**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

HELENA BARBOSA LUGÃO

**Avaliação ultrassonográfica de nervos periféricos em pacientes com
hanseníase, antes e após o tratamento específico.**

Ribeirão Preto

2015

HELENA BARBOSA LUGÃO

**Avaliação ultrassonográfica de nervos periféricos em pacientes com
hanseníase, antes e após o tratamento específico.**

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

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientador:
Prof. Dr. Marcello Henrique Nogueira-Barbosa

“Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da
Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações
da USP (BDTD)”

Ribeirão Preto

2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica

Lugão, Helena Barbosa

Avaliação ultrassonográfica de nervos periféricos em pacientes com hanseníase, antes e após o tratamento específico / Helena Barbosa Lugão. Ribeirão Preto, 2015.

149 p. : 6 il. ; 30 cm

Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2015.

Orientador: Nogueira-Barbosa, Marcello Henrique

1. Hanseníase; 2. Nervos periféricos; 3. Reações hansênicas; 4. Ultrassonografia; 5. Diagnóstico.

LUGÃO, HELENA BARBOSA.

Avaliação ultrassonográfica de nervos periféricos em pacientes com hanseníase, antes e após o tratamento específico.

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

Aprovada em: 07/08/2015

Banca examinadora

Prof. Dr. Marcello Henrique Nogueira-Barbosa – FMRP-USP

Assinatura: _____

Profa. Dra. Norma Tiraboschi Foss – FMRP-USP

Assinatura: _____

Prof. Dr. Jorge Elias Júnior – FMRP-USP

Assinatura: _____

Prof. Dr. Osvaldo José Moreira do Nascimento – UFF

Assinatura: _____

Profa. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart – FM-UFU

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos pacientes com hanseníase; que os conhecimentos contidos neste estudo contribuam para melhorar a qualidade de vida e aliviar o sofrimento relacionado ao estigma consequente à neuropatia.

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido, Marcelo, pela ajuda e estímulo contínuos, e por me tranquilizar nos momentos de ansiedade.

Aos meus pais e meu irmão por todo o carinho e compreensão e por me apoiarem desde o início deste projeto.

Ao Prof. Dr. Marcello Henrique Nogueira-Barbosa minha imensa gratidão pelos valiosos ensinamentos, pela paciência com minhas limitações e pelo constante apoio durante todo o desenvolvimento desta tese.

À Profa. Dra. Norma Tiraboschi Foss por sempre ter cultivado a curiosidade científica e o questionamento em mim e por ter sido um exemplo de sabedoria e paciência.

Ao Prof. Dr. Marco Andrey Cipriani Frade pelos ensinamentos teóricos e práticos sobre a hanseníase e pelo seu exemplo de luta incansável para que o conhecimento sobre esta doença negligenciada se dissemine.

Ao Prof. Dr. Wilson Marques pelas contribuições científicas e intelectuais e orientação na escrita de artigos.

Aos residentes e médicos assistentes do serviço de dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP) pelo auxílio prestado; em especial ao Dr. João Carlos Lopes Simão, Dra. Fernanda Cruz e Dr. Roberto Bueno Filho que auxiliaram na seleção de pacientes e contribuíram para a ampliação dos meus conhecimentos nas discussões de casos do Ambulatório de Hanseníase.

Aos residentes e médicos assistentes da equipe de radiologia músculoesquelética do HC-FMRP pela essencial contribuição no agendamento e realização dos exames de ultrassonografia.

Às enfermeiras Lucélia e Lucenir e demais funcionários da FAEPA pelo auxílio no agendamento dos pacientes e colaboração constante.

Aos pacientes e voluntários do serviço de dermatologia do HC-FMRP que aceitaram participar deste estudo.

À Universidade de São Paulo, à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e ao HCRP, agradeço pelo fornecimento de infraestrutura para realização do estudo.

À Finep, FAPESP, CAPES e Ministério Da Saúde - Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária-Hanseníase do HC-FMRP pelo auxílio financeiro que tornou possível a realização deste trabalho.

RESUMO

LUGÃO, H. B. **Avaliação ultrassonográfica de nervos periféricos em pacientes com hanseníase, antes e após o tratamento específico.** 2015. 149f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

As consequências mais graves da hanseníase resultam do acometimento neurológico. Recentemente a ultrassonografia (US) têm ganhado importância na avaliação da neuropatia hansênica. O objetivo deste trabalho foi avaliar por US nervos periféricos de pacientes com hanseníase antes e após o tratamento. Buscou-se caracterizar alterações ao diagnóstico e evolução da doença, controlando os efeitos de fatores confundidores e investigando fatores de risco para progressão das alterações (classificação, episódios reacionais, sexo, tempo de evolução). Foram sistematicamente examinados por US os nervos ulnares (regiões pré-túnel cubital – UPT – e túnel – UT), medianos e fibulares comuns bilateralmente para mensuração das áreas de secção transversa (CSA) e cálculo das medidas de assimetria Δ CSA (diferença absoluta entre CSAs dos lados direito e esquerdo de cada nervo) e Δ Utpt (diferença absoluta entre CSAs de UPT e UT ipsilaterais); também foram analisadas alterações qualitativas (ecogenicidade e Doppler). Foram avaliados 100 pacientes antes do tratamento, sendo 14 paucibacilares (3 indeterminados, 11 tuberculoides) e 86 multibacilares (31 dimorfo-tuberculoides, 34 dimorfo-dimorfos, 13 dimorfo-virchowianos, 8 virchowianos); destes, 73 completaram a avaliação pós-tratamento. Considerando que alterações em pelo menos uma das medidas avaliadas refletem neuropatia, observou-se frequências similares de neuropatia pré-tratamento nos paucibacilares (PB) (35,7 a 57,1%) e multibacilares (MB) (50 a 65,1%). O nervo mais frequentemente acometido nos PB foi o fibular comum, enquanto que nos MB foi o ulnar. As médias de CSA foram maiores nos MB do que nos PB em todos os nervos ($p < 0,05$) e as medidas de assimetria (Δ CSA, Δ Utpt) não revelaram diferenças significantes entre PB e MB pré-tratamento. A comparação dos pacientes sem e com alguma reação (tipo 1, tipo 2 e/ou neurite) revelou valores significativamente maiores de CSA, Δ CSA e Δ Utpt nos pacientes com reações. Constatou-se associação entre presença de sinal Doppler e antecedente de reações ($p < 0,05$). Na avaliação pós-tratamento, nenhum dos fatores de risco foi fortemente relacionado à piora dos

achados ultrassonográficos, no entanto algumas análises sugeriram maior risco em pacientes multibacilares (maiores frequências de alterações de CSA nos MB, $p > 0,05$) e com reações hansênicas (odds ratio: 4,67; intervalo de confiança 95%: 1,17-18,64; $p < 0,05$ para alterações de CSA no nervo mediano). Pós-tratamento, os MB apresentaram maior frequência de alterações de ecogenicidade que os PB ($p < 0,05$) e os pacientes sem e com reações apresentaram frequências semelhantes de alterações de ecogenicidade e Doppler, sem aumento significativo do odds ratio. O tempo de evolução da doença e o sexo não foram fatores de risco significantes para a progressão das alterações ultrassonográficas. A US demonstrou que o acometimento de nervos periféricos é frequente na hanseníase, independente da classificação e presença de reações. Algumas alterações ultrassonográficas podem não regredir completamente ou mesmo se intensificar apesar do tratamento da infecção. Visto que as consequências mais temidas e estigmatizantes da hanseníase são secundárias à neuropatia, é necessário o aprimoramento de medidas diagnósticas e terapêuticas enfocando o acometimento neurológico.

Palavras-chave: Hanseníase; Nervos periféricos; Reações hansênicas; Ultrassonografia; Diagnóstico.

ABSTRACT

LUGÃO, H. B. **Sonographic evaluation of peripheral nerves in leprosy patients before and after treatment.** 2015. 149f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Leprosy most feared consequences are due to neurological involvement. Recently, ultrasonography (US) is being used to assess imaging findings in leprosy neuropathy. The purpose of this study was to evaluate leprosy patients' peripheral nerves using US, before and after treatment. We sought to characterize diagnostic abnormalities and their evolution, controlling the effects of confounding factors and investigating risk factors for progression of US abnormalities (classification, reactions, gender, duration of disease). Ulnar (at pre cubital tunnel area – UPT – and at the tunnel – UT), median and common fibular nerves were systematically and bilaterally scanned in order to measure cross sectional areas (CSA) and to calculate the asymmetry indexes Δ CSA (absolute difference between right and left CSAs for each nerve) and Δ Utp (absolute difference between UPT and UT CSAs at the same side). Qualitative abnormalities (echogenicity and Doppler) were also analyzed. One hundred patients underwent US before starting treatment: 14 paucibacillary (3 indeterminate, 11 tuberculoid) and 86 multibacillary (31 borderline-tuberculoid, 34 borderline-borderline, 13 borderline-lepromatous, and 8 lepromatous). Seventy-three patients underwent US after completing treatment. Considering that abnormalities in at least one US measure reflect neuropathy, we observed similar frequencies of neuropathy between paucibacillary (PB) (35.7-57.1%) and multibacillary (MB) (50-65.1%) patients before treatment. The most frequently involved nerve in PB was common fibular, whereas in MB it was ulnar nerve. Before treatment, MB patients had higher CSA means for all examined nerves ($p < 0.05$) and asymmetry measurements (Δ CSA, Δ Utp) did not significantly differ between PB and MB. Comparing patients with or without leprosy reactions (type 1, type 2 and/or neuritis), we observed greater thickening and asymmetry in the former group; moreover, we detected significant association between Doppler signal and reactions before treatment. After treatment, none of the evaluated risk factors was strongly related to worsening of sonographic findings; however, some analyzes suggested increased risk in MB patients (greater frequency of CSA abnormalities in MB, $p > 0.05$) and in

patients with previous leprosy reactions (odds ratio 4.67; 95% confidence interval 1.17-18.64; $p < 0.05$ for CSA abnormalities at the median nerve). MB patients had higher frequencies of echogenicity abnormalities ($p < 0.05$) after treatment and the groups with or without reactions had similar frequencies of echogenicity and Doppler abnormalities, without significant increment in odds ratio. Gender and duration of disease were not significant risk factors for progression of US abnormalities. Peripheral neuropathy demonstrated by US is common in all types of leprosy, regardless of classification and presence of reactions. Sonographic abnormalities may not fully improve; they may even worsen despite treatment. As the stigma related to leprosy is due to the consequences of neuropathy, it is essential the improvement of diagnostic and therapeutic procedures focusing peripheral nerve involvement.

Key words: Leprosy; Peripheral nerves; Leprosy reactions; Ultrasonography; Diagnosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação de Ridley-Jopling.....	24
Figura 2 - Nervo mediano esquerdo de voluntário saudável com 25 anos, apresentando aspecto ultrassonográfico normal nos cortes transversal e longitudinal respectivamente.....	39
Figura 3 - Paciente com hanseníase, sexo masculino, 46 anos. 3A: Corte ultrassonográfico longitudinal do nervo ulnar esquerdo na região do túnel cubital evidenciando espessamento fusiforme acentuado com hipoecogenicidade (setas contínuas) e região com dimensões do nervo normais (setas descontínuas). 3B: Corte longitudinal ampliado do mesmo nervo. 3C: Corte longitudinal do nervo ulnar direito para comparação, mostrando nervo com espessura normal.....	40
Figura 4 – Paciente com hanseníase, sexo masculino, 46 anos. 4A: Corte ultrassonográfico transversal do nervo ulnar esquerdo na região pré-túnel cubital apresentando espessamento acentuado e hipoecogenicidade. 4B: Delimitação do nervo realizada com o caliper digital na borda interna do epineuro para mensuração da área de secção transversa (CSA).....	52
Figura 5 - Paciente com hanseníase, sexo masculino, 39 anos. Corte ultrassonográfico longitudinal do nervo ulnar esquerdo na região pré-túnel cubital, evidenciando sinal Doppler endoneural e perineural.....	53
Figura 6 - Fluxograma de inclusão e não inclusão de pacientes no estudo.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Resultados de ICC e variação percentual entre os examinadores para os nervos estudados.....	58
Tabela 2 -	Distribuição dos valores de CSA, Δ CSA e Δ Utpt dos voluntários saudáveis.....	59
Tabela 3 -	Classificação clínica e presença de episódios reacionais antes da realização da US pré-tratamento.....	61
Tabela 4 -	Frequência de alterações das medidas ultrassonográficas quantitativas pré-tratamento.....	62
Tabela 5 -	Distribuição dos valores de CSA, Δ CSA e Δ Utpt pré-tratamento segundo a classificação de Ridley-Jopling modificada.....	63
Tabela 6 -	Distribuição dos valores de CSA, Δ CSA e Δ Utpt pré-tratamento segundo a classificação operacional da OMS.....	65
Tabela 7 -	Distribuição dos valores de CSA, Δ CSA e Δ Utpt pré-tratamento dos pacientes tuberculoides e virchowianos (formas polares).....	66
Tabela 8 -	Distribuição dos valores de CSA, Δ CSA e Δ Utpt pré-tratamento em pacientes sem e com reações antes da US.....	67
Tabela 9 -	Frequência de pacientes com alterações de ecogenicidade e sinal Doppler na US pré-tratamento segundo a classificação de Ridley-Jopling modificada.....	68
Tabela 10 -	Distribuição dos valores de CSA e frequência de desfechos ruins pós-tratamento segundo a classificação de Ridley-Jopling modificada.....	70
Tabela 11 -	Distribuição dos valores de CSA pré e pós-tratamento de acordo com a classificação operacional da OMS.....	71
Tabela 12 -	Distribuição dos valores de Δ CSA pré e pós-tratamento de acordo com a classificação operacional da OMS.....	72
Tabela 13 -	Distribuição dos valores de Δ Utpt pré e pós-tratamento de acordo com a classificação operacional da OMS.....	72
Tabela 14 -	Distribuição dos valores de CSA pré e pós-tratamento dos pacientes sem e com reações ao longo do período do estudo.....	74
Tabela 15 -	Distribuição dos valores de Δ CSA pré e pós-tratamento dos pacientes sem e com reações ao longo do período do estudo.....	75

Tabela 16 - Distribuição dos valores de ΔU_{tpt} pré e pós-tratamento dos pacientes sem e com reações ao longo do período do estudo.....	75
Tabela 17 - Frequência de desfechos bons e ruins de CSA e Odds Ratio comparando os grupos sem e com episódios reacionais ao longo do período do estudo.....	77
Tabela 18 - Frequência de alterações da ecogenicidade nos exames pré e pós-tratamento.....	78
Tabela 19 - Frequência de detecção do sinal Doppler nos exames pré e pós-tratamento.....	79
Tabela 20 - Frequência de desfechos bons e ruins de ecogenicidade e Doppler segundo a classificação de Ridley-Jopling modificada.....	79
Tabela 21 - Frequência de desfechos bons e ruins de ecogenicidade e Doppler e Odds Ratio comparando os grupos sem e com episódios reacionais ao longo do período do estudo.....	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-PGL1: anticorpo anti-PGL1.

BAAR: bacilo álcool-ácido resistente

CSA: “cross sectional area” ou área de secção transversa do nervo

DD: hanseníase dimorfo-dimorfa

DT: hanseníase dimorfo-tuberculoide

DV: hanseníase dimorfo-virchowiana

ELISA: “enzyme linked immunosorbent assay” ou ensaios de imunoabsorção enzimática

ENMG: eletroneuromiografia

FMRP-USP: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

HC-FMRP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

HI: hanseníase indeterminada

ICC: “intraclass correlation coefficient” ou coeficiente de correlação intraclasse

IC95%: intervalo de confiança 95%

IFN- γ : interferon gama

IL-2: interleucina 2

IL-4: interleucina 4

IL-5: interleucina 5

IL-6: interleucina 6

IL-8: interleucina 8

IL-10: interleucina 10

MB: multibacilar

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial da Saúde

OR: “odds ratio” ou razão de chances

PB: paucibacilar

PGL-1: “phenolic glycolipid-1” ou glicolípídeo fenólico 1

PQT: poliquimioterapia

RM: ressonância magnética

Th1: linfócitos T auxiliares tipo 1

Th2: linfócitos T auxiliares tipo 2

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

TT: hanseníase tuberculoide

US: ultrassonografia

VV: hanseníase virchowiana

Δ CSA: índice diferencial de CSA

Δ Utpt: índice diferencial da CSA do nervo ulnar nas regiões do túnel cubital e pré-túnel

LISTA DE SÍMBOLOS

% por cento

cm centímetro

mm milímetro

mm² milímetro quadrado

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1. Hanseníase: definição, agente etiológico e breve histórico.....	20
1.2. Epidemiologia e transmissão.....	21
1.3. Manifestações clínicas.....	23
1.3.1. Episódios Reacionais.....	25
1.4. Acometimento neurológico na hanseníase.....	27
1.5. Classificação e definição de caso.....	31
1.6. Exames complementares.....	32
1.6.1. Baciloscopia.....	33
1.6.2. Histopatologia	33
1.6.3. Intradermorreação de Mitsuda.....	34
1.6.4. Exames sorológicos.....	35
1.6.5. Eletrofisiologia.....	35
1.7. Exames de imagem para avaliação da neuropatia hansênica	36
2. JUSTIFICATIVA.....	42
3. OBJETIVOS.....	44
3.1. Objetivo geral.....	45
3.2. Objetivos específicos.....	45
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	47
4.1. Considerações éticas.....	48
4.2. Casuística.....	48
4.2.1. Critérios de inclusão.....	48
4.2.2. Critérios de não inclusão.....	49
4.2.3. Dados clínicos.....	49
4.3. Metodologia.....	51
4.3.1. Ultrassonografia de nervos periféricos.....	51
4.4. Análise dos dados.....	54
4.4.1. Confiabilidade inter-examinador.....	54
4.4.2. Análise dos resultados das US pré e pós-tratamento.....	55
5. RESULTADOS.....	57
5.1. Confiabilidade inter-examinador.....	58
5.2. Grupo controle.....	59

5.3. Caracterização do grupo de pacientes.....	59
5.4. Ultrassonografia pré-tratamento.....	61
5.4.1 Variáveis quantitativas (CSA, Δ CSA e Δ Utppt).....	61
5.4.2 Variáveis qualitativas (ecogenicidade e Doppler).....	68
5.5. Ultrassonografia pós-tratamento.....	69
5.5.1 Variáveis quantitativas (CSA, Δ CSA e Δ Utppt).....	70
5.5.2 Variáveis qualitativas (ecogenicidade e Doppler).....	78
6. DISCUSSÃO.....	82
6.1. Ultrassonografia pré-tratamento.....	85
6.2. Ultrassonografia pós-tratamento.....	94
7. CONCLUSÕES.....	107
REFERÊNCIAS	109
APÊNDICES.....	117
ANEXOS.....	129
ARTIGO.....	133

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hanseníase: definição, agente causador e breve histórico

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica que afeta principalmente nervos periféricos e pele causada pelo *Mycobacterium leprae*, bactéria da ordem *Actinomycetale* e da família *Mycobacteriaceae*. Trata-se de bacilo gram-positivo, álcool-ácido resistente (BAAR), que até hoje não é cultivável *in vitro*. É parasita intracelular obrigatório, cujos principais alvos são as células de Schwann e os macrófagos (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004).

Análises do genoma do *M. leprae* indicam que esta bactéria se originou na África há milhões de anos, porém apenas mais recentemente se tornou um patógeno humano. Menos da metade do genoma do bacilo contém genes funcionais, com presença de muitos pseudogenes. O genoma dessa bactéria demonstra evolução de redução extrema quando comparado ao genoma do *Mycobacterium tuberculosis*, processo denominado regressão genômica. Esse processo resultou na eliminação de aproximadamente 2.000 genes e consequente perda de vias metabólicas essenciais, fazendo com que o *M. leprae* se tornasse um parasita intracelular obrigatório para garantir sua sobrevivência (COLE et al., 2001).

Os primeiros relatos claros da ocorrência de hanseníase em seres humanos datam do século 6 a.C. em documentos escritos na Índia. É uma doença que historicamente inspira discriminação e exclusão; na Europa medieval os doentes eram considerados impuros e isolados da sociedade e igreja (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004). A identificação do bacilo causador em 1873 por Armauer Hansen ajudou a reduzir o preconceito contra os pacientes com hanseníase, afastando a hereditariedade como causa da doença, porém mesmo nos tempos atuais os pacientes são estigmatizados, principalmente devido às incapacidades neurológicas que a doença pode causar.

Até o início da década de 1940, não existia tratamento efetivo, sendo o isolamento compulsório o único modo de controle da transmissão da doença. Com a introdução da monoterapia com dapsona ocorreu uma revolução no tratamento, com controle parcial dos sintomas, redução das sequelas e melhora da qualidade de vida

dos pacientes. Porém a monoterapia deveria ser continuada por longos períodos, e a partir da década de 60 observou-se resistência bacteriana a dapsona. Em 1982 a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a recomendar o tratamento de todos os pacientes com poliquimioterapia (PQT) (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011; WHO, 1982). Atualmente recomenda-se o regime de tratamento por 6 meses com rifampicina e dapsona para pacientes paucibacilares (PB), enquanto os multibacilares devem ser tratados por 12 meses com rifampicina, dapsona e clofazimina (BRASIL, 2014a).

1.2 Epidemiologia e transmissão

Após o início do emprego da PQT, a prevalência mundial da hanseníase caiu drasticamente, de 12 milhões de casos na década de 80 para 180.618 casos registrados no ano de 2013 (WHO, 2014). Essa drástica queda é parcialmente explicada pelo emprego em larga escala da PQT, mas também decorre da mudança na definição de caso de hanseníase; já que atualmente só são contabilizados os pacientes que encontram-se em tratamento no último dia de cada ano e anteriormente os pacientes em seguimento após o tratamento também eram incluídos nas estatísticas (LOCKWOOD, 2010). A grande maioria desses casos (87%) se concentra nas regiões sudeste da Ásia e nas Américas, sendo que o Brasil tem a segunda maior prevalência do mundo (coeficiente de prevalência de 1,42/10.000 habitantes; BRASIL, 2014b).

Apesar da queda na prevalência, a detecção de casos novos se mantém estável desde 2009, com taxas de detecção entre 215.000 a 245.000 casos por ano no mundo (WHO, 2014). Isso indica que há continuidade da transmissão da doença, que persiste como problema de saúde pública (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011). A tendência de estabilidade da taxa de detecção de casos novos também é observada no Brasil, que apresentou coeficiente de detecção de 15,44 casos/100.000 habitantes em 2013 (BRASIL, 2014b); este indicador sofreu queda na última década, no entanto ainda permanece em níveis considerados altos em nosso país. Outro dado alarmante é o aumento na detecção de casos novos em menores de 15 anos do ano de 2012 (4,81 casos/100mil habitantes) para o ano de 2013 (5,03

casos/100mil habitantes), configurando um coeficiente de detecção muito alto (BRASIL, 2014b). Como a hanseníase possui um longo período de incubação, a detecção de casos em crianças indica deficiência no controle epidemiológico, demonstrando exposição precoce ao bacilo nas áreas onde a doença permanece com elevada endemicidade.

Ainda mais relevante é o fato de que 6,4% dos pacientes apresentam grau 2 de incapacidade no momento do diagnóstico da hanseníase (WHO, 2014), portanto já apresentando lesões neurológicas irreversíveis e/ou deformidades visíveis. Se considerados os pacientes com qualquer grau de incapacidade no momento da alta após o tratamento, esse percentual pode chegar a cerca de 25% dos casos (MONTEIRO et al., 2013). Esses dados apontam para a necessidade de uma abordagem não apenas voltada para a eliminação da doença, mas também para o diagnóstico e tratamento precoces da neuropatia hansênica. Consoante com essa percepção, em publicação recente (“The enhanced global strategy for further reducing disease burden due to leprosy 2011–2015”; WHO 2009) a OMS enfatizou a importância da detecção e tratamento adequado de todos os pacientes, com objetivo de reduzir a porcentagem de casos novos com grau 2 de incapacidade em 35% em 2015 em relação à taxa de 2010.

As vias de transmissão ainda não estão completamente esclarecidas, porém a principal forma de contágio é através das vias aéreas superiores por gotículas nasais ricas em bacilos. Também é possível a transmissão a partir de lesões cutâneas ulceradas de pacientes multibacilares. A infecção decorre do contato íntimo e prolongado com indivíduos doentes, portanto os contactantes intradomiciliares apresentam maiores riscos de adoecimento e são uma população que merece atenção especial (BAZAN-FURINI et al., 2011; GOULART et al., 2008). Embora esse agente possua capacidade de infectar um grande número de indivíduos (alta infectividade), poucos desenvolvem a doença (baixa patogenicidade). A alta infectividade do bacilo pode ser explicada em parte por seu longo período de sobrevivência no meio ambiente; em condições adversas o bacilo sobrevive por até 7 dias e em condições favoráveis ele pode permanecer viável por até 5 meses (DESIKAN; SREEVATSA, 1995). O período de incubação é longo, geralmente variando entre 2 e 5 anos, podendo chegar a 20 anos (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004). Os seres humanos são o principal reservatório da doença, mas foi demonstrado que os tatus também podem servir de reservatório, sendo que

em algumas regiões especula-se que a hanseníase poderia se comportar como uma zoonose (TRUMAN et al., 2011).

1.3 Manifestações clínicas

A hanseníase pode ser compreendida como uma doença espectral, cuja apresentação clínica dependerá da interação entre o parasita e a resposta imune celular do hospedeiro. A forma clínica inicial é chamada de indeterminada (FOSS, 1999; LOCKWOOD, 2010; PROPOSITIONS [...], 1953) e pode ter remissão espontânea ou evoluir para alguma das formas clínicas descritas por Ridley e Jopling (1966). O espectro clínico descrito por Ridley e Jopling varia entre dois polos estáveis e bem caracterizados: tuberculoide (TT) e virchowiano (VV). Nos pacientes TT observamos forte resposta imune celular, com formação de granulomas, restrição da infecção e eliminação do parasita. Já o polo VV é caracterizado por tolerância imunológica com disseminação do bacilo (RIDLEY; JOPLING, 1966). Entre estes polos há formas clínicas intermediárias com resposta imunológica variável, chamadas de formas dimorfas ou “*borderlines*”) (figura 1).

Figura 1 - Classificação de Ridley-Jopling. TT: hanseníase tuberculoide; DT: dimorfo-tuberculoide; DD: dimorfo-dimorfa; DV: dimorfo-virchowiana; VV: virchowiana (Adaptado de LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012).

Por ser uma forma clínica inicial, a hanseníase indeterminada (HI) encontra-se fora do espectro clínico descrito por Ridley e Jopling e representado na figura acima. Na HI, o exame dermatológico demonstra mácula hipocrômica, por vezes com leve eritema, com alteração de sensibilidade térmica, dolorosa e/ou tátil. Acredita-se que a maioria dos casos evolui espontaneamente para cura, enquanto que alguns indivíduos progridem para as formas polares ou intermediárias, de acordo com a capacidade de resposta imune do hospedeiro contra *M. leprae* (FOSS, 1999; LOCKWOOD, 2010).

A forma tuberculoide (TT) é considerada o polo de resistência da hanseníase, com resposta imune celular vigorosa e consequente produção de citocinas do padrão Th1 (IL-2 e IFN- γ) (FOSS 1999; LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012). É caracterizada por uma ou poucas lesões hipocrômicas ou eritematosas, maculares ou infiltradas, com limites externos precisos. A lesão é hipo ou anestésica e ocorre redução de sudorese e pelos. Pode haver espessamento de ramos neurais próximos à lesão cutânea (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004; RODRIGUES; LOCKWOOD,

2011). Nessa forma clínica a doença fica restrita apenas a pele e nervos periféricos (LOCKWOOD, 2010).

Na outra extremidade do espectro clínico existe a polo virchowiano (VV), com pobre resposta imune celular ao *M. Leprae*, exacerbação da resposta imune humoral (que todavia não é efetiva para a eliminação do bacilo) e predomínio de citocinas do padrão Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-10) (FOSS, 1999; LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012). Nessa forma ocorre multiplicação bacilar e disseminação da doença, com lesões difusas, podendo acometer múltiplos nervos e órgãos internos. Devido à multiplicidade de focos, as lesões cutâneas geralmente se distribuem com simetria. Os pacientes podem apresentar-se com máculas hipocrômicas mal delimitadas, nódulos, placas eritemato-infiltradas difusas, rarefação de pelos e infiltração difusa do tegumento. As lesões de pele distribuem-se nas áreas mais frias do corpo, que são ricas em bacilos, incluindo cotovelos, joelhos, regiões frontal e central da face e os lóbulos das orelhas, que se mostram infiltrados caracterizando a fácies leonina (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004; LOCKWOOD, 2010).

No centro do espectro observamos as formas dimorfas, que são as formas de apresentação clínica mais comuns da doença e apresentam instabilidade imunológica ao bacilo, com apresentação clínica variável. Podem ser subdivididas em forma dimorfo-tuberculoide (DT), dimorfo-dimorfa (DD) e dimorfo-virchowiana (DV), dependendo se o quadro clínico e exames subsidiários se aproximam da forma TT ou da forma VV. O quadro clínico é polimórfico, com lesões assimétricas, geralmente com bordas eritemato-infiltradas e com o centro mais claro (lesões foveolares), com limites internos mais nítidos e limites externos esvaecentes (FOSS, 1999; GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011). Nas lesões pode haver rarefação de pelos e alteração das sensibilidades térmica, tátil e dolorosa.

1.3.1 Episódios Reacionais

A evolução crônica da doença, tratada ou não, pode ser interrompida por surtos agudos de alteração da imunidade ao *M. leprae*, chamados episódios reacionais e classificadas em reações tipo 1 (reação reversa) e tipo 2 (eritema

nodoso hansênico) (FOSS, 1999). Os episódios reacionais podem ser precipitados pelo tratamento específico da hanseníase e redução da carga bacilar, mas também podem ser espontâneos ou desencadeados por infecções, gravidez e estresse físico (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HANSENOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2003). Cerca de 30% dos pacientes desenvolvem reações e a maioria dessas reações ocorre nos primeiros 6 meses após o início da PQT (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004; LOCKWOOD et al., 2011).

A reação tipo 1 é uma reação de hipersensibilidade tardia associada ao aumento da resposta imune celular por linfócitos T aos antígenos do *M. leprae*. Ocorre infiltração de linfócitos secretores de IFN- γ e TNF- α e aumento da produção de citocinas linfocitárias (BRITTON; LOCKWOOD, 2004; LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012). As reações tipo 1 são mais comuns em pacientes dimorfos e caracterizam-se por edema e eritema das lesões pré-existentes ou surgimento de novas lesões. Pode haver edema de mãos e pés associado. A reação pode ser restrita a pele ou ainda envolver nervos periféricos, com dor e perda funcional agudas (FOSS, 1999, GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004; LOCKWOOD, 2010).

A reação tipo 2 é uma resposta inflamatória sistêmica com deposição extravascular de imunocomplexos, levando a infiltração por neutrófilos e ativação do complemento. Observa-se nessas reações elevação importante das concentrações de TNF- α circulante (BRITTON; LOCKWOOD, 2004; FOSS; DE OLIVEIRA; SILVA, 1993; LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012). A reação tipo 2 ocorre apenas em pacientes dimorfos e virchowianos e comumente ocorre durante o tratamento, quando os bacilos são quebrados liberando material antigênico (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004). O quadro clínico manifesta-se com sintomas sistêmicos, como febre, artrite, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, iridociclite e orquite. Pode ocorrer edema, dor e perda funcional de nervos periféricos associados ao quadro clínico geral. No exame dermatológico, observa-se pápulas e nódulos cutâneos dolorosos difusos caracterizando o eritema nodoso hansênico. Outra apresentação clínica é de lesões numulares eritemato-infiltradas em alvo, semelhantes às lesões de eritema polimorfo (FOSS, 1999; GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004; LOCKWOOD, 2010).

1.4 Acometimento neurológico na hanseníase

Como foi ilustrado na figura 1, há comprometimento neural em todas as formas clínicas da hanseníase, em grau e extensão variados, podendo ocorrer antes, durante ou após o tratamento antimicrobiano da doença (LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012). Embora as manifestações cutâneas sejam mais chamativas no início da doença, são as manifestações neurais as principais responsáveis pelas incapacidades físicas e deformidades. Muitos autores têm defendido a ideia de que a hanseníase deveria passar a ser encarada como uma doença neurológica, enfatizando a importância da detecção e tratamento precoces do dano neurológico para redução das incapacidades, e conseqüentemente, da discriminação (LEPROSY AS [...], 2009; LOCKWOOD; SAUNDERSON 2012; WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008).

Parte da afinidade do *M. leprae* pelo sistema nervoso periférico ocorre devido à expressão do glicolípídeo fenólico-1 (PGL-1) em sua parede celular, molécula presente apenas no bacilo de Hansen. O PGL-1 é um trissacarídeo que se une à cadeia $\alpha 2$ da laminina presente na lâmina basal da célula de Schwann, garantindo a internalização do bacilo (RAMBUKKANA, 2001; VINCENT et al., 2000). O bacilo provavelmente chega até os nervos através de pequenos vasos sanguíneos no endoneuro, podendo ocorrer infecção direta de células endoteliais ou transmigração de monócitos infectados (LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012; WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008). Após a entrada do bacilo nas células de Schwann, ocorre deflagração da resposta imune, que tenderá para polos de maior ou menor resistência dependendo de características individuais do paciente.

A neuropatia hansênica pode decorrer de três mecanismos distintos de dano neural. O primeiro mecanismo compreende as lesões decorrentes do efeito direto da infecção das células pelo *M. leprae*, como por exemplo dano aos neurofilamentos, alterações de células de Schwann e desmielinização por contato. O segundo mecanismo envolve lesões conseqüentes a processos inflamatórios e imuno-mediados, compreendendo a ligação de anticorpos aos neurofilamentos, citotoxicidade, ativação de linfócitos T e outros. Por fim, a degeneração neurológica pode decorrer de edema e processos mecânicos: o acometimento de células de Schwann pode deixar as fibras neurais mais susceptíveis a efeitos mecânicos e o

edema de troncos nervosos pode levar a compressão das fibras e isquemia (VAN BRAKEL et al., 2007).

