IRINA RAICHER

Caracterização da dor, da sensibilidade discriminativa e dos achados neuropatológicos na biópsia cutânea em hanseníase em doentes após término do tratamento poliquimioterápico

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

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araujo de Andrade

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Galhardoni

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Raicher, Irina

Caracterização da dor, da sensibilidade discriminativa e dos achados neuropatológicos na biópsia cutânea em hanseníase em doentes após término do tratamento poliquimioterápico / Irina Raicher. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Daniel Ciampi Araujo de Andrade.

Coorientador: Ricardo Galhardoni.

Descritores: 1.Hanseníase 2.Neuropatia de pequenas fibras 3.Dor crônica 4.Doenças negligenciadas 5.Medição da dor 6.Limiar da dor 7.Limiar sensorial

USP/FM/DBD-496/17

*Dedico este trabalho aos meus queridos
pais Simão Raicher e Eliana Anghinah Raicher e, a
minha querida irmã, Stephania Raicher, pelo amor e
apoio incondicionais.
Ao Du, pelo companheirismo e pela
cumplicidade.*

AGRADECIMENTOS

Aos doentes que participaram voluntariamente deste estudo a fim de contribuir para a ciência.

Ao Prof. Dr. Daniel Ciampi Araujo de Andrade, por toda a orientação durante este trabalho, pela disponibilidade nas discussões científicas e pelo tempo dedicado a esta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Ricardo Galhardoni, por toda a co-orientação desde o início deste trabalho e pela parceria nas pesquisas acadêmicas.

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pelo exemplo acadêmico de professor e pela dedicação à pesquisa, e por incentivar que este trabalho fosse desenvolvido no Programa de Neurologia.

À Frau Profa. Claudia Sommer, pela amizade, pela co-orientação do doutorado sanduíche, pelo tempo dedicado a esta pesquisa na parte realizada na Alemanha e pelos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Renato Anghinah, pelo exemplo de amor à Medicina e à pesquisa.

Ao Prof. Dr. Eberval Gadelha Figueiredo, coordenador do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Neurologia, pela oportunidade para a realização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Milberto Scaff e ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini, pelos ensinamentos neurológicos fundamentais a minha formação e de todos os residentes do Departamento de Neurologia da Universidade de São Paulo.

Ao Prof. Dr. Paulo Caramelli e ao Prof. Dr. Koichi Sameshima, pelo amor à pesquisa e pelas orientações nas iniciações científicas.

Ao Dr. Patrick Raymond Nicolas Andre Ghislain Stump e à Dra. Maria Angela Bianconcini Trindade, pela amizade, pelos conhecimentos práticos e teóricos e pelas discussões de casos no ambulatório, desde o início do meu estudo em hanseníase.

À Enf. Dra. Alexandra Paola Zandonai e ao Dr. Ricardo Macarenco, pela parceria na pesquisa acadêmica.

A minha banca de qualificação: Prof. Dr. Evandro Sobroza de Mello, Prof. Dr. Gil Benard e Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pelas valiosas contribuições neste trabalho.

À Thaís do Nascimento Figueira, pela atenção dispensada nos serviços da pós-graduação.

À Sandra Aparecida de Lima Falcon, pelo apoio logístico na sala de pesquisa do EMT do IPQ.

Aos professores, funcionários e colaboradores do Departamento de Neurologia e do Centro de Dor, Divisão de Clínica Neurológica e Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

À Simone Harnik e ao Rodrigo Alves de Oliveira, pela amizade e ajuda estatística acadêmica.

*“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas,
mas, ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”.*

Carl Gustav Jung

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	3
2 OBJETIVOS	9
2.1 Objetivos gerais	9
2.2 Objetivos específicos	9
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	13
3.1 Epidemiologia da hanseníase.....	13
3.2 Aspectos clínicos gerais e neuropatia na hanseníase	13
3.3 Neuropatia das fibras finas na hanseníase	22
3.4 Dor na hanseníase	23
3.4.1 Síndromes dolorosas na hanseníase.....	24
3.4.2 Dor neuropática na hanseníase.....	25
3.4.3 Dor e qualidade de vida na hanseníase no Brasil.....	27
3.4.4 Mecanismos da dor neuropática na hanseníase.....	28
3.5 Citocinas na hanseníase	30
3.6 Avaliação morfológica e quantitativa das fibras nervosas intraepidérmicas nas neuropatias das fibras finas.....	32
3.7 Limites do conhecimento atual acerca da dor neuropática em doentes com hanseníase	34
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	37
4.1 Casuística	37
4.1.1 Critérios de inclusão para doentes com dor crônica com área com neuropatia e dor neuropática e área com neuropatia sem dor neuropática.....	38

4.1.2 Critérios de inclusão para doentes sem dor crônica com área com neuropatia e área sem neuropatia, área-controle	38
4.1.3 Critérios de exclusão para todos os doentes.....	39
4.2 Método	40
4.2.1 Desenho e amostra do estudo.....	40
4.2.2 Avaliação sociodemográfica e clínica.....	40
4.2.3 Rastreamento da sensibilidade térmica corpórea com o uso do rolo térmico	41
4.2.4 Exame neurológico padronizado.....	41
4.2.5 Avaliação instrumentalizada.....	43
4.2.6 Exames laboratoriais.....	44
4.2.7 Avaliação dos limiares de sensibilidade de acordo com o Teste Quantitativo da Sensibilidade (TQS).....	44
4.2.8 Biópsia de pele - avaliação morfológica e quantitativa das fibras nervosas intraepidérmicas, do plexo subepidérmico e das fibras dérmicas mielinizadas.....	48
4.2.9 Biópsia de pele – imunohistoquímica de macrófagos (CD68), linfócitos (CD3) e células de Langerhans (CD1a), detecção da expressão proteica do fator de necrose tumoral alfa na pele e sua quantificação da expressão gênica por análise de PCR em tempo real	53
4.3 Análise estatística.....	56
5 RESULTADOS	61
5.1 Caracterização da amostra segundo as variáveis sociodemográficas e clínicas.....	61
5.2 Resultados do exame neurológico sistematizado	63
5.3 Caracterização da amostra dos doentes segundo os questionários de avaliação e mensuração da dor.....	64
5.4 Resultados dos exames laboratoriais.....	68
5.5 Resultados do Teste Quantitativo de Sensibilidade.....	68
5.6 Resultados da avaliação morfológica e quantitativa das fibras nervosas intraepidérmicas, do plexo subepidérmico e das fibras dérmicas mielinizadas.....	70
5.7 Resultados da biópsia de pele – contagem de macrófagos (CD68), linfócitos (CD3) e células de Langerhans (CD1a), detecção da expressão proteica do fator de necrose tumoral alfa na pele e sua quantificação da expressão gênica por análise de PCR em tempo real	74

5.8 Resultados das estimativas dos padrões de relação entre as variáveis do teste quantitativo de sensibilidade com diferença estatística e as variáveis presença da dor, densidade de fibras, forma de hanseníase e tempo do término do tratamento nas áreas estudadas pela modelagem matemática	76
6 DISCUSSÃO.....	83
7 CONCLUSÃO.....	93
8 ANEXOS.....	97
8.1 Anexo A - Critério de Classificação Econômica - ABEP	97
8.2 Anexo B – Exame Neurológico Padronizado.....	98
8.3 Anexo C – Inventário Breve de Dor	99
8.4 Anexo D – DN4	101
8.5 Anexo E – Questionário McGill Forma Breve	102
8.6 Anexo F – Inventário de Sintomas de Dor Neuropática	103
8.7 Anexo G – Escala de Hospitalar de Ansiedade e Depressão.....	105
8.8 Anexo H – Escala de Habilidades Cognitivas Pré-Morbidas.....	106
8.9 Anexo I – AUDIT	108
8.10 Anexo J – Miniexame do Estado Mental	109
9 REFERÊNCIAS	113
10. APÊNDICES	
10.1 Apêndice A – Aprovação CAPPesq	
10.2 Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

[D-(n+d-)]	indivíduos sem dor crônica avaliados na área de neuropatia sem dor neuropática
[D-(n-d-)]	indivíduos sem dor crônica avaliados na área sem neuropatia e sem dor neuropática (área-controle)
[D+(n+d-)]	indivíduos com dor crônica avaliados na área de neuropatia sem dor neuropática
[D+(n+d+)]	indivíduos com dor crônica avaliados na área de neuropatia e dor neuropática
ABEP	Associação Brasileira de Estudos Populacionais
AUDIT	<i>Alcohol Use Disorder Identification Test</i>
BB	borderline-borderline
BL	borderline-lepromatoso
BT	borderline-tuberculoide
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
Caspr	proteína associada à contactina
CCEB	Critério de Classificação Econômica Brasil
CD1a	antígeno marcador específico para célula de Langerhans
CD68	antígeno marcador de macrófago
CR1	receptores de complemento 1
CR3	receptores de complemento 3
CR5	receptores de complemento 5
CRP	proteína C Reativa
CT	Limiar do ciclo
CY3	cianina fluoroforo 3
DD	dimorfo-dimorfo
DFNIE	densidade de fibras nervosas intraepidérmicas
DN4	Questionário de dor neuropática 4

DNAc	ácido desoxirribonucleico complementar
dNTP	desoxirribonucleotídeo fosfatado
DP	desvio padrão
DRP2	proteína 2 relacionada à distrofina
DT	dimorfo-tuberculoide
DV	dimorfo-virchoviano
EHAD	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
EHCPM	Escala de habilidades cognitivas pré-mórbidas
ELISA	imunoensaio enzimático
EVA	Escala Visual Analógica
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCN2	canal de cátions controlado por nucleotídeo cíclico ativado por hiperpolarização tipo 2
HET	hormônio estimulador da tireoide
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
Hz	Hertz
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IBD	Inventário Breve de Dor
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN-γ	interferon gama
IL-1β	interleucina 1 beta
IL-10	interleucina 10
iNOS	sintetase de óxido nítrico induzível
ISDN	Inventário de Sintomas de Dor Neuropática
LAM	lipoarabinomannans
LDF	Limiar de detecção ao frio
LDM	Limiar de detecção mecânica
LDoF	Limiar de dor a estímulo frio
LDoM	Limiar de dor mecânica
LDoQ	Limiar de dor a estímulo quente

LDQ	Limiar de detecção ao quente
LL	lepromatoso-lepromatoso
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MB	multibacilar
MBP	proteína básica da mielina
MEEM	Miniexame do Estado Mental
MgCl₂	cloreto de magnésio
Nav1.7	canal de sódio voltagem dependente 1.7
NDS	escala neurológica de incapacidade
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	paucibacilar
PCR	reação em cadeia da polimerase
PDGF	fator de crescimento derivado de plaqueta
PGL-1	glicolípídeo-fenólico 1
PGP 9.5	produto gênico antiproteico 9.5
RNA_m	ácido ribonucleico mensageiro
RNase inhibitor	Inibidor da enzima de ribonucleotideo
S100	antígeno Marcador da célula de Schwann
SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF-β	fator de transformação do crescimento β
TGO	transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	transaminase glutâmico-pirúvica
TNF-α	fator de necrose tumoral alfa
TQS	Teste Quantitativo de Sensibilidade
TT	tuberculoide-tuberculoide
UK	<i>United Kingdom</i>
USA	<i>United State of America</i>
VV	virchoviana

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Distribuição anatômica dos principais tipos de neuropatias periféricas	19
Figura 2 -	Rolo térmico utilizado para rastreo da sensibilidade térmica exteroceptiva não dolorosa.....	41
Figura 3 -	Representação gráfica da temperatura basal, limiares de detecção aos estímulos térmicos quente e frio, limiares de dor aos estímulos quente e frio, e limiares de tolerância à dor aos estímulos quente e frio dolorosos	45
Figura 4 -	Monofilamentos de von Frey calibrados de 0,008g a 300 g NC17775®, (Bioseb, França).....	46
Figura 5 -	Fotografia do aparelho VSA- 3000/TSA-2001® (Medoc, Ramat Yshai, Israel) utilizado para realizar os testes quantitativos de sensibilidade térmica	48
Figura 6 -	Fibra intraepidérmica (seta) marcada pelo anticorpo primário pan-axonial PGP 9.5 (1:800; Ultraclone®, Wellow, UK) e pelo anticorpo secundário CY3 (1:100; Jackson®, PA, USA)	50
Figura 7 -	Exemplo da medida do comprimento da epiderme por meio do software Image J®.....	51
Figura 8 -	Exemplo do retângulo de 200x50µm amostrado a cada um terço de campo óptico ao longo de todo comprimento da epiderme.....	52
Figura 9 -	Exemplo do método de mensuração (vermelho) dos nodos de Ranvier (setas)	53
Figura 10 -	A: macrófago (seta) corado com CD68; B: linfócito (seta) corado com CD3; C: células de Langerhans (seta) coradas com CD1a.....	54
Figura 11 -	Imunofluorescência com dupla coloração da mielina e do nodo.....	73
Figura 12 -	Fotomicrografias representativas do padrão de marcação de TNF-alfa obtidas por microscopia de fluorescência confocal...	74
Figura 13 -	Fotomicrografias representativas do padrão de marcação de TNF-alfa obtidas por microscopia de fluorescência confocal...	74

Figura 14 - Fotomicrografias representativas do padrão de marcação de TNF-alfa obtidas por microscopia de fluorescência confocal...75

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Avaliação dos sintomas neuropáticos pelo Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (ISDN) nos doentes com dor neuropática crônica.66
- Gráfico 2** - Avaliação dos sintomas neuropáticos pelo Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (ISDN) nos doentes sem dor....67
- Gráfico 3** - Comparação das densidade das fibras nervosas intraepidérmicas nas diferente áreas corpóreas estudadas: [D+(n+d+), [D+(n+d)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)].....71
- Gráfico 4** - Comparação das áreas do plexo subepidérmico nas diferente áreas corpóreas estudadas: [D+(n+d+), [D+(n+d-)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)]71
- Gráfico 5** - Comparação do número de feixes de mielina nas diferente áreas corpóreas estudadas: [D+(n+d+), [D+(n+d-)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)]72
- Gráfico 6** - Comparação da extensão dos nodos de Ranvier entre as diferentes áreas corpóreas estudadas: [D+(n+d+), [D+(n+d-)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)].....73
- Gráfico 7** - Expressão gênica do fator de necrose tumoral alfa intraindivíduos nas seguintes áreas corpóreas estudadas: [D+(n+d+)] e [D+(n+d-)]75
- Gráfico 8** - Expressão gênica do fator de necrose tumoral alfa intraindivíduos nas seguintes áreas corpóreas estudadas: [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)].....76
- Gráfico 9** - Os gráficos, retirados do software R®, representam os resíduos e o comportamento com relação à normal para o limiar de dor ao quente.....78
- Gráfico 10** - Os gráficos, retirados do *software* R®, representam os resíduos e o comportamento com relação à normal para o limiar de detecção mecânica.....80

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Correlação entre as classificações de Madri (1953), de Ridley & Jopling (1966) e da OMS (1982) adotadas para hanseníase ..18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Lista e síntese dos estudos sobre as citocinas e os marcadores descritos em doentes com hanseníase31
Tabela 2 -	Comparação das avaliações realizadas e o presente estudo.....34
Tabela 3 -	Características sociodemográficas dos doentes com dor neuropática crônica e doentes sem dor.....61
Tabela 4 -	Caracterização clínica da hanseníase nos doentes com dor neuropática crônica e nos doentes sem dor63
Tabela 5 -	Mensuração da dor pelo Inventário Breve de Dor (IBD) nas últimas 24 horas e a sua interferência nas atividades diárias nos doentes com dor neuropática crônica e sem dor.65
Tabela 6 -	Rastreio da presença da dor neuropática pelo questionário de dor neuropática 4 (DN4) nos doentes com dor neuropática crônica e sem dor.65
Tabela 7 -	Caracterização dos domínios da dor segundo o questionário McGill Breve nos doentes com dor neuropática crônica e sem dor66
Tabela 8 -	Avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (EHAD) nos doentes com dor neuropática crônica e sem dor.....67
Tabela 9 -	Avaliação das comorbidades cognitivas pré-morbidas segundo o questionário EHCPM nos doentes com dor neuropática crônica e sem dor.68
Tabela 10 -	Resultados do Teste Quantitativo de Sensibilidade nas diferentes áreas corpóreas estudadas: [D+(n+d+), [D+(n+d)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)].....69

Tabela 11 - Estimativas dos padrões de relação entre as variáveis com diferenças estatisticamente significativas do teste quantitativo de sensibilidade nas áreas estudadas [D+(n+d+)] e [D+(n+d-)] e as variáveis potencialmente relacionadas (presença da dor, densidade de fibras, forma da hanseníase e tempo decorrido entre o término do tratamento e a presente avaliação em meses), de acordo com o modelo de distribuição normal com censura à direita com função de ligação identidade para μ ...77

Tabela 12 - Estimativas dos padrões de relação entre as variáveis com diferenças estatisticamente significativas do teste quantitativo de sensibilidade nas áreas estudadas [D+(n+d+)] e [D+(n+d-)] e as variáveis potencialmente relacionadas (presença da dor, densidade de fibras, tempo decorrido entre o término do tratamento e a presente avaliação em meses, sintomas do ISDN e número de reações tipo 1 prévias), de acordo com o modelo de distribuição Log-normal.....79

RESUMO

Raicher I. *Caracterização da dor, da sensibilidade discriminativa e dos achados neuropatológicos na biópsia cutânea em hanseníase em doentes após término do tratamento poliquimioterápico* [Tese]. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

A dor neuropática decorre do acometimento das vias somatossensitivas por lesão ou doença e afeta 7% da população geral. No entanto, apenas uma proporção dos doentes com neuropatia desenvolve este tipo de dor. Diversos estudos tentaram comparar doentes acometidos por lesões aparentemente semelhantes do sistema somatossensitivo em busca dos fatores determinantes para a ocorrência e características da dor neuropática, com resultados conflitantes. Parte deste insucesso deriva do fato de que indivíduos diferentes podem ter lesões de nervo semelhantes, mas diferem quanto ao perfil psicológico, epigenético, de polimorfismos de receptores de neurotransmissores, e de catastrofismo. Estas características e uma série de outros fatores interindividuais podem enviesar a interpretação dos achados locais sobre a área de neuropatia e dor. Assim, o estudo de um mesmo indivíduo que possua áreas diferentes de neuropatia com e sem dor neuropática concomitantes serviria para reduzir os vieses interindividuais nas suas avaliações, e poderia revelar alterações locais que se relacionem com a ocorrência de dor neuropática. A hanseníase é uma doença que afeta o sistema nervoso periférico com o padrão de mononeuropatia múltipla frequente. Uma grande proporção de doentes apresenta dor neuropática crônica que ocorre, na maior parte das vezes, após o fim do tratamento farmacológico antibioticoterápico, e que representa intenso impacto negativo na qualidade de vida. Assim, a hanseníase é um modelo de estudo em que um mesmo doente apresenta neuropatia periférica com dor neuropática (D+) em uma área do corpo (n+d+) e em outra parte do corpo (contralateral homóloga) pode apresentar neuropatia sem dor neuropática (n+d-). Ainda, há indivíduos que podem compor um grupo controle de doentes acometidos pela hanseníase, mas que não tem dor neuropática (D-), apresentando áreas de neuropatia sem dor neuropática (n+d-) e áreas corpóreas sem neuropatia (n-d-). O objetivo do presente estudo foi investigar fatores periféricos que poderiam implicar na ocorrência de dor neuropática avaliando doentes com antecedente de hanseníase e mononeuropatia múltipla como modelo. Foram avaliados 37 doentes com hanseníase e dor crônica (D+) e 22 doentes com hanseníase sem dor crônica (D-), grupo-controle. Realizou-se a caracterização sociodemográfica e clínica, exame neurológico padronizado e utilizou-se escalas de avaliação da dor padronizadas e validadas (Inventário Breve de Dor – IBD, Questionário de dor neuropática 4 (DN4), Questionário Breve de Dor McGill e Inventário de Sintomas de Dor Neuropática – ISDN). Sobre cada uma das quatro áreas presentes possíveis (n+d+; n+d-; n-d-; n-

d-), realizou-se aferição da sensibilidade exteroceptiva e proprioceptiva por meio de limiares de sensibilidade dolorosa e não dolorosa pelo teste quantitativo de sensibilidade (TQS) e análise morfológico-quantitativa da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas (DFNIE), associados à aferição da presença de fatores inflamatórios na neuropatologia cutânea. As formas paucibacilar e dimorfa da hanseníase apresentaram menor limiar de dor ao quente (LDoQ) em comparação com a forma multibacilar ($-2,66^{\circ}\text{C}$ e $-4,25^{\circ}\text{C}$, $p = 0,002$, respectivamente). As áreas com dor neuropática apresentaram sinais de disfunção de fibras nervosas do tipo C e hiperestesia em comparação com áreas com neuropatia sem dor neuropática. O LDoQ foi maior em áreas com neuropatia e dor neuropática ($47,5 \pm 3,4$) em comparação com áreas com neuropatia sem dor neuropática ($45,9 \pm 3,6$), $p = 0,010$, enquanto o limiar de detecção mecânica (LDM) foi menor ($1,5 \pm 3,6$) em áreas com neuropatia e dor neuropática em comparação com áreas com neuropatia sem dor neuropática ($5,8 \pm 29,6$), $p = 0,047$. Os doentes hansênicos apresentaram diagnóstico de neuropatia de fibras finas grave em todas as áreas de pele amostradas, a média das densidades variaram entre 2,1 a 3,2 fibras por milímetro (abaixo do percentil 5%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as quatro diferentes áreas quanto à DFNIE e quanto a fatores inflamatórios como contagens de macrófagos, linfócitos, células de Langerhans e medida da citocina fator de necrose tumoral alfa. Na modelagem matemática das variáveis significativas, as áreas com neuropatia sem dor tiveram LDoQ $2,30^{\circ}\text{C}$ mais altos do que as áreas sem neuropatia e sem dor (n-d-). As áreas com neuropatia com dor (n+d+) tiveram LDoQ $3,45^{\circ}\text{C}$ mais altos do que as áreas sem neuropatia e sem dor (n-d-). Nas análises de modelagem da relação dos dados entre LDoQ e DFNIE, verificou-se que áreas totalmente desnervadas (DFNIE = 0/mm) apresentaram aumento do LDoQ estimada de $4,03^{\circ}\text{C}$, enquanto as amostras parcialmente innervadas (DFNIE = 1-5fibras/mm) apresentaram um aumento estimado de LDoQ de $1,54^{\circ}\text{C}$ em comparação às áreas de referência (DFNIE ≥ 5 fibras/mm). Encontrou-se uma relação entre o tempo e o agravamento da neuropatia. A cada mês, decorrido entre o término do tratamento com antibióticos da hanseníase e a avaliação atual, o LDoQ aumentou em $0,03^{\circ}\text{C}$, reforçando teorias de que a presença de *debris* bacterianos podem estar relacionados à ocorrência de neuropatia ativa e vigente, assim como, um potencial papel das reações hansênicas na ocorrência de neuropatia e dor neuropática a longo prazo. As alterações do LDoQ e do LDM foram relacionadas à ocorrência da dor neuropática no presente estudo e podem ter valor prognóstico e de rastreamento se esses achados forem replicados em coortes maiores no futuro.

Descritores: hanseníase; neuropatia de pequenas fibras; dor crônica, doenças negligenciadas; medição da dor; limiar da dor; limiar sensorial.

ABSTRACT

Raicher I. Characterization of pain, discriminative sensitivity and neuropathological findings in cutaneous biopsy of leprosy patients after finishing polychemotherapy treatment [Thesis]. "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Neuropathic pain arises from a lesion or disease of the somatosensory system and affects 7% of the general population. However, only a proportion of patients with neuropathy develop this type of pain. Several studies have attempted to compare patients with apparently similar lesions to the somatosensory system in search of the factors determining the occurrence and characteristics of neuropathic pain, yielding conflicting results. Part of the challenge in such assessment stems from the fact that different individuals may have similar nerve lesions, but may differ in their psychological, epigenetic, neurotransmitter receptor polymorphisms and catastrophism profiles. These features and several other interindividual factors may bias the interpretation of local findings in the area of neuropathy and pain. Thus, the study of the same individual who presents with different areas of neuropathy with and without neuropathic pain concomitantly would reduce the interindividual bias of these assessments, and could reveal local changes related to the occurrence of neuropathic pain. Leprosy is a disease that affects the peripheral nervous system with the frequent pattern of multiple mononeuropathy distribution. A large proportion of patients present chronic neuropathic pain, which occurs most often after the end of the antibiotic therapy drug treatment, and which poses an intense negative impact on the quality of life. Thus, leprosy is a "model" in which the same patient presents peripheral neuropathy with neuropathic pain (P+) in one area of the body (n+p+) and in another part of the body (contralateral homologous) presents neuropathy without neuropathic pain (n+p-). In addition, there are individuals who may constitute a control group, who are affected by leprosy but who do not have neuropathic pain (P-), and have body areas with neuropathy without neuropathic pain (n+p-) and body areas without neuropathy (n-p-). The aim of the present study was to investigate peripheral factors that could be related to the occurrence of neuropathic pain by assessing patients with leprosy and multiple mononeuropathy. We evaluated 37 patients with leprosy and chronic pain (P+) and 22 patients with leprosy without chronic pain (P-) (control group). Sociodemographic and clinical characterization were performed, as well as, standardized neurological examination and assessment of pain and related symptoms with validated pain assessment scales (Brief Pain Inventory - BPI, Neuropathic Pain Questionnaire 4 - DN4, McGill Brief Pain Questionnaire and Neuropathic Pain Symptom Inventory - NPSI). On each of the four possible body areas (n+p+; n+p-; n+p-; n-p-), exteroceptive and proprioceptive sensitivity were assessed by means of thresholds of painful and non-painful

sensory stimuli by quantitative sensitivity test (QST), as well as, morphological-quantitative analysis of intraepidermal nerve fiber density (IENFD), and assessment of inflammatory factors in cutaneous neuropathology. Paucibacillary and dimorphic forms of leprosy presented lower heat pain threshold (HPT) compared to the multibacillary form (-2.66°C and -4.25°C , $p=0.002$; respectively). Areas with neuropathic pain had signs of defective C nerve fiber dysfunction and hyperesthesia compared to areas with neuropathy without neuropathic pain. HPT was higher in areas with neuropathy and neuropathic pain (47.5 ± 3.4) compared to areas with neuropathy without neuropathic pain (45.9 ± 3.6), $p=0.010$), while mechanical detection threshold (MDT) was lower (1.5 ± 3.6) in areas with neuropathy and neuropathic pain compared to areas with neuropathy without neuropathic pain (5.8 ± 29.6), $p=0.047$. Leprosy patients had a diagnosis of severe small-fiber neuropathy in all areas of skin sampled, the mean densities ranged from 2.1 to 3.2 fibers per millimeter (below 5% percentile). There was no statistically significant difference between the four different areas concerning IEFND and for inflammatory factors such as presence of number of macrophages, lymphocytes, Langerhans cells and cytokine tumor necrosis factor alpha. In the mathematical modeling of significant variables, areas with painless neuropathy (n+p-) had a HPT 2.30°C higher than areas without neuropathy and without pain (n-p-). Areas with neuropathy with pain (n+p+) had a HPT 3.45°C higher than areas without neuropathy and without pain (n-p-). In the modeling analyses between the relationship of HPT and IEFND data, it was found that totally denervated areas (IEFND=0/mm) presented an increase in estimated HPT of 4.03°C , while scarcely innervated samples (IEFND=1-5fibers/mm) presented an estimated increase of HPT of 1.54°C compared to reference areas (IEFND $\geq$ 5fibers/mm). We found a relationship between time and worsening of neuropathy. Each month between the termination of the leprosy antibiotic treatment and the present assessment, HPT increased by 0.03°C , supporting theories relating the presence of bacterial debris and the occurrence of active and ongoing neuronal damage, as well as, a potential role of leprosy reactions in the occurrence of neuropathy and neuropathic pain in the long-term. HPT and MDT changes were related to the occurrence of neuropathic pain in the present study and may have prognostic and screening value should these findings be replicated in larger cohorts in the future.

