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

PEDRO JOSÉ TOMASELLI

**Hanseníase forma neural pura: aspectos clínicos e
eletroneuromiográficos dos pacientes avaliados no serviço
de doenças neuromusculares do HCRP da USP no período
de março de 2001 a março de 2013**

CORRIGIDO

**Ribeirão Preto
2014**

PEDRO JOSÉ TOMASELLI

**Hanseníase forma neural pura: aspectos clínicos e
eletroneuromiográficos dos pacientes avaliados no serviço de
doenças neuromusculares do HCRP da USP no período de março
de 2001 a março de 2013**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Neurociências e Ciências do Comportamento da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Mestre em Ciências Médicas.

Área de concentração: Neurologia

Opção: Neurologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Wilson Marques Júnior

**Ribeirão Preto - SP
2014**

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.

Tomaselli, Pedro José

Hanseníase forma neural pura: aspectos clínicos e eletroneuromiográficos dos pacientes avaliados no serviço de doenças neuromusculares do HCRP da USP no período de março de 2001 a março de 2013, 2014.

95p. : il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP, 2014

1. Hanseníase. 2. Forma neural pura. 3. Neural Primária. 4. Neuropatia periférica. 5. Mononeuropatia múltipla.

TOMASELLI, Pedro José

Hanseníase forma neural pura: aspectos clínicos e eletroneuromiográficos dos pacientes avaliados no serviço de doenças neuromusculares do HCRP da USP no período de março de 2001 a março de 2013

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Wilson Marques Júnior

Instituição: USP – Ribeirão Preto

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. Osvaldo J M Nascimento

Instituição: UERJ

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. Marco Andrey Cipriano Frade

Instituição: USP – Ribeirão Preto

Julgamento: _____

Assinatura: _____

RESUMO

TOMASELLI, P. J. **Hanseníase forma neural pura: aspectos clínicos e eletroneuromiográficos dos pacientes avaliados no serviço de doenças neuromusculares do HCRP da USP no período de março de 2001 a março de 2013.** 2014. 97f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

Introdução: A hanseníase é a principal causa infecciosa de neuropatia periférica e consequentes incapacidades em todo o mundo. Seu diagnóstico, na maioria das vezes é simples, especialmente quando as clássicas lesões cutâneas estão presentes. No entanto, alguns pacientes apresentam apenas envolvimento neural (forma neural pura - PNL) transformando o seu diagnóstico em um grande desafio. Nesses casos, mesmo quando essa possibilidade é aventada, sua confirmação pode ser extremamente difícil e muitos pacientes só serão corretamente diagnosticados tardiamente, quando uma neuropatia grave e irreversível já está estabelecida.

Objetivos: Analisar as características de uma série de pacientes com diagnóstico definitivo ou provável de PNL seguidos no setor de doenças neuromusculares e dermatologia no HCRP em um período de 12 anos e reconhecer o padrão de apresentação mais frequente, suas manifestações clínicas e o padrão eletroneuromiográfico. **Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional, cujos critérios de inclusão foram: evidência clínica de comprometimento de nervos periféricos na ausência de lesões de pele. O diagnóstico definitivo foi estabelecido quando o *Mycobacterium leprae* foi identificado na biópsia de nervo, e provável quando um quadro clínico sugestivo foi associado a pelo menos um dos seguintes: anti PGL1 positivo, padrão sugestivo na biópsia (neurite granulomatosa epitelióide, infiltrado linfomomononuclear, fibrose) e/ou padrão eletroneuromiográfico sugestivo. Para avaliar a importância da duração da doença na apresentação clínica, foram considerados dois grupos de acordo com o tempo da doença, 12 meses ou menos (grupo 1) e mais de 12 meses (grupo 2). Foram comparados os sinais, os sintomas, a gravidade da doença e o padrão da EMG para delinear o quadro de apresentação.

Resultados: Dos 34 pacientes incluídos no estudo, 7 tinham diagnóstico definitivo e 24 diagnóstico provável. Os sintomas de início mais frequentes foram alterações sensitivas (91,2%), em 70,6% dos casos iniciaram nos membros superiores, sendo o nervo ulnar o local mais frequente. O padrão de distribuição intradérmico exclusivo foi observado apenas no grupo 1. A alteração da sensibilidade vibratória ($p=0,07$), a presença de alterações motoras ($p=0,03$) e hipo ou areflexia em 1 ou mais nervos ($p=0,03$) foram mais frequentemente observadas no grupo 2. Os nervos sensitivos mais frequentemente envolvidos foram o ulnar e fibular superficial. O nervo motor mais frequentemente afetado foi o ulnar. O padrão eletroneuromiográfico mais frequente foi de uma neuropatia sensitivo motora assimétrica com reduções focais da velocidade de condução e franco predomínio sensitivo. **Conclusões:** A PNL se apresenta invariavelmente de maneira assimétrica e com franco predomínio sensitivo. Na maioria das vezes o início ocorre nos membros superiores, especificamente no território do nervo ulnar. Há uma predisposição ao acometimento das fibras finas nos estágios iniciais e com a evolução da doença as fibras grossas passam a também serem afetadas. Os nervos sensitivos mais frequentemente envolvidos são o ulnar seguido pelo fibular superficial.

Palavras-chave: hanseníase, forma neural pura, neural primária, neuropatia hipertrófica, mononeuropatia múltipla.

ABSTRACT

TOMASELLI, P. J. **Pure neural leprosy: clinical and electrophysiologic features of patients evaluated in a Brazilian tertiary centre of neuromuscular diseases between March 2001 and March 2013.** 2014. 97f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

Backgrounds: Leprosy is the main infectious cause of peripheral neuropathy and disabilities in the world. Its diagnosis is straightforward when the classical skin lesions are present. However, some patients present only neural involvement (pure neural form-PNL) turning its diagnosis on a great challenge. Additionally, even when this possibility is suspected, confirmation may be extremely difficult and many patients are only correctly diagnosed late on the clinical course of the disease when a severe and irreversible neuropathy is already established. **Objectives:** To review the characteristics of a series of PNL patients followed in our institution in the last 12 years and recognize the clinical manifestations. **Methods:** Inclusion criteria: Clinical evidence of peripheral nerve impairment with no skin lesions. PNL diagnose were classified as definitive when the *Mycobacterium leprae* was identified under nerve biopsy, and probable when a suggestive clinical picture was associated to at least one of the following: positive anti PGL1, suggestive pattern biopsy represented by the presence of epithelioid granulomatous neuritis, mononuclear cell endoneuritis and fibrose and/or an EMG pattern showing a predominantly sensory mononeuritis multiplex pattern. Exclusion criteria: Two patients were excluded because of associated diabetes mellitus, one because had CMT1A and another had HNPP. To evaluate the importance of disease duration in clinical presentation, we considered two groups according to the time course, first that disease duration of 12 or fewer months (group 1) and those with disease duration over 12 months (group 2). **Results:** We reviewed 34 patients with PNL, including 7 with a definite and 24 with probable diagnosis. The most common onset symptoms were sensory (91.2 %), in 70.6 % of cases symptoms started in the upper limbs, the ulnar nerve being the most frequent site. Intradermal pattern was observed only in group 1. Vibration was altered more frequent in group 2 ($p=0.07$), the presence of motor abnormalities ($p = 0.03$) and deep tendon reflexes reduced or absent in 1 or more nerves ($p = 0.03$) were more frequently observed in group 2. Sensory nerves most frequently involved were the ulnar and superficial peroneal. The motor nerve most often affected was the ulnar. The most frequent EMG pattern was an asymmetrical sensory and motor neuropathy with focal slowing of conduction velocity. **Conclusions:** PNL is an asymmetrical sensory or sensory motor neuropathy. Upper limbs are most frequent affected with frequent ulnar nerve territory involvement. Small fibers seem to be affected at early stages. Larger fibers are affected with disease progression. It is unclear whether the PNL represents a stage prior to the appearance of typical skin lesions or whether it represents a different and more aggressive leprosy type. Phenotype characterization from early signs and symptoms it's a powerful tool to PNL early diagnosis.

Key words: leprosy, pure neural, primary neural, hypertrophic neuropathy, multiple mononeuropathy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	JUSTIFICATIVA.....	10
1.2	HISTÓRICO.....	11
1.3	DEFINIÇÕES	14
1.4	EPIDEMIOLOGIA	15
1.5	MICROBIOLOGIA.....	17
1.6	TRANSMISSÃO.....	18
1.7	FATORES DE RISCO	19
1.8	PATOGÊNESE DA NEUROPATIA DA HANSENÍASE.....	20
1.9	CLASSIFICAÇÃO	23
1.10	ESTADOS REACIONAIS.....	25
1.11	MANIFESTAÇÕES NEURAIS DA HANSENÍASE.....	26
1.12	DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	28
1.13	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA FORMA NEURAL PURA.....	29
1.14	PADRÃO ELETRONEUROMIOGRÁFICO.....	32
2	OBJETIVOS	35
2.1	OBJETIVO GERAL.....	35
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
3	MATERIAIS E MÉTODOS	36
3.1	PACIENTES	36
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
3.3	CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO	37
3.4	CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA	37
3.5	ANÁLISE LABORATORIAL	38
3.6	ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO.....	39
3.6.1	Nervos sensitivos	39
3.6.2	Nervos motores	40
3.7	BIÓPSIA DE NERVO.....	42
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA E APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA.....	42
4	RESULTADOS	43
4.1	ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	43
4.1.1	Idade	44
4.1.2	Sexo.....	44
4.1.3	Procedência	45
4.2	CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	46
4.2.1	Manifestações iniciais	46
4.2.2	Padrão de acometimento e distribuição dos sinais sensitivos.....	47
4.2.3	Modalidade sensitiva afetada	49
4.2.4	Reflexos osteotendíneos profundos	50
4.2.5	Padrão de acometimento e distribuição dos sinais motores.....	51
4.2.6	Acometimento de fâneros.....	53
4.2.7	Dor.....	53
4.2.8	Espessamento neural.....	53
4.2.9	Escala de incapacidade da OMS	55

4.2.10	<i>Desenvolvimento de reações.....</i>	55
4.3	EXAMES COMPLEMENTARES	56
4.3.1	<i>Baciloscopia.....</i>	56
4.3.2	<i>Anticorpo anti PGL-1</i>	56
4.3.3	<i>Teste de Mitsuda.....</i>	56
4.3.4	<i>Biópsia de nervo.....</i>	57
4.3.5	<i>Padrão eletroneuromiográfico</i>	57
5	DISCUSSÃO	59
6	CONCLUSÕES	80
	REFERÊNCIAS.....	81

1 INTRODUÇÃO

1.1 JUSTIFICATIVA

A Hanseníase representa um grande desafio às políticas públicas de saúde em todo o mundo, uma vez que o diagnóstico precoce associado ao tratamento adequado diminui o risco de sequelas incapacitantes e irreversíveis. A cada ano, cerca de 250.000 novos casos são registrados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2013). Embora sua prevalência tenha caído substancialmente nas últimas 5 décadas (MERLE, 2010), principalmente pela introdução da poliquioterapia (PQT) no início dos anos 80, esse fenômeno não é homogêneo nas diferentes regiões do mundo e sua transmissão permanece ativa especialmente nos países em desenvolvimento como o Brasil. Infelizmente, o Brasil juntamente a Madagascar, Nepal e Tanzânia são os únicos países que ainda não atingiram as taxas alvo de erradicação da doença preconizada pela OMS: < 1 caso para cada 10.000 habitantes (WHO, 2012). Aparentemente, os programas de eliminação da hanseníase promovidos pela OMS não têm sido efetivamente implantados nessas localidades.

O diagnóstico da hanseníase é na maioria das vezes fácil, especialmente quando as clássicas lesões de pele estão presentes. No entanto, o diagnóstico de pacientes que não apresentam as típicas alterações cutâneas, conhecidas como formas neurais puras (PNL), representam um grande desafio, muitas vezes dispendioso e que demanda ampla e demorada investigação, uma vez que não há nenhum exame laboratorial confirmatório rápido, fácil e universalmente acessível (RODRIGUES, 2011).

Adicionalmente, quando o diagnóstico de PNL é ponderado, a sua confirmação é extremamente difícil, mesmo em centros de referência em hanseníase, os quais nem sempre dispõe de neurologistas e de métodos de investigação complementar como eletroneuromiografia (EMG), ultrassonografia (USG) de nervos periféricos, testes sorológicos como anticorpo anti glicolípídeo fenólico 1 (anti PGL-1), reação da cadeia polimerase (PCR) para detecção do DNA da *Micobacterium leprae* (*M. leprae*) e biópsia de nervo, devendo-se ter a lembrança que de acordo com as definições vigentes, o diagnóstico da PNL exige alguma

confirmação laboratorial (WILDER-SMITH, 2008). Essa dificuldade pode, muitas vezes, levar ao atraso diagnóstico da PNL, o que representa um importante fator para um desfecho negativo na evolução da doença, com aumento significativo no risco de lesão neural, uma vez que o tempo de exposição dos nervos periféricos ao processo inflamatório induzido pelo bacilo é maior e, conseqüentemente, há um significativo aumento das chances de possíveis sequelas definitivas (RODRIGUES, 2011).

A lesão neural e suas conseqüências colocam a hanseníase em um grupo aparte das demais doenças infecciosas. O diagnóstico e o tratamento precoce são as principais estratégias para redução das temíveis conseqüências da hanseníase. Assim, a identificação dos padrões clínicos da PNL certamente contribuirá para diminuir as possíveis sequelas desta doença.

1.2 HISTÓRICO

A análise do DNA das diferentes cepas do *M. leprae* realizado por Monot et al. (2009), sugere que essa bactéria tenha sua origem no continente africano 2.400 anos A.C. e tenha se disseminado posteriormente para Ásia e América do Sul. A confirmação, por análise de DNA, mais remota da infecção em humanos foi feita em uma múmia da antiga cidade de Jerusalém, que viveu no período de ~1-50 D.C. (BHAT, 2012).

Há registros da Índia antiga, de aproximadamente 1.300 A.C., que relatam que houve uma endemia denominada localmente como *kushtha*, conforme os registros que foram eternizados nos manuscritos Veda e permitiram que os sinais e sintomas clássicos da hanseníase fossem identificados. Manuscritos chineses, datados de 60 D.C., descreveram a elefantíase grega, cujas descrições eram também muito similares (COCHRANE, 1964). Na cultura hebraica a palavra *tsara'ath* foi utilizada diversas vezes nos manuscritos bíblicos originais e ao ser traduzida foi intitulada hanseníase. Essa palavra se referia a doenças com manifestações cutâneas variadas e mazelas que levavam a isolamento social.

Na Europa, a hanseníase apareceu juntamente com a queda do império Romano, atingindo sua máxima prevalência durante o período das Cruzadas, tendo

curiosamente declinado no século XIV (COCHRANE, 1964). Durante as Cruzadas cuidar de pessoas com hanseníase se transformou em uma elegante imitação da vida de Cristo e as então conhecidas “casas de Lázaro” proliferaram na antiga Europa e nas ilhas da Grã Bretanha. As casas de Lázaro eram lugares adaptados para cuidados, em regime domiciliar, de pessoas com hanseníase, as quais eram admitidas sem grande rigor diagnóstico. Muitas delas provavelmente tinham outras patologias, tais como a sífilis, introduzida na Europa por Colombo a partir do oeste da Índia (SABIN, 2005). Com o fim das Cruzadas a breve era da “leprofilia” deu espaço ao sentimento de vergonha social, sentimento esse que persiste até os dias de hoje, mesmo que abrandado parcialmente devidos aos paradigmas surgidos no século XIX.

Notadamente, nesses relatos, a hanseníase sempre esteve associada a estigmas de isolamento social. Na cultura ocidental, há uma tendência a supervalorizar esses estigmas devido a sua presença nas referências bíblicas onde é considerado como uma punição divina. Já nas culturas não cristãs também foram observados estigmas de segregação, que foram atribuídos à natureza deformante das lesões observadas na face, nas mãos e nos pés de pessoas com hanseníase (SKINSNES, 1964).

Exemplos de quão abrangente foi a estigmatização da hanseníase ao longo dos últimos séculos são encontrados nas leis, no folclore, nas artes e na literatura de todos os continentes. Sendo considerada, por alguns, uma espécie de castigo ordenado de maneira sobrenatural em punição a alguns erros morais como egoísmo e promiscuidade. Na literatura, foi apresentada como evidência da degradação física e moral de um mundo sem esperanças (SKINSNES, 1964). As pessoas com hanseníase passaram a temer a violência advinda da aversão das pessoas e passaram a ser agrupadas nos leprosários. Nessa época, era considerada uma doença altamente contagiosa e os pacientes eram forçados a andar com sinos ou eram marcados com emblemas que os destacassem entre a população. Em 1937, tornou-se internacionalmente conhecido o incidente da China, no qual 57 pessoas com hanseníase foram reunidas sobre o pretexto de um café da manhã em comemoração à Páscoa e foram friamente assassinadas (KELLERSBERGER, 1951).

O entendimento da hanseníase iniciou pontualmente com a identificação do *M. leprae* no século XIX pelo médico norueguês Gerhard Henrik Armauer Hansen

(EICHELMANN, 2013). Hansen havia ingressado na Universidade de Christiana (hoje Oslo) no ano de 1859, na qual foi tutor no curso de anatomia. Após o internato, trabalhou como médico em uma comunidade de pescadores nas ilhas Lofoten no norte da Noruega, tendo retornado a sua cidade natal (Bergen) em 1868, que na época era um centro nacional para pesquisa e cuidado de pacientes com hanseníase. Nessa ocasião, ele se tornou assistente do médico Daniel Danielssen, uma das autoridades no assunto na época, que julgava a época que a hanseníase fosse uma doença hereditária baseado na incidência aumentada entre pessoas da mesma família. No entanto, algumas observações como a do cirurgião inglês Jonathan Hutchison (1828-1913), do Hospital de Londres, que notou que a hanseníase tinha prevalência elevada nas ilhas, nas regiões costeiras e ao longo do curso de rios, apontaram para a possibilidade de que fosse uma causa adquirida e na época concluiu que a hanseníase era transmitida pelo consumo de carne de peixe mal preparada.

Em seus estudos, Hansen ficou convencido de que a hanseníase era uma doença específica que passava de uma pessoa a outra. Adicionalmente, observou ao microscópio que nos linfonodos de pacientes hansênicos existiam estruturas que ele acreditava serem organismos. Em 1870, ele recebeu uma bolsa de estudos para aprimorar seus conhecimentos em histopatologia em Viena e Bonn. Finalmente em 1873, aos 32 anos, ele publicou sua monografia com 88 páginas relatando o resultado de seus estudos. Ele não conseguiu identificar organismos no sangue mas notou e descreveu organismos em forma de bastões na pele de biópsias de nódulos de pacientes hansênicos. Essa foi a segunda demonstração de uma bactéria em processo patológico; a primeira havia sido relatado em 1849 por Franz Pollender que demonstrou um organismo com a forma de bastão no sangue de um boi sofrendo de antraz (ELLIS, 2012).

Em 1879, o pesquisador alemão Albert Neisser, que havia descrito o gonococo, utilizou seu método de coloração e foi capaz de descrever grande número de pequenos bacilos no material de pacientes hansênicos, que em comprimento representavam aproximadamente metade de uma hemácia humana. Hansen então utilizando essa coloração pode confirmar os achados de Neisser. Neisser, por sua vez, afirmou como sendo sua a descrição do organismo causador da hanseníase. Cerca de 30 anos mais tarde, em suas memórias, Hansen disse não ter ficado com rancor ou raiva de Neisser.

1.3 DEFINIÇÕES

A hanseníase ou moléstia de Hansen é uma doença infecciosa cujas manifestações são resultantes da resposta granulomatosa crônica imunomediada ao *M. leprae* (WILDER-SMITH, 2008). Essa resposta danifica o sistema nervoso periférico e a pele, menos comumente outros tecidos como testículos, olhos e pulmões (BRYCESON, 1990). Os nervos afetados evoluem com perda funcional, incluindo as funções mediadas por suas fibras sensitivas, autonômicas e motoras, em geral acompanhadas de espessamento neural.

Na PNL, também conhecida como neural, neural primária, neurítica pura, neurítica primária ou polineurítica, os pacientes apresentam uma neuropatia envolvendo 1 ou mais nervos (mononeuropatia ou mononeuropatia múltipla) na ausência inequívoca de lesões de pele e com baciloscopia negativa (JARDIM, 2003; GARBINO, 2007, 2012; BROWNE, 1965). Clinicamente, são caracterizados pela presença de sinais e/ou sintomas de comprometimento neural, incluindo sintomas sensitivos positivos e/ou negativos, sintomas motores negativos, disautonomia e espessamento neural, distribuídos em mosaico e/ou em território de nervo específico, em geral de maneira assimétrica, na ausência de qualquer manifestação cutânea (KULMAR, 2004).

Na neuropatia silenciosa da hanseníase ocorre perda progressiva da função neural na ausência de dor e/ou hipersensibilidade à palpação dos nervos periféricos, ou seja, sem sinais de neurite franca (LEITE, 2011).

A neuropatia hansênica de início tardio (LLON) foi relatada como a recorrência da doença algum tempo após o término da PQT. Embora a recorrência esteja na maioria das vezes relacionada a tratamento insuficiente, multiplicação persistente do bacilo ou resistência a drogas, os pacientes que desenvolvem LLON não apresentam reações de hipersensibilidade e apresentam um quadro que pode variar de uma neuropatia aguda a uma neuropatia crônica e lentamente progressiva, sem que seja identificado qualquer sinal de atividade da doença. Os autores acreditam que essa forma de apresentação represente uma resposta imunológica a algum antígeno remanescente do bacilo (NASCIMENTO, 2012).

1.4 EPIDEMIOLOGIA

Segundo a OMS, no ano de 2012 foram registrados 232.857 casos novos de hanseníase, dos quais 14.409 (6,18%) já apresentavam grau 2 de incapacidade no momento do diagnóstico (WHO, 2013). A taxa de detecção de casos novos por 100.000 habitantes nesse ano foi de 4, no entanto essa taxa não é uniforme nas diferentes regiões do mundo chegando a 8,98 no sudeste da Ásia e a 4,14 nas Américas, enquanto no ocidente do pacífico foi de 0,3, havendo portanto grande variabilidade nas diferentes partes do globo. Observando-se a distribuição dos casos novos no ano de 2012, o sudeste da Ásia é responsável por 71%, as Américas por 16%, a África por 9%, o leste do mediterrâneo por 2% e a região oeste do pacífico por 2%. Nesse mesmo ano, apenas 16 países notificaram mais de 1000 casos dentre os quais estão Índia, Nigéria, Costa do Marfim, Filipinas, Sudão do Sul, Sri Lanka, Tanzânia, Bangladesh, China, República Democrática do Congo, Etiópia, Indonésia, Madagascar, Mianmar, Nepal e Brasil. Somados, os casos novos desses 16 países correspondem a 95% de todos os casos novos notificados em 2012.

