sensorial marcante e analgesia, assim como amnésia e paralisia do movimento, sem perda real da consciência (RANG et al., 2004; MORGAN et al., 2004), ocorrendo intensa sensação de dissociação do meio. A cetamina é usada no trauma e em procedimentos cirúrgicos de emergência (WAGNER et al., 2002). A principal desvantagem da droga é a ocorrência de delírios e comportamentos irracionais durante a recuperação, por isso seu uso é indicado em conjunção com um benzodiazepínico (BARASH; CULLEN; STOELLING, 1991).

Nos últimos 15 anos, o uso da cetamina teve relato de possuir novas propriedades clinicamente benéficas, tais como potenciação da analgesia e a prevenção da tolerância induzida por opióides, as ações anti-inflamatórias, os efeitos preventivos sobre o recuperação da consciência durante a anestesia geral, e ações anti-tumorais (HIROTA; LAMBERT, 2011).

A cetamina é um antagonista de receptores NMDA e o isômero S(+)-cetamina é mais potente que o fármaco racêmico e causa menos efeitos adversos (JOLY et al., 2005). É administrada tanto em anestesia pediátrica como em adultos e em idosos (KRONENBERG, 2002). O interesse pelas propriedades farmacológicas da cetamina e de suas várias formas de utilização é crescente, como na analgesia pós-operatória, no tratamento da dor crônica de origem somática e/ou visceral, e em doenças específicas como fibromialgia (GRAVEN-NIELSEN et al., 2000).

Apresenta como principais propriedades farmacocinéticas meia-vida de distribuição e de eliminação curta; a fase de eliminação alfa é de cinco a dez minutos e a meia-vida de eliminação beta de duas a três horas. Ela é metabolizada no fígado pelo sistema citocromo P450 e seu principal metabólito, a norcetamina, apresenta um terço a um quinto da potência do fármaco original podendo relacionar-se com efeitos analgésicos prolongados e eliminação renal (DUVAL NETO, 2004).

Os efeitos anestésicos clássicos são mais bem descritos como resultantes de depressão dose-dependente do sistema nervoso central (SNC) que determina o, assim denominado, estado dissociativo, caracterizado por profunda analgesia e amnésia, mas não necessariamente por perda da consciência. Ainda que os pacientes não estejam dormindo, ocorre indiferença ao ambiente. Os mecanismos sugeridos para esse tipo de catalepsia incluem inibição eletrofisiológica das vias talâmicas e estimulação do sistema límbico (EVERS; CROWDER, 2001; PFENNINGER; DURIEX; HIMMELSEHER, 2002 ).

Os efeitos respiratórios da cetamina são geralmente benéficos, ela é broncodilatadora, causa mínima depressão respiratória e os reflexos protetores da via aérea são parcialmente preservados. A cetamina produz aumentos na pressão arterial e na frequência cardíaca. Aumentos na pressão da artéria pulmonar são relatados, sobretudo nos pacientes com doença cardíaca prévia e sugere-se cautela no uso da cetamina em pacientes com doença coronariana ou com insuficiência cardíaca direita (KOHRS; DURIEUX, 1998).

O fármaco interage com múltiplas áreas de ligação, incluindo os receptores para glutamato NMDA e não-NMDA; receptores nicotínicos, muscarínicos, colinérgicos, monoaminérgicos e opióides (LUFT; MENDES, 2005).

Há estudos com a cetamina pelas vias intra-articular em dor pós-operatória, com resultados promissores. As vias oral e transdérmica no tratamento da dor crônica têm se mostrado interessantes, porém faz-se necessário mais trabalhos e evidências para sua recomendação na prática clínica (BRUNETTE et al., 2011; FINCH; KNUDSEN; DRUMMOND, 2009).

Pesquisa com esse fármaco, por via oral em associação à morfina no tratamento de pacientes com dor oncológica mostrou o potencial efeito analgésico da S(+)-cetamina oral na dose utilizada embora o resultado não seja superior ao placebo (ISHIZUKA, et al., 2007).

Foram realizados estudos clínicos com diferentes vias de administração da cetamina racêmica ou seu componente levogiro, em baixas doses, isolados ou associados com outras medicações analgésicas. A eficácia analgésica da cetamina racêmica por via oral foi avaliada em crianças submetidas à cirurgia de laceração de lábio, porém não foi observado efeito analgésico adequado no pós-operatório (ABRAMS et al., 1993; HOLLMAN; PERLOFF, 1995).

### **1.3 Qualidade de vida**

O aspecto subjetivo de qualidade de vida (QV) passa a ser considerado pelos médicos como comprometimento importante de seus pacientes, mesmo que essa avaliação não seja tão acurada em demonstrar o real impacto. O médico e o paciente têm avaliações diferentes sobre o estado de saúde, tornando crescente o interesse nesse campo nas últimas décadas com o desenvolvimento de diversos questionários de avaliação da QV e saúde visando as medidas objetivas do problema e suas consequências, a uniformização das diferentes visões, permite comparações inter e intrapessoais, e uma abordagem terapêutica adequada dos pacientes (MARTINS et al., 2008). Portanto, a QV pode ser um determinante da própria ocorrência de doenças. Por falta de uma definição plenamente satisfatória, que atenda aos aspectos subjetivos inerentes a todos os fenômenos humanos, ou não e, ao mesmo tempo, seja passível de

mensuração e padronização, garantindo-lhe uma maior aplicabilidade e consistência científica (MOREIRA; ARAÚJO, 2005).

A enfermagem como parte da equipe de saúde é determinada a contribuir na QV dos seres humanos em especial ao lidar com dor crônica, e quanto a uma condição de desconforto é fundamental que sua ação valiosíssima promova todos os cuidados. O alívio da dor é um direito da pessoa e dever dos profissionais da saúde observar e solucionar (MURTA, 2007).

A terminologia QV precede a Aristóteles e foi vinculada à “felicidade e virtude”, por proporcionarem aos indivíduos uma vida de bem-estar, aspirações e satisfações. Entretanto, esses aspectos não foram valorizados e a ideia foi relegada e ressurgiu após a Segunda Guerra Mundial, enfocando a noção de sucesso associado à melhoria do padrão de vida, como a obtenção de bens materiais e outros. Assim, passou a orientar a discussão das questões políticas, visando ao crescimento econômico sem limites. E posteriormente, foi ampliado para avaliar o desenvolvimento econômico e social (educação, saúde, lazer), da sociedade em uma percepção humana com diversos significados derivados de experiências, valores e conhecimentos individuais e coletivos (PAIVA, 2011).

Em 1998 a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu a Qualidade de Vida (QV) como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (MASSON; MONTEIRO; VEDOVATO, 2010). Podendo ser, também, uma noção eminentemente humana e que engloba vários significados que refletem conhecimentos, experiências e valores de indivíduos e coletividades, contendo o momento histórico, a classe social e a cultura a que as pessoas pertencem (MARTINS, 2009).

Pode-se entender também por QV, um conjunto harmonioso e equilibrado de realizações em todos os níveis, sejam eles, saúde, trabalho, lazer, sexo, família e até mesmo o desenvolvimento da espiritualidade do indivíduo (SOUZA; CARVALHO, 2010).

Miranzi et al (2008) sugerem que QV é uma noção eminentemente humana, estando aproximada ao grau de satisfação encontrado na vida familiar, amorosa, social e ambiental e à própria estética existencial. Está relacionada aos elementos que a

sociedade considera como padrão de conforto e bem-estar, variando com a época, os valores, os espaços e as diferentes histórias, com foco na promoção da saúde.

O adoecimento crônico, a necessidade de tratamento contínuo e a presença de comorbidades são fatores relevantes na determinação da QV da população (CASTRO, 2011).

É necessário considerar que a QV parece ter uma dinâmica própria, pois muda dependendo do momento da pessoa, ou seja, o julgamento pode ser influenciado pelo seu nível de bem-estar e de satisfação com a vida (BRASIL et al., 2008).

Está intimamente relacionada com a satisfação do indivíduo; qualidade dos relacionamentos realização pessoal; percepção de bem-estar; possibilidades de acesso a coisas, lugares e pessoas, entre outros, como a felicidade, solidariedade e liberdade. O termo QV relacionada à saúde tem sido muito utilizado ultimamente, e está intrinsecamente ligado à promoção da saúde por fundamentar-se, principalmente, na compreensão das necessidades humanas, materiais e espirituais (KLUTHCOVSKY; TAKAYANAGUI, 2007; PAIVA, 2011).

No Brasil, a produção sobre qualidade de vida é relativamente recente e tem aumentado a cada ano, não se restringindo a determinado grupo social, mas sendo realizada em grande parte com adultos acometidos por algum tipo de doença, por mostrar-se como um medidor de saúde, por ser um bom complemento para as avaliações médicas e laboratoriais dos estados de saúde, da evolução da doença e das melhorias resultantes das intervenções terapêuticas. Por tudo isto, a avaliação da QV e da satisfação com o tratamento pois, o paciente com hanseníase pode ter aplicações muito amplas, que vão desde o contexto clínico, ao controle da eficácia e eficiência de estratégias terapêuticas e a investigação nas áreas de epidemiologia e saúde pública (ALMEIDA; GUTIERREZ, 2010; FERNANDES, 2012).

### 1.3.1 Qualidade de vida e hanseníase

A situação endêmica, associada às baixas condições socioeconômicas e ambientais, a gravidade da doença, o surgimento de intercorrências clínicas ou complicações paralelas e a quantidade de medicação exigida para aliviar os sintomas, agravados pela elevada incidência de incapacidades, podem interferir significativamente na QV dos portadores de hanseníase (COSTA et al., 2012).

Sua maior morbidade está associada aos estados reacionais e ao acometimento neural, que podem causar incapacidades físicas e deformidades permanentes, comprometendo a QV dessas pessoas, como a vergonha e a autoestigmatização. É um problema que se agrava pelo fato de a doença estar associada desde a antiguidade a estigmas, o que mantém a ideia de ser uma doença mutilante e incurável, provocando atitudes de rejeição e discriminação, com sua eventual exclusão da sociedade (MARTINS et al., 2008).

O prejuízo que causa à vida diária e para as relações interpessoais dos seus portadores ultrapassa a dor e o mal-estar, vinculados ao grande impacto social e psicológico (NUNES; OLIVEIRA; VIEIRA, 2008).

O doente de hanseníase passa por inúmeros conflitos como perda da capacidade laborativa, modificação da autoimagem com o aparecimento das deformidades, discriminação, preconceito e alteração da sua autoestima. Diante disso, necessitam resgatar sua autoestima, seus vínculos e relacionar-se para reintegrar-se ao mundo real. Os sentimentos relacionados a esta doença como o medo, a vergonha, a culpa, a exclusão social, a rejeição e a raiva fazem parte do seu cotidiano (BAIALARDI, 2007; CAVALIERE, 2009).

As abordagens multidisciplinares a essa clientela faz-se necessária com ações que visem não só à eliminação, mas também à prevenção de incapacidades, estímulo à adesão ao tratamento e combate ao estigma social, a fim de minimizar o impacto da doença sobre a vida do indivíduo (MARTINS et al., 2008).

### 1.3.2 Qualidade de vida e dor neuropática

O indivíduo com dor crônica, mais especificamente neuropática, frequentemente experimenta modificações dramáticas no seu estilo de vida, que resultam do sofrimento persistente provocado pela dor, com repercussões sobre o modo como ele percebe a sua QV. Soma-se a esse sofrimento as frustrações dos tratamentos sem resultados, da multiplicidade de exames pouco esclarecedores e das explicações insatisfatórias da equipe de saúde quanto à inexistência de um diagnóstico preciso, ou de que pouco pode ser feito para seu alívio (ROCHA et al., 2011). Isso traz uma desordem no cotidiano das pessoas, porquanto acontece perda da esperança de melhora, invalidez, imagem corporal alterada e queda da autoestima (GOTO, 2011).

Há uma correlação inversamente proporcional entre a presença de dor e QV, no sentido inverso, quando a dor aumenta, a QV diminui. A dor incontável tem um efeito universal e negativo na QV, levando a estados de ansiedade, de stress emocional, mal-estar indeterminado, interferindo na capacidade funcional e limitando o indivíduo nas suas atividades e participação (FERREIRA, 2008).

Por ter uma percepção subjetiva, a QV fica entre o que é idealizado e vivido pelo indivíduo. Apesar da presença da dor crônica, as pessoas ainda se consideram bem de saúde, aceitam a condição e convivem com ela da maneira possível. Entretanto, quanto mais tempo um indivíduo sente dor, mais comprometida é sua QV, embora seja passível de controle, o acúmulo de eventos e as restrições do tratamento podem causar alterações no estilo de vida das pessoas (BRASIL et al., 2008).

Muitas vezes, as impressões sobre a relação direta entre dor e baixa QV, advindas da clínica, não foram confirmadas em estudos não controlados. No entanto, mesmo com tais dificuldades, a dor pode interferir de maneira negativa na QV do indivíduo com dor neuropática, alterando seu humor e sua autopercepção, como também a dificuldade em lidar com esses problemas (ROCHA et al., 2011).

Se a dor não for tratada adequadamente, afetará a QV das pessoas e de seus cuidadores em todas as dimensões: física, psicológica, social e espiritual (CARVALHO; LOURENÇO, 2009). Logo, o tratamento da dor crônica deve ter como objetivo a

melhora da QV do paciente ampliada à aceitação das limitações que lhe são impostas, sua capacidade de superação, a descoberta de energias, capacidades e potencialidades de acordo com sua doença (GOTO, 2011).

### 1.3.3 Avaliação da qualidade de vida

Devido à complexidade de se avaliar a QV, faz-se necessário que o pesquisador defina o que está considerando como QV em seu estudo, ou estabeleça em qual definição esse conceito se operacionaliza em seu trabalho de investigação. Deve-se delinear claramente a QV e identificar os domínios a serem avaliados, considerando que cada domínio identifica um foco particular de atenção e agrupa vários itens (SOUZA; CARVALHO, 2010).

Os instrumentos de QV permitem explorar o efeito de uma doença sobre a vida do indivíduo, avaliando aspectos como as disfunções, desconfortos físicos e emocionais, contribuindo na decisão, planejamento e avaliação de determinados tipos de tratamentos (LEAL, 2008).

