

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

**Susanie Amâncio Gonçalves Rigatto**

**Resposta cutânea simpática em pacientes com hanseníase**

**Versão Original**

**Ribeirão Preto  
2020**

# **SUSANIE AMÂNCIO GONÇALVES RIGATTO**

## **Resposta cutânea simpática em pacientes com hanseníase**

### **Versão Original**

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

Área de Concentração: Neurologia.

Opção: Neurologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Wilson Marques Júnior

**Ribeirão Preto  
2020**

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.

Rigatto, Susanie Amâncio Gonçalves

Resposta cutânea simpática em pacientes com hanseníase.  
Ribeirão Preto, 2020.

59 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Marques Júnior, Wilson.

1. Hanseníase. 2. Neurofisiologia. 3. Eletroneuromiografia. 4. Neuropatia periférica. 5. Mononeuropatia múltipla.

RIGATTO, SUSANIE AMÂNCIO GONÇALVES

Resposta cutânea simpática em pacientes com hanseníase. Ribeirão Preto, 2020.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia.

**Banca Examinadora**

---

Nome:

---

Nome:

---

Nome:

---

Nome:

---

Nome:

Dedico esta tese

À minha querida mãe Maria Amâncio Gonçalves (*in memoriam*), mulher amorosa e sábia que deixou grandes ensinamentos e eterna saudade.

Ao meu pai Adamastor Inácio Gonçalves, homem de fibra, dedicado a Deus e a família.

Ambos admiráveis!!!

## AGRADECIMENTOS

A Deus, nosso Pai e Criador.

Em especial, ao Dr Amilton Antunes Barreira, pelo constante incentivo ao estudo da Neurologia.

A presente dissertação de mestrado não poderia chegar a bom porto sem o precioso apoio de várias pessoas. Em primeiro lugar, não posso deixar de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Wilson Marques Júnior pela dedicação e paciência. Por ter compartilhado com tanta generosidade o conhecimento no campo da neurologia e neurofisiologia, por toda a paciência, empenho e sentido prático com que sempre me orientou neste trabalho e em todos aqueles que realizei durante o mestrado. Muito obrigada por me ter corrigido quando necessário, sem nunca me desmotivar.

Desejo igualmente agradecer a todos os meus colegas do Mestrado.

Abraços, cujo apoio e amizade estiveram presentes em todos os momentos. Agradeço aos funcionários das bibliotecas da Faculdade de Letras e da Faculdade de Belas-Artes, que foram sempre prestáveis, e à Filipa que, sem me conhecer, me ajudou a ultrapassar um grande obstáculo. Por último, quero agradecer à minha família e amigos pelo apoio incondicional que me deram, especialmente aos meus pais e avó Isabel pelas revisões incansáveis ao longo da elaboração deste trabalho.

À CAPES, fomentadora das Pesquisas no país.

Ao Oldemar, esposo, e meus filhos, Maria Gabriela e Marco Antônio.

A todos que direta ou indiretamente estiveram nesta jornada, Profa Dra Sandra Costa Prudente; Dra. Lays Aparecida Evangelista; Letícia Prudente e Leandro Prudente; Sirlene Chaves.

Todos que participaram!

## RESUMO

Rigatto, Susanie Amâncio Gonçalves. **Resposta cutânea simpática em pacientes com hanseníase**. 2020. 59f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

**Introdução:** Hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), bacilo álcool-ácido resistente presente em condição endêmica em vários países tropicais. O agente infeccioso tem capacidade de invasão e proliferação intraneural (MARQUES JR., 2015). Os dados epidemiológicos da Hanseníase é aproximadamente 0,24 por 10.000 habitantes (WHO, WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD, 2019). Com 200.000 (duzentos mil) novos casos relatados anualmente (LIJI THOMAS, 2017). A OMS (2010) orienta que, em caso de perda evidente de sensibilidade em uma lesão cutânea, para o diagnóstico de hanseníase, contar o número de lesões para fazer a classificação, e iniciar o Tratamento Poliquimioterápico (PQT) imediatamente. Se não houver perda de sensibilidade, não iniciar tratamento, mas encaminhar a pessoa para uma avaliação mais detalhada. **Objetivos:** Avaliar eficiência e eficácia da Resposta Cutânea Simpática (RCS) medida no território autonômico dos nervos mediano e ulnar em pacientes com hanseníase confirmada e em indivíduos saudáveis, a fim de determinar o valor preditivo desta técnica em identificar anormalidades na neuropatia hanseniana. **Métodos:** Este é um estudo quanti-qualitativo, prospectivo, transversal, para avaliar eficiência e eficácia do teste diagnóstico complementar da resposta cutânea simpática em pacientes com Hanseníase. Foram coletados dados da avaliação da resposta cutânea simpática e eletroneuromiográfica de 31 (trinta e um) participantes da pesquisa do Grupo Experimental-GE e 50 (cinquenta) indivíduos saudáveis do Grupo Controle-GC, organizados conforme sequência dos dados: anamnese e exame físico, resposta cutânea simpática e eletroneuromiografia dos membros superiores. **Resultados e Conclusões:** Os estudos demonstram que a avaliação neurofisiológica pode contribuir para um diagnóstico precoce da neuropatia hanseniana, fator essencial para prevenir dano neural permanente. Atualmente, parece haver um consenso de que a neuropatia da hanseníase compromete inicialmente fibras sensitivas finas e a maioria das técnicas de rotina avalia as fibras de grosso calibre. Propusemos, neste estudo, caracterizar o padrão de comportamento da RCS na hanseníase visando futura utilização na identificação de neuropatia em contactantes, no diagnóstico de pacientes pauci sintomáticos e na melhor caracterização da neuropatia de pacientes com a doença já estabelecida. **Palavras Chaves:** Hanseníase; Resposta cutânea simpática; Neuropatia de fibras finas; Resposta autonômica.

## ABSTRACT

Rigatto, Susanie Amâncio Gonçalves. **Cutaneous sympathetic response in patients with leprosy**. 2020. 59f. Dissertation (Masters degree) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

**Introduction:** Hansen's disease (leprosy) is a chronic infectious malady caused by *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) present in endemic conditions in several tropical countries. The infectious agent has intraneural capacity of invasion and proliferation (MARQUES JR., 2015). The current prevalence of leprosy is approximately 0.34 per 10,000 inhabitants. With 200,000 new cases reported annually in recent years (LIJI THOMAS, 2017). WHO (2010) advises that in the event of an obvious loss of sensitivity in a cutaneous lesion, to close the diagnosis of leprosy, count the number of lesions to be classified, and initiate the Polychemotherapeutic-PCT Treatment immediately. If there is no loss of sensitivity, do not start treatment, but refer the person for a more detailed evaluation. **Aims:** To evaluate the efficiency and efficacy of the sympathetic cutaneous response-SCS, measured in the autonomic territory of the median and ulnar nerves in patients with confirmed leprosy and in healthy individuals, in order to determine the predictive value of this technique in identifying abnormalities in leprosy neuropathy. **Methods:** This is a prospective, cross-sectional, quantitative and qualitative test to evaluate the efficiency and efficacy of the complementary diagnostic test of the cutaneous sympathetic response in patients with leprosy. Data were collected from the electroneuromyography evaluation of thirty-one (31) patients from the Experimental Group-EG and fifth (50) healthy individuals from the Control Group-CG, organized according to the data sequence: anamnesis, sympathetic cutaneous response and electroneuromyography test (MARQUES JR., 2015). **Results and Conclusions:** Studies show that neurophysiological evaluation can contribute to an early diagnosis of leprosy's neuropathy, an essential factor to prevent permanent neural damage. Currently, there seems to be a consensus that the neuropathy initially compromises fine sensitive fibers and most routine techniques assess large-caliber fibers. In this study, we proposed to characterize the behavioral pattern of SCS in leprosy with a view to future use in the identification of neuropathy in contactants, in the diagnosis of symptomatic pauci-patients and in the better characterization of neuropathy in patients with the disease already established.

**Keywords:** Leprosy Neuropathy; Sympathetic skin response; Small fiber neuropathy; Autonomic response.



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	05
1.1 JUSTIFICATIVA.....	05
1.2 NEUROPATIA HANSÊNICA.....	09
1.3 LESÃO DAS FIBRAS NERVOSAS NA NEUROPATIA HANSÊNICA....	11
1.4 ESTUDOS CORRELATOS.....	12
1.5 EPIDEMIOLOGIA.....	14
1.6 TRATAMENTO.....	18
1.7 RESPOSTA CUTÂNEA SIMPÁTICA.....	18
2. OBJETIVOS.....	21
2.1 OBJETIVO GERAL.....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
3.1 METODOLOGIA PROPOSTA.....	21
3.2 SELEÇÃO, RECRUTAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES... 23	
3.3 PADRONIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DIAGNÓSTICO - TÉCNICA ELETROFISIOLÓGICA.....	23
3.4 LOCAL DA PESQUISA.....	25
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	26
3.6 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO.....	26
3.7 RISCOS.....	26
3.8 BENEFÍCIOS.....	27
3.9 METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS.....	27
3.10 INFRAESTRUTURA.....	27
3.11 CRITÉRIOS DE ENCERRAMENTO OU SUSPENSÃO DA PESQUISA.....	27
3.12 DESFECHOS.....	28
3.13 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-TCLE.....	28
3.14 TERMO DE INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE E DE UTILIZAÇÃO DE DADOS.....	28
3.15 MÉTODOS.....	29
4. RESULTADOS.....	30
4.1 PARTICIPANTES.....	33
4.2 ANÁLISE DA RCS NOS GRUPOS EXPERIMENTAL E CONTROLE ...	35
5. DISCUSSÃO.....	42
6. CONCLUSÕES.....	44
REFERÊNCIAS.....	45
ANEXO 1.....	51
ANEXO 2.....	52

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 JUSTIFICATIVA

Hanseníase é uma doença infecto-contagiosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), um bacilo ácido-álcool resistente, gram positivo, intracelular, com capacidade de invasão e proliferação intraneural (MARQUES JR., 2015), resultando em neuropatia sensitiva, motora e autonômica. Outros órgãos alvos desta infecção são pele, mucosa nasal, olhos e sistema retículo-endotelial (NASCIMENTO, 2013).

Segundo relatório de 2019 da Organização Mundial de Saúde (OMS, WHO report, 2019), em 2018 foram registrados em todo o mundo 184.212 pacientes com hanseníase “em tratamento” (prevalência registrada), correspondendo a uma taxa de 0,24 por 10.000 habitantes.

Esta distribuição, no entanto, é muito desigual. O Brasil é classificado como um país de alta carga para a doença, ocupando o segundo lugar na relação de países com maior número de casos no mundo, estando atrás apenas da Índia (OMS, 2019).

Neste mesmo relatório, a OMS orienta que a hanseníase deve ser diagnosticada quando pelo menos um dos sinais cardinais está presente: 1. evidente perda de sensibilidade numa lesão cutânea esbranquiçada (hipocrômica) ou avermelhada; 2. presença de um nervo periférico espessado, com perda de sensibilidade e/ou fraqueza muscular no respectivo território de inervação; e 3. presença de bacilos álcool-ácido-resistentes em esfregaço de raspado intradérmico.

A lesão cutânea pode ser única ou múltipla, circundante, hipopigmentada, avermelhada ou cor de cobre. Lesões como máculas, pápulas ou nódulos são comuns, assim como as deformidades faciais (traços leoninos). A perda da sensibilidade é uma característica típica da hanseníase, evidenciadas pela alteração da sensibilidade térmica, dolorosa e tátil (tato leve). Nervos espessados, principalmente troncos nervosos periféricos, podem ocorrer acompanhado de perda de sensibilidade na pele e/ou fraqueza dos músculos supridos pelo nervo afetado. Na ausência desses sinais, o

espessamento dos nervos por si só, sem perda sensitiva e/ou fraqueza muscular, geralmente não é um sinal confiável de hanseníase (OMS, 2018).

O diagnóstico padrão ouro da hanseníase é a identificação do *M. leprae* através da coloração Ziehl-Neelsen na linfa, na pele ou no nervo, esta última utilizada quase sempre nos casos de forma neural pura (GOULART et al., 2002), quando não há nenhuma evidência de lesão cutânea.

Os esfregaços de raspado intradérmico são positivos apenas na hanseníase MB, isto é, qualquer esfregaço positivo é classificado como MB, independentemente do número de bacilos e/ou envolvimento dos nervos (OMS, 2019).

As formas neurais puras se caracterizam pela ausência de lesão cutânea e pela ausência de bacilos na pele e na linfa, sendo também denominadas de hanseníase neural primária (BROWN et al., 1996). A confirmação diagnóstica da hanseníase neural primária é desafiadora, sendo a sensibilidade da biópsia neural (75,9%) maior que a biópsia de pele (58,6%) e, apesar de mais invasiva, a biópsia neural deve ser indicada quando a suspeita ocorre na ausência de achados confirmatórios por outros exames (GARBINO et al., 2013). As alterações cutâneas são, em grande parte, secundárias ao envolvimento do nervo dérmico. A forma puramente neurítica de hanseníase pode antecipar as lesões cutâneas se os pacientes forem cautelosamente avaliados e seguidos (SUNEETHA et al., 2005).

Interessantemente, até o momento, a forma neural pura não é incluída em nenhuma das classificações de hanseníase comumente adotadas.

Um sintoma frequente da hanseníase é a dor neural. A neurite pode ser confundida com dor neuropática (DN) - nociceptivo neuropático ou misto. A dor em "queimação" é a característica clínica e neurofisiológica desses pacientes, nos estágios iniciais da doença e antes do diagnóstico da hanseníase. As reações hansênicas, consideradas fatores de risco para DN (BARON, 2000).

Em 1953, a classificação de Madri considerou os critérios de polaridade, baseados nas características clínicas da doença, que junto com os aspectos bacteriológicos, imunológicos e histológicos da hanseníase, definem os grupos polares em tuberculoide (T) e virchowiano (V) ou lepromatoso (L); o grupo transitório e inicial da doença, na forma indeterminada (I); e o instável e intermediário, em borderline (B) ou dimorfa (D).

Já a classificação feita por Ridley e Jopling, em 1966, foi baseada em critérios clínicos, histológicos e imunológicos e subdividida em grupos: tuberculoide-tuberculoide (TT), borderline-tuberculoide (BT), borderline-borderline (BB), borderline-virchowiano (BV) e virchowiano-virchowiano (VV). A forma Indeterminada foi adicionada posteriormente (NASCIMENTO, 2013).

Em 1982, um Comitê da Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs uma classificação simplificada e operacional, onde a doença se apresenta em quatro formas clínicas: indeterminada, tuberculoide ou paucibacilar (com poucos bacilos), borderline ou dimorfa e lepromatosa ou multibacilar (com muitos bacilos).