Em um trabalho que investigou o comprometimento do nervo periférico em comunicantes domiciliares assintomáticos de pacientes com hanseníase por meio de exame clínico, ultrassonografia (US) e eletroneuromiografia (ENMG) foram detectadas alterações estruturais e funcionais dos nervos em um parcela significativa dos indivíduos (BAZAN-FURINI, 2008). As alterações de imagem foram mais frequentes nos nervos fibular comum e ulnar. Em relação à avaliação eletrofisiológica, foi mais frequente o comprometimento sensitivo do nervo ulnar. A autora concluiu que a “detecção precoce de comprometimento de nervo periférico nos comunicantes intradomiciliares é fundamental para bloqueio da cadeia de transmissão e diagnóstico precoce”.

É descrito que nas formas iniciais da hanseníase (indeterminada) o acometimento de fibras neurais é limitado a ramúsculos intradérmicos, com redução das sensibilidades térmica, dolorosa e tátil nas lesões cutâneas ou mesmo em áreas delimitadas da pele sem lesões cutâneas visíveis. Um dos sinais mais precoces pode ser a redução de sudorese e pelos nas lesões, sinalizando comprometimento de fibras finas autonômicas. Nessa forma não ocorre acometimento de troncos de nervos periféricos (SAMPAIO; RIVITTI, 2007; LOCKWOOD, 2010; GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004).

O comprometimento de nervos periféricos pode progridir atingindo troncos nervosos mais profundos. A neuropatia hansênica afeta as fibras autonômicas, sensitivas e motoras, o que resulta em diversas manifestações clínicas (SAMPAIO; RIVITTI, 2007; LOCKWOOD, 2010). As alterações sensitivas são as mais comuns e geralmente mais precoces; porém o acometimento predominantemente motor pode ocorrer raramente (NASCIMENTO, 2013). Ao exame físico de palpação de nervos, podemos observar espessamento com ou sem alteração da consistência do nervo, com ou sem dor. No exame de sensibilidade, podem estar presentes áreas de hipo ou anestesia tátil, dolorosa e térmica nas lesões cutâneas e nos segmentos de inervação acometidos e ainda redução da sudorese e pelos, muitas vezes apresentando um padrão em “ilhas” ou em mosaico (ROSA; FOSS; FRADE, 2012). As alterações de fibras motoras podem ser detectadas ao exame físico como redução de força muscular nos territórios inervados e atrofia muscular em graus

variáveis, podendo levar a garras fixas e incapacidades irreversíveis (BRASIL, 2002).

O acometimento de troncos nervosos ocorre principalmente nos segmentos em que o nervo segue trajeto mais superficial, com temperaturas mais baixas. As áreas próximas a túneis osteofibrosos, como as regiões proximais ao túnel cubital e ao túnel do carpo, são particularmente propensas ao espessamento de nervos em pacientes com hanseníase (MARTINOLI et al, 2000). Os troncos nervosos mais frequentemente acometidos pela doença são: ulnar na região do cotovelo, mediano, radial, fibular comum, tibial posterior, sural, facial e auricular posterior (BRITTON; LOCKWOOD, 2004; OOI; SRINIVASAN, 2004; WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008). Estudos prévios indicam acometimento frequente e intenso do nervo fibular comum em formas precoces e paucibacilares da hanseníase (BECHELLI, 1938; BECHELLI; ROTBERG, 1956); já nos pacientes multibacilares, é descrito o envolvimento mais frequente do nervo ulnar (VAN BRAKEL et al., 2005).

O envolvimento dos nervos periféricos apresenta padrões diferentes de acometimento nas diferentes formas clínicas do espectro da hanseníase. Os dois padrões mais comuns de acometimento são mononeurite e mononeurite múltipla; menos comumente observa-se polineuropatia caracterizada por envolvimento difuso de nervos periféricos (WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008; NASCIMENTO, 2013).

É descrito que geralmente nas formas TT o acometimento neurológico é assimétrico, por vezes apenas os nervos próximos da região da lesão cutânea estão acometidos. (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004; LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012; OOI; SRINIVASAN, 2004; WILDER SMITH; VAN BRAKEL, 2008). Já no polo VV, é descrito envolvimento de nervos periféricos mais disseminado, causando polineuropatia simétrica distal por superposição de mononeurites múltiplas, gerando padrão de acometimento em luvas e botas (LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012; NASCIMENTO, 2013; WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008). Nas formas dimorfas, o envolvimento de nervos periféricos é variável e pode resultar em deformidades graves, já que o acometimento é mais rápido do que nas formas VV e pode ocorrer destruição irreversível do nervo similar às formas TT (OOI; SRINIVASAN, 2004). O acometimento de nervos periféricos nas formas dimorfas pode se aproximar ao observado nas formas TT ou VV, dependendo do perfil de imunidade celular do paciente.

Em até 10% dos casos a hanseníase pode manifestar-se sem lesões cutâneas, apenas com acometimento de nervos periféricos, são as chamadas formas neurais exclusivas ou hanseníase neural primária (WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008; OOI; SRINIVASAN, 2004). Nesses casos o diagnóstico correto da etiologia da neuropatia é mais complexo, muitas vezes sendo necessários exames de imagem (como a US), eletroneuromiográficos e histopatológicos (JAIN et al., 2013). O padrão da neuropatia se assemelha com padrão de acometimento das demais formas da hanseníase já relatados, podendo envolver um único nervo (mononeuropatia) ou múltiplos nervos (mononeuropatia múltipla ou polineuropatia) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HANSENOLOGIA et al., 2011; NASCIMENTO, 2013). A classificação dos casos de hanseníase neural primária, para fins de definição do tratamento, é feita conforme orientação da OMS: em casos de acometimento de um único nervo o paciente é classificado como paucibacilar, se apresentar dois ou mais nervos acometidos é classificado como multibacilar (WHO, 1998).

Como foi visto, o acometimento neural, seja de pequenos ramos intradérmicos ou de troncos nervosos, ocorre em qualquer fase evolutiva da hanseníase, mas os danos podem ser particularmente graves durante os episódios reacionais. As reações tipo 1 e 2 podem acometer exclusivamente a pele ou vir acompanhadas de neurites agudas; por outro lado, também podemos observar pacientes com neurite aguda e sem lesões cutâneas reacionais. Nos nervos periféricos, as reações hansênicas são caracterizadas por edema, dor à palpação do nervo ou espontânea, além de perda funcional de evolução aguda, com redução de força muscular e alterações da sensibilidade (FOSS, 1999; LOCKWOOD, 2010; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HANSENOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2003).

A liberação de citocinas pró-inflamatórias tanto nas reações tipo 1 quanto tipo 2 promove influxo de células inflamatórias, aumento da vascularização do nervo e edema. Em exames histopatológicos de pacientes com dano neural devido a neurite aguda foi detectado edema, com separação de axônios e infiltração de células inflamatórias (LOCKWOOD et al., 2011). O efeito mecânico decorrente da compressão de nervos devido ao edema, principalmente em túneis osteofibrosos, pode contribuir para as perdas funcionais agudas observadas nos episódios reacionais (LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012). Estudos com ressonância

magnética (RM) e US de nervos periféricos identificaram aumento de fluxo sanguíneo em nervos de pacientes com reações ativas (BATHALA et al., 2012; JAIN et al., 2009; MARTINOLI et al., 2000), podendo ser detectado aumento de vascularização antes da detecção clínica da reação. A instituição do tratamento antiinflamatório imediato é fundamental para prevenir incapacidades neurológicas adicionais devido a neurite; recomenda-se o uso de corticosteroides via oral com doses iniciais de 30-40mg e redução gradativa por pelo menos 12 a 20 semanas nos casos de reações associadas a neurites agudas (WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008; LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012).

1.5 Classificação e definição de caso

Até os dias atuais, a classificação de Ridley e Jopling continua sendo a mais usada em pesquisas, sendo que as principais características de cada grupo foram descritas acima e podem ser observadas na figura 1. O espectro clínico de Ridley e Jopling não contempla a forma inicial da hanseníase, chamada de indeterminada, proposta no congresso de Leprologia, ocorrido em Madrid em 1953 (PROPOSITIONS [...], 1953). Dessa forma, alguns autores propõe a classificação de Ridley-Jopling modificada, com inclusão dos pacientes com hanseníase indeterminada, totalizando seis grupos de classificação: hanseníase indeterminada (HI), tuberculoide (TT), dimorfo-tuberculoide (DT), dimorfo-dimorfa (DD), dimorfo-virchowiana (DV) e virchowiana (VV).

Como a classificação acima depende de um entendimento mais aprofundado da fisiopatologia da doença e também de exames subsidiários, a OMS propôs a classificação operacional para aplicação em campo, simplificando o espectro clínico com a finalidade de definir o tratamento poliquimioterápico que o paciente deverá receber (WHO, 1998). Os pacientes são classificados em paucibacilares (PB), com baciloscopia negativa, apresentando no máximo cinco lesões de pele e/ou apenas um tronco nervoso acometido; ou em multibacilares (MB), com baciloscopia positiva, mais de cinco lesões de pele e/ou dois ou mais troncos nervosos acometidos. Fazendo uma analogia entre as classificações de Ridley-Jopling modificada e

operacional, podemos agrupar no grupo PB as formas HI e TT, enquanto que as formas DT, DD, DV e VV são consideradas MB (BRASIL, 2014a).

A OMS apresenta ainda três critérios para a definição de caso de hanseníase (WHO, 1998), sendo necessária a presença de um ou mais dos critérios abaixo:

- presença de lesão cutânea com alteração de sensibilidade ou área de pele sem lesão cutânea com alteração de sensibilidade;
- acometimento de nervos periféricos, com espessamento neural e alteração de sensibilidade;
- presença do bacilo na biópsia ou no exame baciloscópico.

Faz-se a ressalva de que se o indivíduo apresentar apenas espessamento de nervos periféricos deverá ser realizada investigação mais minuciosa através de exames subsidiários antes de fechar o diagnóstico de hanseníase. Dessa forma, observamos a importância fundamental do acometimento neurológico no diagnóstico da hanseníase, ressaltando a necessidade do exame neurológico em pacientes com suspeita clínica.

1.6 Exames complementares

O diagnóstico da hanseníase pode ser realizado apenas a partir de dados clínicos do exame físico dermato-neurológico, não necessitando de exames complementares em casos de apresentação clínica típica (BRASIL, 2002; OOI; SRINIVASAN, 2014). Esses exames têm papel auxiliar na melhor caracterização da extensão e gravidade do acometimento cutâneo e neurológico e ainda para classificação do paciente. Além disso, nos casos de formas neurais exclusivas da hanseníase, os exames subsidiários são fundamentais para o diagnóstico diferencial com outras neuropatias. Os exames complementares mais amplamente utilizados são: baciloscopia, histopatológico, intradermorreação de Mitsuda, testes sorológicos e exames eletrofisiológicos.

1.6.1 Baciloscopia

A baciloscopia do esfregaço dérmico é um dos parâmetros integrantes da definição de caso segundo a OMS (WHO, 1998), porém o “Guia para o Controle da Hanseníase” (BRASIL, 2002) ratifica que o diagnóstico é clínico e mesmo quando a baciloscopia estiver disponível não se deve esperar seu resultado para iniciar o tratamento do paciente.

Caracteristicamente, os pacientes VV têm a baciloscopia positiva, os dimorfos podem ter ou não positividade, enquanto que os TT e HI têm baciloscopia negativa (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004). Trata-se de um exame de baixa sensibilidade. Em uma grande coorte com 303 pacientes multibacilares na Índia menos de 40% dos exames baciloscópicos foram positivos (VAN BRAKEL et al., 2005) e estima-se que menos de 15% do total de pacientes com hanseníase apresentem baciloscopia positiva ao diagnóstico (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004); portanto a baciloscopia negativa não afasta o diagnóstico da hanseníase. Já o resultado positivo da baciloscopia confirma o caso como multibacilar, independente de sua apresentação clínica.

1.6.2 Histopatologia

Os exames histopatológicos de pele e nervos possuem importância para classificar a hanseníase, principalmente nos casos de baciloscopia negativa, bem como para excluir possíveis diagnósticos diferenciais. Além da coloração usual de hematoxilina-eosina, deve ser realizada a coloração de Fite-Faraco para evidenciar os BAAR.

Na forma indeterminada, os achados histopatológicos são inespecíficos, com infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário de localização perianexial e perineural, o que é bastante sugestivo da doença. Os bacilos estão escassos ou ausentes (FOSS, 1999; LOCKWOOD, 2010). No polo tuberculoide, observa-se granulomas de células epitelioides, muitas vezes em torno do feixe neurovascular, chegando a tocar a epiderme, e escassez ou ausência de bacilos (FOSS, 1999;

LOCKWOOD, 2010; OOI; SRINIVASAN, 2004). No polo virchowiano o infiltrado inflamatório é extenso e apresenta uma faixa sem células inflamatórias entre a derme e a epiderme (Faixa de Unna). O infiltrado é composto predominantemente por macrófagos com citoplasma espumoso (células de Virchow). A derme apresenta quantidade abundante de bacilos isolados ou formando globias (FOSS, 1999; LOCKWOOD, 2010; OOI; SRINIVASAN, 2004). Nas formas dimorfas as alterações histológicas podem variar conforme o espectro clínico do paciente, assumindo características similares as do polo TT, com granulomas epitelioides menos delimitados, ou se aproximar do polo VV, com macrófagos com discreta vacuolização. A pesquisa de bacilos pode ser positiva em quantidades variáveis ou mesmo negativa (FOSS, 1999; LOCKWOOD, 2010; OOI; SRINIVASAN, 2004).

1.6.3 Intradermorreação de Mitsuda

A intradermorreação de Mitsuda indica o grau de imunidade celular do paciente contra o *M. leprae*. Não é um teste diagnóstico, já que pode ser positivo em indivíduos sem doença que tiveram contato com pacientes com hanseníase e negativo em pacientes VV que possuem baixo grau de imunidade celular (FOSS, 1999; GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004).

O antígeno lepromina é sintetizado com o *M. leprae* íntegro autoclavado. Deve ser aplicado 0,1ml da suspensão intradermicamente na face flexora do antebraço. A leitura do teste é feita em 4 semanas, tempo necessário para que ocorra reação granulomatosa no local da aplicação, sendo considerado positivo se ocorrer formação de induração maior do que 5 mm (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004). O teste é positivo na hanseníase TT, que caracteristicamente apresenta forte imunidade celular contra o bacilo, e negativo na hanseníase VV. Pode ter resultados variáveis nas formas dimorfas.

1.6.4 Exames sorológicos

Mais recentemente, têm sido usados exames sorológicos para auxiliar no diagnóstico e seguimento pós-tratamento. Estão disponíveis testes sorológicos para detecção de anticorpos específicos contra lipoarabinomana, PGL-1 e antígenos proteicos do *M. leprae* (LOCKWOOD, 2010; OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003), sendo que o teste mais amplamente usado é o ELISA anti-PGL1.

Conforme ilustrado na figura 1, a imunidade humoral apresenta-se em maior intensidade nos pacientes VV e DV, sendo que os pacientes mais próximos ao polo TT apresentam baixa intensidade de resposta humoral. Assim, os testes sorológicos possuem baixa sensibilidade em pacientes PB, que muitas vezes têm respostas indetectáveis; sendo que apenas 15-40% do indivíduos PB possuem positividade neste exame (OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003; OOI; SRINIVASAN, 2004). Os exames sorológicos apresentam correlação com a carga bacilar e costumam ser positivos nos pacientes MB. Foi demonstrado que pacientes MB com anti-PGL1 positivo apresentam maiores riscos de desenvolvimento de incapacidades neurológicas (SCHURING et al., 2008; VAN BRAKEL et al., 2007).

Além disso, o exame pode ser positivo em contactantes domiciliares de pacientes, sendo útil para avaliação da exposição antigênica e podendo indicar um maior risco de adoecimento nestes indivíduos (BAZAN-FURINI, 2008; BAZAN-FURINI et al., 2011; GOULART et al., 2008).

1.6.5 Eletrofisiologia

Os estudos eletrofisiológicos contribuem significativamente para a compreensão da patogênese da doença e são essenciais para o diagnóstico dos casos de hanseníase neural primária (OOI; SRINIVASAN, 2004). A ENMG é o estudo da velocidade e amplitude da condução de nervos e dos potenciais de ação musculares.

Os estudos da condução sensitiva são os testes mais frequente e precocemente alterados em pacientes com hanseníase, podendo apresentar-se

alterados até 12 semanas antes que o exame clínico seja capaz de detectar degeneração neurológica (VAN BRAKEL et al., 2008). A diminuição das amplitudes de condução sensitiva e motora indicam dano axonal e parecem ser as modificações mais precoces detectadas pelos exames eletrofisiológicos. A redução da velocidade de condução indica desmielinização e pode também ser uma manifestação inicial da neuropatia hansênica (MARQUES et al., 2003).

Além das técnicas eletrofisiológicas realizadas rotineiramente, pode ser utilizada a técnica de registro de potenciais “near-nerve” que permite a detecção de potenciais de ação tardios. Essa técnica identifica lesões em fibras mais finas do que as usualmente documentadas nos exames de ENMG, dessa forma aumentando a sensibilidade na detecção precoce da neuropatia hansênica (MARQUES et al., 2003).

Os padrões eletrofisiológicos mais frequentes na hanseníase são mononeurite, mononeurite múltipla e polineuropatia (NASCIMENTO, 2013), já abordados previamente. Os exames eletrofisiológicos também são úteis no seguimento terapêutico, já que fornecem informações sobre o padrão basal de acometimento neurológico do paciente, permitindo a diferenciação entre neuropatia ativa, neurite reacional e complicações secundárias ao tratamento (OOI; SRINIVASAN, 2004).

1.7 Exames de imagem para avaliação da neuropatia hansênica

A importância das informações sobre a neuropatia hansênica obtidas por biópsia de nervo e eletrofisiologia está bem estabelecida, mas apenas recentemente tem sido avaliada a importância dos métodos diagnósticos por imagem. Dois estudos prévios compararam os resultados da avaliação por US e por ENMG do nervo ulnar de pacientes com hanseníase e de indivíduos saudáveis. Ambos estudos demonstraram que em pacientes com hanseníase é possível encontrarmos anormalidades ultrassonográficas de nervos periféricos com achados neurofisiológicos normais, implicando que anormalidades estruturais e anatômicas podem estar presentes em nervos com funções preservadas (BATHALA et al., 2012; ELIAS et al., 2009). Os dois estudos também detectaram pacientes apresentando

nervos com alterações funcionais na ENMG e com estrutura normal na US. Dessa forma, o conceito de que as avaliações por imagem e funcional tem papéis complementares na investigação de neuropatias periféricas tem ganhado força em trabalhos recentes (GOEDEE et al., 2013; SLIM; FABER; MAAS, 2009).

A palpação de nervos periféricos é subjetiva e requer treinamento para que seja realizada corretamente (VAN BRAKEL et al., 2007). Mesmo entre profissionais experientes no atendimento de pacientes com hanseníase e treinados para a realização do exame físico de nervos periféricos, a concordância entre os grupos quanto ao espessamento na palpação de nervos periféricos foi insatisfatória (CHEN et al., 2006). Assim, exames de imagem que possam quantificar o espessamento e outras alterações neurais são importantes para melhor compreensão das alterações anatômicas neurológicas decorrentes da hanseníase.

A ressonância magnética (RM) e a US têm tido uma importância crescente na avaliação das neuropatias periféricas em geral (SLIM; FABER; MAAS, 2009). Ambas as técnicas fornecem melhor detalhamento das estruturas anatômicas do que o exame clínico, possibilitando medidas precisas das dimensões dos nervos avaliados. A RM é superior à US na avaliação de tecidos moles, porém é um exame de custo elevado, pouco disponível e que pode consumir muito tempo caso os nervos precisem ser avaliados por uma grande extensão. Além disso, os nervos periféricos em sua maioria seguem trajeto superficial, especialmente os segmentos de acometimento preferencial pelo bacilo de Hansen (que tem predileção por áreas mais frias do corpo), sendo, portanto, facilmente avaliados por US (GOEDEE et al., 2013; SLIM; FABER; MAAS, 2009). A US possui algumas vantagens em relação a RM; ela permite avaliação de nervos de tamanho bastante reduzido que não são captados pela RM, além de permitir o exame de diversos troncos neurais ao longo de toda sua extensão em um curto período de tempo. As principais limitações da US são o fato de ser um exame operador dependente e a dificuldade de visualização de tecidos profundos, principalmente quando estão localizados sob tecido ósseo.

No contexto da neuropatia hansênica, um estudo comparou os achados de RM e US e concluiu que ambas as técnicas têm boa sensibilidade para detecção das alterações, possibilitando uma avaliação não invasiva e não dolorosa de nervos periféricos (MARTINOLI et al., 2000); porém, como a hanseníase se distribui predominantemente em países em desenvolvimento, a US é a opção mais acessível e com maior custo-efetividade (POLAT EKINCI et al., 2015).

Já está bem estabelecido que o exame de US acrescenta maior detalhamento das alterações anatômicas de nervos periféricos em pacientes com hanseníase em relação a exame clínico de palpação. Um estudo comparou os achados do exame de palpação de nervos periféricos com os resultados da US em pacientes com hanseníase; os autores concluíram que a identificação do espessamento de nervos periféricos por meio da palpação é subjetiva e tem baixa acurácia quando comparada com a US. A US demonstrou espessamento de nervos periféricos em áreas mais extensas e incluindo mais nervos do que a avaliação clínica foi capaz de identificar (JAIN et al., 2009).

O exame de US é de fácil realização e seguro, já que não gera exposição a radiação ionizante. Ondas sonoras inaudíveis são geradas pelo aparelho e penetram na pele; ao atingir os tecidos, geram ecos que são captados pelo transdutor e interpretados por computação gráfica, produzindo a imagem. Os aparelhos mais recentes usam ondas de alta frequência (acima de 12 MHz) para melhor detalhamento de estruturas superficiais, como os nervos periféricos, sendo denominados de aparelhos de US de alta resolução.

Os nervos periféricos normais apresentam uma imagem característica nos cortes transversais denominada de aspecto em favo de mel (“honey comb pattern”). Esse aspecto é caracterizado por múltiplas áreas arredondadas hipoecoicas, correspondendo aos fascículos neurais, separadas por bandas hiperecoicas que correspondem ao perineuro. Nos cortes longitudinais, observa-se estrutura correlata, com áreas tubulares hipoecoicas separadas por bandas hiperecoicas (GOEDEE et al., 2013) (Figura 2).

Figura 2 - Nervo mediano esquerdo de voluntário saudável com 25 anos, apresentando aspecto ultrassonográfico normal nos cortes transversal e longitudinal respectivamente.

A US é capaz demonstrar cinco principais alterações patológicas nas neuropatias periféricas em geral: espessamento de nervos, alterações de ecogenicidade, alterações do padrão fascicular, aumento da espessura do epineuro e aumento do fluxo sanguíneo endoneural ou perineural (GOEDEE et al., 2013). Em pacientes com hanseníase é possível detectar graus variáveis das alterações descritas acima, que por si só não são específicas para o diagnóstico. No entanto, algumas características ultrassonográficas podem sugerir o diagnóstico de hanseníase.

O espessamento dos nervos periféricos detectado na US pode ser quantificado por medidas da área de secção transversa (CSA: “cross sectional area”). Em pacientes com hanseníase esse espessamento geralmente é fusiforme e ocorre predominantemente nas porções proximais aos túneis fibrosos (por exemplo, acometimento do nervo ulnar proximal ao túnel cubital), podendo se estender por uma grande extensão do nervo, o que não é comum em outras neuropatias compressivas (MARTINOLI et al., 2000; JAIN et al., 2009; JAIN et al., 2013) (Figura 3).

Figura 3 - Paciente com hanseníase, sexo masculino, 46 anos. 3A: Corte ultrassonográfico longitudinal do nervo ulnar esquerdo na região do túnel cubital evidenciando espessamento fusiforme acentuado com hipoecogenicidade (setas contínuas) e região com dimensões do nervo normais (setas descontinúas). 3B: Corte longitudinal ampliado do mesmo nervo. 3C: Corte longitudinal do nervo ulnar direito para comparação, mostrando nervo com espessura normal.

A assimetria do espessamento de nervos periféricos na hanseníase já foi descrita em trabalhos clínicos e o exame de US acrescenta medidas objetivas da assimetria. Frade e colaboradores (2013) descreveram a assimetria de nervos detectada pela US através do cálculo de dois índices: ΔCSA (diferença absoluta entre os valores de CSA de cada nervo dos lados direito e esquerdo) e ΔUtpt (diferença absoluta entre os valores de CSA do nervo ulnar nos pontos túnel e pré-túnel). Altos valores de ΔCSA refletem assimetria do nervo em relação ao seu contralateral e altos valores de ΔUtpt refletem espessamento não uniforme e focal do nervo ulnar nas regiões pré-túnel e túnel. Os autores concluíram que os ΔCSA e ΔUtpt são significativamente maiores em pacientes com hanseníase do que em indivíduos saudáveis e que essas novas medidas de assimetria podem representar importante aperfeiçoamento metodológico no diagnóstico da neuropatia e na detecção do espessamento neural da hanseníase.

As alterações de ecogenicidade que podem ser detectadas na US de nervos periféricos são hipoecogenicidade (que pode representar edema intraneural) ou

hiperecogenicidade (associada a focos de calcificação ou fibrose). Essas alterações de ecogenicidade podem ser difusas, acometendo toda a área transversal do nervo, ou podem ser mais localizadas, como, por exemplo, a hipoecogenicidade de apenas alguns fascículos ou áreas de hiperecogenicidade focais (GOEDEE et al., 2013).

Já as alterações do padrão fascicular que podem ser observadas na neuropatia hansênica são fascículos individualmente espessados e globosos, distorcendo o padrão típico em favo de mel no corte transversal do nervos. Em casos de hanseníase de longa evolução, principalmente em pacientes que sofreram episódios reacionais, o padrão fascicular pode sofrer alterações profundas, perdendo completamente suas características habituais (MARTINOLI et al., 2000).

Ainda no plano transversal de avaliação, recentemente foi descrito o espessamento do epineuro em nervos ulnares de pacientes com hanseníase, principalmente nos nervos que apresentavam maiores valores de CSA, indicando que o espessamento do epineuro pode representar um estágio mais tardio da doença. Esse achado ultrassonográfico parece ter correspondência com exames histológicos de nervos, que demonstram evidências de que a infecção se inicia pelas células de Schwann no endoneuro, provocando influxo de células inflamatórias e posteriormente são observadas alterações secundárias no perineuro e epineuro (VISSER et al., 2012).

Os nervos periféricos são supridos por uma rica rede anastomótica de pequenos vasos sanguíneos, que em condições fisiológicas não são detectados devido aos parâmetros de resolução da imagem Doppler dos equipamentos de US. Em condições patológicas, pode ocorrer aumento do fluxo sanguíneo decorrente de inflamação, permitindo a detecção de sinal Doppler colorido perineural ou endoneural (GOEDEE et al., 2013). Alguns trabalhos investigaram a presença do sinal Doppler em nervos de pacientes com hanseníase (MARTINOLI et al., 2000; JAIN et al., 2009; VISSER et al., 2012; BATHALA et al., 2012) e identificaram que este pode ser um indicador confiável de neurite ativa associada a reações. O sinal Doppler foi detectado mesmo em nervos distantes dos locais de reação clinicamente identificados e também em nervos que não apresentavam alterações no exame físico, indicando que ele pode ser um sinal precoce de dano aos nervos periféricos, detectando reações ainda subclínicas (JAIN et al., 2009; MARTINOLI et al., 2000).

2 JUSTIFICATIVA

Considerando a importância da neuropatia hansênica como responsável por incapacidades físicas e consequentes deformidades e que o tratamento específico da doença (poliquimioterapia – PQT) elimina o agente etiológico porém nem sempre previne a evolução da neuropatia, estudos usando exames mais sensíveis para detecção de alterações em nervos periféricos, como a US, podem ampliar a compreensão da doença.

Apesar de já existirem alguns estudos sobre o uso da US na avaliação da neuropatia hansênica, ainda não há estudos comparando os aspectos ultrassonográficos de nervos periféricos nas diferentes formas clínicas da doença antes do início do tratamento. Além disso, não existem trabalhos prospectivos publicados na literatura investigando a evolução das alterações ultrassonográficas de nervos e sua relação com o tratamento da doença e episódios reacionais.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar as alterações detectadas por US de nervos periféricos em pacientes com hanseníase, antes e após o tratamento específico, relacionando os achados com características clínicas dos pacientes.

3.2 Objetivos específicos

- 1- Avaliar a frequência de alterações ultrassonográficas dos nervos ulnar (nas regiões pré-túnel cubital e túnel cubital), mediano e fibular comum no momento do diagnóstico de hanseníase.
- 2- Comparar os achados de US pré-tratamento dentro do espectro de classificação da doença, considerando os resultados das variáveis quantitativas (CSA, Δ CSA e Δ Utp_t).
- 3- Comparar os achados de US pré-tratamento dentro do espectro de classificação da doença, considerando os resultados das variáveis qualitativas (ecogenicidade e Doppler).
- 4- Comparar os achados de US pré-tratamento entre os grupos de pacientes sem ou com episódios reacionais precedendo o exame, considerando os resultados das variáveis quantitativas.
- 5- Comparar os achados de US pré-tratamento entre os grupos de pacientes sem ou com episódios reacionais precedendo o exame, considerando os resultados das variáveis qualitativas.
- 6- Analisar longitudinalmente os achados de US nos pacientes com hanseníase, comparando os resultados das variáveis quantitativas e qualitativas nos exames antes e após o tratamento.

- 7- Identificar fatores de risco relacionados à evolução da doença e/ou ao tratamento que possam influenciar nos achados ultrassonográficos quantitativos e qualitativos após o tratamento.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Considerações éticas

Este projeto seguiu a resolução CNS nº466/2012 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP), processo CAAE nº 02663112.0.0000.5440 (ANEXO A). Alguns dados utilizados durante análise do atual projeto foram coletados em projeto anterior, também aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP, processo nº 3114/2010 (ANEXO B). Todos os indivíduos avaliados leram e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e de concordância em participar da pesquisa (APÊNDICES A e B), após explicação sobre o projeto e convite individual feito pelos pesquisadores.

4.2 Casuística

4.2.1 Critérios de inclusão

- Grupo de pacientes com Hanseníase

Foram selecionados para participar do estudo pacientes atendidos no ambulatório de Hanseníase da Divisão de Dermatologia do HC-FMRP que não tinham realizado nenhum tratamento de poliquimioterapia (PQT) específica para hanseníase previamente. Pacientes que tinham realizado apenas monoterapia com dapsona ou clofazimina foram incluídos no estudo.

Foram incluídos apenas os pacientes com hanseníase que realizaram a US antes do término da segunda cartela de PQT-MB ou antes do término da primeira cartela de PQT-PB. Nos casos em que, por motivo de agendamento dos exames, a US foi realizada após esse período foi considerado que o exame foi realizado

durante o tratamento poliquimioterápico e os resultados desses pacientes não foram incluídos na análise.

- Grupo controle:

Foram convidados a participar da pesquisa pacientes em seguimento nos Ambulatórios da Divisão de Dermatologia do HC-FMRP sem diagnóstico de hanseníase ou outras doenças sistêmicas que cursem com acometimento do nervo periférico. Também foram convidados a participar profissionais dos Ambulatórios de Dermatologia e Radiologia do HC-FMRP (médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, atendentes, recepcionistas e outros).

Os indivíduos do grupo controle foram selecionados de forma que o número de indivíduos dos sexos masculino e feminino fosse pareado, no entanto o comparecimento ao exame foi significativamente menor entre os homens, acarretando um número menor de indivíduos do sexo masculino. O grupo controle foi composto por 41 indivíduos submetidos ao exame de US de nervos periféricos seguindo o mesmo protocolo dos pacientes com hanseníase.

4.2.2 Critérios de não-inclusão

Não foram incluídos indivíduos com comorbidades clínicas que sabidamente possam cursar com neuropatia periférica como neuropatias hereditárias, Diabetes Mellitus e outras endocrinopatias, etilismo, hepatites crônicas virais, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, colagenoses e outras. Para a identificação dessas comorbidades foi feita entrevista pelos pesquisadores e revisão dos prontuários médicos.

4.2.3 Dados clínicos

Foi realizada consulta aos prontuários médicos dos pacientes com hanseníase para a coleta de dados clínicos e epidemiológicos como idade, sexo,

comorbidades, classificação, tempo de evolução, exames complementares e dados do tratamento realizado.

O tempo de evolução foi considerado como o intervalo de tempo entre as primeiras queixas do paciente e o diagnóstico da hanseníase e foi classificado em recente (até 2 anos), moderado (entre 2 e 5 anos) e tardio (acima de 5 anos).

Os pacientes foram divididos em 6 grupos conforme a classificação de Ridley-Jopling (1966) modificada: hanseníase indeterminada (HI), tuberculoide (TT), dimorfo-tuberculoide (DT), dimorfo-dimorfa (DD), dimorfo-virchowiana (DV) e virchowiana (VV). Além disso, também foram classificados de acordo com a classificação operacional da OMS (1998) em paucibacilares (PB) e multibacilares (MB), sendo que os pacientes HI e TT foram considerados PB, e os demais MB. Neste trabalho seguimos a orientação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014a) que indica que todos os pacientes dimorfos devem ser classificados como MB; assim, consideramos os pacientes DT como MB já que todos os pacientes incluídos no grupo DT apresentavam mais de 5 lesões de pele e/ou 2 troncos nervosos acometidos, além de alguns pacientes deste grupo apresentarem baciloscopia positiva.

Também foram coletados dados do(s) episódio(s) reacional(ais) como duração, evolução, tipo de reação hansênica e tratamento antirreacional. Os episódios reacionais foram classificados como reação cutânea (tipo 1 e/ou tipo 2) associada ou não a neurite. A reação cutânea tipo 1 (reação reversa) foi definida como lesões agudamente edematosas e eritematosas, associadas ou não a edema de mãos, pés ou face, sem queixas neurológicas agudas. A reação cutânea tipo 2 (eritema nodoso hansênico) foi definida como lesões nodulares subcutâneas, eritematosas, acompanhadas ou não por febre, adenomegalias, irite, artrite ou orquite, porém sem queixas neurológicas agudas. Caso o paciente apresentasse dor espontânea, dor a palpação de nervos ou déficits neurológicos agudos, ele foi classificado como tendo neurite clinicamente, associada ou não às reações cutâneas.