Descriptors: leprosy; small fiber neuropathy, chronic pain; neglected diseases; pain measurement; pain threshold; sensory thresholds.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Dor neuropática é causada por lesão ou doença que acomete o sistema somatossensitivo e caracteriza-se por quadro de dor em choques elétricos, formigamento, queimor, sensação de frio doloroso e aperto ou compressão na área desaferentada, em que se encontra, ao exame físico do doente, sinais positivos (hiperalgesia, hiperpatia, alodínea) ou negativos (hipoestesia, hipoalgesia)¹. Mesmo quando comparada a dores não neuropáticas de mesma intensidade, a dor neuropática causa impacto negativo considerável sobre a qualidade de vida e funcionalidade dos doentes, provavelmente por afetar diretamente o sistema nervoso central ou periférico e adicionar ao quadro de dor outras incapacidades, como do sistema neurovegetativo, motor ou cognitivo^{2,3}.

A estimativa da dor com características neuropáticas na população geral varia de 6,9% a 10%⁴. A dor neuropática não responde, ou o faz de forma insuficiente, a intervenções utilizadas de forma rotineira para o controle de dores nociceptiva, ou inflamatórias, como anti-inflamatórios não hormonais ou analgésicos simples⁵. Uma série de intervenções farmacológicas e não farmacológicas têm sido exploradas para seu controle. Dezenas de estudos atestaram os efeitos analgésicos de algumas classes de antidepressivos (os heterocíclicos e duais) e de alguns anticonvulsivantes (carbamazepina, ligantes alfa-2-delta) para seu controle, além de fármacos de uso local (tópico/subcutâneo), como a capsaicina, lidocaina e toxina botulínica⁶. No entanto, as intervenções disponíveis para o controle da dor neuropática são globalmente pouco eficazes, com “número necessário para tratar” entre 3 a 7, e com perfil de tolerabilidade relativamente baixo, com o “número necessário para lesar” perto de 12 a 16⁶. Usualmente, apenas 30% dos doentes respondem aos tratamentos aprovados para dor neuropática (redução superior a 50% da intensidade da dor)⁷, e cerca de 40% dos doentes apresentam dor neuropática fármaco-resistente⁸. A grande refratariedade da

dor neuropática aos tratamentos habituais tem diversas origens. Pode-se relacionar aos diferentes mecanismos de dor presentes em cada indivíduo com dor neuropática, e à resposta diferente de cada um destes mecanismos a cada um dos agentes farmacológicos⁹. A baixa resposta a agentes farmacológicos existentes pode também se relacionar a diferentes características pessoais, sejam elas psicológicas¹⁰, genéticas¹¹, e, até mesmo, relacionadas a particularidades de cada tipo de lesão nervosa¹² presente em cada indivíduo.

Um fato central é que somente uma porcentagem pequena de indivíduos desenvolve dor neuropática após uma lesão nervosa. Por exemplo, se a quase totalidade dos diabéticos apresenta neuropatia periférica sensitiva distal, são somente cerca de 25% dos doentes que irão desenvolver dor neuropática decorrente desta lesão nervosa¹³. Se 50% dos doentes desenvolvem dor *de novo* após um acidente vascular cerebral, a dor será neuropática em somente 5% deles¹⁴. Os motivos que levam à ocorrência da dor neuropática em doentes que sofrem lesão nervosa são desconhecidos e têm sido explorados ativamente por diversos grupos. Após uma lesão nervosa, alterações patofisiológicas podem ocorrer nos neurônios sensitivos e ao longo de toda a via nociceptiva até o sistema nervoso central, o que pode levar à dor. No entanto, a presença de lesão é condição necessária, mas não suficiente para a ocorrência da dor neuropática. A dor neuropática se origina a partir de múltiplos e complexos mecanismos patofisiológicos, e seus desencadeantes ainda não são totalmente conhecidos, porém estudos sobre fatores periféricos ou centrais e interações com genótipo e fatores ambientais podem revelar indícios da real disfunção subjacente que leva ao quadro de dor¹⁶. Assim, há estudos que exploraram a localização exata do acidente vascular cerebral para que leve a quadro de dor central¹⁷, bem como outros que estudaram polimorfismos genéticos¹¹, e mesmo aspectos psicológicos como dramatização ou catastrofismo que predispõem a ocorrência de dor¹⁰.

Quando revisamos os estudos existentes sobre os diferentes fatores que podem levar ao quadro de dor neuropática após lesão periférica, nos confrontamos com uma informação relevante: a quase totalidade das

pesquisas comparam indivíduos com neuropatia e dor neuropática a indivíduos com neuropatia sem dor. Assim, quando, em cada um destes estudos, os pesquisadores abordaram aspectos como genética¹¹, excitabilidade cortical¹⁸, fenótipo da dor⁹, aspectos psicológicos¹⁰, a avaliação de uma série de variáveis que são provavelmente diferentes entre os indivíduos (sexo, idade, uso concomitante de drogas, comorbidades psicológicas, estado do sono, variáveis epigenéticas) pode ficar enviesada e poderia apresentar potencial para explicar as diferenças entre os grupos com e sem dor, mas, muitas vezes, não são avaliadas, ou por não serem quantificáveis, ou porque, em algumas ocasiões, são simplesmente desconhecidas.

Assim, um modelo em que um mesmo doente apresente neuropatia periférica com dor neuropática e, em outra parte do corpo, neuropatia sem dor neuropática seria ideal para se estudar os aspectos periféricos implicados na ocorrência da dor neuropática, pois diversos aspectos (psicológicos, genéticos, comorbidades e características sociodemográficas) seriam os mesmos, e haveria maior probabilidade de se detectar fatores ou características periféricas que estejam relacionadas à ocorrência da dor neuropática. Ainda, um grupo-controle de doentes acometidos pela mesma doença, mas que não tenham dor, poderia proporcionar o estudo de áreas corpóreas com neuropatia sem dor neuropática e áreas sem neuropatia como áreas controles suplementares.

Doenças que se apresentam com distribuição de mononeuropatias múltipla podem representar um modelo adequado para este tipo de estudo, devido à presença de áreas corpóreas com neuropatia periférica com ou sem dor neuropática.

A hanseníase é uma doença conhecida por afetar extensamente o sistema nervoso periférico, com o padrão de acometimento neurológico predominante na distribuição de mononeuropatia múltipla¹⁹. Uma grande proporção de doentes apresenta dor neuropática crônica que ocorre, na maior parte das vezes, após o fim do tratamento farmacológico antibioticoterápico, e que constitui uma das sequelas da doença. Neste contexto, os indivíduos

apresentam dor crônica com áreas distintas com neuropatia associada à dor neuropática e áreas com neuropatia sem dor neuropática, localizadas, muitas vezes, na região contralateral homóloga do corpo. Ainda, há indivíduos que apresentam áreas com neuropatia sem dor neuropática local e áreas contralaterais homólogas sem neuropatia, que constituiriam um duplo-controle.

Assim, o presente estudo se propõe a investigar fatores que influenciam a presença da dor neuropática utilizando a hanseníase como modelo de estudo, numa população de doentes já tratados com dor crônica (D+) ou sem dor crônica (D-). Indivíduos com dor crônica (D+) tiveram avaliadas áreas da superfície corpórea acometidas por neuropatia periférica (n+) associada à dor neuropática (d+) [sendo assim denominada “n+/d+”] e sobre áreas homólogas caracterizadas pela ocorrência de neuropatia (n+), mas sem dor neuropática (d-) [sendo assim denominadas de áreas “n+/d-”]. Indivíduos-controle sem dor neuropática (D-) tiveram avaliadas áreas do corpo acometidas por neuropatia (n+), mas sem dor neuropática (d-) [sendo assim denominadas áreas n+/d-] e áreas não acometidas por neuropatia periférica (n-) e sem dor neuropática (d-); sendo assim denominadas áreas “n-/d-”].

Realizou-se, para este fim, extensa caracterização clínica dos doentes (D+ e D-), com uso de instrumentos de avaliação da dor padronizados e validados. Sobre cada uma das quatro áreas possíveis (n+/d+; n+/d-; n-/d+; n-/d-), realizou-se aferição de limiares de sensibilidade dolorosa e não dolorosa por meio do teste quantitativo de sensibilidade e análise morfológica-quantitativa de fibras nervosas intraepidérmicas, associados à aferição da presença de fatores inflamatórios na neuropatologia cutânea com intuito de se aferir possíveis marcadores associados à ocorrência da dor neuropática em área de neuropatia periférica.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

- Comparar características clínicas, sociodemográficas e perfil de sintomas dolorosos entre doentes tratados para hanseníase com dor neuropática crônica (D+) e sem dor crônica (D-);
- Comparar sensibilidade exteroceptiva, propioceptiva e densidade de fibras nervosas intraepidérmicas em doentes tratados para hanseníase nas seguintes áreas de doentes com dor (D+): área com neuropatia e dor neuropática [D+(n+d+)], área homóloga com neuropatia sem dor neuropática [D+(n+d-)]; e de doentes sem dor (D-): área com neuropatia [D-(n+d-)], área homóloga sem neuropatia [D-(n-d-)], considerada área-controle.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar com questionários e escalas as síndromes dolorosas nos doentes com hanseníase, e, em especial, com dor neuropática;
- Descrever as subpopulações de células inflamatórias na pele (macrófagos - CD68, linfócitos - CD3 e células de Langerhans - CD1a) e a expressão de citocina TNF- α em área dolorosa e não dolorosa, e correlacionar aos achados da caracterização clínica.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Epidemiologia da hanseníase

A prevalência global da hanseníase caiu substancialmente nas últimas cinco décadas, porém a incidência continua alta em mais de oitenta países distribuídos entre Ásia, África e América Latina²⁰.

O Brasil está entre os países em que a doença de Hansen é endêmica. Hanseníase continua sendo um importante problema de saúde pública no Brasil. De acordo com o Ministério da Saúde, 31.064 casos novos foram registrados em 2014. A prevalência no Brasil ainda é de 1,27/10.000 habitantes²¹, sendo que se considera controle epidemiológico da doença quando a prevalência é menor que 1/10.000 habitantes.

Uma pesquisa em Maharashtra, Índia, encontrou taxa de três a nove casos por 10.000 habitantes e 30% destes casos novos diagnosticados eram em crianças²². No Brasil, no mesmo período, os achados para casos novos foram: 66% em homens, 64% definidos como multibacilares, 7,7% em indivíduos menores de 15 anos de idade, a taxa de cura foi 85,1% para paucibacilar e 80,9% para multibacilar. Aproximadamente, 6,4% já apresentava deformidades no momento do diagnóstico²¹.

É importante ressaltar que a taxa de detecção de casos novos tende a ser menor do que a taxa real de incidência, pois muitos casos de hanseníase não são diagnosticados. Deste modo, mesmo em território sem casos registrados, podem existir casos de hanseníase sem tratamento²³.

3.2 Aspectos clínicos gerais e neuropatia na hanseníase

A hanseníase (doença de Hansen) é uma doença infecciosa crônica, cujo principal agente etiológico é o parasita intracelular obrigatório

Mycobacterium leprae. Este bacilo tem a capacidade de infectar grande número de indivíduos, no entanto, poucos adoecem. Apenas uma parte da população é susceptível a este micro-organismo²⁴.

O bacilo é visualizado microscopicamente em vários tecidos do organismo humano, mas, clinicamente, manifesta-se com lesões na pele, no terço anterior do olho, no trato respiratório superior, nos testículos e cursa com lesão de tronco nervoso, nervos superficiais, nervos cutâneos e terminações nervosas do sistema nervoso periférico, levando ao comprometimento de uma ou mais funções destes nervos: sensitivas, motoras e autonômicas.

A forma clínica da doença depende das peculiaridades do bacilo e do tipo de resposta imunológica do doente, conseqüentemente, também, da sua expressão clínica da neuropatia.

Os fatores do bacilo envolvem a estrutura do glicolípido-fenólico 1 (PGL-1) que é um antígeno de parede celular organismo-específico presente na superfície do *M. leprae*, que se liga ao complemento C3²⁵⁻²⁷. Este complexo complemento-*M. leprae*, por sua vez, se liga a macrófagos e monócitos via receptores de complemento (CR1, CR3 e CR5), resultando em uma molécula de três componentes receptor-ligante-aceptor para mediar a fagocitose do organismo pelos monócitos humanos^{27,28}. A micobactéria se liga à célula de Schwann pelo PGL-1, especificamente ao domínio G da segunda cadeia da laminina-2 (proteína da lâmina basal extracelular) que, por sua vez, se liga à glicoproteína alfa-distroglicana na membrana plasmática da célula de Schwann²⁹, gerando o potencial mecanismo de internalizar o bacilo na célula de Schwann. Em uma série clássica de experimentos, Rambukanna *et al.*³⁰ mostraram que o *M. leprae* invade, preferencialmente, as células de Schwann não mielinizadas, nas quais se multiplica em grande número, servindo de reservatório para sua reprodução, crescimento, posteriormente se espalhando por mecanismos ainda não conhecidos no hospedeiro. As células de Schwann produtoras de mielina são pouco susceptíveis à invasão pela micobactéria. Após a ligação da micobactéria à célula produtora de mielina, esta célula sofre um processo de perda da mielinização por um mecanismo imunomediado. Complexos de distroglicana conectam a lâmina basal ao

citoesqueleto das células de Schwann através de proteínas de membrana associadas chamadas distrofina ou utrofina, que, provavelmente, desempenham papel na transdução de sinais do extra para o intracelular³¹. As células de Schwann produtoras de mielina contêm um terceiro complexo, proteína 2 relacionada à distrofina (DRP2), a ruptura deste ocasiona a desmielinização dos nervos. Há a hipótese de que a perda da produção de mielina pela célula de Schwann infectada na hanseníase se deva à interação do PGL-1 com o DRP2-complexo distroglicana³². Isto é seguido pela desdiferenciação da célula de Schwann para o fenótipo não produtor de mielina, que é bastante vulnerável à invasão da micobactéria. O resultado final é a multiplicação desenfreada dos organismos dentro da célula de Schwann, destruição da mielina, inflamação e destruição da arquitetura neural. Esta descoberta de que a desmielinização pode ser induzida *in vivo* pelo antígeno de parede celular do *M. leprae* pode explicar o dano neurológico contínuo após o tratamento³⁰ e justificar o seguimento dos doentes de hanseníase, mesmo após serem considerados curados, e mesmo quando não apresentam reinfecção e reações hansênicas, pois o acometimento neurológico pode ser causado por processo imunolmediado crônico.

O *Mycobacterium leprae* é uma das principais causas de neuropatias periféricas não traumáticas no mundo.

As manifestações clínicas são de caráter espectral, constituído por duas formas polares: tuberculoide e virchoviano³³, e um grupo intermediário: dimorfo. Existe, ainda, o grupo indeterminado, representando a manifestação inicial da doença, quando ainda não se tem definição da evolução do doente. A classificação de Madri de 1953 adota estes critérios de polaridade, baseados nas características clínicas da doença (Quadro 1).

Ridley-Jopling³⁴ realizaram uma nova classificação baseada na clínica e na imunologia, levando-se em consideração os tipos de lesão da pele, histopatologia cutânea e carga bacteriana (baciloscopia).

A forma tuberculoide-tuberculoide (TT) caracteriza-se clinicamente por lesões cutâneas em placa eritematosa, bordos bem definidos, descamativa, anestésica (exceto na face), poucas lesões assimétricas, anidróicas, sem

pelos, nervo periférico espessado próximo à lesão. A histologia cutânea, configura-se por células epitelioides bem diferenciadas em focos, com ou sem células gigantes tipo Langhans, com halo linfocitário ao redor, formando granulomas que, em geral, se estendem à epiderme, zona clara não visualizada, fibras nervosas, muitas vezes, visualizadas nos granulomas com diminuição da inervação. A baciloscopia é negativa ou com raríssimos bacilos e a reação de Mitsuda é fortemente positiva³⁵.

A forma "borderline" tuberculoide ou dimorfo-tuberculoide (BT) apresenta clinicamente lesões cutâneas em máculas ou placas bem delimitadas semelhantes às da tuberculoide, em menor tamanho e maior número, com lesões satélites ao redor, em geral, mais de um nervo espessado. Na histologia cutânea, a presença de zona subepidérmica clara faz o difícil diferencial com a TT, a presença de focos de células epitelioides com halo linfocitário ou a presença de células gigantes tipo Langhans faz o diferencial com o BB, as fibras nervosas podem ser visualizadas nos granulomas fortemente infiltradas. A baciloscopia se traduz por 0 a 2+ no granuloma e 1 a 3+ no nervo, e a reação de Mitsuda é positiva³⁵.

A forma "borderline borderline" ou dimorfo-dimorfo (BB), na clínica, caracteriza-se por lesões cutâneas intermediárias em número e tamanho entre TT e LL, moderada anestesia, placas com bordas externas de limites imprecisos e centro com halo hipocrômico bem definido, algumas lesões satélites pequenas podem estar presentes. Na histologia cutânea, as células epitelioides estão dispersas nos granulomas, bem desenvolvidas, mas menores que as do TT, as células gigantes tipo Langhans são ausentes, os linfócitos são raros e dispersos, as fibras nervosas são, em geral, bem visualizadas e mostram moderada proliferação de células de Schwann. A baciloscopia apresenta 3 a 4+ e a reação de Mitsuda é negativa ou fracamente positiva³⁵.

A forma "borderline" lepromatoso ou dimorfo-virchoviano (BL), na clínica, apresenta múltiplas lesões cutâneas de diferentes tamanhos e formas, máculas, pápulas, nódulos e placas, algumas com depressão central, podendo ter áreas anestésicas, os nervos são espessados em geral nas áreas

das primeiras lesões. Na histologia cutânea, encontra-se histiócitos com tendência à vacuolização, áreas de densa infiltração linfocitária perineural ou tomando extensa área do granuloma, fibras nervosas pouco alteradas. A baciloscopia é 5+ e a reação de Mitsuda é negativa³⁵.

A forma lepromatosa ou virchoviana (LL), na clínica, apresenta lesões cutâneas iniciais em máculas ou pápulas múltiplas, bilaterais, simétricas, eritematosas, sem espessamento de nervo, anestesia ou anidrose e, às vezes, hipoalgesia da pele. As lesões iniciais vão se tornando infiltradas e surgem novas lesões, infiltração difusa da pele e comprometimento de outros órgãos, em especial, olhos, testículos, articulações. Na histologia cutânea, visualiza-se granulomas de células histiocitárias com diferentes graus de alteração lipídica que formam as células espumosas, as células com pequenos vacúolos e as células com grandes alterações espumosas só são encontradas na forma LL. Os linfócitos são geralmente escassos e esparsos. Os nervos podem ter alguma alteração estrutural. A baciloscopia é 5+ e a reação de Mitsuda é negativa³⁵.

A forma Indeterminada (I), na clínica, apresenta poucas manchas cutâneas em geral hipocrômicas com leves alterações de sensibilidade. Na histologia cutânea, dermatite crônica inspecífica, infiltrado linfo-histiocitário perianexial, a presença de fibras nervosas ou bainha perineural com aumento da celularidade. A baciloscopia é ausente ou raríssimos bacilos e a reação de Mitsuda pode ser positiva ou negativa³⁵.

A classificação operacional da hanseníase, criada, em 1982, pelo Comitê da Organização Mundial da Saúde (OMS), visou ao tratamento com poliquimioterapia baseado no número de lesões cutâneas de acordo com os seguintes critérios:

Paucibacilar (PB) – casos com até 5 lesões de pele;

Multibacilar (MB) – casos com mais de 5 lesões de pele.

O **Quadro 1** esclarece a correlação entre as classificações de Madri (1953), de Ridley & Jopling (1966) e da OMS (1982).

Quadro 1 - Correlação entre as classificações de Madri (1953), de Ridley & Jopling (1966) e da OMS (1982) adotadas para hanseníase.

Madri	Indeterminada (I)	Tuberculoide (T)	Borderline (B)	Virchoviana (V)
Ridley & Jopling		TT	BT* BB BL	LL
OMS	Paucibacilares	Paucibacilares	Multibacilares	Multibacilares

Fonte: Souza, CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. Medicina, Ribeirão Preto, 30:325-34, 1997.

Legenda: TT: Tuberculoide-tuberculoide; BT*: Borderline-tuberculoide, embora apresente características da forma paucibacilar, operacionalmente, tem sido classificada como multibacilar; BB: Borderline-borderline; BL: Borderline-lepromatoso e LL: Lepromatoso-lepromatoso.

A distribuição anatômica e os primeiros sintomas da neuropatia podem variar de acordo com a forma de hanseníase, sendo mais insidiosa e difusa na forma lepromatosa, e mais aguda e localizada na tuberculoide e de padrões sobrepostos nas formas dimorfas. Na fase indeterminada da doença, terminações nervosas cutâneas são, preferencialmente, afetadas e a lesão de tronco nervoso ainda não se desenvolveu, resultando em padrões localizados de lesão nervosa que afeta os ramos terminais na pele³⁶⁻⁴⁰.

Os nervos periféricos podem ser afetados em seus ramos cutâneos, na distribuição de uma mononeuropatia ou em múltiplos troncos nervosos (mononeuropatia múltipla/mononeuropatia multiplex). Um padrão de acometimento difuso causado pela presença espacial extensa de uma mononeuropatia múltipla também é reconhecido, resultando em um padrão de envolvimento nervoso similar a uma polineuropatia, em que há comprometimento comprimento-dependente, pior distal que proximal (padrão bota e luva)²⁴. Esta apresentação mais confluyente é mais frequente na forma lepromatosa (Figura 1)³⁶⁻⁴⁰.

Figura 1 - Distribuição anatômica dos principais tipos de neuropatias periféricas.

A: micromononeuropatia, forma indeterminada (manchas na pele); B: mononeuropatia, forma tuberculoide; C: mononeuropatia múltipla, formas borderline lepromatosa, borderline tuberculoide, borderline borderline e lepromatosa inicial; D: polineuropatia, forma lepromatosa.

A neuropatia hansênica é uma condição crônica na qual surtos agudos e subagudos ocorrem durante sua evolução insidiosa. Sua evolução depende principalmente de três fatores:

1. A resposta imune individual à infecção que determina os tipos de reação imunológica que provoca neurite, isto é, reação tipo 1, presente na BB, BT e TT; e reação tipo 2, presente na LL e BL;
2. A dimensão espacial da infecção, que é relacionada ao número e à distribuição de nervos periféricos afetados;

3. A dimensão temporal da doença, que é relacionada à progressão da doença no tempo (lenta e crônica ou surtos agudos).

Síndromes clássicas neurológicas são descritas na hanseníase a depender da interação destes fatores previamente enumerados e são classificadas como: neurite associada ou não às reações³⁸, síndromes compressivas⁴¹, neurite silenciosa^{42,43}, e mononeuropatia. Estas apresentações clínicas podem ou não vir acompanhadas de dor neuropática^{44,45}. Dor nociceptiva também pode estar presente em situações de lesão aguda de nervo, com envolvimento do *vasa-nervorum*, mas este tipo de síndrome dolorosa parece diminuir de intensidade com o tempo conforme a lesão neural progride e torna-se crônica⁴⁶.

Outra apresentação clínica descrita na literatura caracteriza-se pela presença de déficit neurológico ou neuropatia e espessamento do nervo (com ou sem alteração de sensibilidade) na ausência de lesões cutâneas, conhecida como forma neurítica pura ou neural pura. Um estudo brasileiro de pacientes com hanseníase neural pura mostrou granuloma epitelióide em 14% dos casos na biópsia de nervo e bacilos ácido resistentes em apenas 16%. Reação em cadeia da polimerase para *M. leprae* foi positiva em 47% das biópsias de nervo e pode ser útil como ferramenta diagnóstica em populações endêmicas⁴⁷.