A neuropatia da hanseníase é complexa, com a sobreposição de sintomas sensitivas, motoras e/ou autonômicas, quer de maneira aguda ou crônica (CHAROSKY E CARDAMA 1983, VITAL, 2012).

É uma neuropatia muitas vezes silenciosa em um período de sua evolução, tornando o diagnóstico precoce excepcionalmente desafiador (JOB, 1989; VITAL, 2012).

Em todas as formas de hanseníase o comprometimento inicial mais frequente parece ser o de fibras finas, pouco mielinizadas ou amielínicas (DE FARIA & SILVA, 1990). Estas manifestações frequentemente passam despercebidas pelos pacientes, familiares e até mesmo por profissionais da saúde, atrasando o diagnóstico e o tratamento, o que possibilita a disseminação da doença e o desenvolvimento de danos permanentes. A principal fonte de transmissão é a domiciliar, onde indivíduos susceptíveis entram em contato com paciente não diagnosticado, ou não tratado, que contagia o ambiente ao expelir a bactéria através do trato respiratório superior. Migração de ou para áreas endêmicas da doença também aumentam a transmissão do bacilo de Hansen (BELDARRAÍN-CHAPE, 2017). O projeto Roda-Hans otimizou o atendimento dos pacientes com hanseníase nas regiões endêmicas, contribuindo para o diagnóstico precoce, o que promoveu a quebra da cadeia de transmissão da doença e permitiu a prevenção de complicações em regiões com alta prevalência (BETELLI, 2017).

A neurofisiologia é frequentemente utilizada para o diagnóstico de uma neuropatia incipiente. O estudo da condução nervosa é extremamente útil na caracterização da neuropatia da hanseníase colaborando com o diagnóstico e

com o seguimento destes pacientes (MARQUES JR., 2015). O padrão neurofisiológico mais frequente é o de uma neuropatia sensitiva e motora, de predomínio sensitivo e assimétrico, descrito por De Faria como padrão em mosaico (DE FARIA E SILVA, 1990; MARQUES JR., 2015).

Existe ainda muita controvérsia sobre o achado eletrofisiológico padrão da hanseníase, mas estudo recente de Marques, sugere que o padrão característico seria o de uma neuropatia sensitivo-motora assimétrica com reduções focais da velocidade de condução e alentecimentos documentados nos sítios onde os bacilos preferencialmente se alojam e se multiplicam (MARQUES, 2017).

Os achados acima descritos auxiliam no diagnóstico da neuropatia hansênica, mas são incapazes de diagnosticar quadros muito precoces, uma vez que estas técnicas de rotina somente avaliam fibras maiores que 7  $\mu\text{m}$ .

A técnica de registro “*near nerve*” avalia fibras nervosas com um diâmetro de aproximadamente 4-6  $\mu\text{m}$  permitindo a detecção de componentes tardios do potencial de ação sensitivo (PAS), não detectados com as técnicas de rotina. Uma vez que o comprometimento das fibras finas pode ser a primeira manifestação neurofisiológica da neuropatia sensitiva da hanseníase, aumentar a gama das fibras avaliadas favorece o diagnóstico precoce desta neuropatia (MARQUES, 2003).

Uma outra alternativa viável seria o estudo da função sudomotora, cuja disfunção é prevalente em pacientes com neuropatia de fibras finas (LOW ET AL., 2006). No entanto, estas fibras foram muito pouco avaliadas no contexto da hanseníase.

Existem vários métodos que permitem a avaliação das fibras sudomotoras, incluindo: 1) teste quantitativo do reflexo do axônico sudomotor; 2) *imprint* de suor; 3) teste termorregulatório do suor; e 4) resposta cutânea simpática (RCS).

O diagnóstico precoce continua sendo o objetivo principal dos programas de manejo da hanseníase e os contatos domiciliares constituem o grupo de maior risco. (GARBINO, 1998).

Em 2017, a OMS revisou as definições de casos de hanseníase paucibacilar (PB) e multibacilar (MB). Caso paucibacilar (PB): um caso de hanseníase com 1 a 5 lesões cutâneas, sem presença demonstrada de bacilos

na baciloscopia. Caso multibacilar (MB): um caso de hanseníase com mais de cinco lesões de pele; ou com envolvimento dos nervos (neurite pura ou qualquer número de lesões de pele e neurite); ou com a presença demonstrada de bacilos em esfregaço de pele, independentemente do número de lesões cutâneas. O diagnóstico precoce da hanseníase, particularmente a hanseníase PB, permanece um desafio, e um teste diagnóstico para detectar precocemente a hanseníase pode ser uma ferramenta fundamental para prevenir a transmissão, iniciar o tratamento precoce e prevenir incapacidades por causa da hanseníase (OMS, 2019).

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficiência, eficácia e acurácia da RCS na identificação da neuropatia hansênica, a fim de empregar esta técnica para o diagnóstico oportuno de contactantes e em casos de neuropatia de etiologia desconhecida.

## **1.2 Neuropatia Hansênica**

O sistema nervoso é dividido em Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP). O SNP é formado por nervos espinhais, nervos cranianos, gânglios e terminações nervosas (CAMPBELL, 2006).

Fisiologicamente, o SNP se divide em Sistema Nervoso Somático (SNS), que relaciona o organismo com o meio ambiente, e Sistema Nervoso Visceral (SNV), o qual se relaciona com a inervação e controle das estruturas viscerais. Ambos têm uma parte aferente e outra eferente (MACHADO, 2013).

O componente aferente do SNV conduz impulsos nervosos originados nos receptores das vísceras (visceroceptores) aos centros nervosos superiores e, através do componente eferente, impulsos nervosos chegam às vísceras, terminando em glândulas, músculos lisos ou músculo cardíaco (MACHADO, 2013). O componente eferente ou motor do SNV é denominado sistema nervoso autônomo (SNA), segundo o conceito inicial de Langley (CAMPBELL, 2006).

O sistema nervoso autônomo possui neurônios pré e pós-ganglionares que ligam o SNC ao órgão efetuator. A grande maioria das fibras pós-ganglionares do sistema simpático é adrenérgica, com exceção das que

inervam as glândulas sudoríparas e os vasos dos músculos estriados esqueléticos, que são colinérgicas (MACHADO, 2013).

As fibras autonômicas podem ser acometidas junto com as fibras sensitivas e motoras (CAMPBELL, 2006).

Springer-Verlag (2017) descreveu que o comprometimento autonômico é relativamente comum em pacientes com doenças infecciosas pelo vírus da imunodeficiência humana e que a variação da frequência cardíaca está reduzida, mesmo nos estágios precoces da infecção. Hipotensão ortostática, disfunção urinária e hiporidrose foram descritos em pacientes com paraparesia espástica tropical ou Vírus Linfotrófico de Célula T Humana tipo 1 (HTLV-1). A reativação da varicela zoster dos gânglios autonômicos pode estar envolvida na pseudo-obstrução intestinal crônica. A disfunção autônoma e do SNP podem ocorrer em infecções agudas por vírus da encefalite transmitida por carrapatos. Hidrofobia, hipersalivação, dispnéia, fotofobia e piloereção são frequentemente observadas na raiva humana.

A disfunção autonômica e desnervação vagal são comuns em infecções bacterianas que liberam toxinas. A instabilidade autonômica no tétano se manifesta com taquicardia, hipertensão, bradicardia e hipotensão (DINEEN, 2015).

Foi relatada alta prevalência de neuropatia autonômica subclínica em pacientes com hanseníase, e a disfunção nervosa autonômica pode ser uma manifestação precoce da doença. As características de disfunção autonômica incluem: anidrose, alteração da sudorese, alopecia localizada e redução da variabilidade da frequência cardíaca. Outros sintomas autonômicos, tais como hipotensão postural, constipação, hipoidrose e boca seca também podem estar presentes na hanseníase. A real prevalência da disfunção autonômica é desconhecida. A lesão nervosa pode ocorrer desde o início da infecção, e a hanseníase multibacilar é mais suscetível ao dano nervoso (CAROD-ARTAL, 2017).

A neuropatia autonômica, os danos da inervação autonômica vascular cutânea e a perda do tônus vascular podem resultar em comprometimento do fluxo sanguíneo capilar e atrasar a cicatrização da úlcera. A perda de transpiração nas partes distais dos membros superiores e inferiores e a

intolerância ao calor foram descritas mesmo após o tratamento na hanseníase lepromatosa (CAROD-ARTAL, 2017).

As fibras nervosas autonômicas compreendem fibras de pequeno diâmetro levemente mielinizadas e não mielinizadas e podem ser acometidas em graus variáveis na maioria das neuropatias periféricas generalizadas e simétricas. A disfunção autonômica pode resultar em comprometimento das funções: cardiovascular, termorregulatória, gastrointestinal, urogenital, sudomotora e pupilomotora em diferentes combinações e graus de gravidade. Em algumas neuropatias periféricas, as alterações autonômicas são as manifestações mais proeminentes, enquanto em outras, as manifestações autonômicas podem ser menos proeminentes ou mesmo subclínicas (DINEEN, 2015).

Como o comprometimento do nervo autonômico pode ocorrer antes que as manifestações clínicas da hanseníase se tornem aparentes, foi proposto que a detecção precoce da neuropatia autonômica assintomática poderia ser valiosa na identificação dos pacientes com hanseníase com alto risco de desenvolver sintomas (CAROD-ARTAL, 2017; SPRINGER-VERLAG, 2017).

### **1.3 LESÃO DAS FIBRAS NERVOSAS NA NEUROPATIA HANSÊNICA**

O *M. leprae* é um bacilo comumente encontrado em macrófagos e células de Schwann (CS). É um organismo intracelular obrigatório que se multiplica lentamente e não pode, ainda, ser cultivado *in vitro*. Seu tropismo tissular leva a lesão de nervos periféricos, pele e membrana mucosa, e ao prejuízo sensorial e aparecimento de feridas, geralmente, levando a deficiências e deformidades físicas (GELUK, 2018).

Uma vez dentro da célula, o bacilo se multiplica muito lentamente e, em um dado momento, as células reconhecerão a bactéria, desencadeando uma resposta inflamatória. Isto resulta em lesões progressivas a ambas as fibras nervosas mielinizadas e não-mielinizadas, seguidas pela substituição do tecido funcional por tecido conjuntivo (DONOFRIO, 2012).

Existe ainda evidência de que a desmielinização induzida pela presença do *M. leprae* seja resultado de uma ligação direta do bacilo com o receptor tirosina-quinase ErbB2, com sua consequente ativação, novamente sem a



ocorrência de reação imunológica (TAPINOS; OHNISHI; RAMBUKKANA, 2006).

Na presença do bacilo, as CS humanas podem sofrer ainda apoptose pela ligação do receptor TLR2 (*toll-like receptor 2*) com uma lipoproteína derivada do *M. leprae* (SCOLLARD, 2008).

O crescimento do *M. leprae* é influenciado pela temperatura corporal, sendo a temperatura ideal em torno de 27 a 30 graus Celsius (AGRAWAL et al., 2005). Isto justifica o aparecimento das primeiras manifestações da doença em áreas relativamente frias do corpo humano, como a região do cotovelo e a face anterior do joelho.

O período de incubação da doença é, em média, de cinco anos. Em alguns casos, os sintomas podem começar em um ano, mas também podem ocorrer em 20 anos. É transmitida via gotículas do nariz e boca, durante contatos próximos e frequentes com casos não tratados. A transmissão via contato com a pele, ou outros meios, não pode ser totalmente excluída, sendo apontados como reservatórios tatus e outros animais (OMS, 2019).

#### **1.4 ESTUDOS CORRELATOS**

Atualmente, não há um teste comprovadamente eficaz para a detecção da hanseníase. A identificação de biomarcadores para reações hansênicas, particularmente os que identificassem precocemente a doença, antes do aparecimento das manifestações clínicas, permitiria intervenções em tempo de diminuir morbidades. O desenvolvimento de um teste baseado nessas premissas seria de grande importância para o diagnóstico precoce e erradicação da doença (GELUK, 2018).

Os perfis somatossensitivo em pacientes com hanseníase com diagnóstico clínico ou eletroneurográfico de neuropatia (com e sem dor) revelou perda sensitiva para estímulos térmicos e táteis combinados com preservação das sensibilidades vibratória e cinético-postural. (DEL ARCO et al., 2016).

Na avaliação da neuropatia subclínica, foi encontrado um alto grau de anormalidade da sensação térmica, o que poderia ser utilizado clinicamente para permitir a identificação precoce da hanseníase. A avaliação sensitiva

qualitativa detectou a presença de neuropatia, mas não diferenciou pacientes com ou sem dor. Os pacientes com hanseníase e dor neuropática relataram baixa qualidade de vida e menos bem-estar psicológico em comparação com pacientes sem dor e com neuropatia hansênica (DEL ARCO et al., 2016).

A hanseníase continua sendo um problema de saúde pública e as diretrizes operacionais atuais enfatizam a avaliação da deficiência desde o momento do diagnóstico e estipula como princípios fundamentais para o controle da doença: detecção precoce e tratamento adequado. São necessários esforços contínuos para estabelecer e melhorar os serviços de qualidade da hanseníase. Uma rede qualificada de atenção primária integrada ao serviço especializado e o desenvolvimento de atividades educativas fazem parte do arsenal na luta contra a doença, considerada negligenciada e estigmatizante (MARTINS et al., 2008).

Kumar et al. (2016) analisou a avaliação neuroeletrofisiológica sob a dissociação clínico-eletrofisiológica do diagnóstico de neuropatia hansênica, por registros eletrofisiológicos convencionais, com a avaliação dos nervos mediano, ulnar, radial, tibial e fibular comum, e um protocolo estendido, incluindo os nervos auricular, frênico e facial, junto com resposta simpática cutânea e reflexo de piscar os olhos; a biopsia de nervo e esfregaço do corte de pele foi feito para auxiliar na categorização. Dos quarenta e seis pacientes com hanseníase registrados, todos apresentavam Mononeurite Múltipla (MNM). A MNM consiste em um grupo heterogêneo de distúrbios dos nervos periféricos. Manifesta-se com déficits sensitivos e motores na distribuição de nervos periféricos específicos, e pode ser aguda, subaguda ou, raramente, crônica, conforme resultados. A perda sensitiva foi a deficiência mais comum (KUMAR et al., 2016).

Há evidências de que no sul dos EUA a hanseníase é uma zoonose que infecta os tatus *Dasypus novemcinctus* selvagens, mas a extensão desse achado é desconhecida. Este estudo ecológico investigou a hanseníase em comunidades rurais e em tatus selvagens da Amazônia brasileira, em comunidades rurais, e confirmou a alta endemicidade da hanseníase, enquanto um tatu era compatível com a infecção paucibacilar por *M. leprae*. Pelo menos na área rural altamente endêmica de Coari, na região amazônica brasileira, onde abundam fontes infecciosas de hanseníase multibacilar não tratada, os

tatus infectados por *M. leprae* podem não representar uma fonte importante de infecção nem um problema significativo de saúde pública (GELUK, 2018).

