



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS
TESE DE DOUTORADO**

Emanuel de Jesus Soares de Sousa

DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA HANSENICA: SÉRIE DE CASOS CLÍNICOS COM ÊNFASE NO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA COM TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

**Belém-Pará
2014**

Emanuel de Jesus Soares de Sousa

DOR NEUROPÁTICA CRONICA HANSENICA: SERIE DE CASOS CLÍNICOS COM ÊNFASE NO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA COM TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Tese apresentada como requisito para obtenção do Título de Doutor em Doenças Tropicais, Universidade do Federal do Pará. Área de concentração: Clínica das Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof^a. Dra. Marília Brasil Xavier.

**Belém-Pará
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Universidade Federal do Para - Núcleo de Medicina Tropical

616.998
S725d

Sousa, Emanuel de Jesus Soares de

Dor neuropática crônica hansênica: série de casos com ênfase no diagnóstico e terapêutico com toxina botulínica tipo A / Emanuel de Jesus Soares de Sousa. – Belém, 2014.

126 f.; 21 x 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Para, Núcleo de Medicina Tropical, 2014.

Orientadora: Profª Dra. Marília Brasil Xavier

1. Hanseníase. 2. Toxina botulínica. 3. Dor neuropática hansênica.
I. Xavier, Marília Brasil. (orient.). II. Título.

Emanuel de Jesus Soares de Sousa

DOR NEUROPÁTICA CRONICA HANSENICA: SERIE DE CASOS CLÍNICOS COM ÊNFASE NO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA COM TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Tese apresentada como requisito para obtenção do Título de Doutor em Doenças Tropicais, Universidade do Federal do Pará. Área de concentração: Clínica das Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof^a. Dra. Marília Brasil Xavier.

Data de Aprovação: _____/_____/_____

Banca examinadora:

Orientadora

Prof^a Dra. Marília Xavier Brasil
Universidade Federal do Pará (UFPA)

Prof^a Dra. Maria da Conceição N. Pinheiro
Universidade Federal do Pará (UFPA)

Prof^a Dra. Rita Catarina Medeiros
Universidade Federal do Pará (UFPA)

Prof^a Dra. Anderson Raiol Rodrigues
Universidade Federal do Pará (UFPA)

Prof^a Dra. Jivago da Silva Souza
Universidade Federal do Pará (UFPA)

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos Thiago e Gustavo, - minha razão de vida. Apesar da distância neste período essa jamais nos separou.

À minha mãe, núcleo principal de tudo isso, sem a qual nada disto seria possível.

In memória: Ao meu Pai, que apesar de sua ausência em vida, com sua alegria sempre foi uma demonstração clássica de como se deve viver.

AGRADECIMENTO

A Deus, que guia e orienta todos os passos de minha e nossas vidas

Aos meus irmãos e irmãs, a base de minhas conquistas.

A minha orientadora Prof^ª. Doutora MARILIA BRASIL XAVIER, maravilhosa, sem você nada disto seria capaz, obrigado por me ensinar como ser e como proceder diante da vida.

A Danielle, minha mulher companheira e ajudante de todas as horas, que muitas noites compartilhou meu encontro com um computador.

Aos Professores do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – UEPA, principalmente minha diretora Dra. Ilma Pastana, a gestão e sua companhia e uma paz e sucesso, você e a demonstração do caráter seriedade e honestidade.

A Professora e amiga Cleide Fonseca Paracampo pelo apoio e organização dos alunos e controles dos pacientes, seu mestrado já e uma conquista.

A minha amiga Simone que durante todo o curso e fora deste sempre me incentivou e até por momentos solucionou meus problemas referentes ao mestrado. Seu lugar estará guardado em um ponto singular do meu coração.

Aos meus colegas de doutorado pelos momentos maravilhosos que passamos juntos.

Ao Rita de Cassia e Rosana Gomes Bibliotecárias do CCBS UEPA pela ajuda de todas as horas, pela sua disponibilidade em qualquer momento.

A todos os pacientes, em especial aquelas que participaram deste trabalho, os resultados desta pesquisa poderá ser uma semente para o surgimento de grandes frutos na melhora da vida de outros que virão e poderão se beneficiar com os resultados deste trabalho.

Aos meus alunos e amigos em especial a Camila Dilelis que começou tudo e Elzianne Pires que ficou comigo ate o fim, suas contribuições foram imprescindíveis para o completo sucesso deste trabalho, espero poder estar com vocês até o fim de suas graduações, vislumbro um futuro brilhante a todos.

A todos os demais que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho

“Sabemos o que somos, mas não sabemos o que poderemos ser.”

“Mostre-me um homem que não seja escravo das suas
paixões.”

WILLIAM SHAKESPEARE (1564-1616)

RESUMO

Dor neuropática é uma síndrome dolorosa crônica de difícil tratamento acomete com frequência, pacientes com hanseníase. O tratamento preconiza o uso de analgésicos, anti-inflamatório hormonal ou não, codeína, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, anticonvulsivantes e talidomida, porém sem resultados uniformes e plenamente satisfatórios. **OBJETIVO:** Descrever pacientes com dor neuropática crônica hanseniana, formas clínicas, nervos acometidos, síndromes motoras e sensitivas, diagnóstico clínico, eletroneuromiográfico, e avaliação do WHOQOL-Bref, com ênfase no tratamento da dor neuropática crônica utilizando toxina botulínica tipo A (TxBa). **METODOLOGIA:** Série de 15 pacientes, portadores de dor neuropática crônica. Utilizou-se protocolo específico incluindo dados clínicos, demográficos, protocolo DN4, escala analógica da dor (EVA), avaliação sensitiva, motora e eletroneuromiografia e avaliação do WHOQOL-Bref. Realizada intervenção terapêutica com toxina botulínica tipo A 100U da marca comercial BOTOX®, administrado por via subcutânea. Os pacientes foram avaliados nos dias de 0, 10 e 60, sendo realizado o WHOQOL-Bref nos dias 0 e 60. **RESULTADOS:** Os escores de DN4 variaram entre 5 e 9, Escala analógica da dor EVA entre 5 e 10, todos os pacientes apresentaram alterações sensoriais, motoras e eletroneuromiográficas. Em 01 caso observou-se alívio completo da dor no período de 60 dias, os demais apresentaram melhora na

primeira semana com retorno dos sintomas em menor intensidade após este período, o WHOQOL-Bref comparando os momentos antes e após o tratamento com TxBA, todos os domínios obtiveram um aumento na escala de QV, sendo significativo os domínios Qualidade de Vida e Físico. **CONCLUSÃO:** Os pacientes apresentavam dor neuropática de alta intensidade, contínua, persistente refratária ao tratamento habitual. O uso de TxBA mostrou-se como boa opção terapêutica no alívio do quadro doloroso, com melhora na qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Hanseníase, Toxina Botulínica, Dor Neuropática Hansênica.

ABSTRACT

Neuropathic pain is a chronic pain syndrome is difficult to treat often affects patients with leprosy. Treatment advocates the use of analgesic, anti-inflammatory hormone or not, codeine, tricyclic antidepressants, neuroleptics, anticonvulsants and thalidomide, but without uniforms, and fully satisfactory results. **OBJECTIVE:** To describe patients with chronic neuropathic pain leprosy, clinical forms, damaged nerves, motor and sensory syndromes, clinical diagnosis, Electrodiagnostic, and evaluation of the WHOQOL - Bref, with emphasis on the treatment of chronic neuropathic pain using botulinum toxin type A (TxBA). **METHODOLOGY:** 15 patients with chronic neuropathic pain. We used specific protocol including clinical, demographic, DN4 protocol, analog scale (VAS), sensory evaluation, and motor electromyography and evaluation of the WHOQOL- Bref. Performed therapeutic intervention with botulinum toxin type A 100U BOTOX® administered subcutaneously. Patients were evaluated on days 0, 10 and 60, the WHOQOL - Bref was performed on days 0 and 60. **RESULTS:** The scores ranged from DN4 - 5 and 9, Analogue Scale VAS pain between 5 and 10, all patients experienced sensory changes, motor and electromyography in 01 cases there was complete pain relief in 60 days, others showed improvement in the first week with the return of symptoms with less intensity after this period, the WHOQOL - Bref comparing the moments

before and after treatment with TxBA, all areas had an increase in QOL scale, areas with significant quality of life and physical. CONCLUSION: The patients had continuous, persistent refractory to standard treatment neuropathic pain of high intensity. Using TxBA proved to be a good therapeutic option in relieving the painful condition, with improved quality of life for these patients.

Keywords: Leprosy , Botulinum Toxin , Neuropathic Pain leprosy .

LISTA DE FIGURAS

- Figura - 1** (linha B), representada por uma organização especial da matriz²⁴ extracelular (linha A) e composta por varias moléculas secretadas por múltiplas células, dentre elas, as de Schwann (linha C)
- Figura- 2** (a) Representação esquemática da interação entre o²⁶ *Mycobacterium leprae* e a lamina-2 na lamina basal de unidades célula Schwann/axônio mielinizadas e não mielinizadas
- Figura - 3** Clinical picture of neuropathic pain 33
- Figura - 4** Níveis de acurácia no diagnóstico da dor neuropática 34
- Figura - 5** Representação tridimensional da BoNT/A 47
- Figura- 6** Mecanismo de ação da TxBA, Bloqueio da liberação do⁴⁹ neurotransmissor sob a ação da toxina botulínica
- Figura - 7** Envolvendo o sistema nevorso autônomo e somático 51
- Figura - 8** Brotamentos axonais e restabelecimento da sinapse com a junção⁵³ neuromuscular
- Figura - 9** Tubo e encaixado cuidadosamente no furo lateral do carmo 63
- Figura – 10** Territórios específicos dos nervos medianos (1, 2, 3), ulnar (4, 5,6,4 6) e radial (7)
- Figura - 11** Territórios específicos dos nervos tibial posterior (1, 2, 3, 4,64 (5, 6 e 9), safeno (7), Sural (8) e ramo profundo do nervo fibular (10)
- Figura - 12** - (Fonte: Banco de Dados da Pesquisa- SOUSA, 2014) 66

LISTA DE TABELAS E GRAFICOS

Tabela 1- Características demográficas e clínicas em um grupo de 15 pacientes com dor neuropática crônica hansênica	70
Tabela 2 - Drogas usadas no tratamento prévio de dor em um grupo de 15 pacientes com dor neuropática crônica hansênica	72
Tabela 3 - Local de acometimento neural em um grupo de 15 pacientes com dor neuropática crônica hansênica	73
Tabela 4 - Relação clínica: grau de força, EVA e DN4 antes e após o uso de Toxina Botulínica tipo A na amostra	76
Tabela 5 - Relação entre os achados de eletroneuromiografia e EVA E DN4 em grupo de 15 pacientes com dor neuropática crônica hansênica	77
Tabela 6 - Relação dos achados de qualidade antes e após aplicação de TxBA em grupo de 15 pacientes com dor neuropática crônica hansênica	79
Tabela 7 - Teste t-Student dos Domínios de Qualidade de Vida, segundo Whoqol-bref, antes e após aplicação de TxBA	79
Gráfico 1 – Local de espessamento neural em paciente com dor neuropática crônica hansênica	73
Gráfico 2 – Padrões eletroneuromiograficos da população	74
Gráfico 3 - Nervos mais acometidos na Eletroneuromiografia	75
Gráfico 4 - Evolução dos resultados do Grau de força, EVA, DN4 da amostra estudada.	77

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 JUSTIFICATIVA	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 Hanseníase	17
3.2 Dano neural na hanseníase	23
3.3 Dor neuropática na hanseníase	31
3.4 Eletroneuromiografia em hanseníase	34
3.5 Tratamento da dor neuropática crônica hanseníase	40
3.5.1 Tratamento clínico	40
3.5.2. Corticosteroides prednisona	40
3.5.3. Antidepressivos amitriptilina	41
3.5.4 Anticonvulsivantes	42
3.5.4.1 Carbamazepina	43
3.5.4.2 Gabapentina	44
3.5.4.3 Toxina botulínica	46
3.6 Qualidade de vida	53
4 OBJETIVOS	57
4.1 Objetivos geral	57

4.2 Objetivos específicos	57
5 MATERIAL E METODOS	58
5.1 Tipo de estudo	58
5.2 Ambiente da pesquisa	58
5.3 Amostra da população de estudo	58
5.4 Critérios de inclusão	58
5.5 Critérios de exclusão	59
5.6 Riscos e benefícios	60
5.7 Coleta de dados	60
5.7.1 Coleta de dados demográficos e aplicação de questionário	60
5.7.2 Aspectos éticos	61
5.8 Procedimentos clínicos e de intervenção	61
5.8.1 Avaliação sensitiva	61
5.8.2 Avaliação da intensidade da dor	64
1. Avaliação da força muscular	65
5.8.4 Exame de eletroneuromiografia (enmg)	65
5.8.5 Intervenção terapêutica com toxina botulínica	66
5.8.6 Questionários	67
5.8.7 Armazenamento análise de dados e representação	67
6 RESULTADOS	69
7 DISCUSSÃO	80
8 CONCLUSÃO	84
REFERÊNCIAS	86
APÊNDICES	89
APENDICE A – COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO	90
APÊNDICE B - ACEITE DO ORIENTADOR	91
APENDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	92
APÊNDICE C - ACEITE DO NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL	94
APÊNDICE D - QUESTIONÁRIOS - DN4	95

ANEXOS	107
ANEXO A – CÓDIGO DE NUREMBERG	108
ANEXO B – ESCALA DE FORÇA MUSCULAR	110
ANEXO C – DECLARAÇÃO DE HELSINKI V	111
ANEXO D – ESCALA VISUAL ANALÓGICA – EVA	116
ANEXO E – WHOQOL-Bref	117

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica, granulomatosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, bactéria essa com predileção por células cutâneas e do tecido nervoso periférico. Dessa forma, causa manifestações cutâneas e neurológicas assim como e reações inflamatórias com consequentes alterações sensitivas e motoras (COSTA et al, 2012). É contagiosa, mutilante, incurável e causadora de atitudes preconceituosas de rejeição e discriminação. Assim, a hanseníase, lepra ou morféia tem sido estigmatizada desde o seu surgimento, além de ser causa de exclusão da sociedade daqueles que são portadores dessa doença (SANTOS et al, 2008).

Estudos recentes caracterizam a hanseníase como causa de sofrimento que ultrapassa a dor e o mal-estar, responsável por um grande impacto social e psicológico (BOTTENE e REIS, 2012).

De acordo com técnicas de análise espacial, as áreas mais deficitárias social e economicamente são as que oferecem maior risco para o surgimento de hanseníase (CURY et al, 2012).

Segundo o boletim epidemiológico da Organização Mundial da Saúde (OMS) (2010), em 2009 16 países do mundo notificaram mil ou mais casos de hanseníase. A Ásia apresentou a maior taxa de detecção, 9,39 casos por 100.000 habitantes, seguida das Américas com 4,58 casos por 100.000 habitantes. Os dados foram fortemente influenciados pelo número de casos notificados pela Índia com 133.717, maior número de casos, e pelo Brasil com 37.610 casos, o segundo país em número de casos. Dos 40.474 casos novos nas Américas 93% são casos notificados no Brasil (OMS, 2010).

No Brasil, no ano de 2011, foram registrados 1,24/10.000 habitantes para o coeficiente de prevalência da hanseníase, 15,88/100.000 habitantes para o coeficiente de detecção geral e 4,77/100.000 habitantes para este último coeficiente em relação a menores de 15 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE e SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2012).

A Região Norte do Brasil foi responsável por um registro ativo de hanseníase de 5.196 no ano de 2011 com maior prevalência observada no Estado Mato Grosso (7,52/10.000 habitantes) seguido dos Estados de Tocantins, Roraima e Pará (3,92/10.000 habitantes).

Quanto ao coeficiente de detecção geral dessa doença o Estado do Pará foi o 5º com maior taxa e para esse mesmo coeficiente em relação a menores de 15 anos, o Estado foi o 4º (MINISTÉRIO DA SAÚDE e SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2012).

Os coeficientes de prevalência e detecção geral e em menores de 15 anos são preocupantes na região Norte e no Estado do Pará. Tendo em vista que nesse Estado tais taxas chegam a ser de três a quatro vezes maiores que as taxas nacionais (MINISTÉRIO DA SAÚDE e SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2012).

2 JUSTIFICATIVA

O *Mycobacterium leprae* possui tropismo pelo SNP, infectam as células de Schwann e eventualmente o endotélio. Este tropismo é atribuído à estrutura do *Mycobacterium leprae* por apresentar um complexo glicolipídico PGL-1 e por uma molécula do alfa-dyroglycan das células de Schwann e um domínio G da cadeia alfa-2 e laminin-2 localizado na lamina basal extracelular (MICHELLIN et al, 2012).

A hanseníase produz alterações estruturais e funcionais no nervo periférico, na tentativa, sem sucesso, de regeneração. Alterações microscópicas das lesões incluem degeneração das células de Schwann, perda da bainha de mielina, retração axonal, fibrose periaxonal e uma quantidade variável de respostas imunopatológicas (MICHELLIN et al, 2012).

Por acometer preferencialmente os nervos periféricos, a hanseníase provoca danos relacionados à função motora, prejudicando, nos portadores, a execução de atividades básicas da vida diária. O comprometimento sensitivo presente em todas as formas da doença, frequentemente precede o envolvimento da função motora. Alguns pacientes iniciam a doença com uma neuropatia periférica, enquanto outros apresentam essas complicações mesmo após iniciarem a terapia medicamentosa (ORSINI et al, 2008).

A neurite franca está estatisticamente associada à evolução no grau de incapacidade da hanseníase (GONÇALVES et al, 2009). É definida como a presença de dor, espontânea ou à palpação, de um tronco nervoso periférico, acompanhada ou não de comprometimento da função. Sendo perigoso e capaz de conduzir ao dano neural, a alteração das terminações nervosas livres e dos troncos nervosos pode provocar perda de sensibilidade, paresias, plegias e atrofia muscular que se não diagnosticadas e tratadas adequadamente, podem evoluir para incapacidades físicas permanentes (PIMENTEL, 2003).

A hanseníase é uma das maiores causas de neuropatia periférica em todo o mundo, sendo os episódios de neurite considerados fator determinantes na ocorrência de incapacidades (ORSINI et al, 2008).

No Brasil, a hanseníase é a causa mais comum de tratamento em neuropatia periférica, e, apesar de ser uma doença milenar ainda desafia a humanidade. É uma parcela significativa dos doentes, mesmo após a alta da medicação específica, sofre com as sequelas do dano neural provocado pela doença (RANOUX et al, 2008).

Segundo a Sociedade Brasileira de Hansenologia, Academia Brasileira de Neurologia e a Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (2003), o comprometimento do nervo periférico pode levar a manifestações clínicas provocando déficits motores e sensitivos. Nos sensitivos destaca-se a dor, presente na fase aguda e crônica da doença.

Segundo a mesma sociedade de hansenologia (2003), a dor, quando presente, requer um tratamento efetivo e eficaz podendo ser usados analgésicos, antiinflamatório hormonais ou não (drogas de primeira e segunda linha). Em caso de dor neuropática refratária, o tratamento pode ser feito com antidepressivos tricíclicos, neurolépticos e ou anticonvulsivantes (drogas de terceira linha). No entanto, tais medicamentos são exclusivamente analgésicos de ação central, ou seja, não promovem a recuperação da função neural (sensibilidade e motricidade).

Estudos randomizados de ensaios clínicos com drogas de terceira linha foram usados no tratamento de dor neuropática de pacientes que não toleraram ou que não obtiveram alívio adequado com medicações de primeira e segunda linha. A eficácia desses medicamentos está associada a patologias específicas como, por exemplo, o uso da carbamazepina com excelentes resultados na redução da dor em neuralgia do trigêmeo (DWORKIN et al, 2010).