No Brasil, a prevalência de hanseníase varia de acordo com as diferentes regiões, sendo maiores os índices no norte, nordeste e centro oeste. De acordo com o relatório anual da OMS, em 2012 foram registrados 33.303 casos novos, número que corresponde a 92% de todos os casos novos notificados nas Américas, dos quais 2.234 (6,7%) já apresentavam grau 2 de incapacidade segundo a escala da OMS (WHO, 2013).

Infelizmente, os dados acima demonstram que a prevalência da hanseníase continua alta, especialmente nos países mencionados, dentre eles o Brasil. Ela permanece sendo a principal causa infecciosa de neuropatia periférica em todo o mundo (UNITED UNION, 2009), estando frequentemente associada a incapacidade importante (MATHERS, 2007).

Os dados da OMS não discriminam a prevalência da PNL. No Brasil, há um estudo realizado em um dos centros de referência nacionais - o Instituto Oswaldo Cruz, o qual apontou uma prevalência de 17,1% (JARDIM, 2003). Ao redor do mundo a maioria dos estudos que apontam a prevalência da PNL são provenientes da Índia.

A dificuldade diagnóstica e a falta de critérios diagnósticos precisos para a PNL nos casos em que o bacilo não é identificado, certamente está associada a informações epidemiológicas conflitantes. Para alguns autores, sua prevalência é baixa, enquanto outros acreditam que sua prevalência seja superestimada devido a sub reconhecimento das lesões cutâneas (SINGH, 1998; GARBINO, 2007). Noordeen (1972) seguiu 8000 indivíduos por 5 anos, tendo identificado 8.000 casos de hanseníase, incluindo 106 (7,54%) PNL, resultando em incidência anual de 8,2/1000. Dongre et al. (1976) avaliaram 11.581 indivíduos e encontraram 494 pacientes com PNL (4,3%) e 143 (1,2%) com áreas anestésicas sem lesões visíveis totalizando 5,5% dos pacientes sem lesões cutâneas identificáveis. Garbino (2004) relatou que de 162 biópsias de nervo realizadas entre 1985 e 2005, 34 (20,98%) apresentavam achados compatíveis com hanseníase e os respectivos pacientes não apresentavam lesões de pele (GARBINO, 2007). Kumar et al. (2004) avaliaram 1.542 pacientes com diagnóstico de hanseníase entre 1993 e 2003, tendo encontrado 65 (4,2%) pacientes com PNL, dos quais 6,1% eram crianças. Mendiratta et al. (2006) encontraram uma prevalência de 8%, Mahajan (1996) de 4,6% e Talwar (1992) de 17,7%. No Nepal, a prevalência da PNL foi estimada entre 7 a 16% (THEUVENET, 1993). Na Índia a prevalência de PNL varia de 4,2 a 17,7% de todos os casos de hanseníase o que representa um número relevante de pacientes.

A OMS tem como meta imediata, até 2015, para controle da hanseníase, redução de casos novos com deformidades visíveis ou grau 2 na escala da OMS em 35% quando comparado a 2010. Nesse ano, foram reportados 228.474 casos novos dos quais 13.275 (5,81%) já apresentavam deformidades evidentes. Tal meta representa em números absolutos aproximadamente 4.650 casos.

Estimando a prevalência da PNL em 5% no ano de 2012, cerca de 12.000 casos seriam PNL e como essa forma é tardiamente diagnosticada com consequente aumento na proporção de pessoas com deformidades a meta proposta pela OMS não será alcançada até que critérios diagnósticos e uma metodologia de investigação precisa e acessível seja determinada para investigação da PNL.

1.5 MICROBIOLOGIA

A microbactéria causadora da hanseníase é o *M. leprae*, um bacilo álcool ácido resistente, de vida intracelular obrigatória que apresenta tropismo por células do sistema retículo endotelial e pelo sistema nervoso periférico, notadamente as células de Schwann (RODRIGUES, 2011). Taxonomicamente pertence à ordem dos *Actinomycetales*, família *Mycobacteriaceae*.

O *M. leprae* possui 1 a 8 µm de comprimento e 0,2 a 0,5 µm de diâmetro (CARPENTER, 1964) e se multiplica por divisão binária. Sua alta carga lipossomal citoplasmática lhe confere sua característica coloração, sendo morfológicamente indistinguível do *M. tuberculosis*.

Seu tempo para multiplicação é superior às 20-34 horas utilizadas pelo *M. tuberculosis*, situando-se em torno de 12,5 a 14 dias (PINHEIRO, 2011; JACOBSON, 1999; EICHELMANN, 2013). A temperatura ideal para o seu crescimento é em torno de 27 e 33°C, o que se correlaciona diretamente com a predileção do bacilo pelas áreas mais frias do corpo onde ele se estabelece e se multiplica (SCOLLARD, 2006).

A determinação do período exato de incubação do bacilo é difícil uma vez que não existem ferramentas imunológicas adequadas e a doença se apresenta na maioria das vezes de forma lenta. O período mínimo de incubação conhecido se refere a semanas e se baseou no fato da doença se manifestar em crianças muito jovens (MONTESTRUC, 1954). Um período máximo de 30 anos de incubação já foi relatado em veteranos de guerra que foram expostos ao bacilo por curto período de tempo e retornaram para viver em áreas não endêmicas e desenvolveram a doença, sendo que o período médio de incubação tenha variado de 3 a 10 anos (PINHEIRO, 2011).

O genoma do *M. leprae* foi totalmente sequenciado, permitindo o acesso a muitas informações sobre a virulência e a patogênese do bacilo. Apenas cerca de 50% de seus genes são codificadores, os quais definem as características essenciais para a sobrevivência do bacilo. Em um estudo o genoma do *M. leprae* e do *M. tuberculosis* foram comparados e se pode evidenciar que o genoma do *M. leprae* sofreu redução significativa (3.268.203 bp X 4.411.532 bp), e que o número de pseudogenes presentes no *M. leprae* é muito grande (1115)(SUZUKI, 2006). Este processo, chamado de regressão genômica promoveu a eliminação de

aproximadamente 2000 genes, sendo que aproximadamente metade tinha função metabólica importante, o que resultou na ausência de vias metabólicas essenciais levando a necessidade do *M. leprae* se tornar um organismo intracelular obrigatório para sua sobrevivência (COLE, 2001).

Monot et al. (2009) encontraram 16 polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP), que permitiram a caracterização de diversas cepas de *M. leprae*, o que foi utilizado para caracterização dos bacilos de diversas regiões. A semelhança de bacilos do Brasil, Estados Unidos e Tailândia sugere que a hanseníase tenha origem de um clone comum.

1.6 TRANSMISSÃO

O mecanismo de transmissão do bacilo não é completamente compreendido. Todavia, acredita-se que a entrada do bacilo ocorra pela mucosa nasal (CHELH, 1985; PATROCINIO, 2005) sendo provenientes da pele (ALTER, 2008) ou da descarga nasal de pacientes MB não tratados que possuam alta carga bacilífera (ABRAHAM, 1998).

Fora do organismo, a viabilidade do bacilo varia de 36 horas a 9 dias (EICHELMANN, 2013). Contudo, quando inalados pelas vias aéreas de novos hospedeiros, os bacilos se disseminariam por via hematogênica e seriam internalizados pelas células de Schwann. Esta é aceita como a principal via de disseminação, e justifica, em parte, a natureza multifocal e assimétrica das manifestações clínicas (HIRATA, 1994).

Além da mucosa nasal, o bacilo habita também as secreções sebáceas da pele, sendo grande o número de bacilos localizados na queratina da pele (JOB, 1999). Outras formas de contágio foram relatadas, como a inoculação do bacilo através de feridas na pele (ABRAHAM, 1998) e contato com gambas (TRUMAN, 2011). Ghorpade (2009) relatou a transmissão através da realização de tatuagem e Duncan et al. (1983) descreveram casos de transmissão vertical.

1.7 FATORES DE RISCO

Não há fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento da PNL, no entanto alguns, embora controversos, têm sido propostos para o desenvolvimento das formas de hanseníase com envolvimento cutâneo, dentre os quais habitar em área endêmica com baixas condições sanitárias, desnutrição e coexistência de outras doenças que comprometam o sistema imunológico (ALTER, 2008).

Pessoas que convivem com pacientes com hanseníase possuem um risco aumentado de desenvolver a doença se comparados com a população geral (VAN BEERS, 1999), existindo uma relação inversa entre a distância ao caso índice com o aumento do risco de apresentar a doença (MOET, 2006). O risco relativo é de 8-10 vezes para contato com a forma virchowiana (VV) e de 2-4 para a forma tuberculóide (TT) (PINHEIRO, 2011), não havendo relatos de que contactantes de pacientes com PNL tenham risco aumentado de desenvolver a doença.

Truman et al. (2011) identificaram uma mesma cepa do bacilo em humanos e em tatus de uma região que não havia sido exposta a pacientes provenientes de regiões sabidamente endêmicas, sugerindo que a exposição a animais como o tatu possa ser considerada fator de risco.

Aparentemente, indivíduos idosos apresentam um risco maior de desenvolver hanseníase. Na realidade parece haver um padrão bimodal, com picos entre 5 e 15 anos e após os 30 anos (MOET, 2006).

Alguns trabalhos demonstraram que pacientes imunossuprimidos possuem maior suscetibilidade, incluindo pacientes submetidos a transplante hepático (TRINDADE, 2011), HIV (DEPS, 2010) ou em uso de imunodepressores (SCOLLARD, 2006). Em relação ao HIV, o risco de maior susceptibilidade para o desenvolvimento de hanseníase não foi confirmado em outros estudos (SAMPAIO, 1995). Por outro lado, o início da terapia antirretroviral tem sido relatada como fator de ativação da doença em indivíduos que tinham doença subclínica ou controlada (SARNO, 2008; COUPPIE, 2009).

Quanto ao risco de desenvolver neuropatia, as formas paucibacilares (PB) que não apresentam evidência clínica de neuropatia possuem baixo risco de desenvolver alteração neural (aproximadamente 1%). Nessa mesma forma, quando há sinais indicativos de lesão neural subclínica, o risco de desenvolver alterações

neurais detectáveis clinicamente é de 15% vinte e quatro meses após o tratamento específico (WILDER-SMITH, 2008). Nas formas multibacilares (MB) este risco é de 65% (WILDER-SMITH, 2008). A presença de lesão cutânea sobrejacente ao trajeto de um nervo, também tem sido apontado como um fator de risco independente ao desenvolvimento de neuropatia (SMITH, 2004).

1.8 PATOGÊNESE DA NEUROPATIA DA HANSENÍASE

As teorias de transmissão do bacilo foram relatadas anteriormente. A maneira como o bacilo chega à célula de Schwann não é bem conhecida, porém há teorias que suportam a invasão de terminações nervosas seguida por um processo chamado de neurite ascendente, na qual o bacilo, por via retrógrada, alcança o seu destino final, enquanto a hipótese atualmente mais aceita é de que o bacilo circule por via hematogênica chegando ao endoneuro após atravessar o endotélio vascular (RAMBUKKANA, 1997).

As células de Schwann, que são células gliais especializadas na produção de mielina, são o alvo principal do *M. Leprae*. Seu comprometimento resultaria em desmielinização das regiões internodais e alteração da condução axonal. Rambukkana et al. (2002) utilizaram um camundongo (*Rag-1^{-/-}*) desprovido de linfócitos T e B, ou seja sem resposta inflamatória eficaz, e demonstraram que a adesão do bacilo a superfície da célula de Schwann, por si só, é suficiente para causar um processo focal de desmielinização nos nervos periféricos. Os mesmos autores demonstraram no mesmo estudo que a transição do fenótipo mielinizado para o não mielinizado está diretamente relacionada a capacidade de proliferação do bacilo. Assim, fica claro que a invasão da célula de Schwann está diretamente relacionada a perda da função do nervo.

Para entendermos o processo de internalização do bacilo e suas consequentes alterações na função do nervo há que se manter em mente o fato de que os axônios das fibras mielínicas e das fibras amielínicas estão em relação direta com as células de Schwann e, conseqüentemente, estão envolvidos pela membrana basal. As moléculas dessa membrana estão envolvidas diretamente no processo de adesão e internalização do bacilo à célula de Schwann. Para invadir a célula de

Schwann o epitopo PGL-1 do bacilo se liga especificamente às lamininas, que são glicoproteínas que estão envolvidas na estrutura da membrana basal (NG, 2000). A interação do PGL-1 com a laminina ocorre pela ligação direta do domínio laminina-2, não havendo outros ligantes como colágeno, fibronectina, sulfato de heparan ou proteoglicanas.

Para tentar desvendar o epitopo chave do bacilo, um estudo removeu um trisacarídeo da porção do PGL-1, mantendo as demais cadeias longas, resultando na perda capacidade do PGL-1 de se ligar a laminina-2, sugerindo assim que as unidades de açúcares presentes no PGL-1 estão relacionadas com o tropismo do bacilo pelo nervo (SPENCER, 2011).

A distroglicana foi reconhecida como o receptor alvo para o bacilo, tendo sido ainda sugerido que essa molécula esteja relacionada com o processo de degeneração precoce (PINHEIRO, 2011). A α -distroglicana é uma proteína transmembrana e se liga à actina intracelular, gerando uma rota para a entrada do bacilo. O *M. leprae* se liga a α -distroglicana apenas na presença do domínio G da cadeia $\alpha 2$ da laminina 2, havendo assim conexão entre a matriz extracelular e o citoesqueleto através da interação da célula de Schwann com laminina2 e α -distroglicana (RAMBUKKANA, 1997). Esse componente do complexo distroglicana está envolvido na patogênese de algumas distrofias musculares.

Uma vez adentrado na célula de Schwann, estas não possuem um mecanismo eficiente para a eliminação do bacilo e esses passam então a se proliferar invadindo também os macrófagos. O bacilo é capaz de desestruturar a homeostase dos lipídeos das células infectadas resultando na formação de organelas conhecidas como corpos lipídicos (globias), que dão o aspecto peculiar das células espumosas, sendo que os lipídeos contidos nessas vesículas são provenientes, em sua maioria, do hospedeiro, ainda que sua formação exija a presença do bacilo viável (MATTOS, 2010).

Após sua internalização, uma cascata de eventos são desencadeados. O *M. Leprae* induz desmielinização local como resultado direto de sua ligação ao receptor neuroregulador, o ErbB2 e o Erk1/2 os quais ativam e induzem a proliferação MAP quinase (TAPINOS, 2006). O bacilo induz a ativação do receptor tirosino quinase ErbB2, sem a heterodimerização ErbB2-ErbB3 realizando assim um mecanismo que não utiliza a neuroregulina-ErbB3 mediado pela fosforilação da ErbB2, o que gera desmielinização (TAPINOS, 2006). O bacilo age também sobre o glicolipídeo da

parede celular, o gangliosídeo 9-O-acetil GD3, que desempenha um importante papel no desenvolvimento, diferenciação e regeneração do sistema nervoso periférico (RIBEIRO-RESENDE, 2010), além de induzir a ativação do TLRs (estão presentes na superfície da célula de Schwann) levando a apoptose e liberação de citosinas com consequente lesão neural (OLIVEIRA, 2003). O bacilo estimula também a secreção das metaloproteinases 2 e 9 que induzem desmielinização e quebra da barreira hemato-neural (TELES, 2007). Há então o contato com os macrófagos, que são as células mais abundantes a entrarem em contato com o bacilo, sendo a fagocitose mediada pelos receptores de complemento CR19(CD35), CR3(CD11b/CD18) CR4(CD11c/CD18) e é regulado por uma proteína quinase.

Estudos recentes têm apontado fatores genéticos como determinantes para a aquisição e a forma clínica da hanseníase a ser expressa por cada indivíduo (ALTER, 2008). O grupo de genes que vem sendo identificados estão relacionados à susceptibilidade à infecção (internalização do bacilo), ao controle na manifestação clínica da doença (tuberculóide-T x virchowiana-V), e genes relacionados a evolução da doença, no grupo especial que apresentaram reação reversa ou não. Esses genes estão relacionados a receptores envolvidos na resposta imunológica inata, genes que decodificam citocinas, genes de transportadores, genes de marcadores tecido-específicos, genes relacionados a moléculas efetoras da resposta imunológica inata e genes relacionados a proteínas séricas (ALTER, 2011; CHAKRAVARTTI, 1971; ABEL, 1995, CARDOSO, 2011, ZHANG, 2009; OCA, 2011).

Aparentemente, estes fatores genéticos determinam, por exemplo, o fato de o polo T apresentar uma resposta celular bem organizada, com infiltrado inflamatório contendo granulomas bem formados com macrófagos diferenciados, abundantes histiócitos epitelióides, células gigantes multinucleadas, células epitelióides e linfócitos T CD4+ secretores de Interferon gama com poucos ou nenhum bacilo identificável (BHAT, 2012). Esses pacientes apresentam uma resposta imunológica específica contra o *M. Leprae* Th1, produção de IFN- γ e teste de Mitsuda positivo. Os alelos DR2 e DR3 do HLA estão associados a forma TT. E de pacientes no polo VV não apresentam uma resposta específica, com predomínio de linfócitos CD8+, ausência de formação de granulomas e epiderme descamativa, e são observadas grande proliferação bacilífera nos tecidos e nos macrófagos, com poucos linfócitos CD4+ e CD8+, com presença de interleucina 4 e 10 (EICHELMANN, 2013). A razão CD4:CD8 é de aproximadamente 1:2 com predomínio resposta Th2 com autos

títulos de anticorpos anti *M. Leprae*. A resposta celular é modesta ou ausente, caracterizada por teste Mitsuda negativo e diminuta proliferação linfocítica (BHAT, 2012). O alelo DQ1 e o gene do polimorfismo da citosina estão associados ao desenvolvimento da forma V (BRITON, 2004).

Existe um banco de dados disponibilizado gratuitamente pelo instituto de biociências e tecnologia de Tamil Nadu na Índia (DOSS, 2012), que oferece uma ampla referência aos genes humanos que conferem susceptibilidade à hanseníase (LSHGD) sendo uma importante fonte de dados para auxílio na compreensão do polimorfismo.

1.9 CLASSIFICAÇÃO

Existem alguns sistemas de classificação atualmente vigentes que consideram a extensão das manifestações cutâneas, o envolvimento neural e a carga bacilífera identificada nas lesões cutâneas. Pacientes com envolvimento cutâneo extenso associado a presença de bacilos no raspado da linfa são classificados como MB, enquanto os que apresentam poucas lesões cutâneas e baciloscopia negativa são classificados como PB.

Ridley-Jopling (RIDLEY, 1966) propuseram uma classificação que inclui 3 formas principais e uma menor, com base nos achados clínicos, neurológicos e histopatológicos, os quais são determinados pela resposta imunológica de cada indivíduo. As três formas principais são a tuberculóide (TT), a borderline (B) e a virchowiana (VV) e a menor é a indeterminada (I). A forma B é ainda subdividida em borderline-tuberculóide (BT), borderline-borderline (BB) e borderline-virchowiana (BV). Dentro deste espectro, quanto melhor a resposta imunológica, mais o paciente se aproxima do polo TT, quanto pior a resposta, mais se aproxima do polo VV. Essa classificação é universalmente aceita e frequentemente utilizada em trabalhos clínicos.

Já o sistema de classificação proposto pela OMS foi desenvolvido para que fosse utilizado em locais em que não há suporte laboratorial, tão pouco centros de referência com especialistas e se baseia no número de lesões de pele (WHO, CLASSIFICATION OF LEPROSY, 2011). Pacientes com 5 ou menos lesões e

baciloscopia negativa são classificados como PB, que inclui as formas I, TT e BT da classificação de Ridley-Jopling acima mencionada. Já os pacientes com mais de 5 lesões e baciloscopia positiva são classificados como MB, que inclui as formas BB, BV e VV. Há ainda uma terceira categoria conhecida como forma PB com lesão única, a qual representa uma subdivisão da forma PB. Nesse contexto ela pode representar alguns pacientes com a forma I e alguns com a forma TT, a evolução que determinará seu comportamento.

A PNL não aparece em nenhuma das classificações acima citadas e não há consenso quanto a sua classificação. Em 1952, Wade (1952) a classificou como um subgrupo independente da hanseníase, o que gerou grande discussão pois alguns a consideravam parte do espectro da doença. As classificações de Madri (1953) e da Índia (1955) sugeriram que PNL poderia representar qualquer uma das formas clássicas: indeterminada, tuberculóide, lepromatosa ou borderline e em estudos subsequentes sugeriram que na realidade ela representava um grupo de pacientes com hanseníase independentemente da forma em que as manifestações neurológicas precediam por meses o aparecimento das lesões cutâneas, e que essas apareceriam se o tratamento não fosse instituído (BROWNE, 1965).

Atualmente, como não há lesões de pele, a baciloscopia é negativa, os critérios para classificação são relativos aos achados imunológicos e histopatológicos (GARBINO, 2011). Em alguns estudos há uma tendência ao espectro TT (THEUVENET, 1993), mas há casos classificados como forma indeterminada (JENKINS, 1990) e ainda VV (JACOB, 1988). Job e Desikan (1973) E Job (1968) referem que PNL pode apresentar características BT e BV em diferentes áreas de um mesmo indivíduo, revelando um universo ainda mais complexo.

Em 1998, um comitê de “experts” em hanseníase da OMS propôs critérios clínicos que levam em consideração o número de nervos acometidos, conforme os critérios da OMS, classificam como tuberculóide (PB) com 1 nervo acometido e borderline tuberculóide (MB) com 2 ou mais (LEPROSY, 1998). Essa classificação é frágil, pois pode levar casos mal avaliados a tratamento insuficiente.

1.10 ESTADOS REACIONAIS

Uma grande proporção de pacientes apresentam reações de hipersensibilidade imunomediada em qualquer momento do processo patológico incluindo os períodos que precedem, acompanham ou sucedem o tratamento específico (MASTRANGELO, 2011). Conhecidas como estados reacionais, elas representam um grupo de manifestações clínicas que resultam da natureza dinâmica da resposta imunológica do hospedeiro ao bacilo. Representam episódios agudos ou subagudos de inflamação neural que podem ocorrer em qualquer forma da doença, podendo acarretar dano severo aos nervos periféricos. Elas contrastam sobremaneira com a evolução lenta e não complicada observada na maioria dos pacientes. Um segmento do nervo pode se tornar doloroso e evoluir com plegia em seu território num intervalo de tempo de horas (BHAT, 2012).

A reação do tipo 1 ou reação reversa geralmente ocorre nas formas intermediárias (borderlines – BB, BT, BV) e na forma TT e são decorrentes de uma súbita exacerbação da resposta celular (linfócitos T) do organismo ao agente infeccioso. Nessas situações, os sinais clínicos apresentam uma piora acentuada e aguda das lesões de pele previas que se tornam eritematosas e edemaciadas e com eventuais ulcerações e redução da carga bacilífera (BHAT, 2012). Neurite acometendo um ou mais nervos periféricos também podem ocorrer com as consequentes alterações sensitivas e/ou motoras.

As reações do tipo 1 são uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, na qual há infiltração das lesões de pele e dos nervos por linfócitos T CD4⁺ secretores de citocinas como o Interferon gama e o fator de necrose tumoral resultando em edema e inflamação dolorosa. Imunologicamente, o teste de Mitsuda fortemente positivo, bem como uma resposta de linfócitos com predomínio Th1.

