



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Juliana Akita

**ESTUDO NEUROFISIOLÓGICO E ULTRASSONOGRÁFICO DOS
NERVOS PERIFÉRICOS NAS REAÇÕES HANSÊNICAS**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título
de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.**

Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Coorientador: Prof. Dr. José Antônio Garbino

Botucatu

2025

Juliana Akita

**ESTUDO NEUROFISIOLÓGICO E ULTRASSONOGRÁFICO DOS
NERVOS PERIFÉRICOS NAS REAÇÕES HANSÊNICAS**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título
de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.**

Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting
Coorientador: Prof. Dr. José Antônio Garbino

Botucatu

2025

A315e Akita, Juliana
Estudo neurofisiológico e ultrassonográfico dos nervos periféricos nas reações hansênicas / Juliana Akita. -- Botucatu, 2025
67 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting
Coorientador: Jose Antonio Garbino

1. Hanseníase. 2. Neuropatia hansênica. 3. Estudo neurofisiológico. 4. Estudo ultrassonográfico. 5. Reações hansênicas. I. Título.

Impacto potencial dessa pesquisa

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada por bacilos do complexo *Mycobacterium leprae* que atinge principalmente a pele e os nervos periféricos. Em seu curso natural, podem ocorrer episódios agudos de resposta imunológica contra o bacilo, as reações hansênicas. Estas atingem os nervos periféricos e podem causar dano neurológico se não forem prontamente identificadas e tratadas. O estudo neurofisiológico (ENG) é tradicionalmente considerado o melhor método para identificar essas inflamações no nervo periférico (“neurites”). Contudo, mais recentemente, o exame de ultrassonografia de alta resolução com color doppler (US com CD) também passou a ser utilizado com o mesmo intuito. Esse estudo analisou a capacidade da US com CD de identificar esses episódios reacionais, comparado aos achados da ENG. Seu resultado demonstrou que a US com CD foi capaz de identificar os episódios de neurite da mesma forma que a ENG e, inclusive, foi capaz de acrescentar diagnósticos. Tais achados contribuem para embasar o uso do US com CD como ferramenta complementar, aumentar os diagnósticos dos episódios reacionais e prevenir incapacidade nos pacientes.

Potential impact of this research

Leprosy is a chronic infectious disease caused by bacilli of the *Mycobacterium leprae* complex that mainly affects the skin and peripheral nerves. Acute episodes of immune response against the bacillus may occur during the natural course: the leprosy reactions. These affect the peripheral nerves and can cause neurological damage if not promptly identified and treated, Nerve conduction studies (NCS) are traditionally considered the best method for identifying these inflammations in the peripheral nerve (“neuritis”). However, more recently, high-resolution ultrasonography with color Doppler (HRUS with CD) has also been used for the same purpose. This study analyzed the ability of US with CD to identify these reactional episodes, compared to the findings of NCS. The results demonstrated that US with CD was able to identify episodes of neuritis in the same way the NCS and was even able to add diagnoses. These findings contribute to supporting the use of US with CD as a complementary tool, increasing the reactional episodes diagnosis and prevent disability in patients.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE JULIANA AKITA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 29 dias do mês de abril do ano de 2025, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de JULIANA AKITA, intitulada **Estudo neurofisiológico e ultrassonográfico dos nervos periféricos nas reações hansênicas**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Neurociências e Saúde Mental / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. ALBERTO ROLIM MURO MARTINEZ (Participação Virtual) do(a) Depto. de Neurologia / FCM/Campinas - Unicamp, Prof. Dr. CLEVERSON TEIXEIRA SOARES (Participação Virtual) do(a) Lab. de Anatomia Patológica / Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) / Bauru. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada _ _ _ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING

Dedicatória

Ao meu pai, *in memoriam*, meu primeiro e principal incentivador.

À minha mãe e aos meus irmãos, por quem mudei meus objetivos de vida para estar por perto.

Aos meus cunhados, que hoje são como irmãos de sangue.

Ao meu amor, por tornar meus dias mais leves.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Betting, que não me deixou desistir e sempre foi um modelo de médico, professor e pessoa.

Ao meu coorientador, Professor Garbino, e à Professora Ana Lucila, que me apresentaram a Neurologia sob outra perspectiva diagnóstica.

Ao Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL), professores (em especial, Professor Jaison Barreto e Dra. Flavia Casadei), colegas (em especial, Dr. Luiz Henrique Granja Miller), funcionários e pacientes, onde passei anos que me trouxeram conhecimento, amizade e gratidão.

Resumo

Introdução: A avaliação dos nervos periféricos de pacientes com hanseníase pode ser realizada através de estudos neurofisiológicos e ultrassonográficos. A partir do aumento da vascularização do nervo, observada através da ultrassonografia de alta resolução com color doppler (US com CD), pode-se inferir inflamação local e, associadamente, episódios reacionais. Atualmente, o estudo neurofisiológico, através da condução nervosa, é o método mais sensível para identificar qualitativa e quantitativamente as lesões nervosas periféricas da hanseníase. Os sinais típicos de lesões focais desmielinizantes associados aos episódios reacionais são: dispersão temporal e bloqueio de condução. **Objetivos:** Analisar a sensibilidade da US com CD na identificação de atividade inflamatória em nervos de pacientes com hanseníase com reações do tipo 1 (RT1) e 2 (RT2) comparado ao estudo neurofisiológico. **Métodos:** Avaliação de pacientes com hanseníase em atual reação hansênica (RT1 e RT2), sem uso de corticoide, através de dois instrumentos: US com CD e estudo neurofisiológico. A presença de fluxo ao doppler e desmielinização segmentar foram, respectivamente, consideradas sinais de atividade inflamatória. Ambos os instrumentos foram avaliados quanto à habilidade em identificar os pacientes com reações hansênicas. **Resultados:** Total de 257 nervos de 35 pacientes foram analisados. O estudo de neurocondução e o US com CD diagnosticaram atividade inflamatória em 68% e 74% dos pacientes, respectivamente. Quando ambos os métodos foram utilizados concomitantemente, a taxa de diagnóstico foi de 91,4%. O US com CD foi particularmente útil em casos de comprometimento neurofisiológico mínimo ou quando os potenciais motores estavam ausentes. **Conclusão:** O US com CD foi capaz de identificar reações hansênicas, principalmente associado ao estudo de neurocondução. Foi particularmente útil em duas situações neurofisiológicas opostas: nervos com alterações mínimas e naqueles com respostas motoras ausentes.

Palavras-chave: Neuropatia hansênica, neurofisiologia, Ultrassonografia de alta-resolução com Color Doppler, reações hansênicas.

Abstract

Introduction: The evaluation of peripheral nerves in leprosy patients can be performed through neurophysiological and ultrasonographic studies. At High-resolution ultrasonography and color Doppler (HRUS with CD) the increased vascularization of the nerve suggests local inflammation and reaction episodes. Currently, the nerve conduction studies (NCS) are the most sensitive method to identify peripheral nerve lesions qualitatively and quantitatively in leprosy. During the reactions, NCS can show characteristic demyelinated features, such as temporal dispersion, conduction block and pronounced reduction in conduction velocities. **Objective:** To analyze the role of high-resolution ultrasonography with color Doppler (HRUS with CD) to diagnose inflammatory activity (IA) in nerves of leprosy patients under type 1 (RT1) and 2 (RT2) reactions compared to Nerve Conduction Studies (NCS). **Methods:** Leprosy patients with signs or symptoms suggestive of neuritis (RT1 and RT2) without corticosteroids use were selected. They were evaluated by NCS and subsequently by HRUS with CD. Subacute segmental demyelination and the presence of blood flow, respectively, were considered signs of IA. The two methods were compared for their ability to diagnose patients with leprosy reactions. **Results:** A total of 257 nerves from 35 patients were evaluated. NCS and HRUS with CD diagnosed IA in 68% and 74% of patients, respectively. When both methods were used concomitantly, the diagnosis rate was 91.4%. HRUS with CD was helpful when there was minimal neurophysiological compromise in NCS or when motor potentials were not detected. **Conclusion:** HRUS with CD was able to detect leprosy reactions, especially when combined with NCS. It was especially useful in two opposite situations: nerves with only minor changes and those without motor response in NCS.

Keywords: leprosy neuropathy, nerve conduction studies, High-resolution ultrasonography and Color Doppler, leprosy reactions

Lista de Abreviaturas

ultrassonografia de alta resolução com color doppler US com CD
eletroneurografia ENG
reação do tipo 1 RT1
reação do tipo 2 RT2
atividade inflamatória AI
polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica CIDP
hanseníase tuberculóide TT
hanseníase dimorfa (borderline)-tuberculóide BT
hanseníase dimorfa (borderline) BB
hanseníase dimorfa (borderline)-lepromatoma (virchowiana) BL
hanseníase lepromatosa (virchowiana) LL
potencial motor composto CMAP
potencial sensitivo SNAP
velocidade de condução VC
dispersão temporal DT
antígeno glicolípido fenólico 1 PGL-1
lipoarabinomanana LAM
bacilo álcool-ácido resistente BAAR
interleucina IL
organização mundial de saúde OMS
complexo de histocompatibilidade principal MHC
neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão HNPP
dispersão temporal

Lista de Imagens

- Imagem 1 – Demonstração de espessamento de nervo periférico. 03
- Imagem 2 – Classificação de Madri. Exemplo de paciente com hanseníase indeterminada. 06
- Imagem 3 – Classificação de Madri. Exemplo de paciente com hanseníase tuberculóide. 07
- Imagem 4 – Classificação de Madri. Exemplo de paciente com hanseníase virchowiana. 08
- Imagem 5 – Classificação de Madri. Exemplo de paciente com hanseníase dimorfa. 08
- Imagem 6 – Padrão fascicular normal de um nervo periférico. 16
- Imagem 7 – Sinais clássicos neurofisiológicos e presença de fluxo ao US com CD que são sugestivos de atividade inflamatória (neurite). 27
- Imagem 8 – Exemplo de alteração neurofisiológica e ultrassonográfica de sinais de AI (paciente número 17). 28

Lista de Tabelas

- Tabela 1 – Diagnósticos diferenciais nos sintomas cardinais da hanseníase. 03
- Tabela 2 – Classificação de Ridley-Jopling da hanseníase baseada na resposta imune. 11
- Tabela 3 – Classificação da hanseníase dos pacientes incluídos no estudo e proporção de resposta reacional. 25
- Tabela 4 – Achados neurofisiológicos e ultrassonográficos dos nervos alterados. 26
- Tabela 5 – Distribuição dos achados neurofisiológicos e ultrassonográficos sugestivos de atividade inflamatória na amostra de pacientes. 29
- Tabela 6 – Achados neurofisiológicos e ultrassonográficos dos pacientes avaliados. 29
- Tabela 7 – Achados neurofisiológicos e ultrassonográficos dos pacientes que apresentavam ao menos um nervo com potencial motor distal não obtido. 27

Sumário

Resumo

Abstract

Lista de abreviaturas

Lista de imagens

Lista de tabelas

I- Introdução	01
I.1- Estudos neurofisiológicos	13
I.2- Ultrassonografia de alta resolução com color Doppler	15
II- Justificativa	18
III- Hipóteses	19
IV- Objetivos	20
V- Métodos	21
V.1- Sujeitos	21
V.2- ENG	22
V.3- Avaliação ultrassonográfica	23
V.4- Análise dos resultados / Estatística	24
VI- Resultados	25
VII- Discussão	34
VIII- Conclusão	40
IX- Perspectivas futuras	41
X- Referências	42
Anexo 1 – Parecer Comitê de Ética - ILSL	50
Anexo 2 – Parecer Comitê de Ética - UNESP	51
Anexo 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido	52
Anexo 4 – Artigo publicado	54

I - Introdução

A hanseníase é uma doença causada pela infecção de indivíduos imunologicamente suscetíveis a bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) do complexo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae* e *M. lepromatosis*). São organismos intracelulares obrigatórios, com predileção por macrófagos, células endoteliais e células de Schwann, que se proliferam a baixas temperaturas (27-33°C). Apenas mais recentemente o *M. lepromatosis* foi descrito como agente etiológico possível, com curso clínico semelhante ao *M. leprae*. Além do ser humano, outros animais foram descritos como reservatórios do bacilo: tatus, chipanzés e esquilos (Pena, 2022; Hockings, 2021; Meredith, 2014).

A hanseníase figura entre as principais causas de neuropatia periférica nas zonas tropicais e subtropicais, em torno de 4% da totalidade, e é a principal causa entre as etiologias infecciosas, de 28% a 49% (Pasnoor, 2013). Apresenta prevalência global de 0,2/10.000 habitantes. Segundo dados de 2023, o Brasil detém o segundo lugar no mundo em número de casos e no número de casos novos da doença (22.773), com uma taxa de detecção de 1,06 a cada 10 mil habitantes. O país concentra 91,9% de todos os casos novos diagnosticados nas Américas. Provavelmente, esse dado reflete mais o subdiagnóstico da doença nos países vizinhos do que a real concentração dos casos no Brasil, pois trata-se de doença negligenciada.

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram uma queda da prevalência ao longo dos últimos anos. Contudo, não necessariamente reflete um sinal de controle da doença, mas provavelmente um reflexo da redução do tempo de tratamento, que foi de 24 para 12 meses, com impacto na análise estatística. O número de novos casos detectados no país pode refletir melhor a real situação de transmissão e, esta, se mantém alta. Além disso, o diagnóstico por vezes é realizado em fases tardias. Dados demonstram que 11% dos pacientes são diagnosticados já em grau 2 de incapacidade física (WHO, 2023; Brasil, 2025). Como consequência, muitos indivíduos apresentam comprometimento neurológico com incapacidade sensitiva, motora e dor neuropática, constituindo um grave problema de saúde pública (Araujo, 2003).

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica, com uma característica peculiar de apresentar alto poder infectante e baixa capacidade patogênica. Mais de 90% da população é imune ou capaz de promover resposta imunológica efetiva contra o *M. leprae*, motivo pelo qual a maioria dos expostos não adquire a doença. Apresenta períodos longos de incubação, com fases pré-clínicas variando de três a cinco anos na hanseníase tuberculóide e até nove a doze anos na hanseníase virchowiana. A forma de transmissão ainda não é totalmente definida. Os principais fatores de risco para contrair a doença provavelmente são: contato íntimo e prolongado com

hansênicos multibacilares/virchowianos, ingesta de tatus contaminados, imunodeficiência ou imunossupressão e predisposição genética. A maioria dos indivíduos com hanseníase não são transmissores, uma vez que o bacilo permanece no espaço intracelular. Acredita-se que a principal via seja por inalação de gotículas da via aérea ou cutânea provenientes de indivíduos multibacilares não tratados com poliquimioterapia. Também é descrita transmissão por via vertical e amamentação. Como os tatus também são reservatórios do bacilo, são potenciais transmissores unicamente se ingeridos (da Silva, 2018). Contudo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) enfatiza como prioridade eliminar a transmissão entre humanos e não considera a via zoonótica como primordial no combate da doença.

A hanseníase é uma doença predominantemente do sistema nervoso periférico. A partir da entrada do bacilo no organismo, não ocorrendo sua destruição, ele irá se instalar e se multiplicar dentro das células de Schwann e nos macrófagos intraneurais, sendo uma característica patognomônica da doença (Scollard, 2016).

Definição diagnóstica

O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico. Apesar de aparentar ser um diagnóstico simples, considerando seus critérios cardinais, a hanseníase é um mimetizador de várias condições, levando a erros diagnósticos e atraso na sua identificação. A OMS (WHO, 2018) propõe que o diagnóstico seja feito pela identificação de ao menos um dos três seguintes sintomas cardinais:

- 1) Perda de sensibilidade (térmica e/ou dolorosa e/ou tátil) em uma ou mais lesões de pele hipopigmentada ou avermelhada;
- 2) Espessamento de nervo periférico com sinais de perda de sensibilidade ou força no território suprido por aquele nervo (exemplo de espessamento neural em Imagem 1);
- 3) Presença do *M. leprae* (BAAR), confirmada na baciloscopia de esfregado intradérmico ou na biópsia de pele.