Aproximadamente, 60% de todos os casos foram comprovados pela biopsia de nervo. O espessamento nervoso estava presente em 38,7% (214/552) dos nervos examinados. As dissociações clínico-eletrofisiológicas entre espessamento e condução nervosa foram encontradas nos nervos mediano, ulnar, grande auricular e fibular comum. Os achados eletrofisiológicos são maiores que a ocorrência de espessamento nervoso e deficiência clínica em neuropatia hansênica. De uma perspectiva clínica, o aumento dos nervos grande auricular, ulnar e fibular comum podem ser mais sensíveis na predição de anormalidades eletrofisiológicas (KUMAR et al., 2016).

## 1.5 EPIDEMIOLOGIA

Geluk (2018) constatou que a hanseníase ainda é uma ameaça de saúde em vários países com baixa renda global, nos quais a transmissão intensa é testemunhada, e comumente resulta em deficiências e deformidades irreversíveis por conta do diagnóstico errôneo ou tardio. A detecção precoce da hanseníase representa um obstáculo substancial nos cuidados atuais da saúde. A escassez de diagnóstico no tempo correto tem consequências importantes no caso de quadros inflamatórios, reações que representem maiores causas para neuropatia hansênica irreversível.

Acredita-se que a hanseníase tenha iniciado na Índia, mas foi descrita na China e Oriente Médio. A colonização espanhola e o tráfico de escravos africanos introduziram a hanseníase nas Américas em 1510 (BELDARRAÍN-CHAPE, 2017). Atualmente, está presente em condição endêmica em vários países tropicais.

No Brasil, a hanseníase é ainda considerada um problema de saúde pública. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o Brasil é o segundo país com maior número de casos de hanseníase no mundo (OMS, 2019).

Uma característica epidemiológica da hanseníase é a detecção constante de novos casos anualmente, uma média de 200.000, o que significa mais de 22 novos diagnósticos por hora, implicando na transmissão persistente (SMITH e AERTS, 2014; WHO, 2016). Aproximadamente, 95% dos pacientes

expostos ao *M. leprae* não desenvolverão a doença, sugerindo que a imunidade do hospedeiro desempenha um papel importante na progressão e controle da doença (OMS, 2019).

Além disso, a subnotificação mostra a possível perda de detecção de casos ocultos, confirmando que intervenções para qualificar as abordagens de diagnóstico atual poderiam melhorar as taxas de detecção de novos casos (SMITH et al., 2015).

A taxa de detecção de casos novos da doença (uma *proxy* para a taxa de incidência) está diminuindo muito lentamente (OMS, 2019).

Wilder-Smith et al. (1997) afirmaram que, em áreas endêmicas, a disfunção subclínica de nervo autonômico pode ser uma manifestação de infecção com *M. leprae* e, possivelmente, permite detecção antes da progressão para doença clínica.

Nos três países endêmicos mais importantes, Índia, Brasil e Indonésia, que juntos representam mais de 80% de todos os casos de hanseníase registrados recentemente, o controle consiste em detecção ativa e passiva de casos e terapia multidrogas (MDT). As projeções de incidência de hanseníase mostram uma tendência de queda. Embora a eliminação em nível de país seja alcançada, é provável que a hanseníase continue sendo um problema nas regiões de alta endemia (ou seja, estados, distritos e províncias com populações multimilionárias), que são responsáveis pela maioria dos casos em um país (OMS, 2016).

Intervenções-chaves são necessárias para atingir o objetivo de detecção precoce de casos antes de aparecerem deformidades físicas, com foco em crianças ou em período oportuno, como modo de diminuir deformidades e transmissão, focar a detecção em grupos de alto risco através de campanhas em áreas ou comunidades endêmicas e melhorar cobertura de saúde e acesso para populações marginalizadas (OMS, 2018).

Neste contexto, reconhece-se a necessidade de mais esforços coordenados de pesquisa, tendo em vista a ausência de novas ferramentas de diagnóstico e novos medicamentos. O conhecimento sobre áreas estratégicas com respeito à transmissão e as ferramentas insatisfatórias para manejo das complicações é limitado, o que prejudica o controle da hanseníase (COOREMAN, 2016).

A hanseníase permanece como doença estigmatizante. A terapia multidroga, a qual cura a infecção, tem levado à compreensão de que a doença pode ser efetivamente curada antes de causar incapacidades. Na maioria das populações, mais de 95% dos indivíduos são naturalmente imunes (DONOFRIO, 2012).

Apesar de a hanseníase ser conhecida por centenas de anos (MENDUM et al., 2014; ROBBINS et al., 2009), ainda representa um desafio científico complexo para clínicos e imunologistas (LOCKWOOD, 2012). O Prejuízo de Função Nervosa (PFN) é o resultado chave dos processos de infecção com *M. leprae*, o que pode continuar após o término da terapia multidroga (MDT) e levar a deficiência após os pacientes com hanseníase serem liberados do tratamento.

Apesar de décadas de programas com a poliquimioterapia, a hanseníase ainda é uma ameaça nos países em desenvolvimento, afetando indivíduos em seus estágios mais produtivos da vida, impondo um fardo socioeconômico nesses países financeiramente desfavorecidos.

## 1.6 TRATAMENTO

Apesar de ter sido tratada diferente no passado, a primeira descoberta de tratamento ocorreu nos anos 1940, com o desenvolvimento da droga dapsona. Nos anos 1960, o *M. leprae* começou a desenvolver resistência a dapsona, a única droga conhecida mundialmente para o tratamento de hanseníase. No início de 1960, rifampicina e clofazimina foram desenvolvidas e, posteriormente, adicionadas ao tratamento, nomeadas poliquimioterapia (MDT) (GOULART et al., 2002).

Em 1981, um Grupo de Estudos da OMS recomendou MDT, a qual consiste de duas ou três drogas: dapsona e rifampicina para todos os pacientes, com clofazimina adicionada para doença multibacilar. Essa última combinação pode matar o patógeno e curar o paciente (OMS, 2017).

A introdução da MDT nos programas de hanseníase, em meados dos anos 1980, resultou em uma redução significativa da prevalência da doença, de 5,4 milhões de casos naquela época para poucas centenas atualmente (OMS, 2018).

Notando a diminuição substancial, a Assembleia Global de Saúde, em 1991, chamou para a eliminação global de hanseníase como problema de saúde pública (definido como uma prevalência de casos abaixo de 1 para 10.000 habitantes) em 2000. Estratégias globais de hanseníase foram construídas em torno desse objetivo até a sua eliminação como problema de saúde pública nos anos 2000 em nível global e em nível nacional pela maioria dos países em 2005. Durante esse período de 5 anos, o foco foi a redução dos encargos da doença medidos em termo de novos casos com deficiências visíveis ou deformidades de segundo grau (G2D) (COOREMAN, 2016).

Desde 1995, a OMS provê a MDT gratuita para todos pacientes com hanseníase no mundo.

A OMS lançou a estratégia global de Hanseníase 2016-2020, acelerando em direção a um mundo sem Hanseníase, que objetivava revigorar os esforços para controlar a doença e evitar deficiências, especialmente, entre crianças.

O controle consiste numa estratégia de detecção ativa e passiva de casos e terapia multidroga (MDT). Esta estratégia está construída sobre três pilares: fortalecer responsabilidade, coordenação e parcerias governamentais, parar a hanseníase e suas complicações; e parar discriminação e promover inclusão. Endossando a estratégia global, três objetivos principais foram concordados por todos programas nacionais: (i) zero G2D. entre crianças diagnosticadas com hanseníase; (ii) redução de novos casos com G2D de 1 por milhão; e (iii) zero países com legislação que permitem discriminação baseado no diagnóstico de hanseníase (COOREMAN, 2016).

Países endêmicos precisam incluir novas intervenções estratégicas nos seus planos nacionais para atingir os novos objetivos, nomeadamente: triagem de contatos próximos das pessoas afetadas pela hanseníase; promoção de um tratamento curto e uniforme; e incorporação de intervenções específicas contra estigma e discriminação (OMS, 2018).

Neste contexto, reconhece-se a necessidade de mais esforços coordenados de pesquisa, tendo em vista a ausência de novas ferramentas de diagnóstico e novos medicamentos. Embora, na maioria das populações, mais de 95% dos indivíduos sejam naturalmente imunes (DONOFRIO, 2012), o conhecimento limitado sobre áreas estratégicas com respeito à transmissão e

as ferramentas insatisfatórias para manejo das complicações prejudicam o controle da hanseníase (COOREMAN, 2016).

Sua fisiopatologia ainda representa um desafio científico complexo para clínicos e imunologistas (LOCKWOOD, 2012). O Prejuízo de Função Nervosa (PFN) é o resultado chave dos processos de infecção com *M. leprae*, o que pode continuar após o término da terapia multidroga (MDT) e levar a deficiência após os pacientes com hanseníase serem liberados do tratamento.

Apesar de décadas de programas com a poliquimioterapia, a hanseníase ainda é uma ameaça nos países em desenvolvimento, afetando indivíduos em seus estágios mais produtivos da vida, impondo um fardo socioeconômico nesses países financeiramente desfavorecidos.

### **1.7 RESPOSTA CUTÂNEA SIMPÁTICA**

A RCS avalia a função sudomotora. Inspiração profunda, estímulos sonoros ou estímulos nociceptivos promovem aumento da atividade sudomotora levando a uma redução na resistência elétrica cutânea, que é detectada como uma mudança da voltagem ou corrente (AMINOFF e JOSEPHSON, 2014). É uma resposta rápida e convenientemente registrada em um laboratório de neurofisiologia clínica. Pares de eletrodos são colocados nas mãos, com eletrodos ativos colocados na superfície palmar e eletrodos de referência na superfície dorsal (AMINOFF e JOSEPHSON, 2014).

As respostas são tipicamente bifásicas, com um potencial inicial negativo seguido de uma deflexão positiva; a amplitude correlaciona-se com a produção de suor. A latência no membro superior é na ordem de 1,5 segundos e no membro inferior é em torno de 2 segundos. Esta latência longa reflete a velocidade de condução lenta das fibras C pós-ganglionares simpáticas (aproximadamente 1 m/segundo). Anormalidades na RCS correlacionam-se razoavelmente bem com outros testes de suor (ANIMOFF e JOSEPHSON, 2014).

Apesar de útil e de simples realização, a RCS é variável e habitua rapidamente. A RCS está ausente em alguns pacientes com neuropatias axonais, mas está geralmente preservada naqueles com neuropatias desmielinizantes (AMINOFF e JOSEPHSON, 2014).

Vários estudos mostraram a eficiência da RCS em detectar alterações da sudorese e podem indicar a integridade das vias neurais colinérgicas simpáticas para as glândulas sudoríparas.

São poucos os estudos sobre disfunção autonômica e doenças infecciosas e a maioria dos artigos são relatos de casos, séries de casos ou estudos de caso-controle com pequeno tamanho da amostra (CAROD-ARTAL, 2017).

Entre 2010 e 2012, setenta e sete pacientes com hanseníase, hospitalizados, foram examinados neurologicamente e neurofisiologicamente por procedimento padrão para avaliar condução sensorial e motora e RCS. Clinicamente, os pacientes apresentavam deformidade e incapacidade graves. Diferenças significativas foram encontradas entre os parâmetros RCS e estudo da condução sensitiva indicando que a disfunção do sistema nervoso periférico é acompanhada por disfunção do sistema nervoso autônomo em pacientes com hanseníase. O envolvimento simpático pode predominar sobre o envolvimento parassimpático (CABALAR et al, 2014).

Sintomas não motores são comuns na doença de Parkinson (DP), especialmente sintomas autonômicos. As análises da RCS e variabilidade de frequência cardíaca (VFC) usadas na avaliação do sistema nervoso simpático e parassimpático mostraram diferenças significativas entre os grupos DP e controle. Assim, os parâmetros RCS e VFC podem ter o potencial de servir como marcadores eletrofisiológicos da disautonomia da DP (JIANG-QIONG KE, 2017).

Os anticorpos para a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD-Abs) têm sido associados a várias condições, raramente envolvendo o sistema nervoso autônomo. Dois pacientes foram submetidos a estudos de condução nervosa, teste de resposta cutânea simpática, avaliação do controle autonômico do sistema cardiovascular e biópsia de pele. A resposta cutânea simpática estava ausente e a biópsia cutânea revelou uma neuropatia de fibras pequenas não dependente do comprimento, com danos colinérgicos e adrenérgicos simpáticos pós-ganglionares em ambos os pacientes. Estudos de condução nervosa e avaliação do controle autonômico do sistema cardiovascular foram normais em ambos os pacientes. Embora os mecanismos fisiopatológicos envolvidos não estejam totalmente definidos (FILLECIA et al, 2017).



A RCS foi analisada em pacientes com diagnóstico de síndrome da dor miofascial (SDM) antes e após o tratamento com agulhamento seco (AS) e foram comparados com grupo saudável. Foi constatada latência diminuída no grupo com SDM antes do tratamento e normalização após o tratamento com AS. Nenhuma alteração da RCS foi detectada no grupo saudável durante todo o acompanhamento (OZDEN et al, 2016).

Okuyucu et al. (2018) examinaram os efeitos da estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) no sistema nervoso simpático pelo teste de Resposta Cutânea Simpática. A RCS foi realizada antes e depois da TENS e mostrou uma diferença significativa de amplitude entre o grupo TENS e o grupo controle. ( $p = 0,04$ ,  $p = 0,01$ , respectivamente). No entanto, não houve diferença significativa de latência entre os dois grupos ( $p = 0,05$ ).

A patogênese do fenômeno secundário de Raynaud (FSR) associado a doenças do tecido conjuntivo (DTC) não é totalmente conhecida. Foram analisadas a função do sistema nervoso periférico e autonômico em 20 pacientes com FSR relacionado a DTC e 30 controles saudáveis. Não houve diferenças significativas nos testes de padrão de velocidade de condução motora e sensorial em comparação com os controles. Os pacientes com SRP apresentaram uma amplitude de RCS significativamente menor e maior latência nas mãos e pés. O comprometimento do sistema nervoso autônomo, juntamente com a função normal do nervo periférico, sugeriu a origem central do SRP relacionado ao CTD (GOSK-BIERSKA et al, 2018).

