

Universidade de São Paulo

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Programa de Ciências das Imagens e Física Médica

STEPHENIE RHARISSA MORAES LIBÓRIO SILVA

Ultrassonografia do nervo fibular comum
em pacientes com hanseníase

Ribeirão Preto

2021

STEPHENIE RHARISSA MORAES LIBÓRIO SILVA

**Ultrassonografia do nervo fibular comum
em pacientes com hanseníase**

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

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para titulação de Mestrado Profissional.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem.

Orientador: Prof. Dr. Marcello Henrique Nogueira-Barbosa.

Ribeirão Preto

2021

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha Catalográfica

Silva, Stephenie Rharissa Moraes Libório

Ultrassonografia do nervo fibular comum em pacientes com hanseníase. Ribeirão Preto, 2021. 58 págs, 3 ilustrações, 4 tabelas.

Dissertação de mestrado profissional apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem.

Orientador: Prof. Dr. Marcello Henrique Nogueira- Barbosa

Versão original

- 1) Hanseníase; 2) Nervo fibular; 3) Neuropatia fibular; 4) Ultrassonografia.

FOLHA DE APROVAÇÃO

SILVA, STEPHENIE RHARISSA MORAES LIBORIO

Ultrassonografia do nervo fibular comum em pacientes com Hanseníase

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Hélio e meus filhos Cecília e Murilo, que abdicaram de muito para me oferecer apoio, seguindo lado-a-lado neste caminho.

Ao restante da minha família que sempre me ofereceu as condições e base para que eu alcançasse meus objetivos, sempre fornecendo todo incentivo para prosseguir.

AGRADECIMENTOS

Aos médicos assistentes e médicos colaboradores, Mateus Hernandes de Andrade, Paulo Moraes Agnollitto, Leonor Garbin Savarese, Vitor Faeda Dalto e Marcelo Novelino Simão, por terem dedicado seu precioso tempo para transmitir seu conhecimento da radiologia musculoesquelética, com primor e excelência que lhe são características.

Ao professor e orientador Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, por me abrir as portas do caminho da pesquisa, aumentando minha perspectiva acerca da ciência médica além do ramo assistencial, sempre com riqueza de detalhes e importante comprometimento.

A Helena Barbosa Lugão, que atuou na prática como uma co-orientadora, por me oferecer a visão clínica, ampliando minha visão acerca do problema de saúde discutido, além da disponibilidade bem demonstrada.

A toda equipe do Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto, incluindo funcionários de diferentes áreas e setores, professores e sobretudo aos colegas de residência, que tornaram tudo mais leve e prazeroso.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”.

SUMÁRIO

Sumário	7
Resumo	8
Abstract	9
Lista de Abreviaturas	10
1. Introdução.....	11
2. Objetivos	18
3. Material e Métodos	20
3.1 Seleção dos pacientes.....	21
3.2 Exames de USG	22
3.3 Avaliação do prontuário.....	23
3.4 Análise estatística	23
3.5 Aspectos éticos	24
4. Resultados	25
5. Discussão	36
6. Conclusão	47
7. Referências.....	49
8. Anexos	54

RESUMO

Ultrassonografia do nervo fibular comum em pacientes com hanseníase

Objetivo

Avaliar a frequência de acometimento pela neuropatia da hanseníase do segmento proximal do nervo fibular comum (NFC) na região poplíteia, detectado pela ultrassonografia, assim como sua correlação com dados clínicos e características da imagem.

Material e Métodos

Estudo transversal retrospectivo, utilizando dados clínicos e de exames de ultrassonografia de nervos de 195 pacientes com diagnóstico de hanseníase, avaliando a existência de espessamento predominantemente proximal no NFC.

Resultados

A idade média foi de 53 anos, sendo 55,9 % do sexo masculino. Identificamos espessamento mais significativo no NFC na fossa poplíteia em 13,9% dos pacientes. Foi realizada verificação de associação entre as variáveis clínicas e ultrassonográficas e detectada correlação com significância estatística ($p < 0,01$) na ecogenicidade, padrão fascicular e presença de vascularização ao Doppler. As variáveis sexo, tratamento, halo epineural e classificação da hanseníase não apresentaram associação significante.

Conclusões

Nosso estudo demonstrou que há um grupo de pacientes nos quais o segmento proximal do NFC foi a região mais afetada ou a única região acometida do nervo e, portanto, a avaliação ultrassonográfica do NFC deve ser completa, desde a bifurcação do isquiático até a região na altura da cabeça e colo da fíbula, diferente do que rotineiramente é realizado atualmente.

Palavras chave: hanseníase, nervo fibular, neuropatia fibular, ultrassonografia.

ABSTRACT

Common peroneal nerve ultrasonography in leprosy patients

Objective

To evaluate the frequency of involvement by leprosy neuropathy of the proximal segment of the common peroneal nerve (CPN) in the popliteal region detected by ultrasonography, as well as its correlation with clinical information and imaging characteristics.

Material and Methods

Retrospective cross-sectional study using clinical information and peripheral nerve ultrasonography data from 195 patients diagnosed with leprosy, evaluating the existence of predominantly proximal thickening in the CPN.

Results

Mean age was 53 years, 55,9% were male. We identified more significant CPN thickening in the popliteal fossa in 13,9% of patients. Verification of association between clinical and sonographic variables was performed and correlation with statistical significance ($p < 0.01$) was detected in echogenicity, fascicular pattern and presence of vascularization at Doppler. The variables gender, treatment, epineural halo and leprosy classification showed no significant association.

Conclusions

Our study demonstrated that there is a group of patients in whom the proximal segment of the CPN was the most affected region or the only affected region of the nerve and, therefore, ultrasonographic evaluation of the CPN should be complete, from the sciatic bifurcation to the region at the level of the fibula head, different from what is routinely performed today.

Key words: leprosy, peroneal nerve fibular, peroneal neuropathies, ultrasonography

LISTA DE ABREVIATURAS

AST: Área seccional transversa

CCIFM: Centro de Ciência das Imagens e Física Médica

HC-FMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

HIS: Sistema de Informação Hospitalar

MB: Multibacilar

NFC: Nervo fibular comum

OMS: Organização Mundial da Saúde

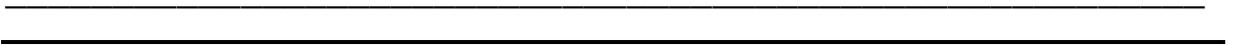
PB: Paucibacilar

RIS: Sistema de Informação Radiológico

SUS: Sistema Único de Saúde

USG: Ultrassonografia

1. INTRODUÇÃO



A hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica, transmissível, comum nos países em desenvolvimento, como o Brasil. (1) Apesar de acometer a humanidade há milhares de anos, a identificação de seu agente causador ocorreu somente em 1873, pelo médico dermatologista e bacteriologista norueguês Gerhard Henrick Armauer Hansen (2). O *Mycobacterium leprae*, seu agente etiológico, conhecido como bacilo de Hansen, foi o primeiro agente infeccioso relacionado a uma doença humana.

A hanseníase está entre as chamadas doenças negligenciadas, endêmicas em populações de baixa renda, que podem representar entrave ao crescimento dos países em desenvolvimento. As pesquisas concernentes a este grupo de doenças não representaram avanço terapêutico significativo, como novos fármacos, métodos diagnósticos ou vacinas (2). Há baixo interesse da indústria farmacêutica devido ao reduzido lucro. Também temos o fato que para os problemas específicos dos países em desenvolvimento é utilizado somente 10% dos recursos mundiais de pesquisa em saúde (2).

Em 2018, mais de 200.000 casos foram registrados em todo o mundo (3). Em nosso país a hanseníase apresenta notificação compulsória, com investigação obrigatória em todo o território nacional (4). Infelizmente, é uma doença que se mantém entre os problemas de saúde pública, apesar de potencialmente curável, com tratamento e acompanhamento disponíveis gratuitamente no Sistema Único de Saúde, o SUS (4). Sendo assim, métodos que auxiliem a antecipar ou melhorar o diagnóstico são bem-vindos e desejáveis.

Para aplicação prática, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe a classificação operacional, que divide os pacientes em dois grandes grupos: hanseníase paucibacilar (PB) e multibacilar (MB), dependendo do número de lesões cutâneas e nervos acometidos (1). Esta classificação ajuda a nortear o tratamento e seguimento dos indivíduos doentes. O paciente que apresentar até 5 lesões cutâneas ou até 1 nervo acometido é classificado como paucibacilar. Já aquele que apresentar mais de 5 lesões cutâneas ou mais de 1 nervo acometido ou baciloscopia positiva é classificado como multibacilar.

Esta classificação se baseia no conhecimento de que bacilo de Hansen acomete preferencialmente a pele, a mucosa nasal e os nervos (somáticos e autônomos). Dentre os tecidos mais frequentemente acometidos pela doença, o de maior impacto sobre a qualidade de vida é o sistema nervoso periférico. O acometimento dos nervos pode causar déficit funcional motor e/ou sensitivo, sendo a principal causa infecciosa de deficiência física (4,5). À incapacidade física se soma o potencial de estigma e discriminação das pessoas acometidas pela

doença. A lesão do nervo pode ocorrer antes, durante ou após o tratamento e, portanto, a avaliação evolutiva é essencial para adequação da terapêutica implementada (6).

Mycobacterium leprae ainda é a única bactéria conhecida que tem a capacidade de causar danos a mielinização, levando à neuropatia. Embora na maioria das vezes as lesões cutâneas sejam os principais sinalizadores da doença, o acometimento dos nervos geralmente é responsável pela primeira manifestação clínica, podendo passar despercebido por anos, ou dominar o quadro (5). A bactéria causa uma resposta imune granulomatosa crônica devido a infecção da pele e dos nervos, porém os nervos são os responsáveis pelas maiores disfunções e mais estigmatizantes sequelas (5). Portanto, atualmente há quem defenda que ela seja considerada uma doença prioritariamente neurológica (7).

Através da vascularização, o *Mycobacterium leprae* alcança o endoneuro e inicia um processo inflamatório, processo esse resultado da infecção e da resposta imune aos antígenos do agente etiológico (6,8). Inicialmente há acometimento preferencial das células de Schwann, com lesão primariamente desmielinizante (2,6). No decorrer da doença acontece o comprometimento axonal, quer de maneira lenta e progressiva quer rapidamente, como nas neurites. Todos os tipos de fibras podem ser lesionados, desde as fibras não mielinizadas neurovegetativas e nociceptivas até as sensitivas discriminativas e as fibras motoras (2).

O quadro clínico da neuropatia causada pela hanseníase tipicamente se manifesta como uma mononeuropatia múltipla, sendo assim o comprometimento dos nervos se faz espacialmente e temporalmente de maneira assimétrica (2). Os nervos mais frequentemente afetados nos membros superiores são o nervo mediano e o nervo ulnar, em seus segmentos pré-túnel e no interior do túnel carpal e cubital, respectivamente. Já nos membros inferiores temos como principais alvos o nervo fibular comum (NFC) na altura da cabeça da fíbula e o nervo tibial no túnel do tarso (6, 9).