A baciloscopia muitas vezes é negativa, e não afasta o diagnóstico. Quando os três sinais cardinais estão presentes, a sensibilidade diagnóstica chega a 97 %. As lesões dermatológicas são observadas em cerca de 70% dos pacientes multibacilares e, em 90%, do paucibacilares (Moschella, 2004). Nos casos de hanseníase neural pura, que correspondem a 5-10% dos casos, o paciente não apresenta sinais dermatológicos e são desafios diagnósticos (Kulshreshtha, 2018; Kumar, 1996). A hanseníase é uma doença subdiagnosticada, demandando alta suspeição clínica por parte dos médicos e diagnósticos diferenciais (resumidos na Tabela 1) (Benlamkadam, 2024).

Imagem 1

Demonstração de espessamento de nervo periférico.



Legenda 1. Observado espessamento acentuado do nervo peroneiro superficial esquerdo. Fonte: foto gentilmente cedida pelo Prof. Jaison Antônio Barreto, de seu arquivo pessoal.

Tabela 1

Diagnósticos diferenciais nos sintomas cardinais da hanseníase.

<i>Apresentação</i>	<i>Diagnósticos diferenciais</i>
<i>Lesões dermatológicas</i>	Pitíriase versicolor, pitíriase rósea, pitíriase alba, granuloma multiforme, lúpus eritematoso, vitiligo, sarcoidose, hipopigmentação pós inflamatória, micose fungóide
<i>Neuropatia periférica</i>	Neuropatia diabética, vasculite, HNPP, neoplasia infiltrativas ou linfoma, sarcoidose
<i>Espessamento de nervos</i>	CIDP, Charcot Marie Tooth tipo 1 (CMT1A), HNPP, Doença de Refsum, neoplasia infiltrativa, neurofibromatose.

Legenda 1. HNPP: neuropatia hereditária com suscetibilidade a pressão; CIDP: Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (Benlamkadam, 2024).

Considerações imunológicas

A classificação das formas clínicas da hanseníase e sua evolução dependerá de aspectos imunológicos da resposta do hospedeiro, geneticamente pré-determinada. Trata-se de uma doença espectral. Em um polo encontram-se os pacientes com alta resistência à infecção, os tuberculóides, com resposta celular mediada por células T, ocorrendo formação de granulomas bem definidos, com pequeno número de lesões dermatológicas, e destruição completa dos bacilos. Contudo, como consequência dessa resposta imune efetiva, podem ocorrer episódios agudos e graves de neurites, com danos aos nervos e sequelas. No outro polo do espectro, encontram-se os pacientes altamente suscetíveis à infecção, os virchowianos. Nestes, a resposta imune celular é deficiente, a carga bacilar é alta e se dissemina para vísceras e nervos. A multiplicação bacilar

pode se manter por longos períodos antes que lesões nervosas sejam observadas, sendo comum observar vários nervos estruturalmente comprometidos, espessados, mas com função neurológica preservada ou pouco comprometida. Em geral, são pacientes com lesões dermatológicas numerosas associadas a neuropatia intradérmica (ilhas de lesões dérmicas hipoestésicas) e com acometimento de vários troncos nervosos, principalmente em suas topografias mais superficiais e frias. E, entre esses dois polos espectrais, encontram-se os pacientes com as formas instáveis da doença, com resposta imune menos eficaz para controlar a disseminação do *M. leprae*, mas suficientemente capaz de reagir contra o bacilo, em surtos reacionais, cursando com lesões dos órgãos, principalmente dos nervos (Marques, 2024).

A resposta imunológica do hospedeiro pode ser avaliada através da reação de Mitsuda. Neste teste, o bacilo morto do *M. leprae* é inoculado na derme e, após quatro semanas, observa-se se a reação produziu uma pápula infiltrativa. Se positivo, houve resposta imune celular, e o paciente é classificado como resistente (tuberculóide). Se negativo, são classificados como suscetíveis (virchowianos).

A eliminação do bacilo ocorre apenas se as células forem capazes de fagocitar a bactéria e destruí-la. Através de células apresentadoras de antígenos (macrófagos principalmente, como as células de Langerhans na pele e Schwann nos nervos periféricos) com auxílio do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), frações antigênicas são apresentadas às células T auxiliares (helper, CD4+). A partir daí, elas passam a ser capazes de reconhecer o antígeno através de receptores de superfície e inicia-se a cadeia de resposta imune celular. A partir da expressão de interleucinas e citocinas mediadas pelos linfócitos T auxiliares, macrófagos teciduais serão ativados, podendo assumir um aspecto de célula epitelióide (M1), que predomina nos granulomas do polo tuberculóide, ou célula vacuolada (M2), prevalente no polo virchowiano. A capacidade da célula T CD4+ em desenvolver resposta celular ou humoral está associado com o tipo de citocinas secretadas. Os linfócitos T auxiliares são divididos em Th1 e Th2. A subpopulação Th1 produz interleucinas IL-2, Interferon-gama e TNF-beta, responsáveis pela manutenção da resposta imune celular. A IL-2 ativa receptores dos linfócitos CD4+, estimulando a formação de clones celulares, que retroalimentam a produção de citocinas e estimulam células NK. Estas por sua vez, tem ação de potencializar uma maior produção de Interferon-gama, que age sobre os macrófagos aumentando sua atividade fagocítica e levando a maior produção de TNF-alfa, que também incrementa a ativação macrofágica em um ciclo sinérgico. O Interferon-gama age sobre macrófagos, estimulando a fagocitose. Já o grupo Th2, produz as citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-10, que são supressoras da atividade macrofágica, com bloqueio da estimulação dos macrófagos e desvio da resposta imunológica para humoral. A IL-4 estimula linfócitos B, que se tornam produtores de imunoglobulinas e mastócitos, que passam a produzir mais IL-4, incrementando a resposta

supressora macrofágica, com predomínio de célula T supressoras CD8+. A produção de antígenos PGL-1 e LAM pelo bacilo, no interior do macrófago, exerce funções supressoras de atividade fagocítica do macrófago. Sendo assim, dependendo do subgrupo das células T em atividade, durante o processo inflamatório, haverá predomínio em respostas de defesa ou perpetuação da doença (Foss, 1997; Foss, 1999). Apesar da importância da resposta imune para o combate à infecção, essas respostas causam inflamação expressiva nos tecidos, pela baixa produção de fatores reguladores negativos, clinicamente observadas através de lesões cutâneas e neurais, as ditas “neurites”.

Classificação operacional

Para fins de tratamento, após a conclusão diagnóstica através da avaliação clínica e/ou baciloscopia, os casos de hanseníase são classificados conforme critérios definidos pela OMS, em paucibacilar e multibacilar. A hanseníase paucibacilar se caracteriza pela presença de até cinco lesões cutâneas e baciloscopia obrigatoriamente negativa. Já na hanseníase multibacilar, deve haver mais de cinco lesões de pele e/ou baciloscopia positiva. A OMS recomenda que, nos casos em que é observado ao menos um nervo comprometido, com comprometimento neurológico em seu território, sejam classificados como multibacilares. Contudo, há controvérsia. Na literatura brasileira, nos casos de comprometimento de nervo único, é classificada como forma tuberculóide e, consensualmente, reconhecida como paucibacilar. Desse modo, é aceitável que, nesses casos, o paciente seja classificado e tratado como paucibacilar apenas se o diagnóstico tenha sido realizado por profissional com experiência na condução de hanseníase, embasado em exames complementares, como baciloscopia e biópsia cutânea. É recomendado que todos os casos que suscitem dúvida na classificação operacional devem ser tratados como multibacilares.

Classificação clínica

A classificação operacional proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é simplificada, uma vez que visa principalmente nortear o esquema terapêutico a ser adotado. Contudo, para o manejo clínico desses pacientes, a categorização em formas clínicas auxilia na identificação de sinais e sintomas comuns e na previsão e prevenção de complicações esperadas para cada apresentação.

A Classificação de Madri surgiu a partir da observação de que a doença se manifesta em um espectro contínuo de acordo com a resposta imunológica do indivíduo à infecção. Essa classificação considera aspectos clínicos e exames complementares, e tem por intuito auxiliar na condução ambulatorial dos pacientes. Considera que o enfoque deva ser a avaliação clínica, abrangendo a morfologia das lesões cutâneas e manifestações neurológicas. Nela, são descritos

dois polos estáveis e opostos (virchowiano e tuberculoide) e dois polos instáveis (indeterminado e dimorfo), que evoluíram para um dos dois primeiros polos no decorrer da doença. São identificados quatro grupos distintos: indeterminado, tuberculóide, virchowiano e dimorfo (Madrid, 1953).

A hanseníase indeterminada é considerada como a primeira manifestação clínica da doença. Evolui para cura ou outra forma de manifestação ao longo do tempo, dependendo da resposta imune do hospedeiro. Nela, são observadas lesões dermatológicas hipocrômicas com alteração de sensibilidade ou, ainda, apenas áreas dérmicas com hipoestesia (Imagem 2). Os troncos nervosos não estão acometidos, apenas os pequenos ramos nervosos terminais na pele. Em geral a baciloscopia é negativa.

Imagem 2

Classificação de Madri. Exemplo de paciente com hanseníase indeterminada.



Legenda 2. Observada lesão em região posterior do braço e antebraço, ao redor do cotovelo, hipocrômica, com perda da pilificação e hipoestesia. Fonte: foto gentilmente cedida pelo Prof. Jaison Antônio Barreto, de seu arquivo pessoal de imagens de pacientes avaliados.

Na hanseníase tuberculóide, as lesões dermatológicas são bem delimitadas, em número reduzido, anestésicas e de distribuição simétrica. As lesões podem ser em placas ou anulares, com bordas papulosas e áreas de pele eritematosas ou hipocrômicas (Imagem 3). Há espessamento do tronco nervoso e dano neural precoce e grave. A baciloscopia em geral é negativa. Juntamente com a forma indeterminada, consistem nas formas paucibacilares da hanseníase. Esta forma também pode evoluir para cura espontânea.

Imagem 3

Classificação de Madri. Exemplo de paciente com hanseníase tuberculóide.



Legenda 3. Observada lesão em região posterior do antebraço direito, punho e dorso da mão, em placa, bem delimitada anular, com aspecto tricofitóide, em número reduzido, com perda da pilificação e hipoestesia. Na posição do indicador do examinador, é possível observar espessamento do ramo dorsal do nervo ulnar. Fonte: Prof. Jaison Antonio Barreto, arquivo pessoal.

A hanseníase virchowiana é uma forma multibacilar. Ocorre quando o hospedeiro apresenta imunidade celular deprimida para o *M. leprae*. Clinicamente, manifesta-se por infiltração difusa e progressiva da pele, mucosas, nervos e outros órgãos. São observadas na pele pápulas, nódulos e máculas, com infiltração difusa, mais evidente em face e membros (Imagem 4). A pele é xerótica e escurecida. Observada rarefação de peles em membros, supercílios e cílios (madarose). Ocorre infiltração e comprometimento nervoso tanto nos ramos terminais dérmicos, quanto nos troncos nervosos. A baciloscopia é fortemente positiva e representam importante focos de reservatório e transmissão da doença.

Imagem 4

Classificação de Madri. Exemplo de paciente com hanseníase virchowiana.



Legenda 4. Observadas múltiplas lesões infiltradas, na forma de nódulos e pápulas, eritematosas, com rarefação de peles, em região torácica e pescoço. Paciente em reação hansênica do tipo 2. Fonte: Prof. Jaison Antonio Barreto, arquivo pessoal.

Por último, na hanseníase dimorfa, ocorre grande variação clínica por se tratar de um grupo com instabilidade imunológica. As lesões dermatológicas são numerosas com aspectos tanto da hanseníase tuberculóide quanto da virchowiana. Apresentam-se como placas eritematosas, manchas hipocrômicas com bordas escurecidas, manchas eritematosas e limites externos imprecisos (Imagem 5). Ocorre lesão de nervos de forma precoce e assimétrica, com incapacidade neurológica associada. A baciloscopia pode ser positiva ou negativa.

Imagem 5

Classificação de Madri. Exemplo de paciente com hanseníase dimorfa.



Legenda 5. Observadas lesões múltiplas, em região do dorso do paciente, com manchas hipocrômicas, hora com bordos elevados hiperemiados, hora com limites imprecisos. Fonte: Prof. Jaison Antonio Barreto, arquivo pessoal.

Ridley e Jopling propuseram em 1966 uma classificação para a hanseníase que considera a resposta imune do hospedeiro dentro de um espectro de resistência ao bacilo,

características clínicas e exames complementares, sendo a classificação mais utilizada atualmente em pesquisas. Nesta classificação, diferente da Classificação de Madri, utiliza-se o exame histopatológico e não diferencia uma forma indeterminada da doença. São descritas forma polares, estáveis e excludentes: tuberculóide (TT) e lepromatoso (ou virchowiano) (LL); formas intermediárias: borderline ou dimorfos, subdivididos em borderline-tuberculóide (BT), borderline-borderline (BB) e borderline-lepromatoso (ou virchowiano) (BL) e, um grupo indeterminado, fase inicial, não granulomatosa da doença. Os dados foram resumidos na Tabela 2.

Nas formas tuberculóide polar (TT) e borderline-tuberculóide (BT) há formação de granulomas tuberculóides bem definidos na histopatologia, compostos por células epitelióides, células gigantes de Langerhans e macrófagos, cercados por um anel denso de linfócitos CD4+, com poucos ou nenhum bacilo, sendo a baciloscopia geralmente negativa. Como muitas vezes o bacilo não é identificado, o diagnóstico dependerá da detecção de granulomas em topografia típicas do bacilo (endoneurais) ou da observação atenta de fragmentos de ramos nervosos dentro dos granulomas. O teste de Mitsuda é positivo, sendo menos evidente na BT, quando comparado com a TT. A diferenciação entre as formas TT e BT dependerá do número de lesões cutâneas, da baciloscopia e histologia. Na TT, comumente há acometimento de um único nervo periférico, com evidência de perda sensitiva e/ou motora compatível e podem ser observadas lesões cutâneas satélites ao nervo acometido; as lesões cutâneas são únicas ou em número reduzido e a baciloscopia é negativa. Na forma BT, as lesões dermatológicas são mais numerosas (mais de 3 a 5 lesões), em geral com alopecia e/ou anidrose associadas. A baciloscopia é positiva principalmente na análise dos ramos nervosos (1 a 3+/6+), podendo variar nos granulomas de 0 a 2+/3+. E na histopatologia, são observados granulomas semelhantes ao TT, com diferença que não atingem a totalidade até a epiderme, sendo observada uma área normal subepidérmica. Em geral, os ramos neurais estão mais preservados que no TT.

No grupo BT e na evolução para o grupo dimorfo (BB), os bacilos progressivamente continuarão se proliferar, aumentando progressivamente o número de lesões e da carga bacilar. O maior número de bacilos nas lesões, inclusive com bacilos íntegros, eleva a expressão de antígenos PGL-1 e LAM, com inibição da resposta imune celular e aumento do humoral, o que confere alteração na morfologia das células epitelióides e mudança do granuloma no sentido do polo virchowiano. Essa evolução histopatológica confere ao grupo BB características de um grupo "instável". Enquanto o padrão básico for tuberculóide, permanece o diagnóstico de BT independente da elevação da baciloscopia.

No grupo BB, há um maior número de lesões cutâneas, com formato irregular, adotando um aspecto de uma placa eritematosa com centro hipopigmentado. Os granulomas apresentam características tuberculóides, mas com células epitelióides pouco diferenciadas (vacuolizadas e

maiores). Neste grupo, as células de Langerhans não são observadas. Os ramos nervosos em geral estão preservados com visualização de pequenos granulomas endoneurais, sendo visualizado proliferação das células de Schwann. A baciloscopia varia de 3+ a 5+/6+. O teste de Mitsuda pode estar ou não positivo. A principal diferença do grupo BT é que, na histologia, os granulomas apresentam células epitelióides espalhadas ao longo do granuloma e não localizadas juntas aos linfócitos, com perda da organização arquitetural. Os linfócitos podem estar ou não presentes e, se estiverem, também adotam um padrão errático de distribuição dentro dos granulomas.

No grupo BL e LL, as lesões de pele não demonstram padrão inflamatório exuberante, com pouco eritema e edema, sem necrose ou ulceração. Isso ocorre pela baixa antigenicidade do *M. leprae* que não estimula reações imunes com alto grau de hipersensibilidade celular. No subgrupo dimorfo-virchowiano (ou borderline lepromatoso) (BL), as lesões são pouco assimétricas, podendo assumir um aspecto de mácula, pápula, nódulo e placas. Não são observados sinais típicos da hanseníase virchowiana (LL) como madarose, ulceração nasal e fácies leonina. Os espessamentos nervosos aparecem mais precocemente do que o observado na LL. Na histologia, são observados granulomas extensos, com macrófagos não epitelióides, formados por histiócitos (vacúolos claros), com tendência a assumir uma característica histológica espumosa. Há uma tendência na evolução para formas LL de infiltração linfocitária ir aumentando, contudo, tende a apresentar poucos linfócitos. A baciloscopia é mais alta, 4+ a 5+/6+. Os ramos neurais em geral apresentam comprometimento de sua estrutura, mas sem aumento de celularidade.