4.3 Metodologia

Os pacientes do Ambulatório de Hanseníase da Divisão de Dermatologia do HC-FMRP foram avaliados por meio de US antes do início do tratamento (PQT) e após o seu término. Os indivíduos do grupo controle avaliados em uma única ocasião e foram submetidos ao mesmo protocolo de exame empregado nos pacientes com hanseníase.

4.3.1 Ultrassonografia de nervos periféricos

Os exames de US de nervos periféricos foram realizados com equipamento com transdutor linear de 12 MHz, modelo HDI-11, Philips Medical Systems instalado no Ambulatório de Radiologia do HC-FMRP e equipamento de US portátil modelo Logiqbook ultrasound system, General Eletric.

Os exames foram realizados por médicos radiologistas especialistas em radiologia musculoesquelética e com experiência na avaliação de nervos periféricos. Os nervos ulnares, medianos e fibulares comuns foram avaliados bilateralmente em todos os indivíduos, exceto em casos de impossibilidade anatômica (amputação, feridas cutâneas abertas nos locais de avaliação, negação do paciente); ocasiões em que os nervos podem ter sido avaliados apenas unilateralmente.

O exame de US foi realizado com o paciente sentado com os cotovelos flexionados a 45° para avaliação dos nervos ulnares. Estes foram escaneados desde o terço médio do braço até o terço médio do antebraço ao longo dos seus eixos longitudinal e transversal. As medidas de área de secção transversa (“cross sectional areas” - CSA) deste nervo foram tomadas em dois locais: nas áreas de maior espessamento na região proximal ao túnel cubital (ulnar pré-túnel - PT) e no túnel cubital (ulnar T).

Os nervos medianos foram examinados com o paciente sentado, com o braço apoiado sobre um anteparo. Foi realizada avaliação longitudinal e transversal do nervo entre a região do punho (região do túnel do carpo) e o antebraço distal (5 a 7

cm proximal ao retináculo dos tendões flexores) e sua CSA foi medida no ponto de maior espessamento.

Os nervos fibulares comuns foram avaliados com o paciente sentado com as pernas fletidas em ângulo de 90°, sendo examinados também longitudinal e transversalmente desde o terço distal da coxa até a região lateral do joelho, junto à cabeça e ao colo da fíbula. Suas CSAs foram medidas no ponto de maior espessamento.

As medidas de CSA (em mm²) de cada nervo foram delimitadas no corte transversal com o caliper digital na tela do equipamento de US junto à borda interna do epineuro, o qual se mostra hiperecogênico na periferia do nervo (Figura 4).

Figura 4 – Paciente com hanseníase, sexo masculino, 46 anos. 4A: Corte ultrassonográfico transversal do nervo ulnar esquerdo na região pré-túnel cubital apresentando espessamento acentuado e hipoeogenicidade. 4B: Delimitação do nervo realizada com o caliper digital na borda interna do epineuro para mensuração da área de secção transversa (CSA).

As medidas de CSA foram usadas posteriormente para o cálculo dos índices de assimetria:

a) índice diferencial de CSA (Δ CSA): diferença absoluta entre as medidas de CSA do lado direito e esquerdo de cada nervo avaliado.

b) índice diferencial do nervo ulnar nas regiões do túnel e pré-túnel (ΔU_{tpt}): diferença absoluta entre os valores de CSA do nervo ulnar nos pontos túnel e pré-túnel ipsilaterais.

Além das medidas objetivas de CSA, foi realizada avaliação de características qualitativas dos nervos periféricos examinados. Foram avaliados a ecogenicidade do nervo e presença de sinal no estudo com mapeamento pelo Doppler colorido. A ecogenicidade foi considerada alterada quando havia hipoeecogenicidade focal ou difusa, áreas hiperecoicas ou alteração do padrão fascicular gerando ecotextura heterogênea (figuras 3 e 4). A presença de sinal Doppler colorido no epineuro externo ou no interior do nervo indica aumento da vascularização do nervo, podendo ser considerado um marcador de processo inflamatório em atividade. Dessa forma, consideramos os exames com presença do sinal Doppler endoneural e/ou perineural como alterados (figura 5). Para a análise da frequência de alterações das variáveis qualitativas (ecogenicidade e Doppler) não foram discriminadas alterações em cada nervo separadamente; caso o paciente apresentasse alterações nessas variáveis em pelo menos um nervo, o exame foi considerado alterado.

Figura 5 - Paciente com hanseníase, sexo masculino, 39 anos. Corte ultrassonográfico longitudinal do nervo ulnar esquerdo na região pré-túnel cubital, evidenciando sinal Doppler endoneural e perineural.

4.4 Análise dos dados

Os dados foram compilados em planilha do programa “Microsoft Excel 2010”. A análise estatística foi realizada com os softwares JMP® versão 10.0 e SAS® versão 9.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

4.4.1. Confiabilidade Inter-examinador

Na fase inicial do estudo foi realizado projeto piloto com a avaliação por US de um grupo de 20 indivíduos, incluindo voluntários saudáveis e pacientes com hanseníase, com o objetivo de definir a confiabilidade inter-examinador. Os exames foram realizados por dois examinadores (radiologistas da equipe de radiologia musculoesquelética) que não tinham acesso aos resultados do outro examinador e nem ao diagnóstico do paciente. Os indivíduos foram submetidos aos exames de US pelos dois examinadores consecutivamente na mesma data.

Os resultados foram usados para os cálculo do coeficiente de correlação intraclassa (ICC - *“intraclass correlation coefficient”*) (SNEDECOR; COCHRAN, 1972) e para o cálculo da variação média percentual e dos percentis da variação entre os examinadores.

Considerando o percentil 90% da variação média percentual entre os examinadores para cada nervo (vide seção de resultados), optamos por definir como limite mínimo de variação entre os exames pré e pós-tratamento (realizados por dois examinadores diferentes) em 30% para os nervos dos membros superiores (ulnar pré-túnel, ulnar túnel e mediano) e 40% para o nervo fibular comum. Além disso, alguns trabalhos prévios que investigaram outras neuropatias periféricas consideram que uma variação acima de 30% entre as medidas pré e pós-tratamento para o nervo mediano pode ser considerada significativa (ZAIDMAN; PESTRONK, 2014). Dessa forma, caso o paciente tenha apresentado uma variação da CSA do nervo acima das porcentagens descritas acima, essa variação foi considerada como significativa, não podendo ser atribuída a variação entre examinadores.

4.4.2. Análise dos resultados das US pré e pós-tratamento

Foi realizada análise estatística descritiva dos grupos quanto aos dados epidemiológicos e clínicos. A média, desvio padrão e mediana das CSAs dos nervos e seus deltas (Δ CSA e Δ Utpt) foram descritos para cada grupo de classificação nos tempos pré e pós-tratamento. Foi realizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para definir se essas variáveis apresentavam distribuição normal. Como o pressuposto de normalidade não foi atingido, foram realizados os testes não paramétricos de Wilcoxon e Kruskal-Wallis para avaliar as diferenças entre os grupos. Para comparar proporções (porcentagem de alterações) foram utilizados os testes de Qui-quadrado e exato de Fisher bicaudal.

Para a avaliação dos resultados da US após o tratamento, foram propostas três análises distintas e complementares.

A fim de verificar se houve efeito de tratamento em relação às variáveis qualitativas (ecogenicidade e Doppler) foi utilizado o teste McNemar. Para comparar os períodos pré e pós-tratamento em relação às variáveis quantitativas (CSA, Δ CSA e Δ Utpt), controlando e comparando os efeitos da classificação operacional (OMS), presença de reação cutânea (tipo 1 e/ou tipo 2) e/ou neurite, tempo de evolução e sexo, foi proposto o modelo de regressão linear com efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos). Os modelos lineares de efeitos mistos são utilizados na análise de dados em que as respostas estão agrupadas (mais de uma medida para um mesmo indivíduo) e a suposição de independência entre as observações num mesmo grupo não é adequada (SCHALL, 1991). Esses modelos têm como pressuposto que seus resíduos têm distribuição normal com média 0 e variância σ^2 constante. Como as variáveis não atingiram este pressuposto, foi utilizada uma transformação logarítmica na variável resposta.

Na segunda análise, os resultados dos exames foram classificados como desfecho bom ou ruim para as variáveis CSA, ecogenicidade e Doppler. Os valores de CSA foram considerados como desfecho bom ou ruim conforme os critérios abaixo:

- Desfecho bom: medidas de CSA que ao final do tratamento encontravam-se dentro dos limites da normalidade (considerando os valores da média mais dois desvios-padrão de 41 indivíduos saudáveis do grupo controle, apresentados na

seção resultados) ou caso o valor de CSA na avaliação após o tratamento estivesse acima do normal porém tivesse apresentado redução de 30% para os nervos de membros superiores (ulnar pré-túnel, ulnar túnel e mediano) ou 40% para o nervo fibular comum em relação ao exame pré-tratamento.

- Desfecho ruim: CSA após o tratamento acima do limite de normalidade e sem redução de 30% ou 40% em relação à medida pré-tratamento, conforme apresentado acima.

Para os resultados das variáveis qualitativas (ecogenicidade e Doppler) foram definidos como com desfecho bom os exames pós-tratamento que apresentavam parâmetros normais (ecogenicidade normal e ausência do sinal Doppler) em todos os nervos avaliados, independente se o exame pré-tratamento apresentava-se normal ou alterado. Como desfecho ruim, foram considerados os exames pós-tratamento que apresentavam parâmetros alterados (ecogenicidade alterada e presença do sinal Doppler) em pelo menos um dos nervos avaliados, independente se o exame pré-tratamento apresentava-se normal ou alterado.

Após a definição dos desfechos de cada variável, foi verificada a associação entre estes e os grupos (classificações de Ridley-Jopling modificada e operacional, presença de episódios reacionais, tempo de evolução, sexo) utilizando o teste Qui-quadrado.

A terceira análise buscou avaliar os fatores de risco (classificação operacional, episódios reacionais, tempo de evolução, sexo) para desfechos ruins das variáveis CSA, ecogenicidade e Doppler. Foram realizadas regressões logísticas simples e múltipla (HOSMER; LEMESHOW, 1999) a fim de estimar os odds ratios brutos e ajustados.

Como diversos valores dos deltas (Δ CSA e Δ Utpt), tanto antes quanto após o tratamento, resultaram em zero (medidas de CSA iguais nos dois lados do nervo no caso do Δ CSA ou medidas iguais nos pontos PT e T do nervo ulnar no caso do Δ Utpt), não foi possível realizar a análise de seus desfechos, já que valores nulos impedem o cálculo de variações percentuais entre os períodos pré e pós-tratamento. Dessa forma, os resultados de Δ CSA e Δ Utpt pós-tratamento foram apresentados através suas médias, desvios padrão e medianas e analisados por regressão linear; não foi realizada regressão logística para sua análise.

Todas as análises foram realizadas ao nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Confiabilidade inter-examinador

Na fase inicial do estudo, foi avaliada a reprodutibilidade inter-examinador pelo cálculo do ICC (*“intraclass correlation coefficient”* ou coeficiente de correlação intraclass). Os valores de ICC, seus intervalos de confiança e as variações percentuais entre os examinadores para cada nervo estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Resultados de ICC e variação percentual entre os examinadores para os nervos estudados.

Nervos	n	ICC	IC 95%	Variação média entre examinadores	P90 da variação entre examinadores
Lado direito					
Ulnar PT	20	0,92	0,80 - 0,97	17,6%	35,6%
Ulnar T	20	0,92	0,80 - 0,97	16,7%	31,4%
Mediano	20	0,96	0,90 - 0,98	12,1%	25,6%
Fibular comum	20	0,77	0,52 - 0,90	21,9%	45,2%
Lado esquerdo					
Ulnar PT	19	0,95	0,87 - 0,98	17,9%	33,3%
Ulnar T	20	0,89	0,74 - 0,95	18,4%	37,9%
Mediano	20	0,89	0,75 - 0,96	10,4%	30,9%
Fibular comum	20	0,84	0,65 - 0,93	19,1%	35,4%

Legenda: Ulnar PT: nervo ulnar pré-túnel cubital; Ulnar T: nervo ulnar no túnel cubital; n: número de nervos avaliados; ICC: intraclass correlation coefficient; IC 95%: intervalo de confiança 95% do ICC; P90: percentil 90.

Considerando o percentil 90 da variação entre os examinadores para cada nervo, optamos por definir o limite mínimo de variação entre os exames pré e pós-tratamento (realizados por examinadores diferentes) como 30% para os nervos dos membros superiores (ulnar pré-túnel, ulnar túnel e mediano) e 40% para o nervo fibular comum. Dessa forma, caso o paciente tenha apresentado uma variação da CSA do nervo entre os exames pré e pós-tratamento maior do que essas porcentagens, a variação foi considerada como significativa para as análises realizadas neste trabalho.

5.2 Grupo controle

O grupo controle foi composto por 41 indivíduos, 27 mulheres e 14 homens, com idades variando entre 12 e 80 anos e média de idade de $37 \pm 17,4$ anos. Os valores médios de CSA, Δ CSA e Δ Utpt bem como o limite superior da normalidade (considerando média mais dois desvios-padrão) estão exibidos na tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição dos valores de CSA, Δ CSA e Δ Utpt dos voluntários saudáveis.

Variável	Nervo	n	Média $\pm$ DP	Limite superior
CSA (mm ²)	Ulnar PT	82	6,0 $\pm$ 2,2	10,4
	Ulnar T	81	6,8 $\pm$ 2,2	11,2
	Mediano	82	6,0 $\pm$ 1,8	9,5
	Fibular comum	82	11,8 $\pm$ 5,5	22,7
Δ CSA (mm ²)	Ulnar PT	41	1,1 $\pm$ 1,3	3,7
	Ulnar T	40	1,2 $\pm$ 1,1	3,4
	Mediano	41	1,1 $\pm$ 1,2	3,5
	Fibular comum	41	1,5 $\pm$ 1,4	4,4
Δ Utpt (mm ²)	Ulnar (T e PT)	81	1,5 $\pm$ 1,0	3,5

Legenda: n: número de nervos avaliados; DP: desvio-padrão; Ulnar PT: nervo ulnar pré-túnel cubital; Ulnar T: nervo ulnar no túnel cubital; CSA: área de secção transversa ou “cross sectional area”; Δ CSA: índice diferencial de CSA; Δ Utpt: índice diferencial do nervo ulnar nas regiões túnel e pré-túnel.

5.3 Caracterização do grupo de pacientes

Inicialmente foram selecionados 129 pacientes com hanseníase para participarem do estudo. Destes, 29 foram excluídos devido à presença de Diabetes Mellitus, cirrose hepática, etilismo e/ou outras neuropatias concomitantes, resultando em um grupo de 100 indivíduos incluídos no estudo e que realizaram o exame de US antes do início do tratamento. Dos pacientes submetidos a US pré-tratamento, 73 completaram a PQT e realizaram a US após o tratamento, 7 pacientes ainda estavam em tratamento ao término do período do estudo e 20 pacientes perderam o seguimento clínico ou faltaram ao exame de US pós-tratamento (figura 6).

Figura 6 - Fluxograma de inclusão e não inclusão de pacientes no estudo

Quarenta e três mulheres e 57 homens realizaram a US pré-tratamento, com idades variando de 8 a 86 anos, média de $44,8 \pm 16,7$ anos. A maioria dos pacientes (66 indivíduos) apresentavam tempo de evolução recente (até 2 anos), 19 pacientes apresentavam tempo moderado (2 a 5 anos), 13 tardio (maior do que 5 anos) e 2 pacientes não sabiam referir a época de início dos sintomas. Os dados clínicos quanto à classificação da doença e presença de episódios reacionais estão apresentados na tabela 3. Alguns pacientes apresentaram associação de diferentes tipos de reações (por exemplo, reação tipo 1 associada a neurite).

Tabela 3 - Classificação clínica e presença de episódios reacionais antes da realização da US pré-tratamento.

Classificação				Episódios reacionais			
OMS	n (%)	R&J	n (%)	Neurite	Tipo 1	Tipo 2	Sem reações
PB	14	HI	3	0	0	0	3
		TT	11	2	1	0	8
MB	86	DT	31	3	2	0	26
		DD	34	2	4	0	29
		DV	13	3	9	3	2
		VV	8	2	0	3	5
Total	100		100	12	16	6	73

Legenda: OMS: classificação operacional da Organização Mundial da Saúde; R&J: classificação de Ridley-Jopling modificada; PB: paucibacilar; MB: multibacilar; HI: hanseníase indeterminada; TT: tuberculoide; DT: dimorfo-tuberculoide; DD: dimorfo-dimorfa; DV: dimorfo-virchowiana; VV: virchowiana; n: número de pacientes.

5.4 Ultrassonografia pré-tratamento

Os resultados individuais das medidas de CSA pré-tratamento de todos os nervos avaliados e a presença de alterações de ecogenicidade e Doppler de cada paciente incluído no estudo podem ser observados no apêndice C.

5.4.1 Variáveis quantitativas (CSA, Δ CSA e Δ Utpt)

Inicialmente foram avaliadas as frequências de pacientes com alterações nas medidas quantitativas de espessamento e assimetria. Os resultados dessa análise estão na tabela 4. É interessante notar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PB e MB na frequência de pacientes sem nenhuma medida alterada ou com alguma evidência de neuropatia avaliada pela US. Além disso, apesar das frequências de alterações em duas ou mais medidas terem sido maiores nos MB, também não houve significância estatística. A comparação entre os grupos sem e com episódios reacionais (reações tipo 1, tipo 2 e/ou neurite detectadas clinicamente) precedendo o exame de US revelou maiores frequências de espessamento e assimetria no segundo grupo.

Tabela 4 - Frequência de alterações das medidas ultrassonográficas quantitativas pré-tratamento dos pacientes.

		Grupos					
		PB	MB	valor p	Sem reações	Com reações	valor p
CSA	Nenhuma medida alterada	50,0%	34,9%	0,28	45,2%	14,8%	<0,01*
	Somente 1 medida alterada	21,4%	9,3%		12,3%	7,4%	
	2 ou mais medidas alteradas	28,6%	55,8%	0,08	42,5%	77,8%	<0,01*
ΔCSA	Nenhuma medida alterada	42,9%	43,0%	0,99	50,7%	22,2%	0,01*
	Somente 1 medida alterada	50%	30,2%		32,9%	33,3%	
	2 ou mais medidas alteradas	7,1%	26,8%	0,18	16,4%	44,5%	<0,01*
ΔUtp	Nenhuma medida alterada	64,3%	50,0%	0,32	57,0%	40,8%	0,15
	Somente 1 medida alterada	21,4%	32,6%		31,9%	29,6%	
	2 medidas alteradas	14,3%	17,4%	1,00	11,1%	29,6%	0,03*

Legenda: CSA: área de secção transversa ou "cross sectional area"; Δ CSA: índice diferencial de CSA; Δ Utp: índice diferencial do nervo ulnar nas regiões túnel e pré-túnel; PB: paucibacilar; MB: multibacilar. Testes de Qui-quadrado e exato de Fisher bicaudal.

Os resultados de CSA, Δ CSA e Δ Utp dos pacientes que realizaram US pré-tratamento subdivididos conforme a classificação de Ridley-Jopling modificada estão apresentados na tabela 5. Observa-se que o espessamento de nervos (CSA) foi mais intenso e frequente nos pacientes VV e DV para todos os nervos avaliados, chegando até a 81,3% de medidas alteradas no nervo ulnar na região do túnel cubital em pacientes VV. Os resultados de Δ Utp seguiram a mesma tendência, com valores máximos de assimetria e maior frequência de alterações nos VV (75%). Já os resultados de Δ CSA não mostraram essa tendência tão claramente, com valores máximos em diferentes grupos da classificação, sendo que no nervo FC os pacientes TT apresentaram os maiores valores de Δ CSA. Em relação à frequência de alterações de Δ CSA, verificou-se que estas foram mais comuns nos grupos mais próximos do polo VV (DD, DV e VV) em todos os pontos avaliados.

Tabela 5 - Distribuição dos valores de CSA, Δ CSA e Δ Utppt pré-tratamento segundo a classificação de Ridley-Jopling modificada.

Variáveis	Nervos	Grupos						valor p
		HI 3 pacientes	TT 11 pacientes	DT 31 pacientes	DD 34 pacientes	DV 13 pacientes	VV 8 pacientes	
CSA (mm ²)	Ulnar PT	n=6	n=22	n=58	n=68	n=26	n=16	<0,01*
	média±DP	6,6±1,2	7,0±2,1	8,9±8,5	8,9±7,0	11,3±6,1	14,9±9,1	
	mediana	6,1	6,9	7,0	7,0	9,3	13,5	
	% alterados	0%	9,1%	10,3%	17,6%	42,3%	56,3%	
	Ulnar T	n=6	n=22	n=60	n=68	n=26	n=16	<0,01*
	média±DP	6,4±2,2	8,6±5,5	12,4±14,9	10,7±6,1	10,6±4,7	15,6±4,6	
	mediana	6,1	7,0	8,0	8,1	9,9	15,7	
	% alterados	0%	18,2%	23,3%	35,3%	38,5%	81,3%	
	Mediano	n=6	n=20	n=61	n=65	n=26	n=16	<0,01*
	média±DP	6,1±1,8	6,2±1	8,0±4,5	8,3±4,3	11,6±6,2	12±4,8	
	mediana	6,6	6,5	7,0	7,1	8,5	9,0	
	% alterados	0%	0%	24,6%	15,4%	38,5%	43,8%	
	Fibular comum	n=6	n=22	n=62	n=66	n=26	n=16	<0,01*
	média±DP	8,2±2,8	16,8±13,1	16,4±9,3	16±8,5	21,1±10,2	20,3±7,6	
	mediana	7,7	11,9	14,1	12,9	16,9	19,0	
	% alterados	0%	27,7%	17,7%	24,2%	34,6%	25%	
Δ CSA (mm ²)	Ulnar PT	n=3	n=11	n=28	n=34	n=13	n=8	0,34
	média±DP	0,5±0,4	1,7±1,9	5,1±11,2	3,1±4,4	2,6±3,2	7,2±8,7	
	mediana	0,6	0,7	1,0	1,4	1,3	2,9	
	% alterados	0%	27,3%	21,4%	20,6%	23,1%	37,5%	
	Ulnar T	n=3	n=11	n=29	n=34	n=13	n=8	0,47
	média±DP	1,7±0,8	3,4±4,7	6,0±17,9	4,1±5,8	2,8±2,6	4,1±2,4	
	mediana	1,5	1,2	1,2	2,4	1,9	4,0	
	% alterados	0%	27,3%	17,2%	32,4%	30,8%	62,5%	
	Mediano	n=3	n=10	n=30	n=32	n=13	n=8	0,71
	média±DP	2,0±1,3	0,8±0,6	1,6±2,5	2,3±4,0	1,9±2,4	1,8±1,9	
	mediana	2,4	1,0	1,0	1,0	1,2	1,1	
	% alterados	0%	0%	10%	15,6%	7,7%	12,5%	
	Fibular comum	n=3	n=11	n=31	n=33	n=13	n=8	0,73
	média±DP	2,9±1,6	7,3±15,6	4,5±7,1	3,2±3,8	7,1±8,8	2,2±2,1	
	mediana	3,8	1,0	2,0	2,6	4,5	1,5	
	% alterados	0%	27,3%	22,6%	24,2%	53,9%	25%	
Δ Utppt (mm ²)	Ulnar (T e PT)	n=6	n=22	n=57	n=68	n=26	n=16	0,01*
	média±DP	1,1±0,6	3,4±4,9	5,0±8,0	3,4±4,0	3,9±4,0	7,3±6,0	
	mediana	1,0	1,1	1,5	2,6	2,9	6,7	
	% alterados	0%	31,8%	26,3%	29,4%	34,6%	75%	

Legenda: CSA: área de secção transversa ou “cross sectional area”; Δ CSA: índice diferencial de CSA; Δ Utppt: índice diferencial do nervo ulnar nas regiões túnel e pré-túnel; Ulnar PT: nervo ulnar pré-túnel cubital; Ulnar T: nervo ulnar no túnel cubital; DP: desvio-padrão; % alterados: porcentagem de valores alterados (considerando alterado se a medida estivesse acima da média + 2DP dos valores de indivíduos saudáveis); HI: hanseníase indeterminada; TT: tuberculoide; DT: dimorfo-tuberculoide; DD: dimorfo-dimorfa; DV: dimorfo-virchowiana; VV: virchowiana; n: número de nervos avaliados; *: estatisticamente significativa, Teste de Kruskal-Wallis.

Aa tabela 6 mostra os resultados de CSA, Δ CSA e Δ Utpt considerando a classificação operacional. Além disso, para ressaltar as diferenças entre os grupos polares da classificação, foi realizada análise comparando apenas os pacientes TT e VV (tabela 7). A tendência de maior espessamento que foi observada nos pacientes MB, também foi observada nos pacientes VV. Os resultados das medidas de assimetria (Δ CSA e Δ Utpt) evidenciaram também tendência de maiores valores em pacientes do grupo MB nos nervos ulnar (regiões pré-túnel e túnel) e mediano.

Tabela 6 - Distribuição dos valores de CSA, Δ CSA e Δ Utpt pré-tratamento segundo a classificação operacional da OMS.

Variáveis	Nervos	Grupos		valor p
		PB 14 pacientes	MB 86 pacientes	
CSA (mm ²)	Ulnar PT	n=28	n=168	
	média±DP	6,9±1,9	9,8±7,8	0,07
	mediana	6,7	7,6	
	% alterados	7,1%	22,6%	0,07
	Ulnar T	n=28	n=170	
	média±DP	8,1±5,0	11,7±10,0	<0,01*
	mediana	7,0	8,8	
	% alterados	14,3%	35,9%	0,03*
	Mediano	n=26	n=168	
	média±DP	6,2±1,2	9,1±5,0	<0,01*
	mediana	6,5	7,4	
	% alterados	0%	25%	<0,01*
Δ CSA (mm ²)	Fibular comum	n=28	n=170	
	média±DP	14,9±12,1	17,3±9,2	0,01*
	mediana	11,1	14,2	
	% alterados	17,9%	21,8%	0,80
	Ulnar PT	n=14	n=83	
	média±DP	1,4±1,8	6,9±1,9	0,10
	mediana	0,7	1,2	
	% alterados	21,4%	22,9%	1,00
	Ulnar T	n=14	n=84	
	média±DP	3,0±4,2	4,5±11,1	0,52
	mediana	1,3	2,0	
	% alterados	21,4%	29,8%	0,75
Δ Utpt (mm ²)	Mediano	n=13	n=83	
	média±DP	1,1±0,9	1,9±3,1	0,71
	mediana	1,0	1,0	
	% alterados	0%	12,1%	0,35
	Fibular comum	n=14	n=85	
	média±DP	6,3±13,8	4,2±6,1	0,64
	mediana	1,5	2,0	
	% alterados	21,4%	28,2%	0,75
	Ulnar (T e PT)	n=28	n=167	
	média±DP	2,9±4,4	4,4±5,9	0,04*
	mediana	1,0	2,5	
	% alterados	25%	33,5%	0,51

Legenda: CSA: área de secção transversa ou “cross sectional area”; Δ CSA: índice diferencial de CSA; Δ Utpt: índice diferencial do nervo ulnar nas regiões túnel e pré-túnel; Ulnar PT: nervo ulnar pré-túnel cubital; Ulnar T: nervo ulnar no túnel cubital; DP: desvio-padrão; % alterados: porcentagem de valores alterados (considerando alterado se a medida estivesse acima da média + 2DP dos valores de indivíduos saudáveis); PB: paucibacilar; MB: multibacilar; n: número de nervos avaliados; *: estatisticamente significativo. Testes de Wilcoxon (comparações entre médias) e exato de Fisher bicaudal (comparações entre proporções).

Tabela 7 - Distribuição dos valores de CSA, Δ CSA e Δ Utpt pré-tratamento dos pacientes tuberculoides e virchowianos (formas polares).

Variáveis	Nervos	Grupos		valor p
		TT 11 pacientes	VV 8 pacientes	
CSA (mm ²)	Ulnar PT	n=22	n=16	
	média±DP	7,0±2,1	14,9±9,1	<0,01*
	mediana	6,9	13,5	
	% alterados	9,1%	56,3%	<0,01*
	Ulnar T	n=22	n=16	
	média±DP	8,6±5,5	15,6±4,6	<0,01*
	mediana	7,0	15,7	
	% alterados	18,2%	81,3%	<0,01*
	Mediano	n=20	n=16	
	média±DP	6,2±1,0	12,0±4,8	<0,01*
	mediana	6,5	9,0	
	% alterados	0%	43,8%	<0,01*
Δ CSA (mm ²)	Fibular comum	n=22	n=16	
	média±DP	16,8±13,1	20,3±7,6	0,02*
	mediana	11,9	19,0	
	% alterados	27,7%	25%	1,00
	Ulnar PT	n=11	n=8	
	média±DP	1,7±1,9	7,2±8,7	0,17
	mediana	0,7	2,9	
	% alterados	27,3%	37,5%	1,00
	Ulnar T	n=11	n=8	
	média±DP	3,4±4,7	4,1±2,4	0,11
	mediana	1,2	4,0	
	% alterados	27,3%	62,5%	0,18
Δ Utpt (mm ²)	Mediano	n=10	n=8	
	média±DP	0,8±0,6	1,8±1,9	0,40
	mediana	1,0	1,1	
	% alterados	0%	12,5%	0,44
	Fibular comum	n=11	n=8	
	média±DP	7,3±15,6	2,2±2,1	0,93
	mediana	1,0	1,5	
	% alterados	27,3%	25%	1,00
	Ulnar (T e PT)	n=22	n=16	
	média±DP	3,4±4,9	7,3±6,0	<0,01*
	mediana	1,1	6,7	
	% alterados	31,8%	75%	0,02*

Legenda: CSA: área de secção transversa ou “cross sectional area”; Δ CSA: índice diferencial de CSA; Δ Utpt: índice diferencial do nervo ulnar nas regiões túnel e pré-túnel; Ulnar PT: nervo ulnar pré-túnel cubital; Ulnar T: nervo ulnar no túnel cubital; DP: desvio-padrão; % alterados: porcentagem de valores alterados (considerando alterado se a medida estivesse acima da média + 2DP dos valores de indivíduos saudáveis); TT: hanseníase tuberculóide; VV: hanseníase virchowiana; n: número de nervos avaliados; *: estatisticamente significativa. Testes de Wilcoxon (comparações entre médias) e exato de Fisher bicaudal (comparações entre proporções).

A tabela 8 apresenta os resultados de CSA, Δ CSA e Δ Utpt para cada nervo avaliado comparando os grupos de pacientes que não apresentaram nenhum tipo de episódio reacional antes da US com os pacientes que apresentaram alguma reação prévia (reações cutâneas tipo 1 e/ou tipo 2, associadas ou não a neurite). Os pacientes com episódios reacionais prévios apresentaram maiores valores das

medidas de espessamento e assimetria, além de maior frequência de medidas alteradas.

Tabela 8 - Distribuição dos valores de CSA, Δ CSA e Δ Utpt pré-tratamento em pacientes sem e com reações antes da US.

Variáveis	Nervos	Grupos		valor p
		Sem reações 73 pacientes	Com reações 27 pacientes	
CSA (mm ²)	Ulnar PT	n=143	n=53	
	média±DP	7,9±4,8	13,4±10,7	<0,01*
	mediana	7,0	9,0	
	% alterados	11,2%	45,3%	<0,01*
	Ulnar T	n=144	n=54	
	média±DP	10,2±6,1	13,9±15,0	0,01*
	mediana	8,0	11,0	
	% alterados	27,1%	48,2%	<0,01*
	Mediano	n=140	n=54	
	média±DP	8,0±4,1	10,4±5,8	<0,01*
	mediana	7,0	8,0	
	% alterados	17,1%	33,3%	0,02*
Δ CSA (mm ²)	Fibular comum	n=144	n=54	
	média±DP	16,6±10,1	18,0±8,4	0,06
	mediana	13,0	15,0	
	% alterados	20,1%	24,1%	0,56
	Ulnar PT	n=71	n=26	
	média±DP	2,6±5,2	6,7±10,6	<0,01*
	mediana	1,0	3,4	
	% alterados	14,1%	46,2%	<0,01*
	Ulnar T	n=71	n=27	
	média±DP	3,1±4,6	7,1±18,3	0,05
	mediana	1,3	2,8	
	% alterados	22,5%	44,4%	0,04*
Δ Utpt (mm ²)	Mediano	n=69	n=27	
	média±DP	1,6±2,5	2,4±3,8	0,17
	mediana	1,0	1,2	
	% alterados	8,7%	14,8%	0,46
	Fibular comum	n=72	n=27	
	média±DP	4,9±8,5	3,5±4,2	0,80
	mediana	2,0	2,0	
	% alterados	25%	33,3%	0,45
	Ulnar (T e PT)	n=142	n=53	
	média±DP	3,7±5,1	5,4±7,1	0,02*
	mediana	1,9	3,0	
	% alterados	27,3%	45,3%	0,02*

Legenda: CSA: área de secção transversa ou “cross sectional area”; Δ CSA: índice diferencial de CSA; Δ Utpt: índice diferencial do nervo ulnar nas regiões túnel e pré-túnel; Ulnar PT: nervo ulnar pré-túnel cubital; Ulnar T: nervo ulnar no túnel cubital; DP: desvio-padrão; % alterados: porcentagem de valores alterados (considerando alterado se a medida estivesse acima da média + 2DP dos valores de indivíduos saudáveis); Sem reações: pacientes sem nenhum tipo de episódio reacional antes da US; Com reações: pacientes que apresentaram algum episódio reacional (reação cutânea tipo 1, tipo 2 e/ou neurite); n: número de nervos avaliados; *: estatisticamente significativo. Testes de Wilcoxon (comparações entre médias) e exato de Fisher bicaudal (comparações entre proporções).