As reações do tipo 2 ou eritema nodoso lepromatoso, ocorrem nas formas LL e BL, sendo estas reações imunológicas decorrentes da interação antígeno-anticorpo, com produção exacerbada do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β , IFN- γ com formação e deposição de imunocomplexos (SREENIVASAN, 1998). Adicionalmente, a proteína amiloide A, proteína C reativa e α -1 antitripsina se apresentam elevadas. Isso resulta em um processo sistêmico com febre, prostração e mal-estar com duração de dias a meses. Os sinais clínicos mais característicos

são o surgimento de pápulas ou nódulos cutâneos eritematosos e dolorosos, que podem resolver-se espontaneamente. Entretanto, a deposição de imunocomplexos nos diversos tecidos do corpo pode causar quadros severos como artrite, glomerulonefrite, orquite, anemia e vasculites, devendo-se tratar de imediato tais reações.

As reações tipo 2 correspondem a reação de hipersensibilidade do tipo III contra um complexo de deposição associado a uma toxicidade sistêmica, com elevado fator de necrose tumoral, grande infiltração neutrofílica e depósito de complemento na pele.

1.11 MANIFESTAÇÕES NEURAIS DA HANSENÍASE

A apresentação clínica clássica da hanseníase compreende as alterações decorrentes das lesões neurais e das manifestações cutâneas. Estas últimas estão fora do escopo desse estudo uma vez que a PNL não apresenta esse sinal cardinal.

Topograficamente, os nervos afetados na hanseníase apresentam um padrão de distribuição intradérmico ou truncal. No primeiro, as alterações de sensibilidade se restringem a uma área que não corresponde a um território de inervação específico de um nervo nem de uma raiz, ao passo que no último as alterações sensitivas e/ou motoras obedecem à distribuição do nervo afetado.

Entre 12 a 55% dos pacientes apresentam sinais/sintomas de acometimento neural no momento do diagnóstico (SAUDERSON, 2000, CROFT, 1999). O seu reconhecimento pode ser uma arma útil para direcionar a investigação e chama atenção quanto a necessidade de avaliação neurológica em todos os pacientes com suspeita ou diagnóstico definitivo de hanseníase, independentemente da forma.

As alterações sensitivas podem preceder as demais manifestações por meses. Elas tanto resultam em fenômenos negativos como em positivos. Dentre os negativos, temos a perda de sensibilidade, a anidrose e a fraqueza muscular. Fenômenos positivos podem preceder os negativos, incluindo parestesias tipo formigamento e/ou sensação de agulhadas. Sensação de queimação e/ou prurido, dor (disestesia e/ou alodinia) e hiperidrose nas regiões dos nervos envolvidos e

espessados também são relatados (SABIN, 2005) e esses sintomas podem ser exacerbados pelo estiramento do nervo.

Quando avaliadas as modalidades mais frequentemente envolvidas, dor e temperatura merecem especial destaque. A sensibilidade vibratória e a sensibilidade cinético postural estão preservadas nas fases iniciais e apenas estarão comprometidas nos quadros avançados e quando diversos nervos forem acometidos em uma mesma extremidade. Assim, não raro, podemos observar dedos em uma mão ou pé com ou sem preservação da sensibilidade profunda. A evolução, a extensão, bem como o padrão de acometimento é determinado pelo tipo de hanseníase. Sintomas autonômicos são frequentes e estão geralmente localizados nas regiões distais dos membros e podem ocorrer em quaisquer fases e formas da doença (SABIN, 2005).

Qualquer nervo periférico pode ser acometido na hanseníase, no entanto os mais frequentemente envolvidos com esse padrão são o ulnar, mediano, peroneio comum, tibial posterior, facial, radial cutâneo e auricular maior (JACOBSON, 1999).

Devido às características específicas do bacilo e sua consequente predileção por áreas frias, alguns nervos apresentam sítios preferenciais de acometimento, onde proliferam intensamente. O nervo ulnar é comprometido cerca de 10-15 cm proximalmente ao cúbito, e 2-4 cm proximal ao canal Guyon (JOB, 1968). O nervo mediano é acometido cerca de 5-7 cm proximal ao túnel do carpo (SABIN, 1974). O nervo tibial posterior no terço distal da perna o que leva a uma perda de sensibilidade na planta dos pés e alteração da força da musculatura intrínseca dos pés.

O conhecimento desse padrão de distribuição é fundamental ao examinador. A perda de sensibilidade ocorre primeiramente no lobo das orelhas, dorso das mãos, dorso medial dos antebraços, região dorsal dos pés, anterolateral das pernas. Com a evolução, áreas mais extensas serão acometidas, mas podemos observar que a palma das mãos e dos pés serão geralmente preservadas. Outro local frequente de acometimento são as regiões periungueais.

Quando avaliados em conjunto os déficits neurológicos truncais podem ser classificados em padrões de apresentação. Quando há envolvimento exclusivo de um único nervo fica caracterizada uma mononeuropatia, quando há o envolvimento de 2 ou mais nervos de maneira assimétrica fica caracterizada uma mononeuropatia múltipla, quando há o envolvimento de diversos nervos de maneira simétrica fica

caracterizada uma polineuropatia. Quando apresentam padrão truncal o mais frequentemente observado é o de uma mononeuropatia múltipla (WILDER-SMITH, 2008).

Os sinais e sintomas mais comumente observados nos pacientes com PNL incluem alteração sensitiva, hipoestesia, parestesias, dor neurítica e espessamento neural que se apresentam invariavelmente de maneira assimétrica (RODRIGUES G, 1993).

De acordo com Jardim et al. (2004) na PNL o padrão mais comumente observado é de mononeuropatia múltipla observado em (79%), Mononeuropatia (10,5%) e polineuropatia em (10,5%).

1.12 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Para o diagnóstico clínico de hanseníase ao menos 1 dos seguintes 3 achados deve ser identificado: lesão cutânea com alterações sensitivas, espessamento neural e demonstração do bacilo em biópsia ou em baciloscopia (WILDER-SMITH, 2008). A presença desses 3 critérios garante uma sensibilidade de 97% no diagnóstico com 98% no valor preditivo positivo (FORUM, 2002).

A avaliação clínica de espessamento neural nem sempre é fácil, especialmente para pessoas com pouca experiência, gerando consequentemente grande variação nas taxas detecção entre diferentes examinadores (CHEN, 2006). Somado ao fato de que o espessamento neural não representa um achado específico da hanseníase e pode ser observado nas neuropatias focais compressivas, neuropatias sensitivo e motoras hereditárias e na neurofibromatose.

A PNL se caracteriza por uma neuropatia assimétrica na ausência de lesões cutâneas, com ou sem espessamento neural. Assim muitos pacientes com suspeita apresentaram sinais de comprometimento assimétrico sensitivo ou sensitivo e motor. Na suspeita, o seguimento neurológico e dermatológico rigoroso deve ser feito, pois o aparecimento das clássicas lesões de pele podem definir o diagnóstico (GARBINO, 2013).

1.13 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA FORMA NEURAL PURA

Os testes utilizados para diagnóstico da hanseníase buscam a demonstração direta do bacilo (biópsia, baciloscopia), indireta (testes sorológicos) ou ainda alterações decorrentes da resposta inflamatória (marcadores) (RODRIGUES, 2011). Eles diferem em sensibilidade, especificidade, reprodutibilidade e não apresentam uma resposta uniforme as diferentes formas de hanseníase, tendo por conta disso papel coadjuvante na investigação, especialmente nas formas neurais.

Alguns autores acreditam que o diagnóstico da PNL pode apenas ser estabelecido com os achados de biópsia (KAUR, 1991, JENKINS, 1990). No entanto, a detecção do bacilo é extremamente difícil, e os achados anatomopatológicos frequentemente são inespecíficos, uma vez que se trata de uma doença focal e o sítio de biópsia pode não representar uma área tecidual afetada ou ainda os achados podem apenas representar um processo de fibrose. Assim, a utilização dos meios complementares buscam aumentar a acurácia diagnóstica da PNL.

A baciloscopia apresenta uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de aproximadamente 50% para o diagnóstico das formas MB da hanseníase (EICHELMANN, 2013), no entanto, isso não se aplica a PNL, pois a presença do bacilo na linfa inviabiliza o diagnóstico dessa forma da hanseníase (GARBINO, 2012).

A biópsia de pele realizada em regiões com alteração da sensibilidade ou ainda nas regiões com sensibilidade normal porém próximas aos nervos afetados tem sido utilizada como ferramenta adicional no diagnóstico da PNL (GARBINO, 2012). Esse é um método menos invasivo que a biópsia de nervo e sua sensibilidade varia de 31 a 58,6% (SUNEETHA, 2001) quando consideradas alterações compatíveis com hanseníase. Esses números aumentam significativamente para 64% (MENICUCCI, 2005; GARBINO, 2004) e 81,1% (SUNEETHA, 2001) quando consideradas características inespecíficas.

O teste de Mitsuda ou teste da lepromina demonstra, especialmente nos pacientes com as formas MB uma disfunção na resposta imunológica celular. Assim, seu resultado somado ao quadro clínico e achados histopatológicos auxilia na classificação da hanseníase entra as formas PB e MB, no entanto, não auxilia no diagnóstico das formas neurais puras (MENICUCCI, 2005). Sobretudo, esse teste

não é específico para o *M. Leprae*, podendo, por exemplo, ser mediado por linfócitos contra o *M. Tuberculosis*. Devido a essas características esse teste não é uma boa ferramenta para avaliar exposição ou ainda alguma infecção latente pelo *M. Leprae* como observado na PNL.

A biópsia de nervo possui sensibilidade superior à biópsia de pele para o diagnóstico definitivo de PNL (SUNEETHA, 2001). No entanto, há que se ressaltar que o segmento ressecado representa apenas uma porção do nervo que mesmo afetado clínica e/ou eletrofisiologicamente, pode corresponder a uma secção na qual não haja bacilo e/ou inflamação uma vez que esse processo pode estar localizado proximamente ao sítio de biópsia. A frequência com que o bacilo é identificado na biópsia varia de 12,5% (JARDIM, 2003) a 33% (GRABINO, 2004). Já as alterações morfológicas sugestivas de hanseníase foram descritas em todas as biópsias avaliadas nesses estudos.

Assim, é de comum acordo aos diversos autores que os aspectos anatomopatológicos permitem o diagnóstico definitivo e bastante provável quando algumas alterações estão presentes como: infiltrado inflamatório com macrófagos vacuolizados (Células de Virchow), com a identificação do bacilo dentro dos macrófagos e/ou células de Schwann, infiltrado inflamatório granulomatoso com células epitelióides ocupando o espaço endoneural mesmo na ausência do bacilo. Mesmo na ausência desses achados um diagnóstico possível e provável pode ser ponderado na existência de um infiltrado inflamatório linfomononuclear de células epitelióides não diferenciadas localizado no endoneuro, no espaço perivascular e/ou perineural e mesmo na ausência de bacilos, e na presença de fibrose epi, peri e endoneural.

Métodos menos invasivos têm sido relatados por alguns autores como eficazes para confirmação da PNL, a exemplo da citologia do aspirado com agulha fina de um nervo acometido (KUMAR, 2011) cujo material é avaliado conforme as classificação de Ridley Jopley.

Ultrassonografia (USG) de alta resolução tem sido apontada como um método não invasivo que fornece imagens instantâneas e pode acessar sinais de inflamação ativa nos nervos periféricos. Ela dá parâmetros sobre o processo fisiopatológico subjacente. Aparentemente seu uso fornece uma medida objetiva da lesão neural, pois fornece dados sobre aumento da vascularização, distorção da eco textura e

espessamento, além de permitir a avaliação de nervos não acessíveis ao exame físico.

Martinoli et al. (2000) avaliaram com estudo de imagem (ultrassonografia e ressonância magnética) os nervos mediano, ulnar e tibial posterior e identificaram que o edema neural na hanseníase é geralmente fusiforme e gradual, ocorrendo proximalmente as regiões pré tuneis. Essas informações são úteis e se reproduzem amiúde nos pacientes com PNL. Adicionalmente, os mesmos autores evidenciaram que pacientes com reações reversas apresentam um padrão de aumento de fluxo endoneural ao doppler ou captação de contraste na ressonância magnética. Jain et al. (2009) compararam a avaliação clínica com os resultados de USG para identificação de espessamento neural e concluíram que a avaliação clínica é subjetiva e de baixa acurácia. Elias et al. (2009) e Frade et al. (2013) sugeriram o uso da USG associado a EMG na identificação do acometimento do nervo ulnar na hanseníase.

Os testes sorológicos têm ganho espaço na prática clínica, dentre eles o anticorpo anti glicolípido fenólico 1 (Anti PGL1), especialmente da classe IgM, que apresenta forte relação com a carga bacilífera (JARDIM, 2005) independentemente do método utilizado para sua detecção, como ensaio enzimático (ELISA), teste da hemoaglutinação passiva (PHA), hemoaglutinação em partícula de gelatina (MLPA) e testes rápidos. Ele se correlaciona diretamente com a carga bacilífera, sendo útil na detecção da maioria das formas MB quando apresenta sensibilidade de 97,8% e com valor limitado na identificação das formas PB com sensibilidade de 40% (BUHRER-SEKULA, 2003) uma vez que nessas formas a resposta é predominantemente celular e não humoral.

O uso da reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção e identificação do DNA do *M. leprae* tem sido relatado como uma ferramenta útil para o diagnóstico da PNL (Cunha, 2006).

Alguns marcadores imunológicos pró inflamatórios contra o *M. Leprae* vêm sendo investigados com o intuito de distinguir indivíduos que conseguiram controlar a replicação bacteriana dos que desenvolverão a doença. Geluk et al. (2012) determinaram citocinas e quimiocinas induzidas pelo *M. Leprae* no sangue de pacientes com hanseníase e controles de áreas endêmicas porém esses testes ainda não são reproduzíveis na prática clínica.

Parkash et al. (2007) referiram que o 45kDa possui uma sensibilidade 100% nas formas MB e 47,4% nas formas PB com especificidade de 100%, e o anti PGL-1 sensibilidade 94,4% para as formas MB e 19,4% para as formas PB, especificidade de 96%, e o ESAT-6 sensibilidade 83,3 para formas MB e 19,4% para as formas PB e especificidade de 100%, e por fim o CFP-10 sensibilidade 83,3% nas formas MB e 18,4% nas formas PB e especificidade de 98%.

1.14 PADRÃO ELETRONEUROMIOGRÁFICO

O estudo eletrofisiológico dos pacientes com neuropatia hansênica é de fundamental importância, pois fornece uma avaliação funcional do nervo, bem como permite inferir sobre o processo fisiopatológico subjacente, sua gravidade, e ainda permite avaliar a evolução da doença quando realizado de maneira seriada. Nos pacientes com a PNL esse papel toma ainda maior destaque, uma vez que o sinal clássico dessa doença está ausente – as lesões de pele, e as vezes a única alteração durante a investigação serão as alterações eletrofisiológicas.

A introdução da avaliação eletrofisiológica no estudo de pacientes com hanseníase versa ao início dos anos 20 do século passado, quando os estudos dos nervos faciais de pacientes com hanseníase demonstraram potenciais de ação muscular compostos (PAMC) assimétricos entre os ramos segmentares desse nervo (MONHAD-KRONH, 1923). A partir de então, novos estudos foram consolidados e o padrão de acometimento foi sendo melhor caracterizado.

A redução da amplitude dos nervos sensitivos e motores tem sido apontada como a alteração eletrofisiológica mais frequentemente observada no estudo da condução (DE FARIA, 1990).

Van Brakel et al. (2005) avaliaram 268 pacientes com forma MB, no qual a redução da amplitude foi a alteração eletrofisiológica inicial mais frequente. Adicionalmente, as velocidades de condução dos PAS dos nervos sural, radial, ulnar e mediano; bem como redução da amplitude e da velocidade de condução dos PAMC dos nervos fibular, mediano e ulnar também puderam ser observadas, porém em menor frequência. Outro dado relevante desse estudo foi a observação de que as alterações sensitivas são mais frequentes que as motoras. O autor chama a

atenção ao fato de que as alterações eletrofisiológicas podem preceder as manifestações clínicas em meses. Fato também evidenciado posteriormente por Husain e Malaviya (2007) que cerca de 40% dos pacientes apresentam alterações no estudo da condução sem correlação clínica.

Em estudo posterior, Van Brakel et al. (2008) demonstrou que em uma grande quantidade de pacientes com neuropatia subclínica o estudo da condução sensitiva é superior a avaliação quantitativa da sensibilidade térmica, vibratória, força (MRC e dinamômetro) e teste do monofilamento sendo capaz de detectar o acometimento neural nessa fase. Bathala et al. (2012) confirmaram posteriormente que a ausência ou redução da amplitude dos PAS dos nervos ulnares de pacientes com hanseníase pode preceder os sintomas clínicos.

Embora esses estudos proponham a degeneração axonal como a primeira e mais importante manifestação da hanseníase, antecedendo até as manifestações clínicas outros trabalhos como de Vital et al. (2012) evidenciaram uma alta incidência de lesões desmielinizantes, especialmente nas formas MBs.

Essa observação não é um achado recente e vem sendo citada desde a década de 60 do século passado, quando ficou clara a predileção ao acometimento do nervo ulnar no segmento do cotovelo, evidenciada por uma redução focal da velocidade de condução do PAMC (HACKETT; SHIPLEY; LIVENGGOOD, 1968). Subsequentemente, Naads (1976) demonstrou que essas reduções poderiam ser revertidas e outros estudos mostraram que redução focais das velocidades de condução ocorriam também em outros nervos como mediano, peroneiro e tibial posterior (ROSEMBERG; LOVELACE, 1968). Bathala et al. 2012 referem que 80% dos pacientes com hanseníase apresentam redução focal da velocidade de condução no segmento do cotovelo e que a velocidade de condução pode ser reduzida nos demais segmentos também.

Aparentemente a predileção do bacilo por áreas mais frias do corpo faz com que o acometimento focal das velocidades de condução seja observado em alguns sítios preferenciais. A exemplo, o nervo ulnar na região do cotovelo, o nervo mediano na região imediatamente proximal ao túnel do carpo, o nervo peroneiro na região da cabeça da fíbula e o nervo tibial na região do tornozelo. Estes locais mais acometidos nos estudos de condução também são sítios preferenciais de espessamento neural secundário à presença do bacilo.

Diversos autores têm reportado o predomínio do acometimento das fibras sensitivas sobre as motoras. Assim, o entendimento do processo fisiopatológico e de sua implicação sobre as fibras sensitivas é de vital importância, pois alguns pacientes apresentarão acometimento exclusivo desse tipo de fibras. No estudo eletroneuromiográfico convencional, as fibras sensitivas de fino calibre não são passíveis de avaliação. O que pode, curiosamente, permitir a presença de alterações sensitivas clinicamente bem definidas em um território de nervo de pacientes com estudos de condução sensitiva normal.

Nesse sentido, a realização de algum método eficaz e facilmente reproduzível para a avaliação funcional das fibras sensitivas de pequeno calibre (amielínicas ou pouco mielinizadas) permitiria a inferência diagnóstica precoce, como o estudo realizado com a técnica de potenciais justa nervo por Marques Jr et al. (2003).

Em outro estudo Wilder-Smith et al. (1997) avaliaram 36 contactantes assintomáticos e evidenciaram que 54% das pessoas apresentavam alterações autonômicas subclínicas através da medida da velocidade de fluxo microvascular como medida indireta da resposta vasomotora e apenas 15% das pessoas no grupo controle, no entanto, a presença dessa alteração na resposta vasomotora não prediz a chance de evolução para as formas clínicas da doença, de forma que não trouxe benefício a prática clínica nem ao entendimento da fisiopatologia da doença.

Outros dados interessantes relacionados ao estudo eletrofisiológico na hanseníase foi a demonstração por Rao et al. (1993) de que mesmo nervos espessados podem apresentar estudo da condução normal e de que o estudo com agulha não aumenta a sensibilidade para o diagnóstico de hanseníase (HUNSAIN, 2007). Com relação a PNL diversos estudos têm relatado alterações eletrofisiológicas nos pacientes com PNL (RAMADAN, 2001; BROWN, 1996; RAO, 1993).

Em sua tese defendida em 2010 Andrade (2010) demonstrou que o padrão eletroneuromiográfico mais frequentemente observado na PNL é de uma neuropatia sensitivo e motora assimétrica ocorrendo em 61% dos casos associadamente a reduções focais da velocidade de condução e em 19% dos pacientes observou-se neuropatia sensitivo motora assimétrica primariamente axonal.

Há claramente dúvidas quanto a quais as alterações eletrofisiológicas mais frequentes em uma doença com grande variedade fenotípica e fisiopatogenia ainda não completamente compreendida.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar os padrões de apresentação clínica e o padrão eletroneuromiográfico mais frequentemente encontrados nos pacientes com a forma neural pura (PNL) da hanseníase, com base nos registros dos pacientes em seguimento nos ambulatórios de Doenças Neuromusculares e de Dermatologia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP no período de março de 2001 a março de 2013.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar quais os sintomas de apresentação da PNL, suas localizações e seus padrões de distribuição,
- b) Determinar as mudanças nas manifestações clínicas com a evolução da doença,
- c) Determinar o padrão clínico de acometimento (intradérmico X truncal) e, nas formas truncais, determinar quais os nervos mais frequentemente acometidos,
- d) Determinar as síndromes periféricas mais comumente encontradas na hanseníase: mononeuropatia, mononeuropatia múltipla, mononeuropatia múltipla temperatura-dependente e polineuropatia comprimento-dependente,
- e) Estabelecer qual o padrão eletrofisiológico mais frequente na PNL.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

Foram identificados os registros de pacientes com diagnóstico de PNL em seguimento no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCRP/USP), especificamente nos ambulatórios de Doenças Neuromusculares (ANEM) e de Dermatologia e Moléstia de Hansen (ADMH) no período de março de 2001 a março de 2013. Os prontuários desses pacientes foram revisados e os dados coletados e agrupados. Os pacientes em seguimento ativo foram reavaliados.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico definitivo ou provável de PNL em seguimento nos ambulatórios acima mencionados. Nenhum dos pacientes poderia apresentar lesão cutânea suspeita de Hanseníase. A identificação do bacilo na biópsia de nervo caracterizou o diagnóstico como definitivo, enquanto que o diagnóstico provável foi caracterizado por 1) presença de uma neuropatia periférica 2) ausência de outra possível etiologia compatível e pelo menos 1 dos seguintes itens: índice do anticorpo anti PGL1 > 0,9 e/ou biópsia de nervo apresentando achados sugestivos de hanseníase (neurite granulomatosa epitelióide, endoneurite mononuclear e fibrose com padrão fascicular) e/ou espessamento neural focal ao ultrassom; 3) melhora da neuropatia com a PQT. Todos os pacientes que preenchiam os itens 1 e 2 foram tratados com poliquimioterapia durante 12 meses, tendo sido considerado como resposta efetiva: diminuição das queixas sensitivas e/ou aumento de 1 ou mais pontos da força muscular segundo a escala MRC e/ou aparecimento de lesão cutânea e/ou reação tipos 1 ou 2, e/ou aparecimento de neurite aguda e/ou melhora nos parâmetros eletrofisiológicos.