Outra descrição é a de neuropatia com perda de sensibilidade térmica, sugere-se que, em hanseníase lepromatosa avançada, a destruição das terminações nervosas cutâneas ocorra precocemente nas áreas de temperaturas mais baixas na pele, levando a um padrão de perda de sensibilidade único para a doença³⁶, em que estruturas da pele com maior temperatura (couro cabeludo, face interna das coxas) tenham menor acometimento clínico comparado a áreas mais externas dos membros e face (parte lateral das coxas, eminência malar).

Na forma tuberculoide da hanseníase, os nervos cutâneos e subcutâneos podem estar acometidos ou completamente destruídos. A lesão do nervo parece ser inerente à resposta imune do doente ao bacilo

(exuberante infiltrado linfocítico) e não está relacionada a proliferação do bacilo. Pode ocorrer fibrose do epineuro e substituição do endoneuro por granuloma epitelióide. Um tronco nervoso pode ser afetado gerando déficit sensitivo motor. Os nervos mais afetados são ulnar, mediano, peroneal e facial. Os nervos estão frequentemente espessados e são afetados de modo limitado, sendo a mononeuropatia consequência da síndrome compressiva neural por um granuloma a clínica mais frequente. A resposta intensa ao bacilo pode ocasionar necrose com a formação de abscessos nervosos “frios”. Dor intensa pode ser resultado disso e pode necessitar drenagem cirúrgica⁴⁸.

Já no polo lepromatoso da doença, os nervos palpados espessados podem estar funcionalmente intactos, assintomática invasão do bacilo à célula de Schwann com posterior degeneração espumosa. Desmielinização e destruição do eixo cilíndrico são predominantes e, após, ocorre degeneração Walleriana. Os nervos infiltrados eventualmente perdem a função e a disfunção aparece primeiro onde os bacilos estão se reproduzindo mais ativamente, mais nas regiões de temperatura menor. Apesar da grande quantidade de bacilos, há pouca resposta inflamatória, após, ocorre fibrose nervosa e hialinização. A disseminação hematogênica gera neuropatias simétricas⁴⁸.

Na forma borderline ou dimorfa, ocorre a formação de pequenos granulomas e regiões granulomatosas podem se justapor a células de Schwann de aparência normal, porém com muitos bacilos. Esta combinação de bacilos como no polo lepromatoso e reação tecidual como na tuberculoide gera muito dano neural na forma dimorfa⁴⁸.

A reação tipo 1 (reação reversa) ou hipersensibilidade tardia ocorre nas formas tuberculoide e borderline por aumento da resposta celular. Pode gerar neurite e acarretar déficit neurológico permanente.

Já a reação tipo 2 (eritema nodoso) ocorre nas formas lepromatosa e borderline por aumento da resposta humoral. Pode ocorrer lesão aguda dolorosa de nervo periférico. A fisiopatologia principal é vasculite de pequenas e médias artérias. Em áreas de maior densidade de bacilos, um segmento do

nervo pode se tornar intensamente doloroso e espesso, e uma paralisia total pode aparecer em horas, o tratamento deve ser imediato⁴⁹.

As neurites e inflamação do nervo podem ocorrer também na ausência das reações imunológicas.

Deformidade pela neuropatia ocorre nem tanto pelas paralisias, mas pelas extensas áreas de perda de sensibilidade suscetíveis a traumas recorrentes.

O sintoma neurológico inicial mais comum é a perda de sensibilidade, parestesias nem sempre precedem a perda de sensibilidade, alguns doentes relatam sensação de prurido e queimação.

Dor nos locais em que os nervos estão acometidos, principalmente edemaciados ou com aumento de volume, pode ocorrer se o nervo sofrer compressão ou estiramento. A dor nestes segmentos dos nervos permanece frequentemente localizada na área afetada⁴⁹.

3.3 Neuropatia das fibras finas na hanseníase

Existem poucos dados sobre a ocorrência de sensações anormais como disestesias, parestesias ou alodínea nos doentes com hanseníase. Em um estudo, feito por Hietaharju *et al.*⁴⁴, quatro doentes relataram sensação de formigamento, que era considerada desagradável e dolorosa, ou seja, disestésica. Disestesia seguida de distribuição em bota e luva ocorreu em dois doentes, acometimento do nervo cutâneo femoral em um doente e localização nos dois membros inferiores abaixo da coxa em um doente. Alodínea, dor devido a estímulo que, normalmente, não provoca dor, foi relatada em dois doentes. Em ambos, espessamento dos nervos (cutâneo femoral, peroneal comum e tibial posterior) sem abscesso foi encontrado no exame clínico⁴⁴.

Em estágios iniciais da doença, a sensibilidade para dor e temperatura estão evidentemente diminuídas, seguido tardiamente pela perda da sensibilidade ao tato e à pressão⁴⁸. O estudo de Lund *et al.*⁵⁰, em Hyderabad, na Índia, investigou 17 doentes hansênicos após tratamento antimicrobiano

com avaliação clínica, teste quantitativo de sensibilidade, contagem de fibras intraepidérmicas e biópsia de nervo sural. Destes, 13 apresentavam neuropatia em bota e luva, as biópsias de nervo demonstraram inflamação intraneural. A densidade de fibras intraepidérmicas em 16 doentes teve redução significativa comparada aos controles. Seis doentes tiveram densidade zero de fibras⁵⁰.

Truman *et al.*⁵¹ demonstraram que armadillos podem ser modelos animais de hanseníase muito úteis, por serem hospedeiros naturais do bacilo e desenvolverem envolvimento neurológico quando infectados. Ebenezer *et al.*⁵² mostraram que a quantificação das fibras intraepidérmicas no armadillo comparando orelha, abdômen e membro inferior distal de armadillos naive apresentam inervação comprimento dependente na pele semelhante a humanos. Os animais infectados têm média de densidade de fibras intraepidérmicas menor comparadas a animais naive, sugerindo neuropatia de fibras finas precoce no modelo animal.

Facer *et al.*⁵³, em 1998, realizaram um estudo que mostrou, em 28 doentes, diminuição da densidade de fibras intraepidérmicas em pele normal contralateral à pele com lesões de hanseníase. A perda da nocicepção e hipohidrose na pele dos hansenícos pode ser atribuída à invasão precoce da micobactéria às células de Schwann relacionadas a fibras nervosas não mielinizadas.

3.4 Dor na hanseníase

Fenômenos sensoriais negativos, como anestesia e hipoestesia dominaram a caracterização clínica da hanseníase por muito tempo. Sinais e sintomas positivos, como a dor, foram negligenciados e pouco relatados até recentemente⁵⁴. Como em outras doenças, diferentes síndromes dolorosas podem estar presentes na hanseníase⁵⁵. Síndromes dolorosas são numerosas e podem ser agrupadas em três abrangentes tipos de dor.

3.4.1 Síndromes dolorosas na hanseníase

Dor nociceptiva é causada por estímulo excessivo nos receptores de dor, isto é, nociceptores presentes nas terminações livres de fibras nervosas de pequeno calibre, frequentemente relacionada à inflamação, levando a um estado contínuo ou exagerado de hiperexcitabilidade dos sistemas fisiológicos da dor⁵⁶.

Dor neuropática gerada por lesão ou doença que afeta o sistema somatossensitivo. Lesões do sistema somatossensitivo são, usualmente, associadas a fenômenos negativos, como perda do tato (hipoestesia mecânica), diminuição da dor ao agulhamento (hipoalgesia mecânica) ou perda da percepção térmica ao frio ou quente (hipoestesia térmica ao frio/quente). Porém, em alguns doentes com lesão no somatossensitivo, déficits sensitivos são associados com fenômenos positivos como dor espontânea contínua e dor paroxística. Fenômenos positivos de sensação anormal como formigamento, pontada e compressão são, frequentemente, relatados. Sinais positivos podem ocorrer na área dolorosa e incluem dor após estímulo não doloroso (alodínea), dor exagerada após estímulo doloroso padrão (hiperalgesia) e dor com aumento anormal gerado por estímulo mecânico doloroso repetitivo, isto é, com uma agulha (hiperpatia). Diferentes combinações de sinais positivos e negativos podem ocorrer em cada doente baseado em diferentes mecanismos responsáveis pela ocorrência da dor neuropática⁵⁶.

Síndromes dolorosas disfuncionais correspondem a um grupo não tão bem caracterizado em que a dor crônica não pode ser explicada por lesão musculoesquelética ou neurológica evidente. Nestes doentes, exame físico clínico, neurofisiologia, exames laboratoriais convencionais e neuroimagem, isto é, teste de condução nervosa e ressonância magnética, frequentemente, não mostram lesões relevantes. Porém, exames mais sofisticados, como neuroimagem funcional e medida de excitabilidade cortical, demonstraram

disfunção no processamento da dor no cérebro destes doentes, sugerindo que a função (modulação da dor) sofre mais alteração do que a anatomia (lesão cerebral ou nervosa) no grupo de doentes com dor crônica⁵⁶.

3.4.2 Dor neuropática na hanseníase

Em 1950, Brotto W.⁵⁷ relatou o tratamento das neuralgias cubitais e ciáticas em hansenianos pelo sulfato de amônio associado à lidocaína após o uso de analgésicos habituais se demonstrarem ineficazes, ou seja, para alívio da dor relacionada a neuropatias segmentares rebeldes. Este estudo de casos demonstra a preocupação já naquela época de tratamento de dor de difícil tratamento.

Dados de consumo de analgésicos para dor neuropática podem elucidar o quanto este problema era importante também em épocas remotas, pois são os primeiros relatados na literatura⁴⁵. Um estudo na Malásia com 235 doentes hanseníacos, dor por neurite era a principal razão de consumo de analgésicos. Em 19,5% dos doentes, a média era maior de 2kg de analgésicos consumidos. A duração deste consumo variou entre 2 a 20 anos⁵⁸.

Dor aguda em nervo único ou múltiplos pode ser a característica de apresentação da hanseníase. Dor é um sintoma comum nas reações e neurites, devido à compressão do nervo inflamado edematoso em regiões de túneis fibro-ósseos^{38,59,60}, neurite dos nervos cutâneos também pode ser dolorosa⁶¹. Abscessos em nervo periférico podem ocorrer nas várias formas da doença e em troncos nervosos ou nervos cutâneos⁶². Também são associados à dor intensa aguda. A dor aguda na hanseníase é, usualmente, reversível, ou seja, pode ser aliviada com corticoides, anti-inflamatórios, imobilização ou intervenção cirúrgica. Como a dor nestes casos não é irreversível, o termo dor neurogênica é apropriado. Quando a dor se transforma de neurogênica a neuropática, torna-se crônica e irreversível. O valor biológico da dor é perdido; não há a informação de dano tecidual vigente. A dor crônica na hanseníase, apesar de ser reconhecida pelos especialistas

em hanseníase, muitas vezes, foi negligenciada na literatura médica. Hietaharju *et al.*⁴⁴ relataram dor neuropática crônica moderada a intensa em 16 doentes multibacilares tratados para hanseníase. Em 10 doentes, a dor apresentava distribuição em bota e luva e, em dois doentes, a dor seguia o trajeto de um nervo específico. A qualidade da dor era em queimação em nove, mordida em três, picada em três, cortante em dois e com choques elétricos em dois doentes. A ocorrência da dor era contínua em 50% dos doentes.

Dor neuropática na hanseníase foi descrita, no Brasil, pelo Dr. Patrick Stump⁵⁴ em um estudo realizado com 358 doentes avaliados no posto de saúde e no Instituto Lauro de Souza Lima, de Bauru, no período de outubro 2001 a março 2002, apresentou uma considerável prevalência de dor neuropática nesta população, 56,1% apresentavam dor neuropática. Demonstrou-se que 148 doentes (73,6%) tiveram dores no passado e 53 (26,4%) no dia da consulta. Apresentaram dores por mais de seis meses 141 doentes (70,1%). Os nervos mais comprometidos foram o ulnar (59,2%) seguido pelos nervos tibial (30,3%), fibular (18%), mediano (4,5%), radial (2,0%) e trigêmeo (1,5%). A distribuição foi em bota (24,9%) e luva (22,4%) dos casos. A somatória dos percentuais ultrapassa os 100%, pois, na hanseníase, é frequente o comprometimento dos troncos nervosos de forma assimétrica. Dos 53 doentes com dor neuropática, 41% referiam intensidade forte acima de sete numa escala de 0 a 10⁵⁴. Este é um dos maiores estudos de corte transversal publicado. A maioria dos doentes reportou que a intensidade da dor neuropática era grave e de intensidade alta o suficiente para interferir nas atividades de vida diária como dormir⁵⁴. Doentes com hanseníase podem apresentar diversas síndromes dolorosas.

Um estudo conduzido na Etiópia mostrou uma prevalência geral da dor no Hansen de 60% (48 doentes), dor nociceptiva pura foi encontrada em 34 doentes (43%) e dor neuropática pura em 9 doentes (11%), dor mista ocorreu em 5 doentes (6%)⁶³. Um estudo realizado na China para determinar a prevalência e as características da dor neuropática em indivíduos afetados pela hanseníase mostrou que, de um total de 275 pessoas investigadas por

meio de um questionário, 126 (45,8%) apresentavam sintomas sugestivos de dor neuropática⁶⁴. Um estudo na Índia mostrou 21,8% dos doentes com Hansen tinham dor com características neuropáticas⁶⁵.

Entretanto, a maioria dos estudos focou na prevalência e nas características da dor neuropática somente. Isto, provavelmente, deve-se ao fato de que a neuropatia periférica está expressivamente presente nestes doentes. A prevalência da dor neuropática na hanseníase ainda é pouco documentada e, provavelmente, subestimada. No estudo da Etiópia, dor neuropática foi encontrada numa coorte de doentes que haviam completado a terapia com antibioticoterapia recentemente⁶³.

3.4.3 Dor e qualidade de vida na hanseníase no Brasil

A Organização Mundial da Saúde (OMS) conceitua a qualidade de vida como a percepção do indivíduo em seu contexto cultural, sua posição de vida e seus valores. Podem-se evidenciar seus objetivos, suas expectativas e seus padrões, incluindo vários aspectos da vida cotidiana como: saúde física, saúde psicológica, nível de independência, relações sociais e meio ambiente⁶⁶. Em 2004, um estudo robusto chamou a atenção para a dor neuropática como um problema prevalente no Brasil e ausência de programas de controle após alta da terapia antimicrobiana. A maioria dos doentes reportou que a intensidade da dor neuropática era grave e de intensidade alta o suficiente para interferir nas atividades de vida diária ou dormir⁵⁴. Outro estudo no Rio de Janeiro avaliou o impacto na qualidade de vida gerado pela dor após a alta do tratamento poliquimioterápico. Revelou que a dor neuropática apresentou piora nos domínios físico e meio ambiente. A intensidade da dor teve influência negativa no domínio psicológico e de oportunidades de lazer⁶⁷. A morbidade psicológica foi detectada em 41% dos doentes hansenícos na Índia em associação à dor neuropática⁶⁵. Doentes com hanseníase e dor neuropática obtiveram pontuação menor no questionário de qualidade de vida em comparação aos sem dor⁶⁸. Identificar

a dor como sintoma que leva à piora expressiva da qualidade de vida destes doentes com investigação de mecanismos dolorosos se faz de suma importância neste grupo de doentes pela alta prevalência da dor nesta população. Este agravo representa problema de saúde pública, particularmente por sua transcendência enquanto moléstia com alto potencial incapacitante.

3.4.4 Mecanismos da dor neuropática na hanseníase

Como ocorre na dor neuropática de outras etiologias, ainda permanecem desconhecidas as causas para aqueles doentes que apresentam neuropatia e desenvolvem dor neuropática já que outros doentes com neuropatia não evoluem com dor. A resposta não parece estar relacionada com fatores gerais como gravidade e duração da doença. Existe escassa evidência na literatura sobre este tema. Um estudo propôs que a presença ativa de vasculite pela persistência do *M. Leprae* seria responsável pela gênese da dor. Outro estudo avaliou nervos periféricos de doentes tratados por biópsia de nervo sural e propôs que a vigência de inflamação local persistente pode gerar atividade ectópica e hiperexcitabilidade do nervo periférico, e levar à neuropatia de fibras finas. Também, citocinas pró e anti-inflamatórias podem ficar desreguladas nos doentes com hanseníase (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ e IL-10), e isso pode ter um papel no desenvolvimento da dor neuropática nos nervos comprometidos. Estes dados apontam para uma possível presença contínua da atividade inflamatória como aspecto-chave para a sensibilização periférica levando à dor crônica.

Hietaharju *et al.*⁴⁴ encontraram que as alterações típicas da sensibilidade foram a percepção do estímulo tátil e dor ao estímulo mecânico e térmico, indicando lesões em fibras A-beta, A-delta e C. Os casos de perda de sensibilidade associada à dor sugerem desaferentação periférica, ou seja, dor devido à perda da aferência da sensibilidade ao SNC, como ocorre com diferentes tipos de lesão de nervos periféricos. Entretanto, na maioria dos

doentes com dor, a sensibilidade estava preservada, sugerindo outro mecanismo patofisiológico. Diferentes mecanismos fisiopatológicos causais de dor neuropática persistente podem estar envolvidos na hanseníase. Em primeiro lugar, estes doentes podem apresentar neuropatia de fibras finas ou patologia de fibras finas. Em estágios iniciais da doença, a sensibilidade para dor e temperatura está evidentemente diminuída, seguida, tardiamente, pela perda da sensibilidade ao tato e à pressão³⁸. A expressão clínica em cadeia sugere envolvimento precoce das fibras finas pela invasão da micobactéria. Dor e disestesia são os sintomas mais comuns na neuropatia de fibras finas idiopática e adquirida⁶⁹. Nestes doentes, análise morfológica dos nervos cutâneos por imuno-histoquímica demonstrou ausência ou marcada redução das fibras intraepidérmicas⁷⁰. Número reduzido de fibras intraepidérmicas também foi visto em outras condições que apresentam neuropatia seletiva de fibras finas como parte de um processo que também envolve fibras grossas. São exemplos a neuropatia diabética⁷¹, doença de Fabry⁷², lúpus eritematosos sistêmico⁷³ e infecção pelo HIV⁷⁴. Outras possíveis explicações para a ocorrência de dor neuropática na hanseníase incluem o impacto dos episódios prévios de reações, neurites e inflamação, que podem levar à fibrose do nervo e a seu risco de compressão⁴². Alguns doentes podem apresentar neurite crônica contínua com manifestação clínica de dor. O correlato histológico do nervo periféricos nestes doentes não foi descrito. Lockwood *et al.*⁷⁵ mostraram que a proteína do *M. leprae* e antígenos lipídeos estão presentes na pele e no nervo, simultaneamente, à reação reversa aguda. Persistência do antígeno pode ser uma causa da neurite crônica tardia. Inflamação ao longo dos troncos nervosos foi demonstrado que produz atividade ectópica dos nervos e, assim, condições inflamatórias passadas ou presentes representam uma fonte de sensibilização central, que pode se manifestar como dor neuropática crônica⁷⁶. Uma neuropatia vasculítica tardia, provavelmente precipitada pelo antígeno persistente da micobactéria, é uma rara complicação da hanseníase⁷⁷. Neuropatias vasculíticas como do HIV e neuropatias relacionadas à doença reumatoide são conhecidas por serem dolorosas.

Na fase aguda, a dor pode ser combinação de nocicepção e dor neurogênica. Doentes com causas irreversíveis de dor vão permanecer com dor neuropática crônica e déficit de sensibilidade permanentes. Ainda não se sabe o quão frequente uma lesão de nervo periférico aguda na hanseníase se recupera completamente e o quão frequente a dor neuropática crônica permanece como uma consequência. Os perfis de déficit de sensibilidade no doente com dor neuropática ainda são desconhecidos.

3.5 Citocinas na hanseníase

Na literatura, apresenta-se uma escassez de estudos de citocinas relacionados à temática de dor na hanseníase. Na Tabela 1, levantaram-se os principais estudos de detecção de citocinas e/ou marcadores na pele, no sangue e no nervo detectados em doentes hanseníacos em diversas situações, como nas lesões da pele de doentes tratados, não tratados, novos diagnosticados, doentes em vigência de reação tipo 1 e sem reação, entre outros.

Tabela 1 - Lista e síntese dos estudos sobre as citocinas e os marcadores relacionados descritos em doentes com hanseníase.

Autor, Ano	Amostra	Citocinas/ Marcadores	Resultado	Técnica	Comentários
Arnoldi J ⁷⁸ 1990	Biópsias de pele de 57 doentes com todas as formas de hanseníase	IL-1 beta, TNF-alfa, IFN-gamma, contra antígeno CD 1 medidos na pele	Granulomas de doentes tuberculoídes não tratados mostrou IL-1 beta, TNF alfa, IFN-gamma e CD1 altos e negativos em lepromatosos não tratados. Lepromatosos em tratamento, mostra citocinas positivas.	Imuno-histologia	Aumento da célula de Langerhans na lepromatosa durante tratamento
Flad HD ⁷⁹ 1994	Biópsias de pele de doentes não tratados e tratados com MDT	TNF-alfa, IFN-gamma e IL-1 beta	Tuberculoíde não tratado presença TNF-alfa, IFN-gamma, e IL-1 beta, além de células de Langerhans subepidérmicas. Estas citocinas eram raras ou ausentes em lepromatosos não tratados, mas com tendência a aumentar com o MDT.	Imuno-histoquímica	DNA da micobactéria associado à fenotipagem das células do infiltrado e podem ser critérios efetividade do tratamento.
Diana NJ Lockwood <i>et al.</i> ⁸⁰ 2011	229 biópsias de pele 68 biópsias de nervo	TNF- α , TGF- β e proteína iNOS na pele e nervo	TNF- α foi detectado em 78% das biópsias de pele (181/232), iNOS em 78% e TGF- β in 94%. TGF- β foi alto em todo o espectro	Imuno-histoquímica Detecção anticorpo monoclonal Macrófagos marcados com CD68 e S100 para fibra nervosa	TNF- α foi localizado dentro de macrófagos e células epitelioides no granuloma na epiderme TNF- α , iNOS e TGF- β foram todos associados significativamente à reação tipo 1.
Jadhav R ⁸¹ 2011	303 novos diagnosticados medidos no sangue	Anticorpo PGL-1, LAM (IgG1 e IgG3), ceramida, S100 e TNF α	S-100, PGL IgG e IgM foram menores em BT e altos em LL. LAM IgG1 e LAM IgG3 foram maiores em BL.	ELISA	
Venturini J ⁸² 2011	BT (7) e BL (12) não tratados in vitro e lesões de pele	IFN-gamma, IL-10, TGF-beta1 e TNF-alfa no sangue iNOS, IL-10 e TGF-beta1 na pele	BT produzem maior nível de IFN-gamma do que BL; expressão de iNOS nas lesões de pele também foi maior no BT, TGF-beta1 foi detectado em mais células no BL; expressão de IL-10 foi similar nos dois grupos.	Medida sobrenadante cultura de sangue. Imuno-histoquímica na pele	Correlação negativa entre iNOS e TGF-beta1 na pele. Correlação positiva entre TGF-beta1 na pele e índice de bacilo.
Chaitanya VS <i>et al.</i> ⁸³ 2013	49 recém-diagnosticados não tratados em reação tipo 1 e 51 casos sem reação. Coleta de sangue.	Citocinas pró-inflamatórias: IL-6, IL-7, IP-10, IL-17F, IL-23, TNF- α , IL-1 β , PDGF BB e CRP.	Citocinas no sangue IP-10, IL-17F, IL-IL-6 e TNF- α foram maiores nos doentes em reação tipo 1 comparados aos sem reação.	No sangue Citocinas pró-inflamatórias medidas por ELISA.	

Observa-se, a partir da Tabela 1, que o TNF-alfa é um marcador bastante presente em todas as formas de hanseníase quando em tratamento e está associada à piora de inflamação e reações. Além disso, a citocina TNF-alfa tem sua produção aumentada após danos de neuropatia periférica nas células de Schwann, e é considerada um mediador de hiperalgesia.

3.6 Avaliação morfológica e quantitativa das fibras nervosas intraepidérmicas nas neuropatias das fibras finas

A biópsia de pele é uma ferramenta diagnóstica valiosa para o diagnóstico da neuropatia de fibras finas por meio da quantificação das fibras intraepidérmicas (IENFD). Apresenta a vantagem de ser um procedimento minimamente invasivo com potencial de avaliações longitudinais das fibras sensitivas (nociceptivas e térmicas) e autonômicas. As fibras amielínicas são quantificadas objetivamente com alta sensibilidade por este método. Recentemente, os avanços da técnica permitem expandir sua utilização exploratória das fibras mielinizadas grossas, mecanorreceptores, quantificação de fibras dérmicas e densidade de inervação de estruturas autonômicas.

Após a descoberta e a disponibilidade do produto gênico antiproteico (PGP) 9.5 contra uma proteína citoplasmática, a hidroxilase da família ubiquitina componente dos axônios e marcador pan-axonal^{84,85}, obteve-se evidência da presença de fibras nervosas amielínicas na epiderme, tornando-a uma ferramenta fácil de usar para a detecção qualitativa e quantitativa de fibras cutâneas e suas densidades por neurologistas⁸⁶.

As descrições iniciais de terminações das fibras nervosas sensitivas na pele foram realizadas por Kölliker em 1852⁸⁷, e por Wagner e Meissner, também em 1852⁸⁸, suas hipóteses conflitantes levantaram um debate que continuou por várias décadas. A ideia de que as fibras nervosas na pele terminavam em um laço contínuo como capilares nas papilas dérmicas se chocaram com a ideia de que as fibras nervosas terminavam em terminações livres ramificadas como nervos musculares dentro da pele, como Paul

Langerhans descreveu em 1868⁸⁹. Na mesma época, Merkel propôs que os nervos sensitivos entram no corpo celular vesicular, considerado uma modificação da célula de Schwann com uma função de transdução do sinal sensitivo, e uma fusão com o citoplasma para constituir a unidade mais simples do órgão do tato⁹⁰. A hipótese da terminação intracelular das fibras nervosas sensitivas foi compartilhada por vários autores, enquanto Ranvier concluiu que as fibras sensitivas ramificavam e terminavam em discos terminais localizados entre e não dentro das células epidérmicas⁹¹.