Podem ser divididos em genéricos e específicos, sendo os genéricos multidimensionais, possibilitando a mensuração de diversos aspectos como capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, emocionais e saúde mental. Geralmente são aplicados em vários tipos de doenças, intervenções médicas, tratamentos em culturas e lugares diferentes. Os instrumentos específicos, em geral, avaliam diversos aspectos quanto à percepção geral da QV, entretanto sua ênfase é sobre os sintomas, incapacidades ou limitações (LEAL, 2008; AGUIAR et al., 2008).

O desenvolvimento desses instrumentos refletem, em parte, a necessidade de demonstrar a efetividade de programas de tratamento e cuidados na área da saúde, além de estabelecer os efeitos que uma doença ou seu tratamento causam na vida de um indivíduo. Por meio desses instrumentos, é possível obter uma visão mais

abrangente do paciente, quando incorporam a perspectiva deste em relação ao tratamento realizado (RODINI et al., 2010).

Assim, a escolha do instrumento a ser utilizado é fundamental, para a viabilização do estudo. Tal escolha deve basear-se no propósito da pesquisa e garantir que o instrumento contenha domínios necessários para que sejam medidos na população em estudo. Importante ainda é saber se o instrumento escolhido tem sido testado em uma mesma população ou em uma similar ao de interesse; se foram divulgados os resultados estatísticos de sua propriedade de medida e se o mesmo foi traduzido e adaptado culturalmente, e como foi conduzido tal processo. Outro fator relevante diz respeito a sua aplicabilidade; tempo gasto para a sua aplicação, além de ser de fácil compreensão aos participantes que farão parte do estudo, garantindo a fidedignidade dos resultados (VIDO; FERNANDES, 2007).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar o efeito terapêutico da S(+)-cetamina por via oral na dor neuropática e qualidade de vida em portadores de hanseníase atendidos em Ambulatórios de São Luís – MA.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar os níveis plasmáticos de citocinas (TNF- $\alpha$  IL-1, IL-6), antes, durante e após a utilização de cetamina;
- Avaliar qualidade de vida dos portadores de hanseníase com dor neuropática.

### **3 MÉTODO**

#### **3.1 Tipo de estudo**

Estudo experimental tipo ensaio clínico, prospectivo, aleatório, duplamente coberto e controlado por placebo.

#### **3.2 Período do estudo**

O estudo teve seu início em março de 2009 com elaboração do projeto e protocolização junto ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (CEP/HUUFMA) e a coleta de material dos pacientes de julho de 2011 a dezembro de 2012.

#### **3.3 População e amostra**

A população do estudo foi composta por portadores de hanseníase, usuários dos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), atendidos nos Ambulatórios de Dermatologia e da Dor Crônica do HU/UFMA; e da rede municipal e estadual, o Centro de Saúde do bairro de Fatima, o Centro de Saúde Genésio Rego e o Hospital Aquiles Lisboa, na capital, São Luís – MA, que atenderam aos critérios de inclusão do protocolo e concordaram em participar do estudo, após obterem o seu consentimento informado. Foram relacionados 214 pacientes nos quatro serviços dos quais 52 realizaram os exames de segurança iniciais e um total de 34 atenderam aos critérios do desenho do estudo.

O tamanho total calculado para a amostra para detectar a redução de 33% no consumo de codeína com o poder de 80% e risco  $\alpha$  de 5% precisaríamos acompanhar 72 pacientes, sendo 36 do grupo tratado e 36 do grupo placebo. Entretanto, esse estudo foi concluído com 34 pacientes devido a grande dificuldade de inclusão.

A amostra de 34 pacientes que foram distribuídos aleatoriamente em um dos braços do estudo, cetamina ou placebo, na razão de 1:1. A randomização foi realizada através de sorteio em blocos de quatro pacientes, pois na hipótese de ocorrer suspensão ou descontinuação do estudo, o número de pacientes permaneça semelhante nos dois braços.

A randomização formou o grupo cetamina, com 16 pacientes submetidos ao tratamento com S(+)-cetamina e o grupo placebo com 18 pacientes que foram submetidos ao tratamento com o placebo. Ambos os grupos tiveram como analgésico de resgate, a codeína de 30mg para uso até de 8/8 horas em caso de dor forte, após o uso da cetamina ou do placebo.

Após a essa fase foi realizada, pela geração da sequência da alocação por meio de um programa computadorizado, em seguida, os números sequenciais foram mantidos em envelopes opacos e lacrados até o final do estudo. Os envelopes foram mantidos sob a guarda do Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC) do HU/UFMA.

Grupo 1: Utilizou como tratamento da dor S(+)-cetamina, na dose de 0,5mg/kg por via oral a cada 8 horas e por demanda, analgésico opióide (codeína) na dose de 30mg por via oral a cada 6 horas por um período de acompanhamento de 3 meses e com avaliações quinzenais.

Grupo 2: Utilizou como tratamento da dor placebo seguindo esquema semelhante à S(+)-cetamina e por demanda, analgésico opióide (codeína) na dose de 30mg por via oral a cada 6 horas por um período de acompanhamento de 3 meses e com avaliações quinzenais.

### **3.4 Critérios de inclusão**

Foram selecionados pacientes de ambos os sexos, apresentando queixa de dor neuropática aguda ou crônica, avaliados questionário DN4 (escala apropriada e validada para avaliação de dor neuropática), independente do diagnóstico prévio de hanseníase ou da realização de tratamento específico e não apresentar diagnóstico durante o estudo de outra doença infecciosa (tuberculose e HIV/AIDS).

### **3.5 Critérios de não-inclusão**

Pacientes de ambos os sexos, apresentando queixa de dor neuropática crônica, avaliados pela escala DN4, com escore menor de 4 e apresentaram outros focos de infecção, neoplasias, diabetes melitus, doença renal, hepática, cardíaca, autoimune, hipertensão arterial e os que se recusaram a assinar o TCLE.

### **3.6 Critérios para descontinuidade**

Este critério obedeceu ao desejo do paciente de deixar de continuar no estudo, sendo oferecidas todas as informações e atendimentos que se fizeram necessários, sem quaisquer imposição de condições para garantir o benefício do paciente.

Da amostra de 34 pacientes que participaram do estudo, 11 não concluíram, dos quais 8 deixaram de comparecer a visita 2, desses 5 justificaram a descontinuidade pelos efeitos adversos do fármaco e 3 não deram justificativa e ainda 3 pacientes deixaram de comparecer a visita 4 sem justificar os seus motivos, mesmo com as três tentativas de parte da responsável pela execução do estudo. Com uma representação final de 9 pacientes no grupo caso e 14 para o grupo controle.

### 3.7 Local da pesquisa

Esta pesquisa foi realizada no Centro de Pesquisa Clínica do HUUFMA (CEPEC), ambiente com ótimas condições para atender os pacientes em todas as fases do protocolo da pesquisa: entrevistas, visitas quinzenais, as coletas de sangue e avaliações clínicas de seguimento, bem como onde ficaram acondicionadas as medicações sob a responsabilidade da farmacêutica e armazenadas as amostras de soro. Foi utilizado o Laboratório de Imunofenotipagem do próprio CEPEC, para a leitura dos testes de dosagem das citocinas.

### 3.8 Instrumentos e coleta de dados

Neste estudo foram utilizados dois questionários: um para a identificação sociodemográfica e outro para avaliar qualidade de vida; para avaliação da dor neuropática foi usado o inventário da DN4 e Escala Analógica Visual (EAV) para a percepção da dor; e ainda uma ficha de evolução clínica, o diário da dor e dos efeitos adversos da medicação. Foram aplicados os instrumentos mencionados para todos os participantes na primeira e sexta visita e na primeira fase do protocolo. O primeiro questionário com perguntas abertas e fechadas sobre identificação, acesso ao serviço de saúde, história de hanseníase, a autoestima e as condições clínicas (Apêndice A). O segundo, questionário versa sobre Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde - WHOQOL-Bref - validado em versão em português (Anexo B).

O WHOQOL foi desenvolvido pelo grupo chamado *World Health Organization Quality of Life*, foi traduzido e validado para o Brasil por um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e tem por objetivo avaliar a qualidade de vida geral das pessoas, em diferentes culturas. Foram validadas duas versões do instrumento. A versão longa "WHOQOL-100", considera 6 domínios para análise: físico,

psicológico, nível de independência, relações sociais, ambiente e aspectos espirituais/religião/crenças pessoais). Neste estudo foi usado a versão breve “*WHOQOL-Brief*”, considera 4 domínios (físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente totalizando 24 facetas com 6, 6, 3 e 8 questões distribuídas nos quatro domínios respectivamente) para análise da qualidade de vida (WHOQOL-GROUP, 1998; FLECK et al, 1999; PEREIRA et al, 2006).

A dor foi avaliada no início e no final do estudo, pelo questionário específico para o diagnóstico da DN, chamado DN4 (*Douleur Neuropathique 4 questions*), o modelo prático, de fácil uso neste estudo. Os 10 itens subdivididos em duas partes foi aplicado no tempo 1 com 34 pacientes e no tempo 2 com 23 pacientes (BOUHASSIRA et al, 2008; FERREIRA; ALVES NETO, 2009).

A escala analógica visual (EAV), foi aplicada em todos os pacientes em todas as visitas para avaliar a percepção de dor. Foi mostrada uma da escala analógica visual de 10 cm, na qual o paciente indica sua percepção de dor, últimos quinze dias e interpretada pela pesquisadora à aproximação numérica, com registro na ficha de avaliação (TORRES, 2006).

### **3.9 O protocolo de acompanhamento da pesquisa**

O estudo consistiu de uma visita de triagem e mais seis visitas de acompanhamento. Essas visitas cobriram o período de 12 semanas. Na visita de triagem os pacientes foram esclarecidos quanto aos procedimentos do estudo e convidados a participar. Os que concordaram, forneceram seu consentimento e realizaram avaliação clínica colheram sangue para os exames de segurança: hemograma completo, glicemia, creatinina, TGO, TGP, FA, B-HCG, eletro cardiograma (ECG) com laudo do cardiologista, foi separado 1 ml de soro para dosagem de citocinas (FTN- $\alpha$ , IL-1 e IL-6) que foi acondicionado em freezer em temperatura a  $-20^{\circ}\text{C}$  até a conclusão de todas as etapas do protocolo.

Na visita 1: 1ª quinzena - foi realizada à randomização mediante a numeração sequenciada com entrega do diário e da medicação, aplicado o questionário de qualidade de vida pelo WHOQOL-Bref e a avaliação da dor pela escala analógica visual (EVA) e pelo DN4.

Visita 2: 2ª quinzena – procedeu-se a coleta de sangue para dosagem das citocinas (FTN- $\alpha$ , IL-1 e IL-6) com a avaliação do diário, recebimento dos frascos usados da medicação e entrega de novos medicamentos e do diário, avaliação e ajuste da dose, da dor pela EVA .

Visita 3: 3ª quinzena - coleta dos frascos dos medicamentos e do diário do paciente, entrega de novos medicamentos e diários, avaliação da dor pela EVA e do diário e ajuste da dose quando necessário.

Visita 4: 4ª quinzena – coleta de sangue para dosagem das citocinas (FTN- $\alpha$ , IL-1 e IL-6); dos frascos dos medicamentos e do diário do paciente, entrega de novos medicamentos e diários, avaliação do ajuste da dose, da dor pela EVA e do diário do paciente.

Visita 5: 5ª quinzena - coleta dos frascos dos medicamento e do diário do paciente, entrega de novos medicamentos e diários, avaliação da dor e do diário e ajuste da dose.

Visita 6: 6ª quinzena – coleta de sangue para os exames de segurança finais e dosagem das citocinas; dos frascos dos medicamentos e do diário do paciente; aplicação do questionário de qualidade de vida e da escala de dor DN4,

### **3.10 A dosagem de citocinas**

Foram quantificadas as citocinas IL-1, IL-6 e TNF utilizando a técnica de ensaio citométrico de esferas ordenadas (CBA). Usando todos os reagentes provenientes do Kit (Human Th1/Th2/Th17 cytokine Kit) obtidos da Becton Dickinson Biosciences (BD BIOSCIENCES, 2010).

O preparo das amostras de soros foram por centrifugação a 1500 rpm por 10 min em temperatura ambiente para precipitação de debris. Em cada tubo foram adicionados 25 ml da amostra padrão, fornecida pelo fabricante ou dos soros a serem testados. Em seguida receberam 2,5 ml de cada reagente “cytokinebeads” para marcar a produção de cada citocina e 18 ml de anticorpo conjugado a PE. Os tubos foram homogeneizados e incubados à temperatura ambiente por 3 horas protegidos da luz. Após o período de incubação as amostras foram ressuspensas com 300 ml de solução tampão. Os tubos foram centrifugados por 10 minutos a 1500 rpm e tiveram o sobrenadante descartado. As amostras foram então ressuspensas em 150 ml de solução tampão para leitura no citômetro de fluxo FACScalibur (BD BIOSCIENCES, 2010).

A calibração do citômetro foi realizada utilizando 3 amostras de “setup beads”, incubadas previamente com FITC ou PE ou ainda sem nenhum reagente revelador, conforme as recomendações do kit do fabricante. Após a leitura dos padrões e das amostras, os dados foram analisados no software BD CBA Isotype Analysis (BD BIOSCIENCES, 2010), onde os valores foram expressos em pg/mL para cada citocina.

### 3.11 Análise estatística

Para organização do banco de dados foi utilizado o programa Office Excel (versão 2010). Os dados foram expressos em frequências (absolutas e relativas) em variáveis categóricas e média, e desvio padrão em variáveis contínuas. Para comparar as médias das interleucinas 1, 6 e do TNF nas quatro coletas em cada grupo, foi aplicado o teste Kruskal Wallis para as variáveis não paramétricas. Para comparar as médias das interleucinas e TNF entre os grupos em cada coleta, foi aplicado o teste Mann-Whitney. Para se verificar a distribuição de frequências da qualidade de vida de acordo com o grupo, no início e no final do estudo, foi aplicado o teste do Chi-quadrado para variáveis categóricas. Na comparação da Escala Visual Analógica entre os grupos foi utilizado Friedman. Para o uso da codeína por grupo foi utilizado Chi-quadrado. Para tanto foi utilizado programa estatístico Stata® (versão 12) para interpretação estatística

dos resultados, em todas as tabelas e testes foi adotado o nível de significância alfa inferior a 0.05.