3.3 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes que possuíam lesão cutânea suspeita no momento do diagnóstico, bem como pacientes que apresentassem outras possíveis etiologias para sua neuropatia, incluindo: Etilismo crônico; diabetes melitus, tireoideopatia, desnutrição, neuropatia hereditária, hepatite B ou C, HIV, doenças reumatologias (ex.: artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, Sjogren, sarcoidose).

3.4 CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação neurológica, dermatológica e a estudo eletrofisiológico. As informações obtidas dos pacientes selecionados incluíam:

- a) Idade no momento da primeira avaliação,
- b) Sexo,
- c) Contato com alguma pessoa que esteja ou já tenha sido submetida a tratamento para hanseníase,
- d) Queixa inicial,
- e) Tempo de evolução dos sintomas até a primeira avaliação,
- f) Modalidades sensitivas afetadas,
- g) Força muscular,
- h) Trofismo muscular,
- i) Reflexos osteotendíneos profundos,
- j) Presença de mão em garra,
- k) Presença de pé caído,
- l) Dor espontânea e a palpação dos nervos periféricos,
- m) Espessamento neural,
- n) Classificação na escala de incapacidade da OMS (BRANDSMA, 2003),

- o) Aparecimento de alguma reação (reação tipo 1 ou 2 ou lesão de pele) durante ou após o tratamento específico.

A queixa inicial do paciente foi considerada como o primeiro sintoma a ser notado e relatado pelo paciente, sendo classificado como sensitivo, motor ou espessamento neural. O tempo de evolução foi considerado como o período (em meses) entre o sintoma inicial e a primeira avaliação neurológica.

Ao exame foram avaliadas as seguintes modalidades sensitivas: vibratória, dor e temperatura. A região acometida foi definida como tendo padrão truncal quando obedecia território de distribuição de um nervo específico e padrão intradérmico quando havia uma área de sensibilidade termoalgésica e/ou tátil alterada que não respeitava o território de distribuição de um nervo ou raiz e que era circunscrita por áreas de sensibilidade normal. A dor foi avaliada como sintoma (ao ser relatada) e como sinal (quando obtida pela palpação do nervo). A graduação de força foi realizada utilizando a escala MRC. O trofismo muscular foi subjetivamente caracterizado como eutrófico ou atrófico.

Após a avaliação neurológica todos os pacientes foram submetidos a avaliação dermatológica para afastar a presença de qualquer lesão cutânea.

Para avaliar a progressão da doença dividimos arbitrariamente os pacientes em 2 grupos, o primeiro (grupo 1) com 12 ou menos meses de início dos sintomas e o segundo (grupo 2) em pacientes com mais de 12 meses de evolução, seguindo os critérios acima definidos.

3.5 ANÁLISE LABORATORIAL

Todos os paciente submetidos a coleta de linfa da orelha, cotovelo e joelho para baciloscopia, sendo o teste considerado positivo somente com a identificação do *M. leprae*. O anticorpo anti PGL1 foi pesquisado em 24 pacientes e foi considerado como positivo quando o valor de seu índice ELISA fosse maior que 0,9. O teste de Mitsuda foi realizado pela inoculação da solução de lepromina no antebraço e a leitura sendo realizada 28 dias após, sendo considerado positivo um diâmetro de endureção maior que 5mm. Os seguintes exames foram realizados em

todos os pacientes: hemograma completo, glicemia, TSH, vitamina B12, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa. USG de nervos periféricos foi realizado em 24 pacientes (24/34).

3.6 ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO

O potencial de ação muscular composto (PAMC) foi registrado nos nervos medianos, ulnares, peroneiros e tibiais e os potenciais de ação sensitivos (PAS) foram obtidos dos nervos medianos, ulnares, radiais, fibulares superficiais e surais em todos os pacientes. Em alguns casos, de acordo com a avaliação clínica foram realizados estudos adicionais dos nervos safeno, plantar medial e lateral, ramo cutâneo dorsal do nervo ulnar, cutâneo lateral e medial do antebraço.

Os estudos de condução nervosa foram realizados nos aparelhos MEB 4200K (NIHON-KOHDEN), Keypoint (DANTEC) e MEB 7200K (NIHON-KOHDEN). As técnicas e configurações dos exames são as padronizadas no serviço. O estímulo foi realizado por pulsos retangulares com duração de 0,2 ms, chegando até a 1 ms de acordo com o grau de excitabilidade do nervo avaliado. A intensidade do estímulo era ajustada sempre para que fosse obtida resposta supra-máxima. As amplitudes dos PAS foram medidas do pico da deflexão positiva inicial, ou da saída da linha de base, até o pico da deflexão negativa, enquanto as amplitudes dos PAMC foram medidos da linha de base até o pico negativo. As latências dos PAS foram obtidas do artefato de estímulo ao primeiro pico de deflexão positiva ou início da deflexão negativa, enquanto as dos PAMC o foram do artefato de estímulo ao início da deflexão negativa. Os filtros de frequência utilizados foram de 10 a 10.000 Hz para a condução sensitiva e de 2 a 10.000 Hz para a condução motora.

3.6.1 Nervos sensitivos

Os nervos sensitivos estudados foram os nervos mediano, ulnar, radial, sural e fibular superficial, bilateralmente. Para a condução sensitiva, foram utilizados como estimulador eletrodos de anel para os nervos mediano e ulnar, e de garfo para os

nervos radial, sural e fibular superficial. O catodo foi sempre posicionado mais proximamente do eletrodo de registro ativo do que o anodo. A captação dos PAS foi feita com eletrodos de agulha subdérmicos, com o eletrodo ativo sendo posicionado próximo ao nervo e o de referência a uma distância de 3cm. Os eletrodos nos nervos mediano e ulnar tiveram montagem unipolar, sendo bipolar nos demais. As respostas sensitivas obtidas foram promediadas para se obter um sinal mais nítido, principalmente quanto ao ponto de início do potencial. A tabela elabora uma descrição da técnica empregada em cada um desses nervos.

Tabela 1 – Resumo dos nervos sensitivos: registros, estímulos e valores normativos estudados

Nervo	Registro	Estímulo	Valores Normativos
Mediano sensitivo	Obtido no punho	2º quirodáctilo	Amp. $\geq 9,0 \mu\text{V}$, VC $\geq 50,0$ m/s, Lat. no punho: $\leq 3,5$ ms
Ulnar sensitivo	Obtido no punho	Dedo V	Amp. $\geq 9,0\mu\text{V}$, VC $\geq 50,0$ m/s, Lat. no punho: $\leq 3,1$ ms
Radial sensitivo	Tabaqueira anatômica	Face medial do 1/3 distal do antebraço	Amp: $\geq 15,0 \mu\text{V}$, VC $\geq 50,0$ m/s
Sural	Tornozelo, adjacente ao maléolo externo	Panturrilha	Amp: $\geq 5,6 \mu\text{V}$, VC ≥ 40 m/s e Lat. $\leq 3,4$ ms
Fibular superficial	Tornozelo	1/3 distal da perna	Amp: $\geq 5 \mu\text{V}$, VC ≥ 40 m/s, Lat. $\leq 3,1$ ms

3.6.2 Nervos motores

Os nervos motores estudados foram os nervos mediano, ulnar, peroneiro e tibial bilateralmente. A captação dos PAMC foi obtida com eletrodos de disco metálico, tendo sido colocado o eletrodo ativo sobre o ponto motor do músculo estudado e o de referência na superfície óssea mais próxima, 3 cm distalmente ao eletrodo ativo.

As ondas F foram obtidas distalmente com estímulo supramáximo e o catodo proximal ao anodo, com obtenção de 8 a 10 ondas na maioria dos exames e

registrando-se a menor latência obtida. Na tabela a seguir encontra-se uma descrição da técnica empregada em cada um desses nervos.

Tabela 2 – Resumo dos nervos motores: registros, estímulos e valores normativos estudados. APB = *abductor pollicis brevis*; ADM = *abductor digiti minimi*; EDB = *extensor digitorum brevis*.

Nervo	Registro	Estímulo	Valores Normativos
Mediano motor	Eletrodo ativo no músculo APB e o de referência na base do primeiro metacarpo	Punho, fossa antecubital, axila e ponto de Erb	Amp. $\geq 3,80$ mV, VC $\geq 50,0$ m/s, Lat. distal (LD) (punho): $\leq 4,0$ ms
Mediano – onda F	Idem	Punho	Lat. ≤ 32 ms
Nervo ulnar motor	Com o eletrodo ativo no músculo ADM, e o de referência na base do quinto metacarpo	punho, abaixo e acima do epicôndilo medial, axila e ponto de Erb	Amp. $\geq 3,80$ mV, VC $\geq 50,0$ m/s, LD (punho) $\leq 3,1$ ms
Nervo ulnar – onda F	Idem	Punho	Lat. ≤ 33 ms
Nervo peroneiro	Com o eletrodo ativo no músculo EDB e o de referência na base do 5º pododáctilo	No 1/3 distal da perna	Amp. $\geq 2,80$ mV, VC $\geq 45,0$ m/s, LD (punho) ≤ 5 ms
Nervo peroneiro – onda F	Idem	No 1/3 distal da perna	Lat. ≤ 56 ms
Tibial posterior	Eletrodo ativo no músculo abductor hallucis e o de referência na base do hálux	No tornozelo, adjacente ao maléolo interno e fossa poplítea	Amp. $\geq 3,60$ mV, VC ≥ 40 m/s, LD $\leq 5,5$ ms
Tibial posterior – onda F	Idem	Tornozelo	Lat. ≤ 58 ms

3.7 BIÓPSIA DE NERVO

Os nervos biopsiados foram selecionados de acordo com a clínica do paciente, sendo escolhidos nervos que apresentassem alteração da sensibilidade e/ou estivessem espessados e/ou apresentassem alterações eletrofisiológicas. Durante a biópsia o nervo foi fasciculado e transeccionado completamente.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA E APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

A análise estatística foi realizada com o auxílio do software SPSS *Statistics*, versão 17.0. Foram efetuados os testes:

- a) T para amostras independentes,
- b) Não paramétrico Mann-Whitney,
- c) Chi-quadrado,
- d) Exato de Fisher.

O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (Processo HCRP nº 12466-2008), sendo dispensado o pedido de consentimento formal dos pacientes, visto tratar-se de análise retrospectiva dos dados contidos em prontuário.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Trinta e oito pacientes preencheram os critérios de inclusão para PNL, sendo que em 7 pacientes o diagnóstico foi definitivo e em 31 provável. Quatro pacientes com diagnóstico provável foram excluídos, dois por terem diabetes mellitus, um por ter neuropatia sensitivo motora hereditária tipo 1a (Charcot-Marie-Tooth tipo 1a) e um por apresentar neuropatia hereditária com susceptibilidade a compressão (HNPP). Dos 34 pacientes restantes, 14 foram avaliados pela primeira vez com 12 ou menos meses de evolução (grupo 1) e 20 com mais de 12 meses de evolução (grupo 2). O tempo médio (em meses) entre a queixa inicial e a primeira avaliação foi de $8,2 \pm 4$ (2-12) no grupo 1 e de $60,9 \pm 32,5$ (18-120) no grupo 2 ($p=0,001$). Dez pacientes (29,4%) sabiam ter tido contato com pessoas com diagnóstico de Hanseníase ($p = 0,02$). Destas nenhuma possuía a forma neural pura (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Número de pacientes que relatavam contato com pacientes portadores de hanseníase ($p = 0,02$).

4.1.1 Idade

A idade média (em anos) no momento da avaliação inicial foi de $48,2 \pm 14,2$ (27-77) no grupo 1 e de $53,5 \pm 11,48$ (28-73) no grupo 2, não houve diferença entre a idade média entre os dois grupos ($p = 0,22$).

4.1.2 Sexo

Dezenove (19/34; 55,9%) pacientes eram do sexo masculino, 7 (7/34; 20,6%) dos quais no grupo 1 e 12 (12/34; 35,3%) no grupo 2. Quinze (15/34; 44,1%) pacientes eram do sexo feminino, dos quais 7 (7/34; 20,6%) no grupo 1 e 8 (8/34; 23,5%) no grupo 2 (Gráfico 2). Não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição segundo o gênero dos pacientes ($p = 0,49$).

Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes com PNL atendidos no HCRP entre março de 2001 e março de 2013 de acordo com sexo entre os grupos ($p=0,49$).

4.1.3 Procedência

A grande maioria dos pacientes (30/34; 88,4%) é procedente do estado de São Paulo. Dois (5,8%) são procedentes do estado das Minas Gerais, 1 (2,9%) paciente procedente do Goiás e 1 (2,9%) do Mato Grosso do Sul. Quando observamos as cidades de origem dos pacientes procedentes do estado de São Paulo notamos que apenas 19 (55,9%) pacientes pertencem ao Distrito Regional de Saúde de Ribeirão Preto (DRS XIII). Quatro (11,7%) pacientes pertencem a DRS de Franca (DRS VIII), um (2,9%) pertence a DRS de São João da Boa Vista (DRS XIV), dois (5,8%) da DRS de Araraquara (DRS III), dois (5,8%) da DRS de Piracicaba (DRS X), um (2,9%) da DRS de Bauru (DRS VI) e 1 (2,9%) paciente da DRS de Barretos (DRS V). A Figura 1 apresenta a demarcação das diferentes regionais de São Paulo.

Figura 1 – Mapa de São Paulo demarcando seus respectivos distritos regionais de saúde (Secretaria de Estado da Saúde, 2014)

4.2 CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DA POPULAÇÃO ESTUDADA

4.2.1 Manifestações iniciais

A manifestação inicial foi bem caracterizada para os 34 pacientes incluídos no estudo. Dos quais 32 (32/34; 94,2%) referiram o início dos sintomas em um membro isoladamente (31/34; 91,2%) ou em um lado da face (1/34; 2,9%). Os outros 2 (2/34; 5,8%) pacientes referiram o início dos sintomas em ambas as mãos simultaneamente, porém sendo uma mão com sintomas mais proeminentes que a outra. Assim, todos os pacientes referiram uma instalação assimétrica dos sintomas. Desses, 24 (24/34; 70,6%) referiram os membros superiores como primeiro local ser afetado, 9 (9/34; 26,6%) referiram os membros inferiores e 1 (1/34; 2,9%) referiu a face. Dos 24 pacientes cujos sintomas iniciais se localizavam nos membros superiores 13 (13/34; 38,2%) referiam claramente o território innervado pelo nervo ulnar como primeiro local clinicamente afetado.

A queixa inicial mais frequentemente observada foi alteração sensitiva, ocorrendo em 31 (31/34; 91,2%) pacientes. Apenas 2 (2/34; 5,8%) referiram sintomas motores e 1 (1/34; 2,9%) referiu espessamento neural (Gráfico 3).

Os sintomas iniciais referidos por 12 (12/34; 35,4%) pacientes foram hipoestesia associada a parestesia tipo formigamento, 10 (10/34; 29,4%) referiram hipoestesia, 3 (3/34; 8,8%) referiram hipoestesia e dor, 3 (3/34; 8,8%) parestesia tipo formigamento e dor, 2 (2/34; 5,9%) dor e 1 (1/34; 2,9%) parestesias tipo formigamento (Gráfico 4). Dos 3 (3/34; 8,8%) pacientes que não referiam alterações sensitivas como primeira queixa, 2 (2/34; 5,9%) referiram perda de força em uma mão e 1 (1/34; 2,9%) referiu espessamento do nervo auricular maior. No entanto, após a avaliação clínica todos apresentavam áreas hipoestésicas em sítios distantes dos locais relacionados à queixa inicial.

Gráfico 3 – Distribuição dos pacientes com PNL atendidos no HCRP entre março de 2001 e março de 2013 de acordo com a manifestação inicial.

Gráfico 4 – Distribuição dos pacientes com PNL atendidos no HCRP entre março de 2001 e março de 2013 de acordo com as queixas sensitivas iniciais.

4.2.2 Padrão de acometimento e distribuição dos sinais sensitivos

Seis pacientes pertencentes ao grupo 1 (6/14; 42,9%) e nenhum paciente pertencente ao grupo 2 (0/20) apresentaram padrão exclusivamente intradérmico, sendo assim esse padrão foi mais frequente no grupo 1 ($p = 0,04$). Dois pacientes do

grupo 2 apresentavam um padrão de distribuição exclusivamente truncal, (2/20; 10%); 8 (8/14, 57,1%) pacientes do grupo 1 e 18 (18/20; 90%) ($p=0,04$) apresentaram padrão misto. Os nervos sensitivos mais frequentemente acometidos com padrão truncal foram os nervos ulnar (8/14; 57,1% e 11/20; 55%) e fibular superficial (3/14; 21,4% e 9/20; 45%), respectivamente nos grupos 1 e 2. Os nervos sural, radial, mediano e safeno foram mais frequentemente afetados no grupo 2 (Gráfico 5). Alguns nervos foram acometidos apenas no grupo 2, como os nervos plantares. O padrão de distribuição intradérmico acometeu principalmente as regiões dos cotovelos (7/14; 50% e 17/20; 85%), joelhos (3/14; 21,4% e 7/20; 35%), orelhas (5/14; 36,3% e 8/20; 40%) e glabella (6/14; 42,8% e 7/20; 35%) (Gráfico 6). No grupo 1 foram 36 áreas ou nervos sendo acometidos unilateralmente e 17 bilateralmente, ao passo que no grupo 2 foram 56 unilateralmente e 73 bilateralmente. O grupo 2 apresentou um maior número de áreas ou nervos com alterações sensitivas ocorrendo de maneira bilateral ($p = 0,05$).

Gráfico 5 – Distribuição dos pacientes com PNL atendidos no HCRP entre março de 2001 e março de 2013 de acordo com o padrão de acometimento sensitivo truncal entre os grupo 1 e 2.

Gráfico 6 – Distribuição dos pacientes com PNL atendidos no HCRP entre março de 2001 e março de 2013 de acordo com o padrão de acometimento sensitivo intradérmico dentre os grupo 1 e 2.

4.2.3 Modalidade sensitiva afetada

Todos os pacientes apresentavam alteração das sensibilidades térmica e dolorosa. A sensibilidade vibratória estava clinicamente comprometida em apenas 2 pacientes do grupo 1 (2/14; 14,3%) e em 9 (9/20; 45%) pacientes no grupo 2 ($p = 0,07$; OR = 4,91, IC = 95%). Embora essa diferença não seja estatisticamente significativa, ela sugere fortemente que a sensibilidade vibratória seja mais frequentemente afetada no grupo 2 (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Distribuição dos pacientes com PNL atendidos no HCRP entre março de 2001 e março de 2013 de acordo com a modalidade sensitiva envolvida e os grupos avaliados ($p=0,07$; $OR=4,91$). TD = térmico/dolorosa, Vib = vibratória

4.2.4 Reflexos osteotendíneos profundos

Seis pacientes do grupo 2 (6/20; 30%) apresentaram pelo menos um reflexo profundo alterado ou ausente em algum membro, ao passo que não observamos alterações dos reflexos no grupo 1 ($p=0,03$) (Gráfico 8).

Gráfico 8 – Distribuição dos pacientes com PNL atendidos no HCRP entre março de 2001 e março de 2013 de acordo com reflexos osteotendíneos profundos alterados nos grupos 1 e 2 ($p=0,03$).

4.2.5 Padrão de acometimento e distribuição dos sinais motores

Paresia foi observada em 6 (6/14; 42,8%) pacientes do grupo 1 e 16 (16/20; 80%) do grupo 2 ($p = 0,03$; OR = 5,33; IC = 95) (Gráfico 9). Ambos os grupos apresentaram o nervo ulnar como o mais frequentemente afetado, sendo 6 pacientes (6/14; 42,8%) no grupo 1 e 15 pacientes (15/20; 75%) no grupo 2. O nervo peroneiro foi afetado em 1 paciente (1/14; 7,1%) dos paciente no grupo 1 e 15 (15/20; 75%) dos pacientes no grupo 2. O mediano foi acometido em 2 pacientes (2/14; 14,3%) dos pacientes no grupo 1 e 6 (6/20; 30%) no grupo 2, enquanto o radial só foi acometido em 4 pacientes do grupo 2 (4/20; 20%) (Gráfico 10). O número de músculos com alterações tróficas estão agrupados no Gráfico 11. A atrofia é mais frequentemente observada no grupo 2, especialmente na musculatura intrínseca das mãos, sendo que nos membros inferiores observamos apenas atrofia dos músculos extensores curtos dos dedos. Mão em garra foi observada em 1 paciente (1/14; 7,1%) do grupo 2 e em 7 pacientes (7/20; 35%) no grupo 2. Nenhum paciente apresentou pé caído. No grupo 1 foram 7 nervos sendo acometidos de maneira unilateral e 3 de maneira bilateral, ao passo que no grupo 2 foram 15 unilateral e 16 bilateral. Quando comparado o número de fibras motoras acometendo de maneira unilateral versus bilateral não observamos diferença entre os 2 grupo ($p = 0,29$).

Gráfico 9 – Distribuição dos pacientes com PNL atendidos no HCRP entre março de 2001 e março de 2013 de acordo com alteração na força entre os grupos 1 e 2 ($p=0,03$).

Gráfico 10 – Distribuição dos pacientes com PNL atendidos no HCRP entre março de 2001 e março de 2013 de acordo com o padrão de acometimento motor de entre os grupos 1 e 2.

Gráfico 11 – Número de músculos atrofiados de acordo com os grupos. 1ID = primeiro interósseo dorsal, APB = abdutor curto do polegar, ADM = abdutor do dedo mínimo, EDB = extensor curto dos dedos

4.2.6 Acometimento de fâneros

Madarose e alteração na distribuição de pelos foi observada em apenas um paciente no grupo 1 e em 7 pacientes no grupo 2 ($p = 0,01$) (Gráfico 12).

Gráfico 12 – Distribuição dos pacientes com PNL atendidos no HCRP entre março de 2001 e março de 2013 de acordo com alteração de fâneros de entre os grupos 1 e 2 ($p=0,01$).

4.2.7 Dor

Dor foi espontaneamente relatada por 6 pacientes no grupo 1 (6/14; 42,8%) e por 11 (11/20; 55%) pacientes no grupo 2, não tendo havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,49$). À palpação o número de pacientes com dor subiu para 8 (8/14; 57,1%) e 15 (15/20; 75%), respectivamente, novamente sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,45$).

4.2.8 Espessamento neural

Espessamento neural de um ou mais nervos foi registrado em 11 pacientes pertencentes ao grupo 1 (11/14; 78,5%) e em 19 (19/20; 95%) pacientes pertencentes ao grupo 2, não tendo havido diferença significativa ($p = 0,28$) (Gráfico 13).