As técnicas histológicas, desde os primeiros cortes não corados até os métodos com azul de metileno, prata e impregnação de ouro, refinadas e personalizadas por cientistas como Smirnov, Ruffini, Lambertini, Retzius e muitos outros, revelaram sua insensibilidade relativa aos olhos da imuno-histoquímica moderna⁹². Contudo, em 1954, Weddell e colegas forneceram evidência indubitável sobre a extensa inervação da epiderme humana, concluindo que as terminações livres finas de origem das fibras dérmicas não foram reconhecidas por estarem sem coloração e muito suscetíveis a dano, assim, facilmente destruídas pelos procedimentos histológicos⁹³. Esta afirmação que ainda pode ser compartilhada foi confirmada, definitivamente, há cerca de vinte anos⁹⁴, quando a técnica da biópsia de pele com análise morfométrica e das fibras intraepidérmicas foi incluída no uso como ferramenta pelos neurologistas. Estudos sobre a natureza dos nervos da pele, sua relação com as células residentes e o sistema imunológico, as mudanças das células de Schwann dérmicas durante a degeneração e regeneração foram tratadas nos trabalhos e nas pesquisas da metade de 1990, dentre eles, o grupo de Jack Griffin na Universidade de Johns Hopkins⁹⁵.

A biópsia de pele detecta as fibras finas, um grupo de fibras indetectável por meio de estudos de condução de nervo e por biópsia de nervo sural⁹⁶.

O fragmento da biópsia de pele apresenta, tipicamente, entre 2 a 5 mm de diâmetro e extensão, e profundidade de, aproximadamente, 4mm, local de fibras mielinizadas grossas e estruturas autonômicas. A pele glabra, não pilosa, contém uma população densa de mecanorreceptores e fibras aferentes grossas mielinizadas que podem revelar alterações patológicas adicionais nas

células de Schwann mielinizadas, e arquitetura nodal e internodal⁹⁷. As principais limitações da técnica são a ausência de valores normativos em algumas localizações do corpo, não identificar a etiologia da neuropatia de fibras finas e não excluir disfunção só de fibra C.

3.7 Limites do conhecimento atual acerca da dor neuropática em doentes com hanseníase

Baseado no acima exposto, foi realizada a comparação de áreas com ou sem dor neuropática associadas a neuropatia na hanseníase. Poucos estudos prévios utilizaram instrumentos validados para investigação da dor neuropática e neuropatia na hanseníase, existe pouca informação sobre o perfil exteroceptivo destes doentes em áreas controladas e escassos estudos sobre a neuropatologia cutânea (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparação das avaliações realizadas e o presente estudo.

	Dor	Perfil sintomas	Mecanismos da dor	Exame Neurológico	TQS	Neuropatologia cutânea
E. Lasry-Levy <i>et al.</i> , 2011 Índia ⁶⁴	X					
O.M.O Harour <i>et al.</i> , 2012 Etiópia ⁶²	X					
Chen S <i>et al.</i> , 2012 China ⁶³	X					
Raicher <i>et al.</i> , 2013 Brasil ⁹⁸	X					
Rodrigues Jr IA <i>et al.</i> , 2012 Minas Gerais ⁹⁹					X	X
Presente Estudo	X	X	X	X	X	X

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

No presente estudo observacional e transversal, 114 doentes foram rastreados para a participação neste estudo a partir da população de doentes do Ambulatório de Hanseníase da Divisão de Clínica Dermatológica do HC-FMUSP. 37 doentes com hanseníase e dor crônica (D+) com áreas corpóreas com neuropatia e dor neuropática e áreas contralaterais homólogas com neuropatia sem dor neuropática foram incluídos de acordo com os critérios. Dor neuropática definida foi diagnosticada pelos critérios da IASP. 22 doentes com hanseníase sem dor crônica (D-) com áreas corpóreas com neuropatia e áreas contralaterais homólogas sem neuropatia, área-controle, foram incluídos de acordo com os critérios. Todos os doentes foram avaliados de forma prospectiva no período de maio de 2013 a abril de 2014.

Os doentes D+ tiveram seu tamanho da amostra calculado pelo software G*Power3.1^{®100} utilizando-se o tamanho de efeito $d=0,67^{101}$ valor obtido para a variável mais importante do estudo, densidade das fibras intraepidérmicas, calculado através de estudos prévios na literatura¹⁰¹ e resultou na necessidade de uma amostra total de trinta e três indivíduos com o teste de Wilcoxon pareado, alfa de 0,05 e poder de 0,95. Optou-se por incluir trinta e sete doentes para prevenção de possíveis perdas. Os doentes D- foram compostos por vinte e dois doentes pareados para idade e gênero.

Os doentes D+ compõem-se de 23 mulheres (62,2%) e 14 homens (37,8%), com média de idade de $48 \pm 13,6$. Os doentes D- compõem-se 9 mulheres (40,9%) e 13 homens (59,1%), com média de idade de $49,9 \pm 16,3$.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número do Parecer 217.288 (Apêndice A). Todos os participantes do estudo foram esclarecidos previamente sobre a

pesquisa com a explicação oral e escrita do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B) e autorizaram, por escrito, o documento para participação neste estudo.

4.1.1 Critérios de inclusão para doentes com dor crônica com área com neuropatia e dor neuropática e área com neuropatia sem dor neuropática

- Diagnóstico de hanseníase clínico e/ou dermatoneurológico e/ou epidemiológico com pelo menos um dos sinais: lesão(ões) ou área(s) de pele, com alteração de sensibilidade térmica, dolorosa ou tátil; acometimento neural: com ou sem espessamento, com ou sem alterações sensitivas, motoras ou autonômicas; baciloscopia positiva; biópsia com histopatologia cutânea sugestiva.
- Qualquer forma de hanseníase com diagnóstico firmado acima;
- Término do tratamento poliquimioterápico;
- Avaliação da sensibilidade térmica corpórea com o rolo térmico: presença de neuropatia bilateral comparada à área do dorso (considerada a mais preservada na hanseníase);
- Presença de dor neuropática definida unilateral.

4.1.2 Critérios de inclusão para doentes sem dor crônica com área com neuropatia e área sem neuropatia, área-controle

- Diagnóstico de hanseníase clínico e/ou dermatoneurológico e/ou epidemiológico com pelo menos um dos sinais: lesão(ões) ou área(s) de pele, com alteração de sensibilidade térmica, dolorosa ou tátil; acometimento neural: com ou sem espessamento, com ou sem alterações sensitivas, motoras ou autonômicas; baciloscopia positiva; biópsia com histopatologia cutânea sugestiva.
- Qualquer forma de hanseníase com diagnóstico firmado acima;
- Término do tratamento poliquimioterápico;

- Avaliação da sensibilidade térmica corpórea com rolo térmico: presença de neuropatia unilateral comparada à área do dorso (considerada a mais preservada na hanseníase).

4.1.3 Critérios de exclusão para todos os doentes

- Não compreender termo de consentimento, dificuldade cognitiva para responder questionário, dificuldade de apertar botão do TQS;
- Diagnóstico de comorbidade que apresente neuropatia periférica ou quadro cognitivo pela anamnese;
- Vigência de reação tipo 1 ou tipo 2 por critérios clínicos, sendo estas definidas como:

Tipo 1: piora das lesões da pele preexistentes, mais eritematosas, sensíveis, intumescidas, edematosas, infiltradas, elevadas, máculas se tornam placas, maior definição do limite das lesões, ulceração, novas lesões, febre mal-estar. Perda de função sensitivo-motora nova, espessamento neural novo acompanhado de dor nova, hiperestesia ou acentuação da hipoestesia no território neural acometido novo. Fraqueza das pálpebras ou dificuldade para fechar os olhos. Principalmente em doentes dimorfo-tuberculoide (DT), dimorfo-dimorfo (DD) e dimorfo-virchoviano (DV)⁴⁹.

Tipo 2: aparecimento súbito de pápulas, nódulos e placas nodosas. Presença de lesões dolorosas e tensas ao toque, de coloração rósea a eritemato-violácea, com descamação central ou hemorrágicas, vesicobolhosas, pustulares e ulcerativas, caracterizando quadro de eritema nodoso necrotizante. Lesões preexistentes inalteradas. Distribuição simétrica dissociada de lesões prévias: pápulas, nódulos e placas, dolorosos. Queda no estado geral, prostração, anorexia, febre, insônia, depressão, edema, irite, iridociclite, orquiepididimite, mãos e pés reacionais, glomerulonefrite. Principalmente em doentes DV e virchoviana (VV)⁴⁹.

4.2 Métodos

4.2.1 Desenho e amostra do estudo

Estudo observacional e transversal de uma amostra de doentes do Ambulatório de Hanseníase da Divisão de Clínica Dermatológica do HC-FMUSP. Foram incluídos 37 doentes com hanseníase e dor crônica (D+) com áreas com neuropatia e dor neuropática, e áreas contralaterais homólogas com neuropatia sem dor neuropática. E foram incluídos 22 doentes com hanseníase sem dor crônica (D-) com áreas com neuropatia e áreas contralaterais homólogas sem neuropatia, área-controle. Todos foram submetidos à avaliação clínica, avaliação da sensibilidade térmica corpórea com o rolo térmico, exame neurológico, inventários instrumentalizados, teste quantitativo da sensibilidade e biópsia de pele bilateral na primeira visita, e avaliação cognitiva numa segunda visita.

4.2.2 Avaliação sociodemográfica e clínica

A avaliação sociodemográfica realizada foi sexo, idade, cor da pele pelos critérios do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2010, ocupação e escolaridade pelo EHCPM¹⁰² e escala socioeconômica; foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) da Associação Brasileira de Estudos Populacionais (ABEP) 2011 (Anexo A).

Foram avaliados o diagnóstico da classificação da forma da hanseníase em doentes com diagnóstico confirmado pela biópsia de pele com baciloscopia em conjunto com dermatologista especialista, avaliação clínica da anamnese, sinais e sintomas da hanseníase. Foi obtido o tempo de término da última cartela de tratamento até a presente avaliação.

4.2.3 Rastreio da sensibilidade térmica corpórea com o uso do rolo térmico

Instrumento que serve para um rápido teste de sensibilidade à temperatura para grandes áreas do corpo. É composto por dois rolos manuais, um quente e outro frio; e uma base em que os rolos são deixados para que atinjam temperatura de 40°C e 25°C, respectivamente. Serve para mapear a pele e determinar se a sensibilidade para estas temperaturas está preservada ou alterada, são passados nas regiões em uma velocidade de 2cm/s (Figura 2).

Figura 2 - Rolo térmico utilizado para rastreio da sensibilidade térmica exteroceptiva não dolorosa. Rolo vermelho apresenta temperatura pré-determinada de 40°C e rolo azul temperatura de 25°C (Somedic®, Hörby, Sweden).

4.2.4 Exame neurológico padronizado

O exame neurológico incluiu uma avaliação sistemática dos reflexos miotáticos, sensibilidade superficial e proprioceptiva, dor, trofia e anormalidades vasomotoras¹⁰³.

Reflexos miotáticos, posição do dedo (avaliadas após dez respostas), sensação de vibração (medido pelo diapasão de 128 Hz), sensibilidade tátil e a agulha (avaliadas de acordo com a escala neurológica de incapacidade – NDS) nos membros inferiores (no primeiro dedo, tornozelo, perna e joelho). O exame foi considerado normal (0), diminuído (1) ou ausente (2). A ataxia foi pontuada baseada na pontuação de Nobile-Orazio como: postura normal de olhos fechados (0); alteração discreta da postura com olhos fechados (1); alteração grave da postura com olhos fechados (2); incapacidade de ficar em pé com olhos fechados (3). Disautonomia foi determinada com a presença de alterações de trofismo, vasomotoras ou sudomotoras (Anexo B). A dor foi avaliada como intensidade espontânea em Escala Visual Analógica (EVA) de 100mm¹⁰³.

Envolvimento de fibras nervosas sensitivas mielinizadas foi assumido nas seguintes situações:

- Perda da sensibilidade tátil ou vibratória na pele em qualquer parte dos membros inferiores. (avaliação mecanorreceptores para tato, pressão e vibração na pele associados a fibras A-beta/tipo II);
- Diminuição ou ausência dos reflexos miotáticos (avaliação dos receptores do fuso muscular associados a fibras A-alfa/tipo I);
- Pontuação para ataxia maior que 1 ou alteração grave na detecção da posição do dedo (avaliação dos proprioceptores nas articulações associados a fibras A-alfa/tipo I)¹⁰³.

Envolvimento de fibras nervosas sensitivas pouco mielinizadas ou amielínicas foi assumido nas seguintes situações:

- Alteração da sensibilidade com agulha em qualquer parte do membro inferior (avaliação de mecanorreceptores associados a fibras A-delta/tipo III);
- Presença de alterações de trofismo, vasomotoras ou sudomotoras;
- EVA para dor maior que 40¹⁰³.

As duas últimas variáveis avaliam a transmissão da informação mediada pelas fibras pouco mielinizadas ou amielínicas.

4.2.5 Avaliação instrumentalizada

Utilizaram-se as seguintes escalas e questionários para avaliar dor:

- Inventário Breve de Dor (IBD) - Instrumento de curta duração para aferir a intensidade e a localização da dor, os tratamentos ou medicamentos em uso para alívio e a interferência que a dor surte na vida dos doentes em uma escala de zero a dez¹⁰⁴ (Anexo C);
- Questionário de dor neuropática 4 (DN4) – Ferramenta de rastreio para dor neuropática, consiste em questões para entrevista e teste de sinais clínicos. A pontuação de um ponto é aferida para cada item positivo e zero para cada item negativo. A pontuação total são dez pontos. Um resultado igual a quatro ou maior que quatro pontos sugerem dor neuropática¹⁰⁵ (Anexo D);
- Questionário Breve de Dor McGill - Caracterização da dor pelo uso de 15 descritores agrupados em três grupos: 8 sensitivos, 5 afetivos e 2 avaliativos, com pontuação binária: presente ou ausente¹⁰⁶ (Anexo E);
- Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (ISDN) – Instrumento para detectar diferentes sintomas, dimensões da dor neuropática. São dez descritores pontuados de zero a dez com pontuação final de zero a cem¹⁰⁷ (Anexo F);
- Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (EHAD) - Consiste em 14 itens, sendo 7 para avaliar ansiedade e 7 para depressão. Cada um dos itens é graduado de zero a três, de modo a compor pontuação máxima de 21 pontos para cada uma das escalas¹⁰⁸ (Anexo G).

Incluiu-se para a avaliação cognitiva:

- Escala de Habilidades Cognitivas Pré-Mórbidas (EHCPM) – Instrumento para avaliar habilidades que envolvem o processo cognitivo (leitura, escrita, cálculos, uso de recursos tecnológicos, busca de informações específicas, hábitos de leitura, nível educacional, nível ocupacional), são questões objetivas de pontuação binária, com o total entre zero e trinta, com padrão temporal regressivo para 10 anos¹⁰² (Anexo H);
- AUDIT – questionário sobre uso de álcool¹⁰⁹ (Anexo I);
- Miniexame do Estado Mental (MEEM) – Instrumento para avaliação cognitiva constituído de tarefas que pontuam de zero a trinta^{110,111} (Anexo J).

4.2.6 Exames laboratoriais

Foram solicitados os seguintes exames laboratoriais: Ureia, Creatinina, eletrólitos, TSH, T4 livre, TGO, TGP, gamaGT, albumina, vitamina B12, cálcio, reação sorológica para sífilis, sorologia HIV e hemograma completo.

4.2.7 Avaliação dos limiares de sensibilidade de acordo com o Teste Quantitativo da Sensibilidade (TQS)

Esta avaliação é feita pelo método psicofísico que quantifica os fenômenos positivos e negativos da sensibilidade exteroceptiva transmitida pelas fibras finas ou grossas do sistema nervoso periférico. Possibilita determinar os limiares de detecção das sensibilidades gerais e da dor, e gera estímulos dolorosos que possibilitam diagnosticar a ocorrência de hiperalgesia ou hiperpatia^{112,113}. O aparelho de TQS foi desenvolvido por Fruhstorfer *et al.*¹¹⁴ (1976) e Dyck *et al.*¹¹⁵ (1978), com a finalidade de quantificar os exames das sensibilidades na prática clínica. No início do teste,

a temperatura do estimulador (termodo) é mantida na faixa de adaptação térmica (31°C a 36°C). A percepção do estímulo quente ou frio e de dor aos estímulos quentes ou frios é determinada a partir do aumento ou diminuição da temperatura do termodo. Os receptores cutâneos, ou seja, as terminações nervosas livres que, por sua vez, desencadeiam potenciais de ação nas fibras finas mielinizadas A-delta e/ou amielínicas C, que são transmitidas para os tratos longos da medula espinal¹¹⁶. A representação gráfica das temperaturas basais, dos limiares de detecção ao quente e ao frio, dos limiares de dor ao quente e ao frio, e dos supralimiais ao quente e ao frio seguiram os seguintes valores estabelecidos, respectivamente: 32°C, 34°C (32°C a 34,5°C), 30°C (32°C a 29,5°C), 41°C, 14°C, 41°C (mensurado com a EVA) e 14°C (mensurado com a EVA)¹¹⁷ (Figura 3).

Figura 3 - Representação gráfica da temperatura basal, limiares de detecção aos estímulos térmicos quente e frio, limiares de dor aos estímulos quente e frio, e limiares de tolerância à dor aos estímulos quente e frio dolorosos.

No presente estudo, o exame de TQS foi realizado em todos os doentes bilateralmente nas áreas: [D+(n+d+)], [D+(n+d-)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)]. Os doentes foram posicionados sentados em cadeira confortável em uma sala silenciosa a 22°C durante a avaliação.

Os limiares de detecção mecânica (LDM) e de dor mecânica (LDoM) definidos como a menor pressão que gerou sensação de dor foram mensurados com o uso do monofilamento de von Frey calibrados de 0,008g a 300 g (NC17775, Bioseb®, França) (Figura 4). Os monofilamentos de náilon foram aplicados perpendicularmente à superfície da pele, durante cerca de um segundo até o início da sua deformação, com os doentes de olhos fechados. A avaliação foi iniciada com o filamento de menor graduação. A resposta afirmativa significou percepção do filamento. Quando o filamento utilizado não foi sentido, foi utilizado filamento com graduação imediatamente superior. O resultado da avaliação foi expresso como o do primeiro filamento percebido, o que significou que os demais filamentos (com limiar inferior) não foram percebidos pelo doente. Foram necessárias duas respostas positivas, em três toques, para considerar a percepção válida. Durante o teste, os doentes não tiveram contato visual com a região examinada.

Figura 4 - Monofilamentos de von Frey calibrados de 0,008g a 300 g NC17775, (Bioseb®, França).

Os valores de detecção e limiares de dor térmicos foram mensurados pelo dispositivo VSA-3000/TSA-2001 (Medoc®, Ramat Yshai, Israel) (Figura 5).

Os doentes foram instruídos a pressionar um botão ao perceberem a mudança de temperatura, para a obtenção dos limiares de detecção ao quente (LDQ) e ao frio (LDF). Quando o estímulo gerava o início da dor, registraram-se estes valores como os limiares de dor ao quente (LDoQ) e ao frio (LDoF). Em todos os casos, empregou-se o método dos limites. O resfriamento e o aquecimento foram realizados à variação linear de detecção de 1°C/s a partir da temperatura inicial neutra de 32°C. O termodo de contato (20x35mm) de Peltier em contato com as áreas testadas na temperatura basal de 32°C foi removido suavemente da área de ensaio depois de cada estimulação. As temperaturas não excederam 50°C para os estímulos quentes e 0°C para os frios. Foram computados os valores de três ensaios. Todos os limiares térmicos foram expressos como valores da temperatura absoluta.

Foram também analisados os estímulos supralimiais ao quente (hiperalgesia térmica ao quente), sendo a temperatura aumentada de acordo com taxa linear de 2°C/s a partir de temperatura inicial neutra de 32°C e mantida constante durante 2s para dois valores diferentes de temperatura (46°C e 48°C). A intensidade da dor experimental foi sinalizada em uma escala visual analógica (EVA) e graduada de 0 a 100 mm. Os estímulos infralimiais ao frio (hiperalgesia ao frio) consistiram na diminuição da temperatura a partir de 32°C a 10°C e 5°C com a velocidade de 2°C/s. Foram consideradas as médias das duas pontuações da EVA obtidas durante os estímulos supralimiais ao quente (46°C e 48°C) e os estímulos infralimiais ao frio (10°C e 5°C).

Figura 5 - Fotografia do aparelho VSA- 3000/TSA-2001 (Medoc®, Ramat Yshai, Israel) utilizado para realizar os testes quantitativos de sensibilidade térmica.

4.2.8 Biópsia de pele - avaliação morfológica e quantitativa das fibras nervosas intraepidérmicas, do plexo subepidérmico e das fibras dérmicas mielinizadas

Foi realizada a biópsia de pele em todos os doentes bilateralmente nas áreas corpóreas estudadas: [D+(n+d+)], [D+(n+d-)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)].

A coleta iniciou-se com a orientação do doente sobre o procedimento, descartou-se alergia prévia ao anestésico local. Foi retirado um fragmento sob anestesia local com um punch de 5mm de pele e técnica estéril.

O fragmento foi fixado em paraformaldeído e crioprottegido em sacarose 10% a 4°C de um dia para o outro. Após, foram congelados em 2-metilbutano em nitrogênio líquido e, no dia seguinte, foram realizados cortes de 40µm de espessura em um criostato. A coloração foi realizada após bloqueio com

10%BSA/PBS com anticorpo policlonal de coelho contra PGP9.5 humano (1:800; Ultraclone®, Wellow, UK) como anticorpo primário e após lavagem com PBS com conjugado cabra anti-coelho IgG marcado com CY3 como anticorpo secundário (1:100; Jackson®, PA, USA).

Foi realizada a contagem das fibras intraepidérmicas (IENFD) manualmente na magnificação de 40x em microscópio de fluorescência (Axiophot 2; Zeiss®) em 3 cortes de 40µm (Figura 6), conforme padronizado na literatura pelo “*European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy*”.¹¹⁸

Foi utilizado o *software* Image J®¹¹⁹ para medir o comprimento da epiderme. A média das densidades das fibras intraepidérmicas por milímetro foi calculada (Figura 7).

Dados normativos dos valores de densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em membro inferior distal com método de imunofluorescência indireta foram utilizados para comparação com a amostra em estudo¹²⁰.

Figura 6 - Fibra intraepidérmica (seta) marcada pelo anticorpo primário pan-axonial PGP 9.5 (1:800; Ultraclone®, Wellow, UK) e pelo anticorpo secundário CY3 (1:100; Jackson®, PA, USA).
E: epiderme; M: membrana basal.

Figura 7 - Exemplo da medida do comprimento da epiderme por meio do software Image J®.

Quantificou-se o plexo subepidérmico com o *software* Image J®¹¹⁹ pela técnica descrita por Moravcova *et al.*,¹²¹ de 2007. Foi estabelecido um limiar para o sinal do PGP9.5 das estruturas imunofluorescentes. O limiar foi derivado da luminescência das fibras intraepidérmicas em cada corte. Todas as estruturas da área analisada com luminescência igual ou maior que o limiar pré-definido foram marcadas como imunoreativas e sua área foi expressa como porcentagem de toda a área subepidérmica analisada (200 x 50μm adjacente à junção dérmica-epidérmica em cada campo óptico (Figura 8). As medidas foram realizadas a cada um terço de campo óptico ao longo de todo comprimento da epiderme de cada corte avaliado. A média de todas os valores obtidos foram utilizados para as análises posteriores.

Figura 8 - Exemplo do retângulo de 200x50 μ m amostrado a cada um terço de campo óptico ao longo de todo comprimento da epiderme. Nesta área, a porcentagem da região com luminescência para o PG 9.5 (setas) foi expressa em relação à área total do retângulo.

Foi realizada a coloração com imunofluorescência dupla de MBP e Caspr para contar as fibras dérmicas mielinizadas (40 μ m), conforme a técnica descrita por Doppler *et al.*¹²², 2012, e para investigar os nodos de Ranvier na hanseníase (Figura 9). Como a desmielinização foi descrita por Rambukkana¹²³ em 2002, é interessante avaliar como afeta a arquitetura dos nodos de Ranvier, já que não sabemos o exato mecanismo que leva à desmielinização na hanseníase.

Foram utilizados os anticorpos primários: anticorpo contra proteína básica da mielina (1:200; GeneTex®, CA, USA) e anticorpo anti-Caspr (1:1000; Abcam®, Cambridge, UK). E os anticorpos secundários: Alexa Fluor 488 burro anti-coelho (1:400) e CY3 burro anti-rato (1:100), ambos da Jackson.

Figura 9 - Exemplo do método de mensuração (vermelho) dos nodos de Ranvier (setas).

4.2.9 Biópsia de pele – imunohistoquímica de macrófagos (CD68), linfócitos (CD3) e células de Langerhans (CD1a), detecção da expressão proteica do fator de necrose tumoral alfa na pele e sua quantificação da expressão gênica por análise de PCR em tempo real

Corou-se macrófagos, linfócitos e células de Langerhans pelo método de imunohistoquímica convencional, utilizou-se cortes da biópsia de pele de espessura de 10μm, com a mesma fixação e preparo relatados acima. Foi realizada a contagem de linfócitos (CD3, 1:200, Abcam®, Cambridge, UK), macrófagos (CD68, 1:2000, Abcam®) e células de Langerhans (CD1a, 1:500, Beckman Coulter®, Krefeld, Germany).