Já no último espectro da doença, de menor resistência imunológica, está a hanseníase virchowiana ou lepromatosa (LL). Inicialmente, as lesões cutâneas são em características de máculas e pápulas, eritematosas, simétricas e múltiplas, sem espessamento neural evidente. Com a evolução, novas máculas e pápulas aparecem, com as antigas ganhando aspectos de placas e nódulos, respectivamente. A derma vai progressivamente tornando-se espessa, adquirindo o típico padrão leonino. Os nervos também vão progressivamente ficando espessados, mas sem os típicos episódios de neurite. Os granulomas são constituídos por histiócitos e macrófagos jovens e volumosos, com núcleos vacuolizados, ricos em gordura e com perda da diferenciação nuclear celular. Se linfócitos estiverem presentes, eles estão espalhados. Os macrófagos ficam abarrotados de bacilos e se rompem, sendo novamente fagocitados por novos macrófagos, e o ciclo se repete. Após esses rompimentos, formam-se aglomerados de bacilos à microscopia, as globias. Por isso, as lesões cutâneas neste subgrupo demonstram granulomas com características jovens, com predomínio de bacilos sólidos (típicos), e granulomas multivacuolizados, com bacilos granulosos (regressivos). A estrutura dos nervos pode estar comprometida, contudo, não é visualizada infiltração celular no seu interior. A baciloscopia é alta, tipicamente 5 a 6+/6+. O teste de Mitsuda é

negativo tanto na BL quanto na LL (Ridley and Jopling, 1962; Fleury, 2005; Fleury, 2006). A classificação de Ridley-Jopling foi sumarizada na Tabela 2.

Tabela 2

Classificação de Ridley-Jopling da hanseníase baseada na resposta imune.

<i>Resposta imune</i>	<i>Alta</i>		<i>Instável</i>		<i>Baixa ou nenhuma</i>
<i>Espectro clínico</i>	Polo tuberculóide (TT)	Borderline tuberculóide (BT)	Borderline (BB)	Borderline lepromatoso (BL)	Lepromatoso (LL)
<i>Nº lesões na pele</i>	Poucas, única em geral	Poucas	Poucas ou várias	Várias	Várias Espessamento da derme
<i>Carga baciloscópic</i>	0 ou 1+ (raro)	0 a 2+	2+ a 5+	4 a 5+	5 a 6+
<i>Teste lepromina (Mitsuda)</i>	Positivo	Positivo	Positivo, duvidoso ou negativo	Duvidoso ou negativo	Negativo
<i>Características histológicas</i>	Granulomas epitelióides circundados por linfócitos numerosos, que se estendem até epiderme. Células de Langerhans podem estar presentes. Granulomas em topografias endoneurais ou observação de ramos neurais em seu interior. Baciloscopia negativa.	Granulomas epitelióides com número moderado de linfócitos, semelhantes ao TT, mas com área normal subepidérmica e baciloscopia em geral positiva (0 a 2+). Células de Langhans podem estar presentes. Nervos edemaciados e infiltrados por bacilos (1 a 3+);	Granulomas com perda da organização tuberculóide, macrófagos volumosos, espalhados. Número menor de linfócitos (ou ausentes). Ausência de células de Langhans. Proliferação de células de Schwann. Baciloscopia positiva.	Aumento de histiócitos e poucas células epitelióides, com número reduzido linfócitos. Macrófagos volumosos, com tendência a assumir características espumosas. Globias podem estar presentes, mas não globias gigantes. Nervos estruturalmente alterados, sem aumento de celularidade.	Granulomas numerosos, com histiócitos e infiltração gordurosa, linfócitos raros (espalhados). Globias múltiplas e gigantes. Nervos estruturalmente alterados, sem infiltrado celular.

Legenda 2. TT: tuberculóide, BT: borderline tuberculóide, BB: borderline, BL: borderline lepromatoso, LL: lepromatoso. N=número.

Reações hansênicas

O comprometimento dos nervos periféricos na hanseníase ocorrerem tanto pela invasão direta do bacilo nas células de Schwann, com respostas crônicas de defesa, quanto por episódios agudos e subagudos de atividade imune celular sobreposta. A diferenciação das duas etiologias é importante porque recebem terapêuticas diferenciadas: na primeira, é utilizada a poliquimioterapia para promover morte bacilar; na segunda, há necessidade de controlar os episódios inflamatórios, com medicações anti-inflamatórias, como os corticosteroides e imunomoduladores.

São considerados surtos reacionais os episódios agudos de resposta imunológica contra o antígeno bacilar, com quadros inflamatórios agudos comumente visualizados em lesão cutâneas ou sintomas nos nervos. Quando se manifestam com sintomas através dos nervos periféricos, são chamadas “neurites”. Esses surtos se intercalam no curso crônico da doença e são responsáveis por danos neurológicos que causam incapacidade física e até a morte (Gilmore, 2023). As reações

mais conhecidas são as reações do tipo I (RT1), ou reação reversa, e a reação do tipo II (RT2), ou eritema nodoso da hanseníase e são desencadeadas por aumento da carga bacilar ou de bacilos mortos, principalmente. Elas podem ocorrer comumente como a primeira manifestação da hanseníase ou, durante ou após, o tratamento do paciente. A maior incidência é no primeiro ano do tratamento, 80% dos episódios acontecendo nos primeiros seis meses de início da poliquimioterapia. Os principais fatores desencadeantes são: infecções, oscilações hormonais (gravidez e puerpério), medicamentos, vacinação, saúde oral comprometida, estresse físico e emocional. Apresentam uma prevalência de 8 a 33% de todos os pacientes com hanseníase (Lienhardt, 1994).

A RT1 engloba pacientes BT, BB e BL. É caracterizada predominantemente por uma resposta imune celular que se inicia na célula de Schwann, contra bacilos vivos ou mortos, que podem se manter no organismo por longos períodos mesmo após tratamentos adequados (Nery, 2013). São respostas mais comumente vistas ao diagnóstico ou em fases iniciais do tratamento, principalmente na hanseníase dimorfa, tanto em pauci quanto em multibacilares. São clinicamente suspeitadas quando ocorre exacerbação das lesões dermatológicas prévias ou surgimento de novas lesões, com sinais flogísticos locais e mal-estar geral leve. Pode ocorrer febre, ainda que não intensa e persistente como na RT2. É comum ocorrer intensa inflamação dos nervos periféricos, levando a queixa de perda de função (fraqueza nas mãos e aumento do formigamento em mãos e pés) e dor à palpação dos troncos nervosos, acometendo sobretudo os nervos ulnares, medianos, peroneiros comuns, tibiais posteriores e auriculares. Os quadros de neurite podem ocorrer independente de sinais de reação na pele. Podem ser, inclusive, silenciosos, sem edema, dor ou perda aguda de função, mas que progressivamente evoluem com perda neurológica. Pelo risco de seqüela neurológica, as neurites devem ser prontamente identificadas e instituído tratamento com corticosteroides sistêmicos em doses altas (Brasil, 2022).

A RT2 ocorre nas formas clínicas em que há uma resposta predominantemente humoral, ou seja, nas formas virchowianas. Em geral são observadas nas fases mais tardias do tratamento. A resposta predominantemente é humoral, pela ineficiência da resposta imune celular, com produção de anticorpos específicos contra PGL-1 e LAM e interação antígeno-anticorpo em diversos órgãos do paciente. As lesões de eritema nodoso apresentam células T CD4+ e CD3+, IL-12 e interferon-gama. O processo inflamatório desencadeado pela reação provoca uma inflamação aguda neutrofílica, com vasculite (por depósitos de imunocomplexos nas arteríolas) e edema intraneural pronunciado. Por isso, a RT2 comumente vem acompanhada de sintomas gerais como febre, mialgia, artralgia, edema periférico, linfadenomegalia e comprometimento inflamatório dos nervos (neurite), olhos, testículos e rins (nefrite). Pode inclusive levar à morte por disfunção de múltiplos órgãos. Na pele, são observadas lesões eritematosas, dolorosas, em pápulas ou nódulos.

Pode ocorrer o fenômeno de Lucio, uma reação grave e rara na RT2 que causa uma vasculite sistêmica. A RT2 é um quadro reacional de longa duração, em geral superior a três semanas, mas que pode persistir além de um ano, com impacto significativo na qualidade de vida do paciente. O tratamento também é realizado com corticosteroides sistêmicos, associado com imunomoduladores (talidomida ou pentoxifilina) (Brasil, 2022; Benlamkadam, 2024).

Ambas as reações podem resultar em hipervascularização e aumento do volume do tronco nervoso e, secundariamente, cursar com compressões nervosas em túneis anatômicos, piorando o prognóstico do nervo (Alves et al, 2014; Tankisi et al, 2005). O diagnóstico das reações e/ou neurites é clínico e pode ser complementado por exames de imagem e neurofisiológico.

I.1- Estudos neurofisiológicos

A avaliação clínica, feita através do exame físico por palpação de nervos, análise de força muscular e o emprego de instrumentos de avaliação sensitiva, como o teste por monofilamentos, pode subestimar o comprometimento dos nervos periféricos ou, inclusive, não o identificar. Os estudos neurofisiológicos (ENG) são úteis neste contexto, tanto para detectar quanto para monitorizar evolutivamente a neuropatia hansênica, sendo considerados os testes mais sensíveis, quando aliados aos sinais e sintomas clínicos (Kumar, 2016; Garbino, 2016; van Brakel, 2008).

O padrão neurofisiológico da neuropatia hansênica é extensivamente descrito na literatura, variando desde mononeuropatias, a neuropatias axonais ou mistas assimétricas ou mononeuropatia múltipla, com padrões desmielinizantes e axonais sobrepostos. Os achados neurofisiológicos diversos refletem a resposta imune espectral do hospedeiro contra o bacilo e são mutáveis temporalmente dentro do mesmo indivíduo, uma vez que vão progredindo e se somando a episódios reacionais agudos. De uma forma geral, a neuropatia hansênica se inicia com episódios desmielinizantes para, posteriormente, evoluir com comprometimento axonal e substituição progressiva do tecido nervoso lesado por tecido conjuntivo e fibrose (Marques, 2002; Ghiglione, 2004).

Algumas características auxiliam na suspeição diagnóstica. Tomaseli et al analisou pacientes brasileiros e demonstrou um padrão inicial predominante de uma neuropatia sensitiva e motora axonal que, em fases avançadas da doença, evoluía com uma neuropatia assimétrica. O autor observou que, ao menos um nervo apresentava desmielinização segmentar motora, em topografias nervosas preferencialmente acometidas pelo bacilo, ou seja, em seus trajetos anatômicos superficiais e/ou através de túneis compressíveis fisiológicos (nervo mediano no punho; ulnar, no cotovelo e punho; peroneiro, na cabeça da fíbula e tornozelo; e tibial, no tornozelo)

(Tomaseli, 2022). Outras características associadas com a neuropatia hansênica foram o acometimento bilateral do nervo ulnar através dos cotovelos e o comprometimento sensitivo precedendo o motor na neuropatia do ulnar. O nervo ulnar motor é majoritariamente o mais acometido (McLeod, 1975; Pearson, 1975; Ramadan, 2001). Há controvérsias quanto à neuropatia hansênica ser predominantemente sensitiva, como previamente descrito na literatura (Brown, 1996; Samant, 1999). Vários estudos demonstraram acometimento de fibras motoras em igual proporção às fibras sensitivas (van Brakel, 2008; Ramadan, 2001).

Na hanseníase predominantemente tuberculóide são observadas ilhotas dérmicas com perda de sensibilidade, reflexo do envolvimento dos pequenos ramos nervosos distais na pele em topografias mais frias. Neste subgrupo de pacientes, ocorre uma resposta imune celular vigorosa, que se inicia na célula de Schwann, com comprometimento desmielinizante segmentar que evoluiu com grave dano axonal, com degeneração valeriana. Comumente, é visto um padrão de mononeuropatia, nos TT, e mononeuropatia múltipla, nos TT e BT. Os nervos ulnar e sural sensitivos, respectivamente, são os mais acometidos. Dependendo do tempo de doença e número de episódios reacionais, os do subgrupo BT, podem assumir um envolvimento mais extenso dos nervos, como os vistos nas formas multibacilares (Ramadan, 2000).

Os pacientes multibacilares demonstram um padrão de acometimento neurofisiológico mais grave e extenso, principalmente na forma BL. Neste subgrupo, a resposta imunológica é instável, com respostas imunes celular e humoral. Alterações neurofisiológicas são observadas em mais de 90% destes pacientes (Capadia, 2010). Sabe-se que os nervos com alteração neurofisiológica, mesmo que clinicamente assintomáticos, são mais suscetíveis a evoluírem com perda de função e reações do tipo 1 (Smith, 2009). O padrão de acometimento sensitivo, em geral, é maior que o motor, com achados mais simétricos e distais; sobrepostos a neuropatias dos principais troncos nervosos já descritos, produzindo achados compatíveis com uma mononeuropatia múltipla ou uma polineuropatia distal (Chaurasia, 2011).

Pacientes com reações hansênicas podem apresentar na ENG sinais típicos desmielinizantes, como a dispersão temporal, o bloqueio de condução e a redução segmentar das velocidades de condução nos nervos motores. Inclusive, a dispersão temporal do nervo ulnar através do cotovelo é um sinal que aponta para maior probabilidade de neuropatia por etiologia hansênica (Jardim, 2021).

A dispersão temporal de CMAP foi mais comumente observada em RT1. Neurofisiologicamente, este achado reflete um processo subagudo associado a um quadro crônico de desmielinização segmentar, na topografia da lesão. É uma característica da hanseníase acometer os fascículos nervosos dessa forma assimétrica. O que ocorre é que os nervos, já cronicamente espessados pela hanseníase em seus túneis fisiológicos, são submetidos a episódios

agudos inflamatórios que restringem sua movimentação natural e levam à perda estrutura laminar da mielina e da integridade dos nódulos de Ranvier, com desmielinização seguido de remielinização. A consequência observada aos estudos de condução é a somatória de cancelamentos de fase das unidades motoras, com consequente dispersão temporal. Com o tempo, sem tratamento adequado, há evolução para graus variáveis de perda axonal (Jardim, 2021).

Nas RT2 não foi observada com frequência a presença de dispersão temporal, sendo mais prevalente o bloqueio de condução do CMAP. Esta característica sugere um mecanismo mais agudo e focal de lesão, semelhante a o que ocorre nas neuropatias compressivas mais agudas, como a “paralisia de sábado à noite”, nas retrações cirúrgicas ou nos danos causados por torniquete. O processo inflamatório agudo dos tecidos adjacentes e intraneural leva a, respectivamente, isquemia, edema e deslocamento da bainha de mielina para áreas de menor pressão, com sinal neurofisiológico observado de bloqueio de condução ou redução da velocidade de condução segmentar do CMAP (Garbino, 2010; Burns, 2005).

Os sinais de desmielinização segmentar já foram previamente descritos como sendo sugestivos de neuropatia inflamatória crônica em outros modelos clássicos, incluindo a Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PIDC) e a Neuropatia Hereditária com Suscetibilidade à Pressão (HNPP) (Van den Bergh et al, 2010). A dispersão temporal, o bloqueio de condução e a redução segmentar da velocidade do CMAP foram descritos como marcadores neurofisiológicos de eventos agudos inflamatórios, inferindo inclusive bom prognóstico e possibilidade de resposta terapêutica com empregada terapia imunomoduladora (Garbino et al, 2010; Lau et al, 2020; Tankisi et al, 2005).

Sendo assim, de uma forma geral, os padrões desmielinizantes são observados mais precocemente na neuropatia hansênica, especialmente associados com eventos agudos e subagudos de episódios reacionais. Já as alterações axonais instalam-se com a progressão da doença, como um evento crônico de depósito de tecido cicatricial ao longo dos nervos. A ENG mostra-se como ferramenta indispensável na avaliação clínica dos pacientes com hanseníase, por detectar a neuropatia hansênica, quantificá-la, monitorizar sua progressão e ocorrência de surtos reacionais e prognosticar os pacientes, tanto quanto ao risco de desenvolverem episódios reacionais quanto à resposta esperada ao tratamento anti-inflamatório.