Dag et al. (2015) analisaram trinta e sete pacientes adultos com síndrome do ovário policístico (SOP) e 33 controles saudáveis. As avaliações eletrofisiológicas da função do sistema nervoso autônomo foram realizadas com resposta cutânea simpática e testes de variação do intervalo R-R. A latência média da resposta cutânea simpática em pacientes com SOP foi significativamente atrasada em comparação com os controles ( $p = 0,001$ ). A amplitude média da resposta cutânea simpática foi significativamente menor em comparação com os controles ( $p = 0,01$ ). A variação média do intervalo R-R durante a respiração profunda também foi significativamente atrasada ( $p = 0,04$ ). Há disfunção parassimpática e disfunção simpática em pacientes com SOP. Isso pode ser facilmente demonstrado com resposta cutânea simpática e testes de variação do intervalo R-R.

Habipoglu et al. (2017) avaliaram a função autonômica em pacientes com tremor essencial (TE). Trinta e um pacientes adultos com TE e 26 controles saudáveis foram incluídos no estudo. As avaliações eletrofisiológicas da função do sistema nervoso autônomo foram realizadas por RCS e testes de variação do intervalo R-R (RRIV). A latência média da RCS em pacientes com TE foi significativamente atrasada em comparação com os controles ( $P = 0,01$ ). A amplitude média da RCS foi significativamente menor nos pacientes com TE em comparação com os controles ( $P = 0,001$ ). Não foram encontradas diferenças nos valores médios de RRIV em ambos os sujeitos do grupo. Disfunção simpática pode ocorrer em pacientes com TE, isso pode ser facilmente demonstrado por testes RCS.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar eficiência, eficácia e acurácia da RCS, medida no território autonômico dos nervos mediano e ulnar em pacientes com hanseníase e em indivíduos saudáveis, a fim de determinar o valor preditivo desta técnica em identificar anormalidades na neuropatia hansênica.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

a) Analisar a resposta cutânea simpática medida no território autonômico dos nervos mediano e ulnar em pacientes com hanseníase;

b) Descrever a frequência de comprometimento da RCS, comparar ao grupo controle, definir valores para que possa ser identificada uma resposta anormal;

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **3.1 METODOLOGIA PROPOSTA**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição Proponente: Universidade de São Paulo, cujo Certificado de

Apresentação de Apreciação Ética-CAAE, registrado no Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa (Sisnep) do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, sob o número: 01750018.2.0000.5440; e Instituições Co-Participantes: Secretaria Municipal de Saúde e Clínica Multimed, localizada em Goiânia-GO, CAAE: 01750018.2.3001.8058.

O estudo foi quantitativo/qualitativo, prospectivo e transversal, comparando-se a RCS em pacientes com Hanseníase (Grupo Experimental-GE) e de indivíduos saudáveis (Grupo Controle-GC).

A Instituição Proponente foi a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo-FMRP/USP e as Instituições Coparticipantes foram: Clínica Multimed/GO e Escola de Saúde Pública da Secretaria Municipal de Saúde-EMSAP/Goiânia-GO.

A coleta de dados foi realizada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição Proponente e das Coparticipantes.

Por meio da análise de 50 (cinquenta) participantes da pesquisa GC, foram identificados dados referentes ao estudo da condução nervosa sensitiva e motora dos nervos mediano e ulnar e da RCS no território autonômico dos nervos mediano e ulnar, bilateralmente, com eletrodos de superfície.

As coletas foram realizadas no ambulatório de Eletroneuromiografia da FMRP/USP e Clínica Multimed/GO. Na Instituição proponente, já há um fluxo de atendimento dos pacientes com hanseníase no ambulatório de Eletroneuromiografia, e os mesmos foram abordados para receberem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -TCLE anuindo participar do estudo.

Em Goiânia, o recrutamento dos participantes da pesquisa ocorreu com o apoio da Escola Municipal de Saúde Pública-EMSAP/Goiânia-GO, que autorizou o estudo junto à Equipe da Diretoria de Vigilância em Saúde (Departamento de Epidemiologia) da Secretaria Municipal de Saúde-DVDE/SMS de Goiânia, que encaminhou e acompanhou o convite explicativo da Pesquisa para os Centros de Referência dos Programas de Hanseníase das unidades básicas e secundárias de saúde, em Goiânia/GO.

Foi solicitada à unidade de saúde que os pacientes que apresentassem os critérios de inclusão fossem convidados a participar deste estudo e, por livre e espontânea vontade, se os mesmos aceitassem, que fossem encaminhados para o ambulatório de Eletroneuromiografia da Clínica Multimed/GO.

O GC foi convidado a participar de forma voluntária, após ciência e assinatura do TCLE.

Portanto, foram identificados e recrutados pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão do GE e indivíduos saudáveis, para o GC. Os participantes do GE foram convidados conforme Protocolo de Padronização do Procedimento Diagnóstico utilizado pela DVDE/SMS de Goiânia.

### **3.2 SELEÇÃO, RECRUTAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES**

Foram analisados dois grupos de indivíduos:

GE: pacientes com diagnóstico de hanseníase. N=31, idade entre 18 e 61 anos, de ambos os sexos, sem outras comorbidades.

GC: indivíduos saudáveis. N=50, idade entre 18-61 anos, com estudo eletroneuromiográfico normal, sem comorbidades.

### **3.3 PADRONIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DIAGNÓSTICO - TÉCNICA ELETROFISIOLOGICA E EXAME FÍSICO**

#### **3.3.1 Eletroneuromiografia**

No presente trabalho, os indivíduos selecionados foram examinados em aparelho de eletroneuromiografia Nihon Kohden, modelo MEB-9400K, por meio de avaliação da condução nervosa sensitiva e motora dos nervos mediano e ulnar, bilateralmente, com eletrodos de superfície, e obtenção da resposta cutânea simpática no território autonômico dos nervos mediano e ulnar, bilateralmente. Os resultados esperados: Resposta positiva - RCS presente; e Resposta negativa - RCS ausente ou com amplitudes significativamente reduzidas.

A técnica utilizada para a avaliação da condução sensitiva foi a ortodrômica, com estímulos no segundo dedo para o nervo mediano e quinto dedo para o nervo ulnar, com registro no punho. Para a avaliação da condução motora, estímulos nervosos foram dados no trajeto do nervo mediano no punho e cotovelo, com registro no músculo abductor curto do polegar; e no trajeto do

nervo ulnar, no punho, cotovelo e braço, com registro no músculo abductor do dedo mínimo.

A RCS foi registrada no território autonômico dos nervos mediano e ulnar, bilateralmente, na região palmar, entre o segundo e terceiro dedos, e no ventre do músculo abductor do dedo mínimo, respectivamente. Os eletrodos de referência foram colocados na região dorsal da mão. Os estímulos elétricos foram aplicados randomicamente numa intensidade entre 5 e 10 mA, com duração de 0,2 ms e intervalos inter-estímulos de pelo menos 30 segundos para superar a habituação. Foram utilizados filtros de 0,2 Hz (baixa frequência) e 2 kHz (alta frequência). A temperatura foi mantida entre 32 e 34 graus Celcius.

### 3.3.2 Exame Físico

#### Avaliação da sensibilidade

Sensibilidade tátil: utilizamos chumaço de algodão para monitoração das áreas e dos nervos afetados.

Sensibilidade dolorosa: foram utilizados alfinetes, com orientação para que relatassem como reconhecida a sensação de um objeto agudo tocando a pele e não simplesmente de um toque, que seria, na realidade, a sensibilidade tátil. A resposta foi registrada como normal/preservada, diminuída ou ausente/abolida.

A sensibilidade térmica: utilizamos a parte metálica do martelo de reflexos. As alterações foram descritas de forma clara e objetiva e comparadas com regiões homólogas de cada lado.

#### Avaliação da força muscular

Para avaliar a força muscular dos músculos da mão, utilizamos a escala MRC-Medical Research Council. Solicitamos aos pacientes que realizassem a abdução do polegar (nervo mediano) e abdução dos dedos II e V (nervo ulnar).

**Anexo 1. Escala de Avaliação da Força muscular (MRC-Medical Research Council)<sup>20</sup>.**

0	Não se percebe nenhuma contração
1	Traço de contração, sem produção de movimento
2	Contração fraca, produzindo movimento com a eliminação da gravidade
3	Realiza movimento contra a gravidade, porém sem resistência adicional
4	Realiza movimento contra a resistência externa moderada e gravidade
5	É capaz de superar maior quantidade de resistência que no nível anterior

### 3.3.3 Protocolos e aspectos éticos da Pesquisa

Os dados foram organizados em ficha própria e transferidos para planilha específica (tabela 8), com a finalidade de gerar dados estatísticos do estudo.

Os resultados foram analisados e discutidos à luz do referencial teórico, a fim de determinar a eficiência, eficácia e acurácia da RCS em pacientes com hanseníase.

Os dados coletados foram arquivados e estarão disponibilizados para serem acessados exclusivamente pela equipe de pesquisadores. A informação arquivada em papel não contém a identificação dos nomes dos participantes da pesquisa.

As informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. Somente serão divulgadas de forma anônima, preservando o sigilo e a confidencialidade dos participantes da pesquisa. Os dados ficarão arquivados nos computadores das salas dos grupos de pesquisa das instituições envolvidas, de forma a garantir acesso restrito aos pesquisadores envolvidos, e terão a guarda por cinco anos, quando serão incinerados.

## 3.4 LOCAL DA PESQUISA

O estudo foi realizado em local adequado para a condução do exame de eletroneuromiografia e resposta cutânea simpática, correspondendo a uma sala ambulatorial situada no complexo da Clínica Multimed, localizada na

cidade de Goiânia/Goiás e no ambulatório de Eletroneuromiografia da FMRP/USP.

Em Goiânia-GO, os pacientes foram recrutados dos programas de Tuberculose e Hanseníase no município, da Rede de Atenção Primária e Secundária do Sistema Único de Saúde – SUS, previamente autorizados pela Escola de Saúde Pública de Goiânia, que regula e administra o acesso às informações, visando o desenvolvimento de pesquisa.

### **3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

A amostra foi composta por 31 (trinta e um) pacientes do GE de ambos os gêneros, com idade mínima de 18 anos e máxima de 61 anos, com diagnóstico de hanseníase e 50 (cinquenta) indivíduos saudáveis (GC). Foram excluídos pacientes com doenças associadas, como diabetes mellitus, alcoolismo, neuropatias hereditárias, tóxicas ou induzidas por drogas.

### **3.6 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO**

Não foram incluídos pacientes (GE e GC) que não se enquadraram nos critérios de inclusão.

### **3.7 RISCOS**

O presente estudo ofereceu riscos mínimos aos participantes, vez que foi utilizado um procedimento diagnóstico minimamente invasivo, com um pequeno desconforto, pois o estímulo é uma corrente elétrica de apenas 5 a 10 mA e 0,2 ms de duração. Associadamente, em poucos casos ocorreram um pequeno estresse deste estímulo, mas nos exames de rotina são bem tolerados, até mesmo por crianças com menos de 10 anos. Não há possibilidade de qualquer risco de lesão tecidual com esta intensidade de estímulo, o que não ocorreu.

Portanto, não ocorreu quaisquer intercorrências ou desconfortos junto aos participantes deste estudo no GE e no GC; e não houve necessidade de

cessar a avaliação, a fim de proteger a integridade física e emocional dos mesmos.

### **3.8 BENEFÍCIOS**

A introdução da técnica de avaliação da resposta autonômica simpática no território dos nervos mediano e ulnar, bilateralmente, com eletrodos de superfície, pela análise da Resposta Cutânea Simpática, visa viabilizar ao paciente um diagnóstico e tratamento precoces, para evitar incapacidades e deformidades, possibilitando o melhor prognóstico possível.

Intenciona-se a padronização do procedimento com propostas de inclusão em protocolos que poderão contribuir no diagnóstico precoce do comprometimento autonômico e da neuropatia envolvendo fibras finas em pacientes com suspeita de hanseníase.

### **3.9 METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS**

Os dados foram coletados em 31 (trinta e um) pacientes do GE e 50 (cinquenta) indivíduos saudáveis do GC. Foi organizado na seguinte ordem: anamnese, exame da resposta cutânea simpática e eletroneuromiografia. Os registros ocorreram em ficha própria (Anexos 1 e 2), sendo transferidos para planilha específica.

### **3.10 INFRAESTRUTURA**

A execução da pesquisa ocorreu em sala ambulatorial com iluminação e ventilação adequadas, contendo uma pia, duas cadeiras, uma mesa adaptada, computador, impressora e aparelho de eletroneuromiografia Nihon Kohden.

### **3.11 CRITÉRIOS DE ENCERRAMENTO OU SUSPENSÃO DA PESQUISA**

Os critérios de encerramento ou suspensão do estudo utilizou como parâmetro o desejo dos participantes da pesquisa e de acordo com a decisão



das Instituições Coparticipantes, sendo respeitadas possíveis decisões de recusa ou desistência das mesmas. A pesquisa poderia ser interrompida de forma imediata, em qualquer etapa. Além disso, o delineamento do projeto sujeitou-se às alterações, a fim de garantir uma amostra estatisticamente significativa.

Não ocorreram quaisquer intercorrências, até o momento, e o estudo foi desenvolvido conforme delineamento do projeto.

### **3.12 DESFECHOS**

#### **3.12.1 PRIMÁRIO**

Conforme objeto do presente Relatório, este é um Trabalho para obtenção do título de Mestre em Neurociências e Ciências do Comportamento (USP Ribeirão Preto), em defesa pública, para Banca Examinadora.

#### **3.12.2 SECUNDÁRIO**

- Submissão de Artigo Científico em Revista Científica Qualis B ou A
- Apresentação em Evento Científico para Validação do Procedimento Clínico e Subsídio para Diretrizes, junto à AMB, se demonstrado seu benefício como método diagnóstico complementar da hanseníase.
- Apresentação do trabalho em congressos com consequente publicação em anais.
- Apresentação dos resultados da pesquisa em encontros da Universidade de São Paulo e outras IES.
- Devolutiva aos participantes da pesquisa e às Instituições Coparticipantes.

### **3.13 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-TCLE**

O TCLE foi apresentado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição Proponente e Instituições Co-Participantes.

### **3.14 TERMO DE INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE E DE UTILIZAÇÃO DE DADOS**

Foi solicitada à Clínica Multimed a autorização para desenvolvimento do presente estudo. A unidade ambulatorial contribuiu para o acesso dos pacientes com diagnóstico de Hanseníase, que incluísse no perfil descrito no projeto, sob acompanhamento do Sistema Público de Saúde, para a execução do exame de eletroneuromiografia e da resposta cutânea simpática. O Termo de Instituição Coparticipante e de Utilização de Dados possui linguagem clara e objetiva, a fim de facilitar a compreensão e proporcionar acesso às informações relevantes pertinentes ao estudo, tais como confidencialidade, procedimentos empregados, riscos e benefícios envolvidos. Após esclarecimento de possíveis dúvidas e concordância expressa com os termos enunciados, o instrumento foi assinado em duas vias e anexado à Plataforma Brasil. A primeira ficando sob responsabilidade da equipe de pesquisa e a segunda, com a Instituição Coparticipante.