Figura 10 - A: macrófago (seta) corado com CD68; B: linfócito (seta) corado com CD3; C: células de Langerhans (seta) coradas com CD1a.

Corou-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) com um anticorpo monoclonal de rato contra TNF alfa humano, clone 2C8 (1:250, Meridian Life Sciences®, TN, USA) nos fragmentos de pele de todos os doentes com hanseníase e em doentes-controle para esta coloração com hidradenite supurativa¹²⁴. Já existem estudos com esta coloração nas fases agudas e de neurite, mas não em casos crônicos com este desenho de estudo. E após quantificada sua expressão gênica por meio da técnica de PCR quantitativo em tempo real na metade do fragmento que foi armazenado congelado à -80°C¹²⁵.

A análise de expressão gênica foi realizada pela extração de RNAm das amostras de pele que foram descongeladas em gelo, imersas em 1ml de Trizol (Invitrogen®, Karlsruhe, Germany) e dispersados (Polytron® 1600E, Luzern, Switzerland). Todas as amostras foram incubadas em 200µl de clorofórmio (25°C, 3 minutos) e centrifugadas (12000g, 15 minutos, 4°C). O sobrenadante foi acrescido de 500µl de isopropanol e incubado (25°C, 10 minutos). Após centrifugados (12000g, 10 minutos, 4°C), o sedimento foi lavado com 1 ml de etanol 75% e centrifugadas (7600g, 5 minutos, 4°C). As amostras foram secadas à temperatura ambiente e o sedimento foi dissolvido em água tratada com dietilpirocarbonato antes de serem armazenadas a -80°C¹²⁵. Foi realizada, no dia seguinte, a transcrição reversa de PCR. Todos os reagentes e cicladores foram adquiridos da *Applied Biosystems*® (Darmstadt, Germany). Os RNAm extraídos (pele: 500ng) foram transcritos reversamente utilizando-se os reagentes de transcrição reversa TaqMan. Foi utilizado 10µl de 10x PCR-buffer, 6,25µl de Multiscribe, 2µl de RNase inhibitor, 22µl de MgCl₂, 20µl de dNTP e 5µl de Random Hexamers. As reações foram realizadas no ABI PSISM 7700 cycler nas seguintes condições: 25°C, 10 minutos; 48°C, 60 minutos; 95°C, 5 minutos¹²⁵. O PCR quantitativo em tempo real foi realizado com o Universal Master Mix da TaqMan® e 5µl de DNAc, e foi analisado no sistema de detecção sequencial GeneAmp 7700 com ensaios TaqMan® gene-específico. Foi quantificada a citocina pró-inflamatória TNF-alfa. Os 25µl de reaction mix continham 12,5µl de Master Mix TaqMan® e 1,25µl de primer. As condições de ciclagem foram: 50°C, 2 minutos; 95°C, 10 minutos; 45 ciclos com 95°C, 15 segundos; 60°C, 1 minuto¹²⁵. Cada placa continha um controle negativo. As amostras foram medidas em triplos e os valores do RNA 18 s foram medidos em duplas. Todas as placas foram analisadas em condições idênticas. Os dados foram avaliados pela comparação pelo método delta CT¹²⁵. Os dados do real time PCR da pele foram avaliados: para análise intraindivíduos, a expressão gênica da área neuropatia e dor neuropática foi comparada com a área com neuropatia e sem dor neuropática para o TNF-alfa; o valor da amostra do lado com dor foi normalizada, utilizando-se o calibrador interno para cada paciente. Para comparações interindivíduos, os

valores normalizados individuais de cada paciente, isto é, o valor de CT do TNF-alfa menos o valor de CT do 18s do mesmo paciente, foram calculados para cada lado e estes valores de todos os lados foram comparados com a área sem neuropatia, área-controle.

4.3 Análise estatística

Os valores foram expressos para variáveis quantitativas contínuas em médias e desvios padrão; e para variáveis categóricas nominais em frequências em porcentagem.

Para as variáveis qualitativas nominais e ordinais, utilizou-se o teste de Qui-quadrado.

Foi aferida normalidade pelo teste de aderência de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$).

Quando os dados não apresentaram distribuição normal, utilizou-se testes não paramétricos para dados pareados: teste de Wilcoxon e, para comparação de grupos distintos, teste de Mann Whitney.

Quando os dados apresentaram distribuição normal, utilizou-se testes paramétricos: teste t de Student pareado, quando dados pareados e teste t de Student para comparação de grupos distintos.

Para a comparação de mais de dois grupos, utilizou-se teste de Friedman para medidas repetidas e teste de Kruskal-Wallis para fatores independentes, com correção *post hoc*.

Modelagem das variáveis do TQS que foram estatisticamente significativas como variáveis respostas para se avaliar as suas relações com presença da dor neuropática, densidade de fibras nervosas intraepidérmicas, forma de hanseníase e com o tempo desde o término da poliquimioterapia.

Variável resposta na modelagem

A variável resposta tomada para a modelagem foi a variação da temperatura de base, isto é: TQS dor ao quente – 32°C.

Essa variável resposta tem característica de variável censurada, pois, a partir de dada temperatura, o experimento deve cessar. Com isso, ocorre censura à direita nos casos de dor ao quente quando se obtém 18°C (o TQS alcançou 50°C, e, então, $50^{\circ}\text{C} - 32^{\circ}\text{C} = 18^{\circ}\text{C}$).

Estratégia de modelagem

No modelo, foi utilizado o pacote GAMLSS (*Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape*), nos softwares *R*® (versão Rx64 3.3.2) e *RStudio*® (versão 1.0.136), com distribuição censurada para a variável resposta.

Como estratégia, realizou-se a modelagem inicial com distribuição da variável resposta como Normal censurada à direita. Procedeu-se à seleção das variáveis significativas via algoritmo stepGAIC. Com isso, procurou-se distribuições que acomodassem de maneira mais interessante os resíduos, com melhor ajustamento. Por fim, restaram variáveis não significativas ao nível de 10%, realizou-se a retirada das variáveis uma a uma.

O modelo para dor ao quente utilizou a distribuição Normal com censura à direita, com função de ligação identidade para μ .

O modelo para LDM aplicou log à variável resposta e o modelo ajustado foi o linear normal. Isto é, a resposta tem distribuição Log-Normal.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra segundo as variáveis sociodemográficas e clínicas

A análise descritiva das características sociodemográficas revelou nos doentes com dor crônica (D+) 23 mulheres (62,2%) e 14 homens (37,8%), com média de idade de $48,0 \pm 13,6$. E nos doentes sem dor crônica (D-) 9 mulheres (40,9%) e 13 homens (59,1%), com média de idade de $49,9 \pm 16,3$; não houve diferença estatisticamente significativa destas variáveis entre os grupos. A Tabela 3 apresenta as outras variáveis analisadas. A distribuição das formas clínicas da hanseníase entre estes dois grupos também não apresentou diferença significativa. O tempo decorrido entre o tratamento da hanseníase e presente avaliação deste estudo entre os grupos apresentou $p = 0,470$, ou seja, não houve diferença significativa para o tempo de doença (Tabela 4).

Tabela 3 - Características sociodemográficas dos doentes com dor neuropática crônica e doentes sem dor.

Características		Doentes D+ (N=37)		Doentes D- (N=22)		P	
Idade (em anos)	Média ± DP	48,0±13,6		49,9±16,3		0,678	
	Mínima - máxima	21-77		19-81			
	Categorias	N	%	N	%		
Sexo ^a	Homens	14	37,8	13	59,1	0,113	
	Mulheres	23	62,2	9	40,9		
Cor da pele ^a	Branca		23	62,2	15	68,2	0,975
	Preta		2	5,4	1	4,5	
	Parda		10	27	5	22,7	
	Sem declaração		2	5,4	1	4,5	

continua

continua

						conclusão
Características		Doentes D+ (N=37)		Doentes D- (N=22)		P
	Categorias	N	%	N	%	
CCEB^a	Classe A1		0	0	0	0,297
	Classe A2		0	0	0	
	Classe B1		2	5,4	4	
	Classe B2		13	35,2	3	
	Classe C1		10	27	8	
	Classe C2		6	16,2	5	
	Classe D		5	13,5	2	
	Classe E		1	2,7	0	
EHCPM (ocupação)^a	Trabalho braçal em zona rural		4	10,8	1	0,267
	Trabalho braçal não qualificado		18	48,6	8	
	Trabalho braçal qualificado		3	8,1	2	
	Serviços		9	24,3	10	
	Intelectual		2	5,4	1	
EHCPM (escolaridade)^a	Nenhum ano completo		4	10,8	4	0,574
	1 ano completo		2	5,4	0	
	2 a 3 anos completos		8	21,6	3	
	4 a 7 anos completos		12	32,4	6	
	8 a 11 anos completos		6	16,2	6	
	12 a 15 anos completos		3	8,1	3	
	16 completos ou mais		2	5,4	0	

Teste Qui-quadrado considerando $p < 0,05$; Teste Mann-Whitney considerando $p < 0,05$; variável cor da pele padronizado de acordo com IBGE 2010; Doentes D+: doentes com dor crônica; Doentes D-: doentes sem dor; DP: desvio-padrão; CCEB: Critério de Classificação Econômica Brasil; EHCPM: Escala de habilidades cognitivas pré-mórbidas.

Tabela 4 - Caracterização clínica da hanseníase nos doentes com dor neuropática crônica e nos doentes sem dor.

Características clínicas da hanseníase		Doentes D+ (N=37)		Doentes D- (N=22)		P
	Categorias	N	%	N	%	
Classificação da forma da hanseníase ^a	MHMB	24	64,9	15	68,2	0,744
	MHPB	8	21,6	5	22,7	
	MH dimorfa	3	8,1	2	9,1	
	MH indeterminada	2	5,4	0	0	
Tempo transcorrido entre o tratamento da hanseníase e a presente avaliação (meses) ^{ab}	Média± DP	38,2±34,1		59,5±67,8		0,470

Legenda: Classificação de acordo com a Organização Mundial de Saúde (1982); ^aTeste Qui-quadrado considerando $p < 0,05$; ^{ab} Teste Mann-Whitney considerando $p < 0,05$. Doentes D+: doentes com dor crônica; Doentes D-:doentes sem dor; MHMB: hanseníase multibacilar; MHPB: hanseníase paucibacilar; MH: hanseníase; DP: desvio-padrão.

5.2 Resultados do exame neurológico sistematizado

Dentre os 37 doentes com dor neuropática crônica (D+), 32,4% apresentaram evidência clínica de neuropatia nos membros inferiores ou superiores com reflexos osteotendíneos diminuídos ou abolidos, 62,2% com déficit de sensibilidade fina, 70,3% com déficit à picada de alfinete, 10,8% com déficit de sensibilidade vibratória, sem alteração de ataxia propioceptiva, 51,4% com sinais de disautonomia, e 91,9% com neuropatia e sinais de acometimento de fibras nervosas sensitivas mielinizadas, pouco mielinizadas e amielínicas. Dentre os 22 doentes sem dor (D-), 18,2% apresentaram evidência clínica de neuropatia nos membros inferiores ou superiores com reflexos osteotendíneos diminuídos ou abolidos, 63,6% com déficit de sensibilidade fina, 59,1% com déficit à picada de alfinete, 27,3% com déficit de sensibilidade vibratória, 18,2% com discreta ataxia propioceptiva, 59,1% com sinais de disautonomia, e 81,8% com neuropatia de acometimento das fibras nervosas sensitivas mielinizadas, pouco mielinizadas e amielínicas.

5.3 Caracterização da amostra dos doentes segundo os questionários de avaliação e mensuração da dor

Todos os itens dos questionários Inventário Breve de Dor, Questionário de dor neuropática 4, Questionário Breve de Dor McGill e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão diferiram de modo estatisticamente significativa entre os doentes com dor neuropática crônica e os doentes sem dor, conforme as tabelas a seguir (Tabelas 5, 6, 7 e 8). A distribuição dos sintomas de dor neuropática pelo questionário Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (ISDN) está representada nos gráficos 1 e 2. Nestes gráficos, cada descritor do ISDN foi separado em escores notas zero em verde escuro, notas 1 a 4 em verde claro, notas 5 a 8 em amarelo e notas 9 e 10 em marrom. Nos doentes com dor neuropática crônica, nota-se a distribuição em porcentagem maior com escores mais altos dos descritores: dormência, queimação e agulhadas. Cada sintoma comparado entre os doentes com dor neuropática e sem dor foi significativamente diferente estatisticamente com $p < 0,01$. Foram analisadas as cinco dimensões da dor entre os grupos: componente superficial da dor espontânea ($p=0,0001$), componente profundo da dor espontânea ($p=0,0001$), dor paroxística espontânea ($p=0,0001$), dor evocada ($p=0,0001$) e parestesia/disestesia ($p=0,0001$). A pontuação total do ISDN também foi diferente entre os grupos ($p=0,0001$).

Tabela 5 - Mensuração da dor pelo Inventário Breve de Dor (IBD) nas últimas 24 horas e a sua interferência nas atividades diárias nos doentes com dor neuropática crônica e sem dor.

		Doentes D+ (n=37)		Doentes D- (n=22)		P
IBD (nas últimas 24 horas)		Média	DP	Média	DP	
IBD – Gravidade da Dor						
	Dor mais intensa ^a	6,5	±2,9	1,5	±3,0	0,0001*
	Dor mais fraca ^a	3,4	±1,9	0,6	±1,7	0,0001*
	Dor média ^a	5,4	±2,8	1,3	±2,5	0,0001*
	Dor atual ^a	3,2	±3,3	0,5	±1,6	0,0001*
IBD - Interferências						
	Atividade Geral ^a	5,8	±3,8	1,4	±3,0	0,0001*
	Humor ^a	5,0	±4,3	1,1	±2,8	0,0001*
	Caminhar ^a	5,3	±4,0	1,6	±3,2	0,001*
	Trabalho ^a	5,0	±4,4	1,1	±3,0	0,001*
	Relacionamentos ^a	3,7	±4,0	0,2	±1,1	0,0001*
	Sono ^a	5,1	±4,5	2,0	±3,4	0,003*
	Apreciar a vida ^a	4,8	±4,1	1,6	±3,0	0,003*
	Média da	5,0	±3,5	1,3	±2,3	0,0001*
interferência ^a						

Legenda: IBD: Inventário Breve de Dor ^aMann-Whitney; * considerando o nível de significância de 0,05. Doentes D+: doentes com dor crônica; Doentes D-:doentes sem dor; DP: desvio-padrão.

Tabela 6 - Rastreio da presença da dor neuropática pelo questionário de dor neuropática 4 (DN4) nos doentes com dor neuropática crônica e sem dor.

DN-4	Doentes D+ (n=37)		Doentes D- (n=22)		P
	Média	DP	Média	DP	
Escore Total (0-10) ^a	7,2	±1,8	3,1	±2,3	0,0001*
DN4 ≥ 4	97,3%		50%		

Legenda: DN-4: versão em Português do questionário DN4; ^aMann-Whitney; * considerando o nível de significância de 0,05. Doentes D+: doentes com dor crônica; Doentes D-:doentes sem dor. DP: desvio-padrão.

Tabela 7 - Caracterização dos domínios da dor segundo o questionário McGill Breve nos doentes com dor neuropática crônica e sem dor.

Breve nos doentes com dor neuropática crónica e sem dor.					
McGill Breve	Doentes D+ (n=37)		Doentes D- (n=22)		P
	Média	DP	Média	DP	
Domínios					
Afetivo ^a	3,4	±1,5	0,6	±1,2	0,0001*
Avaliativa ^a	1,6	±0,5	0,3	±0,6	0,0001*
Sensitiva ^a	6,1	±1,6	1,1	±2,3	0,0001*
Total ^a	11,1	±3,0	2,1	±3,9	0,0001*

Legenda: Questionário McGill Breve: versão em Português McGill Forma Breve; ^aMann-Whitney; * considerando o nível de significância de 0,05. Doentes D+: doentes com dor crônica; Doentes D-:doentes sem dor. DP: desvio-padrão.

Gráfico 1 - Avaliação dos sintomas neuropáticos pelo Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (ISDN) nos doentes com dor neuropática crônica.

Gráfico 2 - Avaliação dos sintomas neuropáticos pelo Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (ISDN) nos doentes sem dor.

Tabela 8 – Avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (EHAD) nos doentes com dor neuropática crônica e sem dor.

EHAD	Doentes D+ (n=37)		Doentes D- (n=22)		P
Sintomas	Média	DP	Média	DP	
Ansiedade (0-21) ^a	8,7	±4,8	4,4	±2,6	0,0001*
Depressão (0-21) ^a	7,6	±5,0	3,0	±3,2	0,0001*
Total ^a	16,3	±8,7	7,4	±4,7	0,0001*

Legenda: EHAD: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; ^aMann-Whitney; * considerando o nível de significância de 0,05. Doentes D+: doentes com dor crônica; Doentes D-:doentes sem dor. DP: desvio-padrão.

A avaliação cognitiva pela escala de habilidades cognitivas pré-mórbidas está apresentada na Tabela 9. Não houve diferença estatística entre os doentes com dor neuropática crônica e sem dor quanto ao consumo do álcool avaliado pelo instrumento AUDIT (p=0,322) e quanto ao miniexame do estado mental na pontuação (p=0,118).

Tabela 9 - Avaliação das comorbidades cognitivas pré-morbidas segundo o questionário EHCPM nos doentes com dor neuropática crônica e sem dor.

EHCPM	Doentes D+ (n=37)		Doentes D- (n=22)		P
	Média	DP	Média	DP	
Total ^{aaa}	15,9	±7,6	18,9	±6,4	0,118

Legenda: EHCPM: Escala de Habilidades Cognitivas Pré-Morbidas.

^{aaa} Teste Mann-Whitney considerando $p < 0,05$. Doentes D+: doentes com dor crônica; Doentes D-: doentes sem dor. DP: desvio-padrão.

5.4 Resultados dos exames laboratoriais

Os exames laboratoriais solicitados revelaram quatro doentes que apresentaram glicemia de jejum alterada, porém hemoglobina glicada dentro dos parâmetros da normalidade e sem histórico de diabetes na anamnese, talvez correspondam a doentes que não realizaram o exame em jejum e foram encaminhados para investigação. Uma doente apresentou deficiência de B12 e realizou reposição.

5.5 Resultados do Teste Quantitativo de Sensibilidade

As áreas com dor neuropática [D+(n+d+)] apresentaram sinais de disfunção de fibras nervosas do tipo C e hiperestesia em comparação com áreas com neuropatia sem dor neuropática [D+(n+d-)]. O limiar de dor ao quente (LDoQ) foi maior nas áreas [D+(n+d+)] ($47,5 \pm 3,4$) em comparação com as áreas [D+(n+d-)] ($45,9 \pm 3,6$), $p = 0,010$, enquanto o limiar de detecção mecânica (LDM) foi menor ($1,5 \pm 3,6$) em [D+(n+d+)] em comparação com áreas [D+(n+d-)] ($5,8 \pm 29,6$), $p = 0,047$. A análise pareada entre área com neuropatia [D-(n+d-)] e área contralateral homóloga sem neuropatia [D-(n-d-)] foi significativa também para o limiar de detecção mecânica ($p=0,043$) e para o limiar de dor ao quente ($p=0,023$). A análise de ANOVA entre todas as áreas apresentou diferença estatisticamente significativa para o limiar de detecção

mecânica ($p < 0,0001$), para o limiar de dor ao quente ($p = 0,0289$) e para hiperalgesia ao frio ($p = 0,0331$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Resultados do Teste Quantitativo de Sensibilidade nas diferentes áreas corpóreas estudadas: [D+(n+d+)], [D+(n+d-)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)].

Parâmetros TQS	[D+(n+d+)] (n=37)		[D-(n+d-)] (n=22)		[D+(n+d+)] X [D-(n+d-)]		[D-(n+d-)] X [D-(n-d-)]	
	Média±DP (Min-Max)	Média±DP (Min-Max)	Média±DP (Min-Max)	Média±DP (Min-Max)	X	X	X	X
Limiar Detecção Mecânica (g)	1,5±3,6 (0,008-15)	5,8±29,6 (0,008-180)	1,8±3,8 (0,008-17)	5,3±21,3 (0,008-100)	<0,0001	0,047	0,043	0,043
Limiar Detecção Frio (°C)	20,9±9,1 (0-30,5)	24,7±5,6 (0-31,2)	21,6±9,5 (0-29,7)	22,9±8,2 (0-31,9)	0,4290			
Limiar Detecção Quente (°C)	42,0±5,7 (33,2-50)	39,8±5,2 (33,3-50)	39,4±9,4 (4,4-50)	40,2±6 (32,2-50)	0,3524			
Limiar Dor Mecânica (g)	39,6±85,1 (0-300)	30,0±73,6 (0,07-300)	94,7±131 (0,04-300)	79,8±116,2 (0,02-300)	0,1340			
Limiar Dor ao Frio (°C)	8,4±8,5 (0-27,2)	12,0±8,6 (0-26,4)	7,6±8,9 (0-25,4)	10,3±9,5 (0-27,3)	0,1337			
Limiar Dor ao Quente (°C)	47,5±3,4 (38,6-50)	45,9±3,6 (36,5-50)	47,8±2,9 (37-50)	45,6±4,5 (35,4-50)	0,0289	0,010		0,023
Hiperalgesia Mecânica (/100)	17,6±15,5 (0-51)	16,9±13,2 (0-49)	12,7±15,5 (0-50)	14,5±18,8 (0-78)	0,2401			
Hiperalgesia ao Frio (/100)	26,2±29,2 (0-89,5)	27,6±23,6 (0-76)	12,6±17,7 (0-32)	15,6±18,7 (0-73)	0,0331			
Hiperalgesia ao Quente (/100)	29,4±29,5 (0-99)	29,2±25,2 (0-86)	14,5±19,7 (0-83)	19,1±21,2 (0-77,5)	0,0637			
Alodínea Mecânica Dinâmica (/100)	4,1±12,2 (0-62)	1,1±3,8 (0-20)	2,6±12,2 (0-57)	1,8±8,5 (0-40)	0,1781			
Somação temporal ^a	0,9±0,9 (0-3)	0,9±0,7 (0-3,1)	0,8±1,1 (0-4,5)	0,7±0,8 (0-3)	0,3689			
Limiar Detecção Vibratório (Hz)	6,8±1,6 (2-8)	6,7±1,5 (2-8)	6,5±1,4 (2-8)	6,6±1,5 (2-8)	0,5982			

Legenda: [D+(n+d+)] : área com neuropatia e dor; [D+(n+d-)] : área com neuropatia sem dor; [D-(n+d-)] : área com neuropatia; [D-(n-d-)] : área contralateral sem neuropatia; °C (graus centígrados); g (gramas); VAS: 0 a 100 em milímetros; °: adimensional; Hz (Hertz); DP: Desvio padrão; § análise pareada contralateral estatisticamente significativa.

5.6 Resultados da avaliação morfológica e quantitativa das fibras nervosas intraepidérmicas, do plexo subepidérmico e das fibras dérmicas mielinizadas

Os doentes hansênicos apresentaram diagnóstico de neuropatia de fibras finas grave em todas as áreas de pele amostradas, a média das densidades de fibras nervosas intraepidérmicas variou entre 2,1 a 3,2 fibras por milímetro (abaixo do percentil 5%).

Não houve diferença entre as áreas [D+(n+d+), [D+(n+d-)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)] quanto à densidade de fibras nervosas intraepidérmicas [(D+(n+d+) X D+(n+d-), Wilcoxon, $p=0,6847$; D-(n+d-) X [D-(n-d-), Wilcoxon, $p=0,5835$] e o ANOVA entre todas as áreas também não mostrou diferença (ANOVA Kruskal-Wallis, $p=0,2980$) (Gráfico 3). Comparando-se estes valores de densidades de fibras intraepidérmicas com dados normativos em membro inferior distal com método de imunofluorescência, obteve-se que dos 37 doentes com dor neuropática, na área de neuropatia e dor neuropática, 23 doentes estão abaixo do percentil 5, 2 doentes são normais e em 12 doentes a biópsia foi coletada em membros superiores, na área de neuropatia sem dor neuropática 22 doentes estão abaixo do percentil 5, 3 doentes são normais e em 12 doentes a biópsia foi coletada em membros superiores. Dos 22 doentes sem dor, na área de neuropatia, 15 doentes estão abaixo do percentil 5, nenhum doente é normal e em 7 doentes a biópsia foi coletada em membros superiores, na área-controle, 14 doentes estão abaixo do percentil 5, 1 doente é normal e em 7 doentes a biópsia foi coletada em membros superiores.

Gráfico 3 - Comparação das densidades das fibras nervosas intraepidérmicas nas diferentes áreas corpóreas estudadas: [D+(n+d+), [D+(n+d)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)].

A quantificação da porcentagem de área de luminescência das fibras do plexo coradas com PGP9.5 em relação a uma amostragem retangular demonstrou neuropatia também desta região subepidérmica.

Não houve diferença entre as áreas [D+(n+d+), [D+(n+d-)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)] quanto à área do plexo subepidérmico [(D+(n+d+) X D+(n+d-), Wilcoxon, $p=0,5061$; D-(n+d-) X [D-(n-d-), Wilcoxon, $p=0,7197$] e o ANOVA entre as áreas também não mostrou diferença (ANOVA Kruskal-Wallis, $p=0,9044$) (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Comparação das áreas do plexo subepidérmico nas diferente áreas corpóreas estudadas: [D+(n+d+), [D+(n+d)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)].

Os doentes hansênicos apresentaram neuropatia de fibras dérmicas mielinizadas importante, muitos não apresentaram estas fibras. A média do número de feixes de mielina variou de 1,5 a 3,2 feixes de mielina.