A análise das variáveis CSA, Δ CSA e Δ Utpt considerando o tempo de evolução entre os primeiros sintomas relatados e a data de realização da US

(recente, moderado ou tardio) não demonstrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Já em relação ao sexo, observou-se valores médios de CSA maiores nos pacientes do sexo masculino em todos os nervos avaliados ($p < 0,05$). As medidas de assimetria evidenciaram maiores valores nos pacientes masculinos apenas para o Δ CSA do nervo ulnar pré-túnel; nas demais medidas de assimetria não observamos diferenças significantes entre os sexos.

5.4.2 Variáveis qualitativas (ecogenicidade e Doppler)

A distribuição das frequências de alterações nas variáveis qualitativas nos pacientes segundo a classificação de Ridley-Jopling modificada está apresentada na tabela 9. As maiores frequências de alterações de ecogenicidade e Doppler foram observadas nos pacientes VV e DV respectivamente.

Tabela 9 - Frequência de pacientes com alterações de ecogenicidade e sinal Doppler na US pré-tratamento segundo a classificação de Ridley-Jopling modificada.

Variáveis	Grupos					
	HI 3 pacientes	TT 11 pacientes	DT 31 pacientes	DD 34 pacientes	DV 13 pacientes	VV 8 pacientes
Ecogenicidade alterada n (%)	0 (0%)	4 (36,4%)	17 (54,8%)	11 (32,4%)	5 (38,5%)	6 (75%)
Doppler positivo n (%)	0 (0%)	1 (9,1%)	8 (25,8%)	3 (8,8%)	5 (38,5%)	3 (37,5%)

Legenda: n: número de pacientes com alterações; HI: hanseníase indeterminada; TT: tuberculoide; DT: dimorfo-tuberculoide; DD: dimorfo-dimorfa; DV: dimorfo-virchowiana; VV: virchowiana.

Agrupando os pacientes conforme a classificação operacional, verificou-se que 28,6% dos PB apresentaram alterações de ecogenicidade comparados a 45,4% dos MB ($p = 0,38$). Da mesma forma, apesar de os PB terem apresentado menor frequência de sinal Doppler positivo (9,1%) comparados aos MB (22,1%), a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,29$).

Considerando a presença ou ausência de episódios reacionais (reações cutâneas tipo 1, tipo 2 e/ou neurite detectadas pelo exame clínico) prévios a realização da US, observou-se que 39,7% dos pacientes sem antecedente de reações apresentaram alterações de ecogenicidade comparados a 51,9% dos pacientes que tinham episódios reacionais ($p=0,28$). Em relação à presença do sinal Doppler, os grupos exibiram diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$), com 15,1% dos pacientes sem história de reações comparados a 33,3% dos pacientes com reações apresentando sinal Doppler endoneural e/ou perineural.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nas frequências de alterações das variáveis qualitativas considerando o tempo de evolução dos sintomas e o sexo.

5.5 Ultrassonografia pós-tratamento

Setenta e três pacientes concluíram a avaliação, com realização de nova US de nervos periféricos após o término do tratamento (PQT), sendo que sua distribuição conforme a classificação de Ridley-Jopling modificada foi: 3 pacientes HI, 6 TT, 21 DT, 29 DD, 10 DV e 4 VV; totalizando 9 pacientes PB e 64 MB.

Dos pacientes que realizaram a US após o tratamento e que na avaliação pré-tratamento não tinham apresentado qualquer tipo de episódio reacional ($n=53$), 14 evoluíram com neurite, três com reação tipo 1, dois com reação tipo 2 e dois com neurite associada a reação tipo 1. Trinta e dois pacientes permaneceram sem episódios reacionais ao longo do período do estudo.

Os resultados individuais das medidas de CSA pós-tratamento de todos os nervos avaliados e a presença de alterações de ecogenicidade e Doppler de cada paciente que realizou a US após o término do tratamento podem ser observados no apêndice D.

5.5.1 Variáveis quantitativas (CSA, Δ CSA e Δ Utppt)

A tabela 10 exhibe os resultados das médias de CSA nos exames após o tratamento e a frequência de desfechos ruins de cada nervo para os grupos da classificação de Ridley-Jopling modificada. É interessante notar que nenhum paciente dos grupos HI e TT apresentou desfecho ruim nos nervos ulnar (pré-túnel e túnel) e mediano; no nervo fibular comum, observaram-se alguns pacientes TT com desfechos ruins. Já no outro polo da classificação, verificou-se alta frequência de desfechos ruins nos pacientes VV, exceto para o nervo fibular comum.

Tabela 10 - Distribuição dos valores de CSA e frequência de desfechos ruins pós-tratamento segundo a classificação de Ridley-Jopling modificada.

Nervos	CSA (mm ²)	Grupos						valor p
		HI 3 pacientes	TT 6 pacientes	DT 21 pacientes	DD 29 pacientes	DV 10 pacientes	VV 4 pacientes	
Ulnar PT	média±DP	6,2±1,9	6,4±1,2	11,7±22,6	9,5±6,9	8,6±4,3	18,6±11,3	<0,01*
	mediana	6,7	6,3	7,0	7,0	7,1	15,5	
	desfecho ruim (%)	0%	0%	15,8%	22,8%	20%	100%	
Ulnar T	média±DP	5,4±1,6	7,2±0,7	11±8,2	9,5±5,1	8,9±2,7	10,7±5,4	0,06
	mediana	5,2	7,1	8,0	8,0	8,8	10,8	
	desfecho ruim (%)	0%	0%	23,8%	21,1%	15%	50%	
Mediano	média±DP	5,2±2,0	6,4±0,6	8,2±3,8	9,1±5,1	11,2±5,1	10,2±2,7	<0,01*
	mediana	5,4	6,2	7,0	7,3	9,2	9,7	
	desfecho ruim (%)	0%	0%	14,3%	25%	45%	50%	
Fibular comum	média±DP	11,2±4,3	23±18,3	17,6±8,6	16,8±7,4	18±4,8	14±3,8	0,13
	mediana	11,1	16,9	15,7	15,0	16,7	15	
	desfecho ruim (%)	0%	25%	23,8%	19,3%	15%	0%	

Legenda: CSA: área de secção transversa ou “cross sectional area”; Ulnar PT: nervo ulnar na região pré-túnel cubital; Ulnar T: nervo ulnar no túnel cubital; DP: desvio-padrão; HI: hanseníase indeterminada; TT: tuberculoide; DT: dimorfo-tuberculoide; DD: dimorfo-dimorfa; DV: dimorfo-virchowiana; VV: virchowiana; desfecho ruim: nervos com CSA pós-tratamento acima do normal e sem redução de 30% (nervos ulnar PT, ulnar T, mediano) ou 40% (nervo fibular comum) em relação à CSA pré-tratamento; *: estatisticamente significante. Teste de Kruskal-Wallis.

Os resultados de CSA, Δ CSA e Δ Utppt dos pacientes agrupados segundo a classificação operacional estão apresentados nas tabelas 11, 12 e 13 respectivamente. As medidas de CSA pós-tratamento foram significativamente

menores do que no exame pré-tratamento nos pacientes MB nos nervos ulnar túnel direito e esquerdo, ulnar pré-túnel esquerdo e mediano esquerdo; já nos pacientes PB observamos medidas do nervo fibular comum esquerdo maiores na avaliação pós-tratamento (tabela 11). As análises dos Δ CSA e Δ Utp (tabelas 12 e 13 respectivamente) não mostraram diferenças entre os resultados dos exames pré e pós-tratamento em nenhum dos dois grupos.

Tabela 11 - Distribuição dos valores de CSA pré e pós-tratamento de acordo com a classificação operacional da OMS.

Nervos	PB (9 pacientes)		valor p	MB (64 pacientes)		valor p
	CSA pré (mm²)	CSA pós (mm²)		CSA pré (mm²)	CSA pós (mm²)	
Lado direito						
Ulnar PT						
média±DP	6,8±1,6	6,4±1,2	0,50	8,5±4,9	9,0±5,9	0,60
mediana	6,9	6,7		7,1	7,0	
Ulnar T						
média±DP	6,9±2,8	6,4±1,6	0,78	11,1±6,1	9,6±4,9	0,04*
mediana	6,0	7,0		9,0	8,7	
Mediano						
média±DP	6,1±1,6	6,0±1,8	0,77	8,9±4,9	9,2±4,7	0,98
mediana	6,3	6,5		7,3	7,4	
Fibular comum						
média±DP	10,0±5,4	14,0±5,6	0,07	17,3±8,7	17,2±7,5	0,84
mediana	9,6	14,0		14,1	14,2	
Lado esquerdo						
Ulnar PT						
média±DP	7,5±2,4	6,2±1,7	0,06	11,0±10,1	10,2±8,0	0,03*
mediana	6,1	6,5		8,0	7,0	
Ulnar T						
média±DP	6,7±1,4	6,8±1,1	0,93	12,5±14,3	10,3±7,1	0,02*
mediana	7,0	7,1		8,5	8,5	
Mediano						
média±DP	6,3±0,9	5,9±1,0	0,54	9,8±5,7	9,3±4,7	0,04*
mediana	6,4	5,9		8,0	8,0	
Fibular comum						
média±DP	17,4±18,6	24,1±21,3	<0,01*	17,8±9,7	17,2±7,2	0,30
mediana	10,6	16,8		15,0	16,0	

Legenda: CSA: área de secção transversa ou “cross sectional area”; Ulnar PT: nervo ulnar pré-túnel cubital; Ulnar T: nervo ulnar no túnel cubital; CSA pré: medidas pré-tratamento (PQT); CSA pós: medidas pós-tratamento (PQT); DP: desvio-padrão; PB: paucibacilar; MB: multibacilar; *: estatisticamente significante. Regressão linear com efeitos mistos.

Tabela 12 - Distribuição dos valores de Δ CSA pré e pós-tratamento de acordo com a classificação operacional da OMS.

Nervos	PB (9 pacientes)		valor p	MB (64 pacientes)		valor p
	Δ CSA pré (mm ²)	Δ CSA pós (mm ²)		Δ CSA pré (mm ²)	Δ CSA pós (mm ²)	
Ulnar PT						
média±DP	1,9±2,0	1,3±0,8	0,45	3,9±7,6	3,6±6,1	0,45
mediana	0,8	1,2		1,3	1,5	
Ulnar T						
média±DP	1,8±1,7	1,1±0,8	0,14	5,2±12,8	3,7±6,2	0,10
mediana	1,2	1,0		2,0	1,8	
Mediano						
média±DP	1,3±1,0	1,3±0,7	0,85	2,2±3,5	2,7±3,8	0,57
mediana	1,1	1,5		1,0	1,4	
Fibular comum						
média±DP	7,7±17,0	10,2±20,3	0,07	4,7±6,5	3,5±3,4	0,78
mediana	1,0	4,0		2,6	3,0	

Legenda: CSA: área de secção transversa ou “cross sectional area”; Δ CSA: índice diferencial de CSA; Ulnar PT: nervo ulnar pré-túnel cubital; Ulnar T: nervo ulnar no túnel cubital; DP: desvio-padrão; Δ CSA pré: medidas pré-tratamento (PQT); Δ CSA pós: medidas pós-tratamento (PQT); PB: paucibacilar; MB: multibacilar; *: estatisticamente significativa. Regressão linear com efeitos mistos.

Tabela 13 - Distribuição dos valores de Δ Utpt pré e pós-tratamento de acordo com a classificação operacional da OMS.

Nervos	PB (9 pacientes)		valor p	MB (64 pacientes)		valor p
	Δ Utpt pré (mm ²)	Δ Utpt pós (mm ²)		Δ Utpt pré (mm ²)	Δ Utpt pós (mm ²)	
Ulnar (TPT) direito						
média±DP	1,8±1,9	1,5±0,8	0,95	3,9±4,6	3,1±3,3	0,50
mediana	1,0	1,8		2,6	2,0	
Ulnar (TPT) esquerdo						
média±DP	2,0±1,9	1,2±0,9	0,15	5,0±7,4	4,4±6,1	0,16
mediana	2,0	1,3		2,6	2,0	

Legenda: Δ Utpt: índice diferencial do nervo ulnar nas regiões túnel e pré-túnel; Ulnar (TPT): nervo ulnar nas regiões do túnel e pré-túnel cubital; Δ Utpt pré: medidas pré-tratamento (PQT); Δ Utpt pós: medidas pós-tratamento (PQT); DP: desvio-padrão; PB: paucibacilar; MB: multibacilar; *: estatisticamente significativa. Regressão linear com efeitos mistos.

A avaliação da evolução das medidas de CSA dos nervos periféricos pós-tratamento, por meio da análise de seus desfechos (bom ou ruim), não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes PB e MB, apesar de ter sido observada tendência de maior frequência de desfechos ruins nos MB.

A maioria dos pacientes PB (77,8%) não apresentou desfecho ruim em nenhum dos nervos avaliados, comparado a 40,6% dos MB ($p>0,05$). A avaliação das frequências de desfechos ruins para cada um dos nervos estudados evidenciou que nenhum paciente PB apresentou desfecho ruim nos nervos ulnar (pré-túnel e túnel) e mediano. As frequências de desfechos ruins nestes nervos nos pacientes

MB foram: 22,6% e 27,9% no nervo ulnar pré-túnel (direito e esquerdo, respectivamente); 25% e 20,6% no nervo ulnar túnel; 25% e 27,4% no nervo mediano. Apesar da diferença nas frequências de desfechos ruins entre PB e MB nesses nervos, não houve significância estatística ($P>0,05$). No nervo fibular comum observamos frequências semelhantes ($p>0,05$) de desfechos ruins entre os pacientes PB (11,1% e 22,2% fibular comum direito e esquerdo, respectivamente) e MB (20,3% e 17,4%).

A análise do OR comparando os grupos PB e MB não foi possível para as CSAs dos nervos ulnar (pré-túnel e túnel) e mediano, já que nenhum paciente PB apresentou desfecho ruim nesses nervos, impedindo o cálculo da razão de chances. Nos nervos fibular comum direito e esquerdo a análise do OR não demonstrou aumento de risco entre os grupos PB e MB (fibular comum direito: OR:1,40; IC95%: 0,15-13,02. Fibular comum esquerdo: OR:0,55; IC95%: 0,09-3,38).

Os resultados das variáveis quantitativas nos exames antes e após o tratamento (PQT) comparando os pacientes com ou sem episódios reacionais podem ser observados nas tabelas 14, 15 e 16. As medidas de CSA pós-tratamento foram significativamente menores do que no exame pré-tratamento no nervo ulnar pré-túnel esquerdo nos pacientes com antecedente de reações. Nos pacientes sem história de reações, observou-se que as medidas do nervo fibular comum esquerdo foram maiores na avaliação pós-tratamento (tabela 14). A análise do Δ CSA do nervo ulnar na região do túnel cubital revelou menores valores na avaliação após o tratamento nos pacientes com história de episódios reacionais (tabela 15). Os resultados do Δ Utppt esquerdo também mostraram melhora significativa na avaliação pós-tratamento nos pacientes com antecedente de reações (tabela 16).

Tabela 14 - Distribuição dos valores de CSA pré e pós-tratamento dos pacientes sem e com reações ao longo do período do estudo.

Nervos	Sem reações (32 pacientes)		valor p	Com reações (41 pacientes)		valor p
	CSA pré (mm²)	CSA pós (mm²)		CSA pré (mm²)	CSA pós (mm²)	
Lado direito						
Ulnar PT						
média±DP	7,0±3,3	8,0±4,8	0,70	9,2±5,4	9,3±6,1	0,35
mediana	6,4	6,3		8,0	7,0	
Ulnar T						
média±DP	10,4±6,3	9,3±4,7	0,22	10,2±5,7	9,2±4,9	0,59
mediana	8,0	7,0		8,6	8,0	
Mediano						
média±DP	8,4±5,1	7,7±3,4	0,70	8,7±4,4	9,7±5,2	0,86
mediana	7,1	7,0		7,3	7,4	
Fibular comum						
média±DP	16,6±10,1	16,1±7,2	0,33	16,2±7,4	17,4±7,6	0,13
mediana	13,0	14,0		13,6	15,8	
Lado esquerdo						
Ulnar PT						
média±DP	8,3±4,9	7,5±4,0	0,09	12,5±11,8	11,4±9,2	0,02*
mediana	7,7	7,0		8,0	7,8	
Ulnar T						
média±DP	10,0±6,0	9,5±5,0	0,81	13,2±17,1	10,2±7,8	0,16
mediana	8,0	8,0		8,0	8,0	
Mediano						
média±DP	8,8±4,9	8,0±3,7	0,27	9,9±5,8	9,6±5,0	0,28
mediana	7,6	7,0		7,0	7,7	
Fibular comum						
média±DP	16,1±8,2	16,7±6,5	0,02*	19,1±12,8	19,1±12,2	0,15
mediana	14,4	16,0		14,0	16,1	

Legenda: CSA: área de secção transversa ou “cross sectional area”; Ulnar PT: nervo ulnar pré-túnel cubital; Ulnar T: nervo ulnar no túnel cubital; CSA pré: medidas pré-tratamento (PQT); CSA pós: medidas pós-tratamento (PQT); DP: desvio-padrão; Sem reações: pacientes sem nenhum tipo de episódio reacional ao longo do estudo; Com reações: pacientes que apresentaram algum episódio reacional (reação cutânea tipo 1, tipo 2 e/ou neurite); *: estatisticamente significativa. Regressão linear com efeitos mistos.

Tabela 15 - Distribuição dos valores de Δ CSA pré e pós-tratamento dos pacientes sem e com reações ao longo do período do estudo.

Nervos	Sem reações (32 pacientes)		valor p	Com reações (41 pacientes)		valor p
	Δ CSA pré (mm ²)	Δ CSA pós (mm ²)		Δ CSA pré (mm ²)	Δ CSA pós (mm ²)	
Ulnar PT						
média±DP	1,9±2,5	2,1±3,5	0,89	5,1±9,2	4,2±6,9	0,20
mediana	1,1	1,1		1,4	1,7	
Ulnar T						
média±DP	2,8±4,9	2,2±2,6	0,28	6,2±15,2	4,3±7,3	0,04*
mediana	1,4	1,2		2,0	2,0	
Mediano						
média±DP	2,1±3,1	2,0±1,9	0,63	2,1±3,5	3,0±4,5	0,72
mediana	1,0	1,6		1,0	1,0	
Fibular comum						
média±DP	5,9±8,2	4,0±4,2	0,38	4,5±8,6	4,6±9,9	0,11
mediana	3,0	2,9		2,0	3,0	

Legenda: CSA: área de secção transversa ou “cross sectional area”; Δ CSA: índice diferencial de CSA; Δ CSA pré: medidas pré-tratamento (PQT); Δ CSA pós: medidas pós-tratamento (PQT); Ulnar PT: nervo ulnar pré-túnel cubital; Ulnar T: nervo ulnar no túnel cubital; DP: desvio-padrão; Sem reações: pacientes sem nenhum tipo de episódio reacional ao longo do estudo; Com reações: pacientes que apresentaram algum episódio reacional (reação cutânea tipo 1, tipo 2 e/ou neurite); *: estatisticamente significativa. Regressão linear com efeitos mistos.

Tabela 16 - Distribuição dos valores de Δ Utpt pré e pós-tratamento dos pacientes sem e com reações ao longo do período do estudo.

Nervos	Sem reações (32 pacientes)		valor p	Com reações (41 pacientes)		valor p
	Δ Utpt pré (mm ²)	Δ Utpt pós (mm ²)		Δ Utpt pré (mm ²)	Δ Utpt pós (mm ²)	
Ulnar (TPT) direito						
média±DP	4,2±5,8	3,2±3,4	0,83	3,2±2,9	2,7±3,0	0,91
mediana	3,0	2,0		2,0	1,9	
Ulnar (TPT) esquerdo						
média±DP	4,0±5,1	3,3±3,6	0,51	5,1±8,2	4,5±7,1	0,03*
mediana	2,0	2,0		2,5	2,0	

Legenda: Δ Utpt: índice diferencial do nervo ulnar nas regiões túnel e pré-túnel; Ulnar (TPT): nervo ulnar nas regiões do túnel e pré-túnel cubital; Δ Utpt pré: medidas pré-tratamento (PQT); Δ Utpt pós: medidas pós-tratamento (PQT); DP: desvio-padrão; sem reações: pacientes sem nenhum tipo de episódio reacional ao longo do estudo; com reações: pacientes que apresentaram algum episódio reacional (reação cutânea tipo 1, tipo 2 e/ou neurite); *: estatisticamente significativa. Regressão linear com efeitos mistos.

A associação entre os desfechos de CSA e o antecedente de episódios reacionais também foi testada. Os desfechos ruins foram mais comuns nos pacientes com reações, sendo que a maioria (59,4%) dos pacientes sem reações (reações cutâneas tipo 1, tipo 2 e/ou neurite) não apresentou desfecho ruim em nenhum dos nervos avaliados, comparados a 34,1% dos pacientes com reações ($p < 0,05$). A análise dos desfechos de cada nervo individualmente revelou associação entre a presença de reações cutâneas (tipo 1 e/ou tipo 2) e desfecho

ruim de CSA apenas nos nervos ulnar pré-túnel esquerdo e mediano direito ($p < 0,05$). Não foi observada associação entre a presença de neurite detectada clinicamente e o desfecho de CSA dos nervos estudados. Quando os pacientes com qualquer tipo de episódio reacional ao longo de sua evolução (reações cutâneas tipo 1, tipo 2 e/ou neurite) foram agrupados, observamos associação significativa apenas entre desfecho ruim de CSA no nervo mediano direito e o antecedente de episódios reacionais.

Os resultados do OR considerando os grupos com reações ou sem nenhuma reação durante período do estudo estão apresentados na tabela 17. Essa análise demonstrou OR ajustado de 4,67 para desfecho ruim da CSA do nervo mediano direito em pacientes com antecedente de episódio reacional comparados com aqueles sem episódios reacionais prévios. Para as demais análises, não observamos aumento significativo do risco de desfechos ruins.

Tabela 17 - Frequência de desfechos bons e ruins de CSA e Odds Ratio comparando os grupos sem e com episódios reacionais ao longo do período do estudo.

Desfecho	Episódios Reacionais			OR	IC95%	valor p	
	Não (32 pacientes) n (%)	Sim (41 pacientes) n (%)	Total n				
Ulnar PT direito							
Bom	26 (81,3%)	31 (80,5%)	57	0,90	0,26-3,10	0,87	
Ruim	6 (18,7%)	8 (19,5%)	14				
Ulnar PT esquerdo							
Bom	26 (83,9%)	27 (69,2%)	53	2,09	0,63-7,00	0,23	
Ruim	5 (16,1%)	12 (30,8%)	17				
Ulnar T direito							
Bom	24 (75%)	33 (80,5%)	57	0,60	0,19-1,91	0,38	
Ruim	8 (25%)	8 (19,5%)	16				
Ulnar T esquerdo							
Bom	24 (77,4%)	35 (87,5%)	59	0,54	0,16-1,89	0,34	
Ruim	7 (22,6%)	5 (12,5%)	12				
Mediano direito							
Bom	29 (90,6%)	27 (67,5%)	56	4,67	1,17-18,64	0,03*	
Ruim	3 (9,4%)	13 (32,5%)	16				
Mediano esquerdo							
Bom	25 (83,3%)	28 (71,8%)	53	1,50	0,47-4,80	0,50	
Ruim	5 (16,7%)	11 (28,2%)	16				
Fibular comum direito							
Bom	27 (84,4%)	32 (78%)	59	1,24	0,35-4,47	0,74	
Ruim	5 (15,6%)	9 (22%)	14				
Fibular comum esquerdo							
Bom	27 (84,4%)	32 (80%)	59	1,29	0,35-4,76	0,70	
Ruim	5 (15,6%)	8 (20%)	13				

Legenda: Ulnar PT: nervo ulnar pré-túnel cubital; Ulnar T: nervo ulnar no túnel cubital; desfecho ruim: nervos com CSA pós-tratamento acima do normal e sem redução de 30% (nervos ulnar PT, ulnar T, mediano) ou 40% (nervo fibular comum) em relação à CSA pré-tratamento; OR: Odds Ratio; IC95%: intervalo de confiança 95% do Odds Ratio; n: número de pacientes; *: estatisticamente significativa. Regressão logística ajustada.

Em relação ao tempo de evolução (recente, moderado e tardio), verificou-se sua associação ($p < 0,05$) apenas com desfecho ruim de CSA no nervo fibular comum direito, revelando maior frequência de desfechos ruins neste nervo nos pacientes com longa evolução de sintomas (mais de 5 anos). No entanto, as análises por regressão logística e linear (com controle dos fatores confundidores) não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Na avaliação longitudinal não foram observadas diferenças significantes nos testes estatísticos realizados comparando os sexos masculino e feminino para nenhuma das variáveis quantitativas.

5.5.2 Variáveis qualitativas (ecogenicidade e Doppler)

As tabelas 18 e 19 exibem as frequências de alterações nas variáveis qualitativas (ecogenicidade e Doppler) nos tempos pré e pós-tratamento. Para a variável ecogenicidade, observou-se diferença estatisticamente significativa entre as avaliações antes e após o tratamento, com maior frequência de alterações de ecogenicidade após o tratamento (tabela 18). É possível notar que apenas 2 pacientes que apresentavam alterações de ecogenicidade no exame pré-tratamento evoluíram com melhora após o tratamento.

Encontramos menor frequência de presença do sinal Doppler no exame pós-tratamento, porém não houve significância estatística (tabela 19). Quando avaliada a evolução dos pacientes individualmente, foi observado que 13 dos 14 pacientes com sinal Doppler positivo na avaliação pré-tratamento apresentaram melhora na avaliação após o tratamento, com ausência de detecção do sinal Doppler. Em contrapartida, dos 6 pacientes que apresentaram presença de Doppler na avaliação pós-tratamento, 5 evoluíram com essa alteração durante a PQT.

Tabela 18 - Frequência de alterações da ecogenicidade nos exames pré e pós-tratamento.

Ecogenicidade pré-tratamento	Ecogenicidade pós-tratamento		
	Alterada n (%)	Normal n (%)	Total
Alterada n (%)	29 (39,7%)	2 (2,7%)	31 (42,5%)
Normal n (%)	11 (15,1%)	31 (42,5%)	42 (57,5%)
Total	40 (54,8%)	33 (45,2%)	73 (100%)
Valor p	0,01*		

Legenda: n: número de pacientes; *: estatisticamente significativa. Teste de McNemar.

Tabela 19 - Frequência de detecção do sinal Doppler nos exames pré e pós-tratamento.

Doppler pré-tratamento	Doppler pós-tratamento		
	Positivo n (%)	Normal n (%)	Total
Positivo n (%)	1 (1,4%)	13 (17,8%)	14 (19,2%)
Normal n (%)	5 (6,9%)	54 (74%)	59 (80,9%)
Total	6 (8,3%)	67 (91,8%)	73 (100%)
Valor p	0,06		

Legenda: n: número de pacientes. Teste de McNemar.

Os resultados dos desfechos de ecogenicidade e Doppler para cada uma das 6 formas clínicas estão apresentados na tabela 20. Apesar da diferença entre os grupos não ter alcançado significância estatística, os resultados de ecogenicidade revelaram tendência de maior frequência de desfechos ruins nos VV: nenhum paciente HI e apenas 33,3% dos pacientes TT apresentaram desfecho ruim de ecogenicidade, enquanto 75% dos pacientes VV tiveram alterações de ecogenicidade ao final do tratamento. Em relação à variável Doppler, também não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de desfechos ruins. No entanto, apenas 6 pacientes apresentaram sinal Doppler positivo no exame pós-tratamento: 1 paciente DT e 5 pacientes DD.

Tabela 20 - Frequência de desfechos bons e ruins de ecogenicidade e Doppler segundo a classificação de Ridley-Jopling modificada.

Variável	Desfecho	Grupos						valor p
		HI 3 pacientes	TT 6 pacientes	DT 21 pacientes	DD 29 pacientes	DV 10 pacientes	VV 4 pacientes	
Ecogenicidade	Bom n (%)	3 (100%)	4 (66,6%)	6 (28,6%)	14 (48,3%)	5 (50%)	1 (25%)	0,16
	Ruim n (%)	0 (0%)	2 (33,3%)	15 (71,4%)	15 (51,7%)	5 (50%)	3 (75%)	
Doppler	Bom n (%)	3 (100%)	6 (100%)	20 (95,2%)	24 (82,8%)	10 (100%)	4 (100%)	0,36
	Ruim n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,8%)	5 (17,2%)	0 (0%)	0 (0%)	

Legenda: n: número de pacientes; HI: hanseníase indeterminada; TT: tuberculoide; DT: dimorfo-tuberculoide; DD: dimorfo-dimorfa; DV: dimorfo-virchowiana; VV: virchowiana; desfecho bom: US pós-tratamento com ecogenicidade normal ou ausência do sinal Doppler em todos os nervos avaliados; desfecho ruim: US pós-tratamento com alterações de ecogenicidade ou presença de sinal Doppler em pelo menos um dos nervos avaliados. Teste de Qui quadrado.

A comparação entre os grupos da classificação operacional evidenciou ainda mais as diferenças. Detectamos que 22,2% dos pacientes PB tiveram desfecho ruim de ecogenicidade comparados com 59,4% dos MB ($p=0,04$). A frequência de desfecho ruim de Doppler também foi maior nos MB (9,4% nos pacientes MB e nenhum paciente PB), apesar de não ter sido observada diferença estatisticamente significativa.

O OR para desfecho ruim de ecogenicidade foi de 4,42 (IC95%: 0,81-24,24; $p=0,09$) para pacientes MB em relação aos PB. A análise do OR comparando os grupos PB e MB não foi possível para a variável Doppler, já que nenhum paciente PB apresentou presença do sinal Doppler no exame após o tratamento, impedindo o cálculo da razão de chances.

A comparação entre os grupos com ou sem antecedente de episódios reacionais (reações cutâneas tipo 1, tipo 2 e/ou neurite detectada pelo exame clínico) revelou maior frequência de desfechos ruins de ecogenicidade e Doppler nos pacientes com antecedente de reações, no entanto não foram observadas diferenças estatisticamente significantes. Os resultados do OR para esses grupos estão apresentados na tabela 21.

Tabela 21 - Frequência de desfechos bons e ruins de ecogenicidade e Doppler e Odds Ratio comparando os grupos sem e com episódios reacionais ao longo do período do estudo.

Variável	Desfecho	Episódios Reacionais		Total n	OR	IC 95%	valor p
		Não (32 pacientes) n (%)	Sim (41 pacientes) n (%)				
Ecogenicidade	Bom	17 (53,1%)	16 (39%)	33	1,78	0,67-4,71	0,25
	Ruim	15 (46,9%)	25 (61%)	40			
Doppler	Bom	30 (93,8%)	37 (90,2%)	67	3,30	0,32-33,71	0,31
	Ruim	2 (6,2%)	4 (9,8%)	6			

Legenda: desfecho bom: US pós-tratamento com ecogenicidade normal ou ausência do sinal Doppler em todos os nervos avaliados; desfecho ruim: US pós-tratamento com alterações de ecogenicidade ou presença de sinal Doppler em pelo menos um dos nervos avaliados; n: número de pacientes; OR: Odds Ratio; IC95%: intervalo de confiança 95% do Odds Ratio; *: estatisticamente significativa. Regressão logística ajustada.

As análises de associação e de risco (Odds Ratio) para os desfechos das variáveis ecogenicidade e Doppler considerando o tempo de evolução (recente,

moderado e tardio) e o sexo do paciente não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

6 DISCUSSÃO

A importância da US como ferramenta diagnóstica em neuropatias periféricas tem crescido recentemente. A palpação de nervos é subjetiva e requer experiência (VAN BRAKEL et al., 2007). Mesmo entre profissionais treinados nesta técnica, a confiabilidade é insatisfatória, com baixa concordância entre os pares (CHEN et al., 2006), sendo que para o nervo ulnar a concordância variou entre 0,36 e 0,52 e para o nervo poplíteo foi de apenas 0,02 a 0,29. Em um estudo que comparou o exame clínico de nervos periféricos com a US em 20 pacientes com hanseníase e 30 voluntários saudáveis, Jain e colaboradores (2009) concluíram que o exame clínico é subjetivo e tem baixa acurácia, enquanto a US fornece dados objetivos da dimensão do acometimento neurológico e pode identificar maior extensão de envolvimento. Os resultados da análise de confiabilidade inter-examinador (ICC) de nosso trabalho mostraram que a US é uma técnica de alta reprodutibilidade, com valores de ICC acima de 0,84 para todos os nervos avaliados exceto para o nervo fibular comum, para o qual o ICC foi de 0,77, ainda assim considerado um valor alto.

Além da avaliação por imagem, sabemos que exames eletrofisiológicos trazem informações essenciais para o diagnóstico e seguimento da neuropatia hanseníca. No entanto, um estudo prévio que avaliou o nervo ulnar de 21 pacientes com hanseníase e 20 indivíduos saudáveis através de exames de US e ENMG, demonstrou que em pacientes com hanseníase é possível encontrarmos anormalidades ultrassonográficas de nervos periféricos com achados neurofisiológicos normais (ELIAS et al., 2009), implicando que anormalidades estruturais e anatômicas podem estar presentes em nervos com funções preservadas. Além disso, os autores identificaram pacientes com alterações funcionais na ENMG e aspectos ultrassonográficos de nervos periféricos normais.

Bathala et al. (2012) realizaram um estudo semelhante, que comparou os achados ultrassonográficos e eletrofisiológicos do nervo ulnar de 21 pacientes com hanseníase e 22 indivíduos controle. Os autores identificaram alguns pacientes com espessamento importante do nervo ulnar na US sem alterações significativas das velocidades de condução motora ao exame eletrofisiológico e nem alterações no exame clínico e concluíram que a US pode detectar danos neurológicos subclínicos. Adicionalmente, a US é um método que não necessita de qualquer processo de

intervenção no paciente e sua realização é indolor, além de ser um exame que não utiliza radiação ionizante. Dessa forma, o conceito de que a US e a ENMG tem papéis complementares na investigação de neuropatias periféricas tem sido defendido por diversos autores recentemente (BATHALA et al., 2012; ELIAS et al., 2009; GOEDEE et al., 2013; JAIN et al., 2013; POLAT EKINCI et al., 2015; SLIM; FABER; MAAS, 2009).