A avaliação do acometimento dos nervos na Hanseníase é classicamente realizada por meio do exame clínico, que inclui a palpação e a avaliação funcional (sensitiva e motora) (2, 10). Os nervos têm como principal achado na palpação o espessamento. Porém, determinar a presença de nervos espessados pode ser difícil e, para alguns nervos, até impossível devido à sua localização. Ademais depende do examinador, o que exige treinamento prático (6, 10). Há considerável variabilidade interobservador na identificação de nervos espessados pela palpação (5, 10).

A ultrassonografia (USG) de alta resolução tem ganhado seu lugar na primeira linha da avaliação dos nervos (10, 11, 12). O avanço tecnológico das últimas décadas, permitiram imagens de nervos com alta qualidade, em alguns casos até superando a resolução da ressonância magnética (11). Este método tem evidenciado maior precisão em relação às características anatômicas, conforme mostrado em estudo com cadáveres, fornecendo uma medida objetiva das dimensões do nervo, caracterizada pela área seccional transversa (AST).

Adicionalmente a concordância interobservador das medidas ultrassonográficas é excelente (10). Há estudos evidenciando que a concordância entre a palpação clínica e a avaliação do tamanho do nervo por USG é baixo. A avaliação do espessamento neural pela palpação clínica é inferior à USG (9), no sentido de que a USG apresenta maior concordância interobservador e é capaz de identificar número maior de nervos e maior extensão de acometimento do que o exame físico, o que foi demonstrado em estudo no qual o exame físico foi realizado por médicos experientes em hanseníase [10].

A detecção de espessamento dos nervos pelo exame clínico poder ser subjetiva e imprecisa, e a palpação também não permite identificar as alterações estruturais ao longo do comprimento do nervo. O estudo por USG pode evidenciar alterações estruturais intraneurais de forma não invasiva em segmentos longos do comprimento do nervo, permitindo sua avaliação em sítios que não podem ser biopsiados para histopatologia (10). Em comparação com a ressonância magnética, a USG tem menor custo, e permite investigação do nervo em maiores extensões (13, 14).

A USG de alta resolução permite avaliar diferentes características dos nervos, tais como ecogenicidade, arquitetura fascicular e vascularização intraneural. Nos cortes transversais da USG, cortes seccionais do eixo curto do nervo, os nervos de pacientes saudáveis são tipicamente visualizados como imagens circulares ou elípticas com padrão em “padrão de favo de mel” no qual os fascículos neurais apresentam hipoeogenicidade, entremeados com o epineuro interfascicular hiperecogênico (15, 16). Nas varreduras longitudinais da USG os fascículos dos nervos são vistos como estruturas tubulares hipocóicas paralelas conferindo aspecto de “feixes de canudo” ou plexiforme. O epi e o perineuro são hiperecogênicos e em geral não há sinais de fluxo sanguíneo endo e epineural no estudo Doppler (10).

Por outro lado, os nervos acometidos pela neuropatia da hanseníase podem apresentar alterações da ecogenicidade do nervo, tipicamente com áreas hipocóicas ou menos frequentemente com áreas hiperecóicas (10, 14). Também podem apresentar perda do padrão

fascicular normal parcial ou completa no corte seccional transversal, ou ainda hipertrofia fascicular (9,11). A presença de fluxo intraneural, com vasos interfasciculares detectados pelo Doppler colorido ou pelo Power Doppler em geral evidencia aumento da vascularização neural, representando sinal de neurite em atividade, e frequentemente a neurite está relacionada a reações hansênicas (5, 10, 13).

Outra característica dos nervos identificada nos pacientes hansênicos é o espessamento epineural. O epineuro é representado na imagem ultrassonográfica pela borda hiperecogênica do nervo, demarcando seus limites periféricos (17). Supõe-se que o espessamento epineural seja um estágio avançado na história da doença, formando uma massa fibrótica fundida ao perineuro. Estudo prévio encontrou correlação estatística entre a AST e espessamento epineural (17).

O NFC é acometido com frequência pela hanseníase (6, 7, 9). O NFC corresponde a divisão lateral do nervo isquiático, em geral tendo origem na região de transição entre os dois terços superiores e o terço inferior da coxa, profundamente ao compartimento muscular posterior. O NFC passa entre o bíceps femoral e a cabeça lateral do gastrocnêmio, descendo então na porção lateral da fossa poplíteia em trajeto oblíquo, até alcançar a altura da cabeça da fíbula (18, 19). Nesta região costuma se dividir originando os nervos fibular profundo e superficial e o ramo recorrente. O segmento inicial, portanto, é um pouco mais profundo e não costuma ser estudado de rotina por ultrassonografia, embora possa medir cerca de 10 cm de comprimento (18, 19).

Alguns estudos prévios realizaram a avaliação e a mensuração do NFC por meio da USG. Um deles utilizou voluntários saudáveis e outros com hanseníase, onde se considerou o valor 17 mm² como o limite superior da normalidade da AST do nervo ao nível da cabeça da fíbula, em indivíduos saudáveis (20). Outro estudo encontrou como limite superior da normalidade para de 20,9 e 17,8 mm² a AST do nervo ao nível da fossa poplíteia e da cabeça da fíbula, respectivamente (15).

A eletroneuromiografia é um método classicamente utilizado no diagnóstico e acompanhamento da neuropatia da hanseníase. O estudo do segmento proximal do NFC é importante nesta avaliação, supondo-se ser uma topografia de menor temperatura, regiões estas que costumam ser preferidas pelo agente etiológico, oposto ao que acontece no ramo profundo (21). Outro fato já conhecido é que a avaliação de pacientes com hanseníase pode evidenciar espessamento do nervo na USG sem prejuízo funcional detectados em estudos

neurofisiológicos e vice-versa (5, 22). Os estudos eletrofisiológicos de condução nervosa também não estão amplamente disponíveis em todos os centros de tratamento da hanseníase (9).

O tratamento medicamentoso para esta patologia é realizado de acordo com a classificação do paciente do espectro da doença e a evolução de seu quadro clínico. Portanto, desenvolver métodos que possam avaliar precisamente a evolução ou melhora das lesões dos nervos é uma importante prioridade. As alterações neurais ultrassonográficas e eletrofisiológicas podem não regredir após o tratamento, ou seja, este pode não interromper a continuidade do dano nervoso (5).

Portanto, há um interesse crescente na USG de nervos como ferramenta de diagnóstico para doenças do sistema nervoso periférico, incluindo não só as mononeuropatias, mas também as polineuropatias, assim como os tumores de nervos (10, 11, 12). É um método não invasivo e mais acessível que a ressonância magnética (16).

O papel e o acesso a USG para estudo da neuropatia têm potencial de avançar muito, considerando a evolução técnica que tem trazido melhor qualidade e maior resolução dos equipamentos. Também tem ocorrido aumento da disponibilidade de equipamentos portáteis de USG, juntamente com uma redução relativa no custo dos equipamentos (10) Tais aspectos são de extrema importância, sobretudo em países menos desenvolvidos, onde a hanseníase ainda é endêmica, como o Brasil.

Levando em conta estas informações, a detecção de acometimento neural em um sítio de difícil acesso aos outros métodos (exame clínico e eletromiografia), utilizando uma ferramenta com maior precisão e maior disponibilidade, pode ser de grande utilidade. Este é o caso da porção proximal do nervo fibular comum na região poplíteia, que se situa um pouco mais profundo, apresentando acesso mais limitado à palpação. A USG traz benefícios devido ao fato de que, ao melhor caracterizar a patologia, isso possa ser refletido na escolha terapêutica e de acompanhamento, com maior chance de sucesso, já que a prevenção de incapacidades deve ser a meta mais importante no manejo, o que é possibilitado pela detecção precoce do comprometimento do nervo (10).

2. OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo foi avaliar com que frequência há o acometimento do segmento proximal do NFC na região poplíteia pela neuropatia da hanseníase com base na avaliação por USG.

Como objetivo secundário, propomos correlacionar a presença de acometimento neural nesta região proximal com as demais características e anormalidades ultrassonográficas encontradas.

Outro objetivo secundário foi avaliar se o acometimento do nervo na região poplíteia tem relação com o tratamento ou com os diferentes subtipos de hanseníase, da classificação da OMS.

3. MATERIAL E MÉTODOS



Trata-se de estudo transversal retrospectivo, utilizando dados de exames de ultrassonografia de nervos de casos de pacientes com diagnóstico de hanseníase, realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP).

2.1 Seleção dos pacientes

Todos os exames utilizados neste estudo foram realizados no Centro de Ciências das Imagens e Física Médica (CCIFM) do HC-FMRP-USP.

Para seleção dos casos, foi acessado o RIS e o HIS (Sistema de Informação Radiológico e Sistema de Informação Hospitalar) do HCRP-USP, sendo selecionados os pacientes de janeiro de 2016 a dezembro de 2018, em exames de USG, pela busca pelas palavras-chave: “ultrassonografia de nervos periféricos”.

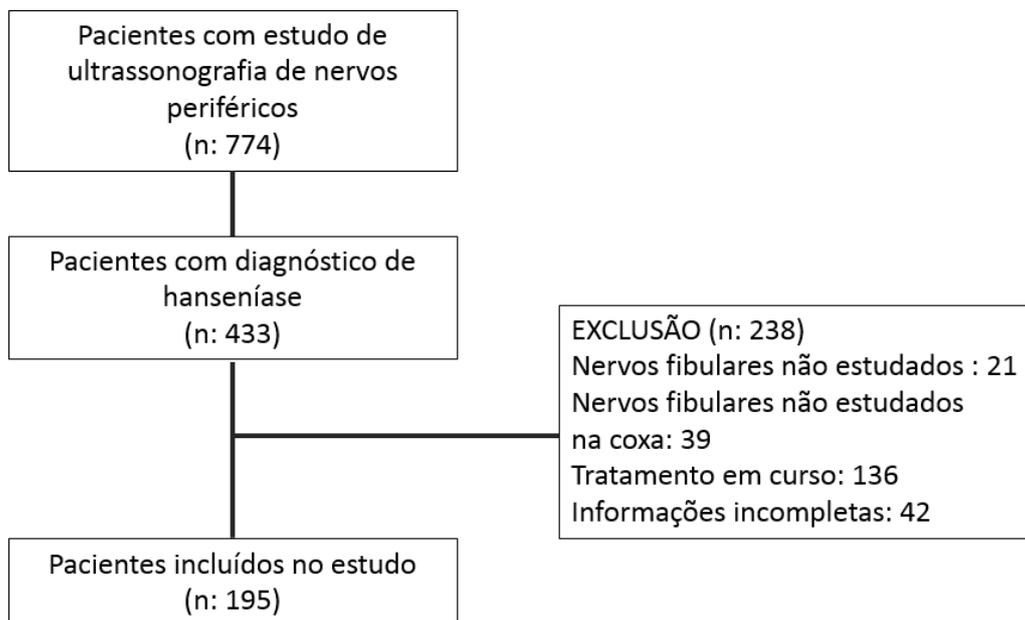
Como critérios de inclusão, dos pacientes que realizaram USG de nervos de janeiro de 2016 a dezembro de 2018, foram selecionados os pacientes com diagnóstico de hanseníase descrito no prontuário disponível no HIS do HCRP. Foram excluídos os casos de pacientes em que a documentação do estudo dos nervos fibulares comuns não incluiu a avaliação da região proximal do nervo na região distal da coxa e região poplíteia, casos em que os exames de USG disponíveis tivessem sido realizados durante o curso do tratamento, assim como casos que não possuísem dados claros e completos no prontuário eletrônico.