Tais observações denotam a necessidade de novos estudos, incluindo drogas habitualmente utilizadas no tratamento de dor neuropática, contudo, ainda não descritas na literatura no controle da dor neuropática crônica hanseniana como, por exemplo, a Toxina Botulínica.

Tendo em vista a alta incidência e prevalência da hanseníase como causa de neuropatias periféricas e possível instalação de um quadro álgico, o

presente trabalho almeja descrever as manifestações clínicas, intensidade de dor e alterações eletrofisiológicas, de pacientes com dor neuropática crônica hanseniana medicados com drogas preconizadas pelo ministério da saúde, sem, contudo obter melhora, assim como comparar ao longo do tempo e analisar a eficácia e para efeitos da toxina botulínica nestes pacientes, esta medicação já vem sendo frequentemente utilizada no tratamento de dor neuropática, porém sem descrição do seu uso clínico em dor neuropática crônica hanseniana.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Hanseníase

A hanseníase é uma doença crônica infectocontagiosa essencialmente dermatoneurológica causada pelo *Mycobacterium leprae* que é um bacilo álcool-ácido resistente, cora-se pelo método de Ziehl-Neelsen, pertencente ao Reino Eubactéria, filo Actinobacteria, classe Actinobacteria, ordem Actinomycetales e família Mycobacteriaceae, parasita intracelular obrigatório, mede 0,3-0,5x4-7 micrômetros (FOSS, 1999).

Trata-se de um bacilo que se multiplica muito lentamente, apresenta predileção pelas células de Schwann e pele, provocando, dessa forma, manifestações neurológicas e dermatológicas, além de produzir alterações imunológicas com a liberação de antígenos do *M. leprae* (FOSS, 1999).

Sendo transmitida por secreção das vias aéreas superiores, nariz e língua, durante o contato ou aproximação de pacientes não tratados que apresentam a doença e comumente após um período de incubação longo em torno de cinco anos, ela pode levar a manifestações clínicas polimórficas (JOPLING, W. H.; MCDUGALL, A. C., 1991) (MS, 2010).

No que se refere ao contágio, a relação inter-humana, a convivência domiciliar com o doente bacilífero é a principal forma de transmissão da hanseníase. No meio familiar, o contágio da doença é cinco a oito vezes mais frequente que no extrafamiliar, fato que justifica o acometimento em menores de 15 anos (SOUZA, 1997) (MARGARIDO; RIVITTI 2005).

Dependendo do estágio de evolução pode provocar sinais e sintomas irreversíveis e, em certos casos causando dor e o mal-estar, estritamente vinculados ao prejuízo físico, resultando, com isso, um grande impacto econômico, social e psicológico, necessitando, dessa forma, de ações em saúde pública que visem o controle e tratamento da doença (CHACHA, 2009).

Vários estudos têm demonstrado que diante da contaminação, a maioria dos indivíduos apresenta resistência ao *M. leprae*, não desenvolvendo a

doença, situação que pode ser alterada, em função da relação entre agente, meio ambiente e hospedeiro (SOUZA, 1997) (MARGARIDO; RIVITTI 2005).

Devido ao tropismo do bacilo pela pele e nervo periférico a hanseníase clinicamente se manifesta por alterações cutâneas e de comprometimento de nervos periféricos. A manifestação clínica mais comum são lesões eritematosas, hipopigmentadas, com placas de infiltrado acrescidas de redução da sensibilidade no local da lesão, no entanto, em consequência dessa lesão periférica sinais dolorosos locais e à distância seguindo o trajeto do nervo podem ser observados (JOPLING, W. H.; MCDOUGALL, A. C. 1991).

Existe mais de uma classificação clínica para hanseníase. Uma delas é a Classificação de Madri proposta em 1953, citada por Souza (1997), que leva em consideração, além das características clínicas da doença, aspectos bacteriológicos, imunológicos e histopatológicos, divididos em quatro grupos, a saber: Tuberculoide (T), Indeterminada (I), Boudeline (B) ou Dimorfa (D) e Wirchowiana (W) ou Lepromatosa (L).

As considerações clínicas observadas na classificação de Madri levam em conta os aspectos cutâneos da lesão que vão variar em número, extensão, definição de margens e simetria de distribuição. No achado bacteriológico são analisadas, a presença ou ausência do *M. leprae*, se seus aspectos morfológicos são numerosos, íntegros e agrupados formando globias ou se estão fragmentados (LANGUILLON e CARAYON, 1986) (JOPLING, W. H.; MCDOUGALL, A. C. 1991) (ORSINI, 2008).

Assim, Languillon e Carayon (1986); Jopling e Mcdougall (1991); e Orsini (2008), utilizam a reação de Mitsuda como parâmetro imunológico na classificação de Madri (1953), onde a leitura deve ser feita de 21 a 28 dias, sendo considerada positiva a intradermorreação quando na presença de pápula maior ou igual a 5 mm, podendo atingir até 15 mm de diâmetro, frequentemente com ulceração central. Quanto aos aspectos histopatológicos a pápula pode variar de granulomas bem definidos a infiltrado linfo-histiocitário.

A hanseníase apresenta um grande espectro, classificando-a em dois polos extremos que dependem essencialmente da resposta imune do

hospedeiro. O polo tuberculóide, relativamente benigno, com alta resistência ao bacilo, apresenta manifestações clínicas relacionadas à exacerbação da resposta imune celular com formação de granuloma bem definido, limitação das lesões cutâneas e destruição dos bacilos (PEREIRA, 2006).

No polo oposto, a forma Wirchowiana altamente susceptível ao bacilo, caracterizada por deficiência da resposta imune celular e ativação da resposta imune humoral. O quadro clínico dessa forma manifesta-se por lesões cutâneas múltiplas e difusas ricas em bacilos, os quais, sem tratamento, podem levar à disseminação da doença (PEREIRA, 2006).

Pereira (2006) descreve que entre os dois polos acima citados, encontram-se as formas instáveis ou *borderline* que representam formas mistas de apresentação com características de ambas. São denominadas *borderline* tuberculóide quando se aproximam do pólo tuberculóide, ou *borderline* wirchowiana quando se dirigem para o outro extremo do espectro. Esta última forma apresenta lesões neurais frequentes, algumas vezes graves.

Pimentel (2003) descreve a hanseníase em uma forma clínica inicial (hanseníase indeterminada) com um espectro clínico-histopatológico que varia desde uma forma de maior resistência, a forma tuberculóide (TT), até formas sem resistência ao bacilo, lepromatoso (LL), e formas intermediárias (*borderline*).

Em 1982, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs uma classificação simplificada e operacional, indicada para o trabalho de campo, baseada na provável população bacilar, que, por sua vez, relaciona-se às formas clínicas. De acordo com a pesquisa de bacilos no esfregaço de linfa, realizada em vários pontos definidos, como lóbulos de orelhas, cotovelos, joelhos, associada aos critérios clínicos da classificação de Madri (1953), os pacientes podem ser agrupados em paucibacilares (PB) e multibacilares (MB). A baciloscopia da pele deve ser utilizada como exame complementar para classificação dos casos em PB ou MB (SOUZA, 1997).

A classificação operacional, nesses dois grupos, se faz com base no número de lesões da pele: os paucibacilares (PBs) – são aqueles casos que apresentam até cinco lesões de pele ou baciloscopia da pele negativa e multibacilares (MBs) – são os casos com mais de cinco lesões na pele ou baciloscopia de pele positiva (ALVES NETO 2009).

A manifestação cutânea mais comum é o surgimento de uma ou algumas máculas hipopigmentadas discretamente eritematosas, mais secas do que a pele circunjacente, medindo em geral poucos centímetros de diâmetro. As lesões são em pequeno número e podem localizar-se em qualquer área cutânea (JOPLING, W. H.; MCDUGALL, A. C.1991) (ORSINI, 2008).

Dependendo da resposta imune ao *M. leprae* a hanseníase indeterminada pode evoluir para cura espontânea, desenvolver-se lentamente, ou, ainda, regredir, ressurgindo, tardiamente, com características clínicas definidas da doença (JOPLING, W. H.; MCDUGALL, A. C.1991) (ORSINI, 2008).

A terceira forma, a hanseníase Wirchowiana, expressa a característica clínica de susceptibilidade ao bacilo, resultando em multiplicação e disseminação da doença. Apresenta início insidioso e progressão lenta, evolui por anos, envolvendo difusamente extensas áreas do tegumento, múltiplos troncos nervosos, inclusive outros órgãos e sistemas, como olhos, rins, fígado, baço e testículos. A lesão de nervo periférico pode provocar atrofia e úlceras plantares (JOPLING, W. H.; MCDUGALL, A. C.1991) (ORSINI, 2008).

Tais classificações estão relacionadas com a resistência imunológica do indivíduo ao bacilo, inata e específica de cada um. Na população geral 95% dos indivíduos apresentam excelentes respostas imunológicas não sendo capazes de desenvolver a doença, (ALVES 2009).

De acordo com Souza (1997), pode ocorrer lesão óssea, a qual surge tardiamente na evolução da doença, sendo comumente secundárias a traumas,

osteomielite recorrente, absorção de falanges e de base dos metatarsos, osteoporose por desuso, essas quase sempre são secundárias a perda de sensibilidade local.

Os indivíduos com hanseníase podem apresentar intercorrências no curso da doença, podem ter períodos de agudização de fenômenos inflamatórios relacionados a mecanismos autoimunes, chamadas reações hansênicas ou reversas, podendo causar dano neural e incapacidades físicas permanentes, levando a prejuízos psicossociais imensuráveis (JOPLING, W. H.; MCDUGALL, A. C.1991).

As reações hansênicas refletem fenômeno de hipersensibilidade aguda diante dos antígenos do *Mycobacterium leprae*, concomitantemente ao curso natural da hanseníase, sobrepondo-se a uma evolução usualmente lenta e indolente, decorrente de processos imunológicos, acompanhado de aumento de citosinas pró-inflamatório, principalmente IFN- γ , IL-12, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, entre outras, além de imunocomplexos (ORSINI et al 2008); (GOULART, PENNA e CUNHA 2002); (SOUZA 1997).

Os quadros reacionais podem surgir antes, ou mais frequentemente, durante ou após o tratamento. A duração e o número desses surtos reacionais dependem muitas vezes da forma clínica, bem como do índice baciloscópico inicial (JOPLING, W. H.; MCDUGALL, A. C.1991). As reações reversas são episódios inflamatórios que se intercalam no curso crônico da hanseníase que devem ser diagnosticadas e tratadas rapidamente. Surtos reacionais são episódios inflamatórios que surgem no decorrer da cronicidade da hanseníase, sendo dividida em: reação reversa ou reação do tipo 1 e a reação do tipo 2 ou eritema nodoso hansênico. Essas reações seguem-se a fatores desencadeantes como: infecções intercorrentes, vacinação, gravidez e purpúreo, medicamentos iodados e estresse físico e emocional. Os quadros reacionais, às vezes, antecedem os diagnósticos, surgem durante o tratamento ou mesmo após a alta da hanseníase (ARAUJO, 2003).

Durante a infecção, até mesmo antes, durante ou após o tratamento específico, podem ocorrer reações imunológicas, traduzindo-se clinicamente por episódios inflamatórios agudos ou subagudos, denominados de reações hansênicas. De prevalência variável, com alto potencial incapacitante as reações hansênicas constituem um desafio clínico devido às manifestações inflamatórias em pele, nervos e outros órgãos (JACOBSON & KRAHENBUHL, 1999).

A reação tipo 1 tende a surgir precocemente no tratamento entre o segundo e sexto mês principalmente na hanseníase Dimorfa. É considerada reação mediada por unidade celular. Não é indicativa de sinais de melhora ou piora do quadro. As manifestações clínicas dessa reação se caracterizam por: exacerbação das lesões preexistentes que se tornam eritematosas, edemaciadas e brilhantes, podendo em alguns casos, levar à ulceração (JOPLING, W. H.; MCDOUGALL, A. C.1991).

Lesões novas podem ser evidenciadas à distância. Neurites tornam-se mais frequentes, podendo ser a dor a única manifestação clínica. Ocasionalmente, as neurites podem ser silenciosas. Nesses casos o dano neural se instala, porém não se observa a presença de dor nem espessamento do nervo periférico (JOPLING, W. H.; MCDOUGALL, A. C.1991).

Observa-se a reação hansênica do tipo 2 nas formas Wirchowiana e Dimorfa geralmente após 6 meses de tratamento. Caracteriza-se por ser uma síndrome desencadeada por imunocomplexos, no entanto, a imunidade celular apresenta importância em fases iniciais do processo. Ocorre aumento de citosinas séricas como o fator de necrose tumoral alfa e o interferon gama, sem haver mudanças na situação imunológica do paciente (SOUZA, 1997; ARAUJO, 2003; ORSINI, 2007).

Clinicamente a lesão típica é o eritema nodoso que se caracteriza por lesões eritematosas, dolorosas, de vários tamanhos, incluindo pápulas e nódulo disseminado pela pele. Em alguns casos este quadro reacional pode

evoluir com neurite, orquite, epididimite irite, iridociclite, artrite entre outros (ARAÚJO, 2003).

Na reação do tipo 2, o quadro reacional pode evoluir com neurite, e o dano neural pode levar a acometimento de fibras sensitivas, motoras e autonômicas (ARAUJO, 2003).

Goulart (2002) cita o tratamento da hanseníase com poliquimioterapia/organização mundial de saúde (PQT/OMS) inicialmente usada no Brasil em 1986, porém somente em 1991 foi adotado oficialmente pelo Ministério da Saúde (MS). Esse tratamento é recomendado para todos os casos de hanseníase, no entanto sua administração chegou a ser questionada, em função da ocorrência de acentuados efeitos adversos (MS, 2008).

Para os casos classificados como paucibacilares recomendam-se seis doses mensais supervisionadas de rifampicina (600 mg) e dapsona (100 mg) em até nove meses de tratamento associado a dapsona (100 mg) diariamente. Os classificados como multibacilares, recomenda-se 12 doses mensais supervisionadas em até 18 meses de rifampicina (600 mg), clofazimina (300 mg) e dapsona (100 mg) acrescidos de doses diárias de clofazimina (50 mg) e dapsona (100 mg) (GOULART, 2002) (MS, 2008).

Azulay (2008); Teixeira et al (2010) descrevem a eficácia do tratamento da poliquimioterapia e mencionam ainda a necessidade de manutenção do uso de outros medicamentos para o tratamento das reações hansênicas durante e após o uso de droga microbicida.

3.2 Dano neural na hanseníase

A hanseníase se caracteriza por ser uma infecção que acomete especialmente os nervos periféricos, provocando danos relacionados à função sensitiva e motora, presente em todas as formas da doença. A manifestação sensorial precede o envolvimento da função motora prejudicando de certa forma os indivíduos na execução de suas atividades básicas da vida diária.

Alguns pacientes iniciam a doença com uma neuropatia periférica, enquanto outros apresentam essas complicações após iniciarem a terapia medicamentosa (ORSINI, 2008).

Mesmo nos casos que existe um comprometimento limitado da pele ou quando uma pequena quantidade de bacilos é encontrada, estes estão localizados preferencialmente nos nervos periféricos. As fibras finas, amielínicas, que conduzem o impulso da dor e temperatura são mais comumente afetadas que as fibras grossas, mielinizadas. Estas conduzem as sensibilidades vibratórias, propriocepção consciente e os impulsos motores (FREEDMAN 1999).

O sistema nervoso periférico é composto pelas fibras nervosas, formadas por um ou mais axônios, envoltos pelas células de Schwann, mantidas pelo endoneuro, mais material amorfo da matriz extracelular, capilares, fibroblastos e mastócitos, assim como o epineuro e o perineuro (BIRDI, 2003).

Dentro da bainha perineural, os axônios e as células de Schwann são envolvidos pela lâmina basal, na **Figura 1** (linha B), representada por uma organização especial da matriz extracelular (linha A) e composta por várias moléculas secretadas por múltiplas células, dentre elas, as de Schwann (linha C).



As células de Schwann do sistema nervoso periférico apresentam 2 tipos: mielinizadas e não mielinizadas, que apresentam resposta diferente ao *Mycobacterium leprae*. Embora esse se ligue a ambos os fenótipos da célula de Schwann, as ligações às células não mielinizadas são as mais fortes. As células, mielinizadas, são local natural para multiplicação da bactéria, permitindo ao micro-organismo a proteção de respostas imunes do hospedeiro, sobretudo, fornecendo um local extremamente favorável à sua proliferação e sobrevivência, no sistema nervoso periférico. Há evidências de que a ligação entre o *Mycobacterium leprae* e a célula de Schwann ocorre na lâmina basal da matriz extracelular (CHACHA, 2009).

Histologicamente os bacilos são encontrados em vacúolos intracelulares nas células de Schwann e em macrófagos que migram da corrente sanguínea para o espaço perineural. A infecção periférica pode levar a desmielinização/remielinização crônica ocasionando com frequência calcificações e perda da função neural que torna a Hanseníase uma das maiores causas de neuropatia periférica não traumática (NATIONS, 1998; ORSINI, 2008).

A unidade célula de Schwann/axônio está protegida por uma lâmina basal que contém moléculas da matriz extracelular do tipo lamininas, colágeno

tipo IV, proteoglicans e outras. As lamininas são glicoproteínas compostas de três cadeias e onze isoformas. As principais são: alfa-2, beta-1 e gama-2, que são encontradas na lâmina da célula de Schwann do nervo periférico. Neste nervo a forma predominante é a laminina-2 (FREEDMAN et al., 1999; SAITO et al., 1999).

Rambukkana et al (1998), mostraram que a célula de Schwann tem na sua superfície proteínas que podem se ligar aos componentes da matriz extracelular da lâmina basal e que o *M. leprae* se liga especificamente à cadeia alfa-2 da laminina-2, localizada no terminal-C no domínio G.

Pesquisas adicionais do próprio Rambukkana et al., (1998), mostraram que o *M. leprae* se liga à área G da laminina-2 que, por sua vez, se liga à alfa-distroglican, que se encontra na superfície e é sintetizada pela célula de Schwann. A alfa-distroglican, por sua vez, liga-se à molécula beta-distroglican da transmembrana. Ao penetrar no meio intracelular, a beta-distroglican se liga à distrofina, uma proteína intracelular que se liga à actina. A partir da união dessas quatro proteínas (laminina-2, alfa-distroglican, beta-distroglican e distrofina) estabelece-se uma ponte entre o *M. leprae* e o citoesqueleto da célula de Schwann.

A partir dessa ligação na superfície da célula de Schwann observou-se uma cascata de complexos alfa-distroglican/*M. leprae*, a qual possibilita a penetração do bacilo no vacúolo citoplasmático, onde podem se multiplicar, estabelecendo a infecção hansênica no nervo. É importante comentar que a laminina-2 e a alfa-distroglican são proteínas restritas ao nervo periférico (SINGH et al, 1998; RAMBUKKANA et al., 1998; FREEDMAN et al., 1999; SAITO et al., 1999; MARQUES et al., 2001; SENNA et al, 2006).



Figura 02: (a) Representação esquemática da interação entre o *Mycobacterium leprae* e a lamina-2 na lamina basal de unidades célula Schwann/axônio mielinizadas e não mielinizadas. Adaptado de Rambukkana, (2000).

Os macrófagos infectados transportam bacilos para dentro do nervo, ficando assim, aprisionados no seu interior. Quando estes bacilos se replicam as células de defesa são destruídas permitindo a passagem do *M. Leprae* para o espaço endoneural. O agente pode direcionar para a superfície através da lamininas alfa-2 e a alfa-distroglycan podendo ocorrer nesse caso a internalização, o que pode levar à degeneração das células de Schwann com consequente recrutamento de macrófagos para o interior do nervo (FREEDMAN et al., 1999).

Na hanseníase, observa-se inicialmente desmielinização segmentar seguida de dano axonal (JARDIN, 2007).