### **3.15 MÉTODOS**

#### **3.15.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Inicialmente, o tamanho da amostra foi calculado a partir de dados dos primeiros 10 pacientes com hanseníase e 10 indivíduos saudáveis usando o Programa G. Power 3.1 (Universidade de Düsseldorf, Alemanha) (FAUL ET AL., 2007). Para esse cálculo foi considerada a latência do nervo ulnar (GE: 1641,00  $\pm$ 163,78; GC: 1464,00  $\pm$ 258,76), utilizando o teste t independente com um poder 80% e alfa de 0,05, sendo necessários 58 indivíduos por grupo.

A normalidade e homogeneidade de todas as variáveis foram testadas através dos testes de Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. Como os dados não obtiveram distribuição normal e homogênea foram utilizados o Teste de Mann-Whitney para comparar os grupos experimental e controle e o Teste de Wilcoxon para comparar os lados direito e esquerdo do grupo experimental e controle. As variáveis foram apresentadas como média, desvio padrão, mediana, máximo e mínimo. Todas as análises foram realizadas no Programa

*Statistical Package for the Social Sciences* versão 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA).

Para a determinação do limite inferior da normalidade para a amplitude, utilizou-se o percentil 5 e para o limite superior da normalidade da latência, o percentil 95.

Para a determinação da normalidade dos PAMC e dos PAS dos nervos ulnar e mediano utilizaram-se os valores previamente estabelecidos no Laboratório de Neurofisiologia Clínica da FMRP-USP.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 PARTICIPANTES

#### 4.1.1 GRUPO CONTROLE

Foram convidados, para este estudo, 50 indivíduos saudáveis, excluídas as pessoas com doenças associadas, como diabetes mellitus, alcoolismo, neuropatias hereditárias, tóxicas ou induzidas por drogas, os quais foram predominantemente da raça parda com nível de escolaridade médio completo.

**Tabela 1** – Dados sociodemográficos do grupo controle

	<b>GC (n=50)</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	28 (56,00)
Masculino	22 (44,00)
<b>Idade (anos)*</b>	31.5 (55 – 20)
<b>Profissão</b>	
Desempregado	4 (12,90)
Estudante	1 (3,23)
Aposentado	1 (3,23)
Do lar	6 (19,35)
Outras	19 (61,29)

Todos os dados foram apresentados como frequência e porcentagem, exceto a idade que foi apresentada como mediana (mínimo – máximo).

#### 4.1.2 GRUPO EXPERIMENTAL

Participaram do estudo 31 pacientes com hanseníase (14 do sexo feminino) com idade média de 43,23 ( $\pm 9,67$ ), os quais foram predominantemente da raça parda com nível de escolaridade médio completo. As profissões dos pacientes variaram, sendo observado: costureira, pedreiro, motorista, pintor, empregada doméstica, entre outras (Tabela 1).

Todos os dados foram apresentados como frequência e porcentagem, exceto a idade, que foi pela mediana (mínimo – máximo).

**Tabela 2 – Dados sociodemográficos - Grupo Experimental.**

	<b>GE (n=31)</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	14 (45,16)
Masculino	17 (54,84)
<b>Idade (anos)*</b>	43 (61 – 19)
<b>Raça</b>	
Parda	21 (67,74)
Preta	2 (6,45)
Branca	7 (22,58)
Amarela	1 (3,23)
<b>Nível de escolaridade</b>	
Analfabeto	1 (3,23)
Fundamental	7 (22,58)
Incompleto	
Fundamental Completo	6 (19,35)
Médio Incompleto	4 (12,90)
Médio Completo	12 (38,71)
Superior Incompleto	0 (0,00)
Superior Completo	1 (3,23)
<b>Profissão</b>	
Desempregado	4 (12,90)
Estudante	1 (3,23)
Aposentado	1 (3,23)
Do lar	6 (19,35)
Outras	19 (61,29)

Dos participantes da pesquisa do Grupo Experimental, não houve diferença significativa entre homens e mulheres, com 17 (54,84%) e 14 (45,16%), respectivamente. A idade média dos pacientes 43 (61 – 19) foi prevalente nos pacientes entre 16 e 30 anos com 35,5%. A maioria dos pacientes (38,71%) tinha nível de escolaridade Médio Completo. A profissão mais prevalente foi do lar 6 (19,35%), em detrimento de outras profissões 19 (61,29%) que não tinham correlação.

A tabela 3 traz a caracterização dos dados clínicos e laboratoriais do Grupo Experimental (n=31).

**Tabela 3 – Dados clínicos e laboratoriais - Grupo Experimental (n=31).**

	<b>Valores (n, %)</b>
<b>Número de lesões</b>	
Nenhuma	3 (6,45)
1-5	6 (19,35)
6-10	8 (25,81)
11-15	5 (16,13)
15-20	1 (3,23)
> 20	8 (25,81)
<b>Forma clínica</b>	
Dimorfa	22 (70,97)
Virchoviana	6 (19,35)
Indeterminada	3 (6,45)
<b>Número de nervos afetados*</b>	
	2 (0-6)
<b>Grau de incapacidade</b>	
0	1 (3,23)
1	26 (83,87)
2	4 (12,90)
<b>Grau de incapacidade por segmento (n)</b>	
Olho direito (0/1/2)	27/2/1
Olho esquerdo (0/1/2)	26/3/1
Mão direita (0/1/2)	12/19/0
Mão esquerda (0/1/2)	16/15/0
Pé direito (0/1/2)	21/9/1
Pé esquerdo (0/1/2)	18/11/2
<b>Baciloscopia no raspado intradérmico</b>	
Não realizado	3 (6,45)
Negativo	14 (45,16)
Positivo	14 (45,16)
<b>Biopsia</b>	
Sim	2 (6,45)
Não	29 (93,55)
<b>ENMG prévia</b>	
Sim	6 (19,35)
Não	25 (80,65)

\*Dados apresentados como mediana (mínimo – máximo).

Em relação aos dados clínicos, foi observado que grande parte dos pacientes apresentava de 6-10 lesões ou mais de 20 lesões com forma clínica predominantes foi a Dimorfa, e média de nervos afetados foi de 2,74 ( $\pm 2,28$ ). A forma operacional de todos os participantes foi MB. O grau 1 de incapacidade

foi predominante. Outro aspecto avaliado refere-se aos dados laboratoriais, os quais demonstram que 14 pacientes apresentaram baciloscopia positiva e 14, negativa; 2 (dois) pacientes realizaram a biópsia e receberam o diagnóstico de MHT (Hanseníase Tuberculoide) e sugestivo de MH (Hanseníase Multibacilar); 6 (seis) pacientes realizaram Eletro-neuromiografia-ENMG prévia, obtendo os seguintes resultados: 2 (dois) MNM (Mononeuropatia Múltipla), 1 (um) PNP (Polineuropatia), 1 (um) Neuropatia do Mediano do Túnel do Carpo, 2 (dois) ignorado.

Quanto ao tratamento, todos os participantes com hanseníase foram submetidos ao esquema inicial PQT MB 12 doses com número de doses média de 5,58 ( $\pm 3,85$ ; mediana = 5, máximo = 12 e mínimo = 1), sendo que apenas dois pacientes tiveram mudança de esquema. E 17 pacientes apresentaram reação hansênica (54,84%), sendo que 14 tiveram reação tipo 1 (45,16%) e 3, tipo 2 (9,68%). Além disso, 14 tiveram neurite (45,16%) com diferentes lugares de acometimento (ulnar = 8, fibular = 4, tibial = 4, mediano= 1, radial = 1, não especificado = 3). Destes pacientes, 4 realizavam outros tratamentos para diferentes aspectos como ansiedade (n=1), úlcera (n=1) e HAS (n=2).

A classificação operacional multibacilar com a forma clínica dimorfa foi predominante. As principais incapacitações foram secundárias à lesão dos seguintes nervos: ulnar = 8, fibular = 4, tibial = 4, mediano= 1, radial = 1, não especificado = 3.

As incapacitações foram, em sua maioria, de Grau 1 (83,87%).

Na tabela 4 avaliamos as possíveis correlações entre os exames da motricidade e do exame da sensibilidade e a presença/ausência da RCS.

Observamos que não houve correlação entre o resultado do exame da força muscular dos músculos APB e 1ºID/ADM e a presença ou ausência da RCS tanto no território do mediano como no do nervo ulnar. Deve ser observado, no entanto, para o fato de que quando o exame dos músculos 1ºID/ADM foi normal, as RCS no território do nervo ulnar e no território do nervo mediano foram anormais em 45,2% e 43,4% dos casos. Quando a avaliação do músculo APB foi normal as RCS foram anormais em 51,8% e 43,5%, respectivamente.

Por outro lado, observou-se correlação significativa entre o resultado do exame das sensibilidades dolorosa e tátil com o da resposta simpática da pele.

Ainda assim, observou-se que em torno de 10 a 20% dos pacientes o exame da sensibilidade era normal mas a RCS da pele era anormal.

**Tabela 4** – Correlação do Exame Físico da sensibilidade dolorosa e tátil, no Território dos Nervos Ulnar e Mediano com a RCS desencadeada por estímulo elétrico dos nervos mediano e ulnar do grupo experimental (GE).

Exame físico		RCS ULNAR		Valor de p	RCS MEDIANO		Valor de p	
		Normal	Anormal		Normal	Anormal		
MEMBROS-NERVOS	1oID/ADM	Normal	25 (40,3)	28 (45,2)	0,441	30 (48,4)	23 (43,4)	0,196
		Anormal	3 (4,8)	6 (9,7)		3 (4,8)	6 (9,7)	
	APB	Normal	26 (41,9)	32 (51,8)	0,841	31 (50,0)	27 (43,5)	0,894
		Anormal	2 (3,2)	2 (3,2)		2 (3,2)	2 (3,2)	
	Sens. Dolo. Ulnar	Normal	15 (24,2)	7 (11,3)	0,007*	16 (25,8)	6 (9,7)	0,022*
		Anormal	13 (21,0)	27 (43,5)		17 (27,4)	23 (37,1)	
	Sens. Dolo. Mediano	Normal	19 (30,6)	12 (19,4)	0,011*	21 (33,9)	10 (16,1)	0,022*
		Anormal	9 (14,5)	22 (35,5)		12 (19,4)	19 (30,6)	
	Sens. Tátil Ulnar	Normal	16 (25,8)	8 (12,9)	0,007*	17 (27,4)	7 (11,3)	0,027*
		Anormal	12 (19,4)	26 (41,9)		16 (25,8)	22 (35,5)	
	Sens. Tátil Mediano	Normal	20 (32,3)	13 (21,0)	0,009*	22 (35,5)	11 (17,7)	0,024*
		Anormal	8 (12,9)	21 (33,9)		11 (17,7)	18 (29,0)	

Dados da frequência e porcentagem em relação a amostra total. \*p<0,05: Pearson Chi-Square Test.

Abreviaturas: 1oID/ADM (Primeiro Interósseo Dorsal/Abdutor do Dedo Mínimo); APB (Abdutor Polegar Brevis).

Na tabela 5 observamos a correlação existente entre os achados da condução sensitiva e motora dos nervos mediano e ulnar e a presença da RCS no território dos nervos mediano e ulnar. Com a única exceção do PAMC do nervo ulnar e a RCS no território do mesmo nervo, não foi observado nenhuma correlação significativa entre os PAMC e PAS e as RCS. Deve ser observado, no entanto, que a associação PAMC normal com RCS anormal ocorreu em 43,4 a 51,8 % dos pacientes e a associação PAS normal e RCS anormal ocorreu em 11,3 a 21% dos casos.

**Tabela 5** – Comparação da ENMG (Eletroneuromiografia) - PAMC (Potencial de Ação Muscular Composto) e PAS (Potencial de Ação Sensitivo) com o RCS dos nervos mediano e ulnar desencadeada por estímulo elétrico do grupo experimental (GE).

ELETRONEUROMIOGRAFIA								
			RCS ULNAR		Valor de p	RCS MEDIANO		Valor de p
			Normal	Anormal		Normal	Anormal	
GRUPO	PAMC	Normal	23 (37,1)	18 (29,0)	0,016*	25 (40,3)	16 (25,8)	0,087

	<b>Ulnar</b>	<b>Anormal</b>	5 (8,1)	16 (25,8)		8 (12,9)	13 (21,0)	
	<b>PAMC</b>	<b>Normal</b>	19 (30,6)	29 (46,8)	0,102	23 (37,1)	25 (40,3)	0,121
	<b>Mediano</b>	<b>Anormal</b>	9 (14,5)	5 (8,1)		10 (16,1)	4 (6,5)	
	<b>PAS</b>	<b>Normal</b>	14 (22,6)	11 (17,7)	0,159	15 (24,2)	10 (16,1)	0,380
	<b>Ulnar</b>	<b>Anormal</b>	14 (22,6)	23 (37,1)		18 (29,0)	19 (30,6)	
	<b>PAS</b>	<b>Normal</b>	14 (22,6)	15 (24,2)	0,644	16 (25,8)	13 (21,0)	0,773
	<b>Mediano</b>	<b>Anormal</b>	14 (22,6)	19 (30,6)		17 (27,4)	16 (25,8)	

Dados da frequência e porcentagem em relação a amostra total. \* $p < 0,05$ : Pearson Chi-Square Test.

Abreviaturas: ENMG (Eletroneuromiografia); PAMC (Potencial de Ação Muscular Composto); PAS (Potencial de Ação Sensitivo).

## 4.2 ANÁLISE DA RCS NOS GRUPOS EXPERIMENTAL E CONTROLE

### ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DO NERVO ULNAR E

Na estimulação elétrica no nervo ulnar E com registro no território do nervo ulnar E (Tabela 6), a RCS foi detectada em 25 dos 31 pacientes e em todos do grupo controle. A latência média dos pacientes foi de 1322,10 ms (DP = 678,57) enquanto a do grupo controle foi de 1531,72 (DP = 223,06). Não houve significância estatística ( $p = 0,590$ ). O limite superior de normalidade, definido pelo percentil 95 foi de 1929,50 ms. Apenas um dos pacientes ultrapassou este limite. A amplitude média dos pacientes foi de 958,39 uV (DP = 854,98), enquanto a do grupo controle foi de 1964,60uV (DP = 816,47). Houve diferença significativa ( $p < 0,001$ ). O limite inferior do normal, utilizando-se o percentil 5, foi de 613,50uV. Treze dos 31 pacientes tiveram RCS com amplitude abaixo deste limite.