Neste trabalho, os pacientes foram submetidos à US de nervos periféricos no momento do diagnóstico de hanseníase (pré-tratamento) e também após o término da PQT (pós-tratamento). Assim, pudemos observar as características ultrassonográficas associadas ao diagnóstico da neuropatia hansênica bem como suas alterações decorrentes do tratamento instituído e/ou episódios reacionais, além de avaliar a interferência de fatores como o sexo, classificação clínica e tempo de evolução.

A amostra de pacientes incluídos no estudo foi composta em sua maioria por pacientes MB, principalmente dimorfos. Apenas 14 pacientes PB (HI=3; TT=11) realizaram a avaliação pré-tratamento; desses, apenas 9 completaram a avaliação pós-tratamento (HI=3; TT=6). Considerando que o estudo foi realizado em hospital terciário que é centro de referência para o atendimento de pacientes com hanseníase, a distribuição dos pacientes com predomínio de MB não é surpreendente. Esse fato possivelmente gerou efeitos nos resultados, já que a amostra de pacientes PB pode ter sido muito pequena para evidenciar diferenças estatisticamente significantes em relação aos MB. Outra consideração a ser feita é que os pacientes DT podem ser considerados PB ou MB dependendo de suas características clínicas e de exames complementares. Neste estudo classificamos os pacientes DT como MB, já que todos apresentavam mais de 5 lesões cutâneas, dois ou mais troncos nervosos acometidos e/ou baciloscopias positivas. Acreditamos que, apesar dessa decisão ter gerado uma distribuição desigual de indivíduos entre os grupos PB e MB, ela reflete melhor a prática clínica e pode ter tornado mais evidentes as diferenças entre os grupos.

Além disso, ressaltamos que os maiores estudos já realizados na investigação das características clínicas e eletrofisiológicas da neuropatia hansênica (CAPADIA et al., 2010; VAN BRAKEL et al., 2005; VAN BRAKEL et al., 2008; LOCKWOOD et al., 2011) incluíram apenas pacientes MB. Portanto, apesar do número reduzido de pacientes PB na classificação adotada neste estudo,

consideramos que nossos resultados poderão contribuir para o entendimento das alterações anatômicas de nervos periféricos nos diferentes grupos da classificação da hanseníase.

6.1 Ultrassonografia pré-tratamento

Na avaliação pré-tratamento, observamos que o acometimento de troncos nervosos periféricos é comum em todas as formas de hanseníase. Considerando que alterações em pelo menos uma das medidas ultrassonográficas avaliadas (CSA, Δ CSA e Δ Utpt) refletem neuropatia, detectamos frequências similares de neuropatia entre os pacientes PB e MB. Mesmo entre os pacientes PB, 50% apresentaram espessamento de pelo menos 1 nervo e 57,1% apresentaram assimetria avaliada pelo Δ CSA.

De todos os estudos investigando a neuropatia por meio da US em pacientes com hanseníase, apenas dois foram realizados em pacientes virgens de tratamento (ELIAS, et al., 2009; FRADE, et al., 2013) e nenhum deles avaliou as diferenças entre os pacientes PB e MB. Frade et al. (2012) não reportaram as frequências de medidas alteradas, apenas as médias e desvios padrão de CSA, Δ CSA e Δ Utpt. Já Elias e colaboradores (2009) avaliaram apenas o nervo ulnar de 21 pacientes, sendo que a frequência de alterações detectadas pela US foi ainda mais alta do que a observada em nosso estudo: os autores detectaram espessamento focal em 90,5% dos pacientes; apenas 9,5% dos pacientes avaliados não apresentava nenhuma alteração ultrassonográfica do nervo ulnar. No entanto, Elias et al. (2009) encontraram sinais clínicos e/ou eletrofisiológicos de neuropatia do nervo ulnar em todos os pacientes estudados, o que pode ter resultado em frequências mais altas de anormalidades detectadas pela US.

No presente estudo, todos os pacientes, com ou sem evidências de neuropatia, foram submetidos ao protocolo de avaliação dos nervos bilateralmente, incluindo nervos dos membros superiores e inferiores. Assim, nossos resultados podem permitir algumas considerações epidemiológicas quanto a frequência e distribuição das alterações de nervos periféricos detectadas pela US. Nossos dados indicam que o acometimento de troncos nervosos periféricos detectado pela US é

frequente em pacientes com hanseníase independente de sua classificação e reforçam a importância do exame neurológico rigoroso mesmo em pacientes com hanseníase PB.

Analisando as alterações em cada nervo individualmente, observamos que o nervo ulnar foi o mais comumente acometido em pacientes MB, tanto em relação às medidas de espessamento quanto de assimetria. As alterações deste nervo foram especialmente frequentes e intensas em pacientes VV, sendo que mais de 80% desses pacientes apresentaram espessamento na região do túnel cubital, 62,5% apresentaram assimetria (Δ CSA) em relação ao nervo contralateral e 75% apresentaram espessamento focal e não uniforme deste nervo, quantificado pelo Δ Utpt.

Os resultados do estudo INFIR (VAN BRAKEL et al., 2005), que incluiu 303 pacientes MB avaliados clinicamente através de palpação para a detecção de espessamento de nervos periféricos mostraram a mesma tendência: o nervo mais comumente acometido em pacientes MB é o ulnar. No entanto, a frequência de espessamento do nervo ulnar detectada pela palpação foi muito maior no estudo INFIR (61,1% no lado direito e 61,4% no lado esquerdo) do que a frequência de espessamento detectada pela US em pacientes MB no nosso estudo (22,6% na região pré-túnel e 35,9% na região do túnel cubital, independente do lado). Para os demais nervos estudados também observamos diferenças importantes entre as frequências de espessamento. Como mostra a tabela 6, 21,8% dos pacientes MB apresentaram aumento de CSA do nervo fibular comum, contrastando com frequências entre 43,2% e 47,5% de espessamento observadas no estudo INFIR; indicando que a frequência de espessamento no nervo fibular comum também pode ter sido superestimada pela palpação. Os achados referentes ao nervo mediano, que sabidamente é um nervo de difícil palpação devido às suas características anatômicas, denotaram tendência oposta na comparação entre os dois estudos, com frequências de alterações a palpação menores do que as detectadas pela US: no estudo INFIR, observou-se espessamento em apenas 10,4% a 14,5% dos pacientes, enquanto no presente estudo 25% dos pacientes MB apresentaram espessamento neste nervo. Apesar das diferenças metodológicas entre os dois estudos limitando a comparação dos resultados, as diferenças nas frequências de espessamento podem reforçar as ideias de que, dependendo das características anatômicas do nervo examinado pela palpação, o espessamento pode ser super ou subestimado e que a

US é capaz de fornecer dados mais precisos na avaliação do espessamento de nervos periféricos (CHEN et al, 2006; JAIN et al., 2009).

Nos pacientes PB, observamos que o nervo mais comumente acometido é o fibular comum. Encontramos, para este nervo, as maiores frequências de espessamento (17,9%) e de assimetria (21,4%) entre os pacientes PB. Esse achado coincide com observações clínicas de longa data (BECHELLI, 1938; BECHELLI; ROTBERG, 1956). Esses autores descreveram que o nervo fibular comum é frequentemente acometido nos pacientes com hanseníase, especialmente nas formas precoces e paucibacilares. Quando comparamos os resultados apenas dos pacientes das formas polares da classificação de Ridley-Jopling modificada (TT e VV), essa observação se torna ainda mais evidente, já que as frequências de alterações do nervo fibular comum foram discretamente maiores nos TT do que nos VV.

A avaliação dos resultados do nervo mediano traz informações valiosas que podem auxiliar no diagnóstico diferencial com a síndrome do túnel do carpo. Entre os PB, nenhum paciente apresentou alterações (nem de espessamento nem de assimetria) no nervo mediano (APÊNDICE C). Como apenas 14 pacientes PB foram incluídos no estudo, não podemos afirmar que esse nervo não poderia eventualmente apresentar alterações nos PB. Já no grupo MB, observamos que todos os pacientes que apresentavam alterações no nervo mediano também apresentavam alterações em pelo menos mais um nervo (APÊNDICE C). Dessa forma, podemos inferir que nos casos de alterações ultrassonográficas apenas do nervo mediano, a possibilidade de outros diagnósticos além da hanseníase deverá ser investigada.

Além disso, foi descrito que nos pacientes com síndrome do túnel do carpo o espessamento do nervo mediano ocorre na região interna ao túnel, sendo que proximalmente ao túnel os valores de CSA são normais. Klauser e colaboradores reportaram em dois estudos com pacientes com síndrome do túnel do carpo (2009, 2011) que as medidas de CSA do nervo mediano são consideravelmente maiores na região do túnel do que na sua porção proximal; os autores ainda descreveram que o cálculo da diferença entre essas duas medidas aumenta a acurácia no diagnóstico. Não existem estudos específicos comparando as medidas do nervo mediano dentro e proximalmente ao túnel do carpo em pacientes com hanseníase; no entanto, já está descrito que os nervos destes pacientes, quando avaliados por US, apresentam

espessamento nas porções proximais aos túneis osteofibrosos, que pode permanecer por grande extensão do nervo (BATHALA et al., 2012; MARTINOLI et al., 2000; JAIN et al., 2009; JAIN et al., 2013). Dessa forma, o exame de US do nervo mediano, quando realizado nas porções do túnel do carpo e proximalmente pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre essas duas doenças.

Os resultados das medidas de assimetria nos pacientes antes do início do tratamento foram inesperados. A experiência clínica e estudos prévios indicam que os pacientes PB (especialmente os TT) apresentam espessamento assimétrico de troncos nervosos, enquanto os MB, tendendo ao polo VV, apresentam acometimento difuso e simétrico (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004; LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012; OOI; SRINIVASAN, 2004; WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008). Nossos resultados da avaliação por US mostraram que essa impressão, baseada em estudos clínicos de palpação de nervos, pode estar incompleta.

Frade e colaboradores (2013), comparando os achados ultrassonográficos de 77 pacientes com hanseníase com 49 voluntários saudáveis, demonstraram que as medidas de assimetria de nervos periféricos (Δ CSA e Δ Utp) têm altas sensibilidade e especificidade na diferenciação entre nervos de indivíduos saudáveis e nervos de pacientes com hanseníase; concluindo que tais medidas são um avanço metodológico importante na avaliação do acometimento de troncos nervosos na hanseníase, pois fornecem avaliação objetiva da assimetria, permitindo comparações mais precisas (FRADE et al., 2013). Nossos resultados mostraram que não houve diferenças significantes entre os resultados de Δ CSA de nenhum nervo entre os pacientes PB e MB (tabela 6); mais ainda, indicaram uma tendência de maior assimetria nos MB. Apesar de não ter sido alcançada significância estatística, observamos maiores médias de Δ CSA nos nervos ulnar (pré-túnel e túnel) e mediano nos pacientes MB e as maiores porcentagens de alterações destas medidas foram observadas nos DV e VV em todos os nervos avaliados.

Para realçar as diferenças entre os grupos, foi proposta a análise apenas dos pacientes tuberculóides (n=11) e virchowianos (n=8), como pode ser observado na tabela 7. Essa análise confirmou os mesmos achados da avaliação entre os grupos da classificação operacional: mesmo comparando apenas os pacientes dos grupos polares, não houve diferenças significantes entre as médias de Δ CSA dos TT e VV. Além disso, as médias de Δ CSA e porcentagem de medidas alteradas foram maiores nos pacientes VV (sem significância estatística) para os nervos dos

membros superiores. Adicionalmente, os valores do ΔU_{pt} mostraram mais claramente a maior assimetria nos MB, já que observamos diferenças estatisticamente significantes entre PB e MB, que se tornaram mais evidentes na avaliação apenas dos pacientes dos grupos polares. Já os achados relativos ao nervo fibular comum apontaram para tendência contrária, com maiores valores de ΔCSA nos PB (especialmente nos TT) apesar de não ter sido observada diferença estatisticamente significativa. Assim, podemos concluir que a assimetria do espessamento de nervos periféricos é uma característica dos pacientes com hanseníase, independente de sua classificação, e que há uma tendência discreta de maior assimetria entre os pacientes MB.

Os resultados dos pacientes com hanseníase indeterminada correspondem aos conhecimentos clínicos sobre esta forma inicial da doença. Nenhum paciente deste grupo apresentou espessamento, assimetria ou alterações de ecogenicidade e Doppler. Apesar de apenas 3 pacientes com HI terem sido incluídos neste trabalho, não temos conhecimento de nenhum estudo que tenha investigado o acometimento neurológico detectado por US nesse grupo de pacientes. Portanto, no presente estudo não observamos evidências de acometimento ultrassonográfico de troncos nervosos em pacientes com HI, reforçando o conceito de acometimento apenas de ramos nervosos intradérmicos nesses pacientes (SAMPAIO; RIVITTI, 2007; LOCKWOOD, 2010; GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004).

Além das medidas quantitativas de espessamento e assimetria, também procuramos investigar se haveria diferenças entre os grupos quanto às alterações qualitativas (alterações da ecogenicidade e/ou presença do sinal Doppler). Foram consideradas como alterações de ecogenicidade a presença de hipoecogenicidade difusa ou focal, focos hiperecoicos e/ou alterações do padrão fascicular habitual com heterogeneidade, conforme critérios previamente estabelecidos. Observamos maiores frequências de alterações de ecogenicidade entre os pacientes MB (45,4%), porém sem diferenças estatisticamente significantes em relação aos PB (28,6%). Considerando a classificação de Ridley-Jopling modificada, a maior frequência de alterações foi observada nos pacientes VV (75%). Já os pacientes TT apresentaram frequências de alterações de ecogenicidade semelhantes às dos pacientes dimorfos (variando entre 32,4% e 54,8%). A mesma tendência foi observada em relação à presença do sinal Doppler endoneural: apesar da maior frequência de alterações

nos MB (MB: 22,1%; PB: 9,1%), não observamos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Como já discutido previamente, apenas dois estudos investigaram as alterações ultrassonográficas de nervos periféricos antes do início do tratamento da hanseníase, e nenhum dos dois estudos reportou a frequência de detecção do sinal Doppler intraneural ou perineural (ELIAS, et al., 2009; FRADE et al., 2013). No trabalho de Elias et al., apenas o nervo ulnar foi investigado e a frequência de alterações de ecogenicidade observada pelos autores foi de 81%, bastante superior à observada em nosso estudo. No entanto, pode-se fazer a mesma ressalva que foi feita para as frequências de espessamento: naquele estudo todos os pacientes examinados tinham evidências de neuropatia do nervo ulnar, o que pode ter resultado em maiores frequências de alterações ultrassonográficas. O outro trabalho realizado em pacientes virgens de tratamento (FRADE et al., 2013) enfocou apenas alterações nas medidas dos nervos periféricos (CSA, Δ CSA, Δ Utppt), sem reportar as alterações qualitativas de ecogenicidade e Doppler.

Os demais trabalhos que estudaram as alterações ultrassonográficas de nervos periféricos em pacientes com hanseníase (BATHALA et al., 2012; MARTINOLI et al., 2000; JAIN et al., 2009; VISSER et al., 2013) incluíram pacientes virgens de tratamento, pacientes em vigência do tratamento e mesmo pacientes que já tinham terminado o tratamento havia muitos anos (até 51 anos de evolução). Dessa forma os resultados desses estudos podem apresentar vieses e os próprios autores indicaram que as alterações de ecogenicidade podem refletir danos crônicos e a longo prazo em nervos periféricos (JAIN et al., 2009; MARTINOLI et al., 2000).

Os episódios reacionais, especialmente nos casos em que ocorre acometimento agudo de nervos periféricos caracterizando a neurite, podem agravar o dano neurológico e levar a incapacidades físicas relevantes e estigmatizantes. Logo, é necessário o tratamento imediato com corticosteroides associados ou não a outras drogas. Anteriormente, foi investigada a influência das reações hansênicas nos achados de imagem de nervos periféricos. Martinoli e colaboradores (2000) estudaram os achados de US e RM em 23 pacientes com hanseníase em diferentes estágios de tratamento e concluíram que o grupo de pacientes com episódios reacionais prévios ou ativos no momento da avaliação apresentava maior espessamento dos troncos nervosos, maiores frequências de alterações de ecogenicidade e padrão fascicular, além de presença do sinal Doppler endoneural

em nervos de pacientes com reações ativas. Os pesquisadores também identificaram dois pacientes que apresentavam presença de sinal Doppler e não tinham evidências clínicas de reações no momento do exame de US; esses pacientes evoluíram com reações clinicamente manifestas dentro de 2 meses. Os autores concluíram que a presença do Doppler endoneural pode ser um marcador de reações hansênicas e pode auxiliar na detecção precoce destas, podendo estar presente mesmo antes das manifestações clínicas poderem ser detectadas. Martinoli e colaboradores realizaram seguimento dos pacientes após o tratamento antirreacional e verificaram que a US consegue detectar redução da vascularização quando há resposta adequada ao tratamento, podendo fornecer dados objetivos para guiar decisões racionais para retirada do corticoide.

Corroborando esses achados, Jain et al. (2009) observaram a presença do sinal Doppler em 26% dos nervos avaliados, sendo que todos os nervos com alterações Doppler eram de pacientes com reações hansênicas (tipo 1 ou tipo 2). Além disso, os autores identificaram que o sinal Doppler pôde ser observado mesmo em nervos distantes do local de acometimento cutâneo.

Apesar de todos os pacientes incluídos em nosso estudo terem realizado a US antes do início do tratamento específico (PQT), a maioria dos pacientes que apresentavam reações hansênicas já estava em tratamento antirreacional (corticoides e/ou talidomida) no momento da realização do exame, já que o atraso no tratamento das reações pode trazer consequências irreversíveis e em diversas ocasiões a US só seria realizada dias após a detecção clínica do episódio reacional. Assim, o espessamento, edema e aumento da vascularização (Doppler) dos troncos nervosos de pacientes com reações podem ter sido amenizados pelo tratamento antirreacional precoce. Mesmo assim, observamos diferenças significativas entre os grupos. Tanto na análise da presença de espessamento e assimetria de pelo menos um dos nervos avaliados (tabela 4), quanto na análise de cada nervo individualmente (tabela 8), observamos maiores porcentagens de medidas alteradas entre os pacientes com reações. Além disso, observamos maiores valores médios de CSA, Δ CSA e Δ Utpt para quase todos os nervos avaliados nos pacientes com reações prévias. Esses resultados estão em consonância com resultados de estudos clínicos e eletrofisiológicos, que indicam acometimento mais extenso e grave de nervos periféricos em pacientes com episódios reacionais (CAPADIA et al., 2010; MARTINOLI et al., 2000; VAN BRAKEL et al., 2005; VAN BRAKEL et al., 2008).

No entanto, apesar de a frequência de alterações ter sido maior nos pacientes com reações prévias, observamos altas porcentagens de medidas alteradas mesmo entre os pacientes sem reações (chegando a 54,8%); esse resultado indica que o acometimento neurológico na hanseníase pode ocorrer independente de episódios reacionais e as reações aumentam a magnitude do dano neural. Avaliando estes resultados em conjunto com os já apresentados para os grupos da classificação da hanseníase, podemos concluir que a infecção crônica pelo *M. leprae* e sua capacidade de gerar inflamação e fibrose do nervo, além do processo inflamatório deflagrado pelo bacilo e intensificado nos episódios reacionais, ambos contribuem para o espessamento e assimetria dos nervos periféricos.

Na avaliação das alterações qualitativas dos grupos de pacientes sem nenhum episódio reacional e com reações, observamos frequências semelhantes de alterações da ecogenicidade e frequência significativamente maior de pacientes com sinal Doppler positivo no segundo grupo. Na análise dos resultados das US pré-tratamento deste estudo foi optado por agrupar todos os pacientes com algum tipo de reação (seja reação cutânea tipo 1 ou tipo 2, seja neurite aguda), já que foi documentado por Jain e colaboradores (2009) que a presença de reações cutâneas pode gerar espessamento e presença do sinal Doppler mesmo em troncos nervosos distantes dos locais de acometimento cutâneo. Foi observada maior frequência de sinal Doppler ($p < 0,05$) em pacientes com episódios reacionais, reforçando as conclusões de estudos prévios que relatam que este pode ser um marcador de neurite aguda associada a reações hansênicas (JAIN et al., 2009; MARTINOLI et al., 2000), além de que a manutenção da presença do sinal Doppler apesar do tratamento antiinflamatório pode indicar continuidade da atividade da doença e poderia influenciar no prognóstico desses pacientes (MARTINOLI et al., 2000).

Além da classificação e do antecedente de reações, foi relatado no estudo de Martinoli et al. (2000) que o tempo de evolução da doença pode influenciar nos achados de imagem, sendo que os pacientes com maior tempo de evolução da doença apresentaram maiores frequências de alterações fasciculares e de ecogenicidade, sem aumentos tão evidentes das áreas dos nervos. Assim, também realizamos a análise de associação dos resultados de CSA, Δ CSA, Δ Utp, ecogenicidade e Doppler com o tempo de evolução. Não observamos diferenças significativas nos resultados das variáveis quantitativas e qualitativas entre os diferentes tempos de evolução, contrariando os achados de Martinoli. No entanto,

ressaltamos que no nosso estudo o tempo de evolução foi considerado longo em pacientes com sintomas há mais de 5 anos, enquanto que no estudo de Martinoli o grupo com longa evolução da doença apresentava média de 40 anos de evolução. Além disso, em nosso estudo todos os pacientes foram examinados antes do início do tratamento e no estudo de Martinoli os pacientes realizaram US em diferentes estágios do tratamento; portanto, os achados de maior frequência de alterações de ecogenicidade nos pacientes com longo tempo de evolução naquele estudo poderiam eventualmente estar associados a outros fatores confundidores relacionados ao tratamento e/ou evolução dos pacientes. Nossos dados possivelmente refletem mais precisamente os achados ultrassonográficos, já que nossa amostra de pacientes foi mais homogênea no que diz respeito ao status do tratamento.

Neste estudo foi incluído um grande número de pacientes com hanseníase, sistematicamente investigados por meio de US antes do início da PQT, o que permitiu a investigação de padrões de acometimento de troncos nervosos periféricos considerando as características clínicas desses pacientes. A presença do espessamento de nervos periféricos é um dos três critérios propostos pela OMS para definição de caso de hanseníase (WHO, 1998); adicionalmente sabe-se que a US pode identificar um maior número de nervos alterados e maior extensão de alterações do que o exame clínico (JAIN et al., 2009). Os resultados apresentados dão suporte à ideia da hanseníase como uma doença neurológica (LEPROSY AS [...], 2009; LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012; VAN BRAKEL et al., 2007; WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008) e reforçam a importância de um exame neurológico detalhado de todos os pacientes, independente de suas classificações clínicas e da presença ou não de episódios reacionais. A US, por ser uma técnica com relativo baixo-custo, não invasiva e com alta disponibilidade nos países endêmicos para hanseníase, deve ser considerada como uma ferramenta adicional importante no diagnóstico da doença.

6.2 Ultrassonografia pós-tratamento

Não temos conhecimento de nenhum outro estudo longitudinal investigando os achados ultrassonográficos da neuropatia hansênica antes e após o tratamento específico. Existem grandes coortes prospectivas publicadas que investigaram a neuropatia hansênica antes, durante e após o tratamento através de testes clínicos e/ou exames eletrofisiológicos. O estudo INFIR, já citado anteriormente, realizou o seguimento de 188 pacientes MB durante 2 anos e detectou que a neuropatia subclínica é comum nesse grupo de pacientes. Nesse estudo, foi identificado que mesmo os pacientes do grupo controle (pacientes com hanseníase MB que não evoluíram com novos déficits neurológicos durante o seguimento) apresentavam altas frequências de alterações nos parâmetros clínicos e eletrofisiológicos testados (VAN BRAKEL et al., 2008). Os autores concluíram que os procedimentos mais sensíveis para a detecção precoce de novos déficits neurológicos são os potenciais de ação sensitivos e testes de sensibilidade térmica para detecção de calor. Outro estudo, que incluiu 365 pacientes MB seguidos por 18 meses (CAPADIA et al., 2010), investigou a evolução dos parâmetros eletrofisiológicos de condução sensitiva e motora em dois grupos de pacientes: pacientes que apresentaram reações hansênicas e foram tratados com corticosteroides além da PQT e pacientes que não apresentaram reações durante a PQT. Os autores observaram piora mais intensa e frequentemente do que melhora em ambos os grupos; porém, no grupo com reações ocorreu deterioração sensitiva mais intensa, a despeito do tratamento realizado.

Assim, apesar de em nosso estudo terem sido avaliadas apenas alterações anatômicas de nervos periféricos por meio da US, sem ter sido realizada a avaliação funcional eletrofisiológica, podemos tentar extrapolar a interpretação dos nossos resultados, de forma a permitir compará-los com os dados dos estudos longitudinais clínicos e eletrofisiológicos já publicados.

Em nosso estudo, os resultados de CSA após o tratamento mostraram variação ampla entre os grupos da classificação de Ridley-Jopling modificada. Como é relatado na literatura que os pacientes dimorfos apresentam acometimento grave e frequente de nervos periféricos (OOI; SRINIVASAN, 2004; GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004; WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008), esperávamos que os

maiores valores de CSA e frequências de desfechos ruins seriam observadas nestes pacientes. Entretanto, observamos que as maiores porcentagens de desfechos ruins foram detectadas nos pacientes VV para os nervos dos membros superiores, sendo que todos os pacientes VV tiveram desfecho ruim nos nervos ulnares na região pré-túnel cubital, além de apresentarem os maiores valores médios de CSA (tabela 10). No nervo ulnar na região do túnel cubital, o valor máximo de CSA pós-tratamento foi observado nos pacientes DT (11 mm^2), sendo muito próximo do valor observado nos VV ($10,7 \text{ mm}^2$); no entanto, a frequência de desfechos ruins e a mediana foram maiores nos VV, o que indica que a média dos DT pode ter sido elevada por valores individuais muito altos. No nervo mediano as maiores médias e frequências de desfechos ruins foram observadas entre os pacientes DV e VV.

Assim como na avaliação pré-tratamento, os resultados do nervo fibular comum apresentaram direção oposta aos dos demais nervos também na avaliação pós-tratamento. Todos os pacientes VV apresentaram desfechos bons e a maior frequência de desfechos ruins foi observada nos TT. Além disso, a média de CSA deste nervo apresentou seu valor máximo entre os pacientes TT. Esses resultados reforçam o envolvimento preferencial do nervo fibular comum nos pacientes TT, que já havia sido detectado antes do tratamento. Além disso, o conjunto dos resultados sugere que a maior carga bacilar nos pacientes VV pode ser um fator importante para a não melhora, e eventualmente piora, das alterações ultrassonográficas de nervos periféricos.

Como a divisão dos pacientes em 6 grupos segundo a classificação de Ridley-Jopling produz números reduzidos de pacientes incluídos em cada grupo, estes foram agrupados segundo a classificação operacional para melhor evidenciar as diferenças entre os grupos. Os resultados das medidas de CSA na avaliação após o tratamento mostraram tendências diferentes para os pacientes PB e MB.

Nos pacientes PB observamos aumento estatisticamente significativo do espessamento do nervo fibular comum tanto do lado direito quanto do lado esquerdo, com valores altos de diferença entre as médias e medianas pré e pós-tratamento (acima de 4 mm^2); para os demais nervos não ocorreu melhora ou piora significativa entre os pacientes PB. Interessante notar que foi justamente este o nervo mais comumente acometido nos PB antes do início da PQT e que todos os pacientes PB que apresentaram desfecho ruim deste nervo eram TT, nenhum paciente com hanseníase indeterminada apresentou alterações. Todos os outros

nervos avaliados (ulnar pré-túnel, ulnar túnel e mediano) apresentaram desfecho bom em 100% dos pacientes PB. Foi realizado ainda o cálculo do Odds Ratio (OR) para tentar elucidar se a classificação operacional poderia influenciar no risco de desfechos ruins em relação ao espessamento dos nervos. Porém, esse cálculo não pôde ser realizado para os nervos ulnar (nas regiões pré-túnel e túnel) e mediano. O cálculo do OR só foi possível para o nervo fibular comum e revelou risco semelhante de desfecho ruim entre os pacientes PB e MB.

Os resultados das medidas de assimetria (Δ CSA e Δ Utp) não demonstraram alterações significantes comparando os exames pré e pós-tratamento, tanto em pacientes PB quanto em MB; porém, comparando o valor das médias de Δ CSA do nervo fibular comum após o tratamento dos pacientes PB e MB, observamos que este foi aproximadamente 3 vezes maior nos pacientes PB. As médias de Δ CSA e Δ Utp pós-tratamento dos de todos os demais nervos avaliados foram maiores nos pacientes MB.

Considerando que o nervo fibular comum foi o mais frequentemente acometido nos pacientes PB antes do tratamento, que este nervo apresentou considerável assimetria tanto antes quanto após o tratamento e que suas medidas de CSA apresentaram piora na avaliação após o tratamento nos pacientes PB — sendo essas alterações presentes principalmente nos pacientes TT — podemos concluir que nossos resultados estão em concordância com as observações clínicas de Bechelli e Rotberg (BECHELLI, 1938; BECHELLI; ROTBERG, 1956), como já foi discutido na seção anterior. Desse modo, salientamos a necessidade de investigação rigorosa da semiologia do nervo fibular comum, muitas vezes negligenciado durante o exame clínico, antes, durante e após o tratamento, especialmente em pacientes PB.

Como já foi relatado previamente, as grandes coortes que investigaram a neuropatia hansênica longitudinalmente (VAN BRAKEL et al., 2008; CAPADIA et al., 2010) só incluíram pacientes MB. Porém, um estudo prévio incluiu 15 pacientes PB e 17 pacientes MB examinados por eletrofisiologia periodicamente até 1 ano após o término da PQT (SAMANT et al., 1999). Os autores demonstraram deterioração dos parâmetros eletrofisiológicos em 2 pacientes MB e 3 pacientes PB durante o período estudado. Além disso, concluíram que o acometimento dos nervos de membros inferiores foi mais frequente e intenso do que o acometimento dos nervos dos membros superiores em ambos os grupos. No nosso estudo realizamos apenas a

avaliação estrutural dos nervos pela US, sem investigar alterações funcionais e/ou eletrofisiológicas; no entanto, nossos resultados se assemelham aos resultados de Samant et al., com deterioração dos achados (sejam de imagem ou eletrofisiológicos) em uma parcela significativa de pacientes PB e MB, sendo que não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as frequências de desfechos ruins dos grupos. É possível que o número de indivíduos incluídos no grupo PB em nosso estudo não tenha sido suficientemente grande para evidenciar diferenças estatisticamente significantes. No entanto, os resultados dos dois estudos reforçam a importância do diagnóstico precoce, tratamento adequado e reabilitação da neuropatia também nos pacientes PB, já que pode haver piora adicional da inflamação, espessamento e função dos nervos periféricos apesar do tratamento.

Nos pacientes MB, a análise das médias de CSA revelou tendência discreta de melhora do espessamento após o tratamento. Ocorreu redução nas médias de CSA dos nervos ulnar pré-túnel cubital esquerdo, ulnar no túnel à direita e esquerda e mediano esquerdo, como pode ser observado na tabela 11. Porém, ao observar as médias de CSA pré e pós-tratamento nota-se que, apesar de ter sido detectada diferença estatisticamente significativa, os valores absolutos das diferenças entre as médias pré-pós são pequenos (no máximo 2,2 mm²), com desvios padrão elevados e sem redução significativa da mediana; assim, consideramos o significado clínico da diferença nas medidas antes e após o tratamento como irrelevante.

Outro aspecto a ser discutido é o fato de que a redução na área do nervo não necessariamente significa melhora, podendo representar evolução tardia da neuropatia com fibrose e atrofia. Já foi demonstrado que nervos de pacientes com hanseníase de longa evolução (história de 20 a 51 anos), com antecedente ou não de episódios reacionais, podem apresentar alterações importantes do padrão fascicular e da ecogenicidade nas imagens de US e RM, sem apresentarem aumento significativo de suas áreas de secção transversa (MARTINOLI et al., 2000). Em alguns casos os autores observaram hiperecogenicidade na US associada a hiperintensidade do sinal T1 na RM, indicativos de atrofia do nervo e infiltração gordurosa. Nossos achados demonstraram que os pacientes MB tiveram frequência significativamente maior (59,4%) do que os PB (22,2%) de alterações de ecogenicidade na avaliação após o tratamento; portanto, podemos inferir que a redução na média de CSA pós-tratamento de alguns nervos neste grupo poderia ser indicativa de fibrose e atrofia.

Além disso, a análise dos desfechos de CSA revelou que apenas 40,6% dos pacientes MB apresentaram desfecho bom em todos os nervos avaliados. Ou seja, a maioria dos pacientes MB não apresentou melhora significativa do espessamento de nervos e/ou apresentou piora deste; sendo que, em alguns casos, nervos que tinham aspecto e medidas ultrassonográficas normais evoluíram com alterações significativas após o tratamento.

Em um estudo que avaliou alterações eletrofisiológicas de pacientes MB antes e após o tratamento (18 meses após a avaliação inicial) (CAPADIA et al., 2010) foi detectada deterioração dos parâmetros sensitivos e motores mais frequentemente do que melhora na maioria dos nervos avaliados, independente da presença de episódios reacionais. A porcentagem de nervos apresentando piora dos parâmetros variou entre 18% a 28%, a porcentagem de nervos com melhora variou entre 8 a 12% e os demais nervos permaneceram sem alterações significativas.

Como na análise dos nossos resultados o desfecho de CSA foi classificado como variável binária (desfecho bom ou ruim), não temos a frequência dos nervos que não tiveram alterações significativas entre os exames pré e pós-tratamento (que foram classificados como desfecho bom ou ruim dependendo se a CSA estava dentro ou não dos limites superiores dos valores de indivíduos controle). No entanto, podemos observar que as frequências de desfechos ruins nos pacientes MB avaliados no presente estudo (17,4% a 27,9%) são comparáveis com as frequências de piora eletrofisiológica observadas por Capadia et al. (2010). Dessa forma, consideramos que, apesar de ter ocorrido redução das médias de CSA em alguns nervos na avaliação pós-tratamento, os valores de CSA continuam acima dos limites da normalidade em uma porcentagem significativa dos pacientes, indicando que as alterações neuropáticas detectadas pela US podem persistir ou evoluir com piora, mesmo que o tratamento da hanseníase seja realizado corretamente.