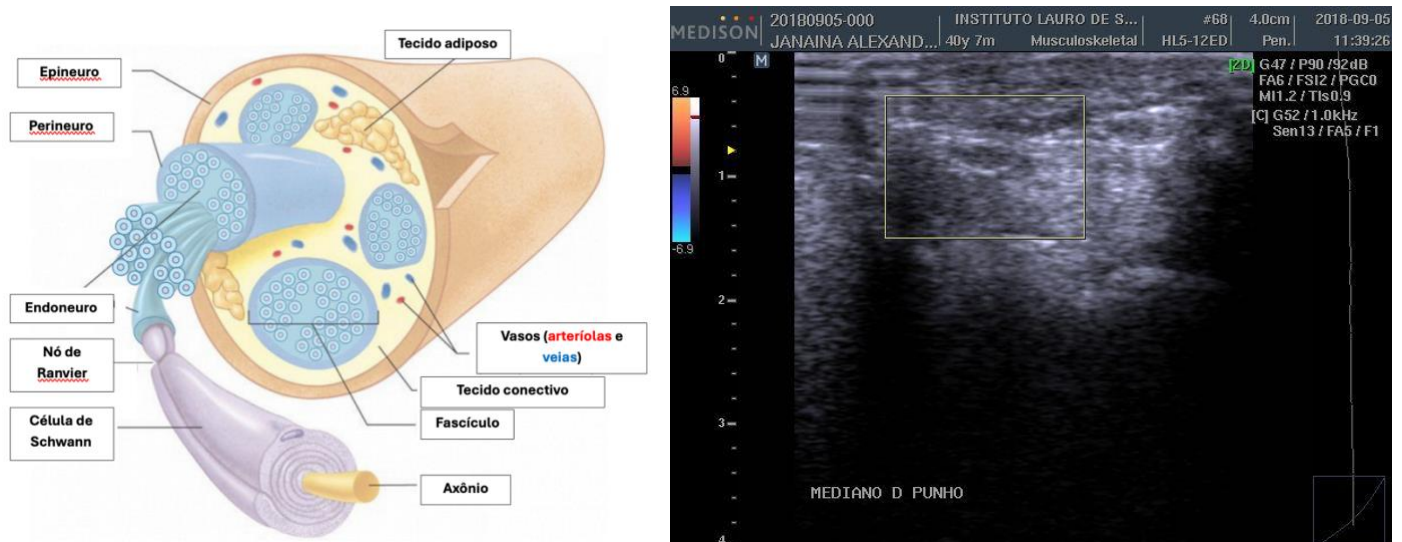
I.2 – Ultrassonografia de alta resolução com color doppler

As características ultrassonográficas dos nervos periféricos foram primeiramente descritas em 1988 (Fornage, 1988). Sua estrutura normal, quando avaliada com secção

transversal, aparenta um “favo de mel”, com áreas arredondados hipocóicas separadas por septos hiperecóticos. As áreas hipocóicas representam os fascículos nervosos e, os septos, o perineuro interfascicular (Imagem 6). Em estados normais, não é possível visualizar fluxo sanguíneo intra ou perineural ao exame ultrassonográfico.

Imagem 6

Padrão fascicular normal de um nervo periférico.



Legenda 6. À esquerda: figura esquemática da estrutura do nervo periférico. À direita: Imagem de ultrassonografia de um nervo periférico: ao centro do retângulo, é observado o nervo mediano direito no punho, em uma secção transversal. Observa-se o padrão em “favo de mel”, com áreas arredondadas pequenas hipocóicas (fascículos) e septos hiperecogênicos de permeio (perineuro), externamente circundado por um envoltório hiperecogênico (epineuro) (Fonte: arquivo pessoal).

A ultrassonografia de alta resolução com color doppler (US com CD) é uma tecnologia não-invasiva, de baixo custo e amplamente disponível em grande parte dos centros médicos do país. Já é utilizada há mais de uma década para avaliar a anatomia dos nervos e suas condições patológicas, principalmente nas etiologias compressivas, como a do nervo mediano através do túnel do carpo. Até então, pouca atenção era dada quanto ao seu potencial de uso na neuropatia hansênica, com estudos promissores sendo publicados principalmente nos últimos anos.

Estudos anteriores se propuseram a descrever achados ultrassonográficos da neuropatia hansênica, com especificidade de até 92,7% (Venugopal, 2021). Os seguintes achados foram relacionados à hanseníase: espessamento nervoso em túneis anatômicos compressivos (Bathala et al, 2017; Jain et al, 2009; Lugão et al, 2015; Martinoli et al, 2000); alterações da ecotextura nervosa diferenciando as formas polares da hanseníase (Bathala et al, 2012; Jain et al, 2009; Martinoli et al, 2000); aumento da área seccional do nervo, difuso ou localizado (Jain et al, 2009; Lugão et al, 2015) e aumento da vascularização perineural ou intraneural observada ao color doppler (Chaduvula et al, 2018; Jain et al, 2009; Martinoli et al, 2000).

Mais recentemente, estudos tem avaliado o emprego do US com CD no manejo clínico dos pacientes. Foi visto que o US com CD pode identificar espessamentos em nervos considerados normais à palpação em indivíduos em fase pré-clínica da hanseníase (Venugopal, 2021). Nos grupos de risco, composto por contactantes de pacientes diagnosticados, assintomáticos, mas com sorologia anti-PGL1 positiva e ausência de cicatriz vacinal à BCG (polo de baixa resistência), a observação de espessamento neural auxiliou na identificação de uma neuropatia hansênica subclínica, aumentando a sensibilidade diagnóstica (Voltan, 2021).

Além disso, o US com CD tem auxiliado na identificação de pacientes com surtos reacionais ou em casos de neuropatia silente. Os nervos periféricos são supridos por uma rica rede anastomótica de vasos sanguíneos no epineuro e endoneuro que, em condições fisiológicas, não é observada à ultrassonografia. Contudo, em condições patológicas, secundárias a uma inflamação local, o fluxo sanguíneo pode ser detectado ao color doppler como consequência de um aumento da vascularização local (Jain et al, 2009; Martinoli et al, 2000). O achado do fluxo ao CD tem sido interpretado como um sinal de atividade inflamatória e, conseqüentemente, um sinal de reação inflamatória aguda ou subaguda no nervo que ocorre durante os surtos reacionais (Chaduvula et al, 2018; Goedee et al, 2014; Lugão, 2015; Lugão, 2016). Foi descrito que o fluxo observado ao color doppler deixa de ser identificado após tratamento do processo inflamatório, reforçando-o como sinal de neurite e como potencial ferramenta no acompanhamento da resposta terapêutica (Lugão, 2016).

Até o momento, poucos estudos correlacionaram alterações neurofisiológicas com achados ultrassonográficos associados às reações inflamatórias no nervo na neuropatia hansênica (Elias Jr, 2009; Lugão, 2016).

II - Justificativa

O diagnóstico precoce das reações hansênicas impacta em melhora funcional e prevenção de sequelas. Como se trata de um diagnóstico predominantemente clínico, elas podem ser subdiagnosticadas e os pacientes podem deixar de receber o tratamento adequado. Até recentemente, dispunha-se exclusivamente do exame de ENG para auxílio diagnóstico. Contudo, na realidade brasileira, é um exame muitas vezes de difícil acesso e com poucos profissionais capacitados e que tenham experiência na identificação de características sugestivas de surtos reacionais. A ultrassonografia é um exame disponível na maioria dos centros médicos, demanda uma curva de aprendizado menor e é não-invasiva, podendo ser uma ferramenta mais acessível a médicos, não-neurofisiologistas, que atuam na área de hanseníase. Mas, até o momento, poucos estudos correlacionaram alterações neurofisiológicas com achados ultrassonográficos associados às reações inflamatórias no nervo para que o US com CD pudesse ser utilizado como ferramenta diagnóstica e de acompanhamento terapêutico das reações hansênicas. Sendo assim, o presente estudo é relevante por analisar a sensibilidade do US com CD no diagnóstico dessas neurites.

III- Hipóteses

Como já foi demonstrada a capacidade do US com CD em detectar fluxo sanguíneo em nervos com atividade inflamatória, acredita-se que possa ser uma ferramenta útil diagnóstica nas reações hansênicas. Como o fluxo sanguíneo aumentado é uma resposta inicial nas reações, pode ser um exame tão bom quanto a ENG para diagnóstico precoce dos episódios reacionais (RT1 e RT2).

IV – Objetivos

Gerais:

Comparar a sensibilidade do US com CD e da ENG em detectar as reações hansênicas em pacientes sem uso de corticosteroides.

Específicos:

- Avaliar a relevância do US com CD no diagnóstico de atividade inflamatória nervosa;
- Descrever alterações específicas neurofisiológicas e ultrassonográficas observadas nos pacientes com reações;
- Analisar preditores clínicos que indiquem o melhor método complementar diagnóstico.

V– Métodos

V.1 - Sujeitos

O projeto foi enviado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana do Instituto Lauro de Souza Lima e da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) (Anexo 1), CAAE: 84832824.0.0000.5411, e os participantes convidados a participar do estudo através do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2). Após, os dados resultantes foram coletados, retrospectivamente, de prontuários de pacientes adultos com hanseníase e critérios clínicos de reação inflamatória aguda (RT1 ou RT2), atendidos no ambulatório de Hansenologia do Instituto Lauro de Souza Lima/SP no período de junho a dezembro/2018. A reação hansênica foi definido por critérios clínicos, histopatológicos e avaliação por bacterioscopia e foram classificados de acordo com o método de Ridley-Jopling (Ridley and Jopling, 1962).

O diagnóstico clínico de neurite foi definido em casos de novos sintomas motores e/ou sensitivos em topografias de troncos nervosos, e/ou teste sensitivo (teste de monofilamentos de Semmes-Weinstein) alterado, confirmado por exame físico. Cada caso foi classificado como RT1 ou RT2. Foram classificados como em RT1 os pacientes BT, BB e BL com alguma das seguintes características: exacerbação das lesões dermatológicas prévias ou surgimento de novas lesões, com sinais flogísticos locais e mal-estar geral leve e sinais de inflamação dos nervos periféricos, com perda de função. Já a RT2 é classificada em pacientes com formas virchowianas que apresentavam sintomas gerais como febre, mialgia, artralgia, edema periférico, linfadenomegalia e sinais de neurite.

Os pacientes haviam sido submetidos, consecutivamente, de acordo com a proposta clínica de atendimento do ambulatório, à avaliação com ENG e, após, US com CD. Ambos os exames haviam sido feitos no mesmo dia e por dois examinadores cegos quanto ao resultado do exame não realizado por ele. Foi considerado como neurite, ou seja, comprometimento inflamatório agudo do nervo, quando observada desmielinização segmentar na ENG (dispersão temporal, bloqueio de condução ou redução segmentar moderada à pronunciada da VC) e/ou sinais de hiper vascularização ao US com CD.

Critérios de Inclusão:

Pacientes com mais de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de hanseníase, com sinais e sintomas sugestivos de estarem em um episódio reacional.

Critérios de Exclusão:

Pacientes com outras causas para neuropatia periférica (como diabetes, hipotireoidismo, HIV ou lesão nervosa secundária a trauma); os com impossibilidade para análise por ENG ou US com CD em todos os membros, ou uso atual de corticoesteroides.

V.2 - Eletroneurografia (ENG)

A ENG havia sido realizada de acordo com técnicas convencionais (Dumitru et al., 2002; Kimura, 2013; Preston & Shapiro, 2013) por dois neurofisiologistas experientes no exame de pacientes com hanseníase. Foi realizada em aparelho Nihon Kohden de 5 canais com sistema de Eletroneuromiografia, após aquecimento dos membros a 32 graus Celsius.

A condução sensitiva foi estudada por técnicas antidrômicas, com eletrodos de superfície posicionados proximalmente (G1) e distalmente (G2) dos dedos II (nervo mediano) e V (nervo ulnar) e o nervo sural foi avaliado por eletrodos posicionados atrás do maléolo lateral, com estimulação na porção pósterolateral da panturrilha. Foram utilizados estímulos supra máximos aplicados com catodo em posição distal.

A condução nervosa motora nos membros foi realizada analisando-se os potenciais de ação muscular composto (CMAPs) do mediano, ulnar, peroneio comum e tibial posterior captados com técnica pseudo-monopolar usando eletrodo no ventre muscular e estimulando o nervo com estimulador bipolar. Os músculos abductor do dedo mínimo, abductor curto do polegar, extensor curto dos dedos e abductor curto do hálux foram utilizados para testar os nervos ulnar, mediano, peroneio motor e tibial posterior, respectivamente. A estimulação foi realizada em dois pontos nos nervos medianos e tibiais posteriores e, em três, nos ulnares e peroneiros. Foram calculadas as latências distais, amplitudes e velocidades de condução de cada nervo usando técnicas padronizadas. A amplitude foi medida da linha de base ao pico negativo. Os nervos ulnar e peroneio comum incluem estudos através do cotovelo e cabeça da fíbula, respectivamente.

Foram utilizadas bases de tempo de 2 ou 5 ms/divisão, sensibilidades de 20 μ V/divisão (condução sensitiva), 1 ou 2 mV/divisão (condução motora) e filtros com banda passante de 20 a 3000 Hz. Todos os estímulos elétricos supra máximos foram pulsos quadrados de corrente contínua de 0,2 ms de duração (amperagem variável).

Os parâmetros neurofisiológicos utilizados para classificação de comprometimento mielínico e axonal foram: latência distal (em milissegundos, ms), velocidade de condução segmentar (em metros/segundos, m/s), duração e amplitude (em microvolts, μ V para SNAPs e milivolts, mV para CMAP). Os valores foram analisados utilizando-se critérios pré-estabelecidos em literatura (Preston e Shapiro, 2013). A presença de dispersão temporal patológica (definida como aumento de 30% ou mais na duração do pico negativo do CMAP entre os estímulos proximal e

distal) ou bloqueio de condução (definido como uma redução de 50% ou mais da amplitude do CMAP proximal com um aumento de 30% ou menos da duração do potencial)(van den Bergh et al, 2010; Olney, 1999) foi considerado positivo para um envolvimento mielínico agudo ou subagudo (Garbino et al, 2010; Tankisi et al, 2005; van den Bergh et al, 2010).

As alterações mielínicas foram consideradas moderadas ou pronunciadas quando a velocidade de condução (VC) nos membros superiores estava abaixo de 30m/s e, nos membros inferiores, abaixo de 20m/s. Alterações neurofisiológicas mínimas foram classificadas quando qualquer dos próximos foi encontrado: 1) redução da VC menor que 10 m/s comparado à velocidade normal; 2) redução menor que 50% na amplitude do CMAP e/ou SNAP comparado a valores de normalidade ou ao estudo do membro contralateral, quando este estava normal; 3) aumento da latência distal motora menor que 30%; ou 4) alterações incipientes da VC motora através do cotovelo ou da cabeça da fíbula, respectivamente nos nervos ulnar e peroneiro.

O comprometimento axonal foi classificado quando observada uma redução maior que 50% da amplitude do CMAP sem uma redução significativa em sua duração (menor que 30%). Foram categorizados 3 grupos de acordo com a redução da amplitude: 1) leve (redução entre 50% e 80% referente ao valor de normalidade); 2) moderada/pronunciada (redução maior que 90%) e 3) potencial motor não obtido.

Para o propósito em estudo, não foi considerada necessária a coleta de dados dos resultados da agulha, eletromiografia. O estudo com ENG aparenta ser suficiente para avaliar atividade na neuropatia hansênica, uma vez que o foco do estudo está nas lesões desmielinizantes do nervo (Garbino et al, 2016; Dos Santos et al, 2017).

V.3 - Avaliação ultrassonográfica

Os pacientes haviam sido submetidos à avaliação ultrassonográfica de seus nervos periféricos por radiologista experiente do serviço de radiologia do ILSL. Para tanto, foi empregado aparelho de Ultrassonografia com Color Doppler LA3-16AD, modelo HM70A, Samsung Medison, com banda de frequência de 3 a 16 MHz e transdutor lineal. As configurações do color doppler foram escolhidas para otimizar a identificação de fluxo sanguíneo nos vasos, com velocidade lenta. A frequência de repetição de pulso foi determinada em 1KHz e o ganho do doppler ajustado para o máximo nível para não produzir artefato. O filtro foi configurado em 50Hz. A presença de sinal de fluxo sanguíneo no plexo vascular perineural ou endoneural (intrafascicular) indicou hipervascularização do nervo.