Não houve diferença entre as áreas [D+(n+d+), [D+(n+d-)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)] quanto à quantidade de feixes de mielina [(D+(n+d+) X D+(n+d-), Wilcoxon, $p=0,0710$; D-(n+d-) X [D-(n-d-), Wilcoxon, $p=0,1562$] e o ANOVA entre as áreas também não mostrou diferença (ANOVA Kruskal-Wallis, $p=0,4696$) (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Comparação do número de feixes de mielina nas diferente áreas corpóreas estudadas: [D+(n+d+), [D+(n+d-)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)].

Os nodos de Ranvier dos pacientes hansênicos apresentaram tamanho aumentado na média, ou seja, estão alongados em relação ao valor da normalidade, $6,1\mu\text{m}\pm 2$. A área D+(n+d+) apresentou o tamanho do nodo $6,8\pm 2,5$; D+(n+d-), $6,3\pm 2,5$; D-(n+d-), $7,9\pm 1,3$ e D-(n-d-), $7,4\pm 3,3$ (Figura 10).

Não houve diferença entre as áreas [D+(n+d+), [D+(n+d-)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)] quanto ao tamanho dos nodos de Ranvier [(D+(n+d+) X [D+(n+d-)], Wilcoxon, $p=0,8750$; [D-(n+d-)] X [D-(n-d-)], não houve dados suficientes para esta comparação e o ANOVA entre as áreas também não mostrou diferença (ANOVA Kruskal-Wallis, $p=0,6895$) (Gráfico 6).

Gráfico 6 – Comparação da extensão dos nodos de Ranvier entre as diferentes áreas corpóreas estudadas: [D+(n+d+)], [D+(n+d-)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)].

Figura 11 - Imunofluorescência com dupla coloração da mielina e do nodo. A - fibra de mielina corada com anticorpo contra proteína básica da mielina (anti-MBP) e anticorpo secundário CY3 em vermelho. B - limites do nodo de Ranvier corado pelo anticorpo anti-Caspr e anticorpo secundário Alexa fluor em verde. C - sobreposição. A interrupção da coloração da MBP demarca o nodo de Ranvier. Na neuropatia desmielinizante hansênica, a coloração com MBP revela uma interrupção alongada da mielina, representando um nodo alongado de Ranvier. O comprimento do nodo foi determinado como a distância entre os dois finais da bainha de mielina. D - fibra de mielina corada com anticorpo contra proteína básica da mielina (anti-MBP) e anticorpo secundário CY3 em vermelho. E - Caspr dispersa na região do nodo de Ranvier corado pelo anticorpo anti-Caspr e anticorpo secundário Alexa fluor em verde. F - sobreposição. Magnificação 40x.

5.7 Resultados da biópsia de pele – contagem de macrófagos (CD68), linfócitos (CD3) e células de Langerhans (CD1a), detecção da expressão proteica do fator de necrose tumoral alfa na pele e sua quantificação da expressão gênica por análise de PCR em tempo real

As contagens de macrófagos, linfócitos e células de Langerhans não diferiram entre as áreas estudadas: [D+(n+d+)], [D+(n+d-)], [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)], pela regressão logística, $p=0,16$, $p=0,45$ e $p=0,27$, respectivamente.

A coloração de TNF-alfa por imuno-histoquímica pelo método de fluorescência em relação ao controle negativo (Figura 11) foi realizada entre áreas dos pacientes hansênicos [D+(n+d+)] *versus* [D+(n+d-)]. (Figuras 12 e 13). A quantificação da área de luminescência de TNF-alfa corada demonstrou que não houve diferença entre [D+(n+d+)] e [D+(n+d-)], Wilcoxon, $p=0,87$.

Figura 12 - Fotomicrografias representativas do padrão de marcação de TNF-alfa obtidas por microscopia de fluorescência confocal.

A - controle negativo - somente anticorpo secundário. B – microscopia confocal do tecido da pele C – sobreposição de A e B. Magnificação 20x.

Figura 13 - Fotomicrografias representativas do padrão de marcação de TNF-alfa obtidas por microscopia de fluorescência confocal.

A - D+(n+d+) B – microscopia confocal do tecido da pele C – sobreposição de A e B. Magnificação 20x.

Figura 14 - Fotomicrografias representativas do padrão de marcação de TNF-alfa obtidas por microscopia de fluorescência confocal.

A - D+(n+d-) B – microscopia confocal do tecido da pele C – sobreposição de A e B. Magnificação 20x.

A expressão gênica de TNF-alfa quantificada pelo método de PCR quantitativo em tempo real não revelou diferença intraindivíduos, ou seja, entre as áreas [D+(n+d+) e D+(n+d-)]; ($p=0,844$) e entre as áreas [D-(n+d-) e D-(n-d-)]; ($p=0,169$) (Gráficos 7 e 8).

Gráfico 7 - Expressão gênica do fator de necrose tumoral alfa intraindivíduos nas seguintes áreas corpóreas estudadas: [D+(n+d+)] e [D+(n+d-)].

Gráfico 8 - Expressão gênica do fator de necrose tumoral alfa intraindivíduos nas seguintes áreas corpóreas estudadas: [D-(n+d-)] e [D-(n-d-)].

5.8 Resultados das estimativas dos padrões de relação entre as variáveis do teste quantitativo de sensibilidade com diferença estatística e as variáveis presença da dor, densidade de fibras, forma de hanseníase e tempo do término do tratamento nas áreas estudadas pela modelagem matemática

As variáveis: limiar de dor ao quente e limiar de detecção mecânica do TQS foram modeladas por apresentarem diferenças estatisticamente significativas na análise pareada acima.

Limiar de dor ao quente

O modelo utilizou a distribuição Normal com censura à direita, com função de ligação identidade para μ . A seleção de variáveis foi feita via algoritmo de stepAIC da biblioteca gamlss. As estimativas foram:

Tabela 11 – Estimativas dos padrões de relação entre as variáveis com diferenças estatisticamente significativas do teste quantitativo de sensibilidade nas áreas estudadas [D+(n+d+)] e [D+(n+d-)] e as variáveis potencialmente relacionadas (presença da dor, densidade de fibras, forma da hanseníase e tempo decorrido entre o término do tratamento e a presente avaliação em meses), de acordo com o modelo de distribuição normal com censura à direita com função de ligação identidade para μ .

Variável	Estimativa	Limite inferior IC (95%)	Limite superior IC (95%)	Valor-P
Área [D+(n+d-)]	2,302	0,403	4,202	0,019
Área [D+(n+d+)]	3,450	1,411	5,490	0,001
Áreas parcialmente inervadas (DFNIE=1-5 fibras/mm)	1,544	-0,462	3,551	0,134
Áreas totalmente desnervadas (DFNIE=0/mm)	4,037	1,710	6,364	<0,001
Hanseníase paucibacilar	-2,656	-4,325	-0,987	0,002
Hanseníase dimorfa	-4,249	-6,813	-1,685	0,002
Tempo decorrido entre o término do tratamento e a presente avaliação (em meses)	0,028	0,012	0,043	<0,001

Legenda: [D+(n+d+)] : área com neuropatia e dor; [D+(n+d-)] : área com neuropatia sem dor.

Nesta variável, houve diferenças significativas entre as áreas com neuropatia sem dor e com neuropatia e com dor neuropática. Foram obtidas as seguintes medidas para os resíduos: média = -0,009, variância = 1,033, coeficiente de assimetria = -0,011, coeficiente de curtose = 2,265 e coeficiente de correlação de Filliben = 0,993.

Os resíduos parecem bem-comportados, satisfazendo as suposições de comportamento normal, independência e variância constante. Há uma certa diferença de curtose, com relação à Normal (cujas curtose é igual a 3), mas o teste de Shapiro Wilks não rejeita a normalidade (Valor-P = 0,132).

Gráfico 9 - Os gráficos, retirados do software R®, representam os resíduos e o comportamento com relação à normal para o limiar de dor ao quente.

Nesta modelagem, as áreas com neuropatia sem dor tiveram registro de limiar de dor ao quente (LDoQ) de 2,30°C mais altos do que as áreas sem neuropatia e sem dor. As áreas com neuropatia com dor tiveram registro de limiar de dor ao quente de 3,45°C mais altos do que as áreas sem neuropatia e sem dor. Nas análises de modelagem da relação dos dados entre LDoQ e densidades de fibras nervosas intraepidérmicas (DFNIE), verificou-se que áreas totalmente desnervadas (DFNIE = 0/mm apresentaram aumento do LDoQ estimada de 4,03°C, enquanto as amostras parcialmente inervadas (DFNIE = 1-5 fibras/mm) apresentaram um aumento estimado de LDoQ de 1,54°C em comparação às áreas de referência (DFNIE = 5 fibras/mm). Encontrou-se uma relação entre o tempo e o agravamento da neuropatia. A cada mês, decorrido entre o término do tratamento com antibióticos da hanseníase e a avaliação atual, o LDoQ aumentou em 0,03°C. As formas paucibacilar e dimorfa da hanseníase apresentaram menor limiar de dor ao quente em comparação com a forma multibacilar (-2.66°C e -4.25°C, $p = 0,002$, respectivamente) do que a forma multibacilar.

Limiar de detecção mecânica (LDM)

Para LDM, também assumimos as áreas independentes e fizemos a modelagem por área. As variáveis explicativas que entraram no modelo foram: presença da dor, densidade das fibras, forma da hanseníase, sexo, idade, tempo decorrido entre o término do tratamento e a presente avaliação (em meses), sintomas do ISDN, número de reações to tipo 1 e do tipo 2 prévias. A seleção de variáveis foi feita via algoritmo de stepGAIC da biblioteca gamlss.

Aplicamos log à variável resposta e o modelo ajustado foi o linear normal. Isto é, a resposta tem distribuição Log-Normal. Os resultados foram os seguintes:

Tabela 12 – Estimativas dos padrões de relação entre as variáveis com diferenças estatisticamente significativas do teste quantitativo de sensibilidade nas áreas estudadas [D+(n+d+)] e [D+(n+d-)] e as variáveis potencialmente relacionadas (presença da dor, densidade de fibras, tempo decorrido entre o término do tratamento e a presente avaliação em meses, sintomas do ISDN e número de reações tipo 1 prévias), de acordo com o modelo de distribuição Log-normal.

Variável	Estimativa	Limite inferior IC (95%)	Limite superior IC (95%)	Valor-P
Área [D+(n+d-)]	-3,920	0,893	7,052	0,084
Área [D+(n+d+)]	0,920	1,315	14,146	0,017
Áreas parcialmente inervadas (DFNIE=1-5 fibras/mm)	1,461	1,567	14,015	0,007
Áreas totalmente desnervadas (DFNIE=0/mm)	0,046	0,334	3,284	0,937
Tempo decorrido entre o término do tratamento e a presente avaliação (em meses)	0,012	1,004	1,020	0,003
Queimação (ISDN)	0,137	1,011	1,302	0,036
Dor evocada (ISDN)	-0,162	0,730	0,991	0,041
Reações tipo 1 prévias	-0,634	0,270	1,046	0,070

Legenda: [D+(n+d+)] : área com neuropatia e dor; [D+(n+d-)]: área com neuropatia sem dor; ISDN: Inventário de Sintomas de Dor Neuropática.

Os resíduos quantílicos seguem distribuição aproximadamente Normal. Foram obtidas as seguintes medidas para os resíduos: média = 1.536143×10^{-17} , variância = 1,008, coeficiente de assimetria = -0,313, coeficiente de curtose = 2,383 e coeficiente de correlação de Filliben = 0,989.

Gráfico 10 - Os gráficos, retirados do software R®, representam os resíduos e o comportamento com relação à normal para o limiar de detecção mecânica.

Nesta modelagem, a área com neuropatia sem dor, em relação a área sem dor e sem neuropatia, tem, em média, aumento de 150,9% na variável resposta LDM (ao nível de significância de 10%). A área com dor e neuropatia, em relação a área sem dor e sem neuropatia, tem, em média, aumento de 331,4% na variável resposta LDM. Áreas com número maior que 0 e menor ou igual a 5 fibras/mm tiveram aumento médio na variável resposta de 368,6% na variável resposta LDM. Cada unidade a mais de tempo na variável de término do tratamento implica aumento médio de 1,2% de LDM.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O presente estudo revelou que, em um mesmo indivíduo, áreas com neuropatia e dor neuropática apresentam limiares de dor ao quente aumentados (hipoalgesia térmica ao quente) e limiares de detecção mecânica aumentados (hiperestesia mecânica) em relação a áreas com neuropatia sem dor crônica. Outros fatores da sensibilidade local bem como informações anátomo-morfológicas e dados sobre reatividade inflamatória local não diferiram entre as áreas.

A presença da dor neuropática na hanseníase foi relatada em diversos países^{54,63-65}. Nestes estudos, houve grande heterogeneidade quanto às amostras de doentes estudadas, seja no que tange às formas clínicas do espectro imunológico da hanseníase, aos estágios do tratamento, à intensidade de neuropatia, à presença de reações ou neurites e ao desenho do estudo (casuísticas, estudos observacionais de prevalência). Dentre estes estudos, a dor neuropática foi relatada como uma complicação tardia comum na hanseníase em doentes já tratados e considerados curados. Hietaharju *et al.*, inicialmente, relataram uma série de 16 doentes com dor neuropática que haviam recebido o tratamento antibioticoterápico completo anti-hansênico⁴⁴. Stump *et al.* relataram a maior casuística de doentes com dor relacionada à hanseníase, e o primeiro relato sistemático em nosso meio, descrevendo a prevalência de dor neuropática de 56,1% numa amostra de 358 doentes e, destes, 75,4% já haviam terminado o tratamento⁵⁴. Lund *et al.* relataram uma série de 17 doentes já tratados com dor neuropática⁵⁰. A prevalência da dor neuropática em doentes com hanseníase já tratados variou de 11%, na Etiópia, a 45,8%, na China⁶³⁻⁶⁵. Saunderson *et al.* avaliaram doentes já tratados há mais de dez anos, identificando que, de 96 doentes, 29% apresentavam dor neuropática¹²⁶, outro estudo avaliou doentes já tratados há mais de cinco anos, dos 74 doentes, 70,3% apresentavam dor neuropática¹²⁷.

No presente estudo, avaliou-se 114 doentes já tratados e considerados curados, tendo terminado a terapia antimicrobiana. Destes, 67,5% (n=77) apresentaram dor neuropática, corroborando com os dados da literatura, indicando a alta prevalência deste tipo de dor em doentes já de alta da poliquimioterapia anti-hansênica. Em comparação à prevalência de dor neuropática na população geral, que varia de 6,9 a 10%⁴, na hanseníase, a prevalência da dor neuropática, de acordo com os estudos citados, seria mais alta. No presente estudo, não houve diferença da distribuição das formas clínicas diferentes da hanseníase e do tempo em meses entre o término do tratamento antibioticoterápico e a atual avaliação entre os doentes com dor neuropática e os doentes sem dor crônica. Este achado é corroborado por outro estudo⁵⁴, em que dor neuropática foi distribuída de modo semelhante entre as formas de hanseníase: 13% de dor na lepromatosa, 22% na dimorfa e 13% na tuberculoide⁵⁴. Outro relato mostrou que o tempo da neuropatia também não foi diferente entre pacientes com neuropatias dolorosas e não dolorosas¹²⁸.

No presente estudo, o exame neurológico sistematizado mostrou que a sensibilidade profunda proprioceptiva apresentou-se relativamente preservada nos doentes com neuropatia por hanseníase, presente em apenas 10,8% dos doentes com neuropatia e dor neuropática, e em 27,3% dos doentes com neuropatia sem dor, sugerindo que as deformidades e sequelas neurológicas podem decorrer pelo acometimento da sensibilidade superficial (62,2% dos doentes com dor neuropática crônica e 63,6% dos doentes sem dor apresentaram déficit de sensibilidade mediada por fibras de calibres finos). Os exames neurológicos realizados em estudos prévios demonstraram que as áreas da neuropatia na hanseníase são maiores do que as áreas da dor neuropática⁵⁰, dado que também foi encontrado no presente estudo, comparando-se, visualmente, o mapa da diminuição da sensibilidade térmica aferido pelo rolo térmico e o mapa da dor no questionário do inventário breve da dor.

A dor neuropática se manifesta com déficits de sensibilidade heterogêneos, sintomas diferentes e qualidades de dor e descritores diferentes para uma mesma etiologia¹²⁹. O tratamento é desafiador, pois os doentes apresentam melhora apenas parcial ou nenhum alívio da dor com os medicamentos disponíveis no momento. Cerca de 40% dos doentes com dor neuropática são considerados farmacorresistentes¹³⁰. Os doentes com dor neuropática exibem sintomas sensitivos e sinais ao exame físico (perfis sensitivos) variáveis¹³¹. Alguns estudos propõem métodos de fenotipar os perfis sensitivos com instrumentos validados, teste quantitativo de sensibilidade e avaliação sistematizada dos fatores psicossociais¹³². Estudos mais recentes sugerem o uso de algoritmos para a categorização dos doentes de acordo com seus perfis de sintomas somatossensitivos, mesmo quando apresentam a mesma etiologia para a dor neuropática, discutindo possíveis diferentes mecanismos para a geração da dor, mesmo com lesão ou doença do sistema somatossensitivo, a patogênese e os mecanismos patofisiológicos em fibras nervosas aferentes afetadas e remanescentes poderiam ser por mecanismos diversos como bloqueio de condução, geração de potenciais ectópicos ou sensibilização central¹³¹. Fatores interindividuais também podem ser complexos de serem controlados nos estudos como os psicológicos, epigenéticos, perfis de polimorfismos de receptores de neurotransmissores, catastrofismo, entre outros^{130,132}. Diante deste cenário, neste estudo, optou-se por um desenho que investigasse áreas corpóreas em um mesmo indivíduo, comparando o lado com neuropatia e dor neuropática com o lado contralateral com neuropatia sem dor para reduzir os fatores interindividuais. O rastreio da sensibilidade térmica com o rolo térmico foi realizado previamente bilateralmente na inclusão dos 37 doentes do presente estudo, a fim de evitar vieses relacionados à neuropatia, para o estudo da ocorrência da dor neuropática. Portanto, estudos prévios que relataram fatores de risco, como comprometimentos de neuropatias motoras ou sensitivas, relacionados à hanseníase ou escores de classificação de deficiências da Organização Mundial da Saúde para a ocorrência da dor neuropática^{126,127} não podem ser comparados a este desenho do presente estudo. Um estudo detectou que

história prévia de reação hansênica do tipo 2 poderia estar relacionada à ocorrência da dor neuropática, no presente estudo, não foi obtida esta relação⁶⁴.

O presente estudo incluiu todas as formas da hanseníase na caracterização dos descritores de dor neuropática pelo Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (ISDN), a análise destes mostrou que dormência (94,6%), queimação (70,2%) e alfinetadas (64,9%) foram os descritores mais utilizados com escores maior que 4, e choque (51,3%) não foi tão frequente, similar ao relatado por Saunderson *et al.*, que estudou multibacilares tratados há mais de dez anos, nos 96 doentes, os descritores mais utilizados foram queimação e dormência, ambos com 11,5%¹²⁶. Já Ramos *et al.* relataram que, de 74 doentes paucibacilares e multibacilares, 88,5% relataram queimação, 80,8% choques e 76,9% alfinetadas, já dormência foi descrita em 65,4% dos doentes¹²⁷. O perfil de sintomas dolorosos, avaliados por meio dos questionários IBD, DN4, McGill e ISDN diferiram estatisticamente entre os doentes com dor neuropática e os doentes sem dor crônica. Observa-se, pela primeira vez, neste estudo, entretanto, que os doentes sem dor neuropática crônica pontuam sintomas nas escalas de dor (DN4 ≥ 4 em 50% dos doentes sem dor neuropática crônica; no ISDN, 31,8% dos doentes sem dor neuropática crônica relatam dormência com nota > 4 , 13,6% referem agulhadas e 9,1% informam queimação).

O teste quantitativo da sensibilidade foi realizado no estudo de Lund *et al.* por meio da avaliação térmica com temperaturas fixas de 50°C e 4°C, avaliação dos estímulos mecânicos com monofilamentos e estímulos dolorosos com agulhas com peso em gradiente. Dos 17 doentes investigados, 11 doentes apresentaram perda da sensibilidade para todas as modalidades e nenhum doente apresentou sinais de hiperalgesia ou alodínea⁵⁰. A detecção da sensibilidade com o teste da percepção ao calor (pelo aparelho TSA II®, MEDOC, Israel, o mesmo utilizado no presente estudo, com o mesmo protocolo) e da condução nervosa sensitiva revelou que, dos 188 doentes multibacilares, 50% apresentavam neuropatia subclínica¹²⁷. Segundo a tese de doutorado de Omer Mohammed Osman Hamid Haroun¹³³, não se

evidenciaram parâmetros do teste quantitativo de sensibilidade que pudessem distinguir doentes com e sem dor neuropática, mas detectou-se neuropatia em casos subclínicos¹³³. A percepção da vibração estava preservada na maioria dos casos¹³³. No presente estudo, o limiar de dor ao quente e a detecção mecânica foram parâmetros que foram mais relacionados à ocorrência de dor neuropática em áreas de neuropatia quando comparadas a áreas de neuropatia sem dor. Em um mesmo indivíduo, áreas com neuropatia e dor neuropática apresentam limiares de dor ao quente aumentados (hipoalgesia térmica ao quente) e limiares de detecção mecânica aumentados (hiperestesia mecânica) em relação a áreas com neuropatia sem dor crônica. A hipoalgesia térmica ao quente nas áreas com dor neuropática também foi descrita na síndrome de Guillain-Barré¹³⁴. Já o limiar de detecção mecânico foi relatado aumentado, resultado oposto ao presente estudo em áreas dolorosas neuropáticas em estudo com diversas neuropatias agrupadas¹³⁵ e na síndrome de Guillain-Barré¹³⁴.

Estudos anteriores coletaram biópsias de pele nas lesões dermatológicas cutâneas e áreas contralaterais sem lesões cutâneas na hanseníase e verificaram diminuição das fibras intraepidérmicas em todas as áreas amostradas com lesões e sem lesões, porém, o plexo subepidérmico contralateral era preservado como nos indivíduos controles do estudo⁵³. Neste estudo, dos 28 doentes não tratados e com todas as formas de hanseníase, 16 doentes tiveram fibras subepidérmicas ausentes na lesão cutânea. No lado não afetado por lesão cutânea, 16 dos 28 doentes tiveram fibras intraepidérmicas ausentes, mas a inervação subepidérmica não teve diferença em relação aos controles normais⁵³. Um estudo que coletou biópsias também nas lesões cutâneas e nas regiões contralaterais mostrou diminuição da densidade das fibras intraepidérmicas nas áreas das lesões cutâneas em relação às áreas contralaterais⁹⁹. Outro estudo investigou 17 doentes com dor neuropática com biópsia de pele e de nervo, a biópsia de pele foi coletada a 10cm do maléolo lateral e encontrou-se neuropatia de fibras finas em 16 doentes dos 17 doentes estudados quando comparados a controles normais de outra etnia⁵⁰. A comparação da densidade de fibras

intraepidérmicas foi realizada na divisão de grupos de doentes com mononeuropatia e polineuropatia, o grupo com polineuropatia apresentou maior redução das fibras intraepidérmicas nervosas em relação ao grupo com mononeuropatia. Relatou-se, ainda, que doentes com mais reações prévias apresentaram menor densidade de fibras intraepidérmicas nervosas e que 6 doentes se apresentaram totalmente desnervados⁵⁰. Nos estudos citados, a coleta da biópsia foi realizada nas áreas de lesões cutâneas ou em região fora da área da dor. No presente estudo, coletaram-se as biópsias de pele nas áreas de neuropatia com dor neuropática e nas áreas de neuropatia contralateral para a comparação, ou seja, os locais da biópsia foram guiados pela presença da dor. Encontrou-se desnervação importante intraepidérmica e subepidérmica nos doentes com dor nas áreas com neuropatia e dor neuropática e nas áreas de neuropatia sem dor crônica, e, também, nos doentes sem dor nas áreas com neuropatia e sem neuropatia no rastreio de sensibilidade com rolo térmico, corroborando com estudos prévios que mostraram intensa desnervação subclínica nos doentes com hanseníase. Porém, não houve diferença nas densidades de fibras intraepidérmicas e áreas do plexo subepidérmico pela presença ou não da dor. Na derme, o número de feixes de mielina variou de 1,5 a 3,2 feixes de mielina, denotando neuropatia de fibras dérmicas mielinizadas importante nas áreas com neuropatia, investigação realizada pela primeira vez neste estudo na biópsia de pele. A extensão do tamanho dos nodos de Ranvier foi alongada em relação ao valor da normalidade $6,1\mu\text{m} \pm 2$, dado também não investigado em estudos anteriores que poderia indicar início da neuropatia pelos nodos de Ranvier na hanseníase, mas necessita de mais estudos aprofundados.

Facer *et al.* relataram que a elevação dos limiares térmicos na pele afetada correlacionou-se com a diminuição das fibras nervosas subepidérmicas⁵³. Não houve correlação entre a densidade de fibras intraepidérmicas e o grau de comprometimento nos limiares térmicos, uma vez que a rarefação de fibras foi homoganeamente intensa em todos os pacientes, independentemente do grau de déficit sensitivo^{53,99}. No presente estudo, obteve-se, por meio da modelagem matemática, uma relação entre os

dados dos limiares de dor ao quente (LDoQ) e a densidade de fibras nervosas intraepidérmicas (DFNIE), verificou-se que áreas totalmente desnervadas (DFNIE = 0/mm apresentaram aumento do LDoQ estimada de 4,03°C, enquanto as amostras parcialmente inervadas (DFNIE = 1-5 fibras/mm), apresentaram um aumento estimado de LDoQ de 1,54°C em comparação às áreas de referência (DFNIE = 5 fibras/mm).