Um total de 774 pacientes foi identificado na pesquisa inicial com base em relatórios de exames de “ultrassonografia de nervos periféricos” em busca realizada no sistema de informações em Radiologia (RIS) do HC-FMRP-USP. Realizamos a busca nos prontuários eletrônicos por informações clínicas destes pacientes, encontrando 433 com diagnóstico de hanseníase. Este diagnóstico clínico se fundamentou na presença de um ou mais dos três sinais cardinais da doença: lesões de pele com alteração de sensibilidade, acometimento de nervos e/ou baciloscopia positiva de esfregaço intradérmico (2). No ambulatório de hanseníase do HC-FMRP-USP também são realizados exames complementares para confirmação diagnóstica, como biópsia de pele, eletroneuromiografia, sorologia (ELISA anti-PGL1) e PCR para confirmação diagnóstica, quando indicados.

Destes 433 pacientes restantes, 238 foram excluídos por não terem exame de ultrassonografia com avaliação dos nervos fibulares comuns ou não ter avaliação específica da

região proximal do nervo, por estar em curso de tratamento ou por não ter informações clínicas completas. Desse processo de seleção foi obtida uma casuística final de 195 pacientes.

Gráfico 1 - Fluxograma da formação da casuística do estudo



Fonte: Produção do próprio autor

2.2 Exames de USG

Os estudos de USG foram realizados por residentes de radiologia e diagnóstico por imagem e por fellows de radiologia musculoesquelética, sobre a supervisão de uma radiologista musculoesquelético experiente. Os exames de USG foram realizados com um dos dois aparelhos, a saber, Philips HD11 XE ultrasound system, Philips Medical Systems, United States e GE Logiq E9 ultrasound machine, GE Healthcare, United States.

Os nervos foram avaliados acerca da AST, ecogenicidade, padrão fascicular e vascularização. As medidas da AST foram realizadas à mão livre no momento do exame ultrassonográfico, contornando a superfície interna da borda ecogênica do nervo, que corresponde ao epineuro externo, após identificada a região com maior espessura. Consideramos como limite superior da normalidade os valores de 20,9 e 17,8 mm² ao nível da

fossa poplítea e da cabeça da fíbula, respectivamente conforme literatura prévia (15). Neste trabalho foi utilizado o aparelho HDI 5000; Philips Medical Systems, United States.

A mensuração foi realizada em duas sub-regiões do nervo; a mais proximal ao nível da fossa poplítea e a mais distal ao nível da cabeça da fíbula. Então utilizando as medidas da AST identificamos os pacientes cujo espessamento do NFC era maior ou presente isoladamente ao nível da fossa poplítea, denominando este padrão de “espessamento neural predominantemente proximal”. Não foram incluídos neste termo pacientes que apresentaram espessamento do segmento proximal do nervo fibular comum, mas que este era menor do que no segmento distal, ao nível da cabeça da fíbula.

A ecogenicidade foi classificada como normal quando predominantemente ecogênica, ou como alterada, quando apresentava ecogenicidade reduzida ou heterogênea. Já o padrão fascicular foi classificado como normal quando mantinha o padrão em “favo de mel” ou “trilho de trem”, ou alterado quando havia indefinição dos contornos dos fascículos ou hipertrofia fascicular.

Em relação a vascularização, classificamos como normal a ausência de detecção de fluxo peri ou intra-neural. Qualquer fluxo detectado no NFC foi considerado como positividade ao Doppler colorido, para efeito desse estudo. Também avaliamos a presença ou ausência de halo hipoecoico ao redor do nervo, na região do epineuro.

2.3 Avaliação do prontuário

Nos prontuários foram coletados dados acerca do sexo e idade dos pacientes, além de características quantitativas e qualitativas do NFC. Também foram resgatadas informações acerca da classificação do tipo de hanseníase e tratamento da doença. Tais dados foram tabelados por uma fellow de radiologia musculoesquelética e um residente do terceiro ano de radiologia e diagnóstico por imagem.

2.4 Análise estatística

Inicialmente os dados foram descritos através de frequências absolutas e percentuais (variáveis qualitativas) e por meio de medidas como média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo (variáveis quantitativas). Para estimar a razão de prevalência ajustada por covariáveis,

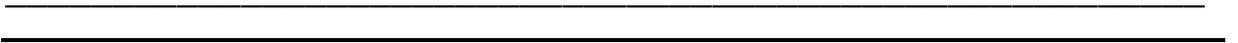
foi utilizado o modelo de regressão de Poisson com variância robusta múltipla. Todas as análises foram realizadas através do software SAS 9.4. Para todas as comparações adotamos nível de significância de 5%.

2.5 Aspectos éticos

Este estudo é um braço de uma pesquisa abrangente, previamente aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, sob o CAAE 68488017.9.0000.5440.

Devido ao caráter retrospectivo deste trabalho, a obtenção de termo de consentimento foi dispensada pelo CEP. Para garantir a privacidade dos pacientes diante de terceiros, os exames foram anonimizados inclusive na planilha de dados.

4. RESULTADOS



Como pode ser visto na tabela 1, nesta amostra a idade média foi de 53 anos e a mediana foi de 53 anos, tendo sido incluindo pacientes com idades que variaram de 10 a 94 anos. Houve predominância do sexo masculino representado 55,9%, com o sexo feminino representando 44,1%.

Tabela 1 - Distribuição dos casos quanto às características clínicas e ultrassonográficas.

Variáveis	Total (n=19)
Idade	
<i>n (%)</i>	195 (100%)
<i>Média (DP)</i>	52,91 (16,86)
<i>Mediana (Q1 - Q3)</i>	53 (42 - 65)
<i>Min – Máx</i>	10 - 94
Sexo [n (%)]	
Feminino	86 (44,1%)
Masculino	109 (55,9)
Espessamento neural predominantemente proximal do NFC [n (%)]	
Não	168 (86,15%)
Sim	27 (13,85%)
Espessamento isoladamente na fossa poplítea [n (%)]	
Não	16 (59,26%)
Sim	11 (40,74%)
Tratamento prévio para hanseníase [n (%)]	
Prévio	101 (51,79%)
Virgem	94 (48,21%)

Ecogenicidade [n (%)]	
Heterogeneidade	10 (5,13%)
Hipoecogenicidade [n (%)]	48 (24,62%)
Ecogenicidade e ecotextura normais	137 (70,26%)
Padrão Fascicular [n (%)]	
Hipertrofia de fascículos	14 (7,18%)
Fascículos de contornos indistintos	59 (30,26%)
Fascículos de aspecto habitual	122 (62,56%)
Hipervascularização [n (%)]	
Não	174 (89,23%)
Sim	21 (10,77%)
Halo Hipoecoico [n (%)]	
Não	179 (91,79%)
Sim	16 (8,21%)
Classificação OMS [n (%)]	
MB	173 (88,72%)
PB	22 (11,28%)

Fonte: Produção do próprio autor

Como já comentado, identificamos os pacientes cujo espessamento do NFC era maior ou presente isoladamente ao nível da fossa poplíteia, denominando este padrão de “espessamento neural predominantemente proximal”. A figura 1 demonstra um exemplo onde foi identificado espessamento neural somente ao nível da fossa poplíteia. Já na figura 2 temos um caso de espessamento concomitante na fossa poplíteia e na altura da cabeça da fíbula, porém mais expressivo no nível proximal.

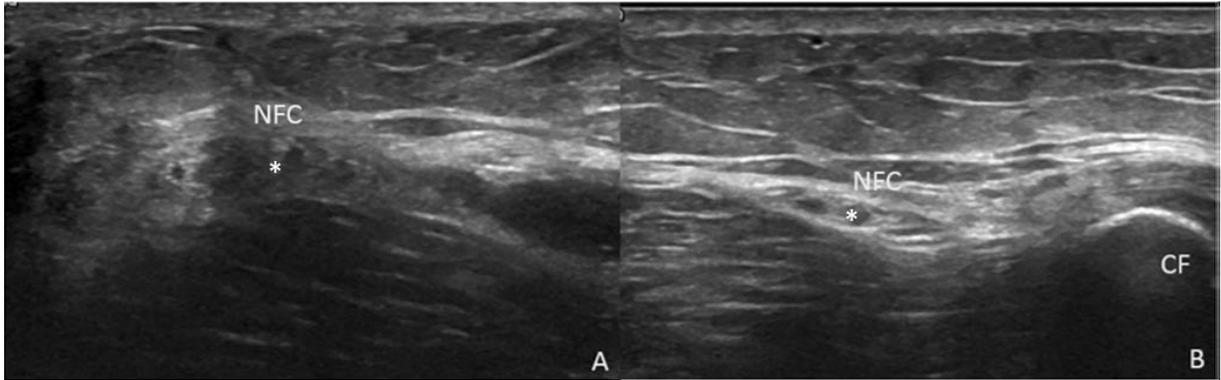


Figura 1 – Exame de ultrassonografia de paciente feminino, 27 anos. Imagens transversais ao eixo longo do nervo evidenciando espessamento, hipoeogenicidade e padrão fascicular indefinido no nervo fibular comum, com alterações presentes na região da fossa poplíteia (A), porém ausente na altura da cabeça da fíbula (CB), com AST de 36 mm² e 16 mm², respectivamente. NFC, *: nervo fibular comum; CF: cabeça da fíbula.

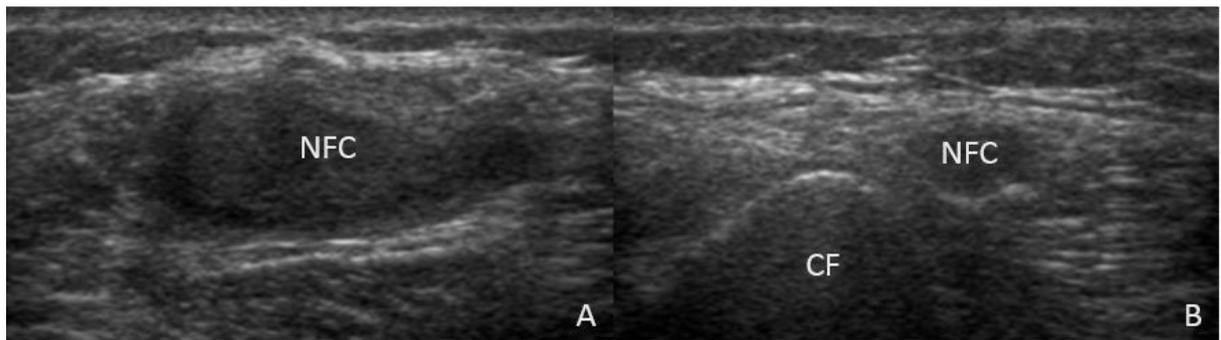


Figura 2 – Exame de ultrassonografia de paciente masculino, 22 anos. Imagens transversais ao eixo longo do nervo evidenciando espessamento, hipoeogenicidade e padrão fascicular indefinido no nervo fibular comum na região da fossa poplíteia (A) e na altura da cabeça da fíbula (B), com AST de 140 mm² e 25 mm², respectivamente. NFC: nervo fibular comum; CF: cabeça da fíbula.