Foram coletados dados da análise dos seguintes seguimentos: nervos medianos, no carpo e fossa antecubital; nervos ulnares, no antebraço, cotovelo e terço distal do braço; nervos

fibulares, na cabeça da fíbula, dois centímetros abaixo da cabeça da fíbula e segmento poplíteo; nervos tibiais, no tarso e proximal ao maléolo medial. Os nervos foram avaliados quanto à duas características: 1) com fluxo vascular presente (intraneural ou perineural) e 2) ausência de fluxo. O primeiro grupo foi considerado como sugestivo de atividade inflamatória.

V.4 - Análise dos resultados / Estatística

Os resultados obtidos da avaliação neurofisiológica e ultrassonográfica foram demonstrados para cada paciente. Foram obtidos dados descritivos, com análises absolutas, de valores extremos e percentuais. O teste Chi-Quadrado foi aplicado para verificar associações entre as variáveis, considerando um nível de significância menor que 5%. Foi realizada a análise de concordância diagnóstica entre ambos os métodos (ENG e US com CD) através do teste de Concordância de Kappa.

VI- Resultados

Foram coletados dados para análises provenientes de 35 pacientes. A idade mediana foi de 51 anos (mínimo de 37 e máximo de 82 anos). Destes, foram classificados, segundo a Classificação operacional sugerida pela OMS, em 3 (9%) paucibacilares e 32 (91%) multibacilares. Segundo a Classificação de Ridley-Jopling, foram: TT=3 (9%), BT=8 (22%), BB=5 (14%), BL=14 (40%) e LL=4 (14%) (Tabela 3). A média de tempo de doença nos paucibacilares e multibacilares foi de, respectivamente, 33 e 21 anos, e de 27 anos na amostra. 26 pacientes (74%) apresentavam RT1 e 9 (25%), RT2. Dos pacientes em RT1, três (11%) eram paucibacilares e 23 (88%), eram multibacilares. Dos pacientes em RT2, como previsto, todos era multibacilares. Dados resumidos na Tabela 3.

Tabela 3

Classificação da hanseníase dos pacientes incluídos no estudo e proporção de resposta reacional.

WHO	Classificação		Reação hansênica		
	N (%)	Ripley-Jopling	N (%)	RT1	RT2
PB	3 (9.3%)	TT	3 (9.3%)	3	0
		BT	8 (22.8%)	8	0
MB	32 (91.4%)	BB	5 (14,2%)	3	2
		BL	14 (40%)	9	5
		LL	5 (14,2%)	3	2
Total	35			26 (74,2%)	9 (25,7%)

Legenda 3. WHO: classificação operacional proposta pela Organização Mundial de Saúde; N: número de pacientes, com suas porcentagens em parênteses; RT1: reação do tipo 1; RT2: reação do tipo 2.

No total, foram coletadas análises de 257 nervos destes pacientes, incluindo o ulnar (n=68), fibular comum (n=67), mediano (n=60) e tibial (n=62). Alguns nervos não puderam ser avaliados durante os exames por limitações físicas, como amputações, feridas ou infecções locais. Do total dos nervos analisados, 94 (36%) demonstraram comprometimento predominantemente mielínico, 41 (15%) predominantemente axonal, 56 (21%) apenas alterações neurofisiológicas mínimas e 66 (25%), ENG normal. Sendo assim, 200 nervos (77%) apresentaram alguma alteração ao estudo neurofisiológico, encontrada em 59 (86%) dos ulnares, 49 (74%) dos medianos, 50 (74%) dos fibulares comuns e 42 (67%) dos tibiais. As alterações neurofisiológicas desmielinizantes (dispersão temporal, bloqueio de condução ou redução segmentar da velocidade de condução, leve ou do grupo moderado/pronunciado) foram observadas 37 (53%) dos ulnares, 27 (45%) dos medianos, 18 (26%) dos fibulares e 21 (33%) dos tibiais. O fluxo ao doppler foi observado em 69 nervos (26%), sendo em 30 (44%) dos ulnares, 8 (13%) dos medianos, 14 (20%) dos fibulares e 17 (27%) dos tibiais. Os achados de sinais desmielinizantes à ENG e ao US com CD foram muito

semelhantes entre os nervos avaliados, exceto no nervo mediano, que demonstrou maior sensibilidade à ENG (Tabela 4).

Os sinais sugestivos de neurite à ENG, como dispersão temporal e alteração mielínica moderada/pronunciada, como achado isolado ou concomitante no mesmo nervo, foram vistos em 51 nervos (19%). Nenhum nervo com bloqueio de condução foi identificado. As alterações axonais foram observadas em 41 nervos (15%), sendo que 18 (45%) deles não apresentavam potencial motor.

Tabela 4

Achados neurofisiológicos e ultrassonográficos dos nervos alterados.

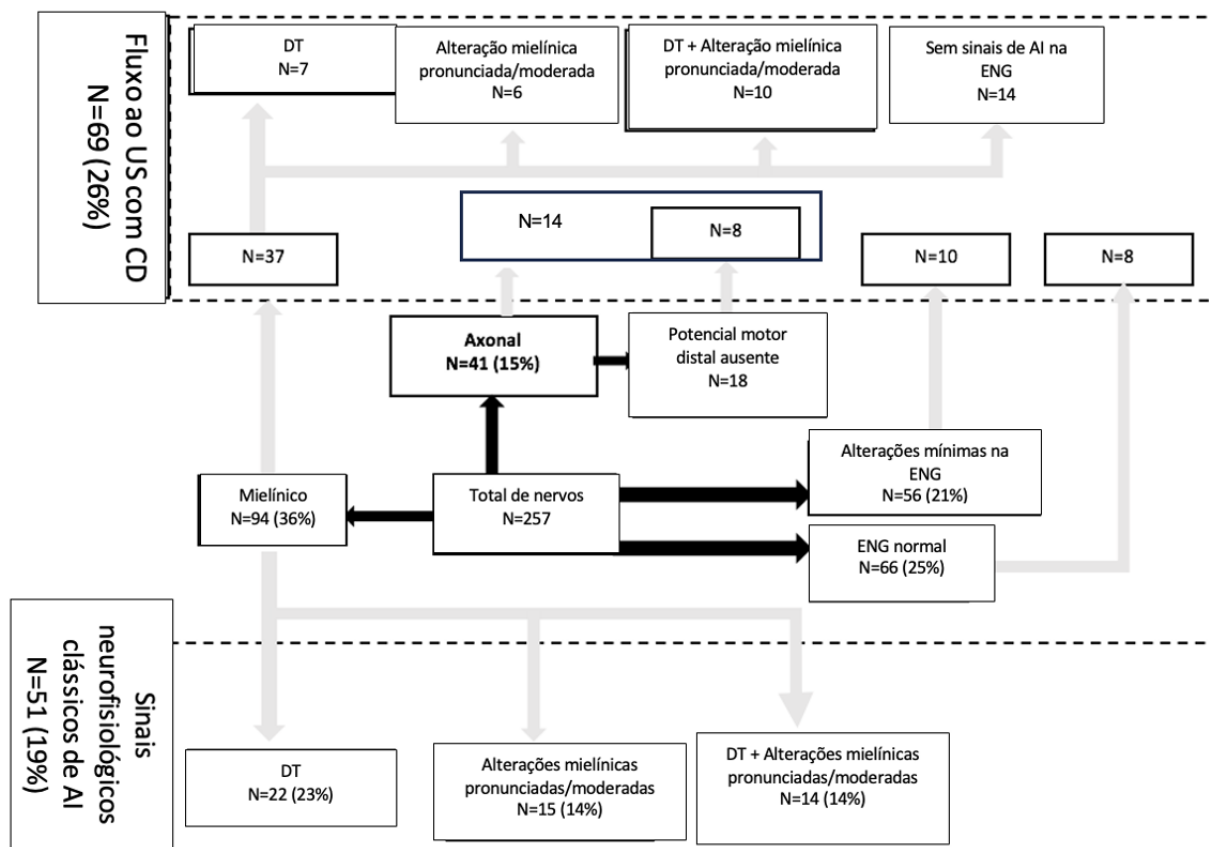
Nervos alterados	ENG alterada	ENG com alterações desmielinizantes	US com CD com fluxo presente	Total
Ulnar	59 (86%)	37 (53%)	30 (44%)	68
Mediano	49 (81%)	27 (45%)	8 (13%)	60
Fibular	50 (74%)	18 (26%)	14 (20%)	67
Tibial	42 (67%)	21 (33%)	17 (27%)	62
N (%)	200 (77%)	103 (40%)	69 (26%)	257

Legenda 4. US com CD: Ultrassonografia de alta resolução com color doppler; ENG: eletroneurografia; N (%): número total com porcentagem em relação à amostra entre parênteses.

A presença de fluxo ao color doppler foi observada em 69 nervos (26%); destes, 53% foram em nervos que apresentaram comprometimento mielínico na ENG (n=37), predominando nos nervos com critérios neurofisiológicos para atividade inflamatória aguda (n=23); em 20%, em nervos com alterações axonais (n=14), sendo que em oito deles, foi no grupo dos 18 nervos com ausência de potencial motor distal. Os resultados foram resumidos na Imagem 7.

Imagem 7

Sinais clássicos neurofisiológicos e presença de fluxo ao US com CD que são sugestivos de atividade inflamatória (neurite).

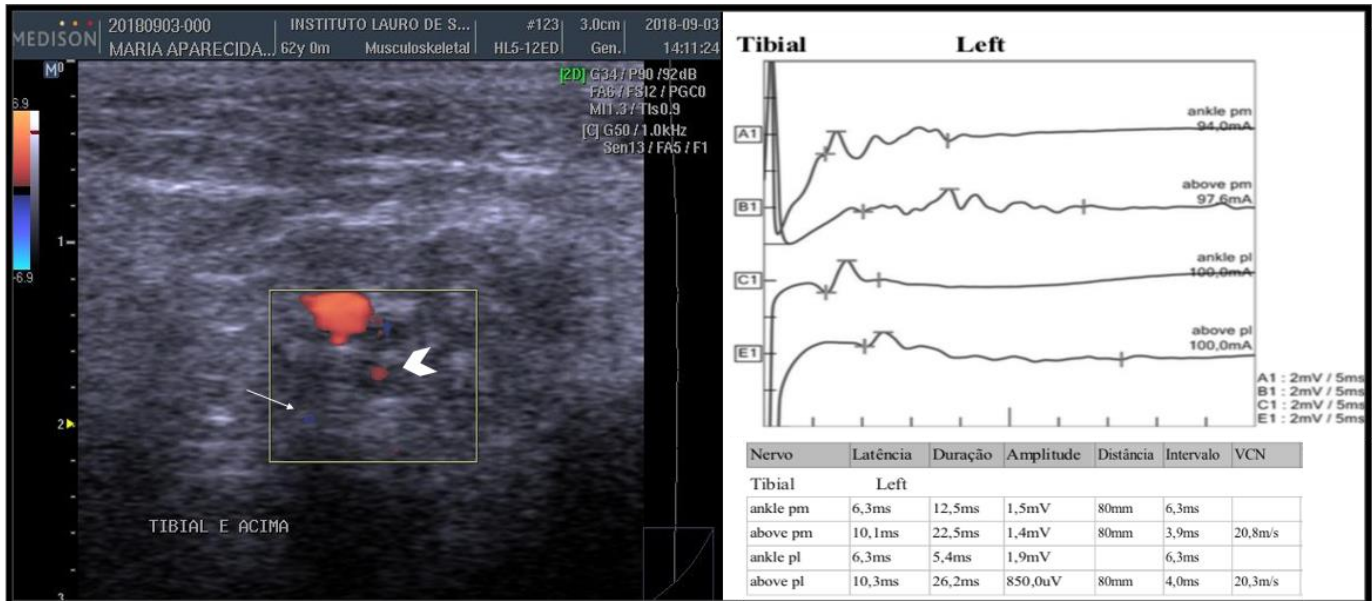


Legenda 7. US com CD: Ultrassonografia de alta resolução com color doppler; AI: atividade inflamatória; ENG: eletroneurografia; DT: Dispersão temporal.

Na Imagem 8 é demonstrado um exemplo de sinal clássico de desmielinização segmentar e atividade inflamatória na ENG e no US com CD. A associação entre comprometimento mielínico na ENG e a presença de fluxo ao US com CD foi estatisticamente significativa ($p=0,01$). Contudo, nos nervos que não apresentaram alterações típicas de atividade inflamatória na ENG, como comprometimento mielínico leve, axonal leve ou alterações neurofisiológicas mínimas e nos nervos com ENG normal, também foi encontrado fluxo ao CD ($n=46$). Fluxo sanguíneo foi observado em 14 (34%) dos 41 nervos com comprometimento axonal, sendo que em oito deles (19%) ocorreu em nervos com ausência de potencial motor à ENG ($p=0,025$). Nenhuma correlação estatística foi encontrada analisando-se outros comprometimentos na ENG (como o comprometimento axonal leve, moderado e pronunciado ou em alterações mistas leves) associados aos achados de fluxo ao US com CD.

Imagem 8

Exemplo de alteração neurofisiológica e ultrassonográfica de sinais de AI (paciente número 17).



Legenda 8. À esquerda: Nervo tibial, em aquisição transversal, com fluxo central (seta) e periférico (cabeça de seta). À direita: estudo neurofisiológico do mesmo nervo, demonstrando dispersão temporal através do tarso.

As características clínicas, neurofisiológicas e ultrassonográficas dos pacientes foram resumidas na Tabela 5 e 6. Considerando os 35 pacientes, 68% (n=24) apresentaram sinais neurofisiológicos sugestivos de atividade inflamatória, enquanto no US com CD o fluxo sanguíneo foi observado em 74% (n=26). Dos pacientes com ENG sugestiva de AI, 17/24 (70%) apresentavam RT1 e 7/24 (29%), RT2. Do grupo dos pacientes com fluxo ao CD, 18/26 (69%) apresentavam RT1 e 30% (RT2). Seis (17%) indivíduos apresentaram os sinais sugestivos apenas na ENG e, oito (22%), exclusivamente ao US com CD. Em três indivíduos os exames de ENG e US com CD estavam ambos normais: dois destes pacientes apresentaram apenas alterações neurofisiológicas mínimas e apenas um apresentou ENG normal. A proporção de concordância através da análise de Concordância de Kappa entre ambos os métodos foi de 0,94, demonstrando que não há diferença significativa entre eles.

Tabela 5

Distribuição dos achados neurofisiológicos e ultrassonográficos sugestivos de atividade inflamatória na amostra de pacientes.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	N		
ENG																																					24	
US com CD																																						26
ENG + US com CD																																						18
Apenas ENG																																					6	
Apenas US com CD																																					8	
Sem diagnóstico por exame																																					3	
Algum exame positivo																																					32	

Legenda 5. US com CD: Ultrassonografia de alta resolução com Color Doppler; ENG: eletroneurografia; N: número total de pacientes.

Tabela 6

Achados neurofisiológicos e ultrassonográficos dos pacientes avaliados.