Desse modo a neuropatia hansênica decorre do acometimento do nervo periférico provocada por lesão direta do *M. leprae*, por compressão nervosa, ou no decorrer de um surto reacional, classicamente conhecida como neurite, que se caracteriza por espessamento do nervo periférico associado a dor e outras disfunções neurológicas. (JARDIM, 2007).

Segundo Pimentel (2004), o acometimento neural está presente na doença desde as formas iniciais da hanseníase indeterminada com áreas cutâneas de hipoestesia térmica, até as formas polares, com as lesões anestésicas bem delimitadas da hanseníase tuberculóide, passando pelas

formas Dimorfa até as anestésias "em luva" e "em bota" por acometimento de múltiplos troncos nervosos próprios das formas avançadas da hanseníase Wirchowiana.

O dano neural se caracteriza pela perda e/ou alteração autonômica, sensitiva e/ou motora, sendo a ocorrência de reação inflamatória o fator determinante para o desencadeamento do dano (PEARSON, 1975; SENNA et al., 2006).

A reação inflamatória é provocada pela morte do bacilo, que pode ocorrer em decorrência de uma resposta imunológica ativa de forma natural do hospedeiro ou após o tratamento, provocando a exposição do antígeno do *M. leprae* nos axônios e células de Schwann infectadas (SENNA et al., 2006).

Orsini (2008) cita quatro possíveis mecanismos relacionados à lesão nervosa periférica na hanseníase: a presença do *M. leprae* ou de seus antígenos; traumas em regiões superficiais de troncos nervosos; aumento da pressão intraneural e alterações vasculares em vasos sanguíneos intraneurais.

Outra forma de lesão neural ocorre quando um macrófago infectado fica aprisionado dentro do nervo, ali sofrendo processo de lise, liberando os bacilos dentro do espaço endoneural. Estas bactérias livres são internalizadas pelas células de Schwann ou fagocitadas por outros macrófagos que adentram este espaço, de modo que os monócitos infectados pelo *M. leprae* no sangue seriam os responsáveis pela entrada da bactéria no interior do nervo (ABULAFIA & VIGNALE, 1999).

Rodríguez (2009) faz referência ao surgimento de sinais clínicos sensitivos precoces com déficit localizado e motores os quais surgem tardiamente, manifestando-se com sinais clínicos no trajeto do nervo acometido, e as polineuropatias que apresentam sinais clínicos motores ou sensitivos distais, com preservação dos reflexos osteotendinosos, e ausência de sinais autonômicos, exceto de anidrose.

Pelosso (2005) descreve que na prática clínica, o acometimento dos nervos periféricos é a principal característica da doença, citando os principais

troncos nervosos acometidos que são: nos membros superiores, nervo ulnar, mediano e radial; nos membros inferiores, tibial posterior e fíbular comum; no segmento cefálico, grande auricular e a porção motora do nervo facial.

Moreira (1999) descreve como sendo mais comum dos membros superiores o acometimento do nervo ulnar na altura do cotovelo, provocando um quadro clínico clássico da lesão deste nervo que é: o pinçamento do quarto e do quinto dedo; anestesia da borda ulnar dos antebraços, palma e dorso das mãos; em caso de déficit motor pode ocorrer amiotrofia dos músculos interósseos e depressão dos espaços Inter metacarpianos; atrofia hipotênar; hiperextensão das articulações metacarpo falangianas do 4º e 5º quirodáctilos e flexão compensadora das falanges médias e distais, denominadas garra ulnar completa e incompleta.

Lesões do nervo mediano raramente ocorrem isoladas. Em geral é posterior à lesão do nervo ulnar. A paralisia do mediano causa flexão de todos os quirodáctilos com hiperextensão das interfalanges proximais e distais, denominada de garra cúbito mediana, ocorrendo perda funcional da mão, impossibilidade de fazer oposição e preensão com o polegar, conhecida clinicamente como mão simiesca (ELUI et al., 2001).

O nervo radial é responsável pela sensibilidade da metade radial do dorso da mão e pela inervação da musculatura extensora dos dedos, polegar e punho. Sua lesão é conhecida como mão caída (LEITE & SILVA, 1995; LEHMAN, 1997).

O nervo tibial posterior ou tibial é responsável pela inervação da musculatura intrínseca do pé e sensibilidade plantar. A paralisia deste nervo é mais frequente que a do fíbular. Manifesta-se por diferentes graus de deformidades dos pododáctilos que vai da garra dos artelhos até a atrofia da musculatura da região plantar (JOPLING, 1978; TALHARI & NEVES, 1989).

A paralisia do nervo fíbular comum causa a amiotrofia muscular anteroexterna da perna, incapacidade de eversão e dorso flexão do pé e marcha escarvante causando o pé caído parcial ou completo (JOPLING, 1978; TALHARI & NEVES, 1997).

Em decorrência das deformidades primárias que ocorrem nos troncos nervosos afetados, ocorrem às deformidades secundárias, sendo representadas nas mãos por traumas, calosidades, fissuras, queimaduras, ulcerações que podem levar a tenossinovites, osteomielites e reabsorções ósseas. Essas reabsorções têm como principal consequência a perda das falanges distais dos dedos, sendo reflexo da insensibilidade decorrente do envolvimento de fibras grossas e finas (JOPLING, 1978; TALHARI & NEVES, 1997; GELBER, 2002).

Nos pés, a ulceração plantar, especialmente nas cabeças dos metatarsos, é provavelmente a complicação mais frequente da neuropatia hansênica, podendo se encontrar também calosidades e úlceras, como o mal perfurante plantar, infecções, osteomielites e reabsorções ósseas com deformidades graves (JOPLING, 1978; TALHARI & NEVES, 1997; GELBER, 2002).

Sabe-se que o diagnóstico precoce é importante para promover a interrupção da cadeia de transmissão e prevenção das incapacidades físicas, já que a hanseníase é uma doença curável, e quanto mais precocemente diagnosticada e tratada, mais rapidamente obtém-se a cura e previne-se a ocorrência de sequelas neurológicas (ARAUJO, 2003).

Relatos têm sido feitos de comprometimento do músculo estriado esquelético na hanseníase como consequência direta da neuropatia periférica, no entanto, casos têm sido descritos como o agente provocando dano muscular direto (ORSINI, 2008).

A evolução na terapêutica da hanseníase e a implementação de estratégias de controle na transmissão da doença tem reduzido a prevalência da doença no mundo. No entanto, o comprometimento da função neural permanece como um grande problema, requerendo assim atenção continuada, tanto com o objetivo de evitar ou minimizar a sua progressão, como para prevenir suas sequelas (sensitivas, sensitivo-motoras autonômicas e deformidades) (PIMENTEL 2004).

As neurites significam, literalmente, “inflamação dos nervos”. Entretanto, têm um sentido específico, significando a presença de dor. A neuropatia hansênica resulta principalmente do processo inflamatório dos nervos periféricos cuja intensidade, extensão e distribuição dependem: da forma clínica, da evolução da doença e dos episódios reacionais. Estes episódios reacionais são clinicamente conhecidos como neurites.

As neuropatias inflamatórias podem ser agudas e crônicas (PIMENTEL 2004).

As neurites agudas se apresentam de forma súbita com quadro clínico objetivo de dor intensa, espontânea ou a palpação dos troncos nervosos. São comuns durante os episódios reacionais, mas podem ocorrer isoladamente sem evidência de processo inflamatório. Em alguns casos, as neurites agudas provocam sequelas como dor crônica no trajeto do nervo afetado recebendo a denominação de dor neuropática. As neurites crônicas caracterizam-se por um início insidioso e progressivo apresentando no princípio, apenas leves manifestações sensitivas, podendo progredir com alterações sensitivo-motoras (GARBITO, 1998; BARON 2000; SAUNDERSON, 2000; CROFT, 2000; PIMENTEL 2004).

O objetivo do tratamento da fase aguda da neurite é o controle da reação inflamatória, visando o alívio da dor e a prevenção do dano neural e das incapacidades físicas. As drogas de escolha para o tratamento são os corticosteroides, sendo a prednisona a droga de escolha, com dose de ataque de um a dois miligramas por Kg/dia. Esta dose deve ser mantida até a regressão dos sinais e sintomas, seguindo de retiradas lentas e graduais por um período mínimo de seis meses (SUNDAR 2006).

A hanseníase pode ocasionar sequelas motoras residuais e permanentes, mesmo após o tratamento medicamentoso. Em vários indivíduos as neuropatias periféricas tornam-se incuráveis e o acompanhamento clínico dessas complicações torna-se difícil pela não compreensão dos mecanismos fisiopatológicos dessa doença (ARAUJO, 2003).

Qualquer condição dolorosa devido à lesão do sistema nervoso periférico ou central é considerada dor neuropática. As manifestações clínicas

mais comuns na lesão do sistema nervoso periférico por comprometimento de fibras sensitivas são: Parestesia, queimação e dor contínua; dor paroxística; disestesia e alodinia. Com base nessas manifestações clínicas direciona-se o tratamento apropriado. (GABINO 2012).

3.3 Dor neuropática na hanseníase

A dor pode ser definida como uma percepção desagradável de uma sensação nociceptiva e apresenta um sistema neuronal próprio denominado sistema nociceptivo. De maneira simplificada podemos dizer que existem dois tipos de dor: A primeira informa rapidamente que os estímulos do meio ambiente agredem ou coloca em perigo a integridade física do indivíduo e a segunda informa a presença de alguma disfunção orgânica de uma inflamação ou neuropatia. A dor de origem inflamatória resulta da interação do tecido danificado e os neurônios sensoriais nociceptivos periféricos com a participação de mediadores inflamatórios (ALVES NETO, 2009).

A hanseníase é uma causa frequente de lesão do nervo periférico estando presente em 60% dos pacientes com essa doença. Nesses casos a dor é um sintoma frequente sendo conhecida como dor neuropática. Apesar de sua alta prevalência, seu diagnóstico é raramente feito na prática clínica por vários motivos, tais como uma falta de definição clara, de experiência clínica, de definição de diagnóstico e de método neurológico de investigação. Em virtude disso a maioria dos pacientes com dor neuropática hanseníase tem seu diagnóstico pobremente feito em todo mundo (GABINO 2012; CHEN 2012).

A dor neuropática é definida como uma disfunção primária do sistema nervoso periférico ou central. Estudos recentes realizados em 15 países europeus estimaram uma prevalência de dor crônica em 19%, entretanto, a prevalência de dor neuropática ainda não está bem esclarecida, com estimativas que vão de 1.5 a 20 %. Outro aspecto importante é que a incidência de dor neuropática tem sido pouco estudada em patologia específica, apresentando prevalências variadas como: herpes-zoster 10%, neurites diabéticas de 8 a 50%. É importante também salientar o impacto desta condição na diminuição da qualidade de vida dos portadores e a elevação nos

custos do tratamento, assim como o desencadeamento de doenças crônicas como depressão, ansiedade, distúrbio do sono, alterações relacionadas ao trabalho, necessidades de reabilitação e tratamentos medicamentosos, além da disponibilidade de apoio social e familiar (NICHOLSON, 2000; ALVES NETO, 2009).

Em 1991, Bowsher constatou que aproximadamente 20% dos pacientes que apresentavam clínica de dor, apresentavam dores crônicas de etiologias diversas e entre essas a dor neuropática, estava incluída e relatada em 2 a 40% da população.

No Brasil, dados sobre a prevalência de dor crônica são inexistentes, mas dados norte-americanos mostram que 31% da população tem dor crônica, acarretando incapacidade total ou parcial em 75% dos casos (KRELING et al, 2006).

Chen (2009), no intuito de distinguir dor nociceptiva causada por neurite ou reação hansênica, de dor neuropática, definiu dor neuropática como sendo aquela que ocorria após o mínimo de dois anos do tratamento com poliquimioterapia ou a que acontecia com no mínimo três meses de forma contínua, sem nenhuma evidencia de reação ou outras causas como úlcera infectada.

Existem várias teorias para explicar os mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática, entretanto, o mecanismo mais plausível e cientificamente aceito é a geração ectópica de impulsos nervosos às fibras de pequeno calibre do tipo C e A δ . Após a lesão do nervo, alguns pacientes desenvolvem alterações na distribuição e conformação de canais iônicos (especialmente os canais de sódio) que promovem o aumento da excitabilidade axonal das fibras finas nociceptivas. Tal excitabilidade é muitas vezes gerada longe do foco da lesão inicial (por isso chamada de descarga ectópica), mas capaz de acarretar o surgimento de sintomas de características neuropáticas (SCHESTATSKY, 2008).

Na figura abaixo são observados os sinais e sintomas mais frequentes identificados no diagnóstico de dor neuropática.

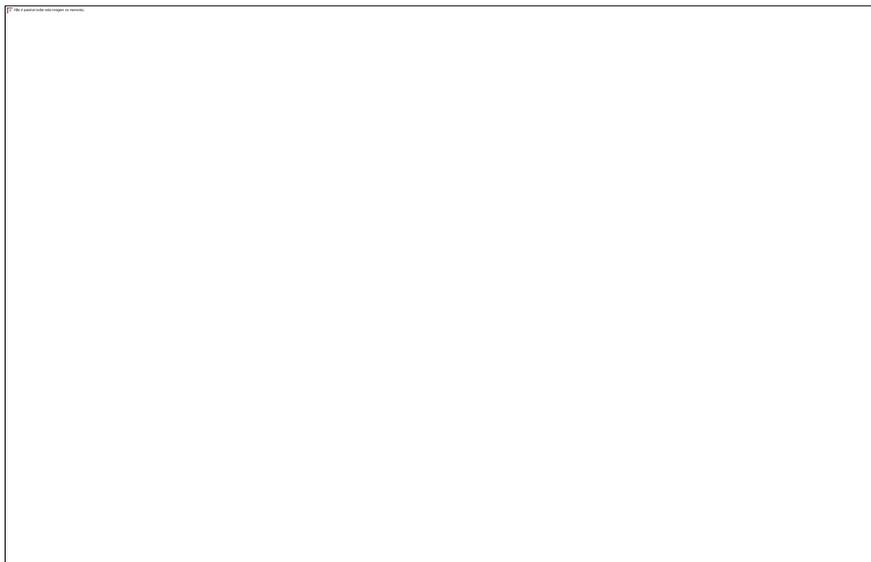


Figura - 3 Clinical picture of neuropathic pain (Bennett 5, 2006).

Na investigação da dor neuropática além do questionamento verbal, dos quais o paciente descreve como sensação de choque elétrico, queimação, formigamento, frio, picada e prurido, também podem queixar-se de sensação espontânea como dormência, formigamento e latejamento (parestesia e disestesia) (ALVES NETO 2009).

Segundo este mesmo autor, além da investigação clínica de dor neuropática torna-se importante a avaliação multidimensional por escalas. O objetivo dessas escalas é definir sintomas e intensidade da dor e diferenciar dor neuropática de não neuropática. Dentre as varias escalas a mais recente, proposta por Bouhassira e colaboradores (2005), desenvolveu a escala DN4 (Dor neuropática 4 questão), que contém sete itens relacionados como sintomas e três com exame clínico. O escore total de quatro ou mais sobre 10 sugere dor neuropática.

Ainda com base em Dworkin (2003), Pelloso (2005), o diagnóstico da dor neuropática é baseado na história clínica, exame físico, neurológico, laboratoriais, sorológicos e eletroneuromiográficos. Em determinados casos a biopsia de nervo e pele pode ser necessária, mesmo assim, quando nenhuma lesão é demonstrada, os critérios clínicos atuais e tecnológicos nem sempre permitem o diagnóstico de dor neuropática.

Outro critério de diagnóstico proposto por Pedro (2008) propõe três níveis de diagnóstico: possível, provável e definitivo demonstrado na figura abaixo.

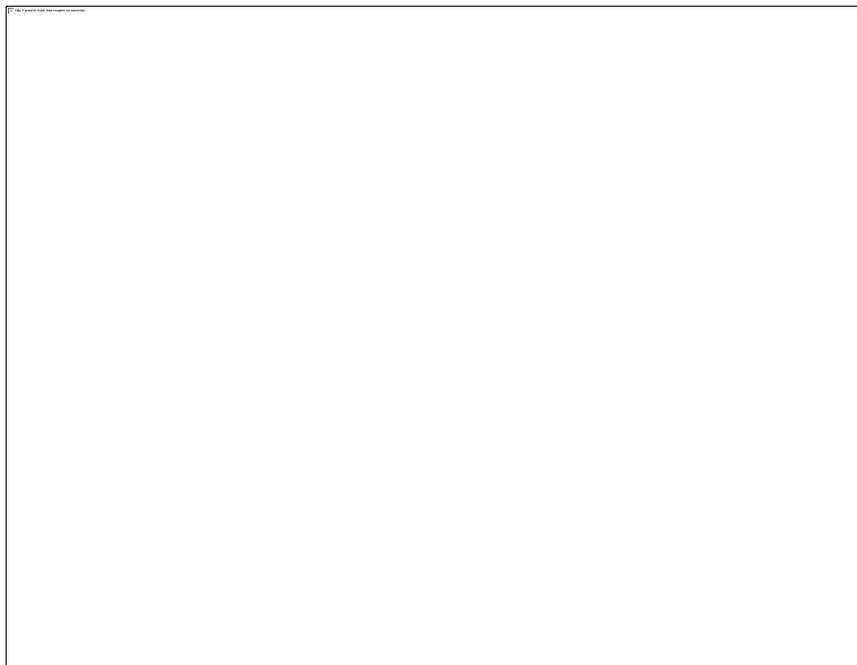


Figura 4 - Níveis de acurácia no diagnóstico da dor neuropática. (Fonte: Schestatsky P, 2008)

O manejo terapêutico da dor crônica permanece como um problema da saúde pública primária uma vez que torna necessário o conhecimento da causa, em relação à dor neuropática. Vários medicamentos têm sido usados como: Antidepressivo tricíclico (amitriptilina), Anticonvulsivante (carbamazepina, gabapentina e oxycarbamazepina) e antipsicótico (clorpromazina). Em alguns casos faz necessário o uso de alguns analgésicos como a codeína (CHIUCHETTA, 2010).

3.4 Eletro-neuromiografia em hanseníase

A eletro-neuromiografia (ENMG) é considerada uma extensão do exame neurológico, compreende o registro gráfico da atividade elétrica dos nervos (condução nervosa) e dos músculos (eletromiografia). Tem como objetivo

auxiliar o diagnóstico clínico das doenças que acomete o sistema nervoso periférico (KIMAID, 2013).

Na prática clínica, realizam-se em primeira análise os estudos de condução nervosa seguindo-se os estudos da atividade muscular. Na condução nervosa são utilizadas diferentes técnicas, para a aquisição dos seguintes parâmetros: latência que representa o tempo decorrido entre o ponto de estímulo e o início da resposta, ou entre o pico do potencial sensitivo e o início do potencial motor; amplitude que é definida como a voltagem entre o início do potencial e seu pico negativo (base-pico), ou a diferença de voltagem entre o pico negativo e o positivo (pico a pico); velocidade de condução pode ser calculada dividindo-se a distância entre o ponto de captação e sua latência ou entre dois pontos de estímulo e a latência diferencial (BRASIL, TAKAYANAGUI, 2013).

O estudo de eletroneuromiografia tem contribuído para melhor conhecimento do acometimento dos nervos periféricos na hanseníase, no entanto, as alterações encontradas nesse exame são inespecíficas para esta doença. A medida da velocidade de condução nervosa motora revela lentidão nos seguimentos nervosos mais afetados. Assim, é comum encontrarmos lentificação motora do nervo ulnar ao nível ou acima do cotovelo, do mediano no antebraço e do fíbular na cabeça da fíbula (KIMAID, 2013).