Existem relatos na literatura de aumento de risco para desenvolvimento de neuropatia em idosos, casos de diagnóstico tardio e segundo o número de nervos espessados no momento do diagnóstico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HANSENOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2003). Dois estudos tentaram elaborar regras clínicas para prever a ocorrência de dano neurológico funcional em pacientes com hanseníase. O primeiro estudo classificou o risco de incapacidade neurológica como baixo para pacientes PB que não apresentavam nenhum dano neurológico prévio, moderado em pacientes PB com

algum dano neurológico ou MB sem acometimento neurológico prévio e alto em pacientes MB já com algum dano neurológico (CROFT et al., 2000). O segundo estudo atualizou esta regra de predição, com a substituição do acometimento neurológico prévio por presença de sorologia positiva (anticorpos anti-PGL1) (SCHURING et al., 2008). Assim, os pacientes PB com anti-PGL1 negativo apresentariam baixo risco, os PB soropositivos e os MB soronegativos teriam risco moderado e os MB soropositivos teriam alto risco de incapacidades neurológicas.

Apesar de no nosso estudo termos focado na avaliação das alterações anatômicas de nervos periféricos por meio da US, não tendo realizado avaliação neurológica funcional e nem sorologia anti-PGL1, podemos notar paralelos entre a evolução dos pacientes avaliados com as regras apresentadas acima. Todos pacientes PB com desfechos ruins ao término do tratamento já tinham alterações antes do tratamento; dessa forma, na nossa amostra nenhum paciente PB que não tinha acometimento de nervos periféricos antes do tratamento evoluiu com surgimento de novo dano neurológico detectado pela US (grupo de baixo risco). Já nos pacientes MB observamos que, daqueles nervos que eram normais antes do tratamento e que evoluíram com espessamento, a maioria eram de pacientes com alterações detectadas pela US em pelo menos algum outro nervo (grupo de alto risco). Em uma menor proporção de casos, observamos alterações na avaliação após o tratamento em pacientes MB que não tinham alterações prévias em nenhum dos nervos avaliados pela US (grupo de risco moderado).

Além da análise do espessamento em relação aos grupos da classificação, também realizamos a análise comparando os pacientes que não apresentaram nenhum episódio reacional com aqueles que apresentaram pelo menos um episódio antes ou durante o tratamento. Os pacientes com reações ao longo do período do estudo apresentaram redução da média de CSA do nervo ulnar pré-túnel esquerdo após o tratamento em comparação com o exame pré-tratamento. No grupo de pacientes sem nenhum episódio reacional observamos aumento da média de CSA do nervo fibular comum esquerdo pós-tratamento. Nos demais nervos avaliados, não observamos diferenças estatisticamente significantes nas médias de CSA antes e após o tratamento.

Uma possível explicação para esses resultados é o fato de que a maioria dos pacientes classificados como PB não apresentou reações, enquanto que a maioria dos que apresentaram reações eram MB. Assim, os resultados podem ter seguido

as mesmas tendências observadas para a análise dos grupos PB e MB. No entanto, essas análises foram realizadas por regressão linear com efeitos mistos, com o intuito de controlar os efeitos de fatores confundidores (classificações de Ridley-Jopling modificada e operacional, presença de reações, tempo de evolução, sexo). Observando atentamente o valor das diferenças entre as medidas de CSA pré e pós-tratamento, vemos que no nervo ulnar pré-túnel esquerdo dos pacientes com reações a variação da média foi de 1,1 mm² e da mediana de apenas 0,2 mm²; enquanto no nervo fibular comum esquerdo dos pacientes sem reações a variação da média foi de apenas 0,6 mm² e da mediana de 1,6 mm², com amplos desvios padrão em ambos os grupos (tabela 14). Além disso, apesar da redução na média de CSA do nervo ulnar pré-túnel esquerdo pós-tratamento em pacientes com reações, observamos frequências de desfechos ruins neste nervo maiores nos pacientes deste grupo (30,8%) do que nos pacientes sem reações (16,1%) ($p>0,05$). No grupo com reações, observamos que dois pacientes apresentaram redução de CSA do nervo ulnar pré-túnel esquerdo de grande magnitude após o tratamento (17,4 e 24,7 mm²); esses valores podem ter influenciado na redução da média pós-tratamento. Consideração semelhante pode ser feita em relação ao aumento da média de CSA após o tratamento no nervo fibular comum esquerdo dos pacientes sem nenhum tipo de reação: a frequência de desfechos ruins de CSA neste nervo foi discretamente maior nos pacientes com reações (20%) do que nos pacientes sem reações (15,6%) e dois indivíduos do grupo sem episódios reacionais apresentaram grande aumento de CSA pós-tratamento (13,5 e 13,7 mm²), podendo ter influenciado na variação positiva da média. Assim, apesar dessas diferenças entre as médias terem sido estatisticamente significantes, clinicamente essa diferença possivelmente não teria relevância.

A avaliação dos deltas do grupo sem episódios reacionais não revelou diferenças estatisticamente significantes entre as médias pré e pós-tratamento. Já no grupo com reações, observou-se redução dos valores médios de Δ CSA do nervo ulnar na região do túnel cubital e de Δ Utpt do lado esquerdo. Esses resultados são ligados aos resultados de CSA, já que a redução da média de CSA observada no nervo ulnar esquerdo após o tratamento influencia diretamente as medidas de assimetria. Assim, devem ser consideradas as mesmas observações realizadas no parágrafo anterior.

Considerando os desfechos de CSA na totalidade dos nervos avaliados para cada paciente, observou-se porcentagem significativamente maior de pacientes sem reações que apresentaram desfecho bom em todos os nervos avaliados (59,4%) do que no grupo com reações (34,1%). A avaliação dos desfechos de CSA de cada nervo individualmente demonstrou associação entre desfechos ruins e o antecedente de reações cutâneas (tipo 1 ou tipo 2) para os nervos ulnar pré-túnel esquerdo e mediano direito; entretanto, não foi observada associação entre os desfechos de CSA de nenhum dos nervos avaliados e a presença de neurite detectada clinicamente. Considerando a presença de qualquer tipo de reação (seja reação cutânea tipo 1, tipo 2 ou neurite), observou-se maior frequência de desfechos ruins apenas no nervo mediano direito.

Sabe-se que nas reações tipo 1 o processo inflamatório é mais intenso localmente, porém pode ocorrer algum grau de inflamação sistêmica. Foi demonstrado por Jain et al. (2009) que a inflamação de nervos periféricos, detectada pelo sinal Doppler, pode envolver nervos distantes dos locais onde a reação cutânea é observada. Outro estudo utilizando métodos de imagem (MARTINOLI et al., 2000) demonstrou que os pacientes com antecedentes de reação reversa apresentam maiores médias de CSA do que aqueles sem reações. Dessa forma, considerando que o processo inflamatório presente nos episódios reacionais pode não permanecer restrito à pele, é esperada maior frequência de espessamento de nervos em pacientes com reações cutâneas.

Porém, o fato de que a neurite detectada pelo exame clínico não apresentou associação com desfechos ruins de CSA de nenhum nervo avaliado foi um resultado inesperado. Visto que na prática clínica muitas vezes o exame neurológico (com palpação dos nervos e investigação de déficits sensitivos e motores) não é realizado rotineiramente, enquanto o exame dermatológico é realizado com maior frequência, é possível que os episódios reacionais manifestados por neurites agudas tenham sido sub-diagnosticados, não tendo sido possível comprovar sua associação com desfechos ruins das medidas de CSA.

Alguns trabalhos demonstraram que pode ocorrer deterioração funcional de nervos sensitivos e motores em pacientes com hanseníase, apesar dos tratamentos poliquimioterápico e antirreacional quando necessário. Capadia e colaboradores (2010) demonstraram que ocorreu piora dos achados eletrofisiológicos após o término do tratamento da hanseníase, tanto em pacientes com reações quanto

naqueles sem nenhum episódio reacional. Nossos resultados de OR, considerando a presença de episódios reacionais e a evolução da CSA dos nervos, corroboram as impressões desse estudo. De todas as análises de OR realizadas, só foi demonstrado aumento do risco de desfechos ruins nos pacientes com reações hansênicas para a CSA do nervo mediano direito (em 4,67 vezes). Nos demais nervos não foi observado aumento estatisticamente significativo do risco; mais ainda, no nervo ulnar na região do túnel cubital foi observada frequência discretamente maior de desfechos ruins entre os pacientes sem nenhum episódio reacional, tanto no lado direito quanto no lado esquerdo. Assim, podemos inferir que o dano neurológico detectado pela US pode se agravar mesmo em pacientes sem episódios reacionais e que realizaram o tratamento poliquimioterápico corretamente, e esse dano parece ser mais intenso em pacientes com reações.

Além das medidas quantitativas de espessamento e assimetria, a US também fornece informações qualitativas de nervos periféricos (ecogenicidade e sinal Doppler). Os resultados da avaliação após o tratamento, considerando todos os pacientes incluídos no estudo, demonstraram que as alterações de ecogenicidade foram significativamente mais frequentes após o tratamento. Observando individualmente a evolução dos pacientes, notamos que dos 29 pacientes com alterações de ecogenicidade antes do tratamento, apenas 2 evoluíram com melhora na avaliação após o tratamento; além disso, 11 pacientes que tinham esse parâmetro normal na avaliação pré-tratamento evoluíram com alterações. Em relação à presença do sinal Doppler observamos tendência inversa, com menor frequência de alterações após o término do tratamento, embora os resultados não tenham alcançado significância estatística. Outro dado interessante foi que 13 dos 14 pacientes com presença do sinal Doppler no exame pré-tratamento evoluíram com melhora após o tratamento.

A detecção do sinal Doppler no epineuro ou endoneuro indica aumento do fluxo sanguíneo devido a processo inflamatório local, já que em condições normais este sinal não é detectado (GOEDEE et al., 2013). Como já foi discutido, os estudos com US em hanseníase documentaram que a presença do Doppler está associada a episódios reacionais (MARTINOLI et al., 2000; JAIN et al., 2009; BATHALA et al., 2012; VISSER et al., 2012). Já as alterações de ecogenicidade indicam processos de espessamento, edema e alterações nos fascículos dos nervos, secundários a inflamação e proliferação de tecido conjuntivo. Estas podem refletir efeitos crônicos

do parasitismo dos nervos e consequências a longo prazo do processo inflamatório (JAIN et al., 2009; VISSER et al., 2012). Desse modo, a menor frequência de sinal Doppler pós-tratamento observada no nosso estudo pode indicar que os tratamentos antimicrobiano (PQT) e antirreacional (quando necessário) são capazes de controlar o processo inflamatório agudo. Já a maior frequência de alterações de ecogenicidade na avaliação após o tratamento pode ser resultado do dano crônico e cumulativo causado pela infecção e pelo processo inflamatório associado ou não aos episódios reacionais.

A análise das alterações qualitativas nos diferentes grupos da classificação de Ridley-Jopling modificada revelou tendência similar à das medidas de CSA. As alterações de ecogenicidade foram frequentes em todos os grupos, exceto entre os pacientes com hanseníase indeterminada. A maior frequência de desfechos ruins para a ecogenicidade foi observada nos pacientes VV, sendo que 75% dos pacientes deste grupo apresentavam alterações de ecogenicidade ao término do tratamento. Quando os pacientes foram agrupados segundo a classificação operacional, a diferença entre os grupos foi realçada, com desfechos ruins de ecogenicidade significativamente mais frequentes nos MB.

Comparando as frequências das alterações de ecogenicidade nos tempos pré e pós-tratamento, observamos que nos PB ocorreu discreta redução das frequências de alterações (28,6% pré e 22,2% pós) enquanto nos MB ocorreu aumento (45,4% pré e 59,4% pós); ademais, os resultados de OR sugeriram tendência de maior risco de alterações de ecogenicidade entre os MB, apesar deste valor não ter sido estatisticamente significativo (OR=4,42; IC 0,81-24,24). Foi testada, ainda, a associação entre desfechos de ecogenicidade e presença de episódios reacionais que revelou frequência discretamente maior de alterações de ecogenicidade nos pacientes com reações, porém sem associação estatisticamente significativa nem aumento do OR.

O sinal Doppler endoneural ou perineural após o tratamento só foi observado em 6 pacientes, sendo 1 paciente DT e 5 pacientes DD. Apesar de nenhum paciente PB ter apresentado sinal Doppler positivo ao final do tratamento, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação aos MB, possivelmente devido ao pequeno número de pacientes PB avaliados. Em ambos os grupos observamos menor porcentagem de alterações na avaliação pós-tratamento do que antes do tratamento. Não foi observada associação nem aumento do OR

entre a presença do sinal Doppler pós-tratamento e reações hansênicas; entretanto, como o tratamento antirreacional era iniciado assim que a reação hansênica era diagnosticada, é possível que a detecção do sinal Doppler tenha sido reduzida devido ao efeito antiinflamatório. Dos 6 pacientes com Doppler positivo ao término do tratamento, dois não apresentaram evidências clínicas de episódios reacionais durante o período do estudo. Como já foi discutido, alguns autores demonstraram que o sinal Doppler pode estar presente alguns meses antes da reação tornar-se clinicamente evidente (MARTINOLI et al., 2000; JAIN et al., 2009; BATHALA et al., 2012; VISSER et al., 2012). Esses dois pacientes são mantidos em seguimento clínico regular, enfocando a possibilidade de surgimento de sinais clinicamente detectáveis de reações hansênicas.

Deste modo, a interpretação do conjunto dos resultados das alterações de ecogenicidade e Doppler após o tratamento reforça a importância do diagnóstico precoce da hanseníase, já que há indícios de que essas alterações podem ser, pelo menos em parte, revertidas com o tratamento adequado, independente da presença de episódios reacionais.

Como o estudo de Martinoli et al. (2000) detectou que o grupo de pacientes com tempo de evolução longo da doença apresentava alterações de ecogenicidade à US sem aumento significativo das áreas de secção transversa, esta análise também foi realizada para os nossos resultados. Não foi observada associação entre as médias de CSA, Δ CSA e Δ Utpt pós-tratamento e o tempo de evolução da hanseníase. Foi identificada associação significativa pelo teste de Qui-quadrado entre desfecho ruim do nervo fibular comum direito e o tempo de evolução longo, porém a análise por regressão logística (com controle dos fatores confundidores) não demonstrou aumento do OR em nenhum dos nervos examinados. Na avaliação das variáveis qualitativas, não observamos associação significativa e nem aumento do OR para alterações de ecogenicidade e Doppler no grupo de evolução longa. Assim, podemos dizer que os resultados da avaliação pós-tratamento deste estudo estão em desacordo com os de Martinoli e colaboradores, já que não observamos maior espessamento em pacientes com curto tempo de evolução e nem maior frequência de alterações de ecogenicidade entre os pacientes com longo tempo de evolução. No entanto, aqui cabem as mesmas ressalvas já realizadas na discussão dos resultados pré-tratamento: no nosso estudo o tempo de evolução longo foi definido como sintomas de hanseníase por mais de 5 anos antes da avaliação pré-

tratamento, enquanto que no estudo de Martinoli o grupo com longa evolução incluiu pacientes com 20 a 51 anos de sintomas. Além disso, o estudo de Martinoli realizou apenas avaliação transversal e incluiu pacientes diferentes em estágios do tratamento.

Na avaliação pré-tratamento foi observado que os pacientes do sexo masculino tinham CSAs significativamente maiores do que as pacientes do sexo feminino. Em relação à assimetria, os homens apresentaram valores maiores apenas para o Δ CSA do nervo ulnar na região pré-túnel. Esse resultado não é surpreendente, já que mesmo entre indivíduos normais os homens apresentam áreas de secção transversa (CSAs) dos nervos significativamente maiores do que as mulheres (BATHALA et al., 2013). No entanto, a avaliação longitudinal após o tratamento não revelou diferenças entre os sexos para nenhuma variável testada. Dessa forma, apesar das maiores medidas entre os pacientes do sexo masculino, a evolução destes foi similar à das pacientes do sexo feminino.

O conjunto dos resultados deste trabalho evidenciou que no momento do diagnóstico da hanseníase a frequência de neuropatia (definida como alteração em pelo menos uma das medidas ultrassonográficas avaliadas) é alta, sendo semelhante entre os pacientes PB e MB. O nervo mais frequentemente acometido nos PB é o fibular comum, enquanto que nos MB é o nervo ulnar. O espessamento de nervos periféricos detectado pela US foi mais intenso e frequente nos MB. As medidas de assimetria não mostraram diferenças significantes entre PB e MB; mais ainda, observou-se tendência de maior assimetria no segundo grupo. Os pacientes com episódios reacionais antes do início da PQT apresentam nervos periféricos mais espessados e assimétricos do que os pacientes sem antecedentes de reações; além disso, foi observada associação significativa entre a presença do sinal Doppler endo ou perineural e a presença de reações. Na avaliação longitudinal pós-tratamento, constatamos que uma parcela grande dos pacientes não apresentou melhora das alterações ultrassonográficas, sendo observada maior frequência de alterações das variáveis quantitativas (CSA, Δ CSA e Δ Utpt) e qualitativas (ecogenicidade e Doppler) entre os pacientes MB e naqueles que apresentaram reações ao longo do período do estudo. A investigação detalhada dos fatores de risco para desfechos ruins das variáveis ultrassonográficas revelou tendência discreta de aumento do risco em pacientes com episódios reacionais.

Por fim, salientamos que a US tem tido um papel crescente na investigação e seguimento de neuropatias periféricas. Devido às particularidades da hanseníase, que acomete preferencialmente trechos superficiais dos nervos periféricos, trata-se de uma técnica de excelente aplicação para auxiliar no diagnóstico e no seguimento, principalmente na detecção precoce de sinais inflamatórios indicativos de reações associadas a neurite. Os aparelhos mais modernos de US fornecem informações detalhadas da anatomia dos nervos, como ecogenicidade, padrão fascicular e sinal Doppler, além de fornecer medidas precisas de suas áreas, possibilitando comparações com valores de referência e entre os diferentes grupos de classificação da doença. Visto que as consequências mais temidas e estigmatizantes da hanseníase são secundárias ao acometimento de nervos periféricos, consideramos essencial o melhor entendimento das particularidades da neuropatia hansênica no momento do diagnóstico e dos fatores associados a sua melhora ou piora ao longo e após o tratamento. Os exames eletrofisiológicos fornecem informações funcionais essenciais para a compreensão da neuropatia hansênica; adicionalmente, ressaltamos que a US fornece informações anatômicas e estruturais que contribuem para o conhecimento do acometimento de troncos nervosos periféricos na hanseníase.

7 CONCLUSÕES

1. O acometimento de nervos periféricos detectado pela US antes do início do tratamento é frequente em pacientes com hanseníase, sem diferenças significantes ($p>0,05$) entre os grupos da classificação operacional. O nervo mais frequente e intensamente acometido em pacientes PB foi o fibular comum, enquanto que nos MB foi o nervo ulnar.
2. O espessamento dos nervos avaliados foi mais intenso nos pacientes MB. A assimetria de nervos periféricos é uma característica dos pacientes com hanseníase sem diferenças significantes entre PB e MB, porém com tendência discreta de maiores valores entre os pacientes MB, mais claramente observada na comparação entre os pacientes tuberculoides e virchowianos.
3. A frequência de alterações ultrassonográficas qualitativas (ecogenicidade e sinal Doppler) foi semelhante nos PB e MB na avaliação pré-tratamento.
4. Antes do início do tratamento, os pacientes com antecedente de reações hansênicas apresentaram medidas espessamento e assimetria e frequências de alterações significativamente maiores ($p<0,05$) do que os pacientes sem reações.
5. A presença do sinal Doppler endoneural ou perineural no exame pré-tratamento apresentou associação estatisticamente significante ($p<0,05$) com antecedente de episódios reacionais.
6. Apesar do tratamento específico, as alterações ultrassonográficas da neuropatia hansênica podem não regredir completamente, sendo que uma parcela significativa dos pacientes apresentou piora do espessamento e de alterações da ecogenicidade ($p<0,05$) após o tratamento.
7. Nenhum dos fatores de risco avaliados foi fortemente relacionado à piora dos achados ultrassonográficos após o tratamento, no entanto algumas análises sugeriram maior risco em pacientes multibacilares e/ou com reações hansênicas. Não foi detectada associação entre tempo de evolução e sexo e a progressão das alterações ultrassonográficas.

REFERÊNCIAS

BATHALA, L.; KUMAR, K.; PATHAPATI, R.; JAIN, S.; VISSER, L. H. Ulnar neuropathy in hansen disease: clinical, high-resolution ultrasound and electrophysiologic correlations. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 29, n. 2, p. 190–3, 2012.

BATHALA, L.; KUMAR, P.; KUMAR, K.; VISSER, L. H. Ultrasonographic cross-sectional area normal values of the ulnar nerve along its course in the arm with electrophysiological correlations in 100 Asian subjects. **Muscle & Nerve**, v. 47, n. 5, p. 673–6, 2013.

BAZAN-FURINI, R. **Deteção precoce do comprometimento de nervo periférico em comunicantes intradomiciliares de pacientes com hanseníase**. 2008. 73 p. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

BAZAN-FURINI, R.; MOTTA, A. C. F.; SIMÃO, J. C. L.; TARQUÍNIO, D. C.; MARQUES, W.; BARBOSA, M. H. N.; FOSS, N. T. Early detection of leprosy by examination of household contacts, determination of serum anti-PGL-1 antibodies and consanguinity. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 5, p. 536–40. 2011.

BECHELLI, L. M. O comprometimento do ciático popliteo externo nos doentes de lepra: estudo clínico. **Revista Brasileira de Leprologia**, v. 6, p. 197–206, 1938.

BECHELLI, L. M.; ROTBERG, A. **Compêndio de Leprologia**. 2ª Edição. Ministério da Educação e Saúde. Departamento Nacional de Saúde. Serviço Nacional de Leprosia, 1956.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. **Guia para controle da hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. p. 11-27.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Hanseníase. Portal da Saúde: Informações técnicas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/hanseniaze>. Acesso em 29 de abril de 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Hanseníase e doenças em eliminação. **Indicadores epidemiológicos e operacionais de**

hanseníase Brasil 2001-2013. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/01/S--rie-indicadores-epide-e-opera.pdf/>. Acesso em 29 de abril de 2015.

BRITTON, W. J.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy. **Lancet**, v. 363, p. 1209–1219, 2004.

CAPADIA, G. D.; SHETTY, V. P.; KHAMBATI, F. A.; GHATE, S. D. Effect of corticosteroid usage combined with multidrug therapy on nerve damage assessed using nerve conduction studies: a prospective cohort study of 365 untreated multibacillary leprosy patients. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 27, n. 1, p. 38–47, 2010.

CHEN, S.; WANG, Q.; TONGSHENG, C.; MING, Z. Inter-observer reliability in assessment of sensation of skin lesion and enlargement of peripheral nerves in leprosy patients. **Leprosy Review**, v. 77, p. 371–376, 2006.

COLE, S. T. et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. **Nature**, v. 409, p. 1007–1011, 2001.

CROFT, R. P.; NICHOLLS, P. G.; STEYERBERG, E. W.; RICHARDUS, J. H.; CAIRNS, W.; SMITH, S. A clinical prediction rule for nerve-function impairment in leprosy patients. **Lancet**, v. 355, p. 1603–1606, 2000.

DESIKAN, K. V.; SREEVATSA. Extended studies on the viability of *Mycobacterium leprae* outside the human body. **Leprosy Review**. v. 66, n. 4, p. 287-95, 1995.

ELIAS, J. JR.; NOGUEIRA-BARBOSA, M. H.; FELTRIN, L. T.; FURINI, R. B.; FOSS, N. T.; MARQUES, W. Role of Ulnar Nerve Sonography in Leprosy Neuropathy With Electrophysiologic Correlation. **Journal of Ultrassound in Medicine**, v. 28, p. 1201–1209, 2009.

FOSS, N. T.; DE OLIVEIRA, E. B.; SILVA, C. L. Correlation between TNF production, increase of plasma C-reactive protein level and suppression of T lymphocyte response to concanavalin A during erythema nodosum leprosum. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 61, n. 2, p. 218-26, 1993.

FOSS, N. T. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 74, n. 2, p. 113–119, 1999.

FRADE, M. A. C.; NOGUEIRA-BARBOSA, M. H.; LUGÃO, H. B.; FURINI, R. B.; JÚNIOR, W. M.; FOSS, N. T. New sonographic measures of peripheral nerves□: a tool for the diagnosis of peripheral nerve involvement in leprosy. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 3, p. 257–262, 2013.

GOEDEE, H. S.; BREKELMANS, G. J. F.; VAN ASSELDONK, J. T. H.; BEEKMAN, R.; MESS, W. H.; VISSER, L. H. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy--a review of the literature. **European Journal of Neurology**, v. 20, p. 1342–1351, 2013.

GOULART, I.M.B.; BERNARDES SOUZA, D.O.; MARQUES, C.R.; PIMENTA, V.L.; GONÇALVES, M.A.; GOULART, L.R. Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. **Clin Vaccine Immunol**, v. 15, n. 1, p.101–105, 2008.

GUNATILAKE, S. B., SETTINAYAKE, S. Leprosy. **Practical Neurology**, v. 4, p. 194–203, 2004.

HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. **Applied Logistic Regression**, 2ed., New York: John Wiley & Sons, 2000.

JAIN, S.; VISSER, L. H.; PRAVEEN, T. L. N.; RAO, P. N.; SUREKHA, T.; ELLANTI, R.; ABHISHEK, T. L. N.; NATH, I. High-resolution sonography: a new technique to detect nerve damage in leprosy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 8, e498., 2009. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000498>. Acesso em 29 de abril de 2015.

JAIN, S.; VISSER, L. H.; YERASU, M. R.; RAJU, R.; MEENA, A. K.; LOKESH, B.; SUNEETHA, S. Use of high resolution ultrasonography as an additional tool in the diagnosis of primary neuritic leprosy□: a case report. **Leprosy Review**, v. 84, p. 161–165, 2013.

KLAUSER, A. S.; HALPERN, E. J.; DE ZORDO, T.; FEUCHTNER, G. M.; ARORA, R.; GRUBER, J.; MARTINOLI, C.; LÖSCHER, W. N. Carpal tunnel syndrome assessment with US: value of additional cross-sectional area measurements of the median nerve in patients versus healthy volunteers. **Radiology**, v. 250, n. 1, p. 171–7, 2009.

KLAUSER, A. S. et al. Bifid median nerve in carpal tunnel syndrome: assessment with US cross-sectional area measurement. **Radiology**, v. 259, n. 3, p. 808-15, 2011.

LEPROSY as a neurological disease. **Lancet Neurology**, v. 8, n. 3, p. 217, 2009.

LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy. In: BURNS, T.; et al. (Eds.). **Rook's Textbook of Dermatology**. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2010. p. 32.1-32.9.

LOCKWOOD, D. N. J.; SUNEETHA, L.; DE SAGILI, K.; VAN CHADUVULA, M.; MOHAMMED, I.; VAN BRAKEL, W.; SMITH, W. C.; NICHOLLS, P.; SUNEETHA, S. Cytokine and protein markers of leprosy reactions in skin and nerves: Baseline results for the north indian infir cohort. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 12, p. e1327, 2011. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001327>. Acesso em 29 de abril de 2015.

LOCKWOOD, D. N.; SAUNDERSON, P. R. Nerve damage in leprosy: a continuing challenge to scientists, clinicians and service providers. **International Health**, v. 4, n. 2, p. 77–85, 2012.

MARQUES, W.; FOSS, N. T.; ARRUDA, A. P. M.; BARREIRA, A. A. Near-nerve potential in lepromatous leprosy. **Muscle & Nerve**, v. 28, n. 4, p. 460–3, 2003.

MARTINOLI, C.; DERCHI, L. E.; BERTOLOTTO, M.; GANDOLFO, N.; BIANCHI, S.; FIALLO, P.; NUNZI, E. US and MR imaging of peripheral nerves in leprosy. **Skeletal Radiology**, v. 29, n. 3, p. 142–50, 2000.

MONTEIRO, L. D.; ALENCAR, C. H. M.; BARBOSA, J. C.; BRAGA, K. P.; CASTRO, M. D.; HEUKELBACH, J. Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós-alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 5, p. 909–920, 2013.

NASCIMENTO, O. J. M. Leprosy neuropathy: clinical presentations. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 71, n. 9B, p. 661–6, 2013.

OOI, W. W.; SRINIVASAN, J. Leprosy and the peripheral nervous system: basic and clinical aspects. **Muscle & Nerve**, v. 30, n. 4, p. 393–409, 2004.

OSKAM, L.; SLIM, E.; BÜHRER-SÉKULA, S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. **Leprosy Review**, v. 74, n. 3, p. 196–205, 2003.

POLAT EKINCI, A.; KARABACAK, E.; TEKIN, L.; ÖZARMAĞAN, G.; ÖZÇAKAR, L. Ultrasound imaging for the follow-up of patients with leprosy: a pictorial essay. **British Journal of Dermatology**, v. 172, n. 1, p. 265–267, 2015.

PROPOSITIONS of a group of leprologists of Madrid regarding the classification of leprosy. **Actas Dermosifiliográficas**, v. 44, n. 9, p. 706-8, 1953.

RAMBUKKANA, A. Molecular basis for the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. **Current Opinion in Microbiology**, v. 4, p. 21–7, 2001.

RIDLEY, D. S ; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**. v. 34, n. 3, p. 255-73, 1966.

RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. N. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 6, p. 464–70, 2011.

ROSA, D. J. F.; FOSS, N. T.; FRADE, M. A. C. Diagnóstico clínico da hanseníase: um enfoque na estesiometria. **Hansenologia Internationalis**, v. 37, n. 2, Suppl. 1, p. 36, 2012.

SAMANT, G.; SHETTY, V. P.; UPLEKAR, M. W.; ANTIA, N. H. Clinical and electrophysiological evaluation of nerve function impairment following cessation of multidrug therapy in leprosy. **Leprosy Review**. v. 70, n. 1, p. 10–20, 1999.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. Hanseníase. In: _____ **Dermatologia**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2007, p. 625-51.

SCHALL, R. Estimation in generalized linear models with random effects. **Biometrika**, v. 78, n.4, p. 719-727, 1991.

SCHURING, R. P.; RICHARDUS, J. H.; STEYERBERG, E. W.; PAHAN, D.; FABER, W. R.; OSKAM, L. Preventing nerve function impairment in leprosy: validation and updating of a prediction rule. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 8, p. e283., 2008. Disponível em:

<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000283>. Acesso em 02 de maio de 2015.

SLIM, F. J.; FABER, W. R.; MAAS, M. The role of radiology in nerve function impairment and its musculoskeletal complications in leprosy. **Leprosy Review**, v. 80, p. 373–87, 2009.

SNEDECOR, G. W.; COCHRAN, W. G. **Statistical Methods**, Sixth Edition, Iowa: The Iowa State University Press, 1972.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HANSENOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Projeto Diretrizes. Hanseníase: Episódios Reacionais**, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HANSENOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE MEDICINA FÍSICA E REABILITAÇÃO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEUROFISIOLOGIA CLÍNICA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA. **Projeto Diretrizes. Hanseníase Neural Primária**, 2011.

TRUMAN, R. W. et al. Probable Zoonotic Leprosy in the Southern United States. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, p. 1626–1633, 2011.

VAN BRAKEL, W. H.; NICHOLLS, P. G.; DAS, L.; BARKATAKI, P.; SUNEETHA, S. K.; JADHAV, R. S.; MADDALI, P.; LOCKWOOD, D. N. J.; WILDER-SMITH, E. P.; DESIKAN, K. V. The INFIR Cohort Study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in north India. **Leprosy Review**, v. 76, p.14–34, 2005.

VAN BRAKEL, W. H.; SAUNDERSON, P.; SHETTY, V.; BRANDSMA, J. W.; POST, E.; JELLEMA, R.; MCKNIGHT, J. International workshop on neuropathology in leprosy--consensus report. **Leprosy Review**, v. 78, p. 416–433, 2007.

VAN BRAKEL, W. H.; NICHOLLS, P. G.; WILDER-SMITH, E. P.; DAS, L.; BARKATAKI, P.; LOCKWOOD, D. N. J. Early diagnosis of neuropathy in leprosy--comparing diagnostic tests in a large prospective study (the INFIR cohort study). **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 4, p. e212, 2008. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000212>. Acesso em 02 de maio de 2015.

VINCENT, Ng.; ZANAZZI, G.; TIMPL, R.; TALTS, J. F.; SALZER, J. L.; BRENNAN, P. J.; et al. Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. **Cell**, v. 103, n. 3, p. 511-24, 2000

VISSER, L. H., JAIN, S., LOKESH, B., SUNEETHA, S., SUBBANNA, J. (2012). Morphological changes of the epineurium in leprosy: a new finding detected by high-resolution sonography. **Muscle & Nerve**, 46(1), 38–41. doi:10.1002/mus.23269

WHO (World Health Organization). **Chemotherapy of leprosy for control programmes**. Geneva, Switzerland, 1982. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/38984/1/WHO_TRS_675.pdf?ua=1. Acesso em 29 de abril de 2015.

WHO (World Health Organization). **WHO Expert Committee on Leprosy: seventh report**. Geneva, Switzerland, 1998. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/42060>. Acesso em 02 de maio de 2015.

WHO (World Health Organization). **Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy: 2011-2015**. India, 2009. Disponível em: http://www.searo.who.int/entity/leprosy/documents/SEA_GLP_2009_3/en/. Acesso em 02 de maio de 2015.

WHO. (World Health Organization). **The Weekly Epidemiological Record (WER). Global leprosy update, 2013: reducing disease burden**. Switzerland, v. 89, p. 389-400, 2014. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2014/wer8936.pdf>. Acesso em 29 de abril de 2015

WILDER-SMITH, E. P.; VAN BRAKEL, W. H. Nerve damage in leprosy and its management. **Nature Clinical Practice - Neurology**, v. 4, n. 12, p. 656–63, 2008.