Gráfico 13 – Número de pacientes com espessamento neural a palpação ($p = 0,28$)

A USG dos nervos periféricos foi realizada em 24 pacientes, sendo 10 pacientes do grupo 1 e 14 do grupo 2. Dos 10 pacientes pertencentes ao grupo 1, 6 tiveram espessamento confirmado pela ultrassonografia (6/10; 60%) e todos os pacientes do grupo 2 tiveram espessamento registrado pela ultrassonografia (14/14; 100%) (Gráfico 14). A frequência dos nervos espessados detectados pela ultrassonografia estão representadas na Tabela 3, sendo mais frequente no grupo 2 ($p = 0,02$). Essa tabela representa apenas os nervos acometidos, sendo que alguns pacientes apresentaram mais de um nervo afetado.

Gráfico 14 – Distribuição dos pacientes com PNL atendidos no HCRP entre março de 2001 e março de 2013 de acordo com a presença de espessamento neural detectado pela ultrassonografia entre os grupos (0,02).

Tabela 3 – Nervos com espessamento focal detectados pela ultrassonografia

Nervo	Grupo 1	Grupo 2	p
Ulnar	3	11	0,03
Peroneiro comum	4	8	0,68
Mediano	1	3	0,61

4.2.9 Escala de incapacidade da OMS

No momento do diagnóstico apenas 1 paciente (1/14; 7,1%) do grupo 1 apresentava incapacidade grau 2, ao passo que no grupo 2 esse número foi de 14 (14/20; 70%). O grupo 2 apresentou significativamente mais pacientes com grau de incapacidade 2 ($p = 0,0004$) (Gráfico 15).

Gráfico 15 – Distribuição dos pacientes com PNL atendidos no HCRP entre março de 2001 e março de 2013 de acordo com grau de incapacidade 2 entre os grupos ($p = 0,0004$).

4.2.10 Desenvolvimento de reações

Cinco pacientes pertencentes ao grupo 1 (5/14; 35,7%) apresentaram alguma reação após o início da PQT, 3 (3/14; 21,4%) apresentaram neurite e 2 (2/14; 14,3%) apresentaram lesões de pele típicas de hanseníase. No grupo 2, sete pacientes (7/20; 35%) apresentaram alguma reação, sendo 5 neurite (5/20; 25%) e 2 lesões cutâneas (2/20; 10%). Não houve diferença entre o aparecimento de lesão entre os 2 grupos ($p = 0,72$).

4.3 EXAMES COMPLEMENTARES

4.3.1 Baciloscopia

A baciloscopia foi negativa nas seis áreas (lobos das orelhas, cotovelos e joelhos) coletadas em todos os pacientes de ambos os grupos.

4.3.2 Anticorpo anti PGL-1

A pesquisa do anticorpo anti PGL-1 foi positiva em 4 pacientes no grupo 1 (4/9; 44,4%) e em 9 pacientes do grupo 2 (9/13; 69,2%). Não houve diferenças significativas entre o número de pacientes com anticorpo PGL-1 positivo entre os 2 grupos ($p = 0,68$).

4.3.3 Teste de Mitsuda

O teste de Mitsuda foi positivo em 9 pacientes no grupo 1 (9/13; 69,2%) e em 9 pacientes no grupo 2 (9/14; 64,2%), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 1$).

4.3.4 Biópsia de nervo

A biópsia de nervo foi realizada em 9 pacientes no grupo 1 e 17 pacientes no grupo 2. Os achados anatopatológicos foram agrupados e demonstrados na Tabela 4. Não houve diferença entre os achados nos 2 grupos. Os nervos biopsiados no grupo 1 foram: nervo sural 5, ramo cutâneo dorsal do nervo ulnar 2 e nervo fibular superficial 2. Os nervos biopsiados no grupo 2 foram: sural 11, fibular superficial 1 e ramo cutâneo dorsal do nervo ulnar 4 e 1 nervo não foi especificado.

Tabela 4 – Achados anatomopatológicos das biópsias de nervo

	Grupo 1	Grupo 2	p
M. leprae	2 (22,2%)	6 (35,3%)	0,66
Granuloma epitelióide	2 (22,2%)	1 (5,9%)	0,26
Infiltrado linfomonuclear	3 (33,3%)	11 (64,7%)	0,21
Fibrose	6 (66,6%)	14 (82,4%)	0,62

4.3.5 Padrão eletroneuromiográfico

O padrão eletroneuromiográfico e sua distribuição em ambos os grupos está detalhado na Tabela 5. A grande maioria dos pacientes apresentou uma neuropatia sensitivo e motora assimétrica com pelo menos um nervo apresentando redução focal da velocidade de condução, com ou sem dispersão temporal. Embora apenas 3 pacientes (2 pertencentes ao grupo 1 e 1 pertencente ao grupo 2), tenham acometimento exclusivamente sensitivo no estudo da condução, observamos em grande número das eletroneuromiografias um acometimento predominantemente sensitivo, em ambos os grupos. Em 5 pacientes no grupo 1 e 4 no grupo 2 o acometimento foi primariamente axonal.

Tabela 5 – Distribuição do padrão eletroneuromiográfico entre os grupos.

Padrão Eletroneuromiográfico	Grupo 1	Grupo 2
Neuropatia sensitivo e motora assimétrica com reduções focais da velocidade de condução	7	10
Neuropatia sensitivo e motora assimétrica, de predomínio sensitivo, com reduções focais da velocidade de condução	2	5
Mononeuropatia do nervo ulnar com redução da velocidade de condução no segmento do cotovelo	0	1
Neuropatia sensitivo e motora primariamente axonal	0	2
Neuropatia sensitivo e motora primariamente axonal predominantemente sensitiva	3	1
Neuropatia sensitiva assimétrica primariamente axonal	2	1

5 DISCUSSÃO

O presente estudo representa uma série de 34 casos com diagnóstico definitivo ou provável de PNL seguidos no HCRP-USP nos últimos 12 anos. Ao todo foram revistos 38 casos, porém 4 foram excluídos por apresentarem comorbidades que poderiam alterar o quadro clínico de apresentação da PNL. Assim a prevalência de PNL foi de 8,24% (38/461) de todos os casos diagnosticados com hanseníase nesse período. O HCRP é referência em neuropatias e em hansenologia de forma que esse valor pode estar superestimado. Os dados epidemiológicos disponíveis na literatura representam em sua grande maioria estudos realizados na Índia e os valores variam de 4,2 (KUMAR, 2004) a 17,7% (TALWAR, 1992), um trabalho do Instituto Oswaldo Cruz apontou uma prevalência de 17,1% (JARDIM, 2003). Essa grande variabilidade pode representar a dificuldade em se diagnosticar essa forma da hanseníase, bem como os diferentes critérios utilizados por cada centro. Em serviços que não se dispõem de uma equipe treinada para pesquisa detalhada de lesões de pele ele tende a ser superestimado, ao passo que em serviços em que os métodos de investigação complementar são restritos e/ou não se dispõem de neurologistas com experiência nesse tipo de hanseníase tende a ser subestimada (RODRIGUES, 2011).

No grupo incluído no estudo não houve diferença entre os gêneros, de forma que a proporção entre mulheres e homens acometidos foi equivalente. Jacob e Mathai (1988) em estudo avaliando a eficácia da biópsia de nervo para diagnóstico de PNL também não identificaram diferença entre os gêneros entre os pacientes cuja biópsia foi conclusiva. No entanto, esses dados diferem de todos os outros estudos publicados anteriormente que registraram um predomínio do sexo masculino entre os pacientes com PNL (JARDIM, 2003, 2004, 2007; UPLEKAR, 1986; HAUR, 1991, KUMAR, 2004, 2011; PETERS, 2002, SHIDA, 2000; ANTUNES, 2006; CUNHA, 2006).

Varkevisser et. al. (2009) avaliaram a prevalência da hanseníase (independentemente da forma) entre os gêneros em quatro países diferentes – Brasil, Indonésia, Nepal e Nigéria, e evidenciaram que a distribuição dos casos de acordo com o sexo apresenta diferenças regionais. Assim, embora, haja tradicionalmente um predomínio do sexo masculino, existem estudos que apontam para uma proporção similar entre os gêneros ou ainda estudos em que as mulheres são mais frequentemente acometidas (RAMOS, 2012). Por exemplo, em algumas regiões da África o número de mulheres supera o de homens (VARKEISSER, 2009). Baseados em dados epidemiológicos, há uma forte tendência em atribuir essas diferenças às condições socioculturais, econômicas e ao acesso aos serviços de saúde disponíveis em cada região (PETERS, 2002) e não a fatores biológicos, no entanto não temos uma razão clara que justifique o nosso achado e novos estudos precisam ser conduzidos para melhor esclarecimento incluindo pacientes de diferentes centros no Brasil.

Contato prévio com alguma pessoa sabidamente portadora de hanseníase foi um dado frequente entre os pacientes incluídos neste estudo (29,4%), e está em acordo com publicações anteriores que apontam esse como um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença (VAN BEERS, 1999; MOET, 2004), e também para PNL. Todavia, dentre os contactantes nenhum apresentava PNL, o que pode ser justificado, em parte, ao fato de que na maioria das vezes os pacientes com PNL se apresentam no polo PB sendo não bacilíferos. As medidas de controle com relação aos contactantes são bem estabelecidas e não se restringem aos moradores das casas dos pacientes, mas também aos vizinhos, pois também foram considerados como sendo um importante fator de transmissão de acordo com um estudo de caso-controle realizado por Feenstra et. al. (2012) em áreas endêmicas de Bangladesh.

Com relação à procedência dos pacientes, a grande maioria pertence ao Estado de São Paulo (88,4%) e o restante dos pacientes às Minas Gerais (5,8%), ao Goiás (2,9%) e ao Mato Grosso do Sul (2,9%). Vale ressaltar, que o sistema público de Saúde do estado de São Paulo é dividido em distritos regionais, XVII ao todo, cada qual possui uma cidade de maior porte cujo

sistema disponibiliza maiores recursos sendo considerados os centros de referência terciária e/ou quaternária para diversas especialidades médicas. O HCRP USP funciona como uma das unidades de referência de neurologia e dermatologia da DIR de Ribeirão Preto, porém onze pacientes são procedentes de outras DIRs e 4 pacientes procedentes de outros Estados, que não são áreas de abrangência da DIR de Ribeirão Preto. Tal fato pode ser justificado devido às dificuldades em investigar e estabelecer o diagnóstico de PNL mesmo em centros de referência em neurologia e dermatologia dentro e fora do estado de São Paulo.

O padrão de apresentação foi claramente definido para todos os 34 pacientes incluídos no estudo. Os sintomas se apresentaram invariavelmente de maneira assimétrica e iniciaram em cerca de 2/3 dos pacientes nos membros superiores. Assim, embora frequentemente os membros inferiores sejam envolvidos com a evolução da doença eles serão o sítio inicial em menos de 1/3 dos pacientes. Kumar (1994) e Mahajan (1996) também relataram os membros superiores como sendo o local mais frequentemente envolvido no momento do início dos sintomas. Em 38,2% (13 pacientes) dos casos se pode definir o território do nervo ulnar como o primeiro local a ser clinicamente envolvido, o que também havia sido relatado previamente relatado por Mahajan (1996). Apenas um paciente referiu o início dos sintomas na face, logo, embora a forma neural tenha uma predileção ao acometimento dos membros superiores nas fases iniciais qualquer sítio pode ser inicialmente afetado.

Os sintomas de apresentação mais frequentemente referidos pelos pacientes incluíam as alterações sensitivas, ocorrendo em 91,2% (31/34) dos pacientes. Kaur (1991) e Jardim (2007) em trabalhos independentes também apontaram as queixas sensitivas como sendo as manifestações iniciais mais frequentes na PNL.

Com relação à modalidade das queixas sensitivas observamos sintomas positivos (parestesia tipo formigamento e dor) e negativos (hipoestesia). Não há consenso na literatura quanto à frequência dos sintomas sensitivos de apresentação e das modalidades sensitivas afetadas, porém todos apontam os

sintomas sensitivos como os sintomas de início. Os pacientes incluídos neste estudo referiram hipoestesia isolada ou associada à parestesia tipo formigamento como as queixas mais frequentes, ocorrendo em 64,7% (22/34). O relato de dor ocorrendo de forma isolada ou em associação com hipoestesia ou parestesia tipo formigamento é outro sintoma de apresentação frequente ocorrendo em 22,8% (8/34) dos pacientes com PNL.

Mendiratta et al. (2006) referiram que o sintomas de apresentação da PNL foram parestesia associada à dormência em 62,5% dos casos, para Kumar et al. (2004) os sintomas de apresentação foram parestesias em 15,4%, hipoestesia em 66,1% e dor em 30,8%. Nesse estudo, alguns pacientes apresentaram mais de um sintoma inicial, porém os autores não especificaram quais foram as frequências das associações. Jardim et al. (2003) avaliaram 49 pacientes com PNL e reportaram que os sintomas de apresentação mais frequentemente observados foram parestesias em 55%, dor neuropática em 12% e hipoestesia em 8%. No estudo de Antunes et al. (2006) todos os pacientes apresentaram parestesias e 27,2% dor. Jardim et al. (2004) referiram que 78,9% dos pacientes apresentavam alguma alteração sensitiva sendo que 73,6% tiveram parestesia. Em outro estudo Jardim et al. (2007) avaliaram 24 pacientes com PNL, e embora não fosse este o objetivo do estudo, relataram que o fenótipo inicial foi caracterizado por manifestações sensitivas em 21 (87,5%), sendo parestesias em todos, associada a dor em 9 (38%) e hipoestesia em 20 (83%).

Embora os autores concordem que o sintoma de início mais frequente seja alguma alteração sensitiva, existem alguns estudos referindo sintomas motores como sendo os sintomas iniciais. Mendiratta et al. (2006) referiram que 34,4% dos pacientes apresentaram com paresia, enquanto Jardim et al. (2003, 2007) encontraram taxas de 24% e 12,5% em dois estudos diferentes.

Em nosso estudo dois pacientes referiram fraqueza e um paciente referiu espessamento neural como sendo o sintoma inicial, ou seja, 3 (3/34; 8,8%) pacientes não apresentaram queixas sensitivas como manifestação inicial. No entanto, após o exame físico inicial estes 3 pacientes apresentavam concomitantemente alguma área hipoestésica que não havia sido notada

previamente. Os sítios se localizavam em territórios não relacionados aos sítios de fraqueza ou ao nervo espessado. Nestes 3 pacientes não ficou claro se a doença realmente iniciou com paresia ou espessamento e subsequentemente a área de hipostesia se desenvolveu ou se eles já apresentavam alterações sensitivas que não foram reconhecidas ou percebidas pelos pacientes. Áreas de hipoestesia são frequentemente encontradas durante o exame neurológico de pacientes com hanseníase sem que necessariamente sejam reportadas, estando localizadas longe dos sítios em que se concentram as queixas principais, assim pode ser que os pacientes que relataram sintomas motores ou espessamento haviam iniciado a doença com alterações sensitivas subclínicas (hipoestesia) que só foram percebidas pela pesquisa ativa durante o exame físico. Nesse contexto, o reconhecimento das regiões mais frequentemente envolvidas servirá de guia importante a detecção dos casos de PNL nas fases iniciais e chama atenção para necessidade de profissionais habilitados no manejo da hanseníase.

Com objetivo de caracterizar a evolução da doença os pacientes foram divididos em 2 grupos distintos, um com tempo de doença igual ou inferior a 1 ano (grupo 1) e outro com tempo de doença superior a 1 ano (grupo 2).

Após avaliação clínica todos os pacientes, incluindo os que referiram como queixa inicial fraqueza ou espessamento neural, tinham áreas com alteração sensitiva detectadas no exame neurológico. Ao avaliarmos o padrão de acometimento dessas alterações sensitivas pudemos evidenciar 3 padrões distintos: exclusivamente truncal, exclusivamente intradérmico e misto. O padrão exclusivamente intradérmico foi observado apenas nos pacientes do grupo 1 (6/14; 42,9%; $p = 0,04$) enquanto o padrão misto foi observado em ambos os grupos, porém sendo significativamente mais comum no grupo 2 (90% x 57,1%; $p = 0,04$), o padrão exclusivamente truncal foi observado apenas no grupo 2. Nenhum paciente apresentou padrão exclusivamente truncal nas fases iniciais da doença. Estes dados sugerem que nas fases iniciais da PNL o acometimento seja preferencialmente das fibras intradérmicas.

Os troncos sensitivos mais frequentemente envolvidos com padrão truncal foram os nervos ulnar e fibular superficial em ambos os grupos. O envolvimento do componente sensitivo do nervo ulnar ocorreu em 57,1% (8/14) e 55% (11/20), e do nervo fibular superficial em 21,4% (3/14) e 45% (9/20), respectivamente nos grupos 1 e 2. Os nervos sural, radial, mediano e safeno também foram envolvidos, porém preferencialmente no grupo 2. Os nervos plantares (medial e lateral) foram acometidos apenas nos pacientes do grupo 2.

Em um estudo avaliando os pacientes com todas as formas de hanseníase Van Brakel e Khawas (1994) relataram que os componentes sensitivos mais frequentemente envolvidos na hanseníase foram o tibial posterior sensitivo (21%) e o ulnar (17%).

Já nos trabalhos sobre PNL muitos autores referem o nervo ulnar como o mais frequentemente envolvido (JARDIM, 2004, 2006; GIRDHAR, 1996; MAHAJAN, 1996; PANNIKAR, 1983; KAUR, 1991; FREITAS, 1998; TALWAR, 1992, UPLEKAR, 1986; RAMADAN, 2001). Stalwar et al. (1992) e Mendiratta et al. (2006) referem o envolvimento do nervo ulnar, seguido pelo nervo tibial posterior, no entanto, na maioria não há distinção entre acometimento sensitivo e/ou motor. Girdhar (1996) em uma revisão de literatura reunia 214 casos de PNL sendo o nervo ulnar e o nervo peroneiro comum os mais frequentemente envolvidos. Wilder-Smith (2002) referiu os nervos tibial posterior, peroneiro, ulnar e mediano, nessa ordem. Jardim et. al. (2003) referiram o nervo ulnar sensitivo como o mais frequentemente envolvido e em outro estudo referiu o nervo mediano sensitivo como mais frequentemente afetado (42%) (JARDIM, 2007).

Andrade (2010) com base nos achados eletrofisiológicos referiu como os nervos sensitivos mais frequentemente envolvidos foram o ulnar (76,6%), o fibular superficial (76,6%), o sural (73%) e o mediano (64,2%). Há certa divergência entre os trabalhos de PNL, no entanto a grande maioria aponta ao nervo ulnar como o mais frequentemente acometido com padrão truncal.

A distribuição do padrão intradérmico foi observado em qualquer região do corpo, no entanto os cotovelos (50% e 85%), joelhos (21,4% e 35%), orelhas (36,3% e 40%) e glabella (42,8% e 35%) foram as regiões mais frequentemente

envolvidas nos 2 grupos, o que se pode explicar devido ao tropismo do bacilo pelas áreas mais frias do corpo conforme explicado em maiores detalhes na sessão de patogenia. Algumas regiões como a maxilar, frontal, perioral e das coxas foram detectadas apenas nos pacientes do grupo 2. O acometimento intradérmico na hanseníase é reportado em todas as formas (BRITON, 2004), no entanto não há na literatura trabalhos que descrevessem os sítios intradérmicos mais frequentemente envolvidos com esse padrão na PNL. Em pacientes com lesões cutâneas (MB e PB), Santos (2010) demonstrou que o acometimento sensitivo é superior nos joelhos e na região posterior do cotovelo, este último sendo observado em 70% dos pacientes. Outro dado interessante do estudo de Santos (2010) foi de que a sensibilidade a dor está precocemente alterada em relação ao tato, assim as fibras de pequeno calibre relacionadas à sensibilidade dolorosa são funcionalmente acometidas nas fases iniciais da hanseníase enquanto fibras de grosso calibre, relacionadas ao tato são afetadas mais tardiamente. O baixo número de pacientes incluídos e o desenho do estudo não nos permite formular hipóteses, porém algumas regiões merecem ser avaliadas rigorosamente na suspeita de PNL independentemente do tempo de evolução dos sintomas que são a glabella, lobos das orelhas, joelhos e cotovelos.

Com relação à modalidade (térmico e dolorosa X vibratória) sensitiva todos os pacientes apresentaram comprometimento da sensibilidade térmica e dolorosa no momento da avaliação, no entanto a modalidade vibratória raramente está envolvida nos pacientes do grupo 1 (14,2%), sendo mais frequentemente observada nos pacientes pertencentes ao grupo 2 (45%; $p = 0,07$; IC = 4,91). Esse dado embora não seja estatisticamente significativo, demonstra uma forte tendência ao acometimento da sensibilidade vibratória nos pacientes com maior tempo de evolução da doença (grupo 2).

No estudo de Van Brakel et al. (2005) apenas 2,3% dos pacientes avaliados com hanseníase apresentaram comprometimento da sensibilidade vibratória. Essa quando associada a perda da propriocepção parece ser teoricamente decorrente de um processo inflamatório envolvendo o gânglio da raiz dorsal (NASCIMENTO, 2013).

Os reflexos osteotendíneos profundos, uma resposta mediada por fibras mielinizadas estão alterados (diminuídos ou abolidos) apenas em pacientes pertencentes ao grupo 2 ($p = 0,03$). Novamente sugerindo o comprometimento das fibras grossas seja um evento tardio na PNL.

A perda de força foi mais frequente nos pacientes do grupo 2 (80%; 16/20 x 42,8%; 6/14; $p = 0,03$), sugerindo que as fibras motoras também sejam comprometidas preferencialmente nos estágios mais avançados da doença. O nervo motor mais comumente envolvido foi o nervo ulnar em ambos os grupos (42,8%; 6/14 e 75%; 15/20). Os nervos peroneiro (7,1%; 1/14 e 30%; 6/20) e mediano (14,3%; 2/14 e 30%; 6/20) são os nervos mais frequentemente envolvidos após o ulnar, com uma forte tendência ao seu envolvimento no estágios mais avançados da doença. O nervo radial foi envolvido apenas em pacientes pertencentes ao grupo 2 (20%; 4/20). A atrofia também foi mais frequente no grupo 2 e envolveu principalmente a musculatura intrínseca das mãos (interósseos, abdutor curto do polegar, abdutor do quinto dedo). Mão em garra foi observada mais frequentemente no grupo 2 (35%; 7/20 x 7,1%; 1/14) e pé caído não foi observado em nenhum paciente. Kumar et al. (2004) referiram a ocorrência de mão em garra em 20% e pé caído em 10,8% dos pacientes com PNL.

Os trabalhos anteriores apresentam uma grande variação na frequência de sintomas motores entre os pacientes com PNL, variando de 24% a 90,9% dos pacientes (JARDIM, 2003, 2004; KAUR, 1991; ANTUNES, 2006; KUMAR, 2004). É possível que essa grande diferença entre a proporção de pacientes com acometimento motor represente pacientes sendo avaliados em diferentes momentos uma vez que os sinais e sintomas motores são muito mais frequentes no pacientes com mais tempo de evolução da doença (grupo 2).

Van Brakel e Khawas (1994) relataram o componente motor do nervo ulnar (20%) seguido pelo peroneiro em 4,8%, porém neste estudo foram avaliadas todas as formas de hanseníase. Jardim et al. (2003) referiram o componente motor do nervo ulnar como sendo o mais frequentemente envolvido na PNL.