A eletroneuromiografia é um método de avaliação que serve para auxiliar tanto no diagnóstico das chamadas formas neurais puras, quanto na avaliação funcional dos nervos periféricos acometidos em todas as outras formas de hanseníase. A maior utilidade deste teste diagnóstico é o precoce reconhecimento das neurites silenciosas, seu acompanhamento a médio e longo prazo, que levam a progressiva lesão axonal, seu tratamento no momento da detecção do dano neural evitando sua progressão (GARBINO et al., 2013).

A velocidade de condução sensitiva é precocemente afetada na hanseníase. Em alguns casos, apesar de não existirem manifestações clínicas

de comprometimento do nervo periférico, as velocidades de condução nervosa (VCN), motora e sensitiva podem estar alteradas (KIMMID, 2013).

O estudo da neurocondução é feito em duas etapas, a condução nervosa sensitiva (CNS) e a condução nervosa motora (CNM). A primeira permite a avaliação das fibras sensitivas mielínicas de grosso calibre ($A\alpha$ e $A\beta$) sendo aplicado um estímulo elétrico que trafegará originando o potencial de ação sensitivo podendo ser proximal ou distal dependendo da técnica utilizada. A segunda etapa permite o estudo das fibras mielinizadas motoras ($A\alpha$) e quando aplicado o estímulo do nervo o potencial de ação distal alcança o músculo, ocasionando a contração quase síncrona de todas as fibras por ele inervadas. Os potenciais gerados das duas etapas são denominados potenciais de ação nervosos sensitivos (PANS) e potenciais de ação muscular composto (PAMC) (BRASIL, TAKAYANAGUI, 2013).

Nos estudos de condução ainda podemos adquirir respostas tardias e respostas autonômicas dos nervos periféricos. As primeiras são necessárias para a avaliação do neurônio motor em toda a sua extensão e auxiliam na diferenciação entre doenças difusas e focais, as chamadas ondas F, enquanto que as segundas são utilizadas para a avaliação das fibras amielínicas tipo C, a chamada resposta simpático cutâneo (RSC). Esta resposta é muito lenta, dura em média dois segundos e devido à sua intensa variabilidade consideramos normal quando está presente e anormal na ausência da mesma (BRASIL & TAKAYANAGUI, 2013).

A aplicação da ENMG na hanseníase iniciou com Monrad-Krohn, em 1923, que, ao estimular o nervo facial, notou que a ativação muscular era assimétrica, sugerindo que ramos de diferentes segmentos deste nervo estariam mais acometidos do que outros (Sabin et al., 2005). Este achado é concordante com a disposição “temperatura-dependente” da hanseníase, sendo o ramo zigomático do nervo facial mais acometido que os demais (ANDRADE, 2010).

Sabe-se que a neuropatia hansênica é de predomínio sensitivo, apesar da maioria dos estudos versarem predominantemente sobre a condução

motora do que sobre a condução sensitiva. Hackett *et al.* (1968) observaram o nervo ulnar e verificaram que a velocidade de condução motora era mais lenta na região do cotovelo em um percentual expressivo de pacientes hansenianos, mesmo em indivíduos desprovidos de manifestações clínicas da doença neste nervo (OOI, SRINIVASAN, 2004).

Os autores sugeriram que está lentificação focal poderia ser um sinal precoce de dano neural hanseniano. Em estudos posteriores de Rosemberg, Lovelace (1968), verificou-se uma redução da velocidade nos nervos medianos, ulnares, fibulares profundos e tibiais, sendo o padrão eletroneuromiográfico de mononeurite múltipla o mais encontrado nestes pacientes. O tropismo do bacilo por áreas de temperatura mais baixa do corpo faz com que a lentificação focal das velocidades de condução dos nervos seja mais encontrado em alguns sítios preferenciais (AGRAWAL, 2005).

Os sítios de compressão na região do cotovelo e proximal ao túnel do carpo são de domínio do nervo ulnar e mediano, respectivamente. A lentificação na passagem pela cabeça da fíbula é encontrada no nervo Fibular e o nervo tibial na região do tornozelo. Estes locais mais acometidos nos estudos de condução também são pontos preferenciais de espessamento neural secundário à presença do bacilo (MOREIRA, 1999; ELUI *et al.*, 2001; PELOSO, 2005).

Foi demonstrado através de diversos estudos que o acometimento da fibra sensitiva é o mais encontrado na hanseníase. Diminuição das amplitudes, dispersão temporal e latências prolongadas são padrões frequentemente vistos nesta patologia. Sebillé mostrou que as fibras sensitivas do nervo radial poderiam ser uma das primeiras a serem acometidas (Brasil Neto, 1992). Outros estudos demonstraram que o padrão comprimento dependente, são os mais comumente encontrados (os nervos sensitivos nos membros inferiores estariam mais comprometidos do que nos superiores) (NDIAYE-NIANG *et al.*, 1986).

Ramakrishnan, Srinivasan (1995) sugeriram que a avaliação do comprometimento tanto dos potenciais de ação sensitivos (PAS) quanto dos

potenciais motores (PAMC) seria mais adequado para caracterização da neuropatia da hanseníase. Uma relevante informação sugerida por este estudo, é o acometimento nervoso sub-clínico, que pode auxiliar a um diagnóstico precoce. Mais interessante ainda é a presença de hipoestesia definida clinicamente, com padrão eletrofisiológico sensitivo normal. Esta observação é explicada pelo acometimento inicial de fibras sensitivas amielínicas ou pouco mielinizadas nas fases iniciais da hanseníase, não sendo avaliadas por estudos de condução nervosa convencional.

O comprometimento autonômico está bem documentado na hanseníase, clinicamente tem sido descrito redução da sudorese na pele suprida pelos nervos acometidos, denervação cardíaca, hipotensão postural e diminuição de outros reflexos autonômicos (DABHOLKAR & GANTONDE, 1982; KYRIAKIDIS et al., 1983; RAMACHANDRAN et al., 1987).

Anidrose focal que ocorre em associação com diminuição da dor e temperatura nas partes mais frias do corpo, é a mais bem documentada alteração autonômica. A precocidade dessas manifestações neurológicas na hanseníase está associada com a perda da inervação cutânea (Facer *et al.*, 1998). Testes autonômicos demonstram diminuição dos reflexos sudomotores (teste do reflexo axonal sudomotor quantitativo - QSART). A redução do suor está relacionada à lesão de fibras nervosas finas e das glândulas sudoríparas (FACER et al., 1998).

Outras alterações demonstradas por testes autonômicos incluem a redução do reflexo axonal vaso motor e a redução do reflexo vaso motor cutâneo e muscular, além de anormalidades da função autonômica cardíaca simpática e parassimpática (WILDER-SMITH et al., 2000).

Diversos estudos apontam a desmielinização focal dos nervos como o evento neurofisiológico primário, sendo o dano axonal secundário a este processo. A manifestação da neuropatia apresenta-se em forma de mononeurite múltipla, concordando com a característica de tropismo do *M. leprae* por áreas frias do corpo, a chamada “temperatura-dependente” (ANDRADE, 2010).

Com a avaliação da condução nervosa padronizada, pode-se graduar a perda axonal motora em leve, moderada e pronunciada. Quando a redução de amplitude do potencial de ação motor é comparada contra lateralmente ou com os controles normais é de até 50%, considera-se leve, quando acima de 50 e abaixo de 90% é moderada, e acima de 90% pronunciada (GARBINO, 2003).

A especificidade da eletroneuromiografia para a avaliação da fisiopatologia das fibras nervosas poderá informar sobre o processo em evolução neural. Permite diagnosticar desmielinização, degeneração axonal, ou compressão nervosa. Se há somente desmielinização esta pode ser revertida em espaço de tempo mediano (por volta de três meses), se ocorrer degeneração axonal (está demora mais tempo para regenerar) se por outro lado ocorrer bloqueios de condução (este por sua vez é reversível em curto espaço de tempo). Portanto, este método é útil também para informar quantitativa e qualitativamente sobre os fenômenos fisiopatológicos de acometimento neural, sinalizando inclusive como meio de prognóstico (GARBINO, 2003).

O reflexo H, as ondas F e ondas A, representam as respostas tardias nos estudos de neurocondução e foram também avaliados nos pacientes portadores de hanseníase. O reflexo H é um reflexo monossináptico, em que a via aferente do estímulo caminha por fibras de grande calibre dos fusos musculares até o gânglio da raiz dorsal, deste para a medula, onde ocorre sinapse com os neurônios motores alfa, que iniciam a resposta eferente até a contração muscular. A onda F não é um reflexo, apresenta uma via aferente pelo próprio neurônio motor estimulado que trafega o impulso antidromicamente e deriva de disparos de forma centrífuga dos neurônios motores do corno anterior da medula, ativados por este estímulo (Gupta & Kochar, 1994). E por último a onda A, adquirida durante o estímulo da onda F, indica um marcador de aparecimento de uma resposta ectópica após a injúria neural instalada em pacientes com dor neuropática e nos episódios reacionais (GARBINO et al., 2011).

A rápida indicação terapêutica visa reduzir o número de sequelas e a melhora da função de nervos que podem apresentar acometimento de maneira subaguda. Alguns estudos demonstraram que com a introdução da talidomida e um bom seguimento seriado neurofisiológico, há uma clara melhora dos parâmetros neurofisiológicos de alguns pacientes (MAGORA et al., 1971).

Para uma melhor monitorização desse dano neural assim como maior sensibilidade do diagnóstico das lesões mais recentes faz-se necessário o emprego de testes para a investigação de fibras finas, as ditas não mielinizadas. Por vezes pacientes com dano neural hansênico podem apresentar polineuropatia apenas de fibras finas, entretanto o acesso a estes testes é restrito a centros de referência em investigação neurofisiológica por se tratar de equipamentos dispendiosos que não fazem parte da rotina dos laboratórios convencionais (FREITAS et al., 2003).

3.5 Tratamento da dor neuropática crônica hansênica

3.5.1 Tratamento clínico

No que se refere ao tratamento das neurites crônicas, até o momento não existe nenhum medicamento específico, no entanto, várias drogas têm sido usadas, destacando-se entre elas os antidepressivos tricíclicos, isolados ou em associação com antipsicóticos, os anticonvulsivantes e a talidomida. Nos pacientes com quadro sensitivo que apresentam manifestações dolorosas persistentes sem déficit motor, o tratamento é feito exclusivamente com antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina), neurolépticos (clorpromazina, levomepromazina), e ou anticonvulsivantes (carbamazepina, gabapentina, topiramato, oxycarbamazepina) (GARBINO, J. A. et al., 2003).

O uso de antidepressivos é bastante valorizado em casos de síndromes dolorosas crônicas pelos seus amplos mecanismos de ação, tais como: aumento do nível das endorfinas, bloqueio de canais de sódio, bloqueio simpático, antagonismo de vários neurotransmissores, além de melhorar a depressão (KRAYCHETE D.C. e SAKATA R.K, 2011).

Pelosso (2005) discorre sobre a eficácia de anticonvulsivantes tradicionais como a fenitoína, carbamazepina e gabapentina e recentemente a pregabalina os quais têm, até o momento, ação incerta no controle da dor. Novos anticonvulsivantes como a Lacosamida podem ter algum efeito na dor polineuropática. Um recente estudo encontrou o efeito de canabinol em dor neuropática periférica (COHEN, 2008).

3.5.2. Corticosteroides prednisona

O Projeto Diretrizes 2003 é uma iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina e tem por objetivo conciliar informações da área médica de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. Essa diretriz preconiza o tratamento das neurites secundárias as reações hansênicas, o uso de corticosteroides, deve ser empregado obedecendo alguns critérios como a avaliação da sintomatologia e a gravidade do quadro clinicam (prednisona é a droga mais usada, dose de 1 a 2 mg/kg/dia). A dose inicial deve ser mantida até que ocorra a regressão dos sinais e sintomas, quando então pode ser reduzida, na dose de 5 mg a cada duas ou três semanas, até 20 mg dia. Essa dosagem pode ser mantida por meses, sendo reduzida posteriormente com a melhora gradual da sintomatologia dolorosa e subseqüente recuperação da função neural. O tratamento da neurite com corticosteroide visa controlar as alterações imunoinflamatórias, das reações hansênicas (GARBINO, J. A. et al., 2003).

3.5.3. Antidepressivos amitriptilina

Monks (1990) descreve o início do uso dos antidepressivos tricíclicos que foram introduzidos no tratamento da depressão há mais de 50 anos. Constatou-se que estes fármacos possuem efeito analgésico. Há mais de 20 anos observações empíricas constataram seu efeito no alívio da dor em pacientes com neuropatia diabética.

Dwokin (2003) cita os antidepressivos tricíclicos como a primeira medicação que comprovou eficácia na dor neuropática em experimentos placebo controlado.

Marquez (2005) descreve o uso de antidepressivos em pacientes com dor neuropática que não obtiveram melhora com outros analgésicos e finaliza dizendo que esses medicamentos são atualmente o principal grupo de fármacos usados no tratamento das polineuropatias, na neuralgia pós-herpética e na dor central após acidente vascular cerebral. Descrições de associações de drogas antidepressivas e antipsicóticos como os fenotiazínicos obtiveram excelentes resultados no controle da dor neuropática, contudo, estudos posteriores evidenciaram que os tricíclicos isoladamente apresentavam efeito analgésico adequado (GARBINO, J. A. et al., 2003).

Sindrup (2003) descreve as ações farmacológicas dos antidepressivos tricíclicos na membrana do receptor, o qual age inibindo a recaptção pré-sináptica de serotonina e noradrenalina, provocando o bloqueio do receptor pós-sináptico, assim como apresenta interação com canais de cálcio e ação estimulante. O bloqueio da recaptção da serotonina é variável nos diversos antidepressivos tricíclicos e a grande maioria apresenta alguma interferência no bloqueio da recaptção da dopamina.

Os tricíclicos constituem terapia eficaz no tratamento da dor neuropática, no entanto, seus efeitos adversos podem reduzir a cooperação e adesão ao tratamento. Os efeitos colaterais resultantes do bloqueio muscarínico incluem boca seca, constipação intestinal, retenção urinária e turvação visual. O bloqueio do adreno receptor A1 pode causar hipotensão postural, enquanto os receptores histamínicos produzem sedação. Alterações da função serotoninérgica levam à disfunção sexual, inclusive a perda de libido e anosgamia, ganho de peso pode ser outro efeito indesejável. Cardiotoxicidade pode ser observada com uso de doses elevadas de tricíclicos. Em idosos, os tricíclicos podem causar distúrbio de equilíbrio e déficit cognitivo. Como estratégia recomenda-se iniciar com dose baixa (PELOSSO, 2005).

Geralmente em duas semanas ocorre redução dos efeitos adversos anticolinérgicos. Esses efeitos adversos podem ser minimizados com aumento gradual da dose (PELOSSO, 2005).

Page (1999) descreve as principais contra indicações ao uso de tricíclicos que incluem prostatismo, glaucoma de ângulo fechado, infarto recente do miocárdio e bloqueio cardíaco, além de potencializar o efeito do álcool, de fármacos anticolinérgicos da adrenalina e noradrenalina.

Dworkin (2003) relata que um estudo adequado para se conhecer a eficácia do uso de tricíclicos deve ter um período mínimo de 6 a 8 semanas, e de pelo menos 1 a 2 semanas para obter a dose máxima tolerada pelo paciente.

3.5.4 Anticonvulsivantes

Os fármacos anticonvulsivantes atualmente usados em dor neuropática são: carbamazepina, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína e valproato. Recentemente, a pregabalina vem sendo introduzida no mercado (WIFFEN, 2005).

Nicholson (2000) cita os anos 60 como o período do início do uso de anticonvulsivantes no tratamento de síndromes dolorosas neuropáticas. Acredita-se que a maioria dos anticonvulsivantes tem ação efetiva para esse tipo de dor em virtude do seu mecanismo de ação atuando no bloqueio dos canais de sódio e de estabilizarem a membrana neuronal despolarizada, suprimindo a hiperexcitabilidade neuronal anormal.

3.5.4.1 Carbamazepina

Além de ser usada em epilepsia, a carbamazepina está licenciada para uso em dores paroxísticas com neuralgia do trigêmeo, na dose de até 2.400 mg dia (WIFFEN, 2005).

O mecanismo de ação preciso da droga anticonvulsivante no alívio da dor neuropática é até o momento incerto. Provavelmente ela age reduzindo a capacidade neuronal de despolarizar em alta frequência (CHONG, 2000).

Dois possíveis mecanismos são o aumento da concentração de neurotransmissor inibidor gaba semelhante ao valproato e clonazepam, ou a

estabilização de membrana neuronal. Uma terceira possibilidade seria a ação da via dos receptores de N-methyl-D-aspartate (NMDA) (WOOLF, 1999).

Relacionada quimicamente aos antidepressivos tricíclicos a carbamazepina age pela diminuição da condutância sódio/potássio e pela supressão da atividade espontânea periférica ectópica das fibras A e C (PELOSSO, 2005).

Nurmiko (2003) descreve que seu modo de ação não foi extensivamente avaliado, sugerindo que ela age interrompendo o impulso doloroso por um limitado número de mecanismos, principalmente bloqueando os canais de sódio frequência dependente.

A carbamazepina é uma droga classicamente empregada no tratamento da neuralgia do trigêmeo. Há poucos estudos randomizados controlados sobre seu uso em neuropatia dolorosa diabética. Tem sido usada, de forma eficaz, em uma variedade de dores neuropáticas inclusive na neuropatia hansênica (GARBINO, 2003).

A carbamazepina apresenta como efeitos adversos mais frequentes, sedação e a ataxia. Existe a necessidade de monitorização regular da função hematológica e hepática. Interações medicamentosas são comuns, existe uma ocorrência rara, porém séria, de aplasia medular irreversível (ROWBOTHAM, 2005).

3.5.4.2 Gabapentina

O mecanismo de ação dos anti-hiperálgicos, como a gabapentina, consiste na redução da hiperexcitabilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinal induzida pela lesão que é responsável pela sensibilização central. O mecanismo pelo qual a gabapentina exerce seu efeito analgésico é desconhecido, mas em modelos animais a gabapentina preveniu alodínea e hiperalgesia (SPEARS, 2009).

Estudos recentes demonstraram êxito no tratamento profilático da hemicrania contínua com gabapentina em um paciente que previamente não

respondeu a amitriptilina e carbamazepina enquanto outro paciente somente ficou livre de dor com gabapentina associada à baixa dose de amitriptilina (MOURA et al, 2012).

Acredita-se que a ação anti-hiperálgica ocorre por ligação pós-sináptica da gabapentina à subunidade alfa2-delta de canais de cálcio dependente da voltagem nos neurônios do corno dorsal da medula espinal, diminuindo a entrada de cálcio nas terminações nervosas e reduzindo a liberação de neurotransmissores. Vários outros mecanismos celulares foram propostos para explicar analgesia da gabapentina, incluindo efeitos em receptores NMDA, canais de sódio, vias monoaminérgicas e no sistema opióide (CLIVALTTI et al, 2009).

A gabapentina apresenta amplo espectro terapêutico e curto período de tempo para atingir nível sérico por não se ligar a proteínas plasmáticas. Não causa indução das enzimas plasmáticas, é metabolizada pelo fígado, e é excretada pelos rins (PELOSSO, 2005).

Taylor (1998) descreve a ação dessa droga, que parece agir por um mecanismo inovador de modulação de neurotransmissor no sistema nervoso central (SNC), aumentando os níveis de ácido gama aminobutírico (GABA), neurotransmissor de ação inibitória, e diminuindo os níveis de glutamato, neurotransmissor excitatório. Não atua sobre os receptores gabaérgicos nem tão pouco metabolizada o gaba, apesar de ser uma substância quimicamente análoga a ele. Estudos eletrofisiológicos sugerem que a gabapentina pode modular alguns tipos de corrente de cálcio. Tem sido demonstrado em seres humanos aumento da concentração de serotonina, ação essa que pode estar relacionada efeitos neurocomportamentais, assim como com efeitos antinociceptivos.