### **3.12 Aspectos éticos**

Esta pesquisa está de acordo com as Normas Éticas de Pesquisas Biomédicas envolvendo Seres Humanos, de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2008). O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da UFMA sob o protocolo nº 003594/2009-50 e com Parecer nº. 154/10 (Anexo A). Atende o que preconiza a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Participou do estudo aquele que concordou mediante assinatura do TCLE, após informação e foi garantida, a liberdade de cada participante em permanecer ou não no estudo em todas as suas etapas.

O projeto foi submetido para apreciação nas instâncias acadêmicas da UFMA, ao Departamento de Enfermagem, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde e ao Departamento de Pós-Graduação.

## **4 RESULTADOS**

O estudo clínico contou com a participação no início de 34 pacientes inicialmente, contudo houve perdas no transcorrer da realização do protocolo. Assim, oito pacientes não compareceram na segunda visita, dos quais quatro comunicaram que a descontinuidade devia-se aos efeitos adversos da medicação e quatro não informaram suas razões. Três não compareceram na quarta visita do protocolo, sem informar os motivos. Para todos foram realizadas três tentativas para conhecer os motivos do abandono por parte da pesquisadora.

### **4.1 Caracterização sociodemográfica**

As características sociodemográficas dos pacientes componentes deste estudo estão expressas na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica de pacientes com hanseníase e dor neuropática. São Luís, MA, 2013.

Variáveis	Total	
	n	%
Sexo		
Masculino	11	32,35
Feminino	23	67,65
Idade		
Md±DP <sup>1</sup>	38,08±12,92	
Peso (Kg)	65,04±14,20	
Altura (cm)	158,08±35,74	
Raça		
Branco	5	14,71
Negro	7	20,59
Pardo	20	58,82
Indígena	1	2,94
Caboclo	1	2,94
Civil		
Solteiro	16	47,06
Casado	12	35,29
Divorciado	1	2,94
União Estável	5	14,71
Anos de estudo	7,78±2,21	
Renda (SM)		
Até 1	13	38,24
Entre e 2 e 4	19	55,88
Mais que 5	2	5,88
Ocupação		
Não trabalha	13	38,24
Profissão em nível secundário ou primário	18	52,94
Profissão em nível superior	2	5,88
Aposentado	1	2,94
Total	34	100,00

<sup>1</sup>Média e Desvio Padrão.

## 4.2 Apresentação clínica da hanseníase

Às características específicas da hanseníase dos pacientes pesquisados são: tempo de diagnóstico da doença de mais de 5 anos (50%), forma dimorfa (44,12%), em alta por cura (47,06%), que sabem pouco da doença (55,88%), desconhecem o contato com portadores (44,12%), utilizavam a prednisona (38,24%), não tiveram dificuldade com aquisição de medicamentos (67,65%) e não interromperam o seu uso (52,94%); conforme expressos na Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização clínica de pacientes com hanseníase. São Luís, MA, 2013.

Variáveis	Total	
	n	%
Diagnóstico		
Até 2 anos	6	17,65
Entre 2 e 5 anos	11	32,35
Mais de 5 anos	17	50,00
Forma clínica		
Não sabe	4	11,76
Indeterminada	8	23,53
Dimorfa	15	44,12
Virchowiana	7	20,59
Situação do tratamento		
Alta por cura	16	47,06
Tratamento PQT <sup>1</sup>	5	14,71
Tratando reações	13	38,24
Conhecimento		
Não sabe nada	1	2,94
Sabe pouco	19	55,88
Sabe bastante	14	41,18
Contato		
Desconhece	15	44,12
Famíliares	13	38,24
Outros	6	17,65
Remédio		
Nega	7	20,59
PQT	6	17,65
Prednisona	13	38,24
PQT e Prednisona	3	8,83
Prednisona e Talidomida	3	8,82
Prednisona e outros	2	5,88
Dificuldade com medicamento		
Sim	11	32,35
Não	23	67,65
Deixar de tomar remédio		
Não houve	18	52,94
Esquecimento	6	17,65
Falta de medicamentos	6	17,65
Outros	4	11,76
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,00</b>

<sup>1</sup>Poliqimioterapia.

#### 4.3 O uso da escala visual analógica (EVA) em pacientes com dor neuropática e hanseníase

Na avaliação da dor pela EVA os dois grupos apresentaram uma redução dos escores médios de dor ao longo do tempo, que mostrou significância estatística  $p <$

0,05. Entretanto não foi observada diferença estatística para os escores de dor entre os grupos conforme mostrado na Tabela 3.

Tabela 3. Avaliação da dor pela escala visual analógica dos pacientes com hanseníase e dor neuropática. São Luís, MA, 2013.

VARIÁVEIS	Visitas						Friedman	Valor de p
	1	2	3	4	5	6		
<sup>1</sup> EVA*								
<b>Cetamina</b>								
MD±DP	6,93±3,14	4,35±1,02	2,12±1,89	2,18±2,56	2,50±2,65	2,00±2,98	37,7589	<0,0001
<b>Placebo</b>								
MD±DP	6,00±1,64	4,00±2,30	3,22±2,12	3,50±2,79	3,55±2,8	3,61±3,14	24,9286	0,0001
Teste	1,5363 ‡	0,6004 ‡	-1,5791 ‡	-1,347 ¶	-1,042 ¶	-1,515 ¶		
Valor de p	0,0671	0,7238	0,0621	0,1779	0,2975	0,1289		

\*Escala Visual Analógica; <sup>1</sup>Teste Wilcoxon para amostras pareadas. ‡ Teste t de Student; ¶ Mann Whitney

#### 4.4 O uso do medicamento analgésico de resgate

Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação ao uso do medicamento analgésico (codeína) de resgate entre os grupos, como exhibe a Tabela 4.

Tabela 4. Distribuição de frequência do uso geral de codeína em relação aos grupos submetidos à cetamina e ao placebo. São Luís, MA, 2013.

Uso geral de Codeína	Cetamina	Placebo	X <sup>2</sup>	Valor de p
	n (%)	n (%)		
Não usou	8 (50,00)	6 (33,33)	0,9714	0,324
Usou	8 (50,00)	12 (66,67)		
Total	16 (47,06)	18 (52,94)		

#### 4.5 Avaliação da dor neuropática por meio do inventário DN4

Houve redução significativa nos escores de DN4 no grupo placebo em relação às avaliações iniciais e finais comparadas à cetamina, ainda os escores iniciais do DN4

foram significativamente menores no grupo placebo, nas avaliações de antes e depois do uso da S(+)-cetamina como mostram a Tabela 5.

Tabela 5. Comparação da média e desvio padrão do escore de DN4 do grupo de pacientes com hanseníase e dor neuropática, submetidos antes e depois à cetamina e placebo. São Luís, MA, 2013.

DN4	Cetamina		Placebo		Valor de p
	N	Md±Dp	N	Md±Dp	
Antes	16	6,81±1,83	18	5,72±1,44	0,0309
Depois	9	5,22±2,81	14	4,28±1,97	0,1792
Valor de p		0,2618		0,0183	

#### 4.6 A qualidade de vida de acordo com Whoqol-Bref

Na avaliação da qualidade de vida, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados, conforme mostrado nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6. Verificação da distribuição de frequência dos domínios de qualidade de vida no início do estudo dos pacientes dos Grupos submetidos à Cetamina e Placebo. São Luís, MA, 2013.

Tempo 1	Qualidade de vida				X <sup>2</sup>	Valor de p
	Cetamina		Placebo			
	N	%	N	%		
Domínios						
Global					3,8958	0,2700
Necessita melhorar	1	6,25	5	27,78	2,7012	0,1000
Regular	10	65,50	8	44,44	1,1084	0,9200
Boa	5	31,25	4	22,22	0,3347	0,5510
Muito Boa	0	0,00	1	5,56	0,9158	0,3390
Físico					1,7318	0,4210
Necessita melhorar	1	6,25	4	22,22	1,7228	0,1890
Regular	12	75,00	11	61,11	0,7466	0,3880
Boa	3	18,75	3	16,67	0,0253	0,8740
Muito Boa	-		-			
Psicológico					2,4142	0,2980
Necessita melhorar	2	12,50	0	0,00	2,3906	0,1220
Regular	9	56,25	11	61,11	0,0826	0,7740
Boa	5	31,25	7	38,89	0,2164	0,6420
Muito Boa	-		-			
Relações Sociais					0,7038	0,8700
Necessita melhorar	3	18,75	2	11,11	0,3941	0,5300
Regular	6	37,50	8	44,44	0,1687	0,6810
Boa	6	37,50	6	33,33	0,0644	0,8000
Muito Boa	1	6,25	2	11,11	0,2488	0,6180
Meio Ambiente					0,7952	0,6720
Necessita melhorar	3	18,75	1	11,11	0,3941	0,5300
Regular	11	68,75	12	66,67	0,0168	0,8970
Boa	2	12,50	4	22,22	0,5509	0,4580
Muito Boa	--		-			
Final		31,04±4,44		31,21±4,79	-0,1086	0,4571
Total		16		18		52,94

Tabela 7. Verificação da distribuição de frequência dos domínios de qualidade de vida no final do estudo dos pacientes dos Grupos submetidos à Cetamina e Placebo. São Luís, MA, 2013.

Tempo 2	Qualidade de vida				X <sup>2</sup>	Valor de p
	Cetamina		Placebo			
	N	%	n	%		
Global					1,4481	0,6940
Necessita melhorar	3	33,33	2	14,29	1,1683	0,2800
Regular	2	22,22	4	28,57	0,1145	0,7350
Boa	3	33,33	7	50,00	0,6192	0,4310
Muito Boa	1	11,11	1	7,14	0,1087	0,7420
Físico					4,1071	0,1280
Necessita melhorar	1	11,11	1	7,14	0,1087	0,7420
Regular	8	88,89	8	57,14	2,6077	0,1060
Boa	0	0,00	5	35,71	4,1071	0,0430
Muito Boa	-		-			
Psicológico					4,2238	0,2380
Necessita melhorar	0	0,00	1	7,14	0,6721	0,4120
Regular	7	77,78	5	35,71	3,8845	0,0490
Boa	2	22,22	7	50,00	1,7747	0,1830
Muito Boa	0	0,00	1	7,14	0,6721	0,4120
Relações Sociais					2,2179	0,3330
Necessita melhorar	3	33,33	2	14,29	1,1683	0,2800
Regular	3	33,33	3	21,43	0,4027	0,5600
Boa	3	33,33	9	64,29	2,1034	0,1470
Muito Boa	-		-			
Meio Ambiente					5,7823	0,1230
Necessita melhorar	2	22,22	0	0,00	3,4074	0,0650
Regular	4	44,44	7	50,00	0,0678	0,7950
Boa	2	22,22	7	50,00	1,7783	0,1830
Muito Boa	1	11,11	0	0,00	1,6263	0,2020
Final		30,2±5,77		30,72±4,63	-0,2395	0,4065
Total*	9	39,13	14	60,87		

\*Desistência na pesquisa.

#### 4.7 Valores das citocinas

Os valores de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , em quatro coletas do soro dos grupos cetamina e placebo não mostraram diferença estatisticamente significante tanto na avaliação

intragrupo ao longo das visitas, como entre os grupos. Estes valores estão expressos como médias e desvio padrão na Tabela 8.

Tabela 8. Comparação das médias e desvio padrão de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  nas coletas 1, 2, 4 e 6 dos pacientes com e hanseníase e dor neuropática, submetidos à cetamina e ao placebo. São Luís, MA, 2013.

Variáveis	Visitas					Valor de p
	G <sup>1</sup>	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	
Interleucina 1	C <sup>2</sup>	0,64±1,18	0,40±1,22	1,41±2,30	0,31±0,94	0,5557
	P <sup>3</sup>	0,76±1,38	1,41±2,31	1,10±2,03	0,37±1,33	0,4600
	Valor de p	0,8787	0,1990	0,7706	0,8409	
Interleucina 6	C <sup>2</sup>	4,22±3,19	12,41±26,24	6,84±7,10	4,68±5,14	0,6506
	P <sup>3</sup>	8,27±14,37	12,42±12,41	5,82±7,62	5,86±6,71	0,7500
	Valor de p	0,2570	0,1264	0,5417	0,3198	
TNF <sup>4</sup>	C <sup>2</sup>	1,48±0,94	3,34±5,65	2,07±1,84	1,67±1,25	0,8927
	P <sup>3</sup>	2,21±1,77	4,36±9,38	1,74±0,92	1,63±0,98	0,9204
	Valor de p	0,4765	0,8741	0,7814	0,9149	

<sup>1</sup>Grupo; <sup>2</sup>Cetamina; <sup>3</sup>Placebo; <sup>4</sup>Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ )

#### 4.8 Os efeitos adversos

Em relação aos efeitos adversos, houve um predomínio estatisticamente significativo no grupo cetamina especialmente para tontura, alteração visual e outros efeitos, conforme exposto na Tabela 9.

Tabela 9. Razão de risco de efeitos adversos discriminados pelos pacientes com hanseníase e dor neuropática. São Luís, MA, 2013.

Variáveis	Cetamina		Placebo		Valor de p
	N	%	N	%	
Náusea					0,8970
Sim	5	31,25	6	33,33	
Não	11	68,75	12	66,67	
Vômito					0,3000
Sim	4	25,00	2	11,11	
Não	12	75,00	16	88,89	
Tontura					0,0040
Sim	14	87,50	6	33,33	
Não	2	12,50	12	66,67	
Sonolência					0,4930
Sim	9	56,25	8	44,44	
Não	7	43,75	10	55,56	
Alteração Visual					0,0090
Sim	11	68,75	4	22,22	
Não	5	31,25	14	77,78	
Outros efeitos					0,0210
Sim	11	68,75	5	27,78	
Não	5	31,25	13	72,22	
Total	16	47,06	18	52,94	

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Considerações gerais

A hanseníase em diversas regiões do Brasil, devido ao atraso de décadas, é ainda é frequente, com desconhecimento sobre a doença, além de preconceito contra o doente e suas famílias. As indenizações concedidas pelo Estado brasileiro são um mero *mea culpa*, um reconhecimento da crueldade das medidas que foram adotadas na tentativa de controlar a doença ao longo do século XX.