ZAIDMAN C. M., PESTRONK A. Nerve size in chronic inflammatory demyelinating neuropathy varies with disease activity and therapy response over time: A retrospective ultrasound study. **Muscle & Nerve**, v. 50, n.5, p.733–8, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido para o grupo de pacientes com hanseníase.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Grupo de pacientes

Este é um convite para participar como voluntário do projeto de pesquisa que se chama **“Avaliação ultrassonográfica de nervos periféricos em pacientes com hanseníase, antes e após o tratamento específico”** vinculado a Divisão de Dermatologia e a Divisão de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

• Objetivo da pesquisa

O objetivo da pesquisa é avaliar e documentar alterações dos nervos periféricos nos pacientes com Hanseníase que são acompanhados e tratados no ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

• Explicação dos Exames da Pesquisa

A ultrassonografia é um exame que documenta imagens dos nervos e pode ajudar a diagnosticar alterações ou problemas dos nervos periféricos nos pacientes com Hanseníase. Já existem trabalhos da literatura médica que mostram que este exame pode ajudar no diagnóstico, no entanto, ainda há informações que não estão claras a este respeito.

O trabalho atual vai procurar identificar nos exames quais nervos e quanto que os nervos estão acometidos na Hanseníase durante e após o seu tratamento.

Para que isto seja possível será pedido exame de ultrassonografia antes e após o tratamento da Hanseníase. O tratamento será feito da forma tradicional e não será diferente do tratamento que receberá se você não quiser participar da pesquisa.

Alguns dos pacientes têm crises ou recaídas durante o tratamento, chamados de reação reversa e eritema nodoso e se isto for identificado no seu caso o médico que o acompanha vai pedir para repetir os exames.

Para obter as imagens da ultrassonografia, é necessário que você fique sentado(a) em uma cadeira enquanto o médico responsável pelo exame vai identificar e documentar os nervos.

Vai ser necessário passar um gel na pele nos locais em que o ultrassom vai ser feito e de forma geral este gel não irrita a pele e nem deixa marcas. O tempo necessário para a realização do exame é de mais ou menos 15 a 20 minutos. É importante saber que o exame de ultrassom não emite radiações nocivas para sua saúde e não será necessário usar agulhas nem injetar contrastes ou medicamentos para poder fazer o exame. Também não vai ser necessário nenhum preparo como jejum ou tomar remédios antes do exame.

• Possíveis benefícios:

Se você aceitar participar da pesquisa deve saber que não existem benefícios diretos para você durante a participação e que os dados obtidos pelos responsáveis pela pesquisa auxiliarão o ganho de maior conhecimento a respeito dos problemas relacionados com a neuropatia, isto é as alterações dos nervos, da Hanseníase. A realização dos exames de imagem será nos dias em que você já tem que vir ao hospital para consultas e outros exames de rotina e a participação na pesquisa não deve atrapalhar seu atendimento. Não haverá ressarcimento dos gastos com transporte.

• Desconforto e risco:

Não há desconforto e riscos relacionados ao exame de ultrassom, a não ser o tempo despendido para a sua realização e para responder ao questionário.

- **Liberdade de participação:**

A participação neste estudo depende plenamente da sua autorização. É seu direito interromper a participação em qualquer momento sem que isso incorra em qualquer penalidade ou prejuízo para o seu tratamento. Os pesquisadores deste estudo têm o direito de não utilizar os seus dados neste experimento no caso de abandono da pesquisa, exame incompleto ou a sua não colaboração durante o período de exame.

- **Seguro de vida:**

Não existe nenhum tipo de seguro de saúde ou de vida que possa beneficiar o paciente em função da sua participação neste estudo.

- **Sigilo de identidade:**

As informações obtidas nessa pesquisa não serão de maneira alguma associadas a sua identidade e não poderão ser consultadas por pessoas leigas sem a sua autorização oficial. Seu prontuário médico poderá ser consultado pelos médicos pesquisadores.

Estas informações poderão ser utilizadas para fins estatísticos ou científicos, desde que fiquem resguardados sua privacidade e anonimato.

Os responsáveis pelo estudo devem explicar os riscos envolvidos, a necessidade da pesquisa e garantem responder todas as suas dúvidas sobre esse projeto antes ou durante o curso da pesquisa. Você vai assinar este termo apenas se aceitar participar deste estudo de livre e espontânea vontade. É seu direito receber uma cópia deste consentimento e dever do pesquisador fornecer esta cópia

Termo de concordância

Eu, _____ RG: _____,
residente à _____, nº _____, bairro
_____ CEP _____ - _____, cidade _____ declaro
que tenho _____ anos de idade e que concordo com a minha participação, voluntariamente, na
pesquisa conduzida pelo pesquisador responsável e por seu orientador.
Ribeirão Preto, ____ de _____ de 201____.
Assinatura do Voluntário: _____

Nomes e assinaturas dos pesquisadores:

Dra. Helena Barbosa Lugão

Prof. Dr. Marcello H. Nogueira-Barbosa

Para qualquer dúvida ou informação sobre a pesquisa:

Dra. Helena Barbosa Lugão

(16) 3602-1000 – Ramal 5161 – E-mail: helenalugao@hotmail.com

Prof. Dr. Marcello Henrique Nogueira-Barbosa

(16) 3602-2605 - E-mail: marcello@fmrp.usp

Divisões de Dermatologia e Radiologia– Hospital das Clínicas da FMRP-USP

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido para o grupo de indivíduos controle.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Grupo de indivíduos controle

Este é um convite para participar como voluntário do projeto de pesquisa que se chama **“Avaliação ultrassonográfica de nervos periféricos em pacientes com hanseníase, antes e após o tratamento específico”** vinculado a Divisão de Dermatologia e a Divisão de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

Os pacientes com Hanseníase realizarão exame de ultrassonografia para melhor avaliação dos nervos periféricos e convidamos você para realizar o mesmo exame para podermos comparar os resultados.

• Objetivo da pesquisa

O objetivo da pesquisa é avaliar e documentar alterações dos nervos periféricos nos pacientes com Hanseníase que são acompanhados e tratados no ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

• Explicação dos Exames da Pesquisa

A ultrassonografia é um exame que documenta imagens dos nervos e pode ajudar a diagnosticar alterações ou problemas dos nervos periféricos nos pacientes com Hanseníase. Já existem trabalhos da literatura médica que mostram que este exame pode ajudar no diagnóstico, no entanto, ainda há informações que não estão claras a este respeito.

O trabalho atual vai procurar identificar nos exames quais nervos e quanto que os nervos estão acometidos na Hanseníase durante e após o seu tratamento. Também objetivamos comparar os resultados dos exames de ultrassonografia dos nervos dos pacientes com indivíduos saudáveis.

Para obter as imagens da ultrassonografia, é necessário que você fique sentado(a) em uma cadeira enquanto o médico responsável pelo exame vai identificar e documentar os nervos.

Vai ser necessário passar um gel na pele nos locais em que o ultrassom vai ser feito e de forma geral este gel não irrita a pele e nem deixa marcas. O tempo necessário para a realização do exame é de mais ou menos 15 a 20 minutos. É importante saber que o exame de ultrassom não emite radiações nocivas para sua saúde e não será necessário usar agulhas nem injetar contrastes ou medicamentos para poder fazer o exame. Também não vai ser necessário nenhum preparo como jejum ou tomar remédios antes do exame.

• Possíveis benefícios:

Se você aceitar participar da pesquisa deve saber que não existem benefícios diretos para você durante sua participação e que os dados obtidos pelos responsáveis pela pesquisa auxiliarão o ganho de maior conhecimento a respeito dos problemas relacionados com a neuropatia, isto é as alterações dos nervos, da Hanseníase. A realização dos exames de imagem será nos dias em que você já tem que vir ao hospital para consultas e outros exames de rotina e a participação na pesquisa não deve atrapalhar seu atendimento. Não haverá ressarcimento dos gastos com transporte.

• Desconforto e risco:

Não há desconforto e riscos relacionados ao exame de ultrassom, a não ser o tempo despendido para a sua realização e para responder ao questionário.

• Liberdade de participação:

A participação neste estudo depende plenamente da sua autorização. É seu direito interromper a participação em qualquer momento sem que isso incorra em qualquer penalidade ou prejuízo para o

seu tratamento. Os pesquisadores deste estudo têm o direito de não utilizar os seus dados neste experimento no caso de abandono da pesquisa, exame incompleto ou a sua não colaboração durante o período de exame.

• **Seguro de vida:**

Não existe nenhum tipo de seguro de saúde ou de vida que possa beneficiar o paciente em função da sua participação neste estudo.

• **Sigilo de identidade:**

As informações obtidas nessa pesquisa não serão de maneira alguma associadas a sua identidade e não poderão ser consultadas por pessoas leigas sem a sua autorização oficial. Seu prontuário médico poderá ser consultado pelos médicos pesquisadores.

Estas informações poderão ser utilizadas para fins estatísticos ou científicos, desde que fiquem resguardados sua privacidade e anonimato.

Os responsáveis pelo estudo devem explicar os riscos envolvidos, a necessidade da pesquisa e garantem responder todas as suas dúvidas sobre esse projeto antes ou durante o curso da pesquisa. Você vai assinar este termo apenas se aceitar participar deste estudo de livre e espontânea vontade. É seu direito receber uma cópia deste consentimento e dever do pesquisador fornecer esta cópia.

Termo de concordância

Eu, _____ RG: _____,
residente à _____, nº _____, bairro
_____ CEP _____ - _____, cidade _____ declaro
que tenho _____ anos de idade e que concordo com a minha participação, voluntariamente, na
pesquisa conduzida pelo pesquisador responsável e por seu orientador
Ribeirão Preto, ____ de _____ de 201____.
Assinatura do Voluntário: _____

Nomes e assinaturas dos pesquisadores:

Dra. Helena Barbosa Lugão

Prof. Dr. Marcello H. Nogueira-Barbosa

Para qualquer dúvida ou informação sobre a pesquisa:

Dra. Helena Barbosa Lugão

(16) 3602-1000 – Ramal 5161 – E-mail: helenalugao@hotmail.com

Prof. Dr. Marcello Henrique Nogueira-Barbosa

(16) 3602-2605 - E-mail: marcello@fmrp.usp

Divisões de Dermatologia e Radiologia– Hospital das Clínicas da FMRP-USP

APÊNDICE C – Dados clínicos de todos os pacientes incluídos no estudo e seus resultados da US pré-tratamento.

Paciente	R&J	OMS	Reações antes do tratamento	Medidas de CSA dos nervos (mm ²) pré-tratamento								Ecogenicidade	Doppler
				Ulnar pré túnel D	Ulnar túnel D	Mediano D	Fibular comum D	Ulnar pré túnel E	Ulnar túnel E	Mediano E	Fibular comum E		
1	HI	PB	não	6	5	3	5	6	4	6	6	nl	nl
2	HI	PB	não	7,8	9,5	7,6	8,2	8,4	8	5,2	12	nl	nl
3	HI	PB	não	5,3	4,6	7,1	7,2	6,1	7,1	7,6	11	nl	nl
4	TT	PB	sim	6	7	7	15	6	7	7	13	nl	nl
5	TTneural	PB	não	6,9	6	5,3	11,2	5,2	7,2	6,8	10,6	nl	nl
6	TTneural	PB	não	10*	5	6	5	6	6	7	5	nl	nl
7	TTneural	PB	não	8,1	7,3	6,5	38*	8,5	6	6	24,6*	alt	nl
8	TT	PB	sim	8	13*	8	10	12*	7	7	10	nl	nl
9	TTneural	PB	não	5,3	6,1	5,4	9,6	10,8*	5,6	5,4	9,2	nl	nl
10	TTneural	PB	não	7,5	17,4*	6,5	12,5	7,1	8,2	7,4	13,1	alt	alt
11	TTneural	PB	não	7	8	NR	10,4	6,8	8,8	NR	63,1*	alt	nl
12	TTneural	PB	não	6,5	28,5*	6,7	17,9*	7,4	13,6*	5,2	16,9	alt	nl
13	TT	PB	sim	5,3	5,2	6,5	23*	6	6,8	5,4	30*	nl	nl
14	TT	PB	não	3,8	4,8	4	9,3	3,5	3,9	4,4	11,3	nl	nl
15	DTneural	MB	não	7,8	6,8	8	6,8	7,5	8,9	7	2,7	nl	nl
16	DT	MB	não	5	7	6	23*	8	6	5	19*	nl	alt
17	DT	MB	não	7	8	7	13	7	7	10*	16	nl	nl
18	DT	MB	não	7,1	6,9	5,2	10,2	6,9	7,2	5,1	10,9	nl	nl
19	DT	MB	sim	6,7	15,8*	8	13,4	NR	112*	10,8*	13	alt	nl
20	DTneural	MB	não	9,8*	10,8	13*	18,6*	8,7	11,6*	NR	15,1	alt	nl
21	DT	MB	não	8,1	11,1	9,7*	21,3*	8,6	12,7*	7,1	9,8	alt	nl
22	DTneural	MB	não	6,1	11	6,8	11,9	8,8	10,2	5,5	10,8	nl	nl
23	DTneural	MB	não	4,1	5,5	5,8	14	4,2	5,3	5,6	13,5	nl	nl
24	DT	MB	não	4,2	4,7	4,5	40*	4,2	7,4	5,9	19,6*	alt	alt
25	DTneural	MB	não	2,8	4	2,6	2,6	3,3	4,1	2,8	2,7	nl	nl
26	DTneural	MB	não	8	9	11*	40*	7	8	12*	50*	nl	nl
27	DTneural	MB	não	5	11	6	24*	10*	9	10*	20*	alt	nl
28	DTneural	MB	não	NR	27*	11*	12	NR	29*	9*	14	alt	nl
29	DT	MB	não	12,5*	8,5	7,7	20,5*	10,2*	7,7	6,9	27,6*	alt	nl

30	DTneural	MB	não	6	21,7*	6,1	16,9	6,5	25,1*	5,9	27,9*	alt	nl
31	DT	MB	sim	8	9	9*	15	8	7	11*	16	nl	nl
32	DT	MB	sim	7,1	8,6	11,1*	12,4	57*	15,2*	10,9*	11,6	alt	alt
33	DT	MB	não	4,4	5,8	5,3	10,8	28,1*	7	4,7	9,3	alt	nl
34	DTneural	MB	não	6,2	6,5	7	19*	7,7	6,1	6,1	21*	nl	alt
35	DT	MB	não	7,2	NR	4,2	11,9	13,6*	7,7	17,6*	45,2*	alt	alt
36	DT	MB	sim	8	6	6	15	9	6	6	13	alt	nl
37	DT	MB	não	9,5	8,8	6,1	9,6	39,8*	20,9*	5,1	9	alt	alt
38	DTneural	MB	não	8	31*	6	9	NR	NR	10*	9	alt	nl
39	DTneural	MB	não	6,8	7	8	14,1	5,7	5,6	6,5	15,3	nl	nl
40	DT	MB	não	5	7	6	10	5	6	7	9	nl	nl
41	DTneural	MB	sim	5	6	6	8	12*	26*	6	8	alt	nl
42	DTneural	MB	não	6	9	7	25*	7	6	8	25*	nl	nl
43	DT	MB	não	6,5	23,8*	27,7*	27,2*	8,4	30,6*	27,5*	15,5	alt	alt
44	DT	MB	não	6	7	7	16	7	8	7	16	nl	nl
45	DT	MB	não	6	8	6	13	6	9	7	15	alt	alt
46	DD	MB	não	12,8*	14*	6,3	12,7	10,5*	7,9	6,3	10,1	nl	nl
47	DD	MB	não	15*	24*	8	11	7	8	8	7	alt	nl
48	DDneural	MB	não	7	12,5*	6,5	14,7	6,5	15,8*	9,2*	15,6	alt	nl
49	DD	MB	sim	9,4	14,1*	17,4*	19,8*	17,7*	10,7	23,8*	27,2*	alt	alt
50	DDneural	MB	não	4,4	8,1	5,8	9,3	4,6	7,4	6,9	11	nl	nl
51	DD	MB	não	3	6	5	9	4	5	5	12	nl	nl
52	DD	MB	não	6,3	7,5	6,2	8,5	8,5	6,6	8,6	12,5	nl	nl
53	DDneural	MB	não	7	34*	8	9	4	7	8	9	nl	nl
54	DDneural	MB	não	8	9	NR	NR	6	7	NR	NR	nl	nl
55	DD	MB	sim	15*	13,8*	8,7	9,8	10,2*	11,4*	7,8	9,5	nl	nl
56	DD	MB	não	8,1	7,4	7,9	12,9	8,1	7,2	7,1	11,2	nl	nl
57	DD	MB	não	22*	23,9*	9,5*	12,8	6,3	7,4	7,4	10,9	alt	nl
58	DD	MB	não	8,8	5,4	5,1	12,1	7,4	8,3	4,9	11,9	nl	nl
59	DD	MB	não	8,4	10,9	5,4	11,9	8	8,5	6,8	12,1	nl	nl
60	DDneural	MB	não	4,7	8,9	4,7	8,2	4,2	5,1	6,2	12,2	nl	nl
61	DD	MB	não	16*	13*	21*	28*	28*	18*	9*	25*	nl	nl
62	DD	MB	não	4	3,4	4,9	8,8	3,9	4,7	5,1	5,7	nl	nl
63	DDneural	MB	sim	2,9	5,6	4,5	29,5*	8,2	6,2	6,4	37*	nl	nl

64	DD	MB	não	9,7*	14,8*	9,4*	21,2*	10,6*	9,9	20*	21,5*	nl	nl
65	DDneural	MB	não	6	8	6	11	8	8	5	12	nl	nl
66	DDneural	MB	não	10*	12*	8	45*	12*	15*	9*	25*	alt	nl
67	DD	MB	não	8	8	9,2*	12,9	6,6	8,1	NR	18*	nl	nl
68	DDneural	MB	não	5	13,1*	12,4*	8,2	6,5	9,1	10*	13	nl	nl
69	DD	MB	não	7	8	7,2	11,5	5,1	8,1	6,8	10,7	alt	nl
70	DDneural	MB	não	5	5	8	15	5	6	8	15	nl	nl
71	DD	MB	não	6,7	17,6*	6,5	34,9*	6,9	12,3*	6,8	40,9*	alt	alt
72	DD	MB	sim	29,5*	22,4*	5,6	10,8	47,9*	35,7*	10,2*	9,6	alt	nl
73	DDneural	MB	não	5,6	6,5	7,3	15	6,7	6,8	6,9	14,2	nl	nl
74	DD	MB	não	8,9	12*	9*	13	7,8	13*	9*	13	alt	nl
75	DD	MB	sim	6	7	7	17	9	14*	25*	14	alt	alt
76	DDneural	MB	não	3,7	7,5	4,2	16,8	4,9	7,8	5	13,8	nl	nl
77	DD	MB	não	6	7	6	24,2*	5	6	6	29,5*	nl	nl
78	DDneural	MB	não	9	12*	12*	23*	10*	15*	13*	31*	alt	nl
79	DDneural	MB	não	4,8	7,7	4,9	11,3	4,1	7,8	5,3	12,9	nl	nl
80	DV	MB	sim	8	7,7	7,3	15,2	6,7	7,8	6,4	16,9	nl	nl
81	DV	MB	sim	7,2	6,5	5,4	13,8	18,1*	11,2*	6,2	14	nl	alt
82	DV	MB	não	9,8*	6,6	15,9*	25,3*	10,3*	8,6	14,1*	16,9	nl	nl
83	DV	MB	sim	6,7	9,8	8,6	43*	7,4	11,3*	7,4	32,9*	nl	nl
84	DV	MB	sim	4	8	7	11	5	7	5	9	nl	nl
85	DV	MB	sim	8,8	10,4	21,5*	20,5*	14,3*	17*	20*	25*	nl	nl
86	DV	MB	sim	19,8*	11,5*	23,5*	22,2*	21,3*	13,4*	23,2*	40,2*	alt	nl
87	DV	MB	sim	7,4	6	8,5	27,9*	6,7	7,6	6,3	21*	nl	nl
88	DV	MB	sim	21,5*	12,8*	8,5	12,1	25,2*	10	6,4	11,9	nl	alt
89	DV	MB	não	4,8	5,8	7,7	46*	4,7	5,4	8,7	15	alt	alt
90	DV	MB	sim	11*	18*	8	16	13*	26*	8	15	alt	nl
91	DV	MB	sim	5,9	6,2	10,7*	13	11,8*	12*	20,1*	12,1	alt	alt
92	DV	MB	sim	17*	14*	19*	23*	17*	14*	18*	30*	alt	alt
93	VV	MB	sim	15,8*	18,4*	8,9	16,1	28,2*	20,1*	7,7	16,5	alt	nl
94	VV	MB	não	9,2	17,9*	8,9	12	6	12*	9*	11	nl	nl
95	VV	MB	não	8,9	10,1	8,4	19,3*	9,7*	8,8	8,8	20,2*	nl	nl
96	VV	MB	não	8,1	18,9*	9*	14	7,7	16*	12,3*	18,6*	alt	nl
97	VV	MB	sim	16*	10	7	14	40*	14*	8	16	alt	alt

98	VV	MB	sim	14,8*	26,3*	18,6*	22,1*	12,2*	17,7*	15,8*	28,1*	alt	alt
99	VV	MB	não	19*	15,4*	12,5*	24*	18,8*	11,4*	17,7*	21,2*	alt	nl
100	VV	MB	não	5	14*	20*	36*	19*	18*	20*	36*	alt	alt

Legenda: OMS: classificação operacional da Organização Mundial da Saúde; R&J: classificação de Ridley-Jopling modificada; CSA: área de secção transversa dos nervos; D: direito; E: esquerdo; PB: paucibacilar; MB: multibacilar; HI: hanseníase indeterminada; TT: tuberculoide; DT: dimorfo-tuberculoide; DD: dimorfo-dimorfa; DV: dimorfo-virchowiana; VV: virchowiana; TTneural: hanseníase tuberculoide com acometimento neural exclusivo; DTneural: hanseníase dimorfo-tuberculoide com acometimento neural exclusivo; DDneural: hanseníase dimorfo-dimorfa com acometimento neural exclusivo; Reações - não: pacientes sem nenhum tipo de episódio reacional antes da US pré-tratamento; reações - sim: pacientes que apresentaram algum episódio reacional (reação cutânea tipo 1, tipo 2 e/ou neurite) antes da US pré-tratamento; alt: exames com pelo menos um nervo com ecogenicidade e/ou Doppler alterados; nl: exames com todos os nervos com ecogenicidade e/ou Doppler normais; *: medidas de CSA alteradas (considerando alterado se a medida estivesse acima da média + 2DP dos valores de indivíduos saudáveis); NR: medida de CSA não realizada.

APÊNDICE D – Dados clínicos dos pacientes que realizaram US pós-tratamento e seus resultados.

Paciente	R&J	OMS	Reações antes/durante tratamento	Medidas de CSA dos nervos (mm ²) pós-tratamento								Ecogenicidade	Doppler
				Ulnar pré túnel D	Ulnar túnel D	Mediano D	Fibular comum D	Ulnar pré túnel E	Ulnar túnel E	Mediano E	Fibular comum E		
1	HI	PB	não	5	3	2	6	3	5	4	8	nl	nl
2	HI	PB	não	8,4	6,4	6,9	8,3	7,3	7,6	5	13,8	nl	nl
3	HI	PB	não	6,7	4,9	7,4	14,9	6,7	5,4	5,8	16,1	nl	nl
5	TT	PB	não	6,1	7	7,1	11,8	5,5	6,9	6,3	12,7	nl	nl
6	TTneural	PB	sim	7	6	6	14	5	8	6	18	nl	nl
8	TT	PB	sim	7	7	6	17	9	8	7	22	nl	nl
9	TTneural	PB	não	4,5	7,1	5,6	14	7	7,1	7,1	16,8	nl	nl
11	TTneural	PB	sim	7	8	6,6	14,1	5,8	7,1	6	78,1*	alt	nl
13	TT	PB	sim	5,9	7,8	7,2	25,7*	6,5	6	5,7	31,7*	alt	nl
16	DT	MB	não	4	7	6	13	5	8	5	15	nl	nl
17	DT	MB	não	7	6	7	14	5	9	10*	17	nl	nl
19	DT	MB	sim	6,9	6	7,4	9,6	148*	47,7*	6,6	8,9	alt	nl
21	DT	MB	não	6,7	12,6*	13,6*	23,3*	9,3	12,7*	11,6*	23,5*	alt	nl
22	DTneural	MB	não	6	13*	7	20	7	11	7	16	alt	nl
25	DTneural	MB	não	5,9	6,8	6,7	7,9	5,3	5,7	4,5	4	nl	nl
26	DTneural	MB	sim	5,9	8,7	15*	42*	7,8	7,5	15*	43*	alt	nl
27	DTneural	MB	não	10,9*	13,2*	9,4	32,7*	9,5	8,6	8,7	20,5	alt	nl
28	DTneural	MB	sim	8	24*	8	25*	8	23*	8	20	alt	nl
29	DT	MB	sim	6,7	6,5	6	13,9	7,3	7,8	7,4	16,9	alt	nl
30	DTneural	MB	não	5,2	18,8*	5,3	20,4	5,7	21,3*	5,1	28*	alt	nl
31	DT	MB	sim	8	7	6	18	7	7	6	17	nl	nl
32	DT	MB	sim	7,2	9,6	7,3	12,3	32,3*	9	7,7	14,1	alt	nl
33	DT	MB	sim	NR	5,5	8	12	30*	7	4,7	9	alt	alt
34	DTneural	MB	não	6	6	9	18	7	8	8	16	nl	nl
35	DT	MB	não	5	8	5	10	4	6	10*	28*	alt	nl
36	DT	MB	sim	8	7	7	10	5	7	7	10	alt	nl
39	DTneural	MB	sim	4	5	4	14	4	5	5	12	nl	nl
41	DTneural	MB	sim	6,5	4,2	5,7	12,2	12,1*	14,9*	9	10,8	alt	nl
43	DT	MB	não	11,3*	20,1*	18,4*	27,3*	13,3*	26,7*	22,1*	29*	alt	nl

45	DT	MB	não	7,1	4,3	6,8	8,9	10,8*	7,9	5,4	15,4	alt	nl
46	DD	MB	sim	6	14*	6	13	6	4	4	12	alt	nl
47	DD	MB	sim	20,6*	20*	5,1	22,2	4,3	5,6	7,2	11,9	alt	nl
48	DDneural	MB	não	8	11	7	13	7	13*	7	13	alt	nl
49	DD	MB	sim	6,3	9,9	13,5*	15,5	14,2*	8	16,2*	18,9	nl	nl
50	DDneural	MB	sim	7	8	7	16	7	7	6	15	nl	nl
51	DD	MB	não	5	4	5	16	7	5	5	12	nl	nl
53	DDneural	MB	não	27*	14*	6	10	7	5	7	9	alt	nl
54	DDneural	MB	sim	7	5,8	7,1	8,2	5,3	6	5,1	11	nl	nl
57	DD	MB	sim	27,2*	24,6*	23,7*	8,8	5,2	7,9	7,2	11,4	alt	alt
59	DD	MB	sim	7	9	17*	21	9	9	9	21	alt	nl
60	DDneural	MB	não	4	7	5	14	5	6	5	18	alt	nl
61	DD	MB	não	17*	15*	16*	26*	23*	15*	9	21	alt	alt
62	DD	MB	sim	4	3	3	9	3	3	3	10	nl	nl
63	DDneural	MB	sim	6	6	12*	30*	7	9	13*	35*	nl	nl
64	DD	MB	sim	9,9	9,9	7,3	22,1	7,9	7,2	19,2*	25*	alt	nl
65	DDneural	MB	não	7,3	7,7	4	9,9	5,8	8,7	5,3	11,1	nl	nl
66	DDneural	MB	não	10	12*	12,1*	24,3*	12,8*	13,4*	13,7*	19,9	alt	nl
67	DD	MB	não	5,4	6,5	7,3	12,9	NR	NR	7	16,5	nl	nl
68	DDneural	MB	não	5,5	9,7	8,9	12,9	4,5	10,1	7	15,6	nl	nl
69	DD	MB	não	5,9	6,8	7,9	13,3	5,9	7,8	6,1	13,2	nl	nl
70	DDneural	MB	não	8,4	5,6	9,4	10,9	5,5	6,2	8	18,6	nl	nl
71	DD	MB	sim	18*	12*	24*	32*	20*	6	9	29*	alt	nl
72	DD	MB	sim	29,5*	16*	10*	20	30,5*	28,5*	16*	15	alt	nl
74	DD	MB	não	7	9	8	8	8	10	9	7	alt	alt
75	DD	MB	não	5	10	8	23*	13*	19*	25*	15	alt	alt
76	DDneural	MB	não	3,2	3,6	4	10,4	3,5	5,2	5,4	14,6	nl	nl
77	DD	MB	sim	7	7	8	29*	7	9	8	24*	nl	alt
78	DDneural	MB	não	15*	11	9	32*	11*	17*	11*	33*	alt	nl
79	DDneural	MB	sim	4	4	7	7	3	6	6	6	nl	nl
80	DV	MB	sim	5,6	9,7	5,4	16,6	6,7	8,6	7,4	20,2	nl	nl
81	DV	MB	sim	5	7,4	14,9*	13,2	9,4	8,5	8,4	14,9	alt	nl
82	DV	MB	não	6,5	5	9,3	14	8	6,2	5	19	nl	nl
84	DV	MB	sim	7,1	12,7*	6,6	23*	7,8	9,5	7,6	21	nl	nl

85	DV	MB	sim	7	9	18*	20	8	15*	14*	17	nl	nl
86	DV	MB	sim	13*	11	18*	26*	16*	13*	20*	27*	alt	nl
87	DV	MB	sim	5,8	6,5	5,1	14,2	5,8	6,5	6,5	16,7	nl	nl
89	DV	MB	não	6	7	6	27*	4	6	9	12	alt	nl
91	DV	MB	sim	4	5,4	15,2*	16,3	11,8*	11	15,7*	15,3	alt	nl
92	DV	MB	sim	16,4*	10,6	15,2*	11,8	18,8*	9,8	16*	15,3	alt	nl
94	VV	MB	sim	16*	5	12*	7	17*	3	12*	11	alt	nl
95	VV	MB	sim	11,6*	11,5*	9,2	12,2	10,5*	8,7	10,1*	17,1	nl	nl
97	VV	MB	sim	18*	12*	8	17	46*	15*	8	14	alt	nl
99	VV	MB	não	15*	20*	7	18	15*	10	15*	16	alt	nl

Legenda: OMS: classificação operacional da Organização Mundial da Saúde; R&J: classificação de Ridley-Jopling modificada; CSA: área de secção transversa dos nervos; D: direito; E: esquerdo; PB: paucibacilar; MB: multibacilar; HI: hanseníase indeterminada; TT: tuberculoide; DT: dimorfo-tuberculoide; DD: dimorfo-dimorfa; DV: dimorfo-virchowiana; VV: virchowiana; TTneural: hanseníase tuberculoide com acometimento neural exclusivo; DTneural: hanseníase dimorfo-tuberculoide com acometimento neural exclusivo; DDneural: hanseníase dimorfo-dimorfa com acometimento neural exclusivo; Reações - não: pacientes sem nenhum tipo de episódio reacional durante o período do estudo; reações - sim: pacientes que apresentaram algum episódio reacional (reação cutânea tipo 1, tipo 2 e/ou neurite) ao longo do período do estudo; alt: exames com pelo menos um nervo com ecogenicidade e/ou Doppler alterados; nl: exames com todos os nervos com ecogenicidade e/ou Doppler normais; *: medidas de CSA alteradas (considerando alterada se a medida estivesse acima da média + 2DP dos valores de indivíduos saudáveis); NR: medida de CSA não realizada.

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP, processo CAAE nº 02663112.0.0000.5440/2012

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA USP -

PROJETO DE PESQUISA

Título: Avaliação ultrassonográfica de nervos periféricos em pacientes com hanseníase, antes e após o tratamento específico.

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02663112.0.0000.5440

Pesquisador: HELENA BARBOSA LUGAO

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - HCFMRP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 83368

Data da Relatoria: 26/08/2012

Apresentação do Projeto:

É proposto um estudo ultrassonográfico longitudinal, sistemático, em pacientes encaminhados do ambulatório de hanseníase do HC-FMRP-USP, antes e após o tratamento poliquimioterápico, para compreender melhor os aspectos de imagem de nervos periféricos desta doença. É continuidade de um projeto já aprovado no CEP do HCFMRP-USP, processo nº 3114/2010.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo é avaliar e documentar alterações dos nervos periféricos nos pacientes com Hanseníase.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Estão agora descritos no TCLE e no Projeto de Pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador acatou as solicitações de correção do Projeto de Pesquisa e TCLE, de forma adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O orçamento, folha de rosto e outros termos são apresentados de maneira adequada.

Recomendações:

Ver "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As inadequações presentes na primeira versão do projeto de pesquisa e seu TCLE foram corrigidas adequadamente pelo pesquisador.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município:

RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -

justificativas, para nova apreciação.

RIBEIRÃO PRETO, 28 de Agosto de 2012

Assinado por:
Ricardo de Carvalho Cavalli

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

ANEXO B - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP, processo nº 3114/2010

Ribeirão Preto, 06 de outubro de 2010

Ofício nº 3320/2010
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"ESTUDO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA NA HANSENÍASE POR MEIO DA ULTRA-SONOGRAFIA E DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA"** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 313ª Reunião Ordinária realizada em 04/10/2010 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 3114/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
ARY MONTEIRO DAHER DO ESPÍRITO SANTO
PROF. DR. MARCELLO H. NOGUEIRA BARBOSA
Depto. de Clínica Médica – Divisão de Radiologia

ARTIGO

Ultrasonography demonstrates peripheral nerve asymmetry in multibacillary leprosy patients

Lugão, H.B.; Marques-Jr, W.; Foss, N.T.; Frade, M.A.C.; Nogueira-Barbosa, M.H.