Houve presença desse espessamento neural predominantemente proximal no NFC em 27 pacientes (13,9%), dos quais 11 pacientes apresentaram AST aumentada somente na fossa poplíteia, enquanto os 16 restantes apresentaram esta alteração concomitante na altura da cabeça da fíbula. Os pacientes que não apresentaram espessamento foram 168 (86,15%).

A tabela 2 demonstra os valores da avaliação da AST do NFC. No grupo com espessamento somente ao nível da fossa poplíteia (proximal), a média da AST foi de 27,9 mm²

à direita e 25,6 mm² à esquerda. Já nos pacientes com espessamento ao nível da fossa poplíteia (proximal) e da cabeça da fíbula (distal), porém maior na primeira, a AST média foi de 30,2 e 22,5 mm² à direita e 53,7 e 26,8 mm² à esquerda, respectivamente. Destaca-se que o valor de AST média na região da fossa poplíteia esquerda é tão maior devido ao paciente demonstrado na figura 2.

Tabela 2 – Valores de AST (mm²) nos diferentes segmentos do NFC, em relação ao espessamento neural predominantemente proximal.

DIREITA	Segmentos	n	Média	Desvio Padrão	Mediana
Ausente	Proximal	178	13,58	5,69	12,8
	Distal	178	18,99	9,82	16,95
Somente proximal	Proximal	9	27,93	4,92	26,3
	Distal	9	15,37	2,83	16,6
Proximal e distal	Proximal	8	30,15	7,5	26,8
	Distal	8	22,51	3,6	20,95
ESQUERDA	Segmentos	n	Média	Desvio Padrão	Mediana
Ausente	Proximal	175	13,08	6,14	12,4
	Distal	175	18,25	9,33	16
Somente proximal	Proximal	8	25,63	4,43	25,75
	Distal	8	13,41	3,46	12,65
Proximal e distal	Proximal	12	53,68	41,3	35,15
	Distal	12	26,83	5,1	25,3

Fonte: Produção do próprio autor

Em relação as demais características da amostra geral, 51,8% haviam realizado tratamento prévio e 88,7% foram classificados como multibacilar. Também 70,3% e 62,3% não apresentaram alteração na ecogenicidade ou padrão fascicular do nervo, respectivamente. Vinte e um pacientes (10,8%) evidenciaram sinais de aumento da vascularização neural, enquanto 16

pacientes (8,25%) tinham halo hipoecogênico no NFC. Um exemplo de vascularização neural é demonstrado na figura 3.

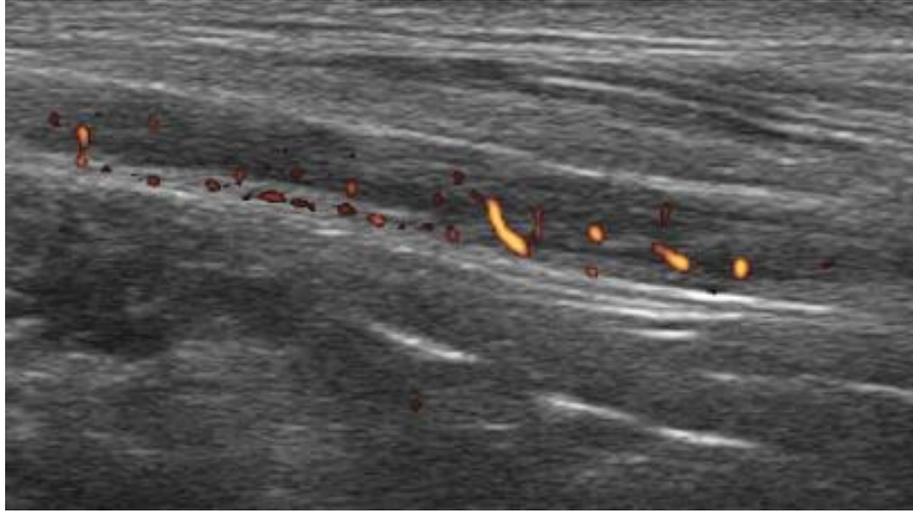


Figura 3 – Exame de ultrassonografia de paciente feminino, 39 anos. Imagem no eixo longitudinal do NFC, evidenciando espessamento, hipoecogenicidade e perda do padrão fascicular no nervo fibular comum, destacando-se presença de vascularização intraneural.

Na tabela 3 foi realizada a comparação entre os pacientes que tiveram espessamento neural predominantemente proximal (27 pacientes) e os que não tiveram tal achado (168 pacientes). Os pacientes que tiveram espessamento neural predominantemente proximal apresentaram idade média de 54 anos, sendo que foram incluídos pacientes com idade de 22 a 94 anos, dos quais 33,3% eram do sexo feminino e 66,7% do sexo masculino. Dezesete (62,9%) desses pacientes já haviam finalizado o tratamento previamente, enquanto 10 (37,0%) ainda não o haviam iniciado. Em relação a ecogenicidade, 3 (11,1%) pacientes apresentaram-na heterogênea, 16 (59,3%) hipoecoica e 8 (29,6%) normal. Houve 3 (11,1%) registros de padrão fascicular preservado, enquanto 5 (18,5%) de hipertrofia fascicular e 19 (70,4%) de padrão fascicular indistinto.

Tabela 3 – Correlação entre a presença de espessamento neural predominantemente proximal do NFC e as características clínicas e ultrassonográficas.

Variáveis	ESPESSAMENTO NEURAL PREDOMINANTEMENTE PROXIMAL DO NFC		Valor p
	NÃO (n=168)	SIM (n=27)	
Tratamento [n (%)]			0,21
Prévio	84 (50%)	17 (62,96%)	
Virgem	84 (50%)	10 (37,04%)	
Sexo [n (%)]			0,22
Feminino	77 (45,83%)	9 (33,33%)	
Masculino	91 (54,17%)	18 (66,67%)	
Ecogenicidade [n (%)]			<0,01
Heterogeneidade	7 (4,17%)	3 (11,11%)	
Hipoecogenicidade [n (%)]	32 (19,05%)	16 (59,26%)	
Ecogenicidade e ecotextura normais	129 (76,79%)	8 (29,63%)	
Padrão Fascicular [n (%)]			<0,01
Hipertrofia de fascículos	9 (5,36%)	5 (18,52%)	
Fascículos de contornos indistintos	40 (23,81%)	19 (70,37%)	
Fascículos de aspecto habitual	119 (70,83%)	3 (11,11%)	
Hipervascularização n (%)			<0,01
Não	154 (91,67%)	20 (74,07%)	
Sim	14 (8,33%)	7 (25,93%)	

Halo Hipoecoico n (%)			0,18
Não	156 (92,86%)	23 (85,19%)	
Sim	12 (7,14%)	4 (14,81%)	
Classificação OMS [n (%)]			0,18
MB	147 (87,5%)	26 (96,3%)	
PB	21 (12,5%)	1 (3,7%)	

Fonte: Produção do próprio autor

Vinte (74,1%) pacientes do grupo de espessamento neural predominantemente proximal apresentaram sinais de hipervascularização, ao contrário dos outros 7 (25,9%), sem tais sinais. O halo hipoecogênico epineural foi descrito apenas em 4 (14,8%) dos pacientes. Neste grupo somente 1(3,7%) paciente foi classificado como portador de hanseníase PB, os demais 26 (96,3%) pacientes como MB.

A idade média do grupo sem espessamento neural predominantemente proximal neste estudo foi de 53 anos, incluindo pacientes de 10 a 92 anos, divididos igualmente entre os que já finalizaram tratamento e os que ainda não o iniciaram (50%/50%). Setenta e sete (45,8%) pacientes eram do sexo feminino e 91 (54,52) do sexo masculino. Ecogenicidade preservada foi relatada em 129 pacientes, enquanto ecogenicidade heterogênea e hipoecogenicidade foram relatadas em 7 (4,2%) e em 32 (19,1%) pacientes, respectivamente. Acerca do padrão fascicular, 119 (70,8%) pacientes possuíam esta característica preservada, enquanto 9 (5,4%) apresentaram hipertrofia fascicular e outros 40 (23,8%) padrão fascicular indistinto.

Foi detectado vascularização neural em 14 (8,3%) pacientes do grupo sem espessamento significativo, ao passo que 154 (91,7%) não apresentaram tal alteração. Doze (7,1%) pacientes evidenciaram halo hipoecoico epineural, contra 156 (92,9%) sem este achado. Cento e quarenta e sete (87,5%) pacientes foram classificados como multibacilar e 21 (12,5%) como paucibacilar.

Foi realizado então a verificação de associação entre as variáveis de interesse acima descritas, baseada nos valores p, sendo que o sexo (p:0,22), tratamento (p:0,24), halo epineural

(p:0,18) e classificação da hanseníase (p:0,18) não evidenciaram significância estatística. Esta porém foi observada em relação a ecogenicidade, padrão fascicular e presença de vascularização ao Doppler, com valor de p menor que 0,01.

Uma outra comparação foi feita dentro do grupo de pacientes com espessamento neural predominantemente proximal do NFC, entre o subgrupo que apresentou espessamento neural somente na fossa poplíteia (11 pacientes) e o subgrupo com espessamento concomitante na fossa poplíteia e na altura da cabeça da fíbula (16 pacientes). Essa comparação pode ser conferida na tabela 4.

Tabela 4 – Correlação entre os segmentos de espessamento neural predominantemente proximal do nervo fibular comum e as características clínicas e ultrassonográficas.

Variáveis	SEGMENTOS		Valor P
	Proximal maior que distal (n=16)	Somente proximal (n=11)	
Tratamento [n (%)]			0,38
Prévio	9 (56,25%)	8 (72,73%)	
Virgem	7 (43,75%)	3 (27,27%)	
Sexo [n (%)]			<0,01
Feminino	2 (12,5%)	7 (63,64%)	
Masculino	14 (87,5%)	4 (36,36%)	
Ecogenicidade [n (%)]			0,63
Heterogeneidade	1 (6,25%)	2 (18,18%)	
Hipoecogenicidade [n (%)]	10 (62,5%)	6 (54,55%)	
Ecogenicidade e ecotextura normais	5 (31,25%)	3 (27,27%)	
Padrão Fascicular [n (%)]			0,62
Hipertrofia de fascículos	3 (18,75%)	2 (18,18%)	
Fascículos de contornos indistintos	12 (75%)	7 (63,64%)	

Fascículos de aspecto habitual	1 (6,25%)	2 (18,18%)	
Hipervascularização [n (%)]			0,45
Não	11 (68,75%)	9 (81,82%)	
Sim	5 (31,25%)	2 (18,18%)	
Halo Hipoecoico [n (%)]			0,49
Não	13 (81,25%)	10 (90,91%)	
Sim	3 (18,75%)	1 (9,09%)	
Classificação OMS [n (%)]			0,40
MB	15 (93,75%)	11 (100%)	
PB	1 (6,25%)	0 (0%)	

Fonte: Produção do próprio autor

O subgrupo com espessamento neural somente na fossa poplíteia incluiu pacientes com idades entre 45 e 94 anos, todos (100%) classificados como multibacilares, em sua maioria do sexo feminino (63,6%). Três pacientes (27,3%) não haviam iniciado seu tratamento, enquanto 8 (72,7%) já o haviam terminado. A ecogenicidade foi relatada como normal em 3 pacientes (27,3%), heterogênea em 2 pacientes (18,2%) e reduzida em 6 pacientes (54,5%).