Paciente	RT	Tempo de início da doença (meses)	RJ	Lado	Nervo			
					Mediano	Ulnar	Fibular	Tibial
1	1	84	TT	D	-	N	-	-
2 ¹	1	36	BB	D	Min	Min	M (TD)	M (TD)
				E	Min	Min	M (TD)	M (TD)
3 ^{1,2}	1	60	BL	D	-	⊕ M (TD)	M (PM)	M (PM)
				E	-	⊕ M (TD)	A (⊗)	A (⊗)
4 ²	1	171	LL	D	⊕ N	M	N	N
				E	N	M	N	N
5 ¹	1	84	BL	D	-	M (TD)	-	-
				E	-	-	M (TD)	-
6 ^{1,2}	1	60	BL	D	-	M (TD; PM)	⊕ A (TD)	-
				E	-	M (TD)	⊕ M	-
7 ²	2	2	BL	D	Min	M	N	M
				E	Min	M	N	N
8 ^{1,2}	1	144	LL	D	-	⊕ Min	N	-
				E	-	⊕ M (TD; PM)	N	-
9 ^{1,2}	2	60	LL	D	⊕ Min	M (PM)	Min	⊕ M (PM)
				E	N	⊕ M (PM)	M	A (TD)
10 ^{1,2}	2	24	BL	D	M	⊕ M	M (TD)	M (TD)
				E	M	⊕ Min	N	Min
11 ^{1,2}	1	132	BL	D	M (PM)	⊕ M (PM)	N	A
				E	Min	⊕ M (PM)	N	⊕ M (PM)
12 ¹	1	120	BT	D	Min	N	A	N
				E	Min	M (PM)	N	N
13	1	120	BL	D	Min	Min	Min	N
				E	Min	Min	Min	N
14 ²	1	72	LL	D	Min	Min	Min	N

15 ²	1	24	TT	E	Min	Min	A	\oplus N
				D	M	N	N	N
16 ²	1	36	BT	E	M	\oplus Min	\oplus N	N
				D	N	\oplus M	N	N
17 ^{1,2}	2	36	BL	E	N	\oplus M	N	N
				D	M	\oplus N	\oplus A	M (TD)
18 ¹	1	12	BT	E	M	\oplus N	Min	\oplus M (TD; PM)
				D	Min	M (PM)	Min	N
19 ^{1,2}	2	24	BT	E	N	M (PM)	Min	N
				D	N	N	\oplus M (TD)	Min
20 ^{1,2}	1	72	BB	E	N	Min	N	N
				D	A (TD)	M (TD; PM)	M	\oplus A (\otimes) (TD)
21 ¹	1	82	BL	E	\oplus Min	\oplus M (TD; PM)	\oplus A	M (TD)
				D	Min	Min	M (TD)	M (TD)
22 ^{1,2}	1	324	BL	E	Min	A	A (\otimes)	M
				D	Min	\oplus M (TD; PM)	A (\otimes)	\oplus A (\otimes)
23 ²	1	2	BL	E	Min	Min	A (\otimes)	\oplus A
				D	M	N	Min	N
24 ^{1,2}	2	120	BL	E	Min	\oplus Min	\oplus N	N
				D	\oplus M	\oplus M (TD; PM)	\oplus M	\oplus M (TD)
25 ²	1	12	BT	E	Min	\oplus M (TD)	\oplus A (\otimes)	A (TD)
				D	M	Min	N	N
26 ^{1,2}	1	72	BL	E	\oplus Min	Min	A	N
				D	N	\oplus M (TD; PM)	A	\oplus M (TD; PM)
27 ^{1,2}	1	120	BT	E	N	\oplus M	\oplus A (\otimes)	\oplus A (\otimes)
				D	\oplus M (TD; PM)	A (TD)	A (\otimes)	A (\otimes)
28 ^{1,2}	2	72	BB	E	M (PM)	A (TD)	A (\otimes)	A (\otimes)
				D	\oplus M	\oplus A (\otimes)	\oplus A (\otimes)	M
29 ^{1,2}	1	144	LL	E	M (PM)	\oplus Min	\oplus A (\otimes)	\oplus A
				D	M	Min	Min	\oplus N
30 ^{1,2}	1	24	BT	E	M	\oplus M	A (\otimes)	\oplus M (TD)
				D	M (PM)	\oplus M	N	A
31 ^{1,2}	1	24	BL	E	M	\oplus Min	N	A
				D	Min	\oplus M	M (TD)	\oplus A
32	1	36	BT	E	Min	Min	\oplus M (TD)	\oplus Min
				D	M	N	Min	N
33 ²	1	5	BB	E	M	N	N	N
				D	\oplus M	\oplus N	N	N

34 ^{1,2}	2	12	BL	E	M	⊕ M	N	Min
				D	M	M	⊕ M (TD; PM)	⊕ M (PM)
35 ¹	1	36	BB	E	M	⊕ M	M (TD; PM)	⊕ M (TD; PM)
				D	M	M (TD)	A (TD)	A
				E	M	M	A (TD)	A

Legenda 6. RT: tipo reacional, tipo 1 ou tipo 2. RJ: Classificação de Ripley-Jopling (TT: tuberculóide, BT: borderline tuberculóide, BB: borderline, BL: borderline lepromatoso, LL: lepromatoso). D: direito, E: esquerdo, N: normal, M: alterações mielínicas, A: alterações axonais, Min: alterações mínimas, ⊕: presença de fluxo ao color Doppler, DT: dispersão temporal, MP: alterações mielínicas moderadas/pronunciadas, ⊖: potencial motor distal não obtido, (-): nervo não avaliado.

¹ Pacientes com sinais neurofisiológicos de atividade inflamatória;

² Pacientes com sinais ultrassonográficos de atividade inflamatória.

Nove (25%) dos pacientes (pacientes 3, 20, 21, 22, 24, 26, 27, 28 e 29) apresentaram resposta motora ausente em ao menos um dos nervos avaliados. Oito (88%) destes tinham tanto a ENG quanto o US com CD sugestivo de atividade inflamatória em um dos outros nervos estudados e apenas um (2%) deles tinha apenas a ENG alterada. Todos eram multibacilares: dois eram BB, seis, BL e 1 LL. Sete pacientes apresentavam RT1 e, dois, RT2. O nervo fibular não apresentou resposta motora, em ao menos um dos lados, em 8 (88%) pacientes; seguido do nervo tibial em 5 (55%), e apenas 1 (11%) paciente não apresentou resposta motora na análise do nervo ulnar. O nervo mediano teve potencial motor captado em todos os pacientes analisados. Os dados deste subgrupo foram sumarizados na Tabela 7.

Tabela 7

Achados neurofisiológicos e ultrassonográficos dos pacientes que apresentavam ao menos um nervo com potencial motor distal não obtido.

Paciente	RT	RJ	Lado	Nervo				Total
				Mediano	Ulnar	Fibular	Tibial	
3 ^{1,2}	1	BL	D		⊕ M (TD)	M (PM)	M (PM)	2
			E		⊕ M (TD)	(⊖)	(⊖)	
20 ^{1,2}	1	BB	D	(TD)	M (TD; PM)	M	⊕ (TD)	1
			E	⊕	⊕ M (TD; PM)	⊕	M (TD)	
21 ¹	1	BL	D			M (TD)	M (TD)	1
			E			(⊖)	M	
22 ^{1,2}	1	BL	D		⊕ M (TD; PM)	(⊖)	⊕ (⊖)	3
			E			A (⊖)	⊕	
24 ^{1,2}	2	BL	D	⊕ M	⊕ M (TD; PM)	⊕ M	⊕ M (TD)	1
			E		⊕ M (TD)	⊕ (⊖)	(TD)	
26 ^{1,2}	1	BL	D		⊕ M (TD; PM)		⊕ M (TD; PM)	2
			E		⊕ M	⊕ (⊖)	⊕ (⊖)	
27 ^{1,2}	1	BT	D	⊕ M (TD; PM)	(TD)	(⊖)	(⊖)	4
			E	M (TD; PM)	(TD)	(⊖)	(⊖)	
28 ^{1,2}	2	BB	D	⊕ M	⊕ (⊖)	⊕ (⊖)	M	3
			E	M (PM)	⊕	⊕ (⊖)	⊕	
29 ^{1,2}	1	LL	D	M			⊕	1
			E	M	⊕ M	(⊖)	⊕ M (TD)	
N=9	N=7 RT1 (77%)	2 BB 6 BL						
	N=2 RT2 (28%)	1 LL						
N (%)				0	1 (5%)	11 (61%)	6 (33%)	18 (100%)

Legenda 7. RT: resposta reacional, tipo 1 e 2, RJ: Classificação de Ridley-Jopling (BB: borderline, BL: borderline lepromatoso, LL: lepromatoso). D: direito, E: esquerdo. Alterações neurofisiológicas (M: alterações mielínicas, DT: dispersão temporal, MP: alterações mielínicas moderadas/pronunciadas, ⊖: potencial motor distal não obtido) e alterações ultrassonográficas (⊕: presença de fluxo ao color Doppler). (-): nervo não avaliado. N: número de pacientes, com porcentagens em relação ao total da amostra entre parênteses.

¹ Pacientes com sinais neurofisiológicos de atividade inflamatória;

² Pacientes com sinais ultrassonográficos de atividade inflamatória.

Ambas as ferramentas diagnósticas foram sugestivas para neurite concomitantemente no mesmo paciente em 18 (51%) deles. Considerando um ou outro instrumento para o diagnóstico de atividade inflamatória, a taxa de positividade foi 91% (n=32). Entre os oito pacientes com diagnóstico confirmado apenas pelo US com CD, todos apresentaram alguma alteração neurofisiológica mínima, mas sem critérios pela ENG de neurite. Destes, sete estavam em RT1 e, apenas um, em RT2. Quando avaliados todos os nervos de cada paciente, apenas um deles (2%) não apresentou alguma alteração aos exames complementares (ENG e US com CD).

VII- Discussão

A mediana de idade dos pacientes foi de 52 anos, com tempo médio de doença de 27 anos. A cronicidade dos pacientes pode ser justificada pela característica da infecção de permanecer por longos períodos em incubação até início da sintomatologia e, também, por diagnósticos tardios, uma triste realidade encontrada no país e no mundo. Além disso, são pacientes que se mantêm em seguimento por muito anos, em geral por recidivas de reações hansênicas, que ocorrem em decorrência de reinfecção ou tratamento inadequado, ou por característica imune inerente aos pacientes multibacilares. Nestes, a presença de antígenos do bacilo no organismo, mesmo que mortos, pode ativar surtos reacionais em situações de aumento de resposta imune celular.

A proporção de pacientes multibacilares, 91%, foi ligeiramente acima da média do Estado de São Paulo (78%). Este dado pode refletir um aspecto demográfico dos pacientes atendidos em um centro de referência em hanseníase, que é concentrar pacientes com perfis mais crônicos e resistentes ao tratamento poliquimioterápico. Além disso, foram selecionados pacientes apenas em reações hansênicas, o que gera um viés de seleção, pois englobam os com espectros mais instáveis da doença, justamente os multibacilares.

Dos pacientes, 74% apresentavam RT1 e 25%, RT2. A maior prevalência do primeiro tipo de reação reflete o perfil de resposta imune da amostra, que concentra 85% (TT, BT, BB e BL) dos pacientes com suscetibilidade a apresentar episódios de resposta imune celular.

Os padrões neurofisiológicos da RT1 e RT2 foram já previamente descritos, sendo sugestivos de atividade inflamatória aguda a observação de redução focal da velocidade de condução, dispersão temporal e bloqueio de condução, à avaliação do CMAP (Garbino et al, 2010). Sendo assim, no presente estudo, esses mesmos critérios neurofisiológicos foram utilizados para a identificação de neurites. Em concordância, O US com CD também demonstrou, em literatura pregressa, sua capacidade diagnóstica frente a esses episódios reacionais quando considerada a presença de fluxo ao doppler (Lugão, 2016).

Todos os pacientes do estudo apresentavam quadro clínico sugestivo de atividade reacional hansênica. Assim, esperava-se que a ENG e/ou US com CD demonstrasse sinais de neurite em ao menos um dos nervos avaliados do paciente, como confirmação da hipótese clínica. Sob esta perspectiva, o estudo de ENG foi capaz de detectar a presença de neurite em 68 % (24 de 35) dos pacientes analisados, enquanto o US com CD diagnosticou 74% (26 de 35) destes. Quando ambos os instrumentos foram utilizados combinados, a capacidade de detecção atingiu 91% dos pacientes. Tais resultados reforçam que estes instrumentos diagnósticos são reais sinalizadores de atividade inflamatória neural, podendo ser utilizados como auxiliares no

diagnóstico clínico, mas com sensibilidades baixas quando utilizados isoladamente. Nossos dados reforçaram dados já descritos na literatura sobre o papel do fluxo ao doppler e desmielinizações segmentares como sinalizadores de AI.

Observamos que os nervos que apresentavam comprometimento miélinico estavam estatisticamente mais associados com o achado de fluxo ao doppler ($p = 0,01$). Dos 69 nervos que apresentaram fluxo ao doppler, 37 (53%) apresentavam alterações miélinicas e, destes, 23 com alterações neurofisiológicas sugestivas de AI. Deste achado, conforme já observado previamente, podemos inferir que o fluxo ao doppler é uma característica de imagem que tem correspondência com o achado neurofisiológico de desmielinização segmentar e AI.

Outro achado de interesse deste estudo foi a observação de que nervos com ausência de captação do potencial motor distal à ENG apresentaram significativamente mais o achado de fluxo ao doppler ($p = 0,025$). Dos 18 nervos avaliados com ausência de potencial, oito tinham fluxo positivo ao doppler (44%), compostos em sua maioria por nervos fibulares. Todos os nove pacientes deste grupo eram multibacilares, sendo sete (77%) deles no polo virchowiano. Sete apresentaram RT1, todos no espectro virchowiano (BL e LL), e dois, RT2 (um BL e um BB). Tradicionalmente, a observação de ausência de potencial de um CMAP leva à classificação neurofisiológica de uma lesão axonal grave. Nestes casos, espera-se que o nervo já apresente sinais de danos crônicos, sendo, à ENG, degeneração axonal e redução/ausência de CMAP e, ao exame ultrassonográfico, redução da espessura do nervo e alterações fasciculares sugestivas de fibrose (hiperecogenicidade com área seccional diminuída) (Lugão, 2016). Contudo, termos observado fluxo ao doppler nesses nervos com ausência de potencial sugere um evento inflamatório agudo, que pode estar ou não associado com alterações sequelares prévias. Infelizmente, a análise da ecotextura ao US com CD não foi realizada na amostra estudada, sendo um limitante para inferir sobre aspectos ultrassonográficos que sugerissem degeneração axonal concomitante. Como são pacientes no polo virchowiano, predominantemente em RT1, concluímos que a ausência de potencial motor captado distalmente possa representar um sinal inflamatório agudo, de bloqueio de condução distal, e não uma perda axonal pronunciada/completa. Analisando os demais nervos destes nove pacientes, conforme representado na Tabela 8, observamos que outros nervos apresentavam sinais clássicos neurofisiológicos de atividade inflamatória, como a dispersão temporal e desmielinizações focais. Os pacientes com espectro virchowiano tendem a ter nervos com espessuras maiores que os tuberculóides. Quando sofrem um episódio inflamatório agudo, principalmente de RT1, ocorre aumento de pressão intraneural e extraneural pelos tecidos adjacentes inflamados, com redução da perfusão sanguínea perineural e intraneural (isquemia), edema, deslocamento da bainha de mielina para áreas de menor pressão e, conseqüentemente, comprometimento da sinapse através da bainha de mielina, visualizado como um bloqueio de

condução (Garbino, 2010; Burns, 2005). Na amostra total dos nervos com potenciais ausentes, a ausência do potencial foi observada principalmente nos nervos fibulares comuns (66%), seguido de tibiais (10%) e ulnares (5%), respectivamente (Tabela 7). Estudos prévios já demonstraram que os nervos peroneiros são os que evoluem com maior espessura ao longo da doença e do tratamento poliquimioterápico (Lugão, 2016). Como o perineuro é um envoltório que não admite distensibilidade significativa do volume nervoso, e esses nervos em geral já estão distendidos pelo espessamento prévio, o edema da reação pode cursar com disfunção da condução nervosa não apenas segmentar, como observado nos túneis compressíveis fisiológicos, mas ao longo de todo trajeto do nervo, o que pode justificar a presença de um bloqueio de condução distal nestes casos. Sendo assim, a ausência de potencial motor distal, associado com a presença de fluxo ao doppler, provavelmente sugere um evento agudo, miélinico, e não um quadro sequelar avançado, axonal. Acreditamos que o emprego do US com CD pode auxiliar na diferenciação de casos em que há uma lesão axonal completa daqueles com atividade inflamatória atual, auxiliando na decisão terapêutica. Para tal, falhamos no atual estudo, por não incluir análise de ecotextura e área seccional dos nervos. Esta análise seria de valia, principalmente neste subgrupo de pacientes.