Portanto, é necessário um resgate histórico das políticas públicas de saúde voltadas à conscientização sobre a enfermidade, tanto para diminuir a incidência da doença quanto o estigma social e a discriminação contra os pacientes, pois entre as doenças transmissíveis, é uma das principais causas de incapacidade física permanente. O diagnóstico e o tratamento precoce dos casos, antes que ocorra a lesão neural, são as medidas mais eficazes para preveni-las.

Para sairmos da lista de países endêmicos ano após ano, mesmo que os índices de detecção estejam declinando, ainda estamos longe de controlar a enfermidade, exigindo assim maior atenção à confirmação diagnóstica de recidiva por meio de exames baciloscópicos, da avaliação neurológica sistemática de todos os pacientes e oferecendo-lhes explicações mais palpáveis das condições de cura.

Cabe aos gestores das políticas públicas de saúde em todas as esferas, a atenção à hanseníase a partir das estratégias e esforços na ampliação da cobertura das atividades com qualidade, produção de peças publicitárias, materiais para consulta, aprendizagem das técnicas de avaliação e prevenção. Em especial a garantia de ações preventivas das incapacidades, com fisioterapia concomitante ao diagnóstico e educação de autocuidado com regularidade terapêutica na rede de serviços; atendimento com enfoque no diagnóstico precoce, nas formas da doença e nas possíveis sequelas. E também, a abordagem das complicações, incluindo reações e neurites que podem prevenir ou minimizar o desenvolvimento de incapacidades adicionais.

Considera-se para tanto que o atendimento desses pacientes seja realizado por profissionais da equipe de saúde multidisciplinar de modo a garantir efetividade das ações, respeito e valorização para todo potencial residual das capacidades motoras e de sua qualidade de vida, minimizando a falta de resolução das condições sociais e econômicas da maioria dos diagnosticados e em tratamento.

Neste estudo a faixa etária apresentou média de  $38,08 \pm 12,92$ , que está de acordo com a literatura existente, com o maior acometimento de adultos. Estão em aproximação aos dados de 2010 da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) quando afirma que a doença acomete pessoas com idade média de 42,9 anos, representando 53,3% dos pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2010). Vale considerar que a maioria dos pacientes se encontra na fase economicamente ativa, trazendo grande impacto socioeconômico, sob o risco de exclusão da cadeia produtiva por conta de incapacidades, como consequência de uma provável demora no diagnóstico. Diferente dos demais estudos, Santa Catarina evidenciou que a maioria dos pacientes (61,5%) era pertencente ao grupo etário entre 40 a 59 anos (MELLO et al., 2005).

Na amostra de pacientes estudados observou-se uma maior porcentagem do sexo feminino, com 67,65%. O resultado revela que não houve diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres, sendo convergente com o estudo de âmbito nacional de Gomes et al., (2005) que encontraram maior frequência na população feminina (50,05%) e também com o estudo epidemiológico de Batista et al., (2011). Os registros da SBD enfatizam que embora a doença acometa ambos os sexos, há predominância de 50,80% dos pacientes portadores de hanseníase do sexo feminino e 49,20% do sexo masculino (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2010; BATISTA, 2011).

Entretanto a preponderância do sexo masculino é mostrada na literatura e nos estudos realizados por Aquino et al., (2003), Figueredo et al., (2003) e OMS (2010) que exibem a frequência de casos novos maior no sexo masculino. Segundo a OMS, na maior parte do mundo os homens são afetados com mais frequência do que as mulheres geralmente na proporção de 2:1. Essa preponderância dos homens é observada em diversas situações geográficas como na Índia, Filipinas, Havaí,

Venezuela e Camarões. Salienta-se que a preponderância do sexo masculino na hanseníase não é universal e há várias áreas, particularmente na África, onde a ocorrência da doença é igual nos dois sexos, ou ocasionalmente até mesmo uma maior prevalência entre as mulheres. Esta situação também é observada em Uganda, Nigéria, Malawi, Gâmbia, Burkina Faso, Zâmbia, Tailândia e Japão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

É possível que o predomínio da doença no gênero masculino possa traduzir uma maior oportunidade de contato social entre os homens, além de um exame clínico menos cuidadoso em mulheres. Em comunidades de menores diferenças culturais, não se encontram variações por sexo no número total de doentes, podendo-se hipotetizar que o sexo biológico não exerce influência significativa na determinação da doença (BATISTA et al., 2011).

Em relação à raça, a maioria (58,82%) dos pacientes deste estudo se declaram pardos, diferente do estudo de Batista et al., (2011), que houve predominância da raça branca com 53,4%, seguida pelos pacientes da cor negra com 31,5%, com menor percentual da cor parda: 15,1%. Na pesquisa sobre ocupação, a frequência maior (61,11%), foi de pacientes com profissão em nível secundário ou primário, também diferente na classificação adotada por Batista et al., (2011) cujos os resultados das ocupações identificadas mais frequentes são de autônomo (16,7%); do lar (14,6%); lavrador (7,5%) e desempregados refletindo ocupações de menos grau de instrução.

Na amostra de 34 pacientes verificou-se ainda, as médias referentes aos anos de estudo de  $7,78 \pm 2,21$  anos, concordando com Ribeiro Junior, Vieira e Caldeira (2012) que destacou-se o fato de 62,3% ( $n = 406$ ) dos pacientes não terem alcançado o ensino médio. O predomínio de pessoas com baixa escolaridade entre os portadores de hanseníase estudados é similar aos resultados de outros estudos (MIRANZI; PEREIRA; NUNES, 2010; AMARAL; LANA, 2008). Esta variável é um indicador indireto de condições sociais e os resultados refletem a relevância desse aspecto para o controle da doença. O grau de conhecimento, acesso ao serviço de saúde, compreensão das orientações quanto ao tratamento e medidas de prevenção se vinculam à capacidade de autocuidado e ao número de anos estudados (MIRANZI; PEREIRA; NUNES, 2010; RIBEIRO JUNIOR; VIEIRA; CALDEIRA, 2012).

A média de peso foi  $65,04 \pm 14,20$ . Em estudos que avaliaram o estado nutricional de pacientes com hanseníase, utilizando o método do IMC (índice de Quetelet) demonstrou que entre os estudados, 48,7% foram classificados como eutróficos e 5,3% como desnutridos. No grupo de sobrepeso, o percentual foi de 34,2% e no grupo de obesidade 11,8% (MONTENEGRO et al., 2011). Não foram identificados estudos científicos que associe o estado nutricional como fator de risco para a reação hansênica.

E quanto ao estado civil foi de 47,06% para os pacientes solteiros. Contrapondo o estudo de Correa et al. (2012) que de 85 pacientes, em relação ao estado civil, a maioria dos pacientes eram casados ou vivendo juntos (57,6%). Não foi encontrado na literatura relações do estado civil dos pacientes com a hanseníase.

No que diz respeito ao perfil clínico, a forma predominante neste estudo foi a dimorfa com 44,12%. Os resultados de diversos autores apresentam percentuais bastante divergentes. Enquanto a forma tuberculóide (36,3%) foi mais frequente nos resultados assinalada por Duarte, Ayres e Simonetti (2007). Esse percentual demonstra que o diagnóstico ocorreu após a evolução da fase inicial (indeterminada) da doença, porém, antes da evolução para as formas multibacilares, sugerindo assim, o tardio acesso dos pacientes ao serviço de saúde antes da polarização para as formas mais graves e contagiosas da doença. Em outros estudos, as formas dimorfas e virchowiana foram as mais frequentes (DUARTE; AYRES; SIMONETTI, 2007). Outros autores encontraram dominância da forma dimorfa, porém com percentuais diferentes da forma tuberculóide, por exemplo, Mello et al., (2005) encontraram apenas 5,5% dos casos com a forma tuberculóide .

O baixo percentual de forma indeterminada demonstra o diagnóstico tardio, permitindo inferir que a rede básica não vem detectando os casos nas formas iniciais da doença Gomes et al. (2005). Foi verificado um percentual da forma indeterminada semelhante ao relatado pela maioria dos autores pesquisados, discordando, contudo, de Gomes et al. (2005) que referiram menor proporção de caso (5,8%). Os autores salientam que a porcentagem de pacientes não avaliados quanto à forma clínica, ainda que baixa, pode prejudicar a análise dos resultados.

Segundo a literatura, não há suscetibilidade étnica nem de sexo, entretanto há um predomínio da forma virchowiana nos homens (2:1), podendo ter alguma relação com fatores hormonais (VERONESI, 2005).

Os resultados do perfil clínico dos pacientes estudados com hanseníase e dor neuropática mostram um tempo de diagnóstico da doença de mais de 5 anos, 50%, período que se relaciona do diagnóstico da doença a inclusão no estudo. Dados semelhantes de estudos dessa variável se referem sobre o grau de incapacidade e o início do tratamento. Como relatado por Arantes et al., (2010) no estudo de 2008, dos 234 casos analisados, a média de tempo do início do tratamento até a primeira avaliação de incapacidade foi de 42 dias. Enquanto, Pinto et al., (2011) afirma no estudo com 335 pacientes, o tempo para o diagnóstico e para o início do tratamento foi de 6 a 12 meses para 194 (57,9%) pacientes, e não se relaciona ao tempo de aparecimento das reações, pois os pacientes cumpriram o esquema preconizado pelo Ministério da Saúde.

Oliveira e Romanelli (1998) em seu estudo encontrou que a maioria dos portadores dessa doença relatou dificuldade dos médicos em concretizar o diagnóstico e que tiveram em situações constrangedoras até a chegada de um profissional capaz de efetivar o diagnóstico. Tais registros mostram a negligência das políticas públicas de saúde com uma doença cujo tratamento ocorre no sistema público de saúde, que não leva ao óbito em níveis alarmantes, por não requerer tecnologia sofisticada para diagnóstico e tratamento. Assim a hanseníase fica em segundo plano na prioridade de atendimento. Acredita-se que a descentralização das ações de saúde, possa capacitar os profissionais das Unidades Básicas de Saúde e Programa de Saúde da Família, incluindo a hanseníase nas prioridades de ação.

A forma clínica mais frequente foi a dimorfa, (44,12%) concordando com Pereira et al., (2012) que dos 525 casos de hanseníase, notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre os anos de 2006 a 2010 observou-se maior prevalência da dimorfa com 367 (69,91%) casos. Entretanto, estudos de detecção entre os anos de 2000 e 2006 realizado por Lima et al., (2008), a forma tuberculóide representou 28% da amostra, bem como na pesquisa de 240 prontuários sob a classificação operacional de Batista et al., (2011), a maioria (49,6%) dos pacientes

apresentou a forma tuberculóide. Outra divergência dar-se no estudo de Rodini et., (2010) com 29 pacientes, em que a forma mais prevalente (35%) foi a virchorviana.

No referente à forma clínica da doença, que se apresenta inicialmente como indeterminada e evolui, para as formas mais graves, pelo longo período de incubação do bacilo, guarda-se relação direta com o diagnóstico tardio, a falta de informação da sociedade e a resistência de aceitação do paciente com hanseníase (PEREIRA et al., 2008; LIMA; PRATA; MOREIRA, 2008 ).

Quanto à situação do tratamento, a maioria (47,06%) referiu estar em alta por cura. Observou-se que a condição de alta e continuidade do tratamento preconizado, sem o desaparecimento da sintomatologia das reações fez com que os pacientes continuem a utilizar medicamentos, sofrendo assim com os efeitos adversos.

Tal situação está em aproximação com o estudo realizado com 118 pacientes, que encontrou uma relação diretamente proporcional entre a presença de reações durante e após o tratamento, pois do total de 62 pacientes que apresentaram reações durante a PQT, 35,5% continuaram a tê-las após a alta por cura, e os 56 pacientes que não apresentaram durante o tratamento somente 12,7% as tiveram após a PQT (SOUZA, 2010). Estudos realizados no Brasil e África relatam maior frequência de episódios reacionais no 1º ano Araújo (2003), como relatado por outros autores, as formas clínicas multibacilares apresentam maior frequência de reações durante e após a cura (SILVA; GRIEP, 2007).

No referente ao nível de informação sobre doença, a maioria (55,88%) dos pacientes mostrou saber pouco sobre hanseníase. Estudo qualitativo com 8 pacientes identificou que em geral, esse conhecimento está relacionado com as poucas informações fornecidas pelos profissionais de saúde e a linguagem técnica na relação profissionais-pacientes. Em geral, expressam o conhecimento de suas experiências e sentimentos negativos, mas falam com propriedade da doença sentida e experienciada, como algo próximo que se manifesta em seus corpos, habilita-os a descrever sinais, sintomas, dores, medos e ansiedades (NUNES; OLIVEIRA; VIEIRA, 2011).

Ao reportarem sobre o contato com outros portadores, a maioria (44,12%), afirmaram desconhecer o convívio de pessoas com a doença. Sabe-se que a principal

forma de contágio é inter-humana e o maior risco está relacionado com a convivência domiciliar com doente bacilífero sem tratamento.

São poucos os estudos com essa abordagem. Um desses estudos que apresentam o risco dos contatos extradomiciliares e casos de hanseníase, foi realizado por Van Beers et al. (1999), que encontraram em 101 casos de hanseníase ocorridos em um período de 25 anos em Sulawesi (Indonésia) (78%), puderam reconhecer-se como contatos de outro caso de hanseníase, sendo encontrado um risco estimado de aproximadamente nove vezes maior em contatos conviventes de doentes e quatro vezes mais alto entre os vizinhos diretos que nos indivíduos que não haviam tido contato com os doentes de hanseníase (VAN BEERS et al., 1999).

O uso da prednisona foi relatado pelos pacientes como o fármaco mais utilizado (38,24%). Condizendo com TEIXEIRA, SILVEIRA E FRANÇA (2010) afirmou no seu estudo que a droga de escolha foi a prednisona, isolada (75,6%) para o tratamento da reação nos pacientes. Nos episódios reacionais hansênicos, a prednisona é o glicocorticoide mais utilizado, que apesar dos grandes benefícios terapêuticos, pode causar graves efeitos adversos, em particular nas terapias prolongadas (por mais de 30 dias) ou em altas doses. A ação integrada das equipes médica e de enfermagem pode minimizar as complicações decorrentes dessa terapêutica, a curto e longo prazo (BRASIL, 2010).