O estudo multicêntrico, “INFIR Cohort Study”, incluiu 303 doentes no Norte da Índia registrados como casos novos de hanseníase multibacilar, baciloscopia positiva ou seis ou mais lesões de pele ou dois ou mais troncos nervosos acometidos que iniciariam o tratamento poliquimioterápico foram seguidos prospectivamente por dois anos quanto ao desenvolvimento de reações, lesões novas na pele ou novas disfunções do nervo⁴⁸. Dos 188 doentes multibacilares, 39% desenvolveram reações, neurites ou novas disfunções do nervo¹³⁶. O estudo INFIR demonstrou alterações subclínicas nas fibras nervosas no diagnóstico e, durante o seguimento, estas alterações antecederam a ocorrência de novos eventos como reações ou novas disfunções do nervo¹³⁷. A medida de TNF-alfa sérico antes dos eventos foi preditora para a ocorrência destes, assim como, anormalidades de condução nervosa de fibras sensitivas¹³⁷. Posteriormente, no estudo INFIR, a quantificação do TNF alfa foi realizada na pele, o TNF alfa foi detectado em 78% das biópsias, a maior detecção ocorreu na forma dimorfa tuberculoide, localizado nos macrófagos e nas células epitelioides no granuloma, e em 7 casos foi detectado em nervos na derme. Esta detecção foi associada com a ocorrência de reação tipo 1¹³⁸.

O fator de necrose tumoral alfa é uma citocina pró-inflamatória que está envolvida na imunopatologia das infecções micobacterianas e tem papel importante na formação dos granulomas. Estudos prévios demonstraram a sua produção na pele e no nervo durante as reações hansênicas¹³⁹. Também foi mensurada no sangue e estudos demonstraram a sua compartimentalização, ou seja, fica restrita à pele, ao nervo e nem sempre a mensuração sérica reflete sua real quantificação¹⁴⁰. Além disso, o TNF-alfa pode causar desmielinização e morte de oligodendrócitos dose-dependente

em estudos *in vivo*¹⁴¹. O excesso de TNF-alfa pode causar dano tecidual, artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal¹⁴¹. No presente estudo, as expressões proteica e gênica do TNF alfa não apresentaram diferenças entre áreas com neuropatia e dor neuropática, e áreas com neuropatia sem dor crônica.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÕES

- Não se encontrou diferença de variáveis sociodemográficas, perfil cognitivo, escolaridade, características clínicas da hanseníase e achados ao exame neurológico sistematizado entre os doentes com dor neuropática e os doentes sem dor crônica;
- Na avaliação entre as áreas corpóreas, evidenciou-se hipoalgesia térmica ao quente e hiperestesia mecânica nas áreas de neuropatia com dor neuropática quando comparadas às áreas de neuropatia sem dor crônica. Dados morfométricos de fibras intraepidérmicas, número de feixes de mielina, áreas do plexo subepidérmico, e extensão dos nodos de Ranvier não diferiram entre as áreas com neuropatia e dor neuropática, áreas com neuropatia sem dor crônica e áreas sem evidência clínica de neuropatia;
- Doentes com dor neuropática utilizaram, com maior frequência, descritores de dormência, queimação e agulhadas para caracterizar as suas dores;
- As expressões gênicas e proteicas de citocina, fator de necrose tumoral-alfa, e as contagens de macrófagos, linfócitos, células de Langerhans não diferiram entre as áreas com neuropatia e dor neuropática, áreas com neuropatia sem dor crônica e áreas sem evidência clínica de neuropatia.

8 ANEXOS

8.1 Anexo A - Critério de Classificação Econômica - ABEP

O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de "classes sociais". A divisão de mercado definida abaixo é de classes econômicas.

SISTEMA DE PONTOS

Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Nomenclatura Antiga	Nomenclatura Atual	
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1ª. Grau	0
Primário completo/ Ginásial incompleto	Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1ª. Grau	1
Ginásial completo/ Colegial incompleto	Fundamental completo/ 1ª. Grau completo	2
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio completo/ 2ª. Grau completo	4
Superior completo	Superior completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

8.2 Anexo B – Exame Neurológico Padronizado

Exame Neurológico Padronizado para Classificação Clínica

- reflexos osteotendíneos: normal 0, diminuído1, ausente2

bicipital Direito () Esquerdo ()

estilorrádial Direito () Esquerdo ()

patelar Direito () Esquerdo ()

aquileu Direito () Esquerdo ()

- sensibilidade superficial: normal 0, diminuído1, ausente2

tátil: MMSS: Segundo dedo D() E() punho D() E(), braço D() E()
e mão D() E()

MMII: Primeiro dedo D() E(), tornozelo D() E(), perna D() E()
e pé D() E()

dor a agulha

MMSS: Segundo dedo D() E(), punho D() E(), braço D() E()
e mão D() E()

MMII: Primeiro dedo D() E(), tornozelo D() E(), perna D() E()
e pé D() E()

-sensibilidade proprioceptiva: normal 0, diminuído1, ausente2

posição dedo média de 10x mão D() E() pé D() E()

vibração 128Hz diapasão crista tibia D() E() maleolo medial D() E()

ataxia Nobile-Orazio: ()

normal com olho fechado0, discreta alteração 1, severa alteração2, não pode
ficar de olho fechado 3

disautonomia: normal 0, diminuído1, ausente2

trofismo ()

vasomotor()

sudomotor()

dor de 0 a 100mm VAS:

8.3 Anexo C – Inventário Breve de Dor

INVENTÁRIO BREVE DE DOR

1) Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (dor de cabeça, dor de dente, etc.). Você teve hoje, dor diferente dessas?

1. Sim ☐ 2. Não ☐

2) Marque sobre o diagrama, com um X, as áreas onde você sente dor, e onde a dor é mais intensa.

3) Circule o número que melhor descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

4) Circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

5) Circule o número que melhor descreve a média da sua dor.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

6) Circule o número que mostra quanta dor você está sentindo agora (neste momento).

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

7) Quais tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?		
Nome	Dose/ Frequência	Data de Início

8) Nas últimas 24 horas, qual a intensidade da melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações que você está usando?
 Circule o percentual que melhor representa o alívio que você obteve.

Sem alívio | 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% | alívio completo

9) Circule o número que melhor descreve como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu na sua:

Atividade geral

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Humor

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Habilidade de caminhar

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Trabalho

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Relacionamento com outras pessoas

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Sono

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

Habilidade para apreciar a vida

Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu completamente

8.4 Anexo D – DN4

Questionário Para diagnóstico De Dor Neuropática – DN4

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:

ENTREVISTA DO PACIENTE

Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

	Sim	Não
1- Queimação	☐	☐
2- Sensação de frio dolorosa	☐	☐
3- Choque elétrico	☐	☐

Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

	Sim	Não
4- Formigamento	☐	☐
5- Alfinetada e agulhada	☐	☐
6- Adormecimento	☐	☐
7- Coceira	☐	☐

EXAME DO PACIENTE

Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

	Sim	Não
8- Hipoestesia ao toque	☐	☐
9- Hipoestesia a picada de agulha	☐	☐

Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

	Sim	Não
10- Escovação	☐	☐

ESCORE

0 – Para cada item negativo 1 – Para cada item positivo

Dor Neuropática: Escore total a partir de 4/10.

() Dor Nociceptiva

() Dor Neuropática

8.5 Anexo E – Questionário McGill Forma Breve

McGill forma breve

Marcar com "X" a presença ou ausência de cada característica da dor

Dimensão Sensitiva	Presente	Ausente
Latejante		
Pontada		
Choque		
Fina/agulhada		
Fisgada		
Queimação		
Espalha		
Dolorida		
Dimensão Afetiva		
Cansativa		
Enjoada		
Sufocante		
Apavorante		
Aborrecida		
Dimensão Avaliativa		
Que incomoda		
Insuportável		

Intensity

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sem dor Pior dor possível

Intensidade da dor _____

Localização da dor (marcar a localização)

8.6 Anexo F – Inventário de Sintomas de Dor Neuropática

INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE DOR NEUROPÁTICA

Answer:

Figure 1 consists of two bar charts. The top chart, titled 'Economic growth', shows the number of publications per year from 1980 to 2010. The y-axis ranges from 0 to 10. The data shows a peak in 1990 (10 publications) and a general decline thereafter, with a slight increase in 2000 (6 publications). The bottom chart, titled 'Economic development', shows the number of publications per year from 1980 to 2010. The y-axis ranges from 0 to 10. The data shows a steady increase over the period, starting at 1 publication in 1980 and reaching 10 publications in 2010.

Você tem sofrido de dor devido a lesões ou doença do sistema nervoso. Esta dor pode ser de diversos tipos. Você pode ter dor espontânea, ex: dor na ausência de qualquer estímulo, que pode ser duradoura ou ocorrer em ataques breves. Você pode também ter dor provocada ou aumentada por leve toque, pressão, ou contacto com o frio na área dolorosa. Você pode sentir um ou mais tipos de dor. Este questionário foi desenvolvido para ajudar o seu médico a melhor avaliar e tratar diferentes tipos de dor que possa sentir.

Nós queremos saber se você sente dor espontânea, isto é dor sem qualquer estímulo. Para cada das seguintes questões, por favor selecione o número que melhor descreve a sua gravidade média da dor espontânea durante as últimas 24 horas. Selecione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).

Q1. A sua dor dá a sensação de queimadura?

Não queima	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior queimadura imaginável
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------------------------

02. A sun doră la senzație de apăsare?

Não aperta	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aperta o pior imaginável
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------------

Q3. A sun dor di a sensacio de pressio?

Sem pressão	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior pressão imaginável
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---------------------------

Q4. Durante as últimas 24 horas, a sua dor espontânea tem estado presente:
Selecione a resposta que melhor descreve o seu caso

Permanentemente	☐
Entre 8 e 12 horas	☐
Entre 4 e 7 horas	☐
Entre 1 e 3 horas	☐
Menos que 1 hora	☐

Nós queremos saber se você teve ataques breves de dor. Para cada das seguintes questões, por favor selecione o número que melhor descreve a gravidade média dos seus ataques de dor durante as últimas 24 horas. Selecione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).

Q5. A sua dor dá a sensação de choque eléctrico?

Sem	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	O pior choque eléctrico imaginável
-----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--

INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE DOR NEUROPÁTICA

Q6. A sua dor dá a sensação de apunhalar?													
Sem punhalada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior punhalada imaginável	
Q7. Durante as últimas 24 horas, quantos destes ataques de dor teve? Selecione a resposta que melhor descreve o seu caso													
Mais de 20													☐
Entre 11 e 20													☐
Entre 6 e 10													☐
Entre 1 e 5													☐
Sem ataque de dor													☐
<p>Nós queremos saber se você sente dor provocada ou aumentada por leve toque, pressão, contacto com frio na área onde dói. Para cada das seguintes questões, por favor selecione o número que melhor descreve a gravidade média da dor provocada durante as últimas 24 horas. Selecione o número 0 se você não sentiu tal dor (<u>circule um número apenas</u>).</p>													
Q8. A sua dor é provocada ou aumentada por um leve toque na área dolorosa?													
Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior dor imaginável	
Q9. A sua dor é provocada ou aumentada por pressão na área dolorosa?													
Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior dor imaginável	
Q10. A sua dor é provocada ou aumentada por contacto com algo frio na área dolorosa?													
Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A pior dor imaginável	
<p>Nós queremos saber se você sente sensações anormais na zona onde dói. Para cada das seguintes questões, por favor selecione o número que melhor descreve a gravidade média das sensações anormais durante as últimas 24 horas. Selecione o número 0 se você não sentiu tal dor (<u>circule um número apenas</u>).</p>													
Q11. Sente alfinetes e agulhas?													
Sem alfinetes nem agulhas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Os piores alfinetes e agulhas imagináveis	
Q12. Sente dormente?													
Sem dormência	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	O mais dormente imaginável	

8.7 Anexo G – Escala de Hospitalar de Ansiedade e Depressão

HAD

Nome:	Sexo:	Nasc:	/	/	Est. Civ:	Profissão:	REG:
Idade:							
Classificação:					telefone:		

Por favor, leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na última semana.

Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Vale mais a sua resposta espontânea.

<p>A - Eu me sinto tenso ou controlado</p> <p>3 ☐ A melhor parte do tempo</p> <p>2 ☐ Boa parte do tempo</p> <p>1 ☐ De vez em quando</p> <p>0 ☐ Nunca</p> <p>D - Eu ainda sinto gosto (satisfação) pelas coisas de que costumava gostar</p> <p>0 ☐ Sim, do mesmo jeito que antes</p> <p>1 ☐ Não tanto quanto antes</p> <p>2 ☐ Só um pouco</p> <p>3 ☐ Já não sinto mais prazer em nada</p> <p>A - Eu sinto um episódio de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer</p> <p>3 ☐ Sim, de um jeito muito forte</p> <p>2 ☐ Sim, mas não tão forte</p> <p>1 ☐ Um pouco, mas isso não me preocupa</p> <p>0 ☐ Não sinto nada disso</p> <p>D - Dou nada e me distraio quando vejo coisas estranhas</p> <p>0 ☐ Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 ☐ Atualmente um pouco menos</p> <p>2 ☐ Atualmente bem menos</p> <p>3 ☐ Não consigo mais</p> <p>A - Estou com a cabeça cheia de pensamentos</p> <p>3 ☐ A melhor parte do tempo</p> <p>2 ☐ Boa parte do tempo</p> <p>1 ☐ De vez em quando</p> <p>0 ☐ Raramente</p> <p>D - Eu me sinto alegre</p> <p>3 ☐ Nunca</p> <p>2 ☐ Poucas vezes</p> <p>1 ☐ Muitas vezes</p> <p>0 ☐ A melhor parte do tempo</p> <p>A - Consigo ficar sentado à vontade e me sinto relaxado</p> <p>0 ☐ Sim, quase sempre</p> <p>1 ☐ Muitas vezes</p> <p>2 ☐ Poucas vezes</p> <p>3 ☐ Nunca</p>	<p>0 ☐ Estou lento (lento) para pensar e fazer as coisas</p> <p>3 ☐ Quase sempre</p> <p>2 ☐ Muitas vezes</p> <p>1 ☐ De vez em quando</p> <p>0 ☐ Nunca</p> <p>A - Tento uma sensação ruim de medo (como um tapinha súbito ou um aperto no estômago)</p> <p>0 ☐ Nunca</p> <p>1 ☐ De vez em quando</p> <p>2 ☐ Muitas vezes</p> <p>3 ☐ Quase sempre</p> <p>D - Eu perdi o interesse em cuidar de minha aparência</p> <p>3 ☐ Completamente</p> <p>2 ☐ Não estou mais me cuidando como eu costumava</p> <p>1 ☐ Talvez não tanto quanto antes</p> <p>0 ☐ Cuido-me do mesmo jeito que antes</p> <p>A - Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em nenhum lugar</p> <p>3 ☐ Sim, demais</p> <p>2 ☐ Bastante</p> <p>1 ☐ Um pouco</p> <p>0 ☐ Não me sinto assim</p> <p>D - Fico esperando ansioso a coisa boa que está por vir</p> <p>0 ☐ Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 ☐ Um pouco menos que antes</p> <p>2 ☐ Bem menos do que antes</p> <p>3 ☐ Quase nunca</p> <p>A - De repente, tenho a sensação de entrar em pânico</p> <p>3 ☐ A quase todo momento</p> <p>2 ☐ Muitas vezes</p> <p>1 ☐ De vez em quando</p> <p>0 ☐ Não sinto isso</p> <p>D - Consigo sentir prazer ao assistir a um bom programa de TV, de rádio ou quando leio alguma coisa</p> <p>0 ☐ Quase sempre</p> <p>1 ☐ Muitas vezes</p> <p>2 ☐ Poucas vezes</p> <p>3 ☐ Quase nunca</p>
--	---

8.8 Anexo H – Escala de Habilidades Cognitivas Pré-Morbidas

ESCALA DE HABILIDADES COGNITIVAS PRÉ-MÓRBIDAS – REVISADA		DATA: ____ / ____ / ____
NOME DO PACIENTE: _____		
NOME DO INFORMANTE: _____		PARENTESCO: _____
1. Com assistência cada 15 minutos 2. Com assistência cada 30 minutos		

► Marque “SIM” apenas se o seu familiar ou amigo conseguiu realizar a tarefa descrita em alguma fase da vida sem a ajuda de outra pessoa.

LEITURA

1. Ler e entender pequenas frases?	() SIM	() NÃO
2. Ler e entender reportagens em jornais ou revistas?	() SIM	() NÃO
3. Ler e entender um livro inteiro?	() SIM	() NÃO
4. Ler e seguir corretamente uma receita médica?	() SIM	() NÃO

ESCRITA

5. Fazer uma lista de compras?	() SIM	() NÃO
6. Anotar um recado?	() SIM	() NÃO
7. Preencher um formulário com seus dados pessoais?	() SIM	() NÃO
8. Escrever uma carta?	() SIM	() NÃO

CALCULOS

9. Fazer contas de multiplicação (tabuada)?	() SIM	() NÃO
10. Fazer contas de porcentagem (descontos em preços)?	() SIM	() NÃO

RECURSOS TECNOLÓGICOS

11. Usar a calculadora para fazer contas simples?	() SIM	() NÃO
12. Usar o caixa eletrônico para sacar dinheiro?	() SIM	() NÃO
13. Ligar o computador, digitar um texto e imprimir?	() SIM	() NÃO

ENCONTRAR INFORMAÇÕES ESPECÍFICAS

14. Achar um número de telefone na agenda e ligar? ☐ SIM ☐ NÃO
15. Achar uma rua no mapa? ☐ SIM ☐ NÃO
16. Achar informações sobre um aparelho no manual? ☐ SIM ☐ NÃO
17. Achar informações sobre um remédio na bula? ☐ SIM ☐ NÃO

PASSATEMPOS E ATIVIDADES CULTURAIS

18. Tocar um instrumento musical? ☐ SIM ☐ NÃO
19. Desenvolver artes plásticas (desenho, pintura ou escultura)? ☐ SIM ☐ NÃO
20. Conversar em um segundo idioma com fluência? ☐ SIM ☐ NÃO
21. Praticar um esporte regularmente? ☐ SIM ☐ NÃO
22. Dirigir um veículo motorizado? ☐ SIM ☐ NÃO

HÁBITOS DE LEITURA

23. Em alguma fase da vida ele(a) leu jornais ou revistas regularmente pelo menos uma vez por semana? ☐ SIM ☐ NÃO
24. No período da vida em que mais leu, quantos livros por ano ele(a) lia em média?
☐ Nenhum ou menos de 1 por ano	☐ 3 a 4 livros por ano
☐ 1 a 2 livros por ano	☐ 5 livros por ano ou mais

ESCOLARIDADE

25. Por quantos anos ele(a) frequentou a escola? (*anos "repetidos" não devem ser contados*)
☐ Nenhum ano completo	☐ 8 a 11 anos completos
☐ 1 ano completo	☐ 12 a 15 anos completos
☐ 2 a 3 anos completos	☐ 16 anos completos ou mais
☐ 4 a 7 anos completos	

OCUPAÇÃO

26. Que profissão ele(a) exerceu por mais tempo?
☐ Trabalho braçal em zona rural (<i>agricultura, extrativismo, caça, pesca</i>)
☐ Trabalho braçal não qualificado (<i>atividades domésticas, limpeza, construção civil</i>)
☐ Trabalho braçal qualificado (<i>produção industrial, manutenção, reparos</i>)
☐ Serviços (<i>comércio, recepção, secretariado, técnicos</i>)
☐ Intelectual (<i>profissionais liberais, pesquisadores, administradores</i>)

8.9 Anexo I – AUDIT

Questionário AUDIT

1. Com que frequência consome bebidas que contêm álcool? [Escreva o número que melhor corresponde à sua situação.]

- 0 = nunca
- 1 = uma vez por mês ou menos
- 2 = duas a quatro vezes por mês
- 3 = duas a três vezes por semana
- 4 = quatro ou mais vezes por semana

2. Quando bebe, quantas bebidas contendo álcool consome num dia normal?

- 0 = uma ou duas
- 1 = três ou quatro
- 2 = cinco ou seis
- 3 = de sete a nove
- 4 = dez ou mais

3. Com que frequência consome seis bebidas ou mais numa única ocasião?

- 0 = nunca
- 1 = menos de um vez por mês
- 2 = pelo menos uma vez por mês
- 3 = pelo menos uma vez por semana
- 4 = diariamente ou quase diariamente

4. Nos últimos 12 meses, com que frequência se apercebeu de que não conseguia parar de beber depois de começar?

- 0 = nunca
- 1 = menos de um vez por mês
- 2 = pelo menos uma vez por mês
- 3 = pelo menos uma vez por semana
- 4 = diariamente ou quase diariamente

5. Nos últimos 12 meses, com que frequência não conseguiu cumprir as tarefas que habitualmente lhe exigem por ter bebido?

- 0 = nunca
- 1 = menos de um vez por mês
- 2 = pelo menos uma vez por mês
- 3 = pelo menos uma vez por semana
- 4 = diariamente ou quase diariamente

6. Nos últimos 12 meses, com que frequência precisou de beber logo de manhã para "curar" uma ressaca?

- 0 = nunca
- 1 = menos de um vez por mês
- 2 = pelo menos uma vez por mês
- 3 = pelo menos uma vez por semana
- 4 = diariamente ou quase diariamente

7. Nos últimos 12 meses, com que frequência teve sentimentos de culpa ou de remorsos por ter bebido?

- 0 = nunca
- 1 = menos de um vez por mês
- 2 = pelo menos uma vez por mês
- 3 = pelo menos uma vez por semana
- 4 = diariamente ou quase diariamente

8. Nos últimos 12 meses, com que frequência não se lembrou do que aconteceu na noite anterior por causa de ter bebido?

- 0 = nunca
- 1 = menos de um vez por mês
- 2 = pelo menos uma vez por mês
- 3 = pelo menos uma vez por semana
- 4 = diariamente ou quase diariamente

9. Já alguma vez ficou ferido ou ficou alguém ferido por você ter bebido?

- 0 = não
- 1 = sim, mas não nos últimos 12 meses
- 2 = sim, aconteceu nos últimos 12 meses

10. Já alguma vez um familiar, amigo, médico ou profissional de saúde manifestou preocupação pelo seu consumo de álcool ou sugeriu que deixasse de beber?

- 0 = não
- 1 = sim, mas não nos últimos 12 meses
- 2 = sim, aconteceu nos últimos 12 meses

8.10 Anexo J – Miniexame do Estado Mental

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

(100 - 7) sucessivas, 5 vezes sucessivamente
(1 ponto para cada cálculo correto)()
(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente
(1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão" (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

SCORE: (____/30)

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
2. de Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis*. 2010;10:31.
3. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain*. 2011;152(12):2836-43.
4. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155(4):654-62.
5. Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH. Pain phenotype as a predictor for drug response in painful polyneuropathy-a retrospective analysis of data from controlled clinical trials. *Pain*. 2016;157(6):1305-13.
6. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.
7. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150(3):573-81.
8. Hansson PT, Attal N, Baron R, Cruccu G. Toward a definition of pharmacoresistant neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2009;13(5):439-40.
9. von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*. 2012;73(4):638-52.
10. Drahovzal DN, Stewart SH, Sullivan MJ. Tendency to catastrophize somatic sensations: pain catastrophizing and anxiety sensitivity in predicting headache. *Cogn Behav Ther*. 2006;35(4):226-35.
11. Hoeijmakers JG, Han C, Merkies IS, Macala LJ, Lauria G, Gerrits MM, et al. Small nerve fibres, small hands and small feet: a new syndrome of pain, dysautonomia and acromesomelia in a kindred with a novel NaV1.7 mutation. *Brain*. 2012;135(Pt 2):345-58.

12. Albrecht PJ, Hines S, Eisenberg E, Pud D, Finlay DR, Connolly MK, et al. Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with complex regional pain syndrome. *Pain*. 2006;120(3):244-66.
13. Chan AW, MacFarlane IA, Bowsher D, Wells JC, Bessex C, Griffiths K. Chronic pain in patients with diabetes mellitus; comparison with a non-diabetic population. *The pain Clinic*. 1990;3:147-59.
14. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. Central poststroke pain: a population-based study. *Pain*. 2011;152(4):818-24.
15. von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*. 2012;73(4):638-52.
16. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-84.
17. Vartiainen N, Perchet C, Magnin M, Creac'h C, Convers P, Nighoghossian N, et al. Thalamic pain: anatomical and physiological indices of prediction. *Brain*. 2016;139(Pt 3):708-22.
18. Ciampi de Andrade D, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. *Pain*. 2014;155(3):598-605.
19. Nascimento OJ. Leprosy neuropathy: clinical presentations. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(9B):661-6.
20. Noordeen SK. Elimination of leprosy as a public health problem: Progress and prospects. *Bull World Health Organ*. 1995;73:1-6.
21. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/27/Dados-2014---final.pdf>.
22. Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Leprosy now: Epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:464-70.
23. World Health Organization. *Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy (plan period: 2011-2015)*. New Delhi: World Health Organization Regional Office for South-East Asia. 2009.
24. Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral neuropathy*. 4th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2005.