A presença de fluxo ao doppler é um marcador de atividade inflamatória neural, e o atual estudo reforçou esse achado. A sensibilidade observada do US com CD, 74%, foi semelhante à referida em literatura (Barkat, 2024). Dos pacientes com fluxo ao doppler, 69% apresentavam RT1 e 30%, RT2. Esse dado foi concordante com estudos anteriores que demonstraram uma maior hipervascularização ultrassonográfica nos pacientes em RT1 (Lugão, 2016). Encontramos a mesma proporção dos tipos de surto reacional entre os pacientes com sinais sugestivos de AI pela ENG, 70% e 29%, respectivamente, para RT1 e RT2. Estes dados também condizem com estudos anteriores, onde o dano desmielinizante segmentar foi principalmente observado nas RT1, como reflexo dos eventos agudos inflamatórios intraneurais mediados principalmente por células T CD4+ e citocinas pró-inflamatórias. A desmielinização focal reflete um evento agudo/subagudo de disfunção das células de Schwann pela AI; a dispersão temporal, um aspecto subagudo da doença, com vários episódios de desmielinização e re-mielinização se sobrepondo e, o bloqueio de condução, um evento agudo, intenso, de disfunção da mielina, principalmente observados nas RT2 (Garbino, 2010). Obviamente, as três características neurofisiológicas podem ser observadas ao longo dos anos, no mesmo paciente, em nervos diferentes ou ao longo do mesmo nervo, demonstrando que a neuropatia hansênica é uma doença crônica, com surtos inflamatórios (neurite) sobrepostos.

Entre os pacientes em que a ENG não identificou as reações, o US com CD foi capaz de acrescentar o diagnóstico em 22% (n=8) dos casos. Nestes casos, todos os pacientes apresentaram apenas alterações neurofisiológicas mínimas, sem critérios neurofisiológicos que

identificassem sinais de neurite. Destes pacientes, sete apresentavam RT1 e, apenas um, RT2. O fluxo ao CD já se mostrou como um marcador precoce nas reações, manifestando-se antes dos sinais clínicos e, em alguns casos, antes de alterações neurofisiológicas (Lugão, 2016; Jain, 2009; Martinoli, 2000; Elias Jr, 2009). Nestes pacientes com ENG normal ou pouco alterada, o fluxo foi observado predominantemente nos pacientes com RT1. Como já descrito previamente, este achado pode estar relacionado às fases iniciais da reação do tipo 1, quando há um comprometimento predominantemente imune celular direcionado às células de Schwann, com um aumento da vascularização secundária à atividade inflamatória (daí o fluxo ao CD) que precede o episódio de desmielinização segmentar (achado típico na ENG). As alterações neurofisiológicas levam, em média, 20 dias para poderem ser observadas após um dano neuronal (Kimura, 2013). O US com CD pode ser uma ferramenta de identificação mais precoce da AI por permitir uma análise mais dinâmica do processo inflamatório, detectando as fases iniciais, hemodinâmicas, do surto reacional. Contudo, o US apresenta a restrição de não ser capaz de quantificar o dano neurológico. Já é sabido que nervos que se apresentam estruturalmente alterados, com espessamento, alteração da ecotextura ou fluxo ao doppler, podem ter função normal, sendo inclusive uma característica clínica sugestiva da neuropatia hansênica (Lugão, 2016; Voltan, 2021). Os achados deste estudo e pregressos sugerem que o emprego do US com CD em pacientes assintomáticos ou com ENG normal ou com alterações discretas pode auxiliar no diagnóstico da doença, de surtos reacionais ou neurites silenciosas, ao se utilizar a presença de fluxo ao CD como critério de AI. Acreditamos que o emprego do US com CD como ferramenta rotineira de avaliação de pacientes com hanseníase pode ter um impacto de melhora prognóstica funcional, por englobar pacientes em fases iniciais de doença e surto reacional. Tal hipótese precisa ser melhor avaliada em estudos prospectivos futuros.

Outro achado do estudo merece consideração. Apesar de termos encontrado uma correlação estatística positiva em ser observado fluxo ao doppler em nervos com alterações desmielinizantes (53%, $p=0.01$), a concordância dos achados no mesmo nervo foi baixa. Ou seja, nem sempre, ou não frequentemente, o fluxo ao doppler foi encontrado no nervo com características desmielinizantes típicas de AI. Mas quando avaliamos o paciente como um todo, considerando a análise neurofisiológica e ultrassonográfica completa de todos os principais nervos, encontramos sinais de AI em 91% deles. Isso se deve porque a neuropatia hansênica é uma doença dinâmica, temporalmente longitudinal. Há nervos que estão em fase de recuperação e outros, pelo surto reacional, com francos sinais de atividade inflamatória. Então, é esperado que alguns nervos estarão em fase muito inicial do processo inflamatório, apenas com fluxo ao doppler positivo, sem alterações neurofisiológicas significativas ou, já com processo inflamatório bem estabelecido, com sinais típicos de AI pela ENG e à US com CD; enquanto outros, em fase de

recuperação, demonstrando dispersão temporal variável ou redução de velocidade de condução focal, sem fluxo ao doppler. E, no outro extremo, estarão aqueles em estágios avançados da doença, muitas vezes sequelares, que irão apresentar alterações neurofisiológicas axonais, com potenciais motores muitas vezes não captados e sem fluxo ao doppler. Por isso, a ocorrência no mesmo nervo de sinais típicos de AI à ENG e US pode não ser concordante em todos os casos, mas, ainda assim, a observação de um desses sinais em algum dos nervos analisados pode sugerir que o paciente está em evento reacional agudo.

Sendo assim, concluímos que o US com CD pode detectar AI nas reações hansênicas, similarmente ao estudo neurofisiológico. Quando utilizado em conjunto à ENG, tem potencial de acrescentar diagnósticos que passariam subdiagnosticados. Isoladamente e sem avaliação clínica, são ferramentas com baixa sensibilidade, ainda que aumentem a especificidade diagnóstica. Mas em conjunto, são capazes de identificar 91% dos pacientes em reação. Esses dados corroboram a importância de os estudos neurofisiológicos e ultrassonográficos estarem disponíveis para a condução clínica dos pacientes com hanseníase. Ambas as ferramentas apresentam limitações. A a ENG é exame que demanda curva de aprendizado longa, não tão acessível fora dos principais polos médicos, pode não identificar nervos clinicamente afetados ou, estar alterada pouco mais tardiamente que o US com CD. Contudo, é o único exame que longitudinalmente monitoriza e quantifica a evolução da neuropatia; tem concordância com gravidade e riscos de sequela ao avaliar um nervo doente e pode demonstrar funcionalmente a progressão de melhora, ou não, do tratamento. O inconveniente de ser um exame invasivo não é um limitante significativo na análise da neuropatia hansênica, visto que, na maioria dos casos, a avaliação com agulha é dispensável. Já o US com CD apresenta o limitante de ser um exame qualitativo; nem toda alteração observada no nervo terá correlação com perda de função neurológica e demanda curva de aprendizagem operador-dependente. Em geral, é mais facilmente disponível nos centros médicos, indolor, apresenta boa correlação da visualização do fluxo ao doppler com a resposta ao tratamento e pode demonstrar possíveis topografias que demandem tratamento cirúrgico, como na presença de abscessos e topografias que com necessidade de descompressão nervosa para melhora funcional.

Como previamente descrito, o estudo apresentou limitações por não ter contabilizado na análise dos dados características ultrassonográficas da ecotextura nervosa e sua área seccional. Esses dados poderiam auxiliar na melhor compreensão da evolução da neuropatia hansênica, diferenciação de estado reacional com o sequelar e somar à avaliação do prognóstico terapêutico. Outro fator limitante foi que a amostra foi selecionada de um centro de referência em tratamento para hanseníase, com maior proporção de pacientes multibacilares, tempo de doença e número de surtos reacionais acumulados. Esses pacientes apresentam reações com maior frequência, com

respostas inflamatórias mais significativas e sistêmicas, o que pode ter aumentado a sensibilidade dos exames em questão e seus achados positivos.

VIII- Conclusão

O US com CD apresentou concordância diagnóstica similar à ENG, com sensibilidade respectivamente de 74% e 68% para os métodos analisados.

A despeito da capacidade do US com CD em detectar neurite, ele é particularmente útil em duas situações neurofisiológicas, nos extremos de achados da ENG: nos casos em que os nervos apresentam alterações neurofisiológicas mínimas e naqueles em que não é obtida resposta motora distal. Na primeira situação, o US com CD adiciona diagnóstico em situação de reação hansênica inicial. Já na segunda, é capaz de diferenciar um quadro de sequela neurológica antiga, já pronunciada, de um processo de atividade inflamatória atual em progressão. Adicionando-se a análise ultrassonográfica nestes casos específicos, os quadros de neurite foram identificados em uma proporção maior do total de pacientes.

Se ambos os instrumentos forem realizados sistematicamente, a detecção de pacientes com neurite pode atingir 91% deles.

IX- Perspectivas futuras

Os resultados do atual estudo foram publicados em artigo científico (anexo 3). Prevê-se, como próximo passo, realizar uma análise de subgrupo dos pacientes analisados. A hipótese é que os pacientes com menor tempo de diagnóstico de hanseníase seriam mais bem diagnosticados, para reação hansênica, através do estudo neurofisiológico; enquanto, os pacientes com maior tempo de doença e, conseqüentemente, maior número de sequelas nervosas, seriam melhor analisados com a ultrassonografia com color Doppler.

Além disso, a análise por ultrassonografia do subgrupo de pacientes com potenciais motores distais não obtidos, com avaliação das características fasciculares e da área seccional, poderia dar melhor compreensão acerca da diferenciação de quadros sequelares e agudos.

X- Referências

- Araújo, MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. Rio de Janeiro. 2003; 36:373–382.
- Alves, ED, Ferreira, TL, Ferreira, IN. Progress and challenges the leprosy. 2014; Chapter 11, pp. 221-222. ISBN 978-85-64593-22-0.
- Ashok Kumar, SK, Reddy, BSN, Ratnakar, C. Correlation of skin and nerve histopathology in leprosy. *Lepr Rev*. 1996; 67:119–25. doi: 10.5935/0305-7518.19960012
- Barkat, R, Rabbani, M, Pravakar, PP. Evaluation of Nerves Affected by Leprosy using High-Resolution Ultrasonography and Color Doppler. *Inter Jour of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2024; 16(1); 1918-1921.
- Bathala, L, Kumar, K, Pathapati, R, Jain, S, Visser, LH. Ulnar neuropathy in hansen disease: clinical, high-resolution ultrasound and electrophysiologic correlations. *J. Clin. Neurophysiol*. 2012; 29, 190–193. <https://doi.org/10.1097/wnp.0b013e31824d969c>.
- Bathala, L, Krishnam, VN, Kumar, HK, Neladimmanahally, V, Nagaraju, U, Kumar, HM, Telleman, JA, Visser, LH, Small, PLC. Extensive sonographic ulnar nerve enlargement above the medial epicondyle is a characteristic sign in Hansen’s neuropathy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11 (7), e0005766. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005766>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico Hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2025.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
- Benlankadam S, Errahmany A, Raymond K, et al. Hansen’s disease: a practical update on a neglected globally significant infection. *Cureus*. 2024; 16:e57374.
- Brown TR, Kovindha A, Wathanadilokkol U et al. Leprosy neuropathy: correlation of clinical and electrophysiological tests. *Ind J Lepr*, 1996; 68: 1–14.

Burns TM. Neuropathy caused by compression, entrapment or physical injury, Part D. Mechanisms of acute and chronic compression neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds). *Peripheral neuropathy*. 4th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, pp. 1391– 1402.

Capadia, GD, Shetty, VP, Khambati, FA et al. Effect of corticosteroid usage combined with multidrug therapy on nerve damage assessed using nerve conduction studies: a prospective cohort study of 365 untreated multibacillary leprosy patients. *J Clin Neurophysiol*. 2010; 27: 38-47.

Chaduvula, MV, Visser, LH, Suneetha, S, Suneetha, L, Devaraju, B, Ellanti, R, Raju, R, Jain, S. High-resolution sonography as an additional diagnostic and prognostic tool to monitor disease activity in leprosy: A two-year prospective study. *Ultraschall. Med*. 2018; 39, 80–89. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108430>.

Chaurasia, RN, Garg, RK, Singh, MK et al. Nerve conduction studies in paucibacillary and multibacillary leprosy: a comparative evaluation. *Indian J Lepr*. 2011; 83: 15-22.

Congress, Madrid. Classification. Technical Resolutions, VI International Congress Leprol. Madrid. *Int J Lepr*. 1953; 21: 504-16.

da Silva, MB, Portela, JM, Li, W, et al. Evidence of zoonotic leprosy in Para, Brazilian Amazon, and risks associated with human contact or consumption of armadillos. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006532.

Dumitru D, Zwarts MJ, Amato AA. *Electrodiagnostic medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc.; 2002.

Elias Jr J, Nogueira-Barbosa MH, Feltrin LT, Furini RB, Foss NT, Marques Jr. W, Santos AC. Role of Ulnar Nerve Sonography in Leprosy Neuropathy With Electrophysiologic Correlation. *J Ultrasound Med*. 2009; 28:1201–1209.

Fleury, RN. Critérios para o emprego de classificação de Ridley e Jopling na rotina dos laboratórios de anatomia patológica (Primeira parte). *Hansenologia Internationalis: hanseníase e outras doenças infecciosas*, Bauru, SP, v. 30, n. 2, 2005. DOI: 10.47878/hi.2005.v30.36328.

Fleury, RN. Critérios para o emprego da classificação de Ridley e Jopling na rotina dos laboratórios de anatomia patológica (segunda parte). *Hansenologia Internationalis: hanseníase e outras doenças infecciosas*, Bauru, SP, v. 31, n. 1, p. 47–51, 2006. DOI: 10.47878/hi.2006.v31.35216.

Fornage, BD. Peripheral nerves of the extremities: Imaging with US. *Radiology*. 1988; 167:179-82.

Foss, NT. Aspectos imunológicos da hanseníase. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1997; 30: 335-339.

Foss, NT. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 1999; 74:113-119.

Garbino, JA, Heise, CO, Marques, W. Assessing nerves in leprosy. *Clin Dermatol*. 2016; 34 (1), 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.10.018>.

Garbino, JA, Naafs, B, Ura, S, Salgado, MH, Virmond, M. Neurophysiological patterns of ulnar nerve neuropathy in leprosy reactions. *Lepr Rev*. 2010; 81 (3), 206–215.

Ghiglione, E; Berono, A; Reni, L; Abruzzese, M. Leprous neuropathy: a clinical and neurophysiological study. *J Peripher Nerv Syst*. 2004; 9:120–121.

Gilmore A, Roller J, Dyer JA. Leprosy (Hansen’s disease): an update and & review. *Mo Med*. 2023; 120:39–44.

Goedee, HS, Brekelmans, GJF, Visser, LH. Multifocal enlargement and increased vascularization of peripheral nerves detected by sonography in CIDP: A pilot study. *Clin. Neurophysiol*. 2014; 125 (1), 154–159. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.025>.

Gonzalez, NL, Hobson-Webb, LD. Neuromuscular ultrasound in clinical practice: A review. *Clin. Neurophysiol. Pract*. 2019; 4, 148–163. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2019.04.006>.

Graham, A, Furlong, S, Margoles, LM, Owusu, K, Franco-Paredes, C. Clinical management of leprosy reactions. *Infect Dis Clin Pract*. 2020; 18, 235–238. <https://doi.org/10.1097/IPC.0b013e3181deba2a>.

Hockings, KJ, Mubemba, B, Avanzi, C et al. Leprosy in wild chimpanzees. *Nature*. 2021; 598:652–656.

Jain, S, Visser, LH, Praveen, TLN, Rao, PN, Surekha, T, Ellanti, R, Abhishek, TLN, Nath, I, Phillips, R. High-resolution sonography: A new technique to detect nerve damage in leprosy. *PLoS Negl. Trop Dis*. 2009; 3 (8), e498. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000498>.

Jardim M, Vital RT, Illarramendi X, et al. The red flags of ulnar neuropathy in leprosy. *PLoS One* 2021; 16:e0259804.

Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2013.

Kulshreshtha D, Malhotra KP, Malhotra HS, et al. Mandating nerve biopsy: a step towards personalizing therapy in pure neuritic leprosy. *J Peripher Nerv Syst*. 2018; 23:190–6. doi: 10.1111/jns.12283

Kumar, N, Malhotra, HS, Garg, RK, Lalla, R, Malhotra, KP, Jain, A et al. Comprehensive electrophysiology in leprosy neuropathy - Is there a clinico-electrophysiological dissociation? *Clin. Neurophysiol*. 2016; 127 (8): 2747–2755.

Lau, YH, Mohd Unit, H, Lee, LP, Loh, WK, Hiew, FL. Temporal dispersion in demyelination of POEMS syndrome and Castleman disease. *Clin. Neurophysiol. Pract*. 2020; 5, 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2020.05.001>.