Os resultados mostram que não houve dificuldade com aquisição de medicamentos (67,65%) e que a maioria (52,94%) não interrompeu o tratamento. Discordando do estudo de Arantes et al., (2010), que dos 234 pesquisados (10,3%) tiveram falta de dose para a poliquimioterapia supervisionada (PQT/OMS). O mesmo foi observado no estudo de Trindade et al. (2009) que 92,3% dos usuários que abandonaram o tratamento tiveram relato de atraso e/ou faltas dos medicamentos (MIRANZI; PEREIRA; NUNES, 2010).

O estudo expressa ainda como fator agravante de tal realidade, a estimativa que somente 1/3 dos pacientes com hanseníase são notificados e que, dentre esses, significativa parcela faz tratamento irregular ou o abandona, tornando os bacilos resistentes às medicações, podendo resultar em dificuldades no tratamento e redução na qualidade de vida (MIRANZI; PEREIRA; NUNES, 2010).

## 5.2 Avaliação da dor pela escala visual analógica (EVA)

Na avaliação da dor pela EVA os dois grupos apresentaram uma redução dos escores médios de dor ao longo do tempo, que mostrou significância estatística  $p < 0,05$ . Entretanto não foi observada diferença estatística para os escores de dor entre os grupos, mostrando uma ausência de superioridade ao placebo. No estudo de Heidari et al. (2006) 72 pacientes adultos submetidos a cirurgias ortopédicas randomizados em 2 grupos. O grupo que recebeu cetamina apresentou menor consumo de morfina e menores contagens na EVA. Assim, como Furuhashi-Yonaha et al. (2002) que em seu estudo concluiu a utilidade da cetamina administrada por via oral no controle da DN. E ainda, o estudo de Enarson, Hays e Woodroffe (1999) que afirma que a cetamina parece ser benéfica para casos de dor com início há menos de 5 anos. De acordo com Sousa e Silva (2005) esse instrumento é considerado sensível, simples, reproduzível e universal, ou seja, pode ser compreendido em distintas situações onde há diferenças culturais ou de linguagem do avaliador, clínico ou examinador. Entretanto, Collins, Moore e Mcquay (1997) menciona um estudo em que foi verificado que uma marca acima de 3 cm numa escala de 10 cm poderia incluir 85% dos sujeitos que estimaram sua dor como moderada numa escala de categorias de 4 pontos, e 98% dos sujeitos que registraram dor intensa. Para Sousa e Silva (2005) isto indica que, uma estimativa acima de 3 cm é razoavelmente fidedigna para incluir pacientes com dor intensa, mas, ela também pode alcançar pacientes com dor moderada ou menos. Isto demonstra que a Escala Analógica Visual pode ser útil para comparar um paciente com ele próprio ao longo do tempo, mas, é menos confiável em comparar indivíduos um com o outro (SCOPEL; ALENCAR; CRUZ, 2007).

A cetamina é um fármaco que foi muito utilizado na prática da anestesia, mas os efeitos psicomiméticos tornaram-se um fator limitante ao seu emprego em larga escala e o seu uso clínico foi se tornando cada vez mais restrito. A partir da década de 90 foi descoberta sua propriedade de bloquear a sensibilização central por estímulos nociceptivos e há pouco tempo foi introduzido o seu isômero levógiro na prática clínica, com a vantagem de provocar menos efeitos colaterais. Isso fez ressurgir um interesse

cada vez maior por esse fármaco, expandindo e desvendando novas possibilidades, sobretudo na terapêutica de processos dolorosos crônicos, como a dor neuropática e oncológica (FINE, 1999).

A cetamina bloqueia os receptores NMDA e a sua forma levógira, a S(+)-cetamina, apresenta estereosseletividade pelo receptor NMDA quatro vezes maior que o isômero dextrógira, o que justifica maior potência analgésica da S(+)-cetamina em relação a cetamina dextrógira e particularmente a cetamina racêmica. Um detalhe importante é que o efeito analgésico da cetamina é observado em pequenas doses e caracteristicamente subanestésicas (YAMAKURA; SAKIMURA; SHIMOJI, 2000).

Não há um consenso na literatura sobre a dose mais apropriada de cetamina pela via oral, que tem sido usada em uma ampla faixa, com relatos de doses de 500 mg.dia<sup>-1</sup> ou mais. Apesar dessa indefinição, muitos autores têm utilizado doses de cetamina racêmica em torno de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> em algumas tomadas por dia (KANNA et al., 2002).

A farmacocinética da S(+)-cetamina por via oral precisa ser mais bem estudada. Poucos autores abordaram esse tópico e muitas preparações utilizadas e relatadas na literatura são artesanais, adicionando a forma parenteral em xaropes ou em gel. Sabe-se que sua biodisponibilidade é baixa, entre 16% e 20%, em virtude de um importante efeito de primeira passagem hepática. É largamente metabolizada pelo sistema do citocromo P-450 em seu metabólito ativo, a norcetamina, que apresenta 1/3 a 1/5 da atividade da molécula original, alcança níveis plasmáticos altos e está implicada no prolongamento da atividade analgésica. O início de ação parece ser em torno de 30 minutos, ou seja, de duas vezes a estimada para a via muscular (RAEDER; STENSETH, 2000). No presente estudo a S(+)-cetamina utilizada foi preparada por um laboratório de forma industrial, em solução com estabilidade testada.

Em estudo realizado em oito voluntários com S(+)-cetamina por via oral nas doses de 25 e 50 mg (em torno de 0,68 mg.kg<sup>-1</sup>) não foi observada diferença entre os pacientes que usaram essas doses e o grupo placebo em relação à redução da hipersensibilidade visceral. Apesar de o processamento da dor visceral ser diferente da dor somática, há evidências de que os receptores NMDA espinhais e periféricos participem do processo nociceptivo. A cetamina pode ter uma ação na analgesia

visceral, mas os estudos inicialmente foram realizados em animais, mostrando diminuição de estímulos dolorosos em ureter e bexiga. Contudo, S(+)-cetamina possui alta afinidade para receptores NMDA com a composição de subunidades NR1/NR2A e NR1/NR2B, que estão implicadas na percepção dolorosa e envolvidas com os aferentes viscerais, presentes nos neurônios dos gânglios da raiz dorsal que inervam o intestino (ISHIZUKA et al., 2007; CURFS et al., 1997).

### **5.3 O uso do medicamento analgésico de resgate**

Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação ao uso do medicamento analgésico (codeína) de resgate entre os grupos. Medicamento indicado para dor moderada e submissão da tosse, administrado pela via oral e atua como fármaco, metabolizada em morfina e outros opíaceos ativos e seu principal efeito adverso é a constipação (RANG et al., 2004). Este resultado confirma a falta de diferença de ação analgésica entre a cetamina oral e placebo.

### **5.4 Avaliação da dor neuropática por meio do DN4**

A avaliação da dor por meio do inventário DN4 mostrou, diminuição na visita 1 para visita 6 no mesmo grupo, o placebo.

No estudo de Vieira (2011) foram realizadas entrevistas com 1.597 pessoas e as sensações dolorosas mais relatadas foram formigamento (80,25%), alfinetada/agulhada (87,90%) e adormecimento (80,25%). Enquanto no estudo de Vall et al. (2011) a dor neuropática foi diagnosticada de acordo com o questionário DN4 em 20 pacientes (18,3%) com sintomas sugestivos dessa, com uma pontuação de 4 a 10 no questionário de DN4.

A diminuição no grupo placebo pode ser explicada pela modulação das emoções através da associação dos efeitos benéficos de uma medicação com a informação verbal. A administração do placebo tem dois efeitos: reduz emoções negativas (ou induz a um estado emocional positivo), e o reforço da manutenção da auto-administração de medicamentos. Há um modelo que propõe que a resposta ao placebo envolve a modulação de processos emocionais, e que este é um componente comum em muitas respostas ao placebo. Modulação emocional é de natureza geral e implica que a resposta ao placebo envolva processos inespecíficos. Finalmente, o modelo é mecanicista, no sentido de que a resposta ao placebo é vista como uma reação emocional aos sinais de um estado desagradável a ser removido. Os dois novos aspectos do modelo são de que os processos emocionais e as alterações neurobiológicas associadas são vistos como mediadores da analgesia do placebo (FLATEN et al., 2010).

### **5.5 A qualidade de vida**

O domínio físico envolve os questionamentos relacionados à incapacidade pela dor, energia para o dia-a-dia, padrão de sono, atividades do dia-a-dia, capacidade para o trabalho e necessidade de tratamento médico para levar a vida diária. O domínio psicológico é caracterizado pelas questões que retratam o sentido da vida, modo de aproveitar a vida, concentração, aceitação da aparência física, satisfação consigo mesmo e frequência de sentimentos negativos. O domínio de relações sociais retrata as relações pessoais com os amigos, familiares e a vida sexual. O domínio do meio ambiente retrata a segurança, ambiente físico saudável, renda, disponibilidade de informações, lazer, condições de moradia, acesso aos serviços de saúde e meio de transporte (AGUIAR et al., 2011).

Na avaliação da qualidade de vida, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados. Diferenciando-se do estudo de Tsutsumi et al (2006) que encontraram escores mais altos no domínio social, em comparação com

outros domínios no estudo conduzido com hansenianos em Bangladesh. Assim, como o estudo de PEREIRA et al. (2006), que os pacientes tiveram no domínio social escores superiores a todos os outros, inclusive ao da amostra de FLECK et al. (2000), o que fortalece a hipótese de que a rede social resultante do isolamento e da convivência com colegas de internação é um determinante da QV desses pacientes.

Não foram encontrados estudos que avaliem a ação da S(+)-cetamina pela via oral sobre a qualidade de vida, portanto o presente trabalho é pioneiro nesta forma de investigação.

## 5.6 Valores das citocinas

A dor e o sistema imunológico ao se influenciarem reciprocamente participam na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, ou vice-versa, resultando na diminuição da dor (SHAVIT, et al., 2006).

Os valores de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , em quatro coletas do plasma dos grupos cetamina e placebo não mostraram diferença estatisticamente significativa tanto na avaliação intragrupo ao longo das visitas, como entre os grupos. Semelhante ao estudo de Silva et al. (2012) que não houve alteração na concentração de citocinas na redução da intensidade da dor após 12 horas da incisão cirúrgica. Entretanto, Welters et al. (2011) conclui em seu estudo que a cetamina possuem potencial anti-inflamatório e na associação com anestésicos tem efeitos benéficos na resposta inflamatória nas cirurgias de revascularização do miocárdio. A partir dos dados observados na dor aguda, extrapolamos um possível efeito da medicação na expressão de citocinas inflamatórias. Faltam estudos que relacionem os níveis de citocinas em pacientes com dor crônica que utilizem cetamina. O presente estudo é o primeiro a fazer esta mensuração com S(+)-cetamina por via oral em dor neuropática em humanos.

Resultados que devem ser relativizados, pois as citocinas pró-inflamatórias tem resposta local e são mais concentradas em locais inflamatórios que quando comparadas as concentrações plasmáticas (ABBAS; ANDEW; SHIV, 2008 et al., 2008).

No estudo de Kraychete et al. (2009) os níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$  e IL-6 foram significativamente maiores nos casos de dor crônica. Os níveis de TNF- $\alpha$  diminuíram significativamente após o uso de tramadol. Não houve diferença estatística significativa entre os níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6 e sTNF-R1 antes e após o tratamento com tramadol.

Enquanto Ferreira (2008) verificou que dos 243 indivíduos com dor crônica incluídos no estudo, apenas 13,99% tiveram níveis detectáveis de IL-6 e 21,81% de TNF- $\alpha$ . A IL-1 $\beta$  foi a citocina menos detectada. Apenas 3,70%, nove indivíduos, exibiram níveis detectáveis. A associação entre níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias e dor oncológica crônica é referente a ausência de diferenças estatisticamente significantes nas concentrações plasmáticas das citocinas IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  entre os pacientes com dor moderada a intensa e os sem dor.

Um estudo experimental em animais mostrou que a administração periférica de citocinas, induz a expressão de RNA mensageiro nos núcleos hipotalâmicos responsáveis pela síntese de hormônio liberador de corticotrofina e nas fibras noradrenérgicas centrais que regulam a secreção de hormônio liberador de corticotrofina (MACHELSKA; STEIN, 2002). Assim, as citocinas poderiam ativar o eixo neuroendócrino, aumentando a secreção de cortisol. Esse efeito modularia a resposta hiperalgésica das citocinas, reduzindo a dor e funcionaria como mecanismo de controle de alça negativo. Uma falha nesse sistema poderia explicar a liberação prolongada e o aumento da secreção plasmática dessas substâncias. Outra possibilidade seria uma resposta imune alterada, com menor produção de IL-10 e IL-4, como já foi evidenciada no líquido ou no plasma de pacientes com dor crônica (UCEYLER et al., 2006; UCEYLER et al., 2007). Essas substâncias modulam o aumento excessivo ou prolongado da secreção de citocinas pró-inflamatórias (MOSMANN; COFFMAN, 1989) tanto que alguns autores constataram a redução da hiperalgesia através da imunoterapia com IL-10 (PLUNKETT et al., 2001). A interação entre a produção local e a concentração plasmática de citocinas no trauma tissular ainda não foi elucidada. Uma hipótese é que haja comunicação bidirecional entre o sistema nervoso periférico e o central na percepção da agressão, ou seja, a ativação da fibra nociceptiva e a secreção de citocinas no local da lesão provocariam liberação dessas substâncias para a

circulação sanguínea, assim como de outros hormônios do eixo hipotálamo-hipofisário, principalmente na reação inflamatória de fase aguda (HEINRICH; CASTELL; ANDUS, 1990). Um fato intrigante é que na reação de fase aguda a hiperalgesia tem como objetivo imobilizar o paciente no leito, para que a recuperação da homeostase orgânica seja rápida. Contudo, na dor crônica, isso seria um contrassenso fisiológico. Para justificar a relação entre aumento de citocinas sistêmicas e dor localizada, significa inferir que as citocinas circulantes agiriam somente na amplificação do sinal da fibra nociceptiva lesada e provavelmente através da identificação de marcadores de superfície da membrana nervosa.