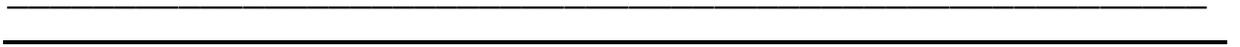
Acerca do padrão fascicular do nervo, 2 pacientes (18,2%) mantiveram-no preservado, 2 pacientes (18,2%) hipertrofiado e 7 pacientes (63,3%) apresentaram desorganização padrão fascicular. Em dois (18,2%) desses pacientes foi identificada vascularização neural, enquanto os 9 demais não apresentaram essa característica. O halo hipoecoico epineural foi identificado em apenas 1 paciente (9,1%) deste subgrupo.

Pacientes com idades de 22 a 90 anos compuseram o subgrupo com espessamento concomitante na fossa poplíteia e na altura da cabeça da fíbula, a maioria MB (93,8%) e também a maioria do sexo masculino (87,5%). Cinco indivíduos deste grupo mantiveram a ecogenicidade neural preservada, enquanto 1 (6,3%) heterogênea em e 10 (62,5%) reduzida.

Padrão fascicular indistinto pela USG foi identificado em 12 (75%) desses pacientes, padrão fascicular hipertrofiado em 3 (18,8%) e preservação do padrão fascicular em apenas 1 indivíduo (6,3%). Houve detecção de vascularização neural em 5 pacientes (31,3%) e de halo hipoecoico epineural em 3 pacientes (18,8%).

A verificação de associação entre as variáveis de interesse estudadas, baseada nos valores p, também foi realizada entre estes subgrupos. Foi encontrada significância estatística apenas na característica sexo, com valor de p menor que 0,01. As demais variáveis não evidenciaram significância estatística, a saber, tratamento (p:0,38), ecogenicidade (p:0,63), padrão fascicular (p:0,62), vascularização ao Doppler (p:0,45), halo epineural (p:0,49) e classificação da hanseníase (p:0,40).

5. DISCUSSÃO



Os nervos afetados podem ter as características ultrassonográficas de espessura, ecogenicidade, padrão fascicular e vascularização alterados pela hanseníase conforme pode ser identificado nas imagens de USG. Nosso estudo demonstrou que há um grupo de pacientes nos quais o segmento proximal do NFC pode ser a região mais afetada ou a única região acometida do nervo e, portanto, a avaliação ultrassonográfica do NFC deve ser completa, desde a bifurcação do isquiático até a região na altura da cabeça e colo da fíbula. Este achado apresentou significativa correlação com a ecogenicidade, padrão fascicular e vascularização neural. Estas variáveis tiveram características patológicas mais prevalentes no grupo onde o espessamento mais significativo estava ao nível da fossa poplítea.

O espessamento neural pode ser identificado por meio da mensuração da AST máxima, conforme vários estudos prévios (15, 20, 23). Foi avaliada toda extensão do NFC, buscando identificar os pontos de maior espessura nas topografias da fossa poplítea e junto à cabeça da fíbula. A área seccional transversa foi então demarcada à mão livre no momento do exame, com o cursor eletrônico do aparelho de ultrassonografia, sob o contorno interno da borda ecogênica correspondente ao epineuro de revestimento do nervo periférico.

Frade e colaboradores (20) realizaram mensuração para múltiplos nervos em indivíduos saudáveis e em pacientes de hanseníase. Para o NFC ao nível da cabeça fibular a medida de AST na análise da curva ROC identificou 9,9 mm² como potencial valor de corte, com sensibilidade de 81% e especificidade de 72% ($p < 0,0001$). Neste artigo de Frade e colaboradores o NFC não foi avaliado em toda a sua extensão. O NFC ao nível da cabeça da fíbula também foi avaliado Kim e colaboradores (23), que sugerem 11,7 mm² como limite superior da AST.

Cartwright e colaboradores (15) avaliaram a AST de diferentes nervos de sessenta indivíduos saudáveis e estudaram o NFC na fossa poplítea e junto à cabeça da fíbula. Não foi detectada diferença estatística significativa entre os valores médios de 11,7 e 11,2 mm² nas duas topografias estudadas, com desvio padrão maior no segmento proximal. Os autores sugerem como valor de referência superior 20,9 e 17,8 mm², respectivamente, na região proximal e na altura da cabeça da fíbula.

Nós nos baseamos nesta última referência para classificar nossos pacientes, pois além de apresentar uma amostra de maior abrangência de faixa etária, tal como a nossa, ela incluiu também os dois segmentos do nervo em questão. Destacamos que o aparelho utilizado por Cartwright e colaboradores é de geração anterior ao utilizado em nosso estudo.

Não avaliamos pacientes infantis porque em geral são solicitados poucos exames nesta faixa etária e também pela maior dificuldade de aprovação de estudo pelo CEP quando envolve pacientes pediátricos. Há também o fato de dados referentes às medidas normais de AST nessa faixa etária serem escassos.

Pacientes de várias faixas etárias foram estudados, com inclusão de indivíduos da segunda à décima década de vida. Em relação à idade dos pacientes, devemos saber que um estudo realizado em nervos de ratos demonstrou preservação paradoxal ou até mesmo alargamento da AST do nervo com envelhecimento do animal (24). No nosso trabalho, porém, não foi analisada a relação entre a idade e os demais achados, pois é sabido que há discordância entre os estudos feitos em humanos com este objetivo anteriormente. Há relato de aumento (25) e outro com redução (26) da área seccional transversa do nervo com o aumento da idade do indivíduo, enquanto outros autores evidenciaram independência entre as variáveis idade e área seccional transversa (27, 28).

O aumento da área seccional transversa é a característica mais típica do acometimento neural da hanseníase, sendo um achado pesquisado no exame físico, e frequentemente acomete os nervos ulnar e fibular comum (6, 8, 9). Este espessamento neural costuma acontecer em topografia proximal aos locais de compressão (13). Os nervos mediano e ulnar podem ser acometidos a cerca de 4 cm acima dos locais de compressão (10). Este achado se assemelha ao nosso, porque encontramos casos com espessamento neural mais significativo no segmento proximal do nervo fibular comum. Porém os segmentos mais proximais dos nervos mediano e ulnar, relatados em trabalhos anteriores, estariam mais superficiais e por isso em regiões de menor temperatura, diferente do segmento proximal do fibular comum.

Pacientes hansênicos também já tiveram evidenciada em exame ultrassonográfico a característica de assimetria neural (7, 9). Essa assimetria ocorre tanto ao se comparar ambos os lados dos nervos mediano, ulnar e fibular comum, quanto ao se comparar as medidas de diferentes subregiões do nervo ulnar unilateralmente, neste caso chamado de focalidade. Nosso trabalho é o primeiro a avaliar a focalidade do acometimento, ou seja, entre os segmentos dentro do mesmo nervo, no NFC e evidenciou existência de um grupo de pacientes onde o espessamento do NFC era mais expressivo ou somente detectado ao nível da fossa poplíteia, achado denominado “espessamento neural predominantemente proximal do NFC”.

Chen e colaboradores (29) avaliaram os nervos mediano, ulnar e fibular comum em pacientes de hanseníase, demonstrando que enquanto os nervos dos membros superiores

tipicamente evidenciaram o espessamento dos nervos, nos nervos dos membros inferiores pode ocorrer neurotrofia. Este trabalho, porém, não deixou claro em que segmento foi realizada a mensuração do NFC, sendo que geralmente a avaliação é realizada ao nível da cabeça da fíbula.

A avaliação da presença de espessamento dos nervos é inicialmente realizada por palpação, a qual apresenta uma curva de aprendizado longa (5) e, mesmo para os mais experientes, é desafiadora em algumas localizações anatômicas, sobretudo nos nervos que possuem um trajeto mais profundo (10, 30), tal como o NFC. Já foi relatado que é considerável a sua variabilidade inter-observador da palpação clínica na detecção de nervos espessados (5, 10, 31).

A concordância inter-observador das medidas neurais por USG é excelente (32). Por exemplo, Jain e colaboradores (10) avaliaram 20 pacientes com hanseníase e 30 pacientes saudáveis ao comparar os achados ultrassonográficos (espessamento, ecotextura interna e vascularização) aos achados clínicos (espessamento palpável, disfunção nervosa e fraqueza motora). Eles concluíram que a palpação clínica é subjetiva e não acurada, sendo que USG evidencia dano neural mais extenso e em maior número de nervos. Especificamente em relação ao nervo fibular comum, outro trabalho (33) mostrou que a USG detectava mais espessamento do que o exame físico, com uma diferença estatisticamente significativa ($P=0,031$).

A disfunção nervosa pode então já estar presente antes de ser detectada pela palpação clínica ou até mesmo antes de outros sinais e sintomas comuns serem detectados ao exame físico, incluindo os testes funcionais para avaliação sensitiva e motora (33). Para diminuir o subdiagnóstico, o estudo de eletrofisiologia costuma ser útil, havendo estudos que correlacionam a eletrofisiologia com o exame físico ou com a USG (5, 22). Estes estudos mostram que é possível existirem achados de neuropatia na ultrassonografia em nervos considerados normais pelo estudo de condução nervosa, e vice-versa. Sendo assim os dois métodos podem ser utilizados de forma complementar (16, 22).

O grau do dano neural no momento do diagnóstico da hanseníase pode se correlacionar com o intervalo de tempo entre o surgimento dos primeiros sinais e a o momento do diagnóstico (6). O diagnóstico tardio está associado com incapacidade física e deformidades. Por isso deve haver constante busca pela detecção precoce do dano neurológico através da combinação de diferentes métodos. O diagnóstico precoce, classificação e tratamento corretos, e, em consequência, prevenção de sequelas e controle de surtos da infecção podem ser alcançados ao se utilizar uma abordagem que inclua diferentes ferramentas (33). Os danos neurais que

determinam comprometimento funcional nos membros, formação de úlceras e deformidades estigmatizantes podem ser reduzidos pela detecção da neuropatia e, de preferência, da neurite precoce ou subclínica (10), sendo que a USG tem sido reconhecida como ferramenta poderosa para a avaliação da neuropatia hansênica.

Um outro aspecto interessante é que no dia-a-dia clínico é comum iniciar tratamento medicamentoso empírico aos pacientes com resultados negativos em esfregaços cutâneos, mas que possuem espessamento neural com sinais clínicos de mononeuropatia ou mononeuropatia múltipla, que associado a achados em exames complementares configuram a hanseníase puramente neural. Ainda hoje a hanseníase neural pura é cercada de incertezas. Em nosso trabalho classificamos estes casos de acordo com o número de nervos acometidos, como é realizado na rotina clínica (33). Quando apenas um nervo era acometido, o paciente foi considerado PB. Já quando mais de um nervo foi acometido, o paciente foi considerado MB.