Um dos aspectos mais favoráveis ao uso de gabapentina na dor neuropática é seu perfil de segurança e sua ausência de interação medicamentosa com outros medicamentos, não sendo até o momento relatado no seu uso a ocorrência de complicações hematológicas, hepática ou dermatológica (TAYLOR, 1998).

Nicholson (2000) e Marquez (2005) relata o uso de gabapentina com bons resultados em diferentes condições dolorosas, como neuralgia do trigêmeo, espasmos tônicos dolorosos associados à esclerose múltipla, neuropatia periférica dolorosa relacionada à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), e dor neuropática cancerosa. Seu uso em dor neuropática crônica tem se mostrado bem tolerada e segura.

Os principais efeitos adversos observados incluem sonolência, tonturas, mais raramente diplopia, náuseas, cansaço, sintomas gastrintestinais e edema periférico leve. Em idosos pode desencadear tonturas, dificuldade para deambular e prejuízo cognitivo. Estes efeitos adversos são geralmente leves ou moderados (WIFFEN et al, 2009).

Para diminuir os efeitos adversos e aumentar a adesão ao tratamento, a gabapentina deve ser iniciada com baixas doses, da ordem de 100 a 300 mg, de preferência ao deitar. Posteriormente a cada semana aumentar progressivamente até a dose preconizada que demonstre benefício no tratamento da dor neuropática, que pode variar de 1800 a 3600mg dia, dividido em 3 tomadas ao dia (MARQUEZ, 2005).

Dworkin (2003) descreve o início da ação da gabapentina entre a terceira a oitava semana de uso, a partir desse período é recomendado avaliar a titulação e verificar o surgimento de efeitos colaterais e diante dessa análise promover o aumento gradual da dose a cada 1 a 2 semanas até atingir a máxima tolerada. Muitos pacientes com dor crônica apresentam distúrbio do sono. Nesses casos a gabapentina e tricíclicos têm sido usados isoladamente mostrando bons resultados na melhora do sono.

A associação de gabapentina com tricíclicos principalmente a amitriptilina, demonstrou resultados satisfatórios na dor neuropática, produzindo analgesia e possibilitando a redução do uso prolongado de corticosteroides (PELLOSO, 2002).

3.5.4.3 Toxina botulínica

A história da toxina botulínica (TxB) tem origem em 1817 quando foi publicada a primeira descrição do botulismo (envenenamento pela TxB). O autor, Justinus Kerner, associou mortes resultantes de intoxicação com um veneno encontrado em salsichas defumadas (do latim *botulus* que significa salsicha). Ele concluiu que esse veneno interferia na excitabilidade do sistema nervoso motor e autonômico, observação essa que resultou em duas monografias descrevendo as características clínicas do botulismo. Na ocasião Kerner propôs uma variedade de usos da TxB na Medicina, principalmente em desordens de origem no sistema nervoso central que só atualmente, através de novas pesquisas vêm sendo comprovadas (DRESSLER, 2005; COLHADO, 2009)

Em 1895 o agente bacteriano e seu mecanismo de ação da toxicidade do botulismo foram descobertos, pelo professor Emile Van Ermengen, em trabalho publicado em 1897 (LANG, 2004).

A TxB, é uma das mais potentes toxinas bacterianas conhecidas no mundo. É produto da fermentação do *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia Gram-positiva em forma de esporo encontrada comumente no solo e em ambientes marinhos e é produzida sob a forma de até oito tipos de toxinas antigênicas diferentes (A, B, C1, C2, D, E, F e G) (SILVA, 1997).

O subtipo A (TxBA) constitui a mais conhecida e mais usada na prática clínica, principalmente em casos de espasticidade e distúrbios do movimento e é facilmente cristalizada e relativamente estável. A TxBA é constituída por uma única molécula de duas cadeias (leve e pesada) de polipeptídios com massa molecular de 150.000 Dalton, que se torna ativa quando transformada pela ação das proteases endógenas. A cadeia pesada tem peso molecular de 100.000 Dalton e a cadeia leve tem peso molecular de 50.000 Daltons, liga-se através de pontes dissulfídicas e uma molécula de zinco (QUAGLIATO, 1998).

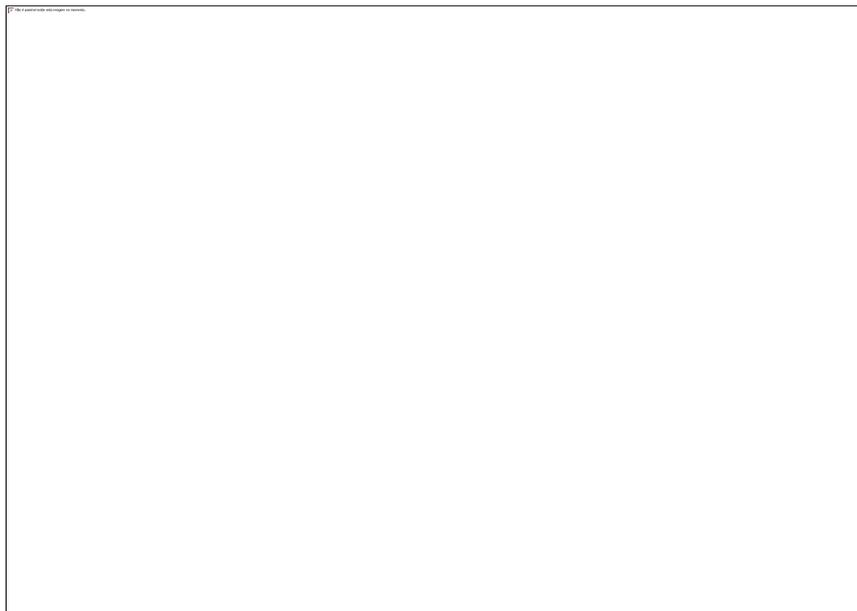


Figura 5 – Representação tridimensional da BoNT/A

A cadeia pesada é responsável pela internalização da TxB nos terminais colinérgicos pré-sinápticos, enquanto a cadeia leve é uma zinco-endopeptidase, responsável pelos seus efeitos tóxicos. Essas toxinas são proteases altamente específicas que clivam proteínas pré-sinápticas, SNARE (soluble NSF Attachment protein receptors) envolvidas com o processo de exocitose das vesículas de acetilcolina pré-sinápticas nos terminais nervosos. A destruição destas proteínas pré-sinápticas é a base para a ação destas toxinas sobre a liberação de neurotransmissores (COLHADO, 2009).

Inicialmente, a TxB liga-se aos receptores de membrana pré-sináptica do terminal nervoso motor de maneira irreversível. Essa ligação garante à TxB alta seletividade para sinapses colinérgicas. Os receptores pré-sinápticos são responsáveis pela endocitose da neurotoxina para o terminal nervoso motor. Após a interiorização da molécula, ela se separa em duas cadeias polipeptídicas por proteases presentes no terminal nervoso motor. Essa clivagem da TxB é considerada o passo decisivo para sua ativação, uma vez que, enquanto cadeia única de 150.000 Daltons, a TxB apresenta pouca atividade farmacológica. Com a clivagem, têm-se dois fragmentos de polipeptídeos. O sorotipo A é o que tem maior percentagem de clivagem, frequentemente de 90 a 95%, enquanto o sorotipo B apresenta clivagem com

menor percentagem (aproximadamente 70%) (COLHADO, 2009), (SPOSITO, M, 2009).

Após a clivagem, a cadeia leve é translocada através da membrana da vesícula endocítica para dentro do citosol e se liga com alta especificidade ao complexo proteico SNARE. O alvo proteico também varia conforme o sorotipo de TxB. No entanto, todos os sorotipos apresentam o mesmo efeito final, que é a inibição da liberação de acetilcolina na terminação nervosa (COLHADO, 2009; SPOSITO, M, 2009).

Colhado (2009), Sposito (2009), Ranoux, D. (2008) descrevem o mecanismo de ação da toxina botulínica, o sorotipo A cliva a SNAP-25 (Synaptosomal-Associated Protein de 25 kDa), a clivagem proteolítica do complexo SNARE realizada pela cadeia leve da TxB impede a ancoragem da vesícula sináptica na superfície interna da membrana celular, resultando assim no bloqueio da fusão vesicular, ação essa que impede a liberação de acetilcolina na fenda sináptica, induzindo dessa forma paralisia flácida nas fibras musculares atingidas (denervação química); finaliza referindo que o mecanismo de ação da toxina botulínica consiste no bloqueio da liberação das vesículas de acetilcolina nas terminações nervosas colinérgicas pré-sináptica sem destruí-las, produzindo um músculo funcionalmente desnervado.

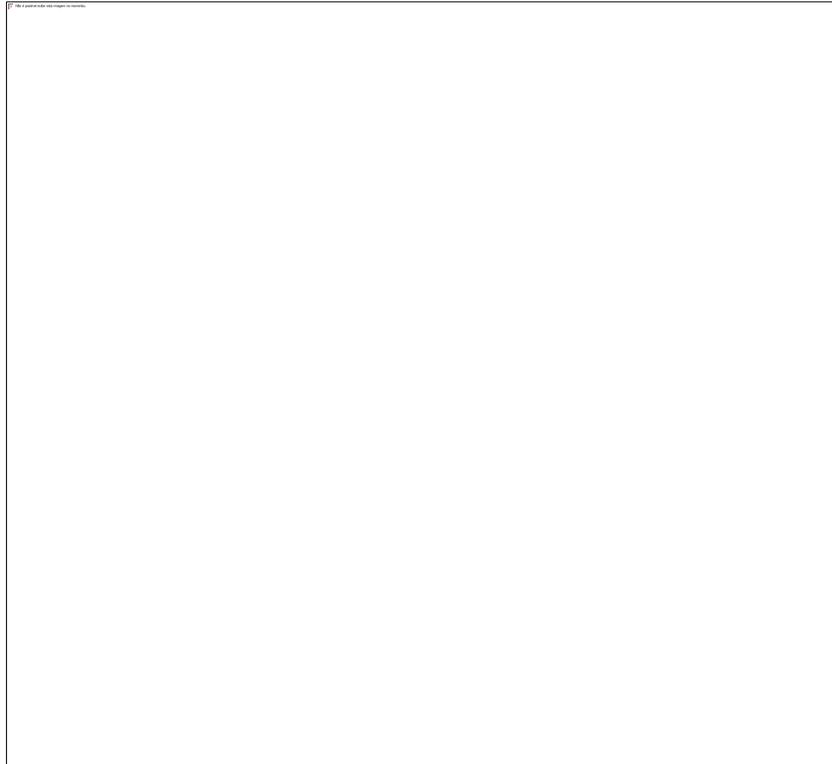


Figura 6 - Mecanismo de ação da TxBA, Bloqueio da liberação do neurotransmissor sob a ação da toxina botulínica. Sposito, 2009

Rebolledo (2001) descreve que depois da interiorização da toxina botulínica na membrana endossomal do citosol, ela promove o bloqueio da secreção da acetilcolina pré-sináptica.

Colhado (2009) relata que a injeção intramuscular de TxB, em dose e localização apropriadas, provoca denervação química parcial e diminuição da contratatura, sem ocasionar paralisia completa. Quando esse tecido é glandular tem-se o bloqueio da secreção.

Comercialmente as TxB apresentam-se sob dois tipos o A e o B. São agentes biológicos obtidos laboratorialmente, sendo substâncias cristalinas, estáveis e liofilizadas, associadas ou não à albumina humana e utilizadas, após diluição, em solução de NaCl a 0,9%. O sorotipo mais amplamente estudado com fins terapêuticos é o tipo A (COLHADO, 2009; QUAGLIATO, 1998).

Segundo Quagliato (1998) essa droga age como um potente bloqueador da junção mio neural promovendo denervação química. Seu uso em seres

humanos com fins terapêuticos foi realizado pela primeira vez em 1978, por Alan Scott, em pacientes portadores de estrabismo. Posteriormente sua indicação se estendeu para outras patologias como as distonias segmentares, tremores e outros distúrbios do movimento.

Silva (1997), Teive (1998), Graham (2000) descrevem sua aplicação em situações clínicas diversas, referindo que essa droga tornou-se uma arma terapêutica eficaz e segura no tratamento de patologias neurológicas, como distonias focais e em outras síndromes que cursam com distúrbios do movimento como tremores, tiques e mioclonias. Descreve ainda sua ação em patologias que cursam com contração muscular excessiva como espasmo facial, espasticidade, além de sua indicação em algumas síndromes álgicas como enxaqueca, neuropatias dolorosas e finaliza relatando sua indicação em patologias não neurológicas como hiper-hidrose palmar e cosmiatria.

Rebolledo (2001) descreve o uso de toxina botulínica em espasticidade citando que a primeira aplicação ocorreu em 1989, utilizada em um grupo de seis pacientes adultos com hemiplegia secundária a infarto cerebral. Fehlings (2000) descreve o uso dessa droga em adultos com distúrbios neuromusculares associado com distonia focal como torcicolo e estrabismo.

No que se refere a sua toxicidade, a droga é conhecida como uma potente toxina, no entanto, a quantidade contida em um único frasco da medicação torna improvável a administração de uma dose letal (QUAGLIATO, 1998).

Herrmann (2000) observou uma redução da eficácia da toxina botulínica decorrente da presença de anticorpos neutralizantes em 3 a 10% dos casos. Segundo este mesmo autor os riscos de formação desses anticorpos estariam relacionados à dose usada por Kg de peso e entre o intervalo das aplicações da medicação. Conclui ainda, que quanto maior a dose por kg de peso corporal e menor o intervalo entre as aplicações serão maiores as possibilidades na formação desses anticorpos.

Ranoux (2008) cita em seu estudo o provável mecanismo de ação da toxina botulínica. Inicialmente usada no tratamento de distonia, observou o

alívio da dor precedido da descontração muscular, o que seria esperado apenas como uma consequência do relaxamento muscular. Esses achados sugerem que toxina botulínica tipo A (TxBa) pode ter propriedades analgésicas independente de sua ação miorelaxante.

Experimentos *in vitro* demonstram que a TxBa pode inibir a inflamação neurogênica, um processo que resulta da sensibilização das fibras nociceptivas C. Os efeitos da TxBa estariam envolvidos na atenuação da liberação de peptídeo relacionado a neurocondução incluindo a substância P, gene-calcitonina, glutamato e na inibição da atividade do receptor da vanilloid. Pesquisa com injeções periféricas da TxBa, feitas em modelos animais com dor neuropática demonstram que a droga age reduzindo a ação inflamatória e traumática de nociceptores (RANOUX, 2008; SPOSITO, 2009).

Entre os mecanismos de ação na redução da dor encontram-se neurônios locais, medula espinhal e centro supra segmentares do cérebro (figura 10) envolvendo o sistema nervoso autônomo e somático (CASALE, 2008).

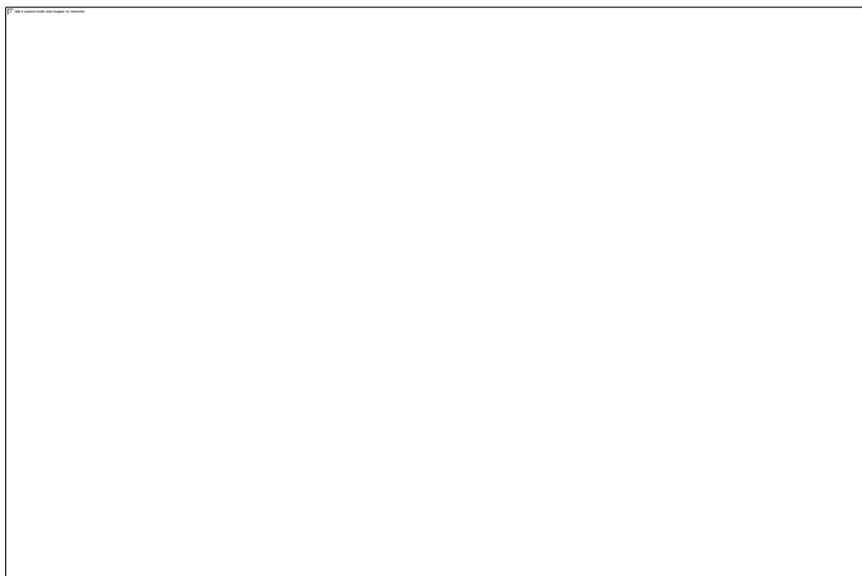


Figura 7 – Envolvendo o sistema nervoso autônomo e somático
Sposito, 2009

Em resumo, postula-se que TxBa exerça seus efeitos na transmissão nociceptiva sensibilizada (anormal) por meio de quatro mecanismos similares, todos mediados por vesículas, pela inibição de proteínas SNARE e consequente bloqueio da exocitose:

1. Inibindo a liberação de glutamato nos tecidos periféricos;
2. Reduzindo a liberação CGRP nos tecidos periféricos;
3. Reduzindo a liberação tecidual de substância P;
4. Reduzindo o tráfego de TRPV1 na membrana celular do neurônio periférico (TALARICO, S. 2014).

Dor neuropática, particularmente aquelas associadas à alodinia, como na neuralgia pós-herpética, pós-traumática / pós-operatória de lesão de nervo periférico são condições que causam significativa neuropatia dolorosa focal, situações essas de difícil tratamento e muitas vezes com manifestações devastadoras. Na grande maioria dos casos, a área envolvida é limitada, assim, permitindo aplicação de injeções locais de TxBa (RANOUX, 2008).

Segundo Gialiam (1999), depois de um determinado tempo ocorre a formação de novas terminações nervosas, que levariam a reinervar ou restaurar a terminação nervosa original, recuperando a função do músculo afetado. Existem evidências de que as junções neuromusculares afetadas se regeneram em até quatro semanas, porém o período clinicamente útil de relaxamento varia de 12 a 16 semanas.

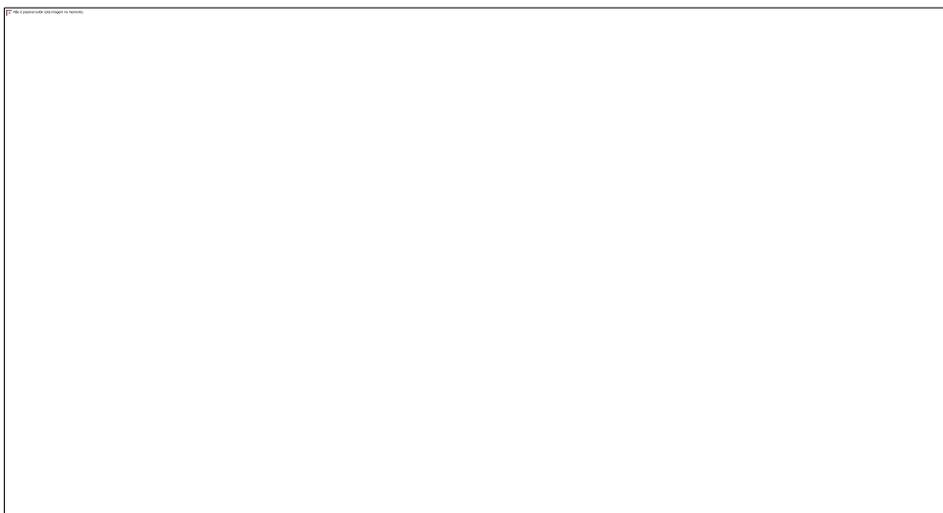


Figura 8 - Brotamentos axonais e restabelecimento da sinapse com a junção neuromuscular. (Allergan, Inc. 2003)

3.6 Qualidade de vida

Qualidade de vida (QV) é uma expressão comumente utilizada. Reveste-se de grande complexidade, dada à subjetividade que representa para cada pessoa ou grupo social, podendo significar felicidade, harmonia, saúde, prosperidade, morar bem, ganhar salário digno, ter amor e família, poder conciliar lazer e trabalho, ter liberdade de expressão, ter segurança. Enfim, QV também pode significar todo esse conjunto de atributos e/ou benefícios (QUEIROZ; SÁ; ASSIS, 2004).