Os resultados do presente estudo podem ser explicados por diferenças na sequência de liberação das citocinas, pela internalização do complexo citocina-receptor específico, pela modulação da secreção de citocinas por outros neuromediadores, desproporção entre a quantidade de citocinas e a dos receptores, diferenças na constituição genética, ou falha nos mecanismos de tradução do sinal (ADERKA, 1996).

Estudos adicionais são necessários para esclarecer os mecanismos das interações complexas entre as citocinas e a participação da diversidade fenotípica da rede de células que contribuem para a defesa do hospedeiro. O entendimento de tais mecanismos poderá oferecer novas abordagens para identificar agonistas e/ou antagonistas para os efeitos pró- ou anti-inflamatórios e em quais circunstâncias sua utilização seria apropriada para intervenções imunológicas e/ou imunoterapêuticas (GOULART, 2002a)

## **5.7 Os efeitos adversos**

Em relação aos efeitos adversos, houve um predomínio estatisticamente significativo no grupo cetamina especialmente para tontura, alteração visual e outros efeitos.

Em estudo desenvolvido com pacientes portadores de dor oncológica refratária de natureza neuropática, alguns autores mostraram que o uso de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  de

cetamina racêmica por via oral, três vezes ao dia, associada à morfina, amitriptilina e valproato de sódio, foi capaz de reduzir os escores de dor de forma importante. Alguns pacientes tiveram sua terapêutica limitada pelos efeitos colaterais, como náusea e sonolência; entretanto, houve baixa incidência de efeitos psicomiméticos, que os autores atribuíram ao uso da via oral e às pequenas doses administradas (KANNA et al., 2002). Alguns estudos já haviam descrito um perfil mais favorável de efeitos colaterais com a utilização da via oral em relação à via parenteral (FISHER; HAGEN,1999).

Os efeitos farmacológicos no sistema nervoso central provocados pela cetamina ainda se constituem um grande empecilho ao seu uso clínico abrangente (MERCADANTE, 1996). Em concentrações anestésicas causa efeitos dissociativos que são dependentes da dose e mais comuns em homens jovens e fortes. Devido a sua ação dissociativa, a cetamina produz efeitos psicológicos indesejáveis, principalmente no período pós-operatório, denominados de reações emergenciais. Os mais comuns são: pesadelos, experiências extracorpóreas (sensação de flutuar fora do corpo) e ilusões. A incidência de alucinações varia de 5% a mais de 30% após doses usadas para indução anestésica e é mais comum em mulheres e menos comum em crianças (CODERRE et al., 1993).

Alguns estudos relatam ainda um potencial antidepressivo da cetamina (CODERRE, 1993). Além disso, a cetamina é capaz de restabelecer psicoses em pacientes esquizofrênicos remitentes. Esta substância tem sido usada para avaliar sintomas positivos e negativos da esquizofrenia humana tais como os déficits auditivos e visuais; alterações nas regiões límbico cortical, formação hipocampo e amígdala basolateral; aumento cerebral do fluxo sanguíneo no córtex cingulado anterior e redução cerebral do fluxo sanguíneo no hipocampo e córtex visual primário (GUIGNARD, 2000). Com a utilização da S(+)-cetamina estes efeitos adversos são menos intensos e menos comuns.( ref )

## 5.8 Limitações do estudo

O presente estudo teve limitações como o número pequeno de pacientes que concluíram as seis avaliações, pelo fato da dose cetamina ser empírica e pode ter sido pequena apesar de produzir mais efeitos adversos do que o placebo, além da falta da dosagem plasmática da cetamina para relacionar um nível analgésico efetivo.

## 6 CONCLUSÃO

A S(+)-cetamina pela via oral na dose de 0,5mg não se mostrou superior ao placebo no tratamento da dor neuropática em pacientes com hanseníase. Os níveis plasmáticos de citocinas IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , em quatro coletas do soro dos grupos cetamina e placebo não mostraram diferença estatisticamente significativa tanto na avaliação intragrupo ao longo das visitas, como entre os grupos. Não sofrendo influência pela administração do fármaco e também não foi observada mudança nos parâmetros da qualidade de vida nos domínios físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente.

Por fim, compreende-se que mais estudos são necessários para avaliar o efeito analgésico da S(+)-Cetamina pela via oral em diferentes doses e intervalos de administração, bem como modelos que possam avaliar melhor o papel das citocinas pró-inflamatórias na dor crônica.

## REFERÊNCIAS

- ABBADIE C et al. Chemokines and pain mechanisms. *Brain Res Rev.* v.60, p.125-134. 2009.
- ABBAS; ANDEW; SHIV, 2008AK, ANDEW HL, SHIV P. *Imunologia celular e molecular.* Rio de Janeiro: Elsevier, 2008
- ABRAMS R et al. Safety and effectiveness of intranasal administration of sedative medications (ketamine, midazolam, or sufentanil) for urgent brief pediatric dental procedures. *Anesth Prog,* v. 40. p. 63-66.1993.
- ADERKA D. The potential biological and clinical significance of the soluble tumor necrosis factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* v.7. p. 231-240. 1996.
- AGUIAR CCT et al. Instrumentos de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde no diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.52. n.6. 2008.
- AGUIAR MIF et al. Qualidade de Vida de Pacientes Submetidos ao Transplante Cardíaco: Aplicação da Escala Whoqol-Bref. *Arq Bras Cardiol.* v. 96. n.1. p. 60-67. 2011.
- ALMEIDA MAB, GUTIERREZ GL. Qualidade de Vida: Discussões Contemporâneas. In: SPERANDIO, A. M. G. ET AL. (Ed.). *Qualidade de Vida - Evolução dos Conceitos e Práticas no Século XXI.* 1ed. Campinas: Ipes, 2010.
- ALVES NETO et al. *Dor: princípios e prática.* Porto Alegre: Artmed; 2009.
- AMARAL EP, LANA FCF. Análise espacial da hanseníase na microrregião e Almenara, MG, Brasil. *Rev Bras Enferm* 2008;61(Esp):701-7
- ANDRADE ARC, LEHMAN LF, SCHREUDER PAM. *Como reconhecer e tratar reações hansênicas.* Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Belo Horizonte; 2005.
- AQUINO DMC et al. Perfil dos pacientes com hanseníase em área hiperendêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* v.36. p.57-64. 2003.
- ARANTES CK et al. Avaliação dos serviços de saúde em relação ao diagnóstico precoce da hanseníase. *Epidemiol. Serv. Saúde.* v.19. n.2. p.155-164. 2010.
- ARAÚJO MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* v.36. p. 373-382. 2003.
- BAIALARDI KS. O estigma da hanseníase: relato de experiência em grupo com pessoas portadoras. *Hans Inter.* v.1. n.32. p. 27-36. 2007.

BARASH PG, CULLEN BF, STOELLING RK. *Manual de Anestesiologia Clínica*. Barueri: Manole, 1991.

BARON R. Neuropathic pain: the long path from mechanisms to mechanismbased treatment. *Anaesthetist*. v.49. p.373-386. 2000.

BATISTA ES et al. Perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase em Campos dos Goytacazes, RJ. *Rev Bras Clin Med*. v.9. n.2. p. 101-106. 2011.

BD BIOSCIENCES. *BD Cytometric Bead Array (CBA) Mouse Th1/Th2/Th17 – Citokine Kit*. 2010.

BENNETT MI et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. v.127. n.3. p. 199-203. 2007.

\_\_\_\_\_, BOUHASSIRA D. Epidemiology of neuropathic pain: can we use the screening tools? *Pain*. v.132. n.1. p. 12-13. 2007.

BEUTLER B et al. Control of cachectin (tumour necroses factor) syntesis: mechanisms of endotoxine resistance. *Science*. v.232. p.977-979. 1997.

BILATE AMB. Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e implicações terapêuticas. *Tem de reumat clín*. v.8. n.2. 2007.

BOTTEGA FH, FONTANA RT. A dor como quinto sinal vital: utilização da escala de avaliação por enfermeiros de um hospital geral. *Texto Contexto Enferm*. v.19. n.2. p. 283-290. 2010.

BOUHASSIRA D et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. v.136. n.3. p. 380-387. 2008.

\_\_\_\_\_. Dolor Neuropático Cuestionario DN4 para La Detección del Dolor Neuropático. *RID*. v.2. p. 43-44. 2007.

BRASIL VV et al. Qualidade de vida de portadores de dores crônicas em tratamento com acupuntura. *Rev Elet de Enf*. v.10. n.2. p. 383-394. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde, *Hanseníase*. In: Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: MS, SVS, 2009.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Guia para o controle da hanseníase*. (Cadernos de Atenção Básica. n 10, Serie A: Normas e Manuais Técnicos, n 111). Brasília: Ministério da Saúde; 2002a.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Manual de cirurgias*. Brasília. 11-8, 2002b.

\_\_\_\_\_. Secretária de Vigilância à Saúde e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/SVS/MS). *Coeficiente de Detecção de Casos Novos de Hanseníase por 10 mil habitantes*. Regiões e Unidades Federadas. Brasil, 1990 a 2007. 2008a.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Orientações para uso de corticosteroides em hanseníase* / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Doenças Infecciosas e Parasitárias. Guia de Bolso*. 7ª ed. Brasília. 167-73, 2008b

\_\_\_\_\_. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em pesquisa. *Normas para pesquisa envolvendo seres humanos* (Res. CNS nº 196/96 e outras). 2 ed. ampl. Brasília: ministério da saúde, 2003.

\_\_\_\_\_. *Hanseníase*. Disponível em:  
<[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1466](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1466)> Acessado em 07 de fev. 2013.

BRUNETTE KE et al. Exploring the pharmacokinetics of oral ketamine in children undergoing burns procedures. *Paediatr Anaesth*. v.21. n.6. p. 653-662. 2011.

CARVALHO ARGR, LOURENÇO TM. Dor: um desafio para o cuidar em enfermagem. *Bol de Enf*. v.1. n.3. 2009.

CASTRO MMC. A Eficácia da Terapia Cognitivo-Comportamental em Pacientes com Dor Crônica. In: 10º SIMBIDOR – SIMPÓSIO BRASILEIRO E ENCONTRO INTERNACIONAL SOBRE DOR, São Paulo. *SIMBIDOR: arquivos 2011*. São Paulo, 2011.

CAVALIERE IAL. Hanseniano - Ser ou não Ser interno: eis a questão. *Cad de Sau Col*. v.17. n.1. p. 203-219. 2009.

COLLINS SL, MOORE RA, MCQUAY HJ. The visual analogue pain intensity scale What is moderate pain in millimeters? *Pain*. v.72. p. 95-97. 1997.

CORREA RGCF et al. Epidemiological, clinical, and operational aspects of leprosy patients assisted at a referral service in the state of Maranhão, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v.45. n.1. p.89-94. 2012.

COSTA MD et al. Avaliação da qualidade de vida de pacientes em surto reacional de hanseníase tratados em centro de referência. *An Bras Dermatol*. v.87. n.1. p. 26-35. 2012.

- CURFS JH et al. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev.* v.10. p. 742-780. 1997.
- DEPS PD et al. Adverse effects from multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. *Lepr Rev.* v.78. n.3. p. 216-222. 2007.
- DINARELLO CA. Biologic of interleukin. *FASEB Journal.* 1988; 2:108-115.
- DOMINO EF, CODOFF P, CORSSSEN, G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. *Clin Pharmacol Ther.* v.6. p. 279-286. 1965.
- DUARTE MT, AYRES JA, SIMONETTI JP. Socioeconomic and demographic profile of leprosy carriers attended in nursing consultations. *Rev Lat Am Enfermagem.* v.15. p. 774-779. 2007.
- DUVAL NETO GF. Anestésicos Venosos. In: MANICA J. *Anestesiologia Princípios e Técnicas*, 3ª Ed, Porto Alegre, Artmed, 2004.
- DWORKIN RH. An overview of Neuropathic Pain: Syndromes, Symptoms, signs and Several Mechanisms. *Clin J Pain.* v.18. p. 343-349. 2003.
- ENARSON MC, HAYS H, WOODROFFE MA. Clinical experience with oral ketamine. *J. pain symptom manage.* v.17. n.5. p. 384-386. 1999.
- EVERS AS, CROWDER CM. General Anesthesia. In: HARDMAN JC, LIMBIRD LE, GILMAN AG. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Ed, McGraw-Hill, 2001; 337-365.
- FABREGA JUNIOR H, TYMA S. Language and cultural in the description of pain. *Br. J. Med. Psychol.* v.49. n.4. p. 349-371. 1976.
- FERNANDES AP. *Qualidade de Vida e Satisfação com o Tratamento da Dor Neuropática nos Doentes na Beira Interior.* 2012. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012.
- FERREIRA AIF. *O Impacto da Dor Neuropática na Qualidade de Vida.* [Monografia]. Barcarena: Curso de Fisioterapia, Escola Superior Saúde Atlântica, Universidade Atlântica, 2008.
- FERREIRA KACL, TEIXEIRA MJ. Tradução e validação da versão brasileira do questionário DN4 para identificação de dor neuropática. *Dor é coisa séria.* v.4. n.1. p. 26-29. 2008.
- FINCH PM, KNUDSEN L, DRUMMOND PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain,* v.146. n.1. p. 18-25. 2009.

FINE PG. Low-dose ketamine in the management of opioid nonresponsive terminal cancer pain. *J Pain Symptom Manage*, v.17. p. 296-300. 1999.

FINNERUP NB, SINDRUP SH, JENSEN TS. Chronic Neuropathic Pain: mechanisms, drug targets and measurement. *Fund Clin Pharma*. v.21. p.129-136. 2007.

FISHER K, HAGEN NA. Analgesic effect of oral ketamine in chronic neuropathic pain of spinal origin: a case report. *J Pain Symptom Manage*, v.18. p. 61-66. 1999.

FLATEN MA et al. The relation of emotions to placebo responses. *Phil. Trans. R. Soc. B*. v.366. p. 1818-1827. 2010.

FLECK MPA et al. Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da organização mundial da saúde (WHOQOL-100) 1999. *Rev Saude Publica*. v.33. p. 198-205. 1999.

\_\_\_\_\_. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". *Rev Saúde Publica*. v.34. n.2. 2007.

FONG Y et al. The biologic characteristics of cytokines and their implacation in surgical injury. *Surg Gynecol Obstet*. v.170. p. 363-378. 1990.