Lienhardt C, Fine PEM. Type I reaction, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation. *Lepr Rev*. 1994; 65: 9-33.

Lugão, HB, Nogueira-Barbosa, MH, Marques Jr., W, Foss, NT, Frade, MAC, Franco-Paredes, C. Asymmetric nerve enlargement: A characteristic of leprosy neuropathy demonstrated by ultrasonography. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9 (12), e0004276. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004276>.

Lugão, HB, Frade, MAC, Marques-Jr, W, Foss, NT, Nogueira-Barbosa, MH. Ultrasonography of Leprosy Neuropathy: A Longitudinal Prospective Study. *PLoS Negl TropDis*. 2016; 10(11): e0005111. doi:10.1371/journal.pntd.0005111

Marques W, Jr. Leprosy neuropathy. *Advances in clinical neurophysiology. Clin Neurophysiol*. 2002; 54(Suppl): 91 – 96.

Marques, W. Leprous neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2024; 37:487–492. DOI:10.1097/WCO.0000000000001304

Martinoli, C, Derchi, LE, Bertolotto, M, Gandolfo, N, Bianchi, S, Fiallo, P, Nunzi, E. US and MR imaging of peripheral nerves in leprosy. *Skeletal Radiol*. 2000; 29 (3): 142–150. <https://doi.org/10.1007/s002560050584>.

McLeod JG, Hargrave JC, Walsh JC, Booth GC, Gye RS, Barron A. Nerve conduction studies in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1975; 43(1):21–31 PMID: 1171828.

Meredith A, Del Pozo J, Smith S, Milne E, Stevenson K, McLuckie J. Leprosy in red squirrels in Scotland. *Vet Rec*. 2014; 175:285-286.

Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:417-26.

Nery, JA et al. Compreender melhor o estado reacional tipo 1 para o diagnóstico e tratamento precoces: Uma forma de se evitar as incapacidades na hanseníase. *An Bras Dermatol*. 2013; v. 88, n. 5, p. 787-792, 2013.

Pasnoor, Mamatha & Nascimento, Osvaldo & Trivedi, Jaya & Wolfe, Gil & Nations, Sharon & Herbelin, Laura & de Freitas, Marcos & Quintanilha, Giseli & Khan, Saud & Dimachkie, Mazen & Barohn, RJ. North America and South America (NA-SA) neuropathy project. *The International journal of neuroscience*. 2013; 123. 10.3109/00207454.2013.782026.

Pearson JM, Ross WF. Nerve involvement in leprosy—pathology, differential diagnosis and principles of management. *Leprosy review*. 1975; 46(3):199–212. <https://doi.org/10.5935/0305-7518.19750022>. PMID: 1186413.

Pena, MT, Lahiri, R, Ebenezer, GJ et al. The Armadillo as a Model for Leprosy Nerve Function Impairment: Preventative and Therapeutic Interventions. *Front. Med.* 2022; 9:879097.

Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiological correlations*. 3rd ed. Elsevier; 2013.

Ramadan, W, Mourad, B, Fadel, W, Ghoraba, E. Clinical, electrophysiological, and immunopathological study of peripheral nerves in Hansen's disease. *Lepr Rev*, 2001; 72: 35–49.

Ridley, DS, Jopling, WH. A classification of leprosy for research purposes. *Lepr Rev.* 1962; 33, 119–128. <https://doi.org/10.5935/0305-7518.19620014>.

Samant G, Shetty VP, Uplekar MW, Antia NH. Clinical and electrophysiological evaluation of nerve function impairment following cessation of multidrug therapy in leprosy. *Lepr Rev.* 1999; 70: 10–20.

Sander, HW, Latov, N. Research criteria for defining patients with CIDP. *Neurology.* 2003; 60, S8–S15. https://doi.org/10.1212/wnl.60.8_suppl_3.s8.

Schreuder, PM. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the Leprosy Control Program of three provinces in Northeastern Thailand, 1978–1995. I. Overview of the study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1998; 66, 149–158.

Scollard DM. Pathogenesis and pathology of leprosy. In: Scollard DM, Gillis TP, editors. *International textbook of leprosy*. Greenville: American Leprosy Missions; 2016.

Santos, DFD, Mendonça, MR, Antunes, DE, Sabino, EFP, Pereira, RC, Goulart, LR, Goulart, IMB, Small, PLC. Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11 (11), e0006086. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006086>.

Smith, WC, Nicholls, PG, Das, L, Barkataki, P, et al. Prediction neuropathy and reactions at diagnosis and before incident events: results of the INFIR cohort study. *Plos Negl Trop Dis.* 2009; 3:e500.

Tankisi, H, Pugdahl, K, Fuglsang-Frederiksen, A, Johnsen, B, de Carvalho, M, Fawcett, PRW, Labarre-Vila, A, Liguori, R, Nix, WA, Schofield, IS. Pathophysiology inferred from electrodiagnostic nerve tests and classification of polyneuropathies. Suggested guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2005; 116 (7), 1571–1580. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.04.003>.

Tomaselli PJ, Dos Santos DF, Dos Santos ACJ, et al. Primary neural leprosy: clinical, neurophysiological and pathological presentation and progression. *Brain.* 2022; 145:1499–1506.

van Brakel WH, Nicholls PG, Wilder-Smith EP, Das L, Barkataki P, Lockwood DNJ, et al. Early Diagnosis of Neuropathy in Leprosy—Comparing Diagnostic Tests in a Large Prospective Study (the INFIR Cohort Study). *PLoS Negl Trop Dis.* 2008; 2(4): e212. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000212>

van den Bergh, P, Hadden, R, Bouche, P, Cornblath, D, Hahn, A, Illa, I, Koski, C, Léger, J, Nobile-Orazio, E, Pollard, J, Sommer, C, van Doorn, P, van Schaik, I. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-First Revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 17, 356–363. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x>.

Venugopal R, Binesh VG, Puthussery PV, et al. Comparison of high resolution ultrasonography with clinical examination in the assessment of peripheral nerve involvement in leprosy. *Indian Dermatol Online J.* 2021; 12:536–540.

Voltan G, Marques-Jr, W, Santana JM, et al. Silent peripheral neuropathy determined by high-resolution ultrasound among contacts of patients with Hansen's disease. *Front Med (Lausanne)* 2023; 9:1059448.

World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789290226383>.

World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2023: Elimination of leprosy disease is possible – Time to act! *Weekly epidemiological record.* 2024;99(37):501-22.

Anexo 1 – Parecer Comitê de Ética

Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru/SP

INSTITUTO LAURO DE SOUZA
LIMA



Continuação do Parecer: 7.402.777

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2477067.pdf	11/02/2025 07:51:17		Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	CARTARESPOSTA100225pdf.pdf	11/02/2025 07:50:43	Juliana Akita	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto100225.docx	11/02/2025 07:45:24	Juliana Akita	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Termo_de_compromisso.pdf	02/02/2025 15:47:23	Juliana Akita	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2pdf_assinado.pdf	02/02/2025 15:46:19	Juliana Akita	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.PDF	06/12/2024 07:42:01	Juliana Akita	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	05/12/2024 07:27:04	Juliana Akita	Aceito
Outros	fmb.pdf	22/10/2024 08:05:39	Juliana Akita	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	22/10/2024 08:03:02	Juliana Akita	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

BAURU, 21 de Fevereiro de 2025

Assinado por:
VANIA NIETO BRITO DE SOUZA
(Coordenador(a))

Endereço: Rod Comte João Ribeiro de Barros Km 225/226
Bairro: Caixa Postal 3021 **CEP:** 17.034-971
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3103-5868 **E-mail:** etica@ils.br

Anexo 2 – Parecer Comitê de Ética

Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) – Botucatu/SP

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 7.301.453

Outros	fmb.pdf	08:05:39	Juliana Akita	Aceito
Declaração de concordância	ILSL.pdf	22/10/2024 08:04:12	Juliana Akita	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	22/10/2024 08:03:02	Juliana Akita	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 17 de Dezembro de 2024

Assinado por:
Margareth Aparecida Santini de Almeida
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep.fmb@unesp.br

drive-download-20240

Anexo 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO

Título do Projeto: **ESTUDO NEUROFISIOLÓGICO E ULTRASSONOGRÁFICO DOS NERVOS PERIFÉRICOS NAS REAÇÕES HANSÊNICAS**

Instituto Lauro de Souza Lima - (14) 3103-5929. Rod. Comandante João Ribeiro de Barros, Km 225/226. Bauru - SP - CEP: 17034-971. Email: ilsl@ilsl.br.

Pesquisador responsável: Dr. José Antonio, Dra. Juliana Akita, Dr. Luiz Henrique Miller

Local em que será desenvolvida a pesquisa: Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) em conjunto com a Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP)

Gostaríamos de te convidar para participar de um estudo a ser realizado aqui no Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) em parceria com a UNESP (Universidade Estadual Paulista) para tentarmos descobrir qual é o melhor exame para saber se o nervo está inflamado na hanseníase, se é o ultrassom ou a eletroneuromiografia. Para isso, gostaríamos de ter acesso ao seu prontuário para vermos informações sobre a sua doença e os exames que você fez: sangue, biópsias, o exame de Eletroneuromiografia e o exame de Ultrassonografia.

Os resultados deste estudo são importantes para melhor entendermos as neurites (inflamação dos nervos) que acontecem na hanseníase e saber qual seria o melhor exame para fazer seu diagnóstico.

Você não receberá nenhum pagamento por participar e não precisa pagar nada para entrar no estudo. Caso você ou seu acompanhante tenham gastos por participar na pesquisa, receberão ressarcimento dessas despesas, como por exemplo, gastos com alimentação, transporte ou outros. Você é livre para decidir se permite ou não que tenhamos acesso ao seu prontuário. Você poderá desistir a qualquer momento. Se desistir, esta decisão não irá mudar a forma como é feito seu tratamento ou qualquer outro tipo de atendimento aqui no Instituto Lauro de Souza Lima. E você pode retirar seu consentimento sobre a participação na pesquisa a qualquer momento também, sem prejuízo do seu atendimento. Neste estudo, existe um risco que os dados coletados do seu prontuário sejam vistos por pessoas não envolvidas na pesquisa. Caso você se sinta de alguma forma prejudicado, terá o direito de buscar por indenização. É claro que tomaremos todos os cuidados necessários para que nenhum dos seus dados sejam expostos para pessoas não envolvidas na pesquisa. A intenção é analisarmos apenas os dados de seu prontuário sem, de forma alguma, deixar que alguém saiba que os dados são seus.

Este documento será elaborado em duas vias após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, que serão assinadas por você, participante da pesquisa (ou seu representante legal), e pelo pesquisador responsável. Entraremos em contato com você por telefone, para solicitarmos sua autorização. A autorização verbal será gravada e arquivada com os pesquisadores. No caso do consentimento ou assentimento não estar registrado por escrito, você poderá ter acesso ao registro do consentimento ou do assentimento sempre que solicitado.

Qualquer questão, dúvida, esclarecimento ou reclamação sobre os aspectos éticos dessa pesquisa, favor entrar em contato com:

Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Lauro de Souza Lima CEP-ILSL.
Endereço: Rodovia Comandante João Ribeiro de Barros, Km 225/226, Prédio da Divisão de Pesquisa e Ensino, Sala do CEP/ILSL. Cidade: Bauru/SP. CEP (correios): 17034-971. Tel.: (14) 3103-5868 Ramal: 5868. E-mails do CEP: etica@ilsil.br. Dias de atendimento do CEP: Terça a sexta-feira. Horário de atendimento do CEP: das 12:00 a 13:00.

Comitê de Ética em Pesquisa – Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP):
Chacára Butignoli s/n, Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo CEP: 18618-970 (Localizado na FAMESP). Fone: 3880- 1608 / 3880-1609E-mail: cep.fmb@unesp.br

Eu concordo em participar da pesquisa.

Eu certifico que expliquei a (o) Sr.(a)....., acima, a natureza, propósito, benefícios e possíveis riscos associados à sua participação nesta pesquisa, que respondi todas as questões que me foram feitas e testemunhei anuência.

Assinatura do Pesquisador Responsável:.....

Data:.....

Dr. Jose Antonio Garbino / Dra. Juliana Akita

Fone: (14) 31035929 Rod. Cmt. João Ribeiro de Barros Km 226 – Bauru – SP

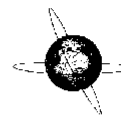
Anexo 4 – Artigo publicado

Clinical Neurophysiology Practice 6 (2021) 97–102



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurophysiology Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cnp

Research paper

Comparison between nerve conduction study and high-resolution ultrasonography with color doppler in type 1 and type 2 leprosy reactions

I. Akita [□], L.H.G. Miller, F.M.C. Mello, J.A. Barreto, A.L. Moreira, M.H. Salgado, D.R. Kirchner, J.A. Garbino

Neurophysiology Division, Lacro de Souza Lima Institute, Brazil

article info

Article history:

Received 9 July 2020

Received in revised form 12 February 2021

Accepted 24 February 2021

Available online 17 March 2021

Keywords:

Leprosy neuropathy

Nerve conduction studies

High-resolution ultrasonography and Color Doppler

Leprosy reactions

abstract

Objective: To analyze the role of high-resolution ultrasonography with color Doppler (HRUS with CD) to diagnose inflammatory activity (IA) in nerves of leprosy patients under type 1 (R1) and 2 (R2) reactions compared to Nerve Conduction Studies (NCS).

Method: Leprosy patients with signs or symptoms suggestive of neuritis (R1 and R2) without corticosteroids use were selected. They were evaluated by NCS and subsequently by HRUS with CD. Subacute segmental demyelination and the presence of blood flow, respectively, were considered signs of IA. The two methods were compared for their ability to diagnose patients with leprosy reactions.

Results: A total of 257 nerves from 35 patients were evaluated. NCS and HRUS with CD diagnosed IA in 68% and 74% of patients, respectively. When both methods were used concomitantly, the diagnosis rate was 91.4%. HRUS with CD was particularly helpful when there was minimal neurophysiological compromise in NCS or when motor potentials were not detected.

Conclusion: HRUS with CD was able to detect leprosy reactions, especially when combined with NCS. It was especially useful in two opposite situations: nerves with only minor changes and those without motor response in NCS.

Significance: Our data shows the usefulness of HRUS and CD similar to NCS, as a tool to diagnose leprosy reactions.

© 2021 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Leprosy is among the main treatable causes of peripheral neuropathy in developing countries. The treatment challenge and prognosis lie in the adequate management of leprosy reactions (Graham et al., 2020; Schreuder, 1958). The reactions are acute episodes of inflammatory response to a bacillary antigen in the nerve, classified as R1 or R2. R1 is characterized by a predominant cellular immune response, which begins in the Schwann cell, where the bacillus has immunological specificity to bind inside. The R2 occurs in the clinical forms with more humoral immune response. The R2 develops a predominant humoral phenomenon due to the inefficient cellular immune response, leading to a greater bacillary quantity in the Schwann cells and in the nerve structures, conjunctive tissue and vessels. The response can provoke acute neu-

trophic inflammation with vasculitis and severe intraneural edema. Both reactions can evolve into hypervascularization, an increase in the volume of the nerve trunk and its entrapment in physiological tunnels, with worsening of demyelination and secondary axonal loss (Aves et al., 2014; Erikisi et al., 2005). During the reactions, nerve conduction studies (NCS) reveal signs of demyelination that are related to inflammatory activity (IA). A previous study showed that patients experiencing leprosy nerve reactions presented with characteristic demyelinated features, such as temporal dispersion, conduction block and pronounced reduction in conduction velocities at NCS, which improve after steroid treatment (Garbino et al., 2010). These NCS features of IA were shown in the classical model of inflammatory polyneuropathy (CIDP) (Van den Berghe et al., 2010). Such signs of segmental demyelination are also observed in acute or subacute nerve inflammatory injuries and can be used as signs of subacute IA (Garbino et al., 2010; Lau et al., 2020; Erikisi et al., 2005). Recently, studies utilizing high-frequency ultrasound with color Doppler (HRUS with CD) in leprosy neuropathy have described characteristic changes in

[□] Corresponding author at: Department of Neurology, Psychology and Psychiatry, Ebitocatu School of Medicine – UNESP, Avenue Armando Aves, s/n, Ebitocatu, SP CEP 18618-686, Brazil.

Email address: julianasilveira@unesp.br (I. Akita).

<https://doi.org/10.1016/j.cnp.2021.02.003>

2467-981X © 2021 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier B.V.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).