Pode-se dizer também que a QV de uma população depende de suas condições de existência, do seu acesso a certos bens e serviços econômicos e sociais, emprego e renda, educação básica, alimentação adequada, acesso a bons serviços de saúde, saneamento básico, habitação, transporte de boa qualidade, etc. (ADRIANO et al., 2000).

O termo qualidade de vida aparece sempre com sentido bastante genérico, necessitando, portanto, ser melhor explicitado e clarificado. A área médica já incorporou o termo no seu dia a dia, contudo, utiliza-o dentro de um referencial da clínica, para designar situações a partir das quais lesões físicas ou biológicas interferem nas condições de vida dos enfermos. Esta visão reducionista observada na área médica, de que saúde está diretamente vinculada à qualidade de vida deve ser ampliada, num contexto em que outros indicadores podem e devem ser acrescentados com o objetivo de melhor avaliar a qualidade de vida (MINAYO, 2003).

Como não há consenso sobre a definição de qualidade de vida, a Organização Mundial de Saúde reuniu especialistas de várias partes do mundo, que pactuaram qualidade de vida como: “A percepção do indivíduo de

sua posição na vida no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (OMS. THE WHOQOL GROUP, 1995).

Entre os indicadores coletivos de qualidade de vida, para sua compreensão, fazem-se necessárias análises de referências consensualmente aceitas, onde se destacam os seguintes: 1) Os indicadores mundiais de qualidade de vida; 2) O índice de desenvolvimento humano; 3) O índice de pobreza humana; 4) O índice de qualidade de vida; 5) Os vários índices socioeconômicos; 6) O acesso a serviços e bens; 7) Os indicadores coletivos de educação e 8) Os indicadores de violência (MOREIRA, 2002).

Pode-se também associar diretamente qualidade de vida à felicidade. Pensar sobre a felicidade das pessoas leva-nos a enumerar uma diversidade muito grande de fatores que se relacionam, direta e indiretamente, ao modo de viver de cada ser humano. Cada um, individual e coletivamente é parte de um sistema social político, cultural e econômico, que compõe a forma de vida das pessoas, no espaço e no tempo. Diante disso, somente cada pessoa poderá afirmar se a qualidade de vida está ou não, presente em sua vida (MOREIRA, 2002).

Os requisitos mínimos e universais necessários para se falar em qualidade de vida dizem respeito à satisfação das necessidades mais elementares da vida humana, tais como: alimentação, acesso à água potável, habitação, trabalho, educação, saúde e lazer (MINAYO, 2000).

Nesse contexto, Hubert (1997) cita as dificuldades na mensuração da QV, sendo necessária a investigação de diversos fatores relativos às condições de vida e ao comportamento humano para verificação da QV. Diversos instrumentos criados para aferir a QV não levam em conta o contexto cultural, social, de história de vida e do percurso dos indivíduos (MINAYO; HARTZ; BUSS, 2000).

Segundo Nahas (2003), a QV é a condição humana resultante de um conjunto de parâmetros individuais e sócio-ambientais, modificáveis ou não, que caracterizam as condições em que vive o ser humano. Os parâmetros

sócio-ambientais relacionados à QV são: moradia, transporte, segurança, assistência médica, condições de trabalho, educação, opções de lazer e meio-ambiente; e os parâmetros individuais são: hereditariedade e estilo de vida.

Tentando sintetizar a complexidade da noção de QV e sua relatividade nas diferentes culturas e realidades sociais, diversos instrumentos têm sido construídos (MINAYO; HARTZ; BUSS, 2000).

Os instrumentos mais relacionados à análise de condições gerais da QV enfatizam questões sobre domínios físicos (dor, fadiga, capacidades e limitações), psicológicos (percepção do estado de saúde, depressão, autoestima, ansiedade e imagem corporal), relações sociais (apoio familiar e social, limitações impostas pela sociedade e as relações interpessoais), nível de independência (mobilidade, atividades cotidianas, capacidade para o trabalho) e noções sobre o bem-estar (corporal, emocional, saúde mental e vitalidade).

Atualmente existem duas formas de mensurar a QV, através de instrumentos genéricos e/ou específicos. Os genéricos abordam o perfil de saúde ou não, procuram englobar todos os aspectos importantes relacionados à saúde e refletem o impacto de uma doença sobre o indivíduo. Podem ser usados para estudar indivíduos da população geral ou grupos específicos, como portadores de doenças crônicas (FAYERS, 2000).

Os instrumentos específicos têm como vantagem a capacidade de detectar particularidades da QV em determinadas situações. Eles avaliam de maneira individual e específica, determinados aspectos da QV como as funções físicas, sexual, o sono, a fadiga, etc. Têm como desvantagem a dificuldade de compreensão do fenômeno e dificuldade de validar as características psicométricas do instrumento, especialmente devido ao reduzido número de itens e amostras insuficientes (FAYERS, 2000).

Existem dois instrumentos de medida de qualidade de vida: o WHOQOL-100 e o WHOQOL-Bref. O primeiro consta de 100 questões que avaliam seis domínios: a) físico; b) psicológico; c) de independência; d) relações sociais; e) meio ambiente e f) espiritualidade/crenças pessoais. O segundo instrumento é

uma versão abreviada, com 26 questões, extraídas do anterior entre as que obtiveram os melhores desempenhos psicométricos, cobrindo quatro domínios: a) físico; b) psicológico; c) relações sociais e d) meio ambiente.

Finalmente, na avaliação de qualidade de vida, outros valores não materiais devem ser acrescentados, como amor, liberdade, solidariedade e inserção social, realização pessoal e felicidade (MINAYO, 2003).

Tradicionalmente existem poucas descrições de qualidade de vida, poucos autores avaliaram qualidade de vida na hanseníase. Em uma ampla revisão de literatura, utilizado o termo “*Quality of life*” e “*Leprosy*”, foram encontrados somente 04 artigos e uma dissertação, sugerindo negligenciamento dessa doença em relação às outras (SAVASSI, 2010).

Já conceito de qualidade de vida na hanseníase é importante em três representações sociais: prejuízo, marginalização e estigma. A doença não está limitada a pele ou estruturas neurais, ela também afeta o sistema orsteoarticular e os olhos, interferindo na QV social e saúde psicológica (SAVASSI, 2009).

Além disso, é importante salientar o fato de avaliar QV de pacientes afetados por uma doença que não se caracteriza com acometimento específico da pele ou em qualquer órgão, mas com várias complicações e sequelas de múltiplos órgãos, além de todas as características sociais, culturais, religiosas e históricas que permeiam a doença e que não poderiam se medidas, a não ser através de um instrumento genérico e amplo (SAVASSI, 2010).

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivos geral

Analisar a efetividade da toxina botulínica tipo A no tratamento da dor neuropática crônica hansênica, considerando características do DN4, EVA e qualidade de vida desses pacientes.

4.2 Objetivos específicos

Descrever os dados sócios demográficos e clínicos da população incluída;

2.1. Descrever os dados sócio demográficos e clínicos da população incluída;

2.2. Descrever as características clínicas da amostra;

2.3. Caracterizar os sinais e sintomas de dor neuropática através do DN4 e Quantificar através da escala analógica visual da dor (E.V.A.) a redução da dor antes e depois do uso da medicação toxina botulínica;

2.4. Quantificar o grau de força através da escala de força muscular e as síndromes sensitivas antes do uso da toxina botulínica;

2.5. Descrever os resultados eletroneuromiográficos assim como os nervos acometidos antes do tratamento proposto;

2.6. Investigar a eficácia da droga toxina botulínica na redução da dor neuropática crônica hansênica refratária ao tratamento preconizado pelo ministério da saúde;

2.7. Descrever tempo de dor, redução do sintoma álgico e efeitos adversos da toxina botulínica nos pacientes medicados;

2.8. Avaliar e comparar os resultados na qualidade de vida dos pacientes estudados antes e após o tratamento com toxina botulínica;

5 MATERIAL E METODOS

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de intervenção terapêutica, tipo ensaio clínico aberto *self control* entre pacientes com dor neuropática crônica hansênica refratária ao tratamento padronizado pelo Ministério da Saúde, sendo proposta a utilização de uma nova droga um bloqueador da junção neuromuscular, a toxina botulínica, ficando esses pacientes avaliados e acompanhados no período 8 semanas (2 meses).

5.2 Ambiente da pesquisa

Os pacientes convidados a participar da pesquisa foram selecionados a partir de uma amostra de conveniência oriunda dos serviços de referência para o atendimento em hanseníase na cidade de Belém do Pará, representados pelos ambulatórios do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) e Centro de Saúde Escola do Marco (CSEM).

Os pacientes assim diagnosticados foram procedentes de municípios do Estado do Pará atendidos nos serviços de referência mencionados anteriormente e que aceitaram participar da pesquisa se dispondo a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5.3 Amostra da população de estudo

Foram selecionados pacientes devidamente matriculados nos serviços citados, com diagnóstico prévio de dor neuropática crônica hansênica de acordo com os critérios estabelecidos pelas Diretrizes da sociedade Brasileira de Hansenologia (2003) e Ministérios da Saúde (2009) os quais estabelecem como critério de dor neuropática crônica hansênica os sinais e sintomas dolorosos que persistem por um período igual ou superior a três meses associado ou não a reações hansênicas.

Também foi levado em consideração os critérios de Chen e colaboradores (2012) que estabelecem como dor neuropática crônica hansênica uma condição dolorosa de até no mínimo 2 anos após o tratamento com poliquimioterapia (PQT) ou após três meses com dor contínua ou

ininterrupta, podendo estar ou não associada com reação hansênica, sem evidência que sugira outras causas, tais como úlceras infectadas.

Para confirmação diagnóstica foi realizado o exame clínico dermatológico neurológico, a escala DN4 que apresentou pontuação igual ou superior a 4 e o exame laboratorial de eletroneuromiografia (ENMG) que foi realizado por profissional qualificado no próprio Centro de Saúde Escola do Marco/UEPA.

Nesses serviços os voluntários foram acompanhados por médicos clínicos, dermatologista e neurologista e os que preencheram os critérios de diagnóstico de dor neuropática crônica hansênica citados acima, foram encaminhados ao Centro de Saúde Escola do Marco/UEPA onde foram acompanhados durante oito semanas (60 dias). É importante ressaltar que todos terão atendimento garantido nesse serviço pelo tempo necessário à assistência do processo mórbido.

5.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo, pacientes com diagnóstico prévio de hanseníase, de acordo com os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde, portadores de dor neuropática crônica hansênica refratária ao uso de analgésicos, anti-inflamatórios hormonais ou não hormonais, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, associadas ou não a alterações na estrutura do nervo, de ambos os sexos e com idade igual ou acima de 15 anos, estando ou não em tratamento poliquimioterápico.

5.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os pacientes, portadores de doenças crônicas tais como: insuficiência renal, hepatopatias, hipercolesterêmicos, alcoólatras, mulheres grávidas ou amamentando, doentes mentais, diabéticos, portadores de tuberculose, de HIV e pacientes com outras neuropatias, os que possuem contraindicações formais ou que já faziam uso regular de toxina botulínica antes do início do estudo. E os que apresentarem eritema nodoso

hansênico ou neurite aguda, sendo esses indicados ao tratamento formal com corticosteroides.

5.6 Riscos e benefícios

A pesquisa pode oferecer como risco aos pacientes estudados a possível exposição de seus dados, no entanto, foi evitado com o sigilo de suas identidades e de seus dados.

Há também risco para os pacientes pelo uso da medicação, este foi minimizado pelo controle rigoroso do estado clínico e acompanhamento dos pacientes quando solicitado.

Como benefício, a pesquisa fornecerá para a comunidade científica e para a comunidade geral informações importantes que poderão auxiliar e melhorar os pacientes portadores de dor neuropática crônica hansênica, assim como inserir uma nova droga no tratamento desta síndrome algica; servindo como base para elaboração de políticas públicas que visem melhorar o conhecimento, reduzir os problemas dos profissionais de saúde, e na melhora da qualidade de vida dos próprios pacientes.

5.7 Coleta de dados

5.7.1 Coleta de dados demográficos e aplicação de questionário

O estudo utilizou protocolo próprio para coleta de dados referentes à história da doença atual. Informações constando: identificação do paciente, idade, sexo, peso, profissão, endereço, telefone e procedência; antecedentes mórbidos pessoais; dados clínicos hansênicos com data do diagnóstico, forma clínica, tratamentos realizados, ocorrência e tipo de reação assim como procedimentos clínicos e laboratoriais realizados durante a pesquisa para posterior análise (APÊNDICE E).

Foi enfatizada a avaliação clínica, o índice do DN4, a caracterização da dor em relação ao tempo, duração, frequência, localização e intensidade, está avaliada pelo Score da Escala Visual Analógica da Dor, os tratamentos

realizados pelo paciente, os troncos nervos acometidos e os resultados da Eletroneuromiografia.

Durante a pesquisa, foi programado para cada paciente quatro avaliações que ocorreram nos dias 0, 10, 60, levando em consideração que o dia da aplicação foi o dia 1.

5.7.2 Aspectos éticos

Todos os procedimentos seguirão rigorosamente as recomendações e normas do referido comitê, e os indivíduos participantes receberam esclarecimento sobre a pesquisa em questão, seus riscos e benefícios, em seguida foram convidados a participar e assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que comprovará a sua aceitação (Anexos 1).

Este trabalho foi aprovado no Comitê de Ética (CEP/CONEP 13063013800005172).

5.8 Procedimentos clínicos e de intervenção

5.8.1 Avaliação sensitiva

A avaliação de sensibilidade possui um papel fundamental no diagnóstico e tratamento de lesões dos nervos periféricos em pacientes com hanseníase, a função sensitiva diminuída na maioria das vezes pode preceder a perda da função motora. A técnica de avaliação da sensibilidade utilizando os monofilamentos de náilon foi desenvolvida por Semmes e Weinstein a partir dos trabalhos de Von Frey. O teste de sensibilidade através dos monofilamentos é um dos testes mais confiáveis e válidos para ser utilizado no trabalho de campo, apresentam 91% de sensibilidade e 80 % de especificidade. (MOREIRA, 2002).

Na avaliação inicial do paciente foi realizada a pesquisa de sensibilidade pela técnica dos monofilamentos de Semmens-Weinstein (SW) que são constituídos de fios de nylon de 38 milímetros de comprimentos e diâmetros diferentes.

A avaliação com os monofilamentos S-W foi necessária, tendo em vista resultados de pesquisas recentes, evidenciando que o acompanhamento da neuropatia da hanseníase pelos mesmos, mostra-se capaz de identificar alterações da sensibilidade em múltiplos nervos. Esta técnica é utilizada tanto para auxiliar o diagnóstico precoce quanto para monitorar a solução da lesão nervosa periférica, o que se enquadrou para o presente estudo (LEITE et al, 2010).

Cada um dos monofilamentos está relacionado com uma força específica para curvá-lo, que varia de 0,05 g a 300 g no conjunto de seis monofilamentos. Quanto maior o diâmetro do fio, maior será a força necessária para curvá-lo no momento em que é aplicado sobre a pele. A aplicação com forças progressivas permite avaliar e quantificar o limiar de percepção do tato e pressão, estabelecendo correspondência com os níveis funcionais (LEHMAN, L. F. et al, 1997) (CAMARGO, L. H. S., et al. 1997).

Antes da realização da pesquisa de sensibilidade com os monofilamentos de nylon de SW, são necessárias algumas considerações, tais como: explicar ao paciente o exame a ser realizado, certificando-se de sua compreensão para obter maior colaboração; concentração do examinador e do paciente; ocluir o campo de visão do paciente; selecionar aleatoriamente a sequência de pontos a serem testados e, na presença de calosidade, cicatrizes ou úlceras realizar o teste em área próxima, dentro do mesmo território específico (LEHMAN, et al 1997).

Antes de iniciar o teste, os monofilamentos foram retirados do tubo e encaixados cuidadosamente no furo lateral do cabo, dispondo-os em ordem crescente do mais fino para o mais grosso como demonstrado abaixo.

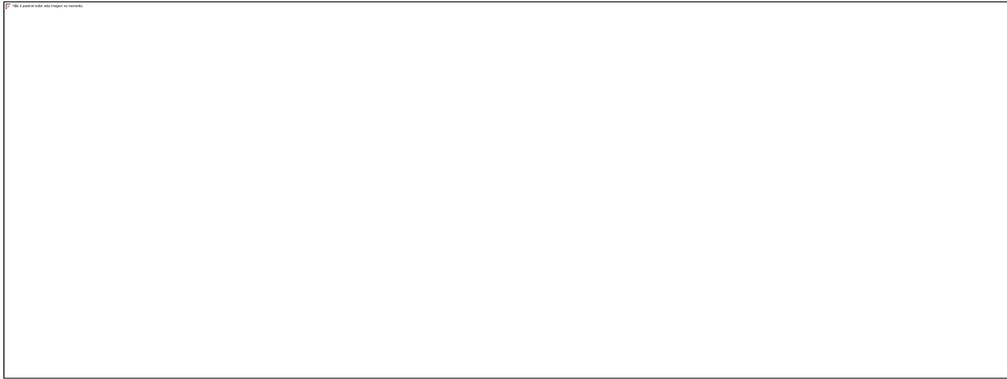


Figura 9 – Tubo e encaixado cuidadosamente no furo lateral do carmo

O cabo do instrumento foi segurado de modo que o filamento de nylon fique perpendicular à superfície da pele, a uma distância de mais ou menos 20 cm. A pressão feita deverá obter uma curvatura do filamento e deverá ser mantida durante aproximadamente um segundo e meio, sem permitir que o mesmo deslize sobre a pele.

O teste começou pelo monofilamento mais fino, seguindo uma sequência crescente dos filamentos de 0,05 g (verde) e o de 0,2 g (azul) os quais foram aplicados três vezes seguidas em cada ponto específico, e os demais, uma vez. A técnica foi realizada em pontos específicos dos nervos e o resultado registrado colorindo os pontos específicos com a cor do monofilamento que o paciente sentiu.

Em todas as avaliações também foi realizada a palpação dos principais nervos acometidos na hanseníase, com o propósito de pesquisar a dor espontânea ou a palpação, espessamento e aderência aos planos adjacentes, sempre comparando com o seu homólogo.

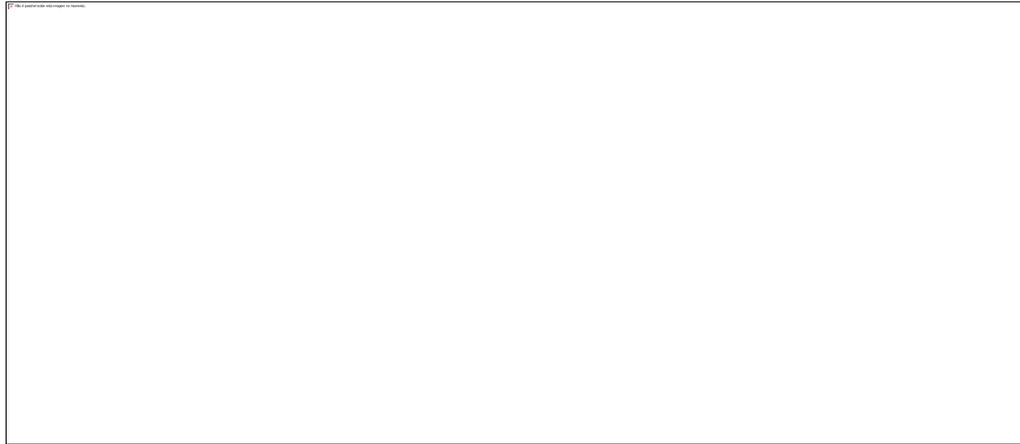


Figura 10 Territórios específicos dos nervos medianos (1, 2, 3), ulnar (4, 5, 6) e radial (7).