São escassos os trabalhos que avaliaram biópsias de nervos em sua metodologia, não só por sua dificuldade técnica, mas também pelo conhecido número de achados negativos. Um estudo indiano (31) que estudou biópsias de pacientes com hanseníase puramente neural, relatou em seus resultados ter encontrado pacientes multibacilares na histopatologia, mas que clinicamente se apresentavam como mononeuropatia, podendo ter sido submetidos a tratamento insuficiente. Estes autores também compararam achados de biópsia neural à eletrofisiologia e à USG em pacientes de hanseníase neural pura, afirmando que este método de imagem pode ser utilizado para apoiar o diagnóstico deste tipo de hanseníase. Isso acontece em parte pela possibilidade da USG estudar a estrutura interna do nervo em locais onde a biópsia não pode ser realizada (10).

Nós encontramos espessamento neural predominantemente proximal do NFC em 13,85% de nossa amostra, e desta forma muitos pacientes teriam seu grau de acometimento do NFC subestimado se fosse utilizado protocolo de exame ultrassonográfico com avaliação do nervo somente ao nível da cabeça da fíbula, o que poderia levar a prejuízos no diagnóstico e/ou classificação da hanseníase, além de tratamento inadequado.

Em cerca de 2/5 do grupo com espessamento neural predominantemente proximal o acometimento do NFC foi detectado somente ao nível da fossa poplítea. Portanto se não tivesse sido avaliado este segmento, o nervo teria sido considerado não afetado, podendo também levar a erro diagnóstico, tratamento insuficiente ou avaliação errônea da eficácia da terapêutica em uso. Isto acontece por a ultrassonografia ser capaz de realizar uma avaliação objetiva da

presença ou ausência do espessamento neural, através da mensuração direta da área seccional transversa do nervo, reduzindo a influência e dificuldades que a posição anatômica ou o biotipo do paciente possam oferecer (10).

Com base em nossos resultados recomendamos incluir de rotina no exame ultrassonográfico a avaliação e mensuração do NFC em todo o segmento proximal. Assim estaremos oferecendo ao paciente uma avaliação mais minuciosa e acurada, permitindo a possibilidade de um tratamento adequado assim como melhor acompanhamento pós-terapêutico.

Uma das características marcantes das neuropatias é a redução da ecogenicidade do nervo na USG (16), assim como também a perda deste seu padrão fascicular habitual. No nosso estudo observamos uma associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre as características ecográficas da ecogenicidade e do padrão fascicular do nervo e a presença de espessamento neural proximal do NFC. A ecogenicidade e a arquitetura interna tinham maior probabilidade de estarem alteradas no grupo com espessamento neural mais significativo na fossa poplítea, sendo detectada maior proporção de hipoeogenicidade e alteração do padrão fascicular. Nossa hipótese é de que quanto mais afetado pelo processo inflamatório estiver o nervo, mais extenso pode ser seu acometimento, possibilitando efeito sobre segmentos não tão comumente relatados anteriormente.

Apesar de a infecção dos nervos serem um aspecto primordial da hanseníase, seus mecanismos ainda são pobremente esclarecidos (8). As células de Schwann são consideradas o primeiro alvo no dano neural periférico da hanseníase. O endoneuro é alcançado pelo *Mycobacterium leprae* provavelmente por meio de sua vascularização, dando início a um processo inflamatório baseado na combinação entre própria infecção e na resposta imune ao patógeno, devido citocinas pró-inflamatórias associadas a presença de antígenos do agente etiológico (6, 8).

Um estudo italiano (13) que estudou 58 nervos previamente considerados alterados ao exame clínico ou no estudo de condução nervosa em 23 pacientes de hanseníase. No grupo de pacientes que já haviam passado uma reação hansênica do tipo I as imagens de USG e ressonância magnética evidenciaram acentuado edema no espaço endoneural e maior espessamento neural. Os autores sugerem que o edema e a infiltração por elementos inflamatórios aumentem a pressão no ambiente neural, comprimindo as células nervosas, associado então a desmielinização e perda axonal. Os granulomas e infiltrados celulares devem

apresentar maior expansão dentro da substância nervosa durante esse tipo de reação. Na ultrassonografia observaram hipoecogenicidade e na ressonância magnética hipersinal nas sequências sensíveis a líquido (34), o que hipoteticamente pode estar relacionada a saída de água da mielina para os tecidos adjacentes.

Jain e colaboradores (10) que graduaram a ecogenicidade em três grupos (discreta, média e acentuada) também observaram significativa correlação entre a área seccional transversa do nervo e sua ecogenicidade ($p=0,0001$), e sugeriram que ambas as características podem representar os efeitos crônicos de longo prazo da hanseníase.

Quarenta pacientes hansenícos foram avaliados por ultrassonografia com Doppler em um outro estudo (35), sendo encontrado diferentes graus de hipoecogenicidade em todos os pacientes dessa amostra. Cerca de 30% dos pacientes apresentaram também alteração em seu padrão fascicular, com fascículos alargados sendo o principal achado.

Como os marcos da hanseníase são a hipertrofia dos nervos associados a sinais inflamatórios, estes podendo estar associados ao aumento do fluxo sanguíneo nos plexos perineurais e nos vasos intrafasciculares, o que é usado como definição ultrassonográfica de neurite e pode ser avaliado pelo Power Doppler e Doppler colorido (5, 10, 35). Assim como em nosso trabalho, os outros estudos (5, 10, 13) utilizaram a frequência de repetição de pulso entre 0,6 e 1,0 KHZ, assim como ganho no limite superior até o nível em que não houvesse artefatos.

Foram estudados 15 indivíduos saudáveis no trabalho de Jain e colaboradores (10) e em nenhum deles foi detectada vascularização epi ou endoneural, e desta forma em vários estudos de neuropatia da hanseníase este é o critério utilizado como a definição da normalidade em relação ao Doppler do nervo periférico (35, 36). Já no grupo de 20 pacientes hansenícos percebeu-se correlação estatística significativa entre o dano neural e a vascularização. Estes pacientes foram divididos em quatro grupos de acordo com o grau de espessamento dos nervos; e demonstrou-se que quanto mais espessado era um nervo, maior era a detecção de vascularização. Estes autores também relataram que em alguns pacientes observaram vascularização em nervos associados a áreas das lesões cutâneas, mas também em nervos contralaterais ou até em outros troncos nervosos, longe das lesões cutâneas, evidenciando que a utilização do Doppler pode demonstrar acometimento neural mais extenso do que o caracterizado no exame físico. Com isso propuseram a hipótese de que o fluxo sanguíneo neural aumentado possa ser o primeiro sinal de um possível dano neural e pode ser usado como previsão de reações.

Há estudos ultraestruturais (13) relatando que acontecem alterações graves nas células endoteliais dos vasos nervosos, podendo explicar danos a barreira hemato-neural durante as reações hansênicas, o que facilitaria a absorção do contraste, tanto no endoneuro como no epineuro. Este trabalho relatou dois pacientes com sinais de reação hansênica e dano neural, que cerca de 2 meses antes dos sinais clínicos já apresentavam hipervascularização nos estudos de imagem (ultrassonografia e ressonância magnética).

A persistência da detecção de vascularização neural durante o tratamento pode indicar continuidade da atividade de doença (13). A identificação da hiperemia neural pela USG pode ajudar na tomada de decisão da continuidade do tratamento ou até mesmo alteração do esquema terapêutico.

Nós detectamos em nossa amostra correlação estatisticamente significativa entre o espessamento neural proximal e a presença de sinais de hipervascularização neural ($p < 0,01$). Isso corrobora nossa hipótese de que quanto mais afetado pelo processo inflamatório estiver o nervo, aqui demonstrado pela hipervascularização, mais extenso pode ser seu acometimento da doença.

Embora parte da literatura relate que não há detecção de vascularização neural em pacientes saudáveis, tal como na revisão de Carroll et al (37), outros autores identificaram detecção de vascularização neural no grupo controle saudável, chegando a até 15% dos voluntários (38, 39). Novos métodos estão sendo estudados, com medidas quantitativas como contagem manual do sinal Doppler ou a análise espectral do Doppler para avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo, além de técnicas adicionais incluindo ultrassonografia com contraste e medição da intensidade máxima de perfusão (37).

Em estudo prospectivo prévio (5) o nervo fibular comum foi identificado como o que mais frequentemente apresentou área seccional transversa aumentada antes do tratamento e o que teve maior diferença entre as medidas pré e pós-tratamento. Esse nervo também apresentou número expressivo de desfechos ruins nos pacientes paucibacilares naquele estudo. Esses dados corroboram a importância da avaliação dos nervos dos membros inferiores.

Em nosso trabalho comparamos a correlação entre a presença de espessamento significativo do nervo fibular comum e sua relação com a realização ou não de tratamento medicamentoso, ao se comparar pacientes virgens de tratamento com os que já o haviam finalizado. Não foi detectada diferença estatística significativa entre estes grupos nesta amostra. Nossos resultados concordam com resultados de estudos tanto sobre ultrassonografia quanto

sobre eletrofisiologia (5) que mostraram que as alterações neurais podem não melhorar após o tratamento.

Lugão e colaboradores (5) já compararam as características ecogenicidade e área seccional transversa em relação ao tempo de doença, e assim como no nosso estudo, não encontraram correlação estatística entre estas alterações ultrassonográficas e tempo de doença. Porém outro estudo (29), que comparou a AST entre grupos de maior e menor duração da doença, encontrou aumentos significativos nos nervos mediano e ulnar.

Também analisamos a presença de halo hipocogênico circundando o nervo, com a hipótese de que tal achado possa corresponder a espessamento epineural. Este espessamento epineural já é um achado conhecido da histologia (17). Como já comentado anteriormente, há evidências indicando que o processo inflamatório neural se inicia com fluxo de células inflamatórias e edema no endoneuro, e em consequência peri e epineuro. Isto associado a proliferação de tecido conjuntivo, leva a hipertrofia do nervo periférico. O perineuro, que pode estar fundido ao epineuro, torna-se uma massa fibrótica. Sendo assim, pode-se supor que o espessamento epineural seja um estágio avançado na história da doença (17).

Em um trabalho prévio que estudou o epineuro do nervo ulnar em pacientes com hanseníase, Visser e colaboradores (17) encontraram correlação estatística entre a AST e espessamento epineural, tanto em pacientes hanseníase quanto em indivíduos saudáveis. Porém esta mesma correlação não foi encontrada ao se correlacionar sinais de hipervascularização, avaliados pelo Doppler, e o espessamento epineural.

Em nosso trabalho não foi detectada correlação estatística significativa entre alteração epineural com a presença de espessamento do nervo fibular comum mais significativo na região da fossa poplíteica. Como limitação desta nossa constatação temos que nosso estudo foi retrospectivo e nos baseamos nos relatórios e imagens documentadas de exames prévios. Enquanto isso, no estudo de Visser e colaboradores, os pesquisadores mediram prospectivamente a espessura do epineuro do nervo ulnar de todos os participantes, encontrando um valor médio de cerca de 7,7 mm em pacientes sintomáticos e 5,9 mm no grupo controle (17).