Na estimulação elétrica no nervo ulnar E com registro no território do nervo mediano E, a RCS foi detectada em 28 dos 31 pacientes e em todos do grupo controle. A latência média dos pacientes foi de 1519,19ms (DP = 579,30), enquanto a do grupo controle foi de 1542,10 (DP = 206,41). Não houve significância estatística ( $p = 0,098$ ). O limite superior da normalidade, definido pelo percentil 95, foi 1999,25 ms, ultrapassado por 06 (seis) pacientes. A amplitude média dos pacientes foi de 1101,29uV (DP = 1044,22), enquanto a do grupo controle foi de 2201,20uV (DP = 952,44). Houve diferença significativa ( $p < 0,001$ ). O limite inferior do normal, definido pelo percentil 5, foi de 813,00 uV. Dezesesseis dos 31 pacientes apresentaram RCS com amplitude abaixo deste limite.

### ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DO NERVO MEDIANO E



Na estimulação elétrica no nervo mediano E, com registro no território do nervo ulnar E (Tabela 6), a RCS foi detectada em 28 dos 31 pacientes e em todos do grupo controle. A latência média dos pacientes foi de 1520,48 ms (DP = 604,33), enquanto a do grupo controle foi de 1502,30 ms (DP = 187,38 ms). Não houve significância estatística ( $p = 0,165$ ). O limite superior de normalidade, definido pelo percentil 95 foi de 1852,00 ms. Oito dos 31 pacientes ultrapassaram este limite. A amplitude média dos pacientes foi de 1607,74  $\mu$ V (DP = 1520,04), enquanto a do grupo controle foi de 2116,04  $\mu$ V (DP = 992,26). Houve diferença significativa ( $p = 0,007$ ). O limite inferior do normal, definido pelo percentil 5, foi de 634,00  $\mu$ V. Cinco dos 31 pacientes apresentaram amplitude da RCS abaixo deste limite.

Na estimulação elétrica no nervo mediano E, com registro no território do nervo mediano E, a latência média dos pacientes foi de 1489,19ms (DP = 564,25), enquanto a do grupo controle foi de 1512,90ms (DP = 194,10). Não houve significância estatística ( $p = 0,305$ ). O limite superior de normalidade, definido pelo percentil 95, foi de 1920,75ms. Sete pacientes ultrapassaram este limite. A amplitude média dos pacientes foi de 1745,48  $\mu$ V (DP = 1723,89), enquanto a do grupo controle foi de 2303,40  $\mu$ V (DP = 1108,02). Houve diferença significativa ( $p = 0,022$ ). O limite inferior do normal, definido pelo percentil 5, foi de 616,00  $\mu$ V. Doze dos 31 pacientes tiveram RCS abaixo deste limite.

### **ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DO NERVO ULNAR D**

Na estimulação elétrica no nervo ulnar D com registro no território do nervo ulnar D, a RCS foi detectada em 28 dos 31 pacientes e em todos do grupo controle. A latência média dos pacientes foi de 1399,52ms (DP = 515,14), enquanto a do grupo controle foi de 1527,60 (DP = 267,82). Não houve significância estatística ( $p = 0,957$ ). O limite superior de normalidade, definido pelo percentil 95, foi de 1957,50ms. Este limite foi ultrapassado por cinco pacientes. A amplitude média dos pacientes foi de 1600,00  $\mu$ V (DP = 1083,94), enquanto a do grupo controle foi de 2184,20 $\mu$ V (DP = 1090,23). Houve diferença significativa ( $p = 0,025$ ). O limite inferior do normal, utilizando-se o percentil 5, foi de 547,50 $\mu$ V. Cinco dos 31 pacientes tiveram RCS com amplitude abaixo deste limite.

Na estimulação no nervo ulnar D com registro no território do nervo mediano D, a RCS foi detectada em 28 dos 31 pacientes e em todos do grupo controle. A latência média dos pacientes foi de 1438,39ms (DP = 537,64), enquanto a do grupo controle foi de 1518,70 (DP = 275,10). Não houve significância estatística ( $p = 0,475$ ). O limite superior de normalidade, definido pelo percentil 95, foi de 1907,25ms. Seis pacientes ultrapassaram este limite. A amplitude média dos pacientes foi de 1617,10 uV (DP = 1276,68), enquanto a do grupo controle foi de 2234,40uV (DP = 989,59). Houve diferença significativa ( $p = 0,021$ ). O limite inferior do normal, utilizando-se o percentil 5, foi de 757,50uV. Dez dos 31 pacientes tiveram RCS com amplitude abaixo deste limite.

### **ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DO NERVO MEDIANO D**

Na estimulação no nervo mediano D, com registro no território do nervo ulnar D, a RCS foi detectada em 29 dos 31 pacientes e em todos do grupo controle. A latência média dos pacientes foi de 1466,77ms (DP = 435,69), enquanto a do grupo controle foi de 1475,74 (DP = 165,57). Não houve significância estatística ( $p = 0,163$ ). O limite superior de normalidade, definido pelo percentil 95, foi de 1757,25 ms. Observou-se que 07 (sete) pacientes ultrapassaram este limite. A amplitude média dos pacientes foi de 1848,00 uV (DP = 1212,12), enquanto a do grupo controle foi de 2295,58uV (DP = 1132,20). Não houve diferença significativa ( $p = 0,097$ ). O limite inferior do normal, utilizando-se o percentil 5, foi de 781,00uV. Cinco dos 31 pacientes tiveram RCS com amplitude abaixo deste limite.

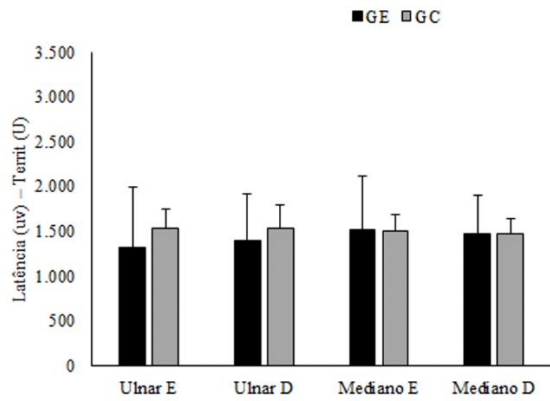
Na estimulação do nervo mediano D com registro no território do nervo mediano D, a RCS foi detectada em 29 dos 31 pacientes e em todos do grupo controle. A latência média dos pacientes foi de 1497,74 ms (DP = 461,27), enquanto a do grupo controle foi de 1489,70ms (DP = 157,31). Não houve significância estatística ( $p = 0,228$ ). O limite superior de normalidade, definido pelo percentil 95, foi de 1730,75ms. Doze pacientes ultrapassaram este limite. A amplitude média dos pacientes foi de 1737,58 uV (DP = 1259,67), enquanto a do grupo controle foi de 2268,40uV (DP = 1202,54). Não houve diferença significativa ( $p = 0,064$ ). O limite inferior do normal, definido pelo percentil 5, foi

de 745,50uV. Sete dos 31 pacientes tiveram RCS com amplitude abaixo deste limite.

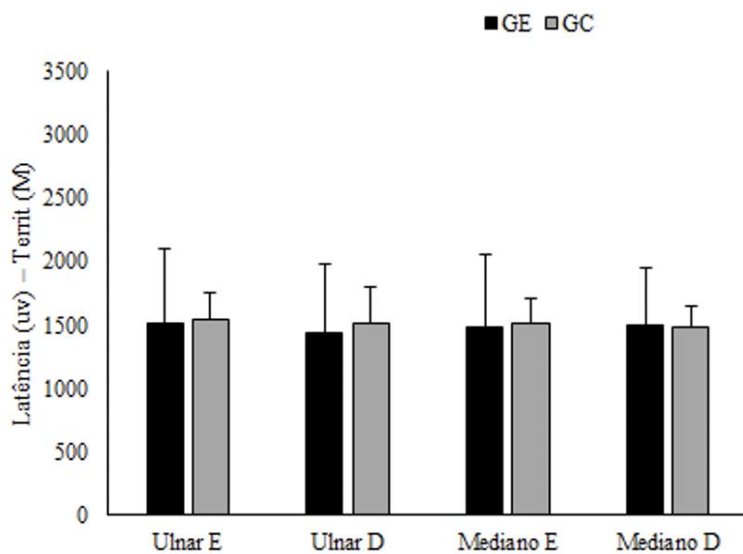
**Tabela 6 – Características da RCS elicitada por estímulo elétrico nos grupos experimental (GE) e controle (GC).**

<b>RESPOSTA CUTÂNEA SIMPÁTICA</b>												
	<b>Grupo Experimental (n=31)</b>					<b>Grupo Controle (n=50)</b>					<b>U</b>	<b>p</b>
	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>		
<b>Latência (ms) da RCS registrada no território do nervo ulnar</b>												
Ulnar E	1322,10	678,57	1960,00	0,00	1620,00	1531,72	223,06	2260,00	940,00	1487,50	719,50	0,590
Ulnar D	1399,52	515,14	1990,00	0,00	1560,00	1527,60	267,82	2745,00	850,00	1477,50	769,50	0,957
Mediano E	1520,48	604,33	2920,00	0,00	1570,00	1502,30	187,38	2085,00	1120,00	1510,00	632,00	0,165
Mediano D	1466,77	435,69	1990,00	0,00	1535,00	1475,74	165,57	1845,00	1110,00	1480,00	631,00	0,163
<b>Latência (ms) da RCS registrada no território do nervo mediano</b>												
Ulnar E	1519,19	579,30	2345,00	0,00	1625,00	1542,10	206,41	2090,00	1140,00	1500,00	604,50	0,098
Ulnar D	1438,39	537,64	2210,00	0,00	1560,00	1518,70	275,10	2745,00	855,00	1460,00	701,50	0,475
Mediano E	1489,19	564,25	2425,00	0,00	1575,00	1512,90	194,10	2025,00	1055,00	1500,00	669,50	0,305
Mediano D	1497,74	461,27	2010,00	0,00	1545,00	1489,70	157,31	1890,00	1145,00	1505,00	651,00	0,228
<b>Amplitude (uV) da RCS registrada no território do nervo ulnar</b>												
Ulnar E	958,39	854,98	2880,00	0,00	840,00	1964,60	816,47	4120,00	260,00	1940,00	299,50	<0,001
Ulnar D	1600,00	1083,94	4140,00	0,00	1600,00	2184,20	1090,23	5140,00	460,00	2030,00	544,50	0,025*
Mediano E	1607,74	1520,04	4970,00	0,00	1080,00	2116,40	992,26	4160,00	590,00	1940,00	498,50	0,007*
Mediano D	1848,00	1212,12	5020,00	0,00	1708,00	2295,58	1132,20	5310,00	650,00	2060,00	604,00	0,097
<b>Amplitude (uV) da RCS registrada no território do nervo mediano</b>												
Ulnar E	1101,29	1044,22	3710,00	0,00	800,00	2201,20	952,44	4950,00	520,00	2100,00	313,50	<0,001*
Ulnar D	1617,10	1276,68	4680,00	0,00	1740,00	2234,40	989,59	4850,00	660,00	2170,00	537,50	0,021*
Mediano E	1745,48	1723,89	5240,00	0,00	850,00	2303,40	1108,02	5080,00	530,00	2320,00	539,50	0,022*
Mediano D	1737,58	1259,67	4300,00	0,00	1435,00	2268,40	1202,54	5240,00	700,00	2010,00	584,50	0,064

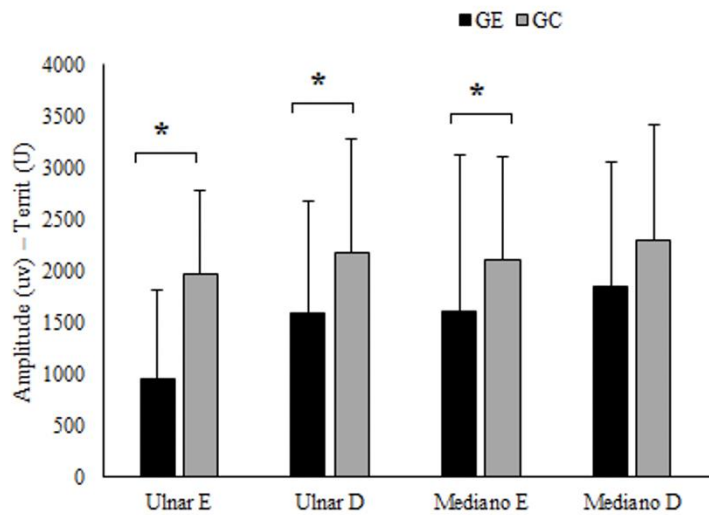
Dados apresentados como média e desvio padrão. Significância:  $p < 0,05$ .



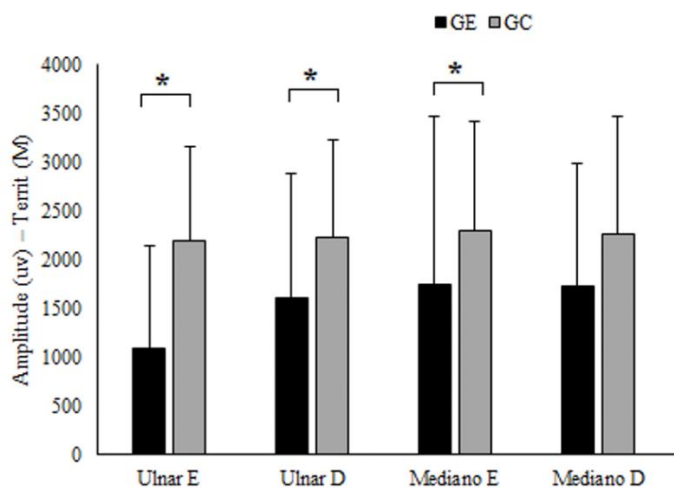
**Figura 1** – Análise da latência da RCS registrada do território do nervo ulnar após estimulação elétrica do nervo ulnar e do nervo mediano. Comparação entre os grupos experimental (GE) e controle (GC). \* $p < 0,05$ .



**Figura 2** – Latência do território U do nervo ulnar e do nervo mediano dos grupos experimental (GE) e controle (GC). \* $p < 0,05$ .



**Figura 3** – Amplitude do território U do nervo ulnar e do nervo mediano dos grupos experimental (GE) e controle (GC). \* $p < 0,05$ .



**Figura 4** – Amplitude do território M do nervo ulnar e do nervo mediano dos grupos experimental (GE) e controle (GC). \* $p < 0,05$ .

Na tabela 7 observamos a síntese dos resultados obtidos.

Lado	Estímulo	Nervo	Registro	N	Normal	Anormal		
						Ausente	Alterada	Total
Esquerdo	Elétrico	Ulnar	Ulnar	31	18	6	7	13
	Elétrico	Ulnar	Mediano	31	15	3	13	16
	Elétrico	Mediano	Ulnar	31	23	3	5	8
	Elétrico	Mediano	Mediano	31	19	3	9	12

<b>Direito</b>	Elétrico	Ulnar	Ulnar	31	26	3	2	5
	Elétrico	Ulnar	Mediano	31	21	3	7	10
	Elétrico	Mediano	Ulnar	31	26	2	3	5
	Elétrico	Mediano	Mediano	31	24	2	5	7

Na tabela 8 estão os valores de Normalidade da Resposta Simpática Cutânea obtida no Grupo Controle, organizados conforme estímulo e registro no território autonômico dos nervos ulnar e mediano bilateral.