Figura 11 Territórios específicos dos nervos tibial posterior (1, 2, 3, 4, 5, 6 e 9), safeno (7), Sural (8) e ramo profundo do nervo fibular (10).

5.8.2 Avaliação da intensidade da dor

Na avaliação da intensidade e acompanhamento da dor foi usada a escala analógica visual da dor (EVA), (ANEXO D), de forma contínua em todas as três avaliações de cada paciente. “A Escala Visual Analógica” utilizada para mensuração da intensidade da dor, convertida em escala numérica para efeitos de registro, consiste numa linha horizontal, ou vertical, com 10 centímetros de comprimento, que tem assinalada numa extremidade a classificação “Sem Dor” e, na outra, a classificação “Dor Máxima”.

A escala visual analógica (EVA) é um sistema de pontuação semi objetivo utilizado para quantificar a intensidade da dor (GAYNOR e MUIR, 2009). Essa escala tem sido frequentemente utilizada na medicina, demonstrando-se a melhor metodologia para avaliação da dor (POHL et al, 2011).

O próprio paciente foi orientado a fazer uma cruz, ou um traço perpendicular à linha, no ponto que representava a intensidade da sua Dor no momento avaliado. Dessa forma, houve uma equivalência entre a intensidade

da Dor e a posição assinalada na linha reta, obtendo-se, assim, uma classificação numérica, que foi registrada.

5.8.3 Avaliação da força muscular

A avaliação do grau de força foi acompanhada durante as avaliações dos pacientes através dos seguintes movimentos: abdução do 5º dedo a fim de avaliar o nervo ulnar; abdução do polegar a fim de avaliar o nervo mediano; extensão do punho a fim de avaliar o nervo radial e extensão do hálux e dorsiflexão do pé, a fim de avaliar o nervo fibular (MS, SVS, SAS, 2009).

Na gradação da força foi considerada a tabela de avaliação da força muscular (ANEXO C), com score variando de 0 a 5.

5.8.4 Exame de eletroneuromiografia (enmg)

Após a avaliação clínica e antes de iniciar o tratamento medicamentoso, os pacientes foram submetidos a uma avaliação eletrofisiológica, através do exame Eletroneuromiografia (ENMG) onde foi realizada a pesquisa de neurocondução em todos os pacientes, utilizando o aparelho Neuropack 4 canais – NIHON KHODEN. Os nervos investigados foram: mediano, ulnar, radial, tibial, fibular e sural.

O exame foi realizado por um profissional capacitado, no Centro de Saúde Escola do Marco/UEPA e acompanhado pelo pesquisador, sendo levando em consideração a seguinte sequência: avaliação da resposta simpática reflexa nos membros esquerdos e direitos; avaliação sensitiva antidrômica dos nervos radial, mediano, ulnar e Sural esquerdos e direitos e; avaliação motora dos nervos medianos, ulnar, Tibial e Fibular esquerdos e direitos.

A pele do paciente foi limpa com álcool hidratado, para eliminação da oleosidade.

Para a avaliação sensitiva e motora utilizou-se os parâmetros de latência distal sensitiva e motora; potencial de ação muscular e potencial de ação sensorial, assim como suas velocidades de condução. Na avaliação

autônômica foi realizada a pesquisa da resposta simpático reflexa na região palmar.

Os resultados foram anotados na ficha correspondente na avaliação de cada paciente. Com esses procedimentos firmamos o diagnóstico e grau de comprometimento dos troncos nervos e suas terminações.

5.8.5 Intervenção terapêutica com toxina botulínica

A Toxina botulínica 100U (Botox)® foi administrada por via subcutânea, via esta preconizada no estudo por se tratar de dor de origem periférica, após diluição em 2 ml de solução salina 0,9% onde cada 0,1 cc corresponderá a 5U de TxBA, e aplicada nos dermatomos ou terminações nervosas acometidos, diagnosticados através de exame clínico e neurofisiológico, não excedendo dose máxima de 12U/kg/peso e de 10 unidades por ponto de aplicação.

Inicialmente, em todos os pacientes foi feito o mapeamento da área dolorosa ou do território nervoso acometido, delimitando-se ou fazendo pontos com caneta de cor, como mostrado adiante. Foi também delimitado o número de pontos a ser aplicada a medicação, sendo o máximo de 10 pontos por território acometido.

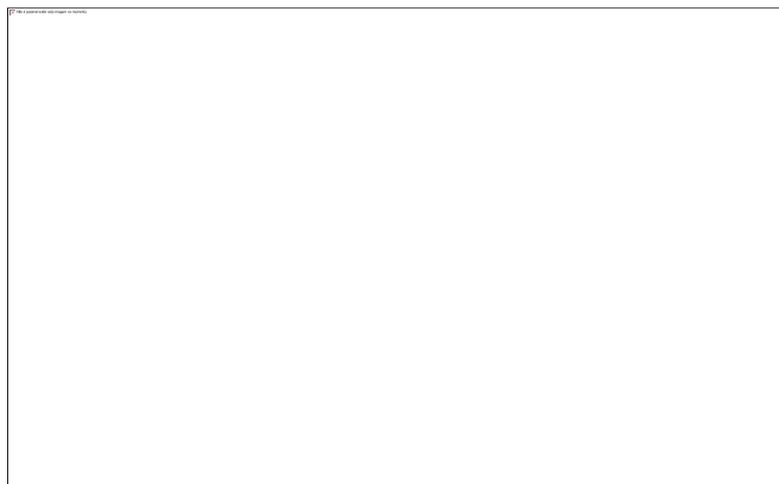


Figura 12 - (Fonte: Banco de Dados da Pesquisa- SOUSA, 2014).

Os critérios de inclusão ao tratamento foram pacientes com dor neuropática crônica segundo os critérios previamente descritos e escala numérica de EVA com escore numérico mínimo de 5 até 10.

Os critérios de exclusão foram a contra indicação ao uso de TxBA (Ex: doenças da junção neuromuscular), hipersensibilidade a TxBA, distúrbio de coagulação e outras síndromes dolorosas associadas, como depressão maior, fibromialgia e outras neuropatias como diabetes e história de abuso de álcool.

Nestes pacientes que não obtiveram melhora do quadro algico com os medicamentos preconizado pelo Ministério da Saúde, foi administrada a toxina botulínica tipo A 100 U, (BOTOX100) ®, bloqueador da junção neuromuscular, ainda não validado para o tratamento de dor neuropática crônica hanseniana, mas que já vem sendo utilizado para o tratamento de outras dores neuropáticas crônicas, usada na dose máxima de 12 u por quilo de peso, aplicada por via sub cutânea em pontos não excedendo a dose de aplicação local de 10 u, em torno da área acometida ou no trajeto do nervo.

Após o seguimento estabelecido, os pacientes foram agrupados e classificados de acordo com a resposta clínica nas categorias: **evolução inalterada (EI)**, quando não houve alteração do quadro inicial; **piora (P)**, quando ocorreu piora clínica da dor; **boa (B)**, quando ocorreu diminuição dos sinais e/ou sintomas.

5.8.6 Questionários

Dn4 - usado para diagnóstico de dor neuropática, caracterização de sinais e sintomas apresentados pelo paciente.

Eva - usado para quantificar a intensidade da dor.

Enmg - Pacientes foram submetidos ao exame de eletroneuromiografia no início da pesquisa visando identificar os troncos nervosos acometidos e grau de acometimento,

Whoqol-bref - Pacientes foram submetidos ao questionário breve no início e final da pesquisa.

5.8.7 Armazenamento análise de dados e representação

As informações da caracterização amostral, assim como das avaliações nos períodos estudados e do questionário de Qualidade de Vida foram apurados em banco de dados elaborado no software Microsoft® Office Excel® 2010.

Para os valores dos domínios de Qualidade de Vida medidos a partir da aplicação do questionário WHOQOL-Bref, foram realizados cálculos segundo Fleck et al (2000), também no Microsoft® Office Excel® 2010.

Na aplicação da Estatística Descritiva, foram calculadas as frequências das variáveis qualitativas e as medidas de tendência central e de dispersão das variáveis quantitativas. Foram construídas tabelas e gráficos para apresentação destes resultados.

A estatística analítica foi utilizada para comparação dos valores do Grau da Força, do Score EVA, do Score DN4 e das medidas dos domínios de Qualidade de Vida no grupo amostral, para avaliar a evolução dos pacientes durante e após a intervenção medicamentosa.

Na comparação entre três ou mais amostras, aplicou-se o Teste da Análise de Variância (ANOVA – Um critério) e o pós-teste de t-Student Pareado, assim como quando comparadas duas amostras e tendo sido encontrado normalidade dos dados.

As estatísticas descritiva e analítica, com a aplicação de todos os testes, foram realizadas no *software BioEstat 5.0* (AYRES et al., 2007). Para a tomada de decisão sobre a comparação entre os grupos, adotou-se o nível de significância $\alpha = 0,05$ ou 5% nas análises dos testes bilaterais, sinalizando com asterisco (*) os valores significantes.

2. RESULTADOS

Quinze pacientes participaram da pesquisa que preencheram os critérios de inclusão foram submetidos ao tratamento com TxBA. Dentre estes, 09 (60%) eram do sexo masculino e 06 (40%) do sexo feminino ocorrendo uma incidência significativa de pacientes do sexo masculino (p.valor 0.0486). Com idade variando de 29 – 70 anos, sendo a média (\pm DP) de 58.1(\pm 12,6), houve incidência significativa de pacientes com idade entre 40 e 49 anos (p.valor 0.0402).

Em relação à forma clínica da hanseníase, foi observado o predomínio da forma Dimorfa 11 (73,3%) sob as demais formas clínicas. No que se refere à classificação simplificada preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a forma que mais se destacou foi a Multibacilar (MB) presente em 12 (80,0%) dos pacientes. Quando avaliado a incidência de reação hansênica, constatou-se que 08 (53,3%) dos pacientes apresentaram reação hansênica tipo 1 após tratamento com a poliquimioterapia, em relação aos que tiveram reação tipo 2 ou que não apresentaram reação hansênica, ocorrendo nesta situação diferença estatisticamente significativa (p valor 0,0326).

Quanto à baciloscopia, esta foi executada em 90% dos casos, destes 10 (71,4%) foram positivas e 4 (28,6%) foram negativas, o que não teve relevância no ponto de vista estatístico (p valor 0,1814). Em relação ao grau de

incapacidade foi observado que não há um predomínio de incapacidades, ocorrendo de forma equivalente na amostra estudada. Os dados referidos são demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas em um grupo de 15 pacientes com dor neuropática crônica hanseniana.

VARIÁVEIS	Frequência	%	p-valor
Sexo			0,0486*
Feminino	6	40,0%	
Masculino*	9	60,0%	
Faixa Etária (em anos)			0,0402*
< 30	3	3,8%	
30 a 39	4	5,0%	
40 a 49*	6	7,5%	
> = 50	2	2,5%	
MÉDIA FEMININO	36,2 (DP 6,7)		
MÉDIA MASCULINO	45,9 (DP 14,3)		
MÉDIA GERAL	42,0 (DP 13,0)		
Classificação Madrid			< 0.0001*

Dimorfo*	11	73,3%	
Virchoviana	2	13,3%	
Tuberculóide	1	6,7%	
Neural Pura	1	6,7%	
Classificação OMS			< 0,0001*
MB*	13	86,7%	
PB	2	13,3%	
Reações			0,3147
Tipo I	8	53,3%	
Tipo II	2	13,3%	
Ausente	5	33,3%	
Baciloscopia		N = 14	0,0291*
Positiva*	10	66,7%	
Negativa	4	26,7%	
Grau de incapacidade			0,7419
Zero	2	13,3%	
Um	6	40,0%	
Dois	7	46,7%	

(Fonte: Banco de Dados da pesquisa- SOUSA, 2014).

Os pacientes selecionados para a pesquisa apresentavam dor crônica de longa data que variavam de 1 a 20 anos (média de 4,4 anos), sem, contudo apresentar diferença significativa no tempo da dor (p-valor 0,4562); no que se refere ao local da dor houve uma incidência significante de acometimento dos membros superiores e inferiores concomitantemente (46,7%) com (p-valor 0,0457).

Na avaliação dos dados obtidos constatamos que as drogas mais utilizadas no tratamento da dor neuropática crônica hánsênica, foram os

anticonvulsivantes (Gabapentina e Carbamazepina) e Corticosteróides (Prednisona) utilizados em um maior percentual dos casos 13 (86,7%), seguido da Amitriptilina em 12 (80,0%) e Talidomida em 3 (20,0%) **Tabela 2.**

Tabela 2: Drogas usadas no tratamento prévio de dor em um grupo de 15 pacientes com dor neuropática crônica hansênica.

DOR	Frequência	%	p-valor
Tempo (anos)			0,4562
01 a 02	6	40,0%	
03 a 04	6	40,0%	
Acima de 04	3	20,0%	
MÉDIA	4,4 anos		
Drogas utilizadas			< 0.0001*
Prednisona*	13	86,7%	
Anticonvulsivante*	13	86,7%	
Amitriptilina*	12	80,0%	
Talidomida	3	20,0%	
Local			0.0457*
MMSS	2	13,3%	
MMII	6	40,0%	
MMSS / MMII *	7	46,7%	

(Fonte: Banco de Dados da pesquisa - SOUSA, 20012/2014).

Considerando os troncos nervosos acometidos a amostra não evidencia diferença estatisticamente significativa. Apesar da amostra não demonstrar diferenças, alguns dados merecem ser mencionados, como: a quantidade de pacientes com ou sem acometimento nervos Ulnar, Mediano, Fibular e Tibial apresentam-se de maneira semelhantes. E há uma tendência de não ocorrer

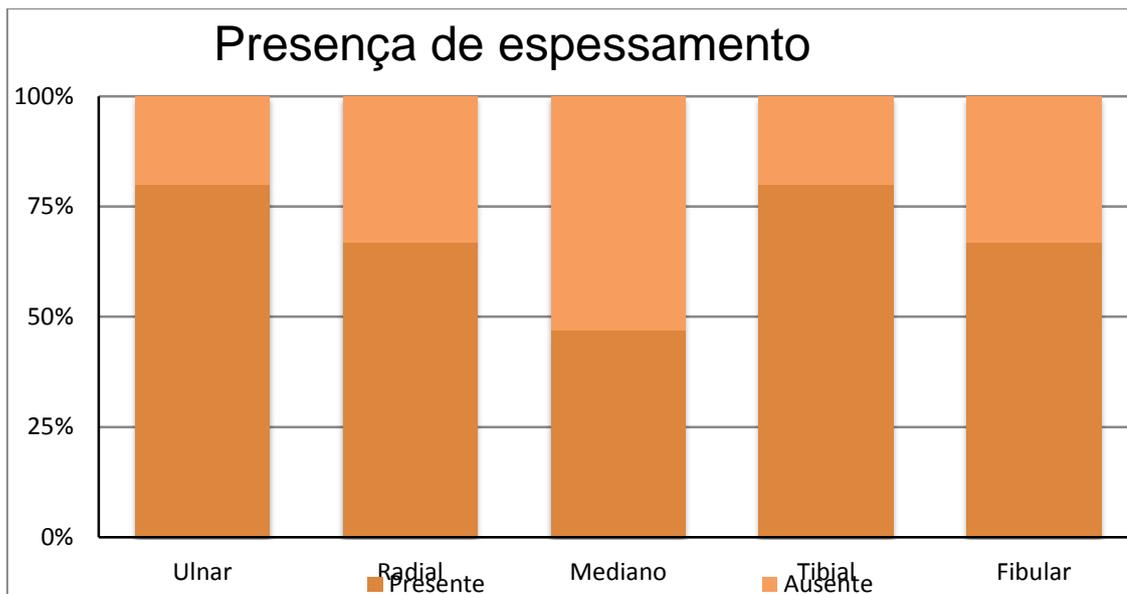
acometimento do nervo Radial, este é preservado na maioria dos casos. Assim demonstrados abaixo:

Tabela 3: Local de acometimento neural em um grupo de 15 pacientes com dor neuropática crônica hansênica.

PALPAÇÃO DOS NERVOS / DOR	Frequência	%
Ulnar	6	40,0%
Fibular	5	33,3%
Tibial	5	33,3%
Mediano	4	26,7%
Radial	2	13,3%

(Fonte: Banco de Dados da pesquisa - SOUSA, 2012/2014).

Gráfico 1 - Local de espessamento neural em 15 pacientes com dor neuropática crônica hansênica.



(Fonte: Banco de Dados da pesquisa - SOUSA, 2012/2014).

Na avaliação eletroneuromiográfica os padrões encontrados foram Neuropatia sensitivo-motora, Mononeuropatia, Mononeuropatia múltipla, neuropatia simpática, Polineuropatia axonal sensitivo-motora, Polineuropatia sensitivo, Túnel do carpo e Normal. Dentre estes não houve um predomínio de um padrão, demonstrado no valor de **p (0,1455)**. E todos os nervos avaliados na eletroneuromiografia apresentavam um acometimento semelhante e distribuídos de maneira equilibrada, com uma leve tendência a preservação do nervo Tibial, gráficos 2 e 3.

Gráfico 2 - Padrões eletroneuromiográficos da população:

ELETRONEUROMIOGRAFIA

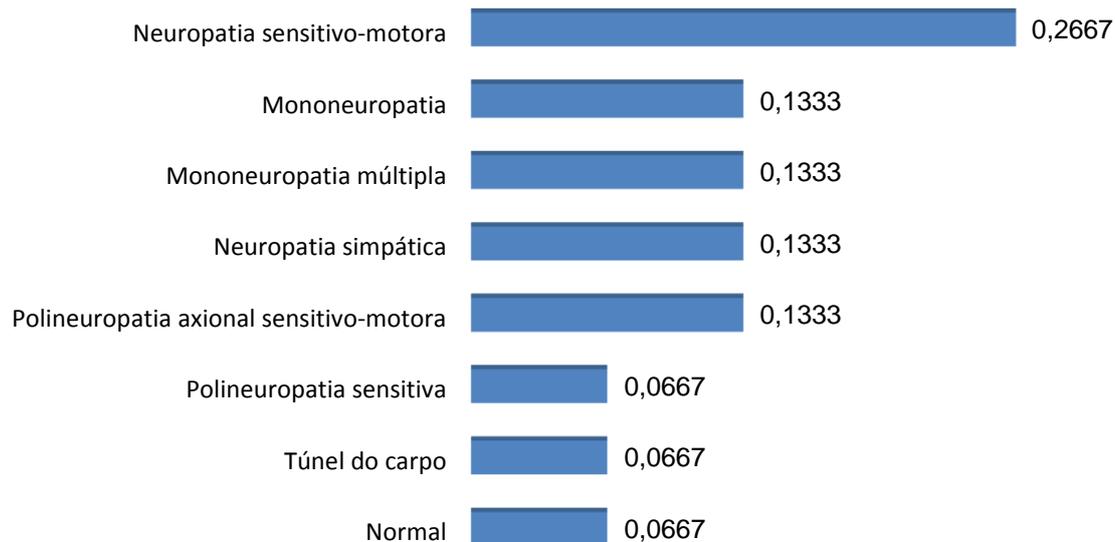
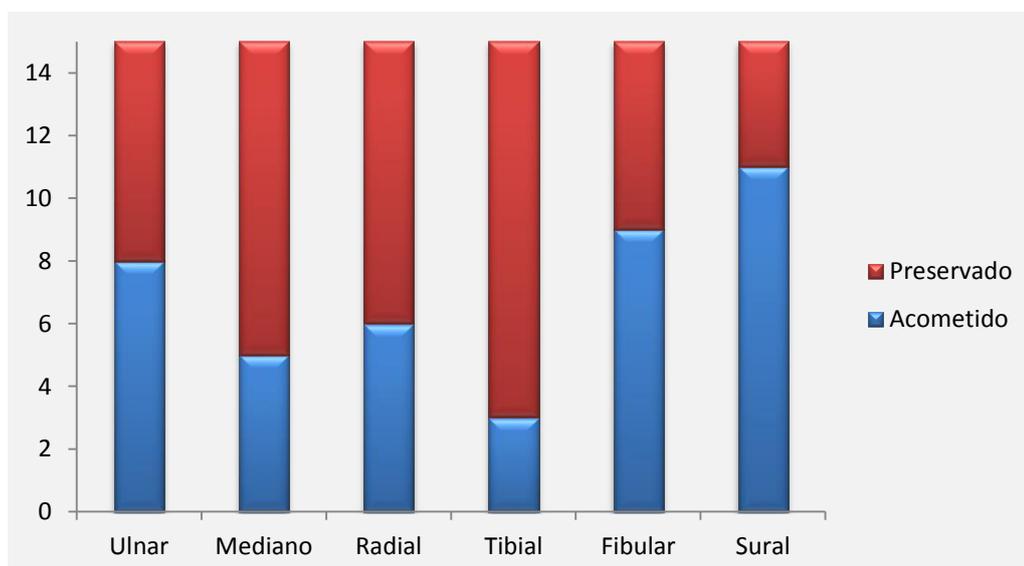


Gráfico 3 - Nervos mais acometidos na Eletroneuromiografia:



Ao relacionar a dor e sua funcionabilidade antes e após o tratamento proposto, observamos que há um aumento significativo (p-valor = 0,0010) da força com o passar do tempo. Este aumento ocorreu a partir do 10º dia após o uso da medicação (p-valor = 0,0361), atingindo seu valor máximo no 60º dia de avaliação.