ABSTRACT

Background: Neurological involvement occurs throughout the leprosy clinical spectrum and is responsible for the most feared consequences of the disease. Ultrasonography (US) permits examination of anatomic changes in multiple nerve trunks, is more accurate than clinical palpation, and provides objective measurements thickening and asymmetry. **Methodology/Principal Findings:** Eleven paucibacillary (PB) and 85 multibacillary (MB) patients underwent peripheral nerve US before beginning multi-drug therapy. Twenty-seven patients had leprosy reactions (type 1, type 2 and/or acute neuritis) prior to US. The ulnar (at the cubital tunnel –Ut– and proximal to the tunnel –Upt), median (M) and common fibular (CF) nerves were scanned to measure nerve cross-sectional areas (CSAs) in mm² and to calculate the asymmetry indexes Δ CSA (absolute difference between right and left CSAs) and Δ Utpt (absolute difference between Upt and Ut CSAs on the same side). MB patients showed greater CSAs than PB at Ut ($13.88 \pm 11.4/9.53 \pm 6.14$) and M ($10.41 \pm 5.4/6.36 \pm 0.84$) nerves ($p < 0.05$). The asymmetry indexes showed a tendency toward greater values in MB ($p > 0.05$). Patients with reactions had greater CSAs than those without reactions at Upt ($13.41 \pm 10.7/8.04 \pm 4.97$), Ut ($13.95 \pm 15/10.42 \pm 6.15$) and M ($10.43 \pm 5.79/8.14 \pm 4.16$) nerves. Δ CSAs at Upt nerve ($6.72 \pm 10.58/2.7 \pm 5.3$) and Δ Utpt ($5.4 \pm 7.06/3.84 \pm 5.23$) were significantly greater in patients with reactions. PB and MB showed similar frequencies of abnormal US measurements. Patients with reactions had higher frequency of nerve thickening and similar frequency of asymmetry to those without reactions. **Conclusions/Significance:** This is the first study to investigate differences in nerve involvement among leprosy classification groups using US before treatment. Nerve thickening and asymmetry are common in leprosy patients, with similar frequencies in PB and MB. The magnitude of nerve thickening was greater in MB and in patients with reactions. Nerve asymmetry did not

significantly differ between PB and MB but may have been more severe in MB, contradicting the clinical paradigm of greater asymmetry in PB.

INTRODUCTION

Neurological involvement is present throughout the leprosy clinical spectrum, and nerve impairment is responsible for the most feared consequences of the disease; therefore, some authors advocate that leprosy should be regarded as a chronic neurological condition rather than a skin disease (1–5).

Initial manifestations of leprosy (indeterminate leprosy) are due to direct infection of dermal nerves, with no peripheral nerve trunk thickening. Following the initial manifestation, leprosy can evolve to a spectrum of clinical forms as proposed by Ridley and Jopling (12). Tuberculoid (TT) patients exhibit good cell-mediated immunity against *Mycobacterium leprae*; on the other hand, lepromatous (LL) patients are anergic to *M. leprae* and exhibit widespread disease. Between the two polar forms, there are intermediate forms – borderline-tuberculoid (BT), borderline-borderline (BB), and borderline-lepromatous (BL) – in which patients display variable immunity against *M. leprae*. Several authors have postulated that TT patients have asymmetric nerve thickening, LL patients have symmetric and diffuse involvement, and borderline patients have variable and usually intense nerve enlargement (1,3,15,16). Because the Ridley-Jopling classification requires considerable knowledge of leprosy physiopathogenesis, the World Health Organization (WHO) recommends a simple classification for operational purposes, considering paucibacillary (PB) patients as those with fewer than 5 skin lesions and only one nerve trunk involved and multibacillary (MB) patients as those with more than 5 skin lesions and impairment in two or more nerve trunks (13). In addition, leprosy reactions (acute neuritis, types 1 and 2 reactions) are immune-mediated events that may be superimposed on the chronic course of the disease, worsening nerve damage and requiring immediate treatment (1,3,5,15).

Neurophysiologic and imaging studies can be used to investigate neurological impairment in leprosy. Although neurophysiology provides detailed information about dysfunction of affected nerves, it does not reveal anatomic changes, such as thickening and fascicular pattern changes (9,10). High-resolution ultrasonography (US) permits examination of multiple nerve trunks over a long course in a few

minutes, and compared with magnetic resonance imaging, US is considered more accessible and reasonably precise (6–9). Furthermore, US is more accurate than clinical palpation for assessment of peripheral nerve enlargement (7) and provides objective measurements of peripheral nerve thickening. Frade et al. (11) have demonstrated that leprosy patients have asymmetric nerve thickening that can be precisely measured by US indexes. To our knowledge, no published studies have investigated differences in US nerve measurements across the leprosy spectrum.

The purpose of this study was to investigate peripheral nerve thickening and asymmetry, as evaluated through US measurements, in leprosy patients, examining differences between leprosy types grouped according to the Ridley-Jopling and WHO classifications and to assess the influence of leprosy reactions on US findings.

MATERIALS AND METHODS

The Institutional Review Board approved the study. Written informed consent was obtained from all patients (process nº02663112.0.0000.5440).

Subjects

Ninety-six consecutive leprosy patients were included in the study and underwent bilateral US of the peripheral nerves before starting WHO multi-drug therapy. Leprosy diagnosis was established based on clinical signs and symptoms, skin smears, skin biopsy, and neurophysiologic examination when necessary. Patients were classified according to the Ridley-Jopling (12) and WHO operational classifications (13). Medical charts were reviewed for the identification of any leprosy reactions (acute neuritis, type 1 and/or type 2 cutaneous reactions) prior to US evaluation. Patients with a history of diabetes mellitus, hypothyroidism, human immunodeficiency virus infection, trauma-related peripheral nerve disease or alcoholism were excluded from the study.

Ultrasonography

Musculoskeletal radiologists with previous fellowship training in nerve imaging performed all US sessions using a 12-MHz linear transducer model HDI-11 (Philips Medical Systems, Bothell, Washington, USA). Patients were examined in a seated position with 45° flexed elbows and 90° flexed knees. The ulnar (at the cubital tunnel area –Ut– and proximal to the tunnel –Ut), median (M) and common fibular (CF)

nerves were systematically scanned along the transverse and longitudinal axes. Ulnar nerves were scanned from the middle third of the arm to the middle third of the forearm. M nerves were evaluated at the middle and distal thirds of the forearm. CF nerves were evaluated from the distal third of the thigh to the knee at the fibular head. In some cases, it was not possible to examine nerves bilaterally due to amputation, cutaneous ulcers or other cutaneous alterations at the site of examination.

Nerve cross-sectional areas (CSAs) were measured by freehand delimitation at the inner borders of the echogenic rims of the nerves. The measurements were performed using the electronic cursor at the time of examination, and the CSAs were assessed at the level of maximum nerve thickening. Ulnar nerve maximum CSAs were measured in two different regions: above the medial epicondyle proximal to the cubital tunnel (Upt) and at the cubital tunnel (Ut).

CSA measurements were used to calculate nerve asymmetry as follows: (1) the differential CSA index (ΔCSA), which was calculated as the absolute difference between CSAs for each nerve point from one side to the contralateral side, and (2) the differential Ut-Upt index (ΔUtpt) of the ulnar nerves, which was calculated as the absolute difference between the largest and smallest CSAs of Upt and Ut points of ulnar nerves on the same side. High ΔCSA values reflect nerve asymmetry with the contralateral nerve. High ΔUtpt values reflect non-uniform and focal thickening of the ulnar nerve between the tunnel and pre-tunnel areas.

For the classifications of the CSA, ΔCSA and ΔUtpt values as normal or abnormal, we used previously published values obtained from healthy volunteers (11), considering as abnormal values that were greater than the mean plus 2 standard deviations. Additionally, to compare the PB and MB groups, we performed two different analyses: one including all patients and another including only those patients with at least one abnormal measurement for each variable (CSA, ΔCSA and ΔUtpt). With second analysis, we expected to reduce the possible bias due to the existence of different frequencies of abnormalities in PB and MB.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using JMP software version 10.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC). We performed the Wilcoxon test to compare the means of two groups. To analyze differences between the means of three or more groups, we

performed the Kruskal-Wallis test. For the comparison of proportions, we used the two-tailed Fisher's exact test. Probability (p) values less than 0.05 were considered significant.

RESULTS

The average age $\pm$ standard deviation of the patients was 45.9 ± 16 years (age range 16 – 85 years); 56 (58.3%) of the patients were men, and 40 (41.7%) were women. The clinical classifications and incidences of neuritis, type 1 and/or type 2 cutaneous reactions occurring prior to US are presented in Table 1.

Table 1. Clinical data for the patients included in the study.

Leprosy classification				Leprosy reactions			
WHO*	n (%)	R&J**	n (%)	Neuritis	Type 1	Type 2	No previous reactions
PB	11 (11.5%)	TT	11 (11.5%)	2	1	0	8
		BT	31 (32.3%)	3	2	0	26
MB	85 (88.5%)	BB	33 (34.4%)	2	4	0	28
		BL	13 (13.5%)	3	9	3	2
		LL	8 (8.3%)	2	0	3	5
Total	96		96	12	16	6	69

n: number of patients, with percentages in parentheses.

*WHO: Operational classification proposed by the World Health Organization.

** RJ: Ridley-Jopling classification.

Table 2 shows the results for CSA, Δ CSA and Δ Utp of the nerves studied for the five types of leprosy according to the Ridley-Jopling classification.

Table 2. CSAs, Δ CSAs and Δ Utp results. Patients were classified according to the Ridley-Jopling classification.

Nerves	Variable	Groups					p-value (Kruskal-Wallis)
		TT 11 patients	BT 31 patients	BB 33 patients	BL 13 patients	LL 8 patients	
Ulnar (pre tunnel)		n=22	n=58	n=66	n=26	n=16	
mean $\pm$ SD		7 $\pm$ 2.1	8.9 $\pm$ 8.5	9 $\pm$ 7	11.3 $\pm$ 6.1	14.9 $\pm$ 9.1	0.0006*
CI		[6.1-7.9]	[6.7-11.1]	[7.3-10.8]	[8.8-13.8]	[10.1-19.7]	
% abnormal		13.6%	15.5%	24.4%	50%	62.5%	
Ulnar (tunnel)		n=22	n=60	n=66	n=26	n=16	
mean $\pm$ SD		8.6 $\pm$ 5.5	12.4 $\pm$ 14.9	10.8 $\pm$ 6.2	10.6 $\pm$ 4.7	15.6 $\pm$ 4.6	<0.0001*
CI		[6.1-11]	[8.6-16.3]	[9.3-12.3]	[8.7-12.5]	[13.1-18]	
% abnormal		18.2%	23.3%	36.4%	42.3%	81.3%	
Median	CSA (mm ²)	n=20	n=61	n=63	n=26	n=16	
mean $\pm$ SD		6.2 $\pm$ 1	8 $\pm$ 4.5	8.4 $\pm$ 4.4	11.6 $\pm$ 6.2	12 $\pm$ 4.8	<0.0001*
CI		[5.7-6.7]	[6.9-9.2]	[7.3-9.5]	[9.1-14.1]	[9.5-14.6]	
% abnormal		0%	27.9%	28.6%	38.5%	56.3%	
Common Fibular		n=22(%)	n=62	n=64	n=26	n=16	
mean $\pm$ SD		16.8 $\pm$ 13.1	16.4 $\pm$ 9.3	16.1 $\pm$ 8.6	21.1 $\pm$ 10.2	20.3 $\pm$ 7.6	0.0049*
CI		[11-22.6]	[14-18.7]	[14-18.6]	[17-25.2]	[16.3-24.4]	
% abnormal		27.3%	30.6%	26.6%	46.2%	56.3%	
Ulnar (pre tunnel)		n=11	n=28	n=33	n=13	n=8	
mean $\pm$ SD		1.7 $\pm$ 1.9	5.1 $\pm$ 11.2	3.2 $\pm$ 4.5	2.6 $\pm$ 3.2	7.2 $\pm$ 8.7	0.5027
CI		[0.4-2.9]	[0.7-9.4]	[1.6-4.7]	[0.7-4.5]	[0-14.5]	
% abnormal		27.3%	28.6%	27.3%	30.8%	62.5%	
Ulnar (tunnel)		n=11	n=29	n=33	n=13	n=8	
mean $\pm$ SD		3.4 $\pm$ 4.7	6.0 $\pm$ 17.9	4.2 $\pm$ 5.9	2.8 $\pm$ 2.6	4.1 $\pm$ 2.4	0.3665
CI		[0.2-6.6]	[0-12.7]	[2.1-6.3]	[1.2-4.4]	[2.1-6.0]	
% abnormal		27.3%	27.6%	48.5%	38.5%	75%	
Median	Δ CSA (mm ²)	n=10	n=30	n=31	n=13	n=8	
mean $\pm$ SD		0.8 $\pm$ 0.6	1.6 $\pm$ 2.5	2.4 $\pm$ 4.1	1.9 $\pm$ 2.4	1.8 $\pm$ 1.9	0.7688
CI		[0.4-1.2]	[0.7-2.5]	[0.9-3.9]	[0.4-3.3]	[0.2-3.3]	
% abnormal		0%	16.7%	19.4%	7.7%	37.5%	
Common Fibular		n=11	n=31	n=32	n=13	n=8	
mean $\pm$ SD		7.3 $\pm$ 15.6	4.5 $\pm$ 7.1	3.2 $\pm$ 3.9	7.1 $\pm$ 8.8	2.2 $\pm$ 2.1	0.6314
CI		[0-17.7]	[1.9-7.2]	[1.8-4.6]	[1.7-12.4]	[0.4-4.0]	
% abnormal		27.3%	35.5%	34.4%	53.9%	25%	
Ulnar (Upt and Ut)		n=22	n=57	n=66	n=26	n=16	
mean $\pm$ SD	Δ Utp	3.4 $\pm$ 4.9	5.0 $\pm$ 8.0	3.4 $\pm$ 4.1	3.9 $\pm$ 4.0	7.3 $\pm$ 6.0	0.0238*
IC	(mm ²)	[1.2-5.5]	[2.9-7.1]	[2.4-4.4]	[2.3-5.5]	[4.1-10.5]	
% abnormal		31.8%	22.8%	24.4%	26.9%	68.8%	

n: number of nerves; SD: standard deviation; 95% CI: 95% confidence interval; % abnormal: percentage of abnormal measurements (values were considered abnormal when they exceeded the mean + 2SD value obtained from healthy volunteers.).
p-value by Kruskal-Wallis test. * Statistically significant.

For all nerve points studied, we observed maximum mean values of CSA in LL and BL patients; the percentages of enlarged nerves (abnormal CSAs) were also greater in these two groups, reaching 81.3% incidence of enlarged ulnar nerves at the cubital tunnel in LL patients. Although the mean values of Δ CSAs showed variable results, with maximum values in different types of leprosy, we observed higher incidences of asymmetric nerves (abnormal Δ CSAs) in LL and BL patients. LL patients showed the maximum Δ Utp mean and the highest percentage of nerve asymmetry considering this measurement.

Table 3 shows the CSAs, Δ CSAs and Δ Utp_t according to the WHO operational classification for all patients and for the patients with at least one abnormal measurement for each variable. The two analyses yielded similar results, with the MB patients displaying greater CSAs, Δ CSAs, Δ Utp_t and frequency of abnormalities at the Upt, Ut and M nerves. On the other hand, at the CF nerve, the PB patients showed similar or slightly greater CSAs and Δ CSAs.

Table 3. CSAs, Δ CSAs and Δ Utp results for all patients and for those with at least one abnormal measurement for each variable. Patients were classified according to the WHO operational classification.

Variable	Nerve	All patients			Only patients with at least one abnormal measurement		
		PB	MB	p-value	PB	MB	p-value
CSA (mm ²)	Ulnar (Upt)	n=22 mean±SD 95% CI % abnormal	n=166 mean±SD 95% CI % abnormal	0.1110	n=16 mean±SD 95% CI % abnormal	n=114 mean±SD 95% CI % abnormal	0.0729
		6.99±2.06 [6.07-7.9] 13.6%	9.9±7.78 [8.71-11.09] 28.9%		7.64±1.91 [6.63-8.66] 18.8%	11.64±8.79 [10-13.27] 42.1%	
	Ulnar (Ut)	n=22 mean±SD 95% CI % abnormal	n=168 mean±SD 95% CI % abnormal	0.0038*	n=16 mean±SD 95% CI % abnormal	n=116 mean±SD 95% CI % abnormal	0.0061*
		8.56±5.48 [6.14-10.99] 18.2%	11.8±9.99 [10.28-13.32] 38.7%		9.53±6.14 [6.26-12.8] 25%	13.88±11.4 [11.78-15.97] 53.5%	
	Median	n=20 mean±SD 95% CI % abnormal	n=166 mean±SD 95% CI % abnormal	0.0015*	n=14 mean±SD 95% CI % abnormal	n=116 mean±SD 95% CI % abnormal	0.0002*
		6.18±1.03 [5.7-6.66] 0%	9.12±4.97 [8.36-9.88] 32.5%		6.36±0.84 [5.87-6.84] 0%	10.41±5.4 [9.41-11.4] 46.6%	
	Common Fibular	n=22 mean±SD 95% CI % abnormal	n=168 mean±SD 95% CI % abnormal	0.1729	n=16 mean±SD 95% CI % abnormal	n=118 mean±SD 95% CI % abnormal	0.1911
		16.76±13.09 [10.96-22.56] 27.3%	17.38±9.18 [15.99-18.78] 33.9%		18.64±14.98 [10.66-26.63] 37.5%	19.82±9.76 [18.04-21.6] 48.3%	
Δ CSA (mm ²)	Ulnar (Upt)	n=11 mean±SD 95% CI % abnormal	n=82 mean±SD 95% CI % abnormal	0.2811	n=8 mean±SD 95% CI % abnormal	n=57 mean±SD 95% CI % abnormal	0.2267
		1.65±1.93 [0.35-2.94] 27.3%	4.12±7.74 [2.42-5.82] 31.7%		2.01±2.12 [0.24-3.79] 37.5%	5.58±8.9 [3.22-7.95] 45.6%	
	Ulnar (Ut)	n=11 mean±SD 95% CI % abnormal	n=83 mean±SD 95% CI % abnormal	0.5560	n=8 mean±SD 95% CI % abnormal	n=57 mean±SD 95% CI % abnormal	0.4720
		3.4±4.73 [0.22-6.58] 27.3%	4.58±11.19 [2.14-7.02] 42.2%		4.41±5.25 [0.02-8.8] 37.5%	6.3±13.17 [2.8-9.79] 61.4%	
	Median	n=10 mean±SD 95% CI % abnormal	n=82 mean±SD 95% CI % abnormal	0.3228	n=7 mean±SD 95% CI % abnormal	n=57 mean±SD 95% CI % abnormal	0.2181
		0.79±0.55 [0.4-1.18] 0%	1.97±3.11 [1.28-2.65] 18.3%		0.86±0.48 [0.41-1.3] 0%	2.5±3.58 [1.55-3.45] 26.3%	
	Common Fibular	n=11 mean±SD 95% CI % abnormal	n=84 mean±SD 95% CI % abnormal	0.5256	n=8 mean±SD 95% CI % abnormal	n=59 mean±SD 95% CI % abnormal	0.5167
		7.25±15.62 [0-17.74] 27.3%	4.21±6.13 [2.88-5.54] 36.9%		9.39±18.14 [0-24.55] 37.5%	5.47±6.94 [3.66-7.27] 52.5%	
Δ Utp (mm ²)	Ulnar (Ut and Upt)	n=22 mean±SD 95% CI % abnormal	n=165 mean±SD 95% CI % abnormal	0.1728	n=10 mean±SD 95% CI % abnormal	n=65 mean±SD 95% CI % abnormal	0.1652
		3.35±4.87 [1.19-5.51] 31.8%	4.41±5.95 [3.49-5.32] 28.5%		6.02±6.34 [1.48-10.56] 70%	8.65±7.66 [6.74-10.54] 72.3%	

n: number of nerves; SD: standard deviation; 95% CI: 95% confidence interval; % abnormal: percentage of abnormal measurements (values were considered abnormal when they exceeded the mean + 2SD value obtained from healthy volunteers.).

p-values were determined using the Wilcoxon test. * Statistically significant.

Because borderline patients show variable nerve impairment, we compared only the two polar forms, thereby aiming to better characterize and highlight nerve thickening and asymmetry. For this analysis, we selected only TT (n=8) and LL (n=8) patients who had at least one abnormal measurement for each variable. Significantly greater CSAs were observed in the LL patients at the Upt (7.64 ± 1.91 / 14.9 ± 9.08 mm²), Ut (9.53 ± 6.14 / 15.56 ± 4.57 mm²) and M (6.36 ± 0.84 / 12.04 ± 4.75 mm²) nerves; no significant difference was observed at the CF nerve. Although the Δ CSAs were also greater in LL patients, no statistically significant differences were observed at the Upt (2.01 ± 2.12 / 8.11 ± 8.96 mm²), Ut (4.41 ± 5.25 / 4.44 ± 2.23 mm²) and M nerves (0.86 ± 0.48 / 1.94 ± 1.91 mm²). At the CF nerve, the TT patients showed a non-significantly greater Δ CSA (9.29 ± 18.14 / 2.4 ± 2.23 mm²). No significant difference in the Δ Utp was observed between TT and LL (6.02 ± 6.34 / 8.18 ± 5.93 mm²).

The CSAs were also significantly greater in the group with previous leprosy reactions (neuritis, type 1 and/or type 2 reactions) compared to those with no reaction at the Upt (13.41 ± 10.7 / 8.04 ± 4.97 mm²), Ut (13.95 ± 15 / 10.42 ± 6.15 mm²) and M nerves (10.43 ± 5.79 / 8.14 ± 4.16 mm²). Δ CSAs were similar between patients with or without previous reactions at the Ut, M and CF nerves; only the Upt showed a significant difference (6.72 ± 10.58 / 2.7 ± 5.3 mm²). In addition, the Δ Utp was significantly greater in patients with previous leprosy reactions (5.4 ± 7.06 / 3.84 ± 5.23 mm²).

Considering that abnormalities in at least one US measurement reflect neuropathy, we sought to evaluate differences in the frequencies of abnormalities between PB and MB patients and also between patients who did and did not have reactions prior to US. The results of this analysis are presented in Table 4.

Table 4. Percentage of patients with at least one abnormal CSA, Δ CSA or Δ Utp measurement and those with all nerve measurements within the range of normality grouped according to the WHO operational classification and according to the presence or absence of reactions.

		PB	MB	p-value	No reaction	Previous reactions	p-value
CSA	At least one abnormal measurement	72.7%	69.4%	1.000	63.8%	85.2%	0.0409*
	Normal	27.3%	30.6%		36.2%	14.8%	
Δ CSA	At least one abnormal measurement	72.7%	69.4%	1.000	65.2%	81.5%	0.1433
	Normal	27.3%	30.6%		34.8%	18.5%	
Δ Utp	At least one abnormal measurement	45.5%	40%	0.7534	36.8%	51.8%	0.2476
	Normal	54.5%	60%		63.2%	48.2%	

Values were considered abnormal when they exceeded the mean + 2SD value obtained from healthy volunteers.

p-value by two-tailed Fisher's test.

DISCUSSION

We found that nerve asymmetry detected on US is characteristic of leprosy, with similar frequencies of abnormal measurements found in PB and MB patients. Furthermore, we observed a tendency toward higher Δ CSA and Δ Utp values in the latter group. As expected, we also found that thickening (CSA) of the peripheral nerves was more pronounced in MB. Another important finding was that patients with previous leprosy reactions (neuritis, type 1 and/or type 2) had greater CSA mean values for all nerve points evaluated and had a higher incidence of nerve thickening; however, among the patients with previous reactions, the Δ CSA and Δ Utp indicated greater asymmetry only at the ulnar nerve, and the frequency of abnormal measurements was similar to that observed in the group of patients without reactions.

This is the first study in which differences in peripheral nerve thickening and asymmetry among patients of different leprosy classification groups were systematically investigated using accurate US measurements prior to specific treatment (WHO multi-drug therapy); the inclusion of patients at different stages of treatment in previous studies (6,7,14) could weaken conclusions about variations in the pattern of nerve involvement. Two studies in which US evaluation was performed before treatment have been reported, but those studies did not address differences between leprosy classification types (9,11).

There is a growing interest in US as a diagnostic tool for peripheral neuropathies. Nerve palpation is subjective and requires expertise (5), and even

among trained professionals, the reliability of palpation of superficial peripheral nerves is unsatisfactory, with poor agreement between evaluators (17). In a study that compared clinical examination and US of peripheral nerves in 20 leprosy patients and 30 healthy volunteers, Jain et al. (7) concluded that clinical examination was subjective and inaccurate, whereas US provided an objective evaluation of nerve damage and could identify more extensive involvement. Another previous study showed that US abnormalities may be present in patients with normal neurophysiological findings (9). The concept that US should always be performed in addition to neurophysiological studies during the investigation of peripheral neuropathies is currently gaining strength (8,10).

In our study, we found that peripheral nerve involvement, objectively evaluated by US, is common in all types of leprosy. Considering that the presence of one or more abnormal nerve measurements reflects neuropathy, we observed similar frequencies of neuropathy in the PB and MB patients, indicating that peripheral nerve involvement may be present in all types of leprosy. The frequency of abnormalities was high even among the PB patients (72.7% of the PB patients had at least one thickened or asymmetric nerve), suggesting that enlargement and asymmetry of the peripheral nerves may be more frequently detected on US, corroborating the findings of Jain et al. (7). These results support the idea that leprosy is a neurological disease and reinforce the importance of conducting a detailed neurologic exam for all patients, even PB patients (1–3,5).

The ulnar nerve was the most commonly involved nerve in MB patients; up to 81.3% of LL patients showed abnormal CSA values in the cubital tunnel area. Furthermore, thickening of peripheral nerves was also frequent in PB patients, especially at the common fibular nerve. This thickening was clearly more pronounced in MB patients at superior limb nerves, even when we analyzed only the group of patients in which some neuropathy was detected at US: the CSAs were significantly greater in the MB group, and the 95% confidence interval showed no overlap between PB and MB mean values at the ulnar (Upt and Ut) and M nerves. At the CF nerve, no difference was found between PB and MB patients; furthermore, the CF nerve was the most commonly affected nerve in PB patients, in agreement with observations from clinical studies that suggest that this nerve can be impaired even early in the disease course (16,18).

Clinical expertise and previous studies indicate that PB patients (especially TT) have asymmetric nerve enlargement, whereas MB patients, notably the patients exhibiting the lepromatous polar form of the disease, have symmetric and diffuse involvement (1,15). Our results indicate that this impression, which is based on studies of nerve palpation, may be partially incorrect. Frade et al. (11) have shown that Δ CSA and Δ Utppt possess high specificity for a diagnosis of leprosy when leprosy patients are compared to healthy individuals and that these measurements allow for the objective quantification of peripheral nerve asymmetry. However, we found no significant differences in the asymmetry measurements (Δ CSA and Δ Utppt) between the PB and MB patients; moreover, our data indicate a weak tendency toward greater asymmetry in the latter group. The Δ CSA means were greater in MB at the Ut, Upt, and M nerves, and the highest percentages of abnormal Δ CSA values for all studied nerves were found in the LL and BL patients. Δ Utppt showed the same trend, with greater values in the MB patients and the highest percentage of asymmetry in LL patients. We compared only the two polar forms of the disease (TT and LL), aiming to emphasize the findings. Our results confirmed previous analyses, showing significantly greater values of CSA (Upt, Ut, and M nerves) in LL patients. Although asymmetry measurements did not differ significantly between TT and LL patients, we observed a tendency toward greater asymmetry in LL patients. The results for the common fibular nerve showed an opposite tendency, with greater values of Δ CSA (although without statistical significance) in TT patients, confirming previous impressions of common and early involvement of this nerve, as discussed previously (16,18).

Leprosy reactions, especially acute neuritis, can lead to severe nerve impairment and require immediate treatment with steroids and other immunosuppressive drugs. Consistent with the results of previous studies, our results indicate that more severe enlargement of nerves occurs in patients with previous or active reactions in all evaluated nerves except for the CF nerve. We also found higher frequencies of enlargement of one or more nerves in the group with reactions. Asymmetry measurements (Δ CSA and Δ Utppt) showed a tendency toward greater asymmetry in this group. Despite the fact that all patients included in our study were examined before beginning WHO multi-drug treatment, the majority of patients in our study who had a history of reactions were already receiving anti-reaction treatment at the time of the US exam; thus, nerve swelling and asymmetry might have been

diminished in these patients. Taken together with previous results, these findings indicate that chronic *M. leprae* nerve infection and its ability to cause inflammation and fibrosis, as well as the presence of leprosy reactions, are important causes of nerve thickening and asymmetry. Previous studies have addressed the influence of reactions on peripheral nerve imaging findings. Martinoli et al. (6) investigated US and magnetic resonance imaging findings for 23 leprosy patients and concluded that patients with previous or active leprosy reactions had nerve enlargement and fascicular abnormalities. These authors also identified the presence of intraneural color Doppler signal in patients with active reactions. Jain et al. (7) have found that increased blood flow can be present in multiple nerves distant to the affected dermal lesion and that the presence of Doppler signal in the nerve may be the first sign of nerve inflammation. In our study, we investigated all patients for the presence of Doppler signal; however, because most of the patients with clinical signs of reactions were already receiving anti-reaction treatment at the time of the US exam, Doppler signals were observed only in a small number of them, and the Doppler results are not reported here.

One limitation of our study is the lack of neurophysiological correlation, which could provide useful information concerning nerve function abnormalities. However, our main objective was the evaluation of anatomic alterations, represented by nerve thickening and asymmetry. Two other studies in which ulnar nerve neuropathy was investigated using US and electrophysiology (9,14) found US abnormalities in patients with normal neurophysiological findings. Those studies also demonstrated that leprosy patients can have normal ulnar nerve US findings with significant electrophysiological changes. The authors concluded that leprosy patients can exhibit abnormal nerve anatomy with preserved nerve function and vice versa (9). Therefore, although we did not perform electrophysiological tests, we consider that our results improve the understanding of anatomic changes in leprosy neuropathy.

Despite the fact that the sample size of this study is the largest reported for any study of the use of US for leprosy neuropathy evaluation, the division of the patients into six clinical classification types resulted in the presence of a small number of subjects in each group. Perhaps the numbers of patients included in the groups with the polar forms TT and LL were not large enough to reveal significant differences in asymmetry measurements between the groups. To reduce the variability among the groups, additional studies with larger sample sizes should be

conducted, especially with patients suffering from the polar forms of leprosy, which typically include a small number of patients. Another unanswered question to be addressed in future studies is the effect of specific antibiotic treatments on US findings and the clinical utility of US for identifying possible factors related to the progression of nerve damage in leprosy patients.

In conclusion, the present study contributes to the understanding of the pattern of peripheral nerve involvement in leprosy patients. The US results reported here have revealed that thickening and asymmetry are common in leprosy patients and that these abnormalities occur at similar frequencies in PB and MB. Moreover, the magnitude of thickening was greater in the MB patients and in those with previous leprosy reactions. Although the PB and MB patients did not show differences in nerve asymmetry, this asymmetry may be more severe in MB, thus contradicting the clinical paradigm of greater asymmetry in PB.

FUNDING STATEMENT

The authors acknowledge funding support from FINEP (01.05.0948.0), FAPESP (2013/05095-0), CAPES and MS/FAEPA-HCFMRP-USP (749145/2010 and 767202/2011).

The funders had no role in the study design, data collection, data analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

REFERENCES

1. Lockwood DNJ, Saunderson PR. Nerve damage in leprosy: a continuing challenge to scientists, clinicians and service providers. *Int Health. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*; 2012 Jun;4(2):77–85.
2. Leprosy as a neurological disease. *Lancet Neurol. Elsevier Ltd*; 2009 Mar;8(3):217.
3. Wilder-Smith EP, Van Brakel WH. Nerve damage in leprosy and its management. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008 Dec;4(12):656–63.

4. Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis*. Elsevier Ltd; 2011 Jun;11(6):464–70.
5. Van Brakel WH, Saunderson PR, Shetty VP, Brandsma JW, Post E, Jellema R, et al. International workshop on neuropathology in leprosy-consensus report. *Lepr Rev*. 2007;78:416–33.
6. Martinoli C, Derchi LE, Bertolotto M, Gandolfo N, Bianchi S, Fiallo P, et al. US and MR imaging of peripheral nerves in leprosy. *Skeletal Radiol*. 2000 Mar;29(3):142–50.
7. Jain S, Visser LH, Praveen TLN, Rao PN, Surekha T, Ellanti R, et al. High-resolution sonography: a new technique to detect nerve damage in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009 Jan;3(8):e498.
8. Polat Ekinici A, Karabacak E, Tekin L, Özarmağan G, Özçakar L. Ultrasound imaging for the follow-up of patients with leprosy: a pictorial essay. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):265–7.
9. Elias J, Nogueira-barbosa MH, Feltrin LT, Furini RB, Foss NT, Marques W. Role of Ulnar Nerve Sonography in Leprosy Neuropathy With Electrophysiologic Correlation. *J Ultrassound Med*. 2009;28:1201–9.
10. Goedee HS, Brekelmans GJF, van Asseldonk JTH, Beekman R, Mess WH, Visser LH. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy--a review of the literature. *Eur J Neurol*. 2013 Oct;20:1342–51.
11. Frade MAC, Nogueira-Barbosa MH, Lugão HB, Furini RB, Júnior WM, Foss NT. New sonographic measures of peripheral nerves□: a tool for the diagnosis of peripheral nerve involvement in leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(3):257–62.
12. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966;34:255–73.
13. WHO. WHO Expert Committee on Leprosy: seventh report. 1998.
14. Bathala L, Kumar K, Pathapati R, Jain S, Visser LH. Ulnar neuropathy in hansen disease: clinical, high-resolution ultrasound and electrophysiologic correlations. *J Clin Neurophysiol*. 2012 Apr;29(2):190–3.
15. Ooi WW, Srinivasan J. Leprosy and the peripheral nervous system: basic and clinical aspects. *Muscle Nerve*. 2004 Oct;30(4):393–409.
16. Bechelli LM, Rotberg A. *Compêndio de Leprologia*. 2nd ed. Rio de Janeiro - Brasil: Ministério da Educação e Saúde. Departamento Nacional de Saúde. Serviço Nacional de Lepra.; 1956.

17. Chen S, Wang Q, Tongsheng C, Ming Z. Inter-observer reliability in assessment of sensation of skin lesion and enlargement of peripheral nerves in leprosy patients. *Lepr Rev.* 2006;77:371–6.
18. Bechelli LM. O comprometimento do ciático poplíteo externo nos doentes de lepra: estudo clínico. *Rev Bras Leprol.* 1938;6:197–206.