25. Hunter SW, Fujiwara T, Brennan PJ. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of *Mycobacterium leprae*. *J Biol Chem*. 1982;257:15072–8.
26. Ng V, Zanazzi G, Timpl R, Talts JF, Salzer JL, Brennan PJ, *et al*. Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. *Cell*. 2000;103:511–24.
27. Schlesinger LS, Horwitz MA. Phenolic glycolipid-1 of *Mycobacterium leprae* binds complement component C3 in serum and mediates phagocytosis by human monocytes. *J Exp Med*. 1991;174:1031–8.
28. Curtiss R III, Blower S, Cooper K, Russell D, Silverstein S, Young L. Leprosy research in the post-genome era. *Lepr Rev*. 2001;72:8–22.
29. Rambukkana A, Yamada H, Zanazzi G, Mathus T, Salzer JL, Yurchenco PD, *et al*. Role of alphadystroglycan as a Schwann cell receptor for *Mycobacterium leprae*. *Science*. 1998;282:2076–9.
30. Rambukkana A, Zanazzi G, Tapinos N, Salzer JL. Contact dependent demyelination by *Mycobacterium leprae* in the absence of immune cells. *Science*. 2002;296:927–31.
31. Durbeej M, Henry MD, Campbell KP. Dystroglycan in development and disease. *Curr Opin Cell Biol*. 1998;10:594–601.
32. Brophy PJ. Subversion of Schwann cells and the leper's bell. *Science*. 2002;296:862-863.
33. Basombrio B, Cochrane RG, Prieto JG, Khanolkar VR, Kitamura K, Latapi F, *et al*. Comision of classification - draft report of classification committee. Memoria de VI Congreso Internacional de Leprologia. Madrid: Gobierno de España y Asociacion Internacional de la Lepra; 1953, pp. 75-86.
34. Ridley DS, Jopling WH. A classification of leprosy for research purposes. *Lepr Rev*. 1962;33:119-28.
35. Trindade MAB. *Evolução histológica de reativações da hanseníase durante ou após o tratamento* [Tese]. São Paulo: Medicina Dermatologia, Universidade Federal de São Paulo; 1996.
36. Sabin TD, Ebner JD. Patterns of sensory loss in lepromatous leprosy. *Int J Lepr*. 1969;37:239-48.
37. Sabin TD, Swift TR, Jacobsen RR. Leprosy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, *et al*, 4th ed. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia, PA: Saunders; 1993: 1354-79.

38. Nations SP, Katz JS, Lyde CB, Barohn RJ. Leprous neuropathy: An American perspective. *Semin Neurol.* 1998;18:113-24.
39. Ooi WW, Srinivasan J. Leprosy and the peripheral nervous system: Basic and clinical aspects. *Muscle Nerve.* 2004;30:393-409.
40. Polston DW, Dyck PJ, Litchy WJ, Keegan BM. A 46-year-old man with numbness and shock-like sensations in hands, feet and jaw. *Lancet Neurol.* 2004;3:63-7.
41. Van Veen NH, Schreuders TA, Theuvenet WJ, Agrawal A, Richardus JH. Decompressive surgery for treating nerve damage in leprosy: a Cochrane review. *Lepr Rev.* 2009;80:3-12.
42. Negesse Y. Silently arising clinical neuropathy and extended indication of steroid therapy in leprosy neuropathy [comment]. *Lepr Rev.* 1996;67:230-1.
43. Van Brakel WH, Khawas IB. Silent neuropathy in leprosy: An epidemiological description. *Lepr Rev.* 1994;65:350-60.
44. Hietaharju A, Croft R, Alam R, Birch R, Mong A, Haanpää M. Chronic neuropathic pain in treated leprosy. *Lancet.* 2000;356:1080-1.
45. Haanpää M, Lockwood DN, Hietaharju A. Neuropathic pain in leprosy. *Lepr Rev.* 2004;75:7-18.
46. Tedesco MAJ, Almeida NE, Barros C, Junqueira LCU, Montes GS, Gal P, *et al.* Tratamiento quirúrgico de neuritis hansenianas. *Rev Neurol Argent.* 1990;6: 97-101.
47. Jardim MR, Antunes SLG, Santos AR, Nascimento OJ, Nery JA, Sales AM, *et al.* Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. *J Neurol.* 2003; 250:606-809.
48. Van Brakel WH, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, Maddali P, Lockwood DN, *et al.* The INFIR Cohort Study: assessment of sensory and motor neuropathy in leprosy at baseline. *Lepr Ver.* 2005;76(4):277–95.
49. Garbino JA, Heise CO, Marques W Jr. Assessing nerves in leprosy. *Clin Dermatol.* 2016;34(1):51-8.
50. Lund C, Koskinen M, Suneetha S, Lockwood DN, Haanpää M, Haapasalo H, *et al.* Histopathological and clinical findings in leprosy patients with chronic neuropathic pain: a study from Hyderabad, India. *Lepr Rev.* 2007;78:369-80.
51. Truman RW, Ebenezer GJ, Pena MT, Sharma R, Balamayooran G, *et al.* The Armadillo as a Model for Peripheral Neuropathy in Leprosy. *ILAR Journal.* 2014; (54) 3: 304-14.

52. Ebenezer GJ, Hauer P, Gibbons C, McArthur JC, Polydefkis M. Assessment of epidermal nerve fibers: A new diagnostic and predictive tool for peripheral neuropathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007;66(12):1059-73.
53. Facer P, Mathur R, Pandya SS, Ladiwala U, Singhal BS, Anand P. Correlation of quantitative tests of nerve and target organ dysfunction with skin immunohistology in leprosy. *Brain*. 1998;121:2239-47.
54. Stump PRNAG, Baccarelli R, Marciano LHSC, Marciano LH, Ura S, Virmond MC, *et al*. Neuropathic pain in leprosy patients. *Int J Leprosy*. 2004;72:134-8.
55. Merskey H, Bogduk N. *Taskforce on taxonomy of the International Association for the Study of Pain (IASP): Classification of Chronic Pain. Description of Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 2nd ed. IASP Press Seattle, WA; 1994.
56. Teixeira MJ. *Dor: Manual para o clínico*. São Paulo: Atheneu; 2006. 113p.
57. Brotto W. Treatment of ulnar neuralgia and sciatica in leprosy ammonium sulfate in combination with procaine. *Rev Bras Leprol*. 1950;18(2):84-93.
58. Segasothy M, Muhaya HM, Musa A, Rajagopalan K, Lim KJ, Fatimah Y, *et al*. Analgesic use by leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1986;54:399-402.
59. Kumar K. Surgical management of leprous ulnar neuritis. *Clin Orthop Relat Res*. 1982;(163):235-42.
60. Job CK. Pathology and pathogenesis of leprous neuritis; a preventable and treatable complication. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2001;69(2 Suppl):S19-29.
61. Theuvenet WJ, Finlay K, Roche P, Soares D, Kauer JM. Neuritis of the lateral femoral cutaneous nerve in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1993;61(4):592-6.
62. Kumar P, Saxena R, Mohan L, Thacker AK, Mukhija RD. Peripheral nerve abscess in leprosy: report of twenty cases. *Indian J Lepr*. 1997;69(2):143-7.
63. Haroun OM, Hietaharju A, Bizuneh E, Tesfaye F, Brandsma JW, Haanpää M, *et al*. Investigation of neuropathic pain in treated leprosy patients in Ethiopia: A cross-sectional study. *Pain*. 2012;153:1620-4.

64. Chen S, Qu J, Chu T. Prevalence and characteristics of neuropathic pain in the people affected by leprosy in China. *Lepr Rev.* 2012;83(2):195-201.
65. Lasry-Levy E, Hietaharju A, Pai V, Ganapati R, Rice AS, Haanpää M, *et al.* Neuropathic pain and psychological morbidity in patients with treated leprosy: A cross-sectional prevalence study in Mumbai. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:E981.
66. Lustosa AA, Nogueira LT, Pedrosa JI, Teles JB, Campelo V. The impact of leprosy on health-related quality of life. *Rev Soc Bras Trop Med.* 2011;44(5):621-6.
67. Reis FJJ, Gomes MK, Rodrigues J, Gosling AP, Fontana AP, Cunha AJLA. Pain and Its Consequences in Quality of Life: A Study with WHOQOL-Bref in Leprosy Patients with Neuropathic Pain. *ISRN Tropical Medicine.* 2013;7.
68. Santos VS, Santana JCV, Castro FDN, Oliveira LS, Santana JCV, Feitosa VLC, *et al.* Pain and quality of life in leprosy patients in an endemic area of Northeast Brazil: a cross-sectional study. *Infectious Diseases of Poverty.* 2016;5:18.
69. Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve.* 2002;26(2):173-88.
70. Yasuda H, Terada M, Maeda K, Kogawa S, Sanada M, Haneda M, *et al.* Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Prog Neurobiol.* 2003;69(4):229-85.
71. Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T. Quantitation of epidermal nerves in diabetic neuropathy. *Neurology.* 1996;47(4):1042-8.
72. Scott LJ, Griffin JW, Luciano C, Barton NW, Banerjee T, Crawford T, *et al.* Quantitative analysis of epidermal innervation in Fabry disease. *Neurology.* 1999;52(6):1249-54.
73. Omdal R, Mellgren SI, Gøransson L, Skjesol A, Lindal S, Koldingsnes W, *et al.* Small nerve fiber involvement in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1228-32.
74. McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A, Hauer P, Macko C, Cornblath DR, *et al.* Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology.* 1995;45(10):1848-55.
75. Lockwood DN, Colston MJ, Khanolkar-Young SR. The detection of Mycobacterium leprae protein and carbohydrate antigens in skin and nerve from leprosy patients with type 1 (reversal) reactions. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66(4):409-15.

76. Jensen TS, Gottrup H. *Assessment of neuropathic pain*. In: Jensen TS, Wilson PR, Rice ASC, eds. *Clinical pain management: chronic pain*. London: Arnold; 2003.113–24.
77. Bowen JR, McDougall AC, Morris JH, Lucas SB, Donaghy M. Vasculitic neuropathy in a patient with inactive treated lepromatous leprosy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):496-500.
78. Arnoldi J, Gerdes J, Flad HD. Immunohistologic assessment of cytokine production of infiltrating cells in various forms of leprosy. *Am J Pathol*. 1990;137(4):749-53.
79. Flad HD, Richter E, Schlüter C, Duchrow M, Arnoldi J, Hahn M, *et al*. Mycobacterium leprae DNA content, cellular and cytokine patterns in skin lesions of leprosy patients undergoing multidrug therapy (MDT). *Immunobiology*. 1994;191(4-5):388-94.
80. Lockwood DN, Suneetha L, Sagili KD, Chaduvula MV, Mohammed I, van Brakel W, *et al*. Cytokine and protein markers of leprosy reactions in skin and nerves: baseline results for the North Indian INFIR cohort. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(12):e1327.
81. Jadhav R, Suneetha L, Kamble R, Shinde V, Devi K, Chaduvula MV, *et al*. Analysis of antibody and cytokine markers for leprosy nerve damage and reactions in the INFIR cohort in India. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(3):e977.
82. Venturini J, Soares CT, Belone AF, Barreto JA, Ura S, Lauris JR, *et al*. In vitro and skin lesion cytokine profile in Brazilian patients with borderline tuberculoid and borderline lepromatous leprosy. *Lepr Rev*. 2011;82(1):25-35.
83. Chaitanya VS, Lavania M, Nigam A, Turankar RP, Singh I, Horo I, *et al*. Cortisol and proinflammatory cytokine profiles in type 1 (reversal) reactions of leprosy. *Immunol Lett*. 2013;156(1-2):159-67.
84. Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wiegler-Edström D, Johansson O. Protein gene product 95-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell Tissue Res*. 1990;261:25–33.
85. McArthur JC, Griffin JW. Another tool for the neurologist's toolbox. *Ann Neurol*. 2005;57:163-7.
86. Lauria G. Innervation of the human epidermis. A historical review. *Ital J Neurol Sci*. 1999;20:63-70.
87. Kölliker A. Über den Bau der Cutispapillen und der sogenannten Tastkörperchen. *Wagner's Ztschr wiss Zool*. 1852;4:43-52.

88. Wagner R, Meissner G. Über das Vorhandensein bisher unbekannter eigenth, mlicher Tastkörperchen (corpuscula tacto) in den Gefühlswarzen der menschlichen Haut und Über die Endausbreitung sensativer Nerven. *Nachrichten von der Georg-August-Universität u d Königl Ges d Wissench zu Göttingen*.1852; 2:17–30.
89. Langerhans P. Über die Nerven der menschlichen Haut. *Virchow's Arch*. 1868;44:325-37.
90. Merkel F. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Hausthieren und beim Menschen. *Arch f mikr Anat*. 1875;11:636–52.
91. Ranvier L. The termination of nerves in the epidermis. *Q J Microbiol Sci*. 1880;20:456-8.
92. Lauria G, Holland N, Hauer PE, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Epidermal innervation: changes with aging, topographic location, and in sensory neuropathy. *J Neurol Sci* .1999;164:172–8.
93. Weddell G, Palmer E, Pallie W. Nerve endings in mammalian skin. *Cambridge Phil Soc Biol Rev*. 1954;30:159–95.
94. Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wiegler-Edstrom D, Johansson O. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell Tissue Res*. 1990;261:25–33.
95. McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol*. 1998;55:1513–20.
96. Herrmann DN, Griffin JW, Hauer P, Cornblath DR, McArthur JC. Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies. *Neurology*. 1999;53:1634–40.
97. Myers MI, Peltier AC, Li J. Evaluating dermal myelinated nerve fibers in skin biopsy. *Muscle Nerve*. 2013. 47(1):1-11.
98. Raicher I, Stump PR, Baccarelli R, Marciano LH, Ura S, Virmond MC, et al. Neuropathic pain in leprosy. *Clin Dermatol*. 2016;34(1):59-65
99. Rodrigues Júnior IA, Silva IC, Gresta LT, Lyon S, Villarroel MF, Arantes RM. Degree of skin denervation and its correlation to objective thermal sensory test in leprosy patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(12):e1975
100. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. *G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences*. 2007;39:175-91.

101. McArthur JC, Stocks E, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol*. 1998;55(12):1513-20.
102. Apolinario D, Brucki SMD, Ferretti RE, Farfel JM, Magaldi RM, Busse AL, *et al*. Estimating premorbid cognitive abilities in low-educated populations. *PLoS ONE*. 2013; 8(3):e60084.
103. Lefaucheur JP, Créange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:417-22.
104. Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of Brief Pain Inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer*. 2011;19(4):505-11.
105. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, *et al*. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain*. 2010;11(5):484-90.
106. Ferreira KSL *et al*. Development and validation of a Brazilian version of the short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQPain). *Man Nurs*. 2011;14(4):210-9.
107. de Andrade DC, Ferreira KA, Nishimura CM, *et al*. Psychometric validation of the Portuguese version of the Neuropathic Pain Symptoms Inventory. *Health Qual Life Out*. 2011;9:107.
108. Castro MM; Quarantini L; Batista-Neves S; Kraychete DC; Daltro C; Miranda-Scippa A. Validade da escala hospitalar de depressão e ansiedade em pacientes com dor crônica. *Rev Bras Anesthesiol*. 2006;56(5):470-7.
109. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction*. 1993;88(6):791-804.
110. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
111. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-81.
112. Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain*. 2009;10(6):556-72.

113. Siviero M, Teixeira MJ, de Siqueira JT, Siqueira SR. Somesthetic, gustatory, olfactory function and salivary flow in patients with neuropathic trigeminal pain. *Oral Dis.* 2010;16(5):482-7.
114. Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WC. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1976;39(11):1071-5.
115. Dyck PJ, Zimmerman IR, O'Brien PC, Ness A, Caskey PE, Karnes J, *et al.* Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man. *Ann Neurol.* 1978 Dec;4(6):502-10.
116. Verdugo R, Campero M, Villarroel M. Testes sensitivos quantitativos: princípios básicos e aplicações clínicas. In: Pinto LC, editor. *Neurofisiologia clínica princípios básicos e aplicações clínicas.* São Paulo: Atheneu; 2006. p. 587-96.
117. de Andrade DC. *Contribuição ao uso da estimulação magnética transcraniana em dor* [Tese – Livre Docência]. Departamento de Neurologia. São Paulo: Universidade de São Paulo; São Paulo, 2013.
118. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2010;15:79–92.
119. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to Image J: 25 years of image analysis. *Nature Methods.* 2012;9:671-5.
120. Provitera V, Gibbons CH, Wendelschafer-Crabb G, Donadio V, Vitale DF, Stancanelli A, *et al.* A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg. *Eur J Neurol.* 2016 Feb;23(2):333-8.
121. Moravcova EV, Bednarik J, Ladislav D, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve.* 2008;37:50-60.
122. Doppler K, Werner C, Henneges C, Sommer C. Analysis of myelinated fibers in human skin biopsies of patients with neuropathies. *J Neurol.* 2012;259:1879-87.
123. Rambukkana A, Zanazzi G, Tapinos N, Salzer JL. Contact-dependent demyelination by *Mycobacterium leprae* in the absence of immune cells. *Science.* 2002;296(5569):927-31.

124. Birklein F, Drummond PD, Li W, Schlereth T, Albrecht N, Finch PM, et al. Activation of cutaneous immune responses in complex regional pain syndrome. *J Pain*. 2014;15(5):485-95.
125. Üçeyler N, Riediger N, Kafke W, Sommer C. Differential gene expression of cytokines and neurotrophic factors in nerve and skin of patients with peripheral neuropathies. *J Neurol*. 2015; 262(1):203-12.
126. Saunderson P, Bizuneh E, Leekassa R. Neuropathic pain in people treated for multibacillary leprosy more than ten years previously. *Lepr Rev*. 2008;79(3):270-6.
127. Ramos JM, Alonso-Castañeda B, Eshetu D, Lemma D, Reyes F, Belinchón I, et al. Prevalence and characteristics of neuropathic pain in leprosy patients treated years ago. *Pathog Glob Health*. 2014;108(4):186-90.
128. Ng Wing Tin S, Ciampi de Andrade D, Goujon C, Planté-Bordeneuve V, Créange A, Lefaucheur JP. Sensory correlates of pain in peripheral neuropathies. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(5):1048-58.
129. Attal N, Bouhassira D, Baron R, Dostrovsky J, Dworkin RH, Finnerup N, et al. Assessing symptom profiles in neuropathic pain clinical trials: can it improve outcome? *Eur J Pain*. 2011;15(5):441-3.
130. Hansson PT, Attal N, Baron R, Cruccu G. Toward a definition of pharmacoresistant neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2009;13(5):439-40.
131. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, Finnerup NB, et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. 2017;158(2):261-272.
132. Edwards RR, Dworkin RH, Turk DC, Angst MS, Dionne R, Freeman R, et al. Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2016;157(9):1851-71.
133. Haroun OMOH. *Neuropathic pain in leprosy: deep profiling and stratification of patient groups* [Thesis]. London School of Hygiene and Tropical Medicine; 2015
134. Martinez V, Fletcher D, Martin F, Orlikowski D, Sharshar T, Chauvin M, et al. Small fibre impairment predicts neuropathic pain in Guillain-Barré syndrome. *Pain*. 2010;151(1):53-60.
135. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindström T. Painful polyneuropathy in patients with and without diabetes: clinical, neurophysiologic, and quantitative sensory characteristics. *Clin J Pain*. 2002;18(2):122-7.

136. van Brakel WH, Nicholls PG, Wilder-Smith EP, Das L, Barkataki P, Lockwood DN; INFIR Study Group. Early diagnosis of neuropathy in leprosy--comparing diagnostic tests in a large prospective study (the INFIR cohort study). *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(4):e212.
137. Khanolkar-Young S, Rayment N, Brickell PM, Katz DR, Vinayakumar S, et al. Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) synthesis is associated with the skin and peripheral nerve pathology of leprosy reversal reactions. *Clin Exp Immunol*. 1995;99(2):196-202.
138. Andersson AK, Chaduvula M, Atkinson SE, Khanolkar-Young S, Jain S, et al. Effects of prednisolone treatment on cytokine expression in patients with leprosy type 1 reactions. *Infect Immun*. 2005;73(6):3725-33.
139. Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguet PF, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell*. 1989;56(5):731-40.
140. Smith WC, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, Suneetha S, Suneetha L, et al. Predicting neuropathy and reactions in leprosy at diagnosis and before incident events-results from the INFIR cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(8):e500.
141. Lockwood DN, Suneetha L, Sagili KD, Chaduvula MV, Mohammed I, van Brakel W, et al. Cytokine and protein markers of leprosy reactions in skin and nerves: baseline results for the North Indian INFIR cohort. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(12):e1327.

APÊNDICES

10.1 Apêndice A – Aprovação CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: CARACTERIZAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DOR NEUROPÁTICA EM HANSENÍASE, VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTOS DE RASTREIO DE DOR E CORRELAÇÃO COM NEUROPATOLOGIA CUTÂNEA EM DOENTES APÓS TÉRMINO DO TRATAMENTO POLIQUIMIOTERÁPICO.

Pesquisador Responsável: Daniel Clampi Araujo de Andrade

Versão: 3

Pesquisador Executante: Irina Raicher

CAAE: 11801713.7.0000.0068

Co-autores: Ricardo Galhardoni, Maria Angela Bianconcini Trindade, SONIA MARIA DOZZI BRUCKI, Patrick Stump, Angelina Maria Martins Lino, Manoel Jacobsen Teixeira

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Instituição: HCFMUSP

Departamento: NEUROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10200

Número do Parecer: 217.288

Data da Relatoria: 12/03/2013 – *ad-referendum*

Apresentação do Projeto: Trata-se de projeto de pesquisa prospectivo que envolve avaliação de dor neuropática em doentes hansenianos após o tratamento específico da doença. Os autores informam que a pesquisa compreende exame clínico especializado dos pacientes, submissão dos mesmos a questionários específicos, exame de imagem de crânio, biópsia de pele para avaliação de nervos periféricos cutâneos.

Objetivo da Pesquisa: Caracterizar a prevalência de dor neuropática em pacientes com hanseníase tratados com poliquimioterapia. Diferenciar mecanismos fisiopatológicos de pacientes com neuropatia com dor e com neuropatia sem dor. Encontrar diferenças no teste quantitativo de sensibilidade e na biópsia de pele destas duas populações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Risco mínimo que envolve biópsia de pele sob anestesia local e procedimentos para o exame de tomografia de crânio. Não haverá benefícios diretos para os pacientes participantes da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O novo texto do projeto foi alterado tendo sido retirada a informação de que haveria estudo de polimorfismos. Nos métodos há a descrição do exame clínico, exames de imagem, aplicação dos questionários específicos, coleta das biópsias e o estudo dos nervos periféricos por exame de imunofluorescência nos espécimes de pele.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Foi encaminhado novo TCLE com as solicitações feitas após entrevista com a pesquisadora

Recomendações: Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Nenhuma

Situação do Parecer: APROVADO

Necessita Apreciação da CONEP: NÃO

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 12 de Março de 2013

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garbraz Lima
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

10.2 Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Daniel Ciampi Araujo de Andrade

CARGO/FUNÇÃO: Médico, coordenador do Centro de Dor do HCFMUSP INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 108232

PESQUISADOR EXECUTANTE: Dra. Irina Raicher INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 129272

CARGO/FUNÇÃO: Médica do Centro de Dor do HCFMUSP

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 meses

1 Desenho do estudo e objetivo(s)

Você está sendo convidado a participar de modo voluntário de pesquisa para avaliar os mecanismos de dor na hanseníase. Você sofre de dores causadas por lesão dos nervos do corpo, chamada de dor neuropática. Os remédios existentes atualmente não conseguem trazer alívio completo da dor em todos os doentes que sofrem das dores neuropáticas. Pesquisadores do mundo inteiro tem se dedicado a procurar mecanismos de dor e remédios novos que possam ajudar os doentes. Este estudo está sendo realizado para estudarmos porque pacientes têm lesão de nervos e têm dor e outros têm lesão de nervos e não têm dor. Você poderá decidir ou não participar do estudo quando quiser

sem perder o direito de receber os cuidados médicos de rotina ou quaisquer outros benefícios aos quais tenha direito na assistência médica regular na clínica habitual qualquer que seja sua decisão.

- 2 Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

O Sr (a) passará por avaliações através de questionários, coleta de exame de sangue em veia periférica, será realizado o Teste Quantitativo da Sensibilidade, será realizada uma tomografia computadorizada de crânio e uma biópsia de pele.

- 3 Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados;

O Sr (a) passará por questionários, coleta de exame de sangue em veia periférica no antebraço, será coletado 7ml (equivalente a uma colher de sopa e meia), tomografia computadorizada de crânio, realizaremos uma bateria de Teste quantitativo de sensibilidade com a finalidade de avaliar a sua percepção a diversos estímulos táteis (plásticos de monofilamento serão encostados na pele), térmicos (por um aparelho que fica quente e frio sem queimar a pele), vibratórios (sensação de motor na pele), estes testes ocorrerão de forma controlada em laboratório especializado. Em seguida será coletado um pedaço da pele na área com lesão de nervos com dor e na área com lesão de nervos sem dor com uma biópsia de pele, sob anestesia local (será questionado ao doente sobre reações alérgicas prévias a anestésicos locais). Esta é uma técnica segura, que permite coletar um pedaço bem pequeno da pele (cerca de meio centímetro) para análise técnica dos nervos da pele no microscópio.

- 4 Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

O Sr. (a) poderá sentir um pouco de desconforto durante a biópsia de pele, entretanto esse desconforto é passageiro e não causa dano permanente. O senhor (a) receberá anestesia local antes do procedimento de biópsia de pele.

- 5 Benefícios para o participante
Não há benefício direto para o participante. Os exames não tem fins diagnósticos no estudo, somente para pesquisa.
- 6 Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;
O paciente pode optar a qualquer momento a interromper o estudo, e também estarei sempre disponível para esclarecimentos de dúvidas e questões que surjam antes, durante, ou depois da pesquisa.
- 7 Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr **Daniel Ciampi de Andrade**, que pode ser encontrado no endereço **Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 255, 5º andar, sala 5084- Cerqueira César, São Paulo** Telefone(s) **(11) 2661-7152**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br
- 8 É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- 9 Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
- 10 Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
- 11 Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

- 12 Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Quanto ao procedimento de biópsia de pele, em que é retirado um pedaço de cinco milímetros de pele com anestesia local, o material retirado que é considerado material biológico será armazenado até a análise dele por um método de imunofluorescência para contar as fibras de nervos existentes na pele somente, se o Sr autorizar. A qualquer nova pesquisa desde material será solicitado novamente ao Comitê de Ética em Pesquisa e será solicitado um novo termo de consentimento.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Caracterização da prevalência de dor neuropática em hanseníase, validação de instrumentos de rastreio de dor e correlação com neuropatologia cutânea em doentes após término do tratamento poliquimioterápico.”. Eu discuti com a Dra. Irina Raicher sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____
para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____