Após avaliação clínica todos os pacientes incluídos em nosso estudo foram classificados com tendo uma mononeuropatia múltipla sendo assim essa a forma mais frequente de distribuição dos sintomas/sinais. Esse dado está em concordância com alguns trabalhos prévios (JARDIM, 2004; MAHAJAN, 1996; ANTUNES, 2006; KUMAR, 2004; STALWAR, 1992). Há todavia, alguns autores que relataram mononeuropatia como a forma mais frequente de apresentação da PNL (GIRDHAR, 1996; MAHAJAN, 1996; PANNIKAR, 1983; KAUR, 1991; FREITAS, 1996; UPLEKAR, 1996; JARDIM, 2004).

Nenhum dos pacientes avaliados em nosso estudo apresentou um padrão de polineuropatia. No entanto, alguns autores relataram polineuropatia como um padrão de apresentação da PNL. Jardim et. al. (2003) referiram 6% dos pacientes com polineuropatia, Antunes (2006) também relatou 9,1% dos pacientes com padrão de polineuropatia e Jacob e Mathai (1988) relataram 63,1%(24/38) de pacientes com polineuropatia, esse último com confirmação histológica do diagnóstico. Em nosso trabalho, o grupo 2 apresentou um maior número de áreas ou nervos com alterações sensitivas ocorrendo de maneira bilateral ($p = 0,05$) fato que não se confirmou para o acometimento das fibras motoras (0,29), sugerindo que em pacientes com maior tempo de evolução da doença há o acometimento progressivo de vários nervos com uma tendência à sobreposição em ambos os lados podendo justificar, em estágios avançados a descrição de polineuropatia, quando na realidade os pacientes estavam apresentando uma mononeuropatia múltipla confluyente. Nesses casos uma avaliação clínica e eletrofisiológica detalhada é capaz de detectar assimetria. Acreditamos que a distinção entre mononeuropatia múltipla confluyente de uma polineuropatia comprimento-dependente seja essencial para uma definição exata do padrão da neuropatia observada na PNL.

Freitas et al. (2003) publicaram um estudo com 17 pacientes que apresentavam um quadro de polineuropatia de fibras finas (hipoestesia térmico dolorosa distal e simétrica com preservação dos reflexos osteotendíneos profundos) e todos foram submetidos a biópsia de nervo sural. No entanto, na descrição de seus casos 10 pacientes apresentavam alteração de reflexos e 14

apresentavam queda nas amplitudes dos PAS e/ou dos PAMC, indicando comprometimento de fibras grossas.

A reunião dos achados acima descritos permite que sejam definidos 2 grupos com fenótipos distintos. Os pacientes com 12 ou menos meses de duração da doença (grupo 1) apresentaram uma neuropatia assimétrica de predomínio sensitivo em que as fibras finas são afetadas inicialmente, os reflexos profundos estão preservados e há pouco ou nenhum envolvimento motor. Ao passo que no grupo com mais de 12 meses de evolução dos sintomas (grupo 2) se evidenciou uma neuropatia sensitivo e motora assimétrica com envolvimento das fibras de fino e grosso calibre com envolvimento motor mais evidente. O padrão de distribuição sensitivo é misto em ambos os grupos, no entanto pacientes nos estágios iniciais podem apresentar apenas comprometimento intradérmico sugerindo que as manifestações iniciais sejam decorrentes da perda da função das fibras intradérmicas. Nenhum paciente apresentou fraqueza proximal, e quando presentes os sintomas motores estavam localizados distalmente nas mãos e menos frequentemente nos pés em ambos os grupos.

Avaliando os 2 grupos ficou claro que o envolvimento sensitivo é maior que o motor em ambos os grupos, como relatado previamente (RAMADAN, 2002; JARDIM, 2003; WILDER-SMITH, 2008; SOLOMON, 2008). Observamos também, com base nas queixas iniciais (parestesias e hipostesia dolorosa) que o acometimento ocorre inicialmente nas fibras finas, fato também já citado por outros autores (DASKUR, 1973; VITAL, 2012). Justifica-se, ao menos teoricamente que a alteração precoce da sensibilidade térmica e da sensibilidade dolorosa sugere que as fibras C (amielínicas) são as primeiras a serem afetadas, uma vez que essas fibras são as aferentes dessas modalidades. Ao passo que a percepção da sensibilidade vibratória mediada pelas fibras A β (mielínicas) são afetadas mais tardiamente. As fibras motoras (A- α) também tendem a ser acometidas após as fibras de menor calibre.

Alguns autores acreditam que a dissociação entre o acometimento das fibras de fino e grosso calibre se deva ao comprometimento desigual observado

nos fascículos de um mesmo nervo (VITAL, 2012), no entanto não há como justificar a perpetuação do padrão de apresentação em diferentes pacientes. Em um estudo avaliando os aspectos histopatológicos Markendeya e Srinivas (2004) sugeriram que as lesões iniciais ocorriam nas fibras de pequeno calibre (amielínicas e pouco mielinizadas). Talvez esse fenômeno esteja relacionado ao fato de as células de Schwann rodearem número proporcionalmente maior de fibras de pequeno calibre contra as de grande e que as fibras sensitivas mais distais contem um grande número de fibras de pequeno calibre o que as torna mais suscetíveis nas fases iniciais da PNL (WILDER-SMITH, 2008) sendo mais suscetíveis as ações do bacilo. Em outro estudo avaliando achados histopatológicos Gibbels (1988) havia evidenciado a coexistência de focos de desmielinização e remielinização, bem como degeneração Walleriana preferencialmente das fibras de menor calibre. Não há dúvidas que o acometimento neural na hanseníase seja um fenômeno mais complexo e se expressa como uma de suas características fisiopatológicas e clínicas marcantes - sua multifocalidade.

A presença de espessamento neural de um ou mais nervos foi registrada em 78,5% (11/14) dos pacientes do grupo 1 e 95%(19/20) dos pacientes do grupo 2 durante a avaliação clínica. Na literatura o espessamento é observado em 63,6% (MENDIRATTA, 2006) a 92,1%. (JACOB, 1988) na PNL. Esse método de avaliação de espessamento neural é questionado por alguns autores devido à grande variabilidade na sensibilidade entre diferentes avaliadores e pela não reprodutibilidade (CHEN, 2006). Além do mais o espessamento neural não é exclusivo da hanseníase e pode ser encontrado em diversas outras doenças a exemplo das neuropatias compressivas, a neuropatia sensitivo motora hereditária e neurofibromatose.

Dos pacientes que realizaram USG para avaliar a presença de espessamento neural 60% (6/10) no grupo 1 confirmaram a presença de espessamento e 100% no grupo 2 (14/14). Infelizmente, nem todos os pacientes foram submetidos à USG, pois alguns pacientes foram avaliados em um período que esse não era um método utilizado rotineiramente na investigação dos casos

de PNL ou outros exames complementares (biópsia de nervo, anti PGL1) tinham fornecidos dados suficientes para o diagnóstico e instituição terapêutica. Os nervos com espessamento confirmado pela USG foram os nervos ulnar, peroneiro comum e mediano. Os demais nervos, embora pudessem estar espessados não faziam parte do protocolo de avaliação de nervos periféricos utilizado naquele período. Além do fato de a USG fornecer uma medida objetiva sobre a presença do espessamento ele pode ser útil na diferenciação do comprometimento ulnar se é secundário a hanseníase ou se é secundário a compressão especialmente por apontar o local do espessamento, uma vez que o nervo ulnar é geralmente acometido proximamente ao cotovelo conforme demonstrado por Frade et al. (2013) e Visser et al (2012). Esse grupo demonstrou que a USG de alta resolução é capaz de identificar espessamento perineural do nervo ulnar de 2 a 3 cm acima do cotovelo em pacientes com hanseníase detectando precocemente espessamento, justamente no ponto em que o espessamento é máximo na hanseníase.

Quando avaliamos sua distribuição entre os grupos observamos que todos os pacientes do grupo 2 apresentavam espessamento neural, porém não em todos os pacientes do grupo 1, o espessamento é um dos sinais cardinais da hanseníase, mas pode não estar presente nos estágios iniciais da doença. A hipertrofia neural se dá pela proliferação do tecido conjuntivo e pelo infiltrado inflamatória endo, peri e epineural. O perineuro pode se apresentar marcadamente espessado com a formação de bulbos de cebola, perda do padrão fascicular dentro de uma massa fibrótica, já o espessamento epineural corresponde aos estágios mais tardios da doença (VISSER, 2012) e justifica a existência de nervos não espessados nas fases iniciais da doença.

A dor neuropática foi relatada de maneira espontânea em grande número de pessoas em ambos os grupos (42,9%; 6/14 no grupo 1 e 55%; 11/20 no grupo 2). No entanto, quando incluído dor a palpação neural, este número aumentou substancialmente (57,1%; 8/14 e 75%; 15/20), o que chama atenção para necessidade de palpação de nervos periféricos nos casos suspeitos de PNL uma vez que pode detectar algum nervo na eminência de desencadear um

processo inflamatório local (neurite). Estudos demonstraram que a dor neuropática não é incomum entre os pacientes com hanseníase mesmo em pacientes submetidos a tratamento específico completo, sendo relatada em 29% em um estudo na Etiópia (SAUNDERSON P, 2008) e 56% em um estudo realizado no Brasil (STUMP, 2004). Em seu estudo Stump relatou 54 (15%) dos pacientes com dor no momento do diagnóstico e depois evoluiu para 201 (59%). A dor na PNL é também um sintoma frequente (JARDIM, 2003; ANTUNES, 2006). Em outro estudo Jardim (2004) referiu 42,1% dos pacientes com dor espontânea e 36% com dor a palpação neural. O mecanismo da dor neuropática na hanseníase se deve provavelmente ao comprometimento das fibras finas por lesão direta pelo bacilo, fibrose ou compressão por reações prévias ou processo de inflamação intraneural ativo (CHEN, 2012).

A forma neural parece ser uma doença progressiva e com acometimento neural mais severo que as outras formas (TT, BB, LL). Este fato é suportado pelo maior número de pacientes no grupo 2 com incapacidade grau 2 (7,1%; $1/14 \times 75\%$; $15/20$; $p = 0,0004$). Esse valor é muito acima do relatado pela OMS (6,19%) (WHO, 2013). Os relatórios anuais da OMS não especificam o número de pacientes que apresentam PNL, tão pouco divide os pacientes de acordo com tempo de evolução da doença. Vários estudos já haviam relatado que pacientes com PNL tendem a ter um acometimento neural mais severo com proporção maior de pacientes com incapacidades evidentes no momento do diagnóstico. Talwar (1992) reportou que a incidência de deformidades (grau 2) na PNL foi de 16,1%, Kaur (1991) 31,5%, Mahajan (1996) 48,6%, Kumar et. al. (2004) 30,7%, Jardim et al. (2007) 75%, Talwar (TALWAR, 2002) 16,1%, ou seja todos reportaram um valor superior aos relatados pela OMS.

Sarkar et. al. (2012) apresentaram um estudo em que a proporção de pacientes com PNL com grau 2 foi de 21,8%, sendo que aproximadamente 2/3 desses pacientes foram avaliados com mais de 1 ano de evolução dos sintomas. Neste mesmo trabalho os autores sugerem que quanto mais tardio o diagnóstico maior a proporção de pacientes com grau 2 de incapacidade e que a proporção de pacientes com PNL com incapacidade grau 2 é muito superior às outras

formas da hanseníase. Assim, um diagnóstico tardio está associado a maior comprometimento neural. Essa grande desproporção entre o número de pacientes com grau 2 na PNL pode ser justificada por uma dificuldade diagnóstica que leva a um atraso no início do tratamento ou ainda pode representar uma forma da hanseníase em que o acometimento neural é muito mais agressivo do que o observado nas demais formas.

O desenvolvimento de alguma reação durante ou após o tratamento específico foi observada em pacientes pertencentes a ambos os grupos. As reações envolveram neurite ou aparecimento de lesões de pele, ao todo 5 (35,7%) pacientes do grupo 1 (3 com neurite e 2 com aparecimento de lesão de pele) e 7 (35%) (5 com neurite e 2 com lesões de pele) pacientes do grupo 2. Alguns desses pacientes não possuíam diagnóstico definitivo de PNL, no entanto o quadro clínico era sugestivo e o tratamento empírico foi instituído. O aparecimento de alguma reação nos pacientes com PNL durante o tratamento já havia sido relatado (SUNEETH, 2005, TALWAR, 1992, PANNIKAR, 1983, MISHRA, 1995, ISHIDA, 2000; KAR, 2008) e alguns autores sugerem que sua aparição confirma o diagnóstico nos pacientes com PNL provável (GARBINO, 2012; SKACEL, 2000). Suneetha e colaboradores (2005) seguiram 182 pacientes com PNL por um período de 6 a 36 meses, dos quais 29 apresentaram lesões de pele (15,8%) em algum momento, segundo esse estudo o aparecimento de lesões redefine o diagnóstico. Em um trabalho anterior Suneetha referiu que o desenvolvimento ocorre em 15,9% dos pacientes em 6 a 12 meses. Mishra et al. (1995) sugeriram que a neuropatia periférica precede as lesões de pele em 15-35% dos casos. O desenvolvimento de lesões de pele leva alguns autores a acreditar que a PNL represente um estágio da doença e não uma forma diferente de apresentação.

A baciloscopia foi negativa em todos os pacientes e está em acordo com a grande maioria dos estudos de PNL na literatura (KUMAR, 2004; SKACEL, 2000, FREITAS, 2003) e com a definição proposta por Garbino et al (2013). No entanto, Jardim et al. (2003) relataram baciloscopia positiva em 6% dos casos de PNL. Mendiratta et al. (2006) baciloscopia positiva em 2%. A baciloscopia só

é positiva quando há uma concentração superior a 10.000 bacilos por grama de tecido, assim pacientes paucibacilares não terão uma amostra representativa da pele (GARBINO, 2011).

A pesquisa do anticorpo anti PGL-1 foi realizada em 9 pacientes do grupo 1 e 13 do grupo 2, sendo positiva em 44,4% dos pacientes no grupo 1 e 69,2% no grupo 2. Embora a sensibilidade do teste seja alta para as formas MB (78 a 97,4%, especificidade de 90,2%) (MOURA, 2008; JARDIM, 2004), esses valores não se reproduzem para as formas PB e para PNL, sendo de 26,5% dos casos (JARDIM, 2004). O padrão de resposta sorológica está diretamente relacionado a presença do bacilo (ROCHE, 1995). Embora a sensibilidade para PNL seja baixa, quando presente serve como critério adicional para seu diagnóstico pois é um indicador de infecção pelo *M. leprae* devido a sua alta especificidade.

O teste de Mitsuda foi realizado em 13 pacientes do grupo 1 e 14 do grupo 2, sendo positivo em 69,2% e 64,2% respectivamente. O teste de Mitsuda foi positivo em menos da metade dos pacientes conforme publicado previamente (SKACEL, 2000; FREITAS, 2003). Suneetha et al. (2001) avaliaram a resposta do teste em 137 pacientes sendo positiva em 70% em outro estudo foi positiva em 57,1% (MENICUCCI, 2005). O teste da lepromina é útil na classificação do tipo da hanseníase mas não para definição diagnóstica. Uma vez que funciona como um indicador da resposta imunológica celular pois possui um bom valor prognóstico para susceptibilidade ou resistência ao polo LL. Segundo alguns autores, a PNL tende ao polo TT (THEUVENET, 1993) embora a forma VV já tenha sido descrita (JACOB, 1988) Geralmente pacientes com teste positivo associado a teste sorológico negativo (anti PGL) tendem ao polo T.

Em nossos pacientes os achados histopatológicos nas biópsias de nervo incluíram a identificação do bacilo (22,2% e 35,3%), presença de granuloma epitelióide (22,2% e 5,9%), infiltrado linfomononuclear (33,3% e 64,7%) e fibrose (66,6% e 82,4%), grupos 1 e 2 respectivamente.

A capacidade de confirmar o diagnóstico por biópsia varia entre autores. Garbino et al. (2004) referem que o diagnóstico foi confirmando em 33% e Freitas et al. (2003) em 100%.

A identificação do bacilo nas amostras de nervo na PNL varia entre os autores e entre trabalhos diferentes de mesmo autor. A exemplo de Freitas et al. (1998) que relatou 36,3% e (2003) 100% e Jardim et al. (2003) 16% e 57,1% (2004). Em seu trabalho Jacob e Mathai (1988) identificaram o bacilo em 47,4% das amostras de nervo. De forma que essa variação demonstra a dificuldade de se identificar o bacilo em amostras de nervo e de que o diagnóstico de PNL não pode depender da demonstração do bacilo, pois na maioria das vezes ele não será detectado.

Para tentar aumentar a acurácia diagnóstica da PNL Antunes et al. (ANTUNES, 2012) avaliaram 144 biópsias de pacientes com PNL e 196 de pacientes que apresentavam alguma neuropatia não decorrente da hanseníase e evidenciaram que no grupo PNL a identificação do bacilo não limita a presença de achados sugestivos de hanseníase quando comparados ao outro grupo. Esses achados são granuloma epitelióide, infiltrado mononuclear, fibrose perineural, edema subperineural e redução no número de fibras mielinizadas. Após análise multivariada desses fatores, os autores demonstraram a presença de infiltrado mononuclear e fibrose perineural possuem alta correlação com PNL mesmo na ausência de bacilo identificável. Esses achados foram encontrados em nossos pacientes e são reportados pela maioria dos trabalhos com PNL que descrevem achados histopatológicos.

Freitas et.al. (1998) demonstrou fibrose do epi, peri ou endoneuro em 53,2%, granuloma em 9% e reação inflamatória moderada a severa em 77,9% dos casos. Para Cunha et al. (2006) o achado histopatológico mais frequente foi de granuloma com necrose caseosa e fibrose no grupo.

Embora não seja objetivo o objetivo de nosso estudo, os achados anatomopatológicos disponíveis na literatura apontam a PNL para o polo tuberculóide, como proposto em estudo anterior (STALWAR, 1992). No entanto, alguns têm reportado as formas neurais com achados anatomopatológicos direcionando para o polo lepromatoso (FREITAS, 2003, CHIMELLI, 1997). Há ainda relatos de casos com envolvimento de um único nervo com achados que o classificam como forma lepromatosa (FREITAS, 2004).

Jacob e Mathai (1988) já haviam relatado todos os espectros da hanseníase (VV, TT, BT, BV) de acordo com os achados das biópsias de nervo nos pacientes com PNL. Essas informações causam grande discussão uma vez que a classificação do tipo está implicada na duração do tratamento, o que pode em alguns casos levar a tratamento insuficiente quando um paciente MB for erroneamente classificado como PB.

Ao nosso ver a PNL merece ser inserida como item novo nas classificações atualmente vigentes e que o tratamento não se limite a duração proposta para as formas PB uma vez que mesmo os achados anatomopatológicos quando presentes na PNL podem representar resultados falso negativos, pois o nervo biopsiado pode não estar afetado, ou o local da lesão é proximal ao sítio seccionado, ou a doença pode estar em estágio inicial e as alterações histopatológicas ainda são identificáveis ou ainda os achados podem ser inespecíficos como degeneração axonal ou desmielinização na ausência de infiltrado inflamatório. A PNL é uma forma de hanseníase com grave comprometimento neural e justifica sua abordagem como uma forma MB.

Com relação ao estudo da condução na hanseníase alguns trabalhos demonstraram que as alterações variam de 10 a 55% dos pacientes no momento do diagnóstico (VAN BRAKEL, 2005).

No entanto, o acometimento neural na hanseníase apresenta uma miríade de eventos agudos e crônicos e, como demonstrado por alguns autores, muitas vezes a lesão ao sistema nervoso periférico ocorre na ausência de qualquer sintoma clínico, especialmente nas fases iniciais da doença (VITAL, 2012), conforme estudo de van Brakel et al. (2008) que demonstraram que as alterações dos PAS podem preceder as manifestações clínicas em meses. Já Wilder-Smith (2008) refere que a condução motora, uma função mediada por fibras de grosso calibre, é afetada antes das manifestações clínicas nos nervos ulnar e peroneiro em cerca de 30% dos pacientes, porém não é capaz de prever a conversão da fase pré para fase clínica.

Assim, na tentativa de se determinar o padrão eletrofisiológico observado na PNL pode trazer uma importante ferramenta para seu diagnóstico,

especialmente na ausência de outros dados confirmatórios como biópsia e anti PGL1.

Em nosso trabalho o estudo da condução sensitiva e motora evidenciou que a grande maioria dos pacientes apresentou uma neuropatia sensitivo e motora assimétrica, com pelo menos um nervo apresentando redução focal da velocidade de condução (73,5%). Embora, apenas 3 pacientes, dois pertencentes ao grupo 1 e um pertencente ao grupo dois, tenham apresentado acometimento exclusivamente sensitivo no estudo da condução, observamos grande número de pacientes com acometimento predominantemente sensitivo. Observamos 9 pacientes com padrão primariamente axonal (26,5%).

Contudo, os trabalhos disponíveis na literatura apontam para um acometimento preferencialmente axonal na PNL. Jardim et al. (2003) referiram que as lesões axonais são mais frequentemente observadas. Para Antunes et al. (2006) todos apresentaram padrão axonal. Para Freitas et al. (2003) todos os pacientes apresentaram redução nas amplitudes dos PAS e/ou dos PAMC e Jardim (2004) em outro estudo referiu padrão axonal em 94,7%. Em um estudo de coorte INFIR (VAN BRAKEL, 2008), no qual foram incluídas todas as formas de hanseníase, as primeiras alterações eletrofisiológicas foram a alteração das amplitudes dos PAS.

Conforme afirmado anteriormente a neuropatia na PNL também apresenta um envolvimento predominantemente sensitivo. Como o estudo da condução sensitiva geralmente não avalia os segmentos proximais dos nervos, poderia explicar o fato dos achados predominantemente axonais. Por exemplo o nervo ulnar, o mais frequente acometido na PNL, apresenta envolvimento preferencial no segmento do cotovelo por sua distribuição termo dependente, e ao se realizar o seu estudo exclusivamente no segmento distal podemos apenas evidenciar um processo de degeneração axonal distal ao processo desmielinização localizado no cotovelo, onde o dano neural ocorre. O nervo ulnar motor é avaliado rotineiramente no segmento do cotovelo, mas seu comprometimento pode ou não estar presente o que levaria a falsa interpretação de que a afecção fosse primariamente axonal nos casos em que não há redução

da velocidade de condução. O estudo do componente sensitivo através do cotovelo é suficiente para demonstrar esse padrão. Isso explica também os achados de Gibbels et al. (1988) que demonstraram que lesões desmielinizantes são mais frequentemente observadas no estudo da condução motora. Em seu trabalho Tzourio et al. (1992) avaliaram clínica, eletrofisiologicamente e morfológicamente o nervo radial superficial de pacientes com hanseníase. Nos nervos que estavam espessados e a sensibilidade no território por eles innervado era preservada a condução evidenciou redução da velocidade de condução. Nos nervos que a amplitude do potencial de ação sensitivo estava diminuída os pacientes apresentavam alteração clínica sugerindo que degeneração axonal é mais importante que o processo de desmielinização na produção de sintomas. Assim parece que o desmielinização é o processo inicial, porém as manifestações clínicas ocorreram no momento da degeneração axonal explicando o fato de alguns estudos apontarem alterações focais da velocidade de condução precedendo as manifestações clínicas (VITAL, 2012).