**Tabela 8 - Resposta Cutânea Simpática**

<b>RESPOSTA CUTÂNEA SIMPÁTICA</b>			
	<b>Estimulação</b>	<b>Registro Território</b>	<b>Referência de Normalidade</b>
	nervo ulnar E	nervo ulnar E	
<b>Latência (ms)</b>	1929,50		Superior
<b>Amplitude (uV)</b>	613,50		Inferior
	nervo ulnar E	nervo mediano E	
<b>Latência (ms)</b>	1999,25		Superior
<b>Amplitude (uV)</b>	813,00		Inferior
	nervo mediano E	nervo ulnar E	
<b>Latência (ms)</b>	1852,00		Superior
<b>Amplitude (uV)</b>	634,00		Inferior
	nervo mediano E	nervo mediano E	
<b>Latência (ms)</b>	1920,75		Superior
<b>Amplitude (uV)</b>	616,00		Inferior
	nervo ulnar D	nervo ulnar D	
<b>Latência (ms)</b>	1957,50		Superior
<b>Amplitude (uV)</b>	547,50		Inferior
	nervo ulnar D	nervo mediano D	
<b>Latência (ms)</b>	1907,25		Superior
<b>Amplitude (uV)</b>	757,50		Inferior
	nervo mediano D	nervo ulnar D	
<b>Latência (ms)</b>	1757,25		Superior
<b>Amplitude (uV)</b>	781,00		Inferior
	nervo mediano D	nervo mediano D	
<b>Latência (ms)</b>	1730,75		Superior
<b>Amplitude (uV)</b>	745,50		Inferior

Na tabela 6, estão os resultados da comparação dos lados para cada grupo. Os participantes da pesquisa com hanseníase apresentaram menor amplitude do nervo ulnar do lado esquerdo do que no lado direito ( $p < 0,05$ ).

## 5. DISCUSSÃO

Os estudos neurofisiológicos contribuem para a caracterização e quantificação dos danos neural na hanseníase (VAN BRAKEL et al, 2008). Muitos estudos demonstraram que a avaliação neurofisiológica pode contribuir para um diagnóstico precoce (VAN BRAKEL et al, 2008; SAMANT ET AL, 1999), um fator essencial para se prevenir dano neural permanente (VAN BRAKEL et al, 2008).

No entanto, parece haver atualmente um consenso de que a neuropatia da hanseníase é, inicialmente, uma neuropatia de fibras finas, cuja demonstração neurofisiológica é muito difícil, já que a maioria das técnicas de rotina avalia apenas as fibras de grosso calibre.

Neste estudo, nos propusemos a caracterizar o padrão de comportamento da RSC na hanseníase, visando futura utilização na identificação de neuropatia em contactantes, no diagnóstico de pacientes pauci sintomáticos e na melhor caracterização da neuropatia de pacientes com a doença já estabelecida.

Embora não tivesse sido observado correlação significativa entre o exame da força muscular e a RCS, observamos que em torno de 43 a 51% dos casos a RCS era anormal na presença de um exame normal da força muscular. Estes fatos sugerem que a lesão das fibras autonômicas precede a lesão das fibras motoras.

Já quanto ao exame sensitivo, houve correlação significativa entre o exame das sensibilidades dolorosa e tátil com o da resposta simpática da pele. Mesmo assim, observou-se que em torno de 10 a 20% dos pacientes o exame da sensibilidade era normal mas a resposta simpática da pele era anormal. Estes achados sugerem que existe uma correlação muito boa entre lesão das fibras sensitivas e lesão das vias eferentes simpáticas pós-ganglionares. Interessantemente, estes achados foram semelhantes tanto em relação à sensibilidade dolorosa, mediada por fibras finas, como ocorre com as fibras autonômicas, como também com a sensibilidade tátil, mediada por fibras mais mielizadas, bem diferentes das fibras autonômicas (SHEFNER, 2002). Uma possível explicação seria que na hanseníase parece haver um comprometimento preferencial pelas fibras mais finas, mesmo quando a lesão ocorre no tronco do nervo. Assim, na maior parte dos



pacientes, o comprometimento da sensibilidade tátil é posterior ao comprometimento da sensibilidade da dolorosa e, muito provavelmente, também é posterior ao comprometimento das fibras autonômicas. À semelhança do que ocorreu com o estudo da função motora, embora em uma proporção muito menor, observa-se que alguns pacientes apresentaram RCS anormal com avaliação sensitiva normal, mostrando novamente que a RCS pode ser um achado precoce, precedendo tanto o envolvimento clínico da motricidade como da sensibilidade. O mesmo fenômeno foi observado em relação aos PAS.

Estes achados acima enumerados são, de certa forma, esperados, já que os PAMC avaliam a função das fibras motoras ( $> 10 \mu\text{m}$ ), enquanto os PAS avaliados em estudos de rotina avaliam fibras com mais de  $7 \mu\text{m}$ , enquanto as fibras autonômicas tem um diâmetro  $< 2 \mu\text{m}$ , sendo, portanto, fibras de características muito diferentes (KRARUP C, 2006).

## **6. CONCLUSÕES**

Estes dados sugerem que a avaliação da RCS pode estar alterada antes que ocorra o comprometimento dos PAMC e PAS, podendo ajudar na identificação precoce de lesão neural em contactantes, na caracterização de pacientes com neuropatia de origem desconhecida e no seguimento de pacientes com hanseníase.

## REFERÊNCIAS

ABBOT, N. C., SWANSON BECK, J., SAMSON, P. D., BUTLIN, C. R., BROWN, A. R., FORSTER, A., GRANGE, J. M., CREE, I. A. Impairment of fingertip vasomotor reflexes in leprosy patients and apparently healthy contacts. **Int. J. Leprosy**, 59: 537–547. 1991.

AMINOFF, S. **ELECTRODIAGNOSIS IN CLINICAL NEUROLOGY**, 2005; 464-465

BARNES, P. F., LU, S., ABRAMS, J. S., WANG, E., YAMAMURA, M., MODLIN, R. L. Cytokine production at the site of disease in human tuberculosis, **Infect. Immun.** 61 (8) (1993) 3482–3489.

BERK, J.L.; SUHR, O.B. et al. (2013) Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: A randomized clinical trial. **JAMA** 310(24): 2658–2667. Science, 2019.

BARON, R. **Neuropathic pain: the long path from mechanisms to mechanism-based treatment.** *Anaesthesist* 2000; 49:373- 86.

BELDARRAÍN-CHAPLE, E. **Historical Overview of Leprosy Control in Cuba.** *MEDICC Review*, January 2017, Vol 19, No 1.

BOBOSHA, K., WILSON, L., VAN MEIJGAARDEN, K. E., BEKELE, Y., ZEWDIE, M. et al., T-cell regulation in lepromatous leprosy, **PLoS Negl. Trop. Dis.** 8 (4) (2014) e2773.

BORGES, E.; GALLO, NOVISKI, M. E.; ALVIM, SARDELLA, M. F.; e BITTENCOURT, E. Determinação do grau de incapacidade em hansenianos não tratados. In: **Cad. Saúde Pública**, vol.3, n.3, Rio de Janeiro: FIOCRUZ, jul-set 1987.

BROWN, T.R.; KOVINDHA, A.; WATHANADILOKKOL, U.; PIEFER, A.; SMITH, T.; KRAFT, G. H. Leprosy neuropathy: correlation of clinical and electrophysiological tests. In: **J Lepr**, 1996; 668:1-14.

CABALAR, M.; YAYLA, V.; ULUTAS, S.; SENADIM, S.; & OKTAR, A. C. O Estudo clínico e neurofisiológico da hanseníase. **Park. J. Med. Sci.**, maio, 30(3): 501-6, 2014. doi: 10.12669

CAMPBELL, W. W. **DeJong's The Neurologic Examination: 6th (sixth) Edition.** Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

CAROD-ARTAL, F. J. **Ó Springer-Verlag GmbH Germany**, 2017.

CHAURASIA, R. N., GARG, R. K., SINGH, M. K., VERMA, R., SHUKLA, R. Nerve conduction studies in paucibacillary and multibacillary leprosy: a comparative evaluation. **Indian J. Lepr.** 2011;83:15–22.

CHEMOULLI, P.; WOODS, S.; SAID, G.; COLE, S.T. Detection of *Mycobacterium leprae* in nerve lesions by the polymerase chain reaction. **Intern. J. Lepr. other Mycobact. Dis.** 1996;64:1-5.

CHIMELLI, L.; FREITAS, M.; NASCIMENTO, O. Value of nerve biopsy in the diagnosis and follow-up of leprosy: the role of vascular lesions and usefulness of nerve studies in the detection of persistent bacilli. **J. Neurol.** 1997;244:318-323.

COOREMAN, E. A. Leprosy. In: **Estratégia global para hanseníase 2016-2020: Acelerar rumo a um mundo livre de hanseníase**. OMS SEARO / Departamento de Controle de Doenças Tropicais Negligenciadas. Genebra-Suíça: OMS-Organização Mundial de Saúde, agosto 2016. 20p

CUNHA, Ana Carolina Sousa Rodrigues da. Termografia para avaliação do acometimento neural das mãos de pacientes com hanseníase. 2016. 160 f. **Tese** (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017.

DAG, Z. O.; ALPUA, M.; TURKEL, Y.; ISIK, Y. Disfunção autonômica em pacientes com síndrome dos ovários policísticos. **Taiwan J Obstet Gynecol.** 54 (4): 381-4, Ago 2015; doi: 10.1016.

DE FARIA, C.R.; SILVA, I.M. Eletromyographic diagnoses. In: **Leprosy Arq Neuropsiquiaq**, 1990; 48:403-13.

DE FREITAS, M. R. G.; NASCIMENTO, O. J. M.; DRAGO, M. J.; DE FREITAS, A. R.; HAHN, M. D. Paralisia do nervo ulnar na lepra sem alterações cutâneas biópsia do ramo superficial do nervo ulnar na mão. In: **Arq neuropsiquiatry**, 1998; 56 (3B):585-594.

DEL ARCO R, NARDI SNT, BASSI TG, PASCHOAL VDA. Diagnosis and medical treatment of neuropathic pain in leprosy. **Rev. Latino-Am. Enfermagem.** 2016;24:e2731. [Acesso: 10/04/2020]; DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.0676.2731>.)

DIANA NJ LOCKWOOD, SABA LAMBERT, in **Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease** (Ninth Edition), 2013.

FILLECIA, R.; RINALDI, R.; LIGUORI, A.; INCENS, R.; D'ANGELO, M. P.; GIANNOCCARO, V.; DONADIO, E. **Neuropatia autonômica pós-ganglionar associada a anticorpos descarboxilase do ácido anti-glutâmico**. Vol. 27, ed. 1, pp. 51-55, Fevereiro de 2017.

GARBINO, J. A. Manejo clínico das diferentes formas de comprometimento da neuropatia hanseniana. **Hansen Int Especial** 1998: 93-9.

G. ROBBINS, V. M. TRIPATHY, V. N. MISRA, R. K. MOHANTY, V. S. SHINDE, K. M. GRAY, S. MD: ancient skeletal evidence for leprosy in India (2000 B.C.), **PLoS ONE** 4 (5), 2009.

GELUK, A. Correlates of immune exacerbations in leprosy. In: **Seminars in Immunology** 39 (2018) 111–118, Dept. of Infectious Diseases, LUMC, PO Box 9600, 2300 RC Leiden, The Netherlands, 2018.

GIRDHAR, B.K. Neuritic leprosy. In: Indian. **J. Lepr.** 1996;68:35-42.

GOSK-BIERSKA, I.; MISTERSKA-SKÓRA, M.; WASILEWSKA, M.; BILIŃSKA, M.; GOSK, J.; ADAMIEC, R.; KOSZEWICZ, M. Análise da função do nervo periférico e do sistema nervoso autônomo e o estágio da microangiopatia em pacientes com fenômeno secundário de Raynaud no curso de doenças do tecido conjuntivo. *Adv Clin Exp Med*. 20 de março, 2018. Doi: 10.17219.

GOULART, I. M. B.; ARBEX, G. L.; CARNEIRO, M. H.; RODRIGUES, M. S.; GADIA, R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. In: **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberlândia, MG: Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, set-out. 2002, 35(5): 453-460.

GOULART, I.M.B.; PENNA, G.O.; CUNHA, G. Hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. **Rev Soc Bras Med Trop** 35 (4), 365-75, 2002.

GOULART, I.M.B.; PENNA, G.O.; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 35, n. 4, p. 363-375, ago. 2002. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822002000400014&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822002000400014&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em 14 maio 2020. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822002000400014>.

GRIMAUD, J.; CHAPUIS, F.; MILLAN, J. Les vitesses de conduction motrices cubitales étagées dans la maladie de Hansen. **Rev Neurol**. 1994;150:791-795.

HABIPOGLU, Y.; ALPUA, M.; BILKAY, C.; TURKEL, Y.; DAG, E. Disfunção autonômica em pacientes com tremor essencial. **Neurol Sci**. fev; 38 (2): 265-269. 2017. doi: 10.1007.

JENKINS, D.; PAPP, K.; JAKUBOVIC, H.R.; SHIFFMAN, N. Leprotic involvement of peripheral nerves in the absence of skin lesions. **J. Am. Acad. Dermatol**. 1990;23:1023-1026.

JIANG-QIONG KE, M. D. **Resposta Simpática da pele e variabilidade da frequência cardíaca na predição de distúrbios autonômicos em pacientes com doença de Parkinson**. *Medicina (Baltimore)*, 96 (18): e6523, maio, 2017. doi: 10.1097.

JULIÃO, O. F. Contribuição para o estudo do diagnóstico clínico da lepra nervosa. **Tese de Doutorado**. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo: USP, 1945.

KARANTH, S. S., SPRINGALL, D. R., LUCAS, S., LEVY, D., ASHBY, P., LEVENE, M. M., POLAK, J. M. Changes in nerves and neuropeptides in skin from 100 leprosy patients investigated by immunocytochemistry. **J. Pathol.**, 157: 15–26. 1989.

KATZ, D. R.; ALMEIDA NETO, E.; MARTINS, J. E. C.; TSANACLIS, A. M. C. Contribuição ao estudo histopatológico do epineuro cubital em doentes de hanseníase indiferenciada. **Rev. Hansenologia Internacionais**. 1983;8:22-45.