Em relação à classificação operacional da hanseníase preconizada pela OMS, foram descritas diferenças na forma de acometimento dos nervos periféricos (7, 29). No grupo paucibacilar (PB) haveria uma importante reação imune celular ocasionando formação de granulomas, assim como destruição de células infectadas e fibras nervosas circunvizinhas. Já

no grupo multibacilar (MB) os bacilos estão abrigados em múltiplas células nervosas, podendo acometer macrófagos, células endoteliais e células de Schwann. Clinicamente, o padrão de acometimento mais comum no grupo PB é o multifocal e assimétrico, enquanto no grupo MB a somatória de múltiplos acometimentos focais e assimétricos pode gerar um padrão pseudopolineurítico (29).

Quando este padrão de acometimento foi avaliado por USG comparando-se os grupos PB e MB houve uma tendência de maior assimetria no grupo PB (7). Porém não houve diferença estatística significativa desta tendência, tanto ao se avaliar os segmentos dentro do mesmo nervo ulnar ou até mesmo quando comparados os dois lados dos nervos mediano, ulnar e fibular comum.

Especificamente em relação ao NFC, este apresentou alguns destaques nesse estudo, embora também sem relevância estatística significativa. O NFC foi nervo mais frequentemente espessado em pacientes paucibacilares antes do tratamento e apresentou uma tendência ao aumento da AST e das alterações de ecogenicidade em pacientes paucibacilares pós-tratamento (5, 7).

Acerca da AST os pacientes do grupo MB costumam apresentar valores maiores na USG (7). Um estudo de pacientes com neuropatia hansênica tanto por USG como por RM (13) não detectou diferença estatística significativa entre os grupos PB e MB em relação ao grau de espessamento, avaliado pela AST; porém este estudo utilizou um número de pacientes reduzido.

Apenas um estudo relatou a coexistência de espessamento e atrofia dos nervos periféricos na hanseníase (29) e, os autores concluíram que o tipo PB pode ser um fator de risco para espessamento dos nervos periféricos dos membros superiores, enquanto o tipo MB estaria mais relacionado à atrofia neural nos membros inferiores. O achado de hipotrofia do nervo periférico na neuropatia da hanseníase não encontra suporte em outros artigos publicados anteriormente, e estudos futuros podem esclarecer esta controvérsia.

Santos e colaboradores (40) estudaram a hanseníase puramente neural com biópsia da pele e do nervo em correlação com outros exames complementares, tais como eletroneuromiografia e avaliação laboratorial (ELISA anti-PGL1 e PCR). Observaram muitos pacientes com clínica de mononeuropatia, porém com altos títulos de sorologia anti-PGL1, o que os definiria como multibacilares, devido ao estado de alta carga bacilar. Sendo assim, não haveria correspondência clara com a classificação determinada pela OMS.

Nosso trabalho avaliou a presença de espessamento neural não uniforme ao longo do nervo periférico, que é uma das características da neuropatia da hanseníase. Porém não houve diferença estatística significativa do espessamento mais expressivo do NFC na região da fossa poplíteia, quando comparados os subtipos de hanseníase (PB e MB), concordando com a maioria dos estudos que comentamos. Destaca-se que por nossa amostra ter sido coletada em um centro de referência, o número de pacientes PB foi reduzido, o que pode ter comprometido a comparação estatística entre os grupos PB e MB.

Também foi realizada comparação das variáveis clínicas e de imagem dentro do grupo com espessamento neural predominantemente proximal do NFC. Dividimos estes pacientes em um subgrupo com espessamento somente na fossa poplíteia e outro subgrupo com espessamento na fossa poplíteia e na altura da cabeça da fíbula, porém mais significativo no nível proximal. Esta comparação mostrou relevância estatística somente na variável sexo ($p < 0,01$), com as mulheres predominando no subgrupo com espessamento somente na fossa poplíteia (77,8%) e os homens no subgrupo com espessamento na fossa poplíteia e na altura da cabeça da fíbula. Nossa amostra pequena nestes subgrupos torna sua análise prejudicada, sendo necessário sua avaliação em um número maior de casos.

Nosso estudo tem limitações que merecem ser mencionadas. Em primeiro lugar nosso estudo foi retrospectivo e, portanto, a identificação das alterações ultrassonográficas no modo bidimensional e no Doppler colorido, foi baseada nos relatórios disponíveis no RIS, sendo que os exames foram anteriormente realizados por radiologistas com nível de experiência heterogêneo. A natureza retrospectiva nos impossibilitou uma análise detalhada do epineuro e da vascularização neural pelo Doppler. Outra limitação significativa foi não contarmos com um grupo controle. Para minimizar esta limitação utilizamos como referência um trabalho prévio realizado com indivíduos saudáveis (13) que nos forneceu os valores dos limites da normalidade da AST do NFC.

Em resumo, nosso estudo sugere que apesar do espessamento neural do nervo fibular comum ser mais frequente na altura da cabeça da fíbula, pode ocorrer isoladamente em nível proximal, na região poplíteia. Até onde conhecemos, esta possibilidade ainda não havia sido descrita na literatura, e esta informação original deve influenciar na maneira que o nervo deve ser avaliado de rotina.

6. CONCLUSÃO



Nosso estudo mostra que há um grupo de pacientes (13,85%) nos quais o segmento proximal do NFC foi a região mais afetada ou a única região acometida do nervo e, portanto, a avaliação ultrassonográfica do NFC deve ser completa, desde a bifurcação do isquiático até a região na altura da cabeça e colo da fíbula.

Houve correlação estatisticamente significativa entre o espessamento neural predominantemente proximal e a ecogenicidade, padrão fascicular e presença de sinais de hipervascularização neural.

Não houve diferença estatística significativa do espessamento mais expressivo do NFC na região da fossa poplíteia, quando comparados pacientes virgens de tratamento e os que já haviam finalizado, assim como quando comparados os subtipos de hanseníase (PB e MB).

7. REFERÊNCIAS

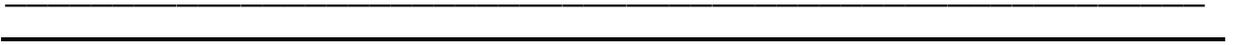
1. World Health Organization. *Wkly Epidemiol Rec. Global leprosy update, 2014: need for early case detection.* (2015) 90(36):461 – 76.
2. Alves ED, Ferreira TL, Nery I, et al. *Hanseníase: avanços e desafios. Coleção PROEXT.* Brasília: NESPROM, 2014.
3. World Health Organization. *Leprosy.* Disponível em: who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy. Acesso em: 02 de janeiro de 2021.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022.* Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
5. Lugão HB, Frade MAC, Marques-Jr W, Foss NT, Nogueira-Barbosa MH (2016) *Ultrasonography of Leprosy Neuropathy: A Longitudinal Prospective Study.* *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(11): e0005111.
6. Lockwood DNJ, Saunderson PR. *Nerve damage in leprosy: a continuing challenge to scientists, clinicians and service providers.* *Int Health R Soc Trop Med Hyg.* 2012; 4(2):77–85.
7. Lugão HB, Nogueira-Barbosa MH, Marques W, Foss NT, Frade MAC. *Asymmetric nerve enlargement: a characteristic of leprosy neuropathy demonstrated by ultrasonography.* *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(12): e0004276.
8. Zhao H, Nepal P, Alam SI. *Sonographic evaluation of leprosy of ulnar nerve.* *Radiology Case Reports.* 2021; 16:1057–1060.
8. Hartmann LG, Rodrigues MB. *Radiologia Musculoesquelética. Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, 1. ed.* Rio de Janeiro : Elsevier, 2014.
10. Jain S, Visser LH, Praveen TLN, Rao PN, Surekha T, Ellanti R, et al. *High-Resolution Sonography: A New Technique to Detect Nerve Damage in Leprosy.* *PLoS Negl Trop Dis.* 2009; 3(8): e498.
11. Yablon CM, Hammer MR, Morag Y, Brandon CJ, Fessell DP, Jacobson JA. *US of the peripheral nerves of the upper extremity: a landmark approach.* *Radiographics.* 2016; 32 (6): 464–478.
12. Elias Jr J, Nogueira-Barbosa MH. *Ultrasonography: The Global Imaging Solution.* *Curr Radiol Rep.* 2016; 4:60.

13. Martinoli C, Derchi LE, Bertolotto M, Gandolfo N, Bianchi S, Fiallo P, et al. US and MR imaging of peripheral nerves in leprosy. *Skeletal Radiol.* 2000; 29(3):142 – 50.
14. Zaidman CM, Seelig MJ, Baker JC, Mackinnon SE, Pestronk A. Detection of peripheral nerve pathology. Comparison of ultrasound and MRI. *Neurology.* 2013; 80:1634–1640.
15. Cartwright MS, Passmore LV, Yoon JS, Brown ME, Caress JB, Walker FE. Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. *Muscle and Nerve.* 2008; 37: 566–571.
16. Beekman R; Visser LH. High-resolution sonography of the peripheral nervous system – a review of the literature. *European Journal of Neurology.* 2004; 11: 305–314.
17. Visser LH, Jain S, Lokesh B, Suneetha S, Subbanna AJ. Morphological changes of the epineurium in leprosy: a new finding detected by high-resolution sonography. *Muscle and Nerve.* 2012; 46: 38–41.
18. Marconi GF, Simão MN, Fogagnolo F, Nogueira-Barbosa MH. Estudo retrospectivo das alterações do nervo fibular comum identificadas por ressonância magnética nas lesões agudas e subagudas do canto posterolateral do joelho. *Radiol Bras.* 2021.
19. Thi C, Huy NV, Nguyen NC, Thanh TH. Applied Anatomy of Common Peroneal Nerve: A Cadaveric Study. *International Journal of Medicine and Pharmacy.* 2018; 6(1):6-10.
20. Frade MAC, Nogueira-Barbosa MH, Lugão HB, Furini RB, Marques W, Foss NT. New sonographic measures of peripheral nerves: a tool for the diagnosis of peripheral nerve involvement in leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013; 108(3): 257-262.
21. Swift TR, Hackett ER, Shipley DE, Miner KM. The peroneal and tibial nerves in leprosy. Clinical and electrophysiologic observations. *International Journal of Leprosy.* 1973, 41(1):25-34.
22. Elias J, Nogueira-barbosa MH, Feltrin LT, Furini RB, Foss NT, Marques W. Role of Ulnar Nerve Sonography in Leprosy Neuropathy With Electrophysiologic Correlation. *J Ultrasound Med.* 2009; 28:1201 –1209.
23. Kim JY, Song S, Park HJ, Rhee WI, Won SJ .Diagnostic Cutoff Value for Ultrasonography of the Common Fibular Neuropathy at the Fibular Head. *Arm Rehabil Med.* 2016;40(6):1057-1063.