Outros trabalhos como de Jardim et al. (2007) referiram que todos os pacientes apresentaram pelo menos um nervo com características desmielinizantes (média de 4,5 nervos por paciente), ao passo que alterações axonais estavam presentes em 46% dos pacientes e acometendo no máximo 2 nervos em cada paciente. Nesse mesmo estudo, referiram que 10% dos pacientes apresentavam bloqueio de condução associado à dispersão temporal, no entanto, a associação de bloqueio de condução a dispersão temporal é uma afirmação que gera no mínimo algum grau de desconforto, uma vez que na grande maioria das vezes o que observamos é um prolongamento da duração do potencial com perda na sincronia da velocidade de condução entre as fibras rápidas, lentas e intermediárias. Em nosso estudo não analisamos a presença desses componentes desmielinizantes (dispersão temporal e bloqueio de condução).

Fica claro que o estudo da condução fornece valiosas informações do sistema nervoso periférico na hanseníase. No entanto, como acima mencionamos o acometimento das fibras de grosso calibre é geralmente um

evento mais tardio. Isso pode trazer limitações ao estudo da condução convencional, pois ele avalia exclusivamente as fibras de grosso calibre e cria a possibilidade de termos um exame normal em paciente com queixas exclusivamente de fibras finas. Uma abordagem específica deve ser adotada para que se busquem alterações precocemente observadas que acometem exclusivamente as fibras finas (amielínicas ou pouco mielinizadas) que são particularmente vulneráveis pelos bacilos já nas fases iniciais. Alguns autores sugerem a ampliação no estudo da função neural incluindo a avaliação de funções autonômicas (VITAL, 2012).

Alguns estudos já tentaram avaliar fisiologicamente o acometimento das fibras finas (não-mielinizadas e pouco mielinizadas), como o grupo de Marques et al. (2003) que avaliou as fibras finas envolvidas nas respostas a dor e a temperatura pela técnica *near nerve potentials* (“near nerve potentials”) com intuito de comprovar o acometimento desse tipo de fibra nas fases iniciais da hanseníase, no entanto os resultados não foram capazes de demonstrar essas alterações pois segundo os autores se o registro for feito em fibras anormais em regeneração ou remielinização elas poderiam se comportar neurofisiologicamente como fibras de pequeno calibre normais.

Todos os pacientes apresentaram uma neuropatia assimétrica no estudo da condução sensitiva. A maioria dos pacientes apresentou pelo menos um nervo com redução focal da velocidade de condução. Em sua tese Andrade (2010) evidenciou que todos os pacientes apresentaram assimetria dos achados eletrofisiológicos e nenhum paciente apresentou padrão de polineuropatia simétrica. Nesse estudo foi observado alentecimento focal de velocidade de condução em cerca de 61,04%, sugerindo um processo desmielinizante focal como sendo o primeiro evento detectável da hanseníase, pelo menos eletrofisiologicamente. Nesse estudo, o segundo padrão mais visto nos pacientes é o de uma neuropatia sensitivo-motora axonal assimétrica em 19,48% e de neuropatia sensitivo-motora axonal, de predomínio sensitivo em 11,69%.

O diagnóstico de PNL é difícil uma vez que não se conhecem os sinais e sintomas de apresentação que sugerem o envolvimento do sistema nervoso periférico e se soma ao fato de que a maioria dos médicos não considera essa uma doença primariamente neurológica (CUNHA, 2006). Com base no exposto, acreditamos que o diagnóstico de PNL pode ser feito com base no exame físico, especialmente nas áreas endêmicas. Embora a biópsia de nervo seja ideal para o diagnóstico ela não está disponível na maioria dos centros e apresenta limitações conforme já mencionadas.

Há que se manter em mente que o dano neural é a principal causa de morbidade na hanseníase. Em países endêmicos, como o Brasil, causa grande impacto econômico sobre o sistema de saúde público. É sabido, que os serviços de controle da hanseníase têm sido integrados aos setores de atendimento básica de saúde, nesse nível geralmente o atendimento é realizado por não especialista, e que na maioria das vezes não possui treinamento o que pode acarretar em muitos pacientes com algum grau de incapacidade não identificada no momento de sua avaliação. Mesmo em centros de referência em hanseníase muitos pacientes não receberão uma avaliação neurológica especializada.

O mais importante no manejo de pacientes com PNL é o diagnóstico e o tratamento precoce, para a prevenção das incapacidades decorrentes de lesão neural. Sob suspeita todos os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação neurológica detalhada. Em áreas endêmicas como o Brasil parece razoável tratar pacientes com suspeita de PNL mesmo na ausência de confirmação histopatológica, com base nos achados clínicos e após investigadas e afastadas outras causas de neuropatia.

6 CONCLUSÕES

1. Os sintomas iniciais da PNL iniciam invariavelmente de maneira assimétrica e frequentemente se localizam nos membros superiores.

2. O padrão eletroneuromiográfico mais comumente observado é de uma neuropatia sensitivo e motora assimétrica com um ou mais nervos apresentando reduções focais das velocidades de condução.

3. Os sintomas mais frequentes de apresentação são queixas sensitivas mediadas por fibras de fino calibre, caracterizadas por parestesias tipo formigamento e/ou hipoestesia dolorosa.

4. Com a evolução da doença as fibras grossas passam a ser mais severamente acometidas e sinais e sintomas mediados por elas ficam mais evidentes como perda da sensibilidade vibratória, força e reflexos profundos.

5. Nas fases iniciais da PNL o acometimento é preferencialmente das fibras intradérmicas.

6. O padrão mais frequente de apresentação é de uma mononeuropatia múltipla de predomínio sensitivo.

7. Os nervos sensitivos mais frequentemente acometidos são os nervos ulnar e fibular superficial e o nervo motor é o ulnar.

8. As áreas mais frequentemente envolvidas com padrão intradérmico são a glabella, cotovelos, lobos das orelhas e joelhos.

REFERÊNCIAS¹

- ABEL, L.; VU, D. L.; OBERTI, J.; NGUYEN, V. T.; VAN, V.C.; GUILLOUD-BATAILLE, M.; LANGRAGE, P.H. "Complex segregation analysis of leprosy in southern Vietnam." **Genet Epidemiol**, n. 12 (1995): 63-82.
- ABRAHAM, S.; MOZHI, N.M.; JOSEPH, G. A.; KURIAN, N.; RAO, P. S.; JOB, C. K. "Epidemiological significance of first skin lesion in leprosy." **Int J Lepr Other Mycobact Dis** 66, n. 2 (1998): 131-9.
- ALTER, A.; ALCAIS, A.; ABEL, L.; SCHURR, E. "Leprosy as a genetic model for susceptibility to mommon infectious diseases." **Human Genetics** 123, n. 3 (2008): 227-35.
- ALTER, A.; GRANT, A.; ANEL, L.; ALCAIS, A.; SCHURR, E. "Leprosy as a genetic diseases." **Int Mamm Genome Soc**, n. 22 (2011): 19-31.
- ANDRADE, G. B. "**Aspectos neurofisiológicos da hanseníase.**" *Dissertação*. Edição: Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2010.
- ANTUNES, S. L.; CHIMELLI, L. M.; JARDIM, M. R.; VITAL, R.T.; NERY, J.A.; CORTE-REAL, S.; HACKER, M.A.; SARNO, E. N. "Histopathological examination of nerve samples from pure neural leprosy patients: obtaining maximum information to improve diagnostic efficiency." **Mem Inst Oswaldo Cruz** 107, n. 2 (Mar 2012): 246-53.
- ANTUNES, S. L.; CHIMELLI, L. M.; RABELLO, E. T.; VALENTIM, V. C.; CORTE-REAL, S.; SARNO, E. N.; JARDIM, M. R. "An immunohistochemical, clinical and electroneuromyographic correlative study of the neural markers in the neuritic form of leprosy." **Braz J Med Biol Res** 39, n. 8 (2006): 1071-81.
- BARRETO JG, GUIMARÃES LS, Frade MA, ROSA PS, SALGADO CG. "High rates of undiagnosed leprosy and subclinical infection amongst school children in the Amazon Region." **Mem Inst Oswaldo Cruz** 107, n. 1 (2012) :60-7
- 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** 29, n. 2 (2012): 190-3.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

BRANDSMA, J. W.; VAN BRAKEL W. H. "WHO disability grading: operational definitions." *Lepr Rev*, n. 74 (2003):366-73.

BHAT, R. M.; PRAKASH, C. "Leprosy: an overview of pathophysiology." **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, 2012: 1-6.

BRITON, W. J.; LOCKWOOD, D. N. "Leprosy." **Lancet**, n. 363 (2004): 1209-19.

BROWN, T.R.; KOVINDHA, A; WATHANADILOKKOL, U.; PIEFER, A.; SMITH, T.; KRAFT, G. H. "Leprosy neuropathy: correlation of clinical and electrophysiological tests." **Indian J Lepr**, n. 68 (1996): 1-14.

BROWNE, GB. "Some less common neurological findings in leprosy." **J Neurol Sci**, 1965: 253-61.

BRYCESON, A; PFALTZGRAFF, R. E. **Leprosy**. Vol. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990.

BUHRER-SEKULA, S.; SMITHS, H. L; GUSSENHOVEN, G. C.; VAN LEEUWEN, J.; AMADOR, S.; FUJIWARA, T.; KLATSER, P. R.; OSKAM, L. "Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy." **J Clin Microbiol** 41 (2003): 1991-5.

CARDOSO, C. C.; PEREIRA A. C.; SALES MARQUES, C.; MORAES, M. O. "Leprosy susceptibility: genetic variations regulate innate and adaptive immunity and disease outcome." **Future Microbiol**, n. 6 (2011): 533-49.

CARPENTER, C. M.; MILLER, J. N. "**The bacteriology of leprosy.**" In: *Leprosy in Theory and practice*, por Davey TF Cochrane RG, 13. Bristol: Wright & Sons/Baltimore, Williams & Wilkins, 1964.

CHAKRAVARTTI, M. R.; VOGEL, F. "A twin study on leprosy." **Top human Genet**, 1971: 1-123.

CHELH, S.; JOB, C. K.; HASTINGS, R. C. "Transmission of leprosy in nude mice." **Am J Trop Med Hyg** 34, n. 6 (1985): 1161-6.

CHEN, S; QU, J.; CHU, T. "Prevalence and characteristics of neuropathic pain in the people affected by leprosy in China." **Lepr Rev**, n. 83 (2012): 195-201.

CHEN, S.; WANG, Q.; CHU, T.; ZHENG, M. "Inter-observer reliability in assessment of sensation of skin lesion and enlargement of peripheral nerves in leprosy patients." **Lepr Rev** 77, n. 4 (2006): 371-6.

CHIMELLI, L.; FREITAS, M. R. G.; NASCIMENTO, O. J. M. "Value of nerve biopsy in the diagnosis and follow-up of leprosy: the role of vascular lesions and usefulness of nerve studies in the detection of persistent bacilli." **J Neurol**, n. 4 (1997): 318-23.

COCHRANE, R. G. "**The history of leprosy and its spread throughout the world.**" In: *Leprosy in Theory and Practice*, por Davey TF Cochrane RG, 1. Bristol: John Wright & Sons/Baltimore, Williams & Wilkins, 1964.

COLE, S. T.; EIGLMEIER, K.; PARKHILL, J.; JAMES, K. D.; THOMSON, N. R.; WHEELER, P. R.; HONORÉ, N.; GARNIER, T.; CHURCHER, C.; HARRIS, D.; MUNGALL, K.; BASHAM, D.; BROWN, D.; CHILLINGWORTH, T.; CONNOR, R.; DAVIES, R. M.; DEVLIN, K.; DUTHOY, S.; FELTWELL, T.; FRASER, A.; HAMLIN, N.; HOLROYD, S.; HORNSBY, T.; JAGELS, K.; LACROIX, C.; MACLEAN, J.; MOULE, S.; MURPHY, L.; OLIVER, K.; QUAIL, M. A.; RAJANDREAM, M. A.; RUTHERFORD, K. M.; RUTTER, S.; SEEGER, K.; SIMON, S.; SIMMONDS, M.; SKELTON, J.; SQUARES, R.; SQUARES, S.; STEVENS, K.; TAYLOR, K.; WHITEHEAD, S.; WOODWARD, J. R.; BARRELL, B. G. "Massive gene decay in the leprosy bacillus." **Nature** 409 (2001): 1007.

COUPPIÉ, P.; DOMERGUE, V.; CLYTI, E.; GUEDJ, M. E. L.; VAZ, T.; SAINTE-MARIE, D.; MARTY, C.; NACHER, M. "Increased incidence of leprosy following HAART initiation: a manifestation of the immune reconstitution disease." **AIDS** 23, n. 12 (2009): 1599-600.

CROFT, R. P.; RICHARDUS, J. H.; NICHOLLS, P. G.; SMITH, W. C. "Nerve function impairment in leprosy: design, methodology and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study)." **Lepr Rev** 70, n. 2 (June 1999): 140-59.

CUNHA, F. M. B.; WERNECK, M. C. M.; SCOLA, R. H.; WERNECK, L. C. "Pure neural leprosy: diagnostic value of the polymerase chain reaction." **Muscle & Nerve** 33 (2006): 409-14.

DASTUR, D. K.; RAMAMOCHAN, Y.; SHAH, J. S. "Ultrastructure of lepromatous nerves. Neural pathogenesis in leprosy." **Int J Lepr Other Mycobact Dis** 41, n. 1 (1973): 47-80.

DE FARIA, C. R.; SILVA, I. M. "Electromyographic diagnosis in leprosy." **Arq Neuropsiquiat** 48, n. 4 (1990): 403-13.

DEPS, P.; LOCKWOOD, D. N. "Leprosy presenting as immune reconstitution inflammatory syndrome: proposed definitions and classification." **Lepr Rev** 81, n. 1 (2010): 59-68.

DONGRE, V. V.; GANAPATI, R.; CHULAWALA, R. G. "A study of mononeuritic lesions in a leprosy clinic." **Lepr India**, 1976: 132-7.

DOSS, A. G. P.; NAGASUNDARAM, N.; SRAJAN, J.; CHIRANJIB, C. "LSDGD: A database for human leprosy susceptible genes." **Genomics**, n. 100 (2012): 162-6.

DUNCAN, M. E.; MELSOM, R.; PEARSON, J. M.; MENZEL, S.; BARNETSON, R. S. "A clinical and immunological study of four babies of mothers with lepromatous leprosy, two of whom developed leprosy in infancy." **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, n. 51 (1983): 7-17.

EICHELMANN, K.; GONZÁLEZ GONZÁLEZ, S. E.; SALAS-ALANIS, J. C.; OCAMPO-CANDINI, J. "Leprosy. An Update: Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis, and Treatment." **Actas Dermo-Sifilográficas** 104, n. 7 (2013): 554-63.

ELIAS JR, J.; NOGUEIRA-BRABOSA, M. H.; FELTRIN, L. T.; FURINI, R. B.; FOSS, N. T.; MARQUES JR, W.; DOS SANTOS, A. C. Role of ulnar nerve sonography in leprosy neuropathy with electrophysiologic correlation. *J Ultrasound Med* 28(9) (2009): 1201-9.

ELLIS, H. "Gerhard Hansen: discoverer of the organism of leprosy." **British Journal of Hospital Medicine** 73, n. 2 (2012): 113.

EXPERT COMMITTEE ON LEPROSY. "WHO Technical Report Series." **World Health Organization** 874 (1998): 1-43.

FEENSTRA, S. G.; NAHAR, Q.; PAHAN, D.; OSKAM, L.; RICHARDUS, J. H. "Social contact patterns and leprosy disease: a casecontrol study in Bangladesh." **Epidemiology and Infection**, 2012: 1-9.

FRADE, M.A.; NOGUEIRA-BARBOSA, M.H.; LUGÃO, H.B.; FURINI, R. B.; MARQUES JÚNIOR, W.; FOSS, N. T. "New sonographic measures of peripheral nerves: a tool for the diagnosis of peripheral nerve involvement in leprosy." **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Maio 2013: 257-62.

FREITAS, M. R. G.; NASCIMENTO, O. J. M.; QUAGLINO, E. A. M.; OLIVEIRA, A.; HAHN, M. "Small-fiber polyneuropathy in leprosy without skin changes." **Arq Neuropsiquiatr**, n. 61 (2003): 542-6.

FREITAS, M. R. G.; NASCIMENTO, O. J. M.; DRAGO, M. J.; FREITAS, A. R. F.; HANH, M. D. "Ulnar nerve palsy in leprosy without skin changes: biopsy of the dorsal sensory branch in the hand." **Arq Neuropsiquiatr**, n. 56 (1998): 585-9.

FREITAS, M. R. G.; NASCIMENTO, O. J. M.; FREITAS, M.R.; HAHN, M. D. "Isolated superficial peroneal nerve lesion in pure neural leprosy." **Arq Neuropsiquiatr** 62, n. 2-B (2004): 535-9.

FREITAS, M. R. G.; NASCIMENTO, O. J. M.; HANH, M. D.; CHIMELLI, L. "Pathological findings in 77 cases of leprosy." **Neurology** 50, n. 4 (1998): p A171.

FORUM - REPORT OF INTERNATIONAL LEPROSY ASSOCIATION TECHNICAL. "Paris - France." **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, 22-28 de February de 2002: S1-S62.

GARBINO, JA. "O paciente com suspeita de hanseníase primariamente neural." **Hansen Int**, 2007: 203-6.

GARBINO, J. A.; JARDIM, M. R.; MARQUES JR, W.; ANTUNES, S. L.; SOARES, C. T.; HEISE, C.O.; FLORIANO, M.C.; BARRETO, J.A.; TRINDADE, M. A. B.; BARREIRA, A. A.; CARVALHO, N. B.; ANDRADA, N. C.; VRIMOND, M. C. L. "Hanseníase Neural Primária." **Projeto Diretrizes (AMBCFM)**, 2011: 1-26.

GARBINO, J. A.; MARQUES JR, W.; BARRETO, J. A.; HEISE, C.O.; RODRIGUES, M. M. J.; ANTUNES, S. L.; SOARES, C. T.; FLORIANO, M. C.; NERY, J. A.; TRINDADE, M. A. B.; CARVALHO, N. B.; ANDRADA, N. C.; BARREIRA, A. A.; VRIMOND, M. C. L. "Primery neural leprosy: systematic review." **Arq Neuropsiquiatr**, 2013: 397-404.

GARBINO, J. A.; URA, S.; BELONE, A. F. F.; MARCIANO, L. H. S. C.; FLEURY, R. N. "Clinical and diagnostic aspects of the primarily neural leprosy." **Hansen Int**, 2004: 130-6.

GIRDHAR, B. K. "Neuritic leprosy." **Indian J Lepr**, n. 68 (1996): 35-42.

GIBBELS. E.; BEHSE, F.; KLINGMULLER, G.; HENKE-LUBKE, U.; HAUPT, W. F.; GOLLMER, E. "Sural nerve biopsy findings in leprosy: a qualitative and quantitative light and electron microscope study in 4 treated cases of the lepromatous spectrum." **Clin Neuropathol** 7, n. 3 (1988): 120-30.

GHORPADE, A. Ornamental tattos and skin lesions. Tatto inoculation borderline tuberculoid pelorsy. **Int J Dermatol**, v. 48 (2009): 11-3.

HAN, X. Y.; SIZER, K. C.; THOMPSON, E. J.; KABANJA, J.; LI, J.; HU, P.; GÓMEZ-VALERO, L.; SILVA, F. J. "Comparative sequence analysis of Mycobacterium leprae and the new leprosy-causing Mycobacterium lepromatosis." **J Bacteriol** 191, n. 19 (2009): 6067-74.

HIRATA, T.; HARATA, N. "Electron microscopic observations of the relationship between peripheral nerve tissue proper and an endoneural capillary in a dermal lesion of relapsed lepromatous patient." **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, n. 62 (1994): 89-98.

HUSAIN, S.; MALAVIYA, G. N. "Early nerve damage in leprosy: an electrophysiological study on ulnar and median nerves in patients with and without clinical neural deficits." **Neurol India**, n. 55 (2007): 22-6.

INDIAN ASSOCIATION OF LEPROLOGISTS. "Classification of leprosy adopted at all India leprosy workers Conference." **Lepr India**, n. 27 (1955): 93.

"INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS. Report of Committee on Classification." **Int J Lepr**, n. 21 (1953): 504.

ISHIDA, Y.; PECORINI, L. S. R.; GUGLIELMELLI, E. S. R. "Three cases of pure neuritic (PN) leprosy at detection in which skin lesions became visible during their course." **Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi** 69, n. 2 (2000): 101-6.

JACOB, M.; MATHAI, R. "Diagnostic efficacy of cutaneous nerve biopsy in primary neuritic leprosy." **International J of Leprosy and Other Myc Dis** 56, n. 1 (1988): 56-60.

JACOBSON RR, KRAHENBUHL JL. "Leprosy." **Lancet** 353 (1999): 655-60.

JAIN, S.; VISSER, L. H.; PRAVEEN, N. "Hige-resolution sonography: a new technique to detect nerve damage in leprosy." **PLoS Negl Trop Dis**, n. 3 (2009): e498.

JARDIM, M.R.; ANTUNES, S. J. G.; SANTOS, A. R.; NASCIMENTO, O. J. M.; NERY, J. A. C.; SALES, A. M.; ILLARRAMENDI, X.; DUPPRE, N.; CHIMELLI, L.; SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N. "Criteria for diagnosis of pure neural leprosy." **J Neurol**, 2003: 806-9.

JARDIM, M. R.; ANTUNES, S. L.; SIMONS, B. "Role of PGL-1 antibody detection in the diagnosis of pure neural leprosy." **Lepr Rev**, n. 76 (2005): 232-40.

JARDIM, M. R.; CHIMELLI, L.; FARIA, S. C. R.; FERNANDES P. V.; DA COSTA NERY, J. A.; SALES A. M.; SARNO, E. N.; GOMES ANTUNES, S. L. "Clinical, electroneuromyografic and morphological studies of pure neural leprosy in a Brazilian referral centre." **Lepr Rev**, 2004: 242-53.

JARDIM, M. R.; ILLARRAMENDI, X.; NASCIMENTO, O. J. M.; NERY, J. A. C.; SALES, A. M.; SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N. "Pure neural leprosy: steroids prevent neuropathy progression." **Arq Neuropsiquiatr**, 2007: 969-73.

JENKINS, D.; PAPP, K.; JAKUBOVIC, H. R.; SHIFFMAN, N. "Leprotic involvement in peripheral nerves in the absence of skin lesions." **J of the Amer Academy of Dermatology** 23, n. 1 (1990): 1023-6.

JOB, C. K. "Pathology of peripheral nerve lesions in lepromatous leprosy: a light and electron microscopic study." *J Lepr Other Mycobact Dis* 39 (1973): 251.