KUMAR, N.; MALHOTRA, H. S.; GARG, R. K.; LALLA, R.; MALHOTRA, K. P.; JAIN, A.; RIZVI, I. Comprehensive electrophysiology in leprosy neuropathy – Is there a clinic-electrophysiological dissociation? **Clinical Neurophysiology** 127 (2016) 2747–2755.

KUMAR, S. K.; REDDY, B. S.; RATNAKAR, C. Correlation of skin and nerve histopathology. In: Leprosy. **Lepr Rev.** 1996;67:119-125.

LIJI THOMAS, D. M. Epidemiologia da Lepra. In: **News-Medical**, seção: Leprosy-Epidemiology, 2017. Retirado de: <[https://www.news-medical.net/health/Leprosy-Epidemiology-\(Portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Leprosy-Epidemiology-(Portuguese).aspx)>. Acesso em 28/04/2018.

LOCKWOOD, D. N., SAUNDERSON, P. Nerve damage in leprosy: a continuing challenge for scientists, clinicians and service providers, **Int. Health** 4 (2012) 77–85 2012.

LOW, P. A., NEUMANN, C., DYCK, P. J., FEALEY, R. D., TUCK, R. R. Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser doppler velocimetry. **Mayo Clin. Proc.**, 58: 583–592. 1983.

MACHADO, A. B. M. **Neuroanatomia Funcional**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2013.

MAHAJAN, P. M.; JOGAIKAR, D. G.; MEHTA, J. M. A study of pure neuritic leprosy: clinical experience. In: Indian. **J. Lepr.** 1996;68:137-141.

MARQUES JR, W. Chapter 24 – Hansen’s Disease (Leprosy): Leprous Neuropathy. In: **Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence (Second Edition)**. A Clinician's Approach, 2015, Pages 438–441.

MARTINS BDL, TORRES F, OLIVEIRA MLW. Impacto na qualidade de vida em pessoas com hanseníase: correlação do Dermatology life quality index com diversas variáveis da doença. **An. Bras. Dermatol.** 2008; 83(1):39-43.

MCDOWELL, J. **Encyclopedia of human body systems**. [e-book]. 2011. ISBN: 978-0-313-39176-7

MENDUM, T. A.; SCHUENEMANN, V. J.; ROFFEY, S.; TAYLOR, G. M.; WU, H.; SINGH, P.; TUCKER, K.; HINDS, J.; COLE, S. T.; KIERZEK, A. M. et al., **Mycobacterium leprae genomes from a British medieval leprosy hospital: towards understanding an ancient epidemic**, BMC Genom. 15, 2014. 270.

MINISTÉRIO da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual de prevenção de incapacidades**. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. p. 107.

MINISTÉRIO da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o controle da hanseníase**. (Cadernos de Atenção Básica n. 10, Série A: Normas e Manuais Técnicos, n.111). Brasília: Ministério da Saúde; 2002. p. 89.

MIRA, M. T., ALCAIS, A. NGUYEN, V. T. MORAES, M. O., VU, H. T., DI, F.C., MAI, C. P. NGUYEN, T. H. NGUYEN, N. B. PHAM, X. K. et al., Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG, **Nature**, 427 (6975) (2004) 636–640.

NASCIMENTO, O. J. M. Leprosy neuropathy: clinical presentations. Neuropatia da lepra: apresentações clínicas. In: **Arq Neuropsiquiatr** 2013; 71(9-B):661-666.

NEGESSE, Y.; BEIMNET, K.; MIKO, T.; WONDIMUS, A.; BERHAN, T. Y. In: Leprosy the presence of mycobacteria in the nerve is an essential factor in the cycle and spectrum of Mycobacterium leprae infection. **Lepr. Rev.** 1993;64:104-109.

NOORDEEN, S. K. **Elimination of leprosy as a public health problem**: progress and prospects. *Bull World Health Organ* 1995;73:1-6.

OKUYUCU, E. E.; TURHANOĞLU, A. D.; GUNTEL, M.; YILMAZER, S.; SAVAS, N.; MANSUROĞLU, A. A estimulação transcutânea do nervo tem efeito na resposta simpática da pele? **J Clin Neurosci.** 2018 Jan; 47: 160-162. doi: 10.1016.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Estratégia global aprimorada para redução adicional da carga da hanseníase: 2011-2015: diretrizes operacionais (atualizadas)**. Brasília: Organização Mundial da Saúde, 2010. Disponível em: [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=1044&Itemid=801](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=1044&Itemid=801). Acesso em: 18 jun 2018.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Global leprosy situation**, 2012 Weekly epidemiological record, vol. 87, 34; 24, august 2012. pp. 317–328. Disponível em <<http://www.who.int/wer/2012/wer8734.pdf?ua=1>> [accessed 11-01-2019].

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Guia de Monitoramento e Avaliação-Estratégia Global de Hanseníase 2016-2020**. Programa Global de Hanseníase. Genebra-Suíça: OMS-Organização Mundial de Saúde, março 2017.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Programa Global de Hanseníase**. Genebra-Suíça: OMS, 2018.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Organização Panamericana da Saúde Genebra-Suíça. OMS, 2020

OMS. Organização Mundial de Saúde. **SEARO / Departamento de Controle de Doenças Tropicais Negligenciadas**. Genebra-Suíça: OMS, 2016.

OZDEN, A. V.; ALPTEKIN, H. K.; ESMAEILZADEH, S.; CIHAN, C.; AKI, S.; AKSOY, C.; ONCU, J. Avaliação da resposta simpática da pele ao tratamento com agulhamento seco em pacientes com síndrome da dor miofascial do sexo feminino. *J. Clin Med Res.* jul; 8 (7): 513-8, 2016 doi: 10.14740.

RICHARDUS, J. H.; FINLAY, K. M.; CROFT, R. P.; SMITH, W. C. S. Nerve function impairment in leprosy at diagnosis and at completion of MDT: a retrospective cohort study of 786 patients. In: Bangladesh. **Lepr Rev.** 1996;67:297-305.

RIDLEY, D. S., JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. A fivegroup system, **Int. J. Lepr. Mycobact. Dis.** 34 (3) (1966) 255–273.

ROY FREEMAN, MARK W. CHAPLEAU, in Handbook of Clinical Neurology, 2013 (LOW ET AL., 2006).

SAINI, C., RAMESH, V., NATH, I. CD4+ Th17 cells discriminate clinical types and constitute a third subset of non Th1, Non Th2 t cells in human leprosy, **PLoS Negl. Trop. Dis.** 7 (7) (2013) e 2338.

SANTOS, A. R.; NERY, J. C.; DUPPRE, N .C. et al. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of leprosy. **J. Med. Microbiol.** 1997;46:170-172.

SCOLLARD, D. M. Classification of leprosy: a full color spectrum, or black and white? **Int. J. Lepr. Mycobact. Dis.** 72 (2) (2004) 166–168.

SHETTY, V. P., ANTIA, N. H., JACOBS, J. M. The pathology of early leprosy neuropathy. **J. Neurol. Sci.**, 1988, 88: 115–131

SHETTY, V. P., MEHTA, L. N., ANTIA, N. H. **Unmyelinated fibers in leprosy neuritis. An ultrastructural study.** Bull. Electron. Microsc. Soc. India, 2: 2–5, 1978.

SHETTY, V. P., MEHTA, L. N., IRANI, P. F., ANTIA, N.H. **Study of evolution of nerve damage in leprosy.** Part 1 – Lesions of the index branch of the radial cutaneous nerve in early leprosy. Part 2 – Observation on the index branch of the radial cutaneous nerve in contacts of leprosy. *Leprosy India*, 1980, 52: 5–25.

SHETTY, V. P., MEHTA, N. H., ANTIA, N. H., IRANI, P. F. Teased fibre study of early nerve lesions in leprosy and contacts, with electro- physiological correlates. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.**, 1977, 40: 708–711.

SHETTY, V. P.; SUCHITRA, K.; UPLEKAR, M.W.; ANTIA, N.H. Higher incidence of viable *Mycobacterium leprae* within the nerve as compared to skin among multibacillary leprosy patients released from multidrug therapy. **Lepr. Rev.** 1997;68:131-138.

SMITH, W. C.; AERTS, A. Role of contact tracing and prevention strategies in the interruption of leprosy transmission, **Lepr. Rev.** 85 (1) (2014) 2–17.

SMITH, W. C.; VAN, B. W.; GILLIS, T.; SAUNDERSON, P.; RICHARDUS, J. H. The missing millions: a threat to the elimination of leprosy, **PLoS Negl. Trop. Dis.** 9 (4) (2015) e0003658.

SOYSAL, A.; ATAY, T.; OZU, T.; ARPACI, B. Electrophysiological Evaluation of Peripheral and Autonomic Involvement. In: **Leprosy J. Neurol. Sci.** 2014; 31: 357-362.

STEFANI, Mariane Martins de Araújo. Desafios na era pós genômica para o desenvolvimento de testes laboratoriais para o diagnóstico da hanseníase. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 41, supl. 2, p. 89-94, 2008.

SUNEETHA, S., SIGAMONI, A., KURIAN, N., CHACKO, C. J. The development of cutaneous lesions during follow-up of patients with primary neuritic leprosy. **Int J Dermatol**, 2005;44:224–9.

TALWAR, S.; JHA, P. K.; TIWARI, V. D. Neuritic leprosy: epidemiology and therapeutic responsiveness. **Lepr. Rev.** 1992;63:263-268.

UPLEKAR, M. W.; ANTIA, N. H. Clinical and histopathological observations on pure

neuritic leprosy. In: Indian. **J. Lepr.** 1986;58:513-521.

VAZQUEZ, F. A.; VARELA, N. N.; ANTOLA, M. C.; WAND-DEL-REY, M. L.; LEGUIZAMON, O. R. Hansen disease. In: Mercosur. **Acta Leprol.** 1996; 10:79-84.

VITAL, R. T., ILLARRAMENDI, X., NASCIMENTO, O., HACKER, M. A., SARNO, E. N., JARDIM, M. R. Progression of leprosy neuropathy: a case series study. **Brain Behav**, 2012; 2:249–55.

WATERS, M. F.; JACOBS, J. M. Leprous neuropathies. **Baillieres Clin. Neurol.** 1996;5:171-197.

WHO. **Global leprosy update 2015: time for action, accountability and inclusion**, Wkly. Epidemiol. Rec. 91 (35) (2016) 15.

WILDER-SMITH, A., WILDER-SMITH, E. Electrophysiological evaluation of peripheral autonomic function in leprosy patients, leprosy contacts and controls. **Int. J. Leprosy**, 64: 433–440. 1996.

WILDER-SMITH, E., WILDER-SMITH, A., EGGER, M. Peripheral autonomic nerve dysfunction in asymptomatic leprosy contacts. **Journal of Neurological Sciences** 150 (1997) 33–38

WILDER-SMITH, E., WILDER-SMITH, A., EGGER, M. Vasomotor rosary household contacts in Thailand. *Int. J. Leprosy*, 57: 752–765. reflex testing in leprosy patients, healthy contacts and controls: a genesis of Leprosy. cross-sectional study in Western Nepal. **Leprosy Rev.**, 67: 306–317. 1996.

WILEY, J. & SONS. One established test is the skin vasomotor reflex (SVMR), which uses laser. In: **Muscle Nerve**, 23: 1105–1112, 2000.

YAWALKAR, S. J. **Leprosy**, 5th ed. Ciba-Geigy, Basle, 1992, p. 16.

ZHANG, F. R., HUANG, W., CHEN, S. M., SUN, L. D., LIU, H., LI, Y., CUI, Y., YAN, X. X., YANG, H. T. YANG, R. D. et al., Genome wide association study of leprosy, **N. Engl. J. Med.** 361 (27) (2009) 2609–2618.

ROBSON T. VITAL at al. Progression of leprosy neuropathy: a case series study, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly epidemiological record. World Health Organization; Geneva, 2010. p. 35:337-48.

DINEEN, JENNIFER MD. Autonomic Neuropathy (Jennifer Dineen, MD<sup>1</sup> Roy Freeman, MBChB<sup>1</sup> *Semin Neurol.* 2015; 35:458–468).

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Regional Office for South-East Asia, Global Leprosy Programme. A Guide for surveillance of antimicrobial resistance in leprosy. 2017 Update. New Delhi, 2017.



**ANEXO 1**

## Ficha de cadastro

Nome:

Idade/sexo:

DN:

Peso:

Natural de:

Reside em:

Profissão:

Qual sua principal queixa?

Apresenta dor?  sim  não dor em queimação  dor tipo peso  tipo agulhadas  Outra Explique:A dor ocorre mais durante  dia  noite  dia e noiteA dor iniciou nos  braços  pernas  braços e pernas  faceEstá mais acentuada nos  braços  mãos  pernas  pésMelhora com repouso  sim  nãoPiora com esforço físico?  sim  não

O que alivia a sua dor:

O que piora a sua dor:

3- Apresenta dormência?

 nos braços  nas pernas  braços e pernas  face

4- Apresenta formigamento?

 nos braços  nas pernas  braços e pernas  face5- Apresenta fraqueza?  sim  não

**ANEXO 2****FICHA DE ENCAMINHAMENTO****RESPOSTA CUTÂNEA SIMPÁTICA EM PACIENTES COM HANSENÍASE - ANÁLISE DE EFICIÊNCIA, EFICÁCIA E ACURÁCIA****UNIDADE DE SAÚDE:****RESPONSÁVEL:****CONTATO:****DADOS DO PACIENTE**

<b>NOME COMPLETO:</b>			
<b>DATA DE NASCIMENTO:</b>			
<b>DIAGNÓSTICO:</b>			
<b>CPF:</b>	<b>R.G.:</b>		
<b>ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:</b>			
<b>BAIRRO:</b>	<b>CIDADE:</b>	<b>ESTADO:</b>	<b>CEP:</b>
<b>TELEFONES:</b>	<b>RES ( )</b>	<b>CEL: ( )</b>	<b>COM:( )</b>
<b>E-MAIL:</b>			

**OBSERVAÇÕES:**

1. A UBS e o paciente entrarão em contato com a CLÍNICA MULTIMED para marcação e confirmação da agenda.
2. Será informada a agenda - data e horário do exame.
3. Na CLÍNICA MULTIMED, faremos a recepção do paciente e orientação para os procedimentos do estudo; assinatura do TCLE; execução do exame de Eletroneuromiografia e Resposta Cutânea Simpática.
4. Envio dos laudos para a UBS de referência, que entregará o resultado ao paciente.

**LOCAL**

Clínica Multimed Ltda – ME

Médica Responsável: Dra. Susanie Amâncio G. Rigatto (CRM/GO 6064)

Exame: Eletroneuromiografia e resposta cutânea simpática

Endereço: Rua 3, 1035 - St. Oeste, Goiânia - GO, 74115-050 (CNPJ: 02.325.442/0001-33). Fone: 3235-7200