FURUHASHI-YONAHARA A et al. Short-and long-term efficacy of oral ketamine in eight chronic-pain patients. *Can J. anaesth*. v.23. n.8. p. 886-887. 2002.

GARBINO JA et al. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes, *Hanseníase: Diagnóstico e Tratamento da Neuropatia*, p.1-13, 2003.

GARCIA, João Batista Santos. *Dor Neuropática*. Fascículo 02, 2010.

GEBHARD F et al. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg*. v.135. p. 291-295. 2000.

GIRLING DJ, HITZE KL. Adverse reactions to rifampicin. *World Health Organ*. v.57. n.1. p. 45-49. 1976.

GOMES CCD et al. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase em um centro de referência na região nordeste do Brasil. *An Bras Dermatol*. v.80. n.3. p. 283-288. 2005.

GOMES LM. *Intervenções do enfermeiro na promoção do autocuidado ao paciente portador de hanseníase*. [Monografia]. Jacarepaguá, Curso de Pós-Graduação em Gestão de Programas de Saúde da Família. Faculdades Integradas de Jacarepaguá, 2007.

GOTO F. Programa psicoeducativo como proposta de trabalho em dor. In: 10<sup>o</sup> SIMBIDOR – SIMPÓSIO BRASILEIRO E ENCONTRO INTERNACIONAL SOBRE DOR, São Paulo. *SIMBIDOR: arquivos 2011*. São Paulo, 2011.

GOULART IMB et al. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v.35. n.5. p. 453-460. 2002a.

\_\_\_\_\_, PENNA GO, CUNHA G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev da Soc Bras de Med Trop.* v.35. n.4. p. 365-75. 2002b.

GRAVEN-NIELSEN T et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain.* v.85. p. 483-491. 2000.

GUIGNARD B et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology.* v.93. p. 409-417.2000.

HAANPÄÄ M, LOCKWOOD DNJ, HIETAHARJU A. Neuropathic pain in leprosy. *Lepr Rev.* v. 75, p. 7-18, 2004.

HEIDARI SM et al. Effect of oral ketamina on pos operative pain and analgesic requirement orthopedic sugery. *Acta Anaesthesiol Taiwanica.* v. 44, p. 211-215, 2006.

HEINRICH PC, CASTELL JV, ANDUS T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* v. 265, p. 621-636, 1990.

HELMAN CG. *Cultura, Saúde e Doença*. Porto Alegre: Artmed. 2009.

HIROTA K, LAMBERT DG. Ketamine: new uses for an old drug? *Bri J of Ana.* v.107, n. 2, p. 123-126, 2011.

HOCKING G, COUSINS MJ. Ketamine in Chronic pain management: An evidence-based review. *Anesth Analg.* v. 97, p. 1730-1739, 2003.

HOLLMAN GA, PERLOFF WH. Efficacy of oral ketamine for providing sedation and analgesia to children requiring laceration repair. *Pediatr Emerg Care,* v. 11, n. 6, p. 399, 1995.

HONG JY, LIM KT. Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Reg Anesth Pain Med.* v. 33, p. 44-51, 2008.

HUDMON A, CHOI JS, TYRRELL L et al. Phosphorylation of sodium channel Na (v)1.8 by p38 mitogen-activated protein kinase increases current density in dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci.* v. 28, p. 3190-3201, 2008.

ISHIZUKA P, GARCIA JBS, SAKATA RK et al. Avaliação da S(+)-cetamina por via oral associada à morfina no tratamento da dor oncológica. *Rev Bras Anesthesiol.* v.57, n. 1, p. 19-31, 2007.

JENSEN MP, CHODROFF MJ, DWORKIN RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology.* v. 68, p. 1178-1182, 2007.

JOB CK. Pathology and pathogenesis of leprosy neuritis: a preventable and treatable complication. In: Proceedings of the Asian Leprosy Congress. 2000, Nov 9-13; Agra, India. *Int J Lepr* v. 69, Supl. 2, p. 19-29, 2000.

JOLY V, RICHEBE P, GUIGNARD B et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology.* v. 103, n. 1, p. 147-155, 2005.

KAHAWITA IP, WALKER SL, LOCKWOOD DNJ. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. *An Bras Dermatol.* v. 83, p. 75-82, 2008.

KANNA TR, SAXENA A, BHATNAGAR S et al. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage,* v. 23, p. 60-65, 2002.

KATO M, SUZUKI H, MURAKAMI M et al. Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J Clin Anesth.* v. 9, p. 293-298, 1997.

KLUTHCOVSKY, ACGC; TAKAYANAGUI, AMM. Qualidade de vida – aspectos conceituais. *Rev Salus.* v. 1, n. 1, p. 13-15, 2007.

KOHR S R, DURIEUX ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg.* v. 87, p. 1186-1193, 1998.

KRONENBERG RH. Ketamine as an analgesic: parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration. *J. Pain. Palliat. Care. Pharmacother.* v. 16, p. 27-35, 2002.

LEAL CM. *Reavaliando o conceito da qualidade de vida.* Universidade dos Açores, 2008.

LIMA MAR, PRATA MO, MOREIRA D. Perfil da hanseníase no Distrito Federal no período de 2000 a 2005. *Com. Ciências Saúde.* v. 19, n. 2, p. 163-170, 2008.

LIN E, CALVANO SE, LOWRY SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery.* v. 127, p.117-126, 2000.

LUFT A, MENDES FF. S(+)-cetamina em Baixas Doses: Atualização. *Rev Bras de Anest.* v. 55, n. 4, 2005.

- MACHELSKA H, STEIN C. Immune mechanisms in pain control. *Anesth Analg* v. 95, p. 1002-1008, 2002.
- MAGALHÃES MCC, ROJAS LI. Diferenciação territorial da hanseníase no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde*. v. 16, n. 2, 2007.
- MAHAJAN VK. et al. Pulse dexamethasone, oral steroids and azathioprine in the management of erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev*. v. 74, n. 2, p. 171-174, 2003.
- MALAVIYA GN. Shall we continue with nerve trunk decompression in leprosy? *Indian J Lepr*. V. 76, n. 4, p. 331-142, 2004.
- MARTINS BDL, TORRES FN, OLIVEIRA MLW. Impacto na qualidade de vida em pacientes com hanseníase: correlação do Dermatology Life Quality Index com diversas variáveis relacionadas à doença. *An Bras Dermatol*.v. 83, n. 1, p. 39-43, 2008.
- MARTINS MA. *Qualidade de Vida em Portadores de Hanseníase*. 2009. Dissertação (Mestrado em Psicologia) – Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande, 2009.
- MARTINS S et al. Hanseníase. In: HINRICHSEN, S. L. *DIP: Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 236-244, 2005.
- MASSON VA, MONTEIRO MI, VEDOVATO TG. Qualidade de Vida e Instrumentos para Avaliação de Doenças Crônicas – Revisão de Literatura. In: SPERANDIO, A. M. G. ET AL. (Ed.). *Qualidade de Vida - Evolução dos Conceitos e Práticas no Século XXI*. 1ed. Campinas: Ipes, 2010.
- MCDERMOTT MF. TNF and TNFr biology in health and disease. *Cell and Mol Bio*. v. 27, p. 619-635, 2001.
- MERCADANTE S - Ketamine in cancer pain: an update. *Palliat Med*,v. 10, p. 225-230, 1996.
- MICALLEF J et al. Évaluation psychocomportementale de l'administration de faible dose de kétamine chez le sujet sain. *Neurophysiologie Clinique*. v. 33, p. 138-147, 2003.
- MILLER RJ et al. Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function. *Handb Exp Pharmacol*. v. 194, p. 417-449, 2009.
- MIRANZI SSC et al. Qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão acompanhados por uma equipe de saúde da família. *Texto Contexto Enferm*. v. 17, n. 4, p. 672-679, 2008.
- \_\_\_\_\_, PEREIRA LHM, NUNES AA. Perfil epidemiológico da hanseníase em um município brasileiro, no período de 2000 a 2006. *Ver Soc Bras Med Trop* v. 43, n. 1, p. 62-67, 2010.

MOREIRA RLD, ARAÚJO MG. *Os sete pilares da qualidade de vida*. Belo Horizonte: Letras e Letras, 2005.

MORGAN CJA et al. Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. v. 29, p. 208-218, 2004.

MOSMANN TR, COFFMAN RL. TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* v. 7, p. 145-173, 1989.

MURTA, GF.(org.) Saberes e práticas: guia para o ensino da enfermagem. *Rev. e amp. São caetado do sul: difusão editor*, 2007.

NARDI SMT, PASCHOAL VDA, ZANETTA DMT. Frequência de avaliações e seu impacto na prevenção das incapacidades físicas durante o tratamento dos pacientes com hanseníase. *Hansen Int*. v. 30, p. 157-166, 2005.

NERY JAC et al. Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais. Uma abordagem prática. *An Bras Dermatol* v. 81, p. 367-375, 2006.

NUNES JM, OLIVEIRA EM, VIEIRA NFC. Hanseníase: conhecimentos e mudanças na vida das pessoas acometidas. *Ciência & Saúde Coletiva*. V. 16, Supl. 1, p. 1311-1318, 2011.

\_\_\_\_\_. Ter hanseníase: percepções de pessoas em tratamento. *Rev Rene*. v. 9, n. 4, p. 99-106, 2008.

OBREJA O et al. Interleukin-6 in combination with its soluble IL-6 receptor sensitizes rat skin nociceptors to heat in vivo. *Pain*. v. 96, p. 57-62, 2002.

OLIVEIRA CMB et al. Citocinas e dor. *Rev Bras Anesthesiol* v.61, n. 2, p. 255-265, 2011.

OLIVEIRA MHP, ROMANELLI G. Os efeitos da hanseníase em homens e mulheres: um estudo de gênero. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 14, p. 51-60, 1998.

PAIVA BSR. *Avaliação da Qualidade de Vida de pacientes tratados e em tratamento para Hanseníase: Uso do Dermatology Life Quality Index e do Whoqol-bref*. 2011. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2011.

PEREIRA DL et al. Estudo da prevalência das formas clínicas da hanseníase na cidade de Anápolis-GO. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. v. 16, n. 1, p. 55-67, 2012.

PEREIRA RJ et al. Contribuição dos domínios físico, social, psicológico e ambiental para a qualidade de vida global de idosos. *Rev Psiquiatr*. v. 28, n. 1, p. 27-38, 2006.

PEREIRA SVM et al. Avaliação da Hanseníase: relato de experiência de acadêmicos de enfermagem. *Revista Brasileira de Enfermagem*. v.6, p. 774-780, 2008.

PFALTZGRAFF RE, RAMU G. Clinical leprosy. In: HASTINGS RC, editor. *Leprosy*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; p. 237-290, 1994.

PFENNINGER EG, DURIEUX ME, HIMMELSEHER S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology*. v. 96, p. 357-366, 2002.

PINTO RA et al. Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes notificados com hanseníase em um hospital especializado em Salvador, Bahia. *Rev B.S.Pública Miolo*. v.34, n. 4, 2011.

PLUNKETT JÁ et al. Effects of interleukin-10 (IL-10) on pain behavior and gene expression following excitotoxic spinal cord injury in the rat. *Exp Neurol* v.168, p. 144-154, 2001.

POCATERRA L et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg* v. 74, p 868-879, 2006.

PUEHLER W et al. Rapid upregulation of mu opioid receptor mRNA in dorsal root ganglia in response to peripheral inflammation depends on neuronal conduction. *Neuroscience*, v. 129, p. 473-479, 2004.

RAEBURN CD et al. Cytokines for surgeons. *Am J Surg*, v. 183, p. 268-273, 2002.

RAEDER JC, STENSETH LB. Ketamine: a new look to an old drug. *Curr Opin Anaesthesiol*, v. 13, p. 463-468, 2000.

RANG HP et al. *Farmacologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

RIBEIRO JUNIOR AF, VIEIRA MA, CALDEIRA AP. Perfil epidemiológico da hanseníase em uma cidade endêmica no Norte de Minas Gerais. *Rev Bras Clin Med*. v. 10, n. 4, p. 272-277, 2012.

RICHARDUS JH, HABBEMA JDF. The impact of leprosy control on the transmission of *M. leprae*: is elimination being attained? *Lepr Rev*. v 78, n. 4, p. 330-337, 2007.

RITTNER HL, BRACK A, STEIN C. The other side of the medal: how chemokines promote analgesia. *Neurosci Lett*. p. 203-208, 2008.

ROCHA CED et al. Melhora da qualidade de vida de pacientes com dor neuropática utilizando de monitorização ambulatorial contínua. *Rev Dor*. V. 12, n. 4, p. 291-296, 2011.

RODINI FCB et al. Prevenção de incapacidade na hanseníase com apoio em um manual de autocuidado para pacientes. *Fisio e Pes*. v.17, n. 2, p. 157-166, 2010.

SANTOS J et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain*. v. 11, n. 5, p. 484-490, 2010.

SAUNDERSON P et al. The pattern of leprosyrelated neuropathy in the AMFES patients in Ethiopia: definitions, incidence, risk factors and outcome. *Lepr Rev*. 2000.

SCHESTATSKY P. Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. *Rev HCPA*. v. 28, n. 3, p. 177-187, 2008.

SCOPEL E, ALENCAR M, CRUZ RN. Medidas de Avaliação da dor. *Revista Digital*. v. 11, n. 105, 2007.

SEIDL, EMF, ZANNON, CMLC. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad de Saúde Púb*. v.20, n. 2, p. 580-588, 2004.

SHAVIT Y, FRIDEL K, BEILIN B. Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: animal and human studies. *J Neuroimmune Pharmacol*. v. 1, p. 443-451, 2006.

SILVA EP et al. Evaluation of preemptive effect of epidural S(+)-ketamine for hysterectomy: plasmatic concentrations of interleukins. *Rev Bras Anesthesiol*. v. 62, n. 1, p. 3-9, 2012.

SILVA SF, GRIEP R. Reação hansênica em pacientes portadores de hanseníase em centros de saúde da área de planejamento 3.2 do município do Rio de Janeiro. *Hansen Int* v. 32, p. 155-162, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. *Jornal* Ano IX, n.1. 2005. Disponível em: <[www.sbd.org.br/down/Pdf/Jornal/jornal\\_09\\_01](http://www.sbd.org.br/down/Pdf/Jornal/jornal_09_01)>.

SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA DOR. Avanços no Diagnóstico da Dor Neuropática. *Jornal Dor*. v. 40, 2011.

SOMMER C, WHITE F. Cytokines, Chemokines, and Pain, In: BEAULIEU P, LUSSIER D, PORRECA F. et al. Pharmacology of Pain. *IASP Press*, p. 279-302, 2010.

SOUSA FF, SILVA JA. A métrica da dor (dormetria): problemas teóricos e metodológicos. *Revista DOR*. v. 6, n. 1, p. 469-513, 2005.

SOUZA JC, CARVALHO AB. Pesquisas sobre qualidade de vida, desenvolvidas no mestrado em psicologia da Universidade Católica Dom Bosco. *Psic Infor*. v. 14, n. 14, 2010.

SOUZA LWF. Reações hansênicas em pacientes em alta por cura pela poliquimioterapia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 43, n. 6, p. 737-739, 2010.

STOUTHARD JM et al. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol.* v. 268, p. 813-819, 1995.

TEIXEIRA MAG, SILVEIRA VM, FRANÇA ER. Características epidemiológicas e clínicas das reações hansênicas em indivíduos paucibacilares e multibacilares, atendidos em dois centros de referência para hanseníase, na Cidade de Recife, Estado de Pernambuco. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* v. 43, n. 3, p. 287-292, 2010.

TORRES DFM. *Fisioterapia: guia prático para a clínica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

TOTH C, LANDER J, WIEBE S. The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population. *Pain Med.* v. 10, n. 5, p. 918-929, 2009.

TREEDE R et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* v.70, n. 18, p. 1630-1635, 2008.

TRINDADE LC et al. Fatores associados ao abandono do tratamento da hanseníase em João Pessoa, estado da Paraíba. *Cad. Saúde Colet.* v. 17, n. 1, p. 51-65, 2009.

TSUTSUMI A et al. Reliability and validity of the Bangla version of WHOQOL-BREF in an adult population in Dhaka, Bangladesh. *Psychiatry Clin Neurosci.* v. 60, p. 493-498, 2006.

UCEYLER N et al. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology* v. 69, p. 42-49, 2007.

\_\_\_\_\_. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* v. 54, p. 2656-2664, 2006.

URA S. Tratamento e controle das reações hansênicas. *Hansen Int.* v. 32, n. 1, p. 67-70, 2007.

VALL J et al. Neuropathic pain characteristics in patients from Curitiba (Brazil) with spinal cord injury. *Arq Neuropsiquiatr.*v.69, n. 1, p. 64-68, 2011.

\_\_\_\_\_. Questionários de Autorrelato para Avaliação da Dor Neuropática. In: 10º SIMBIDOR – SIMPÓSIO BRASILEIRO E ENCONTRO INTERNACIONAL SOBRE DOR, São Paulo. *SIMBIDOR: arquivos 2011.* São Paulo, 2011.

VAN BEERS SM et al. Patient contact is the major determinant in incident leprosy: implications for future control. *Int J Other Mycobact Dis* v. 67, n. 2, p. p. 119-128, 1999.

VAN BRAKEL H. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. *Lepr Rev* v. 71, Supl 1, p. 146-153, 2000.

- VERONESI R, FOCACCIA R. *Tratado de Infectologia*. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
- VIDO MB, FERNANDES RAQ. Qualidade de Vida: considerações sobre conceito e instrumentos de medida. *Braz J of Nur*. v. 6, n. 2, 2007.
- VIEIRA EBM. *Prevalência, carecterísticas e fatores associados à dor crônica com e sem característica neuropática em São Luís, Brasil*. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Maranhão, 2011.
- WAGNER AE et al. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. v. 221, p. 72-75, 2002.
- WELTERS ID et al. Continuous S-(+)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates pro-inflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass. *Br J Anesth*. v. 106, n. 2, p. 172-179, 2011.
- WHOQOL - GROUP. Development of the world health organization WHOQOL-B: quality of life assessment. *Psychol Med*. v. 28, p. 551-558, 1998.
- WODARSKI R et al. Gabapentin reverses microglial activation in the spinal cord of streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pain*. v. 13, n. 8, p. 807-811, 2009.
- WOLF G et al. Interleukin-1 signaling is required for induction and maintenance of postoperative incisional pain: genetic and pharmacological studies in mice. *Brain Behav Immun*. v. 22, p. 1072-1077, 2008.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The final push strategy to eliminate leprosy as a public health problem*. 2003. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/who\\_cds\\_cpe\\_cee\\_2003.37.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/who_cds_cpe_cee_2003.37.pdf)>. Acesso: 7 out. 2012.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Transmission of leprosy 2010 [citado 2010 nov 29]. Disponível em: <http://www.who.int/lep/transmission/en/index5.html>
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION. *Declaration of Helsinki 2008 – Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. 59<sup>th</sup> WMA General Assembly, Seoul; 2008.
- YAMAKURA T, SAKIMURA K, SHIMOJI K. The stereoselective effects of ketamine isomers on heteromeric N-methyl-D-aspartate receptor channels. *Anesth Analg*, v. 91, p. 225-229, 2000.
- ZHANG JM, AN J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin* v. 45, p. 27-37, 2007.

**APÊNDICE A – Avaliação do tratamento**

1 – Sem melhora  
2 – Pouca melhora

3 – Melhora completa  
4 – Melhora importante

Visita 1:

Data:

Escala analógica visual: 0 \_\_\_\_\_ 10

Visita 2:

Data:

Escala analógica visual: 0 \_\_\_\_\_ 10

Visita 3:

Data:

Escala analógica visual: 0 \_\_\_\_\_ 10

Visita 4:

Data:

Escala analógica visual: 0 \_\_\_\_\_ 10

Visita 5:

Data:

Escala analógica visual: 0 \_\_\_\_\_ 10

Visita 6:

Data:

Escala analógica visual: 0 \_\_\_\_\_ 10

**APÊNDICE B** – Questionário do perfil sócio-demográfico e clínico do paciente portador de hanseníase com dor neuropática

Nº \_\_\_\_\_

**1. DADOS PESSOAIS**

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade:\_\_\_\_ Sexo:\_\_\_\_\_

Raça:\_\_\_\_\_ Anos de Estudo: \_\_\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_

Renda:\_\_\_\_\_ Estado Civil:\_\_\_\_\_

**2. DADOS CLÍNICOS**

Tempo de diagnóstico: \_\_\_\_\_ Forma clínica: \_\_\_\_\_

Situação do tratamento: \_\_\_\_\_ Sabe o nome da doença? \_\_\_\_\_

O que sabe sobre ela? \_\_\_\_\_

Contato com portadores? Quem? \_\_\_\_\_

Dificuldades com os remédios? \_\_\_\_\_

Situações que deixa de tomar? \_\_\_\_\_

Início da dor? \_\_\_\_\_

Intensidade da dor (0 a 10)? \_\_\_\_\_ Maior intensidade (0 a 10)? \_\_\_\_\_

**APÊNDICE C – Modelo do diário da dor e efeitos adversos**

1ª Semana de Dor
Dia 1
Dia 2
Dia 3
Dia 4
Dia 5
Dia 6
Dia 7
<b>Efeitos Adversos:</b> Náuseas Vômitos Tontura Sonolência Alteração visual Outros

**APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO BIOMÉDICO - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA CLÍNICA E  
EXPERIMENTAL- FISCLINEX  
CURSO DE DOUTORADO INTERINSTITUCIONAL (DINTER-UFMA/UERJ)  
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO (TCLI)**

**Titulo da pesquisa:** “Avaliação da S (+)-cetamina no tratamento da dor neuropática e qualidade de vida em portador de hanseníase”.

**Pesquisador:** Prof. Dr. Alex Christian Manhães

**Equipe Executora:** Alex Christian Manhães (orientador - UERJ); João Batista Santos Garcia (co-orientador UFMA); Rosilda Silva Dias (doutoranda – UFMA).

O objetivo desta pesquisa é investigar a ação do medicamento, S (+)-cetamina, no tratamento da dor em portadores de hanseníase, para avaliar seu efeito analgésico. Cada paciente terá avaliação dos níveis plasmáticos das substâncias (citocinas - TNF- $\alpha$  IL-1, IL-6) após a utilização do medicamento; e a avaliação da qualidade de vida, segundo questionário específico.

**Procedimentos**

Serão realizados os procedimentos abaixo para aqueles que concordarem em participar do estudo:

- 1) Responder questionário específico sobre sua qualidade de vida
- 2) Participar da entrevista clínica
- 3) Realizar testes laboratoriais mediante coleta de sangue
- 4) Realização de eletrocardiograma
- 5) Distribuição da dose do medicamento (analgésico por via oral)
- 6) Anotar em caderneta se sentir dor, e mesma será trocada por outra em cada encontro mensal.

**Riscos**

Os procedimentos a serem realizados (exame clínico, punção venosa, para coleta de sangue e eletrocardiograma) têm risco mínimo. A coleta de sangue pode causar dor no local no momento da coleta. O medicamento analgésico será administrado tendo outro analgésico de resgate de modo a proporcionando ao participante o controle clínico da dor.

**Benefícios potenciais**

Sua participação neste trabalho lhe proporcionará a sua avaliação de saúde, pelos exames laboratoriais, eletrocardiograma, avaliação da qualidade de vida e monitoramento da dor com a medicação via oral. Estes testes serão realizados na fase inicial do estudo e na fase final. Assim como o compromisso de lhe prestar os esclarecimentos sobre a hanseníase.

**Confidencialidade do estudo**

O registro de participação neste estudo é livre, a sua identidade será mantida em sigilo, nos guardaremos o registro de cada participante em local seguro e somente os profissionais da equipe terá acesso a estas informações e o relatório e ou publicações a identidade do paciente não será revelado os resultados serão relatados de forma sistematizada.

**Participação voluntária**

Sua participação é voluntária e asseguramos que não deve haver danos moral, físico ou financeiro e assistencial, sua vontade será respeitada em qualquer momento da pesquisa sem nenhum prejuízo.

**Esclarecimentos**

Você pode perguntar a respeito da pesquisa sempre que achar necessário para qualquer membro da equipe nos locais e telefone. Em caso de dúvida Orientador: Alex Christian Manhães; Departamento de Ciências Fisiológicas/ UERJ; End: Avenida Professor Manuel de Abreu, nº 444, Vila Isabel, CEP: 20550170/Rio de Janeiro; Fone: (21)XX2587-6295; Co-orientador: João Batista Santos Garcia Departamento de Medicina II- UFMA; End: Rua Barão de Itapary, 227 Centro São Luís-MA Cep 6502007; Fone: (98) 3231-0266; Doutoranda Rosilda Silva Dias; Departamento de Enfermagem; UFMA pelo telefone 3301-970A0 ou com o Coordenador do Comitê de Ética em

Pesquisa HUUFMA; a rua Barão de Itapary, 227 Centro São Luís-MA; Cep 6502007  
Fone: (98) 2109-1050

Uma via deste termo ficara com você caso, aceite participar da pesquisa.

Nome da pessoa (letra de forma) \_\_\_\_\_

Impressão digital caso não saber escrever



### **Compromisso do investigador**

Eu discutir Os resultados serão divulgados em revista científicas por meio de artigos e você está convidado a assistir a apresentação do trabalho.

Entendi as informações neste termo em vias e confirmo a vontade em participar da pesquisa.

São Luis: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2010

\_\_\_\_\_

Assinatura da pessoa participante da pesquisa

## ANEXO A – Protocolo do CEP



Universidade Federal do Maranhão  
Hospital Universitário  
Diretoria Adjunta de Ensino, Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO

**Parecer N° 154/10**

**Registro do CEP: 128/09 Processo N°: 003594/2009-50**

**Pesquisador (a) Responsável: Alex Christian Manhães**

**Equipe executora:** Alex Christian Manhães; João Batista Santos Garcia e Rosilda Silva Dias.

**Tipo de pesquisa:** Projeto de Pesquisa

**Instituição onde será desenvolvido:** Hospital Universitário Presidente Dutra – Casa da dor

**Grupo: III**

**Situação: APROVADO**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Federal do Maranhão analisou na sessão do dia **26.03.10** o Processo N°: **003594/2009-50**, referente ao projeto de pesquisa: **"Avaliação da Cetamina S(+) no tratamento da dor neuropática em portadores de hanseníase"**, tendo como pesquisador (a) responsável: **Alex Christian Manhães**, cujo objetivo geral é **"Avaliar o efeito terapêutico da cetamina pela via oral na dor neuropática dos portadores de hanseníase atendidos no Ambulatório de Dor Crônica do HU/UFMA no período de 2009-2010"**.

Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde / MS.

Solicita-se ao (à) pesquisador (a) o envio a este CEP, relatórios parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD-ROM.

São Luís, 15 de junho de 2010

  
Prof. Dr. João Inácio Lima de Souza  
Coordenador do CEP-HUUFMA  
Ethica homini habitat est

**Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão**

Rua Barão de Itapary, 227 Centro C.E.P. 65. 020-070 São Luís – Maranhão Tel: (98) 222-5508 / Fax: (98) 231-1161 e 231-4595  
E-mail: cep@huufma.br

**ANEXO B – Whoqol-Bref**

Versão em Português

**Instruções**

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões.** Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	Nada	muito pouco	médio	muito	Completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	Nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Nº \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

		muito ruim	Ruim	nem ruim nem boa	boa	Muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		Muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	Extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **Quão completamente** você tem sentido ou J capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	Médio	muito	Completamente
10	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
11	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
12	Você J capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **Quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	Ruim	nem ruim nem boa	boa	Muito boa
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		Muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	Muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	Algumas vezes	frequentemente	Muito frequentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

**ANEXO C – Inventário de dor neuropática – DN4**

Nº \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

		SIM	NÃO
A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?	Queimação		
	Sensação de frio dolorosa		
	Choque elétrico		
Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?	Formigamento		
	Alfinetada/agulhada		
	Adormecimento		
	Coceira		
A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?	Hipoestasia ao toque		
	Hipoestasia a picada de agulha		
Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:	Escovação		
Escore			

0 = Para cada item negativo

1 = Para cada item positivo

Pontuação : \_\_\_\_\_

Classificação: ( ) Dor neuropática (a partir de 4/10) ( ) Dor nociceptiva