JOB, C. K.; DESIKAN, K. V. "Pathologic changes and their distribution in peripheral nerves in lepromatous leprosy." **Int J Lepr Other Mycobact Dis** 36 (1968): 267.

JOB, C. K., JAYAKUMAR, J.; ASCHHOFF, M. "Large numbers of *Mycobacterium leprae* are discharged from the intact skin of lepromatous patients; preliminary report." **International J of Leprosy and Other Mycobact Dis** 67, n. 2 (1999): 164-67.

KAR, H. K.; SHARMA, P. "New lesions after MDT in PB and MB leprosy: a report of 28 cases." **Indian J Lepr** 80, n. 3 (2008): 247-55.

KAUR, G.; GIRDHAR, B. K.; GORDHAR, A.; MALAVIYA, G.N.; MUKHERJEE, A.; SENGUPTA, U.; DESIKAN, K. V. "A clinical, immunological and histological study of neuritic leprosy patients." **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, n. 59 (1991): 385-91.

KELLERSBERGER, E. R. "The social stigma of leprosy." **Ann N Y Acad Sci**, v. 34 (1951): 126.

KUMAR, B.; KAUR, I.; DOGRA, S.; KUMARAN, M. S. "Pure Neuritic Leprosy in India: an Appraisal." **Int J Lepr** 72, n. 3 (2004): 284-90.

KUMAR, B.; PRADAHAN, A. "Fine needle aspiration cytology in diagnosis of pure neuritic leprosy." **Pathology Research International**, 2011: 1-5.

LEITE, V. M. C.; OLIVEIRA, J. W.; GONÇALVES, H. S. "Neuropatia silenciosa em portadores de hanseníase na cidade de Fortaleza, Ceara, Brasil." **Cad Saúde Pública** 27, n. 4 (2011): 659-65.

MAHAJAN, P. M.; JOGAIKAR, D. G.; MEHTA, L. M. "A study of pure neuritic leprosy: clinical experience." **Indian J Lepr**, n. 68 (1996): 137-41.

MARKENDEYA, N.; SRINIVAS, C. R. "Ninhydrin sweat test in leprosy." **Indian J Lepr**, n. 76 (2004): 299-304.

MARQUES JR, W.; FOSS, N. T.; ARRUDA, A. P.; BARREIRA, A. A. "Near nerve potencial in lepromatous leprosy." **Muscle & Nerve** 28 (2003): 460-3.

MARTINOLI, C.; DERCHI, L. E.; PRAVEEN, N. "US and MR imaging of peripheral nerves in leprosy." **Skeletal Radiol**, n. 29 (2000): 142-50.

MASTRANGELO, G.; SILVA NETO, J.; VALENTIM DA SILVA, G.; SCOIZZATO, L.; FADDA, E.; DALLAPICOLA, M.; FOLLETO, A. L.; CEGOLON, L. "Leprosy reactions: the effect of gender and household contacts." **Mem Inst Oswaldo Cruz** 106, n. 1 (2011): 92-6.

MATHERS, C. D.; EZZATI, M.; LOPEZ, A. D. "Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework." **PLoS Negl Trop Dis** 1, n. 2 (2007): e114.

MATTOS, K. A.; D'AVILA, H.; RODRIGUES, L. S.; OLIVEIRA, V. G.; SARNO, E. N.; ATELLA, G.C.; PEREIRA, G. M.; BOZZA, P.T.; PESSOLANI, M.C. "Lipid droplet formation in leprosy: Toll-like receptor-regulated organelles involved in eicosanoid formation and Mycobacterium leprae pathogenesis." **J Leukocyte Biol** 87 (2010): 371-84.

MENDIRATTA, V.; KHAN, A.; JAIN, A. "Primary neuritic leprosy: a reappraisal at tertiary care hospital." **Indian J Lepr** 78, n. 3 (2006): 261-7.

MENICUCCI, L. A.; MIRANDA, A.; ANTUNES, S. L. "Microscopic leprosy skin lesions in primary neuritic leprosy." **J Am Acad Dermatol**, 2005: 648-52.

MERLE, C. S.; CUNHA, S. S.; RODRIGUES, L. C. "BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control." **Expert Rev Vaccines**, n. 9 (2010): 209-22.

MISHRA, B.; MUKHERJEE, A.; GIRDHAR, A.; HUSAIN, S.; MALAVIYA, G.N.; GIRDHAR, B. K. "Neuritic leprosy: further progression and significance." **Acta Leprol**, 1995: 187-94.

MOET, F. J.; MEIMA, A.; OSKAM, L.; RICHARDUS, J.H. "Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions." **Lepr Rev** 75, n. 4 (2004): 310-26.

MOET, F. J.; PAHAN, D.; SCHURING, R.P.; OSKAM, L.; RICHARDUS, J. H. "Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy." **J Infect Dis** 193, n. 3 (2006): 346-53.

MONOT, M.; HONORÉ, N.; GARNIER, T. "Comparative genomic and phylogeographic analysis of Mycobacterium leprae." **Nat Genet** 41 (2009): 1282-9.

MONTESTRUC, E.; BEDONNEAU, R. "2 New cases of leprosy in infants in Martinique." **Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales** 47, n. 6 (1954): 781-3.

MOURA, R. S.; CALADO, K. L.; OLIVEIRA, M. W. L.; BUHER-SEKULA, S. "Leprosy serology using PGL-1: a sistematic review." **Rev Soc Bras Med Trop**, n. 41 (2008): 11-8.

NASCIMENTO, O. J. M.; FREITAS, M. R. G.; ESCADA, T.; MARQUES JR, W.; CARDOSO, F.; PUPE, C.; DURAES, S. "Leprosy late-onset neuropathy: an uncommon presentation of leprosy." **Arq Neuropsiquiatr** 70, n. 6 (2012): 404-6.

NASCIMENTO, O. J. M. "Leprosy neuropathy: clinical presenations." **Arq Neuropsiquiatr** 71, n. 9-B (2013): 661-6.

NG, V.; ZANAZZI, G.; TIMPL, R.; TALTS, J. F.; SALZER, J. L.; BRENNAN, P. J.; RAMBUKKANA, A. "Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*,". **Cell** 103, n. 3 (2000): 511-24.

NOORDEEN, SK. "Epidemiology of (poly) neuritic type of leprosy." **Lepr India**, 1972: 4490-6.

OLIVEIRA, R. B.; OCHOA, M. T.; SIELING, P. A.; REA, T. H.; RAMBUKKA, A.; SARNO, E. N.; MODLIN, R. L. "Expression of Toll-like receptor 2 on human Schwann cells: a mechanism of nerve damage in leprosy." **Infect Immun** 71 (2003): 1427-33.

PANNIKAR, V. K.; ARUTHATHI, S.; CHACKO, C. J.; FRITSCHI, E. P. "A clinical pathological study of primary neuritic leprosy." **Lepr India**, n. 55 (1983): 212-21.

PARKASH, O.; PANDEY, R.; KUMAR, A. "Performance of recombinant ESAT-6 antigen (ML0049) for detection of leprosy patients." **Lett Appl Microbiol**, n. 44 (2007): 524-30.

PATROCINIO, L. G.; GOULART, I. M.; GOULART, L. R.; PATROCINIO, J. A.; FERREIRA, F. R.; FLEURY, R.N. "Detection of *Mycobacterium leprae* in nasal mucosa biopsies by the polymerase chain reaction." **FEMS Immunol Med Microbiol** 44, n. 3 (Jun 2005): 311-6.

PETERS, E.S.; ESHIET, A. L. "Male-female (sex) differences in leprosy patients in south eastern Nigeria: females present late for diagnosis and treatment and have higher rates of deformity." **Lepr Rev** 73, n. 3 (2002): 262-7.

PINHEIRO, R. O.; SALLES, J. S.; SARNO, E. N.; SAMPAIO, E. P. "*Mycobacterium leprae*-host-cell interactions and genetic determinants in leprosy: an overview." **Future Microbiol** 6, n. 2 (2011): 217-30.

RAMADAN, W.; MOURAD, B.; FADEL, W.; GHORABA, E. "Clinical, electrophysiological and immunopathological study of peripheral nerves in Hansen disease." **Lepr Rev**, 2001: 35-49.

RAMBUKKANA, A.; SALZER, J. L.; YURCHENCO, P. D.; TUOMANEN, E. I. "Neural targeting of Mycobacterium leprae mediated by the G domain of the laminin- α 2 chain." **Cell**, 1997: 811-21.

RAMBUKKANA, A.; ZANAZZI, G.; TAPINOS, N.; SALZER, J. L. "Contact-dependent demyelination by Mycobacterium leprae in the absence of immune cells." **Science** 296 (2002): 927-31.

RAMOS, J. M.; MARTINZ-MARTIM, M.; REYES, F.; LEMMA, D.; BELICHON, I.; GUTIERREZ, F. "Gender differential on characteristics and outcome of leprosy patients admitted to a long-term care rural hospital in South-Eastern Ethiopia." **International Journal for Equity in Health** 11, n. 56 (2012): 1-13.

RAO, S. P.; BHARAMBE, M. S. "Electroneurophysiological studies in early tuberculoide leprosy." **Indian J Lepr**, n. 1993: 181-7.

RIBEIRO-RESENDE, V.T.; RIBEIRO-GUIMARÃES, M. L.; LEMES, R. M.; NASCIMENTO, I. C.; ALVEZ, L.; MENDES-OTERO, R.; PESSOLANI, M. C.; LARA, F. A. "Involvement of 9-O-acetyl GD3 ganglioside in Mycobacterium leprae infection of Schwann cells." **J Biol Chem** 285, n. 44 (2010): 34086-96.

RIDLEY, D. S.; JOPLIN, W. H. "Classification of leprosy according to immunity: a five group system." **Int J Lepr**, 1966: 255-73.

ROCHE, P. W.; BRITTON, W. J.; FAILBUS, S. S.; THEUVENET, W. J.; LEVANDER, M.; ADIGA, R. B. "Serological responses in primary neuritic leprosy." **Tras R Soc Trop Med Hyg**, n. 81 (1995): 299-302.

RODRIGUES, G.; SANCHES, W.; CHALELA, J. G.; SOTO, J. "Primary neuritic leprosy." **J Am Acad Dermatol**, n. 29 (1993): 1050-2.

RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. N. J. "Leprosy now: epidemiology, progress, challenges and research gaps." **Lancet Infect Dis**, n. 11 (2011): 464-70.

RODRIGUES, M. M. J. "**A forma neural pura da hanseníase: diagnóstico e tratamento.**" *Dissertação*. Niterói, Rio de Janeniro: Universidade Federal FLuminese, 2004.

SABIN, T. D.; HACKETT, E. R.; BRAND, P. W. "Temperatures along the course of certain nerves affected in lepromatous leprosy." **Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.**, n. 42 (1974): 38-42.

SABIN, T. D.; SWIFT, T. R.; JACOBSON, R. R. **Leprosy**. Vol. 2, em *Peripheral Neuropathy*, por Thomas PK Dick PJ, 2081-108. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.

SAMPAIO, E.P.; CANESHI, J. R. T.; NERY, J. A. C.; DUPPRE, N. C.; PEREIRA, G. M.; VIEIRA, L. M.; MOREIRA, A. L.; KAPLAN, G.; SARNO, E. N. "Cellular immune response to *Mycobacterium leprae* infection in human immunodeficiency virus-infected individuals." **Infect Immun** 63, n. 5 (1995): 1848-54.

SARKAR, J.; DASGUPTA, A.; DUTT, D. "Disability among new leprosy patients, an issue of concern: an institution based study in an endemic district for leprosy in the state of West Bengal, India." **Indian J Dermatol Venereol Leprol** 78, n. 3 (2012): 328-34.

SARNO, E.N.; ILLARRAMANDI, X.; NERY, J. A. C.; SALES, A. M.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; PENNA, M. L.; SAMPAIO, E. P.; KAPLAN, G. "HIV-M. *leprae* interaction: can HAART modify the course of leprosy?" **Public Health Rep** 123, n. 2 (2008): 206-12.

SAUNDERSON, P.; GEBRE, S.; DESTA, K.; BYASS, P.; LOCKWOOD, D. N. "The pattern of leprosy-related neuropathy in the AMFES patients in Ethiopia: definitions, incidence, risk factors and outcome." **Lepr Rev** 71, n. 3 (September 2000): 285-308.

SAUNDERSON, P.; BIZUNEH, E.; LEEKASSA, R. "Neuropathic pain in people treated for multibacillary leprosy more than ten years previously." **Lepr Rev**, n. 79 (2008): 270-6.

SCOLLARD, D. M.; ADAMS, L. B.; GILLIS, T. P.; KRAHENBUHL, J. L.; TRUMAN, R. W.; WILLIAMS, D. L. "The continuing challenges of leprosy." **Clin Microbiol Rev** 19, n. 2 (2006): 338-81.

SCOLLARD, D. M.; JOYCE, M. P.; GILLIS, T. P. "Development of leprosy and type 1 leprosy reactions after treatment with infliximab: a report of 2 cases." **Clin Infect Dis** 43, n. 2 (2006): 19-22.

SINGH, G.; GROVER, S.; SANGOLLI, P. "Skin patches heralding 4 relapse in a treated case of neuritic leprosy." **Lepr Rev**, 1998: 400-1.

SANTOS, C. B. A. "**Estudo da distribuição da perda sensitiva na hanseníase.**" *Dissertação*. Ribeirão Preto, São Paulo: Universidade de São Paulo, 2010.

SKACEL, M.; ANTUNES, S. L.; RODRIGUES, M. M.; NERY, J. A.; VALENTIM, V. D.; MORAIS, R. P.; SARNO, E. N. "The diagnosis of leprosy among patients with symptoms of peripheral neuropathy without cutaneous lesions: a follow-up study." **Arqu Neuropsiquiatr** 58, n. 3B (2000): 800-7.

SMITH, W. C.; ANDERSON, A. M.; WITHINGTON, S. G.; VAN BRAKEL, W. H.; CROFT, R. P.; NICHOLLS, P. G.; RICHARDUS, J. H. "Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomised placebo controlled trial (TRIPOD1)." **BMJ** 328, n. 7454 (2004): 1459.

SOLOMON, S.; KURIAN, N.; RAMADAS, P.; RAO, P. S. "Incidence of nerve damage in leprosy patients treated with MDT." **Int J Lepr Other Mycobact Dis** 66, n. 4 (1998): 451-6.

SPENCER, J. S.; BRENNAN, P. J. "The role of *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid 1 (PGL-1) in serodiagnosis in the pathogenesis of leprosy." **Lepr Rev**, n. 82 (2011): 344-57.

SREENIVASAN, P.; MISRA, R. S.; WILFRED, D.; NATH, I. "Lepromatous leprosy patients show T helper 1-like cytokine profile with differential expression of interleukin-10 during type 1 and 2 reactions." **Immunology** 95, n. 4 (1998): 529-36.

STALWAR, S.; JHA, P. K.; TIWARI, V. D. "Neuritic leprosy: epidemiology and therapeutic responsiveness." **Lepr Rev** 2, n. 63 (1992): 263-8.

STUMP, P. R.; BACCARELLI, R.; MARCIANO, L. H.; LAURIS, J. R.; TEIXEIRA, M. J.; URA, S.; VIRMOND, M. C. "Neuropathic pain in leprosy patients." **Int J Lepr Other Mycobact Dis** 72, n. 2 (2004): 134-8.

SUNEETHA, S.; ARUNTHATHI, S.; KURIAN, N.; CHACKO, C. J. "Histological changes in the nerve, skin and nasal mucosa of patients with primary neuritic leprosy." **Acta Leprol**, 2001: 11-8.

SUNEETHA, S.; SIGAMONI, A.; KURAN, N.; CHACKO, C. J. "The development of cutaneous lesions during follow-up of patients with primary neuritic leprosy." **Int J Dermatol**, 2005: 224-9.

SUZUKI, K. NAKATA, N.; BANG, P.D. ISHII, N.; MAKINO, M. "High level expression of pseudogenes in *Mycobacterium leprae*." **FEMS Microbiol Lett**, n. 259 (2006): 208-14.

TALWAR, S.; JHA, P. K.; TIWARI, V. D. "Neuritic leprosy: epidemiology and therapeutic responsiveness." **Lepr Rev**, n. 63 (1992): 263-8.

TAPINOS, N.; OHNISHI, M.; RAMBUKKANA, A. "ErbB2 receptor tyrosine kinase signaling mediates early demyelination induced by leprosy bacilli." **Nat Med** 12, n. 8 (2006): 961-6.

TELES, R. M.; ANTUNES, S. L.; JARDIM, M. R.; OLIVEIRA, A. L.; NERY, J. A.; SALES, A. M.; SAMPAIO, E. P.; SHUBAYEV, V.; SARNO, E. N. "Expression of metalloproteinases (MMP-2, MMP-9, and TACE) and TNF- α in the nerves of leprosy patients." **J Peripheral Nerv Syst** 12 (2007): 195-204.

THEUVENET, W. Z.; MIYAZAKI, N.; ROCHE, P. W.; SHRESTHA, I. "Cytological needle aspiration of the nerve for the diagnosis of pure neural leprosy." **International Journal of Leprosy** 61, n. 4 (1993): 597-9.

TRINDADE, M. A.; PALERMO, M. L.; PAGLIARI, C.; VALENTE, N.; NAAFS, B.; MASSAROLLO, P. C. D'ALBUQUERQUE, L. A.; BENARD, G. "Leprosy in transplant recipients: report of a case after liver transplantation and review of the literature." **Transpl Infect Dis** 13, n. 1 (2011): 63-9.

TRUMAN, R. W. SINGH, P.; SHARMA, R.; BUSO, P.; ROUGEMONT, J.; PANIZ-MONDOLFI, A.; KAPOPOULOU, A.; BRISSE, S.; SCOLLARD, D. M.; GILLIS, T. P.; COLE, S. T. "Probable zoonotic leprosy in the southern United States." **N Engl J Med** 364, n. 17 (2011): 1626-33.

TZOURIO, C.; SAID, G.; MILLAN, J. "Asymptomatic nerve hypertrophy in lepromatous leprosy: a clinical, electroneuromyographical and morphological study." **J Neurol** 239 (1992): 367-74.

UNITED NATIONS. "The Millennium Development Goal (MDGs) and Disability." 2009. <http://www.un.org/disabilities/default.asp?id=1470> (acesso em 15 de Jun de 2013).

UPLEKAR, M. W.; ANTIA, N. H. "Clinical and histopathological observations on pure neuritic leprosy." **Indian J Lepr**, 1986: 513-21.

VAN BEERS, S. M.; HATTA, M.; KLATSER, P. R. "Patient contact its the major determinant in incident leprosy: implications for future control." **Int J Lepr Other Mycobact Dis** 67 (1999): 119.

VAN BRAKEL, W. H.; KHAWAS, I. B. "Nerve damage in leprosy: an epidemiological and clinical study of 396 patients in West Nepal - Part 1. Definitions, methods and frequencies." **Lepr Rev**, 1994: 242-53.

VAN BRAKEL, W. H.; NICHOLLS, P. G.; DAS, L. "The INFIR cohort study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reaction in leprosy. Methods and baseline of cohort of multibacillary leprosy patients in North India." **Lepr Rev**, 2005: 14-34.

VAN BRAKEL, W. H.; NICHOLLS, P. G.; WILDER-SMITH, E. P.; DAS, L.; BARKATAKI, P.; LOCKWOOD, D. N. "Early diagnosis of neuropathy in leprosy - comparing diagnostic tests in a large prospective study (INFIR cohort study)." **PLoS Negl Trop Dis** 2, n. 4 (2008): e212.

VARKEVISSER, C. M.; LEVER, P.; ALUBO, O.; BURATHOKI, K.; IDAWANI, C.; MOREIRA, T. M.; PATROBAS, P.; YULIZAR, M. "Gender and leprosy: case studies in Indonesia, Nigeria, Nepal and Brazil." **Lepr Rev** 80, n. 1 (2009): 65-76.

VISSER, L. H.; JAIN, S.; LOKESH, B.; SINEEDA, S.; SUBBANA, J. "Morphological changes of the epineurium in leprosy: A new finding detected by high-resolution sonography." **Muscle & Nerve**, n. 46 (2012): 38-41.

VITAL, R. T.; ILLARRANEBDI, X.; NASCIMENTO, O. J. M.; HACKER, M.; SARNO, E. N.; JARDIM, M. R. "Progression of leprosy neuropathy: a case series study." **Brain and Behavior** 2, n. 3 (2012): 249-55.

WADE, HW. "The classification of leprosy: a proposed synthesis based primarily on the Rio de Janeiro-Havana System." **Int J Lepr** 20 (1952): 429-62.

"**WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD.**" WHO, Geneva, 2013, 365-80.

WHO. "**Classification of leprosy.**" 2011.—. *World Health Organization: Leprosy today*. 2012. <http://www.who.int/lep/en> (acesso em 2013).

WILDER-SMITH, E. "Diagnosis of pure neuritic leprosy." **Neurol J Southeast Asia**, n. 7 (2002): 61-6.

WILDER-SMITH, E.; VAN BRAKEL. "Nerve damage in leprosy and its management." **Nature Clinical Practice - Neurology** 4, n. 12 (December 2008): 656-63.

ZHANG, F. R.; HUANG, W.; CHEN, S. M.; SUN, L. D.; LIU, H.; LI, Y.; CUI, Y.; YAN, X. X.; YANG, H.T.; YANG, R.D.; CHU, T. S.; ZHANG, C.; ZHANG, L.; HAN, J. W.; YU, G. Q.; QUAN, C.; YU, Y. X.; ZHANG, Z.; SHI, B. Q.; ZHANG, L. H.; CHENG, H.; WANG, C.Y.; LIN, Y.; ZHENG, H. F.; FU, X. A.; ZUO, X. B.; WANG, Q.; LONG, H.; SUN, Y. P.; CHENG, Y. L.; TIAN, H. Q.; ZHOU, F. S.; LIU, H. X.; LU, W. S.; HE, S. M.; DU, W. L.; SHEN, M.; JIN, Q. Y.; WANG, Y.; LOW, H. Q.; ERWIN, T.; YANG, N. H.; LI, J. Y.; ZHAO, X.; JIAO, Y.L.; MAO, L. G.; YIN, G.; JIANG, Z. X.; WANG, X. D.; YU, J. P.; HU, Z. H.; GONG, C. H.; LIU, Y. Q.; LIU, R. Y.; WANG, D. M.; WEI, D.; LIU, J. X.; CAO, W. K.; CAO, H. Z.; LI, Y. P.; YAN,

W. G.; WEI, S. Y.; WANG, K. J.; HIBBERD, M. L.; YANG, S.; ZHANG, X. J.; LIU, J. J. "Genome wide association study of leprosy." **N Engl J Med** 361, n. 27 (2009): 2609-18.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. SÃO PAULO:. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/ses/institucional/departamentos-regionais-de-saude/regionais-de-saude>>. Acesso em: 25 abr. 2014.

VIT UNIVERSITY. VELORE:.. Disponível em: <<http://www.vit.ac.in/leprosy/leprosy.html>>. Acesso em: 25 abr. 2014