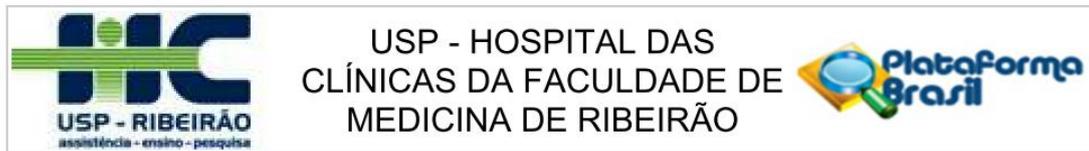
24. Ceballos D, Cuadras JI, Verdu E, Navarro X. Morphometric and ultrastructural changes with ageing in mouse peripheral nerve. *J. Anat.* 1999; 195:563–576.
25. Cartwright MS, Mayans DR, Gillson NA, Griffin LP, Walker FO. Nerve cross-sectional area in extremes of age. *Muscle Nerve.* 2013; 47: 890–893.
26. Kerasnoudis A; Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Cross sectional area reference values for sonography of peripheral nerves and brachial plexus. *Clinical Neurophysiology.* 2013; 24:1881–1888.
27. Won SJ, Kim BJ, Park KS, Yoon JS, Choi H. Reference values for nerve ultrasonography in the upper extremity. *Muscle Nerve.* 2013; 47: 864–871.
28. Tahmaz M, Yoon MS, Schellinger O, Philipps J. Ultrasound cross sectional area values of peripheral nerves in a neuro – geriatric population. Is there an age dependency? *Clinical Neurophysiology,* 2019; 130: e120–e171.
29. Chen X, Zhang L, Huang M, Zhai X, Wen Y, Pan C. Coexistence of nerve enlargement and neurotrophin detected by ultrasonography in leprosy patients. *Nature, Scientific Reports.* 2018; 8:7812.
30. Kharat A, Thakkar DK, Jantre M, Singh A. Role of high-resolution ultrasound in diagnosis and follow-up of leprosy patients. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University.* 2014; 7 (5): 686-687.
31. Chen S, Wang O, Chu T, Zheng M. Inter-observer reliability in assessment of sensation of skin lesion and enlargement of peripheral nerves in leprosy patients. *Lepr Rev.* 2006; 77(6): 371-6.
32. Beekman R, Schoemaker MC, Van Der Plas JP, van den Berg LH, Franssen H, et al. Diagnostic value of high-resolution sonography in ulnar neuropathy at the elbow. *Neurology.* 2004; 62: 767–773.
33. Shukla B, Verma R, Kumar V, Kumar M, Malhotra KP, et al. Pathological, ultrasonographic, and electrophysiological characterization of clinically diagnosed cases of pure neuritic leprosy. *J Peripher Nerv Syst.* 2020; 25:191 – 203.
34. Jabeen S, Saini J, Vengalil S, Lavania M, Singh I, et al. Neuroimaging in leprosy: the nerves and beyond. *Radiology of Infectious Diseases.* 202; 7:12-21.

35. Madhusudhan C, Moorthy NLN, Udaykumar B, Ravikumar M, Sumitra B. High resolution ultrasonographic evaluation of peripheral nerves in leprosy- a prospective study. *Journal of Medical Science and Clinical Research*. 2018, 6(1): 32114-32120.
36. Grant TH, Omar IM, Dumanian GA, Pomeranz CB, Lewis VA. Sonographic evaluation of common peroneal neuropathy in patients with foot drop. *J Ultrasound Med*. 2015; 34:705–711.
37. Carroll AS, Simon NG. Current and future applications of ultrasound imaging in peripheral nerve disorders. *World J Radiol*. 2020; 12(6): 101-129.
38. Ghasemi-Esfe AR, Khalilzadeh O, Mazloumi M, Vaziri-Bozorg SM, Niri SG, Kahnouji H, et al. Combination of high-resolution and color Doppler ultrasound in diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Acta Radiol*. 2011;52:191–197.
39. Dejaco C, Stradner M, Zauner D, Seel W, Simmet N, et al. Ultrasound for diagnosis of carpal tunnel syndrome: comparison of different methods to determine median nerve volume and value of power Doppler sonography. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1934–1939.
40. Santos DFd, Mendonca MR, Antunes DE, Sabino EFP, Pereira RC, Goulart LR, et al. Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(11): e0006086.

8. ANEXOS



ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo prospectivo da intensidade do sinal Doppler e elastografia de nervos periféricos em pacientes com neurite hansênica tratados com prednisona via oral e/ou pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa

Pesquisador: HELENA BARBOSA LUGAO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 68488017.9.0000.5440

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

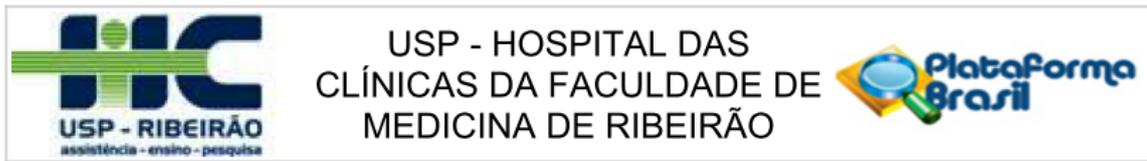
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.077.031

Apresentação do Projeto:

As reações hansênicas podem agravar aguda e intensamente o dano neurológico e sua detecção e tratamento precoces podem prevenir a evolução para incapacidades. A ultrassonografia (US) de nervos periféricos permite documentar precisamente o espessamento e assimetria de nervos, alterações do padrão fascicular e ecotextura, alterações da elasticidade (elastografia) e aumento da vascularização endo e perineural (sinal Doppler). Assim, propõe-se um estudo observacional prospectivo em pacientes do ambulatório de Hanseníase do HC-FMRP-USP com reações hansênicas que curse com neurite, objetivando investigar os papéis da elastografia e do sinal Doppler em pacientes com neurite hansênica em tratamento anti-reacional (prednisona via oral e/ou pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa). Serão convidados a participar do estudo os pacientes atendidos no Ambulatório de Hanseníase da Divisão de Dermatologia do HCRP-USP, com diagnóstico de Hanseníase confirmado pelos critérios da OMS e que apresentem reações hansênicas que curse com acometimento neurológico agudo (neurite). Os pacientes serão divididos em dois grupos conforme o tratamento anti-reacional: pacientes que receberão prednisona via oral e pacientes que receberão pulsoterapia mensal com metilprednisolona endovenosa. O estudo é observacional e prospectivo, assim a opção terapêutica para o tratamento da neurite (se prednisona via oral ou pulsos de metilprednisolona endovenosa) será feita pela

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



Continuação do Parecer: 2.077.031

equipe do Ambulatório de Hanseníase, sem a interferência dos pesquisadores. O tamanho amostral esperado é em torno de 15 pacientes em cada grupo, totalizando 30 pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar a elastografia e o sinal Doppler endoneural e perineural em exames de US de nervos periféricos em pacientes com reações hansênicas que cursem com neurite. São objetivos específicos: (a) avaliar as alterações de elasticidade e consistência dos nervos por meio de técnicas elastográficas no momento do diagnóstico da neurite e ao longo do tratamento anti-reacional; (b) avaliar a vascularização dos nervos por meio do sinal Doppler no momento do diagnóstico da neurite e ao longo do tratamento anti-reacional; (c) avaliar se há correlação entre a gravidade clínica da neurite e a intensidade do sinal Doppler; (d) descrever a evolução temporal da intensidade de detecção do sinal Doppler em pacientes com neurite, comparando os grupos tratados com prednisona via oral e pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa; e (e) comparar os resultados dos métodos de análise de imagem da intensidade do fluxo sanguíneo detectado pelo sinal Doppler por avaliações semi-quantitativa e quantitativa.

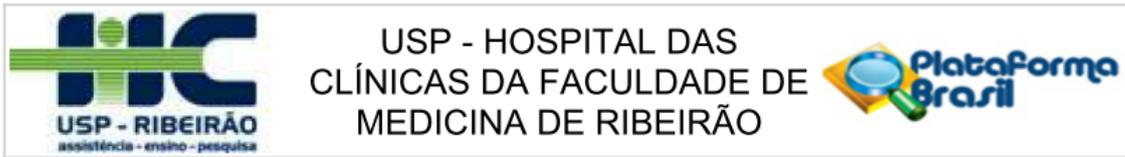
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A pesquisadora alega que a US é um método de diagnóstico por imagem não-invasivo e que não utiliza radiação ionizante, não apresentando riscos significativos para a saúde dos indivíduos examinados. O estudo é observacional e prospectivo, assim a condução clínica dos casos será feita pela equipe do Ambulatório de Hanseníase, sem a interferência dos pesquisadores. Os responsáveis pela pesquisa comprometem-se a paralisar a pesquisa caso qualquer risco não previsto seja identificado ou em caso de desconforto do paciente. Os pacientes incluídos na pesquisa realizarão os exames a cada quatro semanas, permitindo melhor acompanhamento da inflamação neural. A realização dos exames de imagem será nos dias em que os pacientes já terão que ir ao hospital para consultas e outros exames de rotina. Não haverá ressarcimento dos gastos com transporte.

Benefícios:

Entende-se que, embora o tratamento possa ser benéfico aos pacientes, a presente pesquisa em si não acrescenta nenhum benefício direto aos participantes.

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



Continuação do Parecer: 2.077.031

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Quanto ao seu desenho, entende-se que o estudo é observacional, e não de intervenção, dado que a intervenção, embora exista, não é feita pelos pesquisadores ou para os propósitos do estudo, e o objetivo da pesquisa não é necessariamente avaliar tal tratamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE é claro, explicita os objetivos da pesquisa, os procedimentos, os riscos e os benefícios. A pesquisadora apresenta o orçamento e sua aprovação pela Unidade de Pesquisa Clínica local, cronograma, Folha de Rosto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

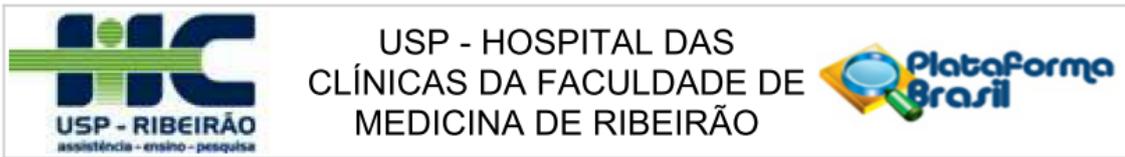
Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_878916.pdf	17/05/2017 17:50:47		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anexoll_SAME_03_2017.pdf	17/05/2017 17:48:19	HELENA BARBOSA LUGAO	Aceito
Outros	Folha_UPC_05_2017.pdf	17/05/2017 17:46:39	HELENA BARBOSA LUGAO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pos_doc_15_05_2017.docx	17/05/2017 17:36:42	HELENA BARBOSA LUGAO	Aceito
Cronograma	Cronograma_pos_doc_15_05_2017.docx	17/05/2017 17:36:27	HELENA BARBOSA LUGAO	Aceito
Orçamento	orcamento_pos_doc_2017.docx	27/04/2017 09:43:24	HELENA BARBOSA LUGAO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_pos_doc.docx	27/04/2017 09:38:11	HELENA BARBOSA LUGAO	Aceito

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



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 2.077.031

Justificativa de Ausência	TCLE_pos_doc.docx	27/04/2017 09:38:11	HELENA BARBOSA LUGAO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada_03_2017.pdf	27/04/2017 09:37:48	HELENA BARBOSA LUGAO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 23 de Maio de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)