Na avaliação da intensidade da dor, ocorreu uma redução significativa (p-valor = 0,0057), avaliada pelo EVA em comparação ao quadro inicial dia 0, com os dias 10 e 60. A terapêutica reduziu os níveis de dor rapidamente logo na primeira semana após a aplicação com TxBA, mantendo-se nos demais dias estabilizada até o término da pesquisa.

Da mesma forma os sintomas avaliados pelo DN4, apresentaram uma redução significativa (p-valor = 0,0034) das manifestações clínicas referidas pelos pacientes quando avaliados nos dias 0 e 60, **Tabela 4, Gráfico 4.**

Tabela 4 - Relação clínica: grau de força, EVA e DN4 antes e após o uso de Toxina Botulínica tipo A na amostra:

GRAU DE FORÇA	MÉDIA
Dia 01	3,7
Dia 10	4,2
Dia 60	4,9
ANOVA (Um critério)	p-valor = 0.0010*
Teste t-Student Pareado	
Dia 01 X Dia 10	0,0600
Dia 01 X Dia 60	< 0.001*
Dia 10 X Dia 60	0.0361*
Score EVA	MÉDIA
Dia 01	7,3
Dia 10	6,0
Dia 60	4,5

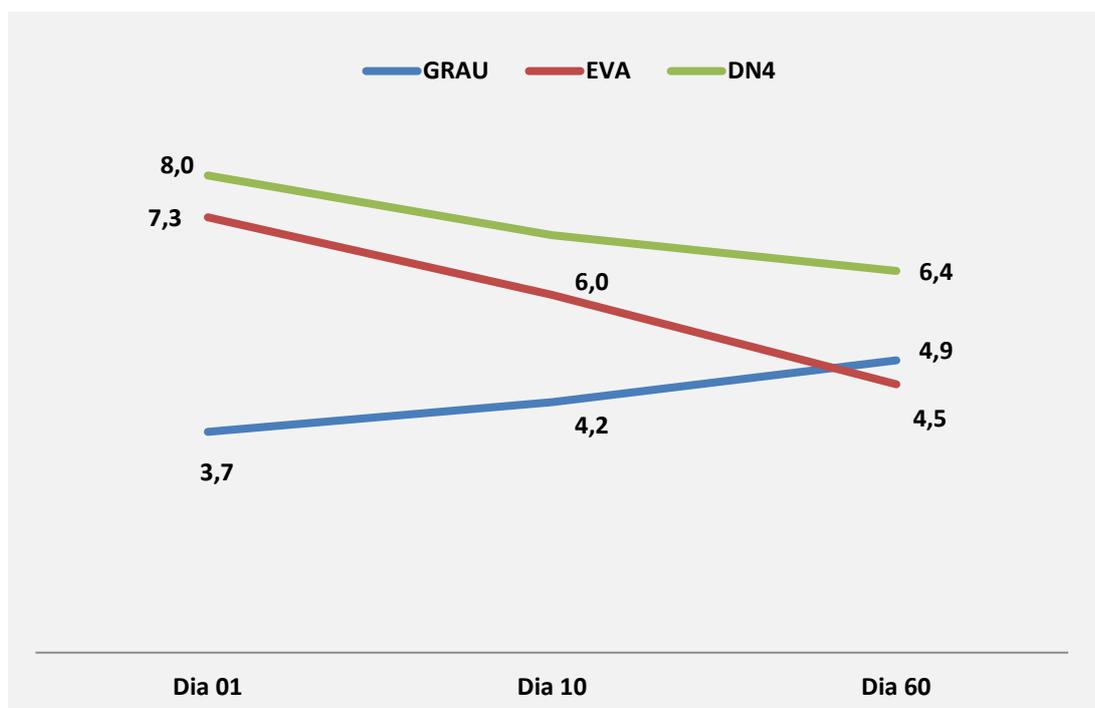
ANOVA (Um critério)	p-valor = 0.0057*
Teste t-Student Pareado	
Dia 01 X Dia 10	0.0187*
Dia 01 X Dia 60	< 0.0001*
Dia 10 X Dia 60	< 0.0001*
Score DN4	MÉDIA
Dia 01	8,0
Dia 60	6,4
Teste t-Student Pareado	p-valor = 0,0034*

* Teste ANOVA

Teste t de Student

(Fonte: Banco de Dados da pesquisa - SOUSA, 2012/2014).

Gráfico 4 - Evolução dos resultados do Grau de força, EVA, DN4 da amostra estudada:



Ao correlacionar os resultados eletroneuromiográficos e a quantificação da dor descrita pelos pacientes, foram observados que não houve diferença entre os valores de EVA de acordo com os resultados eletroneuromiográficos, contudo há uma tendência da Mononeuropatia e Mononeuropatia múltipla apresentarem valores mais elevados do EVA, do que a Neuropatia simpática e Polineuropatia axonal sensitivo-motora. Por conseguinte, não há diferença estatisticamente significativa entre os valores do DN4 aos resultados eletroneuromiográficos, demonstrado pelo **p-valor (0,8422)**, dados estes apresentados abaixo:

Tabela 5 - Relação entre os achados de eletroneuromiografia e EVA E DN4 em grupo de 15 pacientes com dor neuropática crônica hansênica.

EVA			
LAUDO	N	Média (DP)	p-valor
Neuropatia sensitivo-motora	4	5,50 ±2,08	0,0900
Mononeuropatia	2	8,50 ±0,70	
Mononeuropatia múltipla	2	9,50 ±0,70	
Neuropatia simpática	2	7,50 ±0,70	
Polineuropatia axonal sensitivo-motora	2	6,00 ±1,71	
Outros	3	8,33 ±1,52	
DN4			
Neuropatia sensitivo-motora	4	8,25 ±1,70	0,8422
Mononeuropatia	2	7,00 ±1,41	
Mononeuropatia múltipla	2	8,50 ±0,70	
Neuropatia simpática	2	8,00 ±1,41	
Polineuropatia axonal sensitivo-motora	2	8,25 ±1,70	
Outros	3	8,33 ±1,15	

(Fonte: Banco de Dados da pesquisa - SOUSA, 2012/2014).

Considerando a avaliação da qualidade de vida dos pacientes, segundo o questionário WHOQOL-bref, comparando os momentos antes e após o tratamento com TxBA, constatamos que todos os domínios obtiveram um aumento na escala de QV, sendo que os domínios Qualidade de Vida (p-valor = 0,0147*) e Físico (p-valor = 0,0052), apresentam diferença significativa entre estes períodos, sendo que o grupo apresenta melhor qualidade de vida após a intervenção. Quando comparados entre eles os domínios se mostram significativamente diferentes apenas antes do tratamento (p-valor = 0,0134).

Tabela 6 - Relação dos achados de qualidade antes e após aplicação de TxBA em grupo de 15 pacientes com dor neuropática crônica hanseniana.

WHOQOL - bref	MÉDIA ANTES	MÉDIA DEPOIS	p-valor
Domínio Social	37,1	37,5	0,2603
Domínio Psicológico	32,7	34,8	0,2670
Domínio Ambiente	30,8	31,7	0,3417
Qualidade de Vida	29,6	33,9	0.0147*
Domínio Físico	27,8	34,0	0.0052*
p - valor (ANOVA - Um critério)	0.0134*	0,5665	-----

Tabela 7 - Teste t-Student dos Domínios de Qualidade de Vida, segundo Whoqol-bref, antes e após aplicação de TxBA.

Teste t-Student WHOQOL-Bref / Antes do tratamento			
Social X Qualidade de Vida	7,4929	2,7403	0,0079
Social X Físico	9,3714	3,4274	0,0010
Social X Meio Ambiente	6,3071	2,3067	0,0242

7 DISCUSSÃO

A hanseníase constitui nos dias de hoje um grande problema de saúde pública mundial, acomete pessoas em qualquer faixa etária podendo causar grandes incapacidades e estigma social, torna-se um importante problema de saúde pública no Brasil, segundo país em número de casos no mundo, perdendo somente para a Índia. Em 2007 foram notificados 39.921 novos casos no Brasil (Ministério da Saúde, Programa Nacional de Controle da Hanseníase, 2008).

O presente estudo descreve as características clínicas, sócio demográficas, e achados eletroneuromiográficos de pacientes portadores de dor neuropática crônica hanseniana em serviços de referência, com ênfase em investigar o potencial analgésico e efeitos farmacológicos diretos da TxBA em pacientes com neuropática crônica hanseniana.

Pimentel 2003, avaliando 103 pacientes portadores de formas multibacilares de hanseníase, sendo anotada a presença de nervos periféricos acometidos no momento do diagnóstico, grau de incapacidade antes do tratamento, e a ocorrência de episódios de neurites durante e após a poliquimioterapia, constatou um predomínio de acometimento de nervo ulnar; resultado semelhante foi encontrado na pesquisa onde foi constatado predomínio de acometimento de nervo ulnar e tibial 12 (80%), seguidos de acometimento de radial 10 (66,67%) e fíbula 9 (60%).

O exame de eletroneuromiografia mostrou um acometimento neural semelhante e distribuídos de maneira equilibrada, com uma leve tendência a preservação do nervo Tibial e tipo neuropatia sensitivo motora, diferente da literatura avaliando onde ocorrem um predomínio de acometimento nos nervos

ulnar e tibial, Roseberg, Lovelace (1968), verificou-se uma redução da velocidade nos nervos medianos, ulnares, fibulares profundos e tibiais, sendo o padrão eletroneuromiográfico de mononeurite múltipla o mais encontrado nestes pacientes.

Chen (2012) descreve uma população de 275 pacientes com hanseníase, destes a ocorrência de dor neuropática hansênica em 126 pacientes, mostrando a severidade deste acometimento, oscilando em sua intensidade com percentuais variáveis de 109 (86,5%) apresentavam dor com impacto na sua qualidade de vida, sendo leve em 13(10,3%), moderada em 45 (35,7%) e severa em 51(40,5%).

Este mesmo autor neste trabalho descreve os aspectos sócio demográficos de sua população, encontrando resultados semelhantes ao da pesquisa no que se refere ao sexo a pesquisa constatou predominância no masculino 9 (60%); entre as idades de 40 a 49 anos, predomínio de tipo dimorfa 11(73,3%) e multibacilar 12(80%), reação hansênica tipo 1 em 53,34 % dos casos.

Em todos os casos, houve redução da dor com duração variando de 5 a 60 dias. Em um dos casos relatados, a regressão da dor foi completa e se manteve por oito semanas. Ruiz HC, Bermejo (2008), realizaram aplicações seriadas com intervalos de três meses e mantiveram assim o escore da dor próximo à zero em um grupo de paciente com neuralgia pós-herpética.

Nossos principais resultados mostraram que uma única aplicação subcutânea de TxBA induzem a longo prazo efeitos analgésicos em dor neuropática. Os efeitos encontrados tiveram como modo de avaliação da dor medidas quantificadas, em particular avaliação do DN4, e EVA, observou-se uma redução da intensidade da alodinia no território nervoso acometido já a partir da primeira semana permanecendo até a oitava; vários sintomas neuropáticos e algumas questões de qualidade de vida melhoraram em nossos pacientes. Estas características indicam que TxBA tem efeitos seletivos sobre a dor neuropática indicando provavelmente novos mecanismos da TxBA em analgesia; resultados semelhantes foram obtidos em Ranoux 2008, em grupo

de 29 pacientes com dor neurooptica de etiologia diversas, quando descreve em sua pesquisa randomizada, duplo cega, avaliando a ocorencia de dor se de forma espontanea ou nao, sua intensidade, o mecanismo de percepção dela, sintomas neuropaticos e a qualidade de vida destes pacientes na 0, 4, 12 e 24 semanas apos aplicação de TxBA.

Sotiriou et all 2009, relatam três casos de neuralgia pós-herpética tratados com TXB-A (Botox)® na diluição 100 UI: 2 ml NaCl, sendo aplicadas 5 UI por ponto, num total de 100 UI. A gravidade da dor foi avaliada por meio da EVA, com redução importante a partir do sétimo dia e manutenção até 64 dias. Na recidiva, a dor foi considerada de menor intensidade e tolerável pelos pacientes.

Emand 2011, descreve um grupo de 15 pacientes com neuralgia pós herpética avaliando, a intensidade da dor pelo EVA, nos dias 2, 14 e 30 após aplicação de TxBA, obtendo redução do escore, com resultados estatisticamente significante nestes períodos quando comprado com dia do procedimento.

A TxBA é geralmente administrada na forma de injeção intramuscular em espasticidade focal ou distonia (WARD, 2006; BRASHEAR, 2002). Os pacientes apresentaram dor superficial e alodinia, e para excluir possíveis efeitos secundários de TxBA em tônus muscular, usamos injeções subcutaneas, adaptada à extensão da área dolorosa, de acordo com o procedimento recomendado para hiperhidroses, no trajeto nervoso acometido (HECKMANN, 2001; NAUMANN, 1997). Este procedimento foi seguro e relevante para os pacientes, embora este procedimento seja adequado em neuropatias focais, em que a extensão da dor é limitada, no entanto ainda não foi estabelecido se este modo de administração também pode ser usado para pacientes com maiores áreas de dor, tais como aqueles com polineuropatias dolorosas.

A dor neuropática é uma condição comum de dor crônica afetando de 7 a 8% da população geral (TORRANCE; SMITH; BENNETT, 2006). Levando a um impacto devastador na qualidade de vida e custos socioeconômicos substancial na vida das pessoas nesses casos o tratamento recomendado como drogas de primeira escolha são os anti-convulsivantes ou antidepressivos. No entanto, estes tratamentos têm mostrado uma eficácia limitada: eles reduzem a dor em até 30% dos pacientes e são frequentes associadas a ocorrência de efeitos colaterais frequentes (ATTAL, 2006; FINNERUP, 2005).

Analgésicos tópicos, tais como adesivos de lidocaína ou de capsaicina pode ser proposto, em particular para as neuropatias focais, mas a sua eficácia é limitada (ATTAL, 2006), a TxBA parece ter vantagens significativas em relação aos tratamentos existentes, a partir de, pelo menos, este estudo, que incluiu um grupo de pacientes altamente selecionados e portadores de alodinia crônica. Um destes benefícios foi que somente em uma aplicação observamos o efeito analgésico prolongado em até 8 semanas de tratamento. E necessitam de acompanhamento com um período maior de tempo para observação do tempo em que a TxBA exerce sua ação analgésica.

A eficácia da TxBA também aparece favoravelmente quando comparada com outros tratamentos, com alívio da dor em até 8 semanas ocorrendo já a partir da primeira semana de uso.

8 CONCLUSÃO

A dor neuropática hanseniana constitui um desafio à ciência no que tange a sua fisiopatologia e terapêuticas, inúmeras drogas têm sido usadas, com efeitos duvidosos e insatisfatórios, novas drogas têm sido usadas como a lacosamida, pregabalina, porém nem sempre alcançando efetividade nesses pacientes. A pesquisa propôs o uso terapêutico da TxBa em pacientes com dor neuropática crônica hanseniana refratária a outras terapêuticas e permitiu as seguintes conclusões para a população incluída no estudo:

A forma clínica prevalente no estudo foi a Dimorfa 11(73%) e o sexo masculino. Todos os pacientes apresentavam déficit sensitivo hipoestesia sem

predomínio por membros, de forma assimétrica em território dos nervos acometidos, com espessamento de nervos, com predomínio de acometimento do ulnar e tibial.

O padrão eletroencefalográfico o mais encontrado nos pacientes foi neuropatia sensitivo motora. Sendo os nervos mais acometidos fibular e ulnar.

A intervenção com uma única aplicação de TxB, promoveu melhora na força, e uma redução significativa do EVA, assim como uma redução dos sintomas descritos pelo DN4.

Constatamos que todos os domínios obtiveram aumento na escala de QV, antes e após a aplicação de toxina botulínica, sendo que os domínios Qualidade de Vida e Físico que apresentavam diferença significativa entre estes períodos, com melhora na qualidade de vida após a intervenção.

A TxBA foi bem tolerada único efeito adverso notável foi dor leve a moderada e transitória durante injeções em vários pacientes, especialmente quando envolve extremidade e território nervoso acometido.

Com apenas uma única aplicação subcutânea de TxBA, promoveu efeitos analgésicos diretos a longo prazo em pacientes com dor neuropática crônica hansenica, sugerindo que a analgesia observada pode ser causada por um efeito periférico local da TxBA em terminações nociceptivas, embora os efeitos centrais subsequentes sejam possíveis.

O estudo sugere que a TxBA é uma boa opção para os casos de dor neuropática crônica hansenica, no entanto, novos estudos são necessários para confirmar estes resultados.

REFERÊNCIAS

ABULAFIA, J.; VIGNALE, R. A. Leprosy: accessory immune system as effector of infectious, metabolic, and immunologic reactions. **International Journal of Dermatology**. v.40, p. 673-687, 2001.

ADRIANO, J. R. et al. A construção de cidades saudáveis: uma estratégia viável para a melhoria da qualidade de vida? **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 5, n. 1, p. 53-62, 2000.

ALVES NETO, Onofre et al. Dor: Princípios e Prática. In: Cardoso Mirlane Guimarães de Melo. **Dor em doenças dermatológicas**. Porto Alegre: Artmed, 2009. cap. 54, p. 645-665.

ARAÚJO, M. G.; **Hanseníase no Brasil**. Belo Horizonte: UFMG, 2003. v. 36 (3): 373-382.

ARAÚJO, R. R. D. F., OLIVEIRA, M. H. P. A. Irregularidade dos portadores de hanseníase aos serviços de saúde. **Hansen Int.**, v.28, n.1, p.71-78, 2003.

ATTAL N, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. **Eur. J. Neurol** 2006; 13: 1153–1169.

AZULAY, Mônica Manela; AZULAY, David Rubem. **Dermatologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 240-251.

BARON, R. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism based treatment. **Anaesthesist** 2000; 49 (5): 373-86.

BATISTA, M.D., PORRO, A.M., MAEDA, S.M., GOMES, E.E., YOSHIOKA, M.C., ENOKIHARA, M. M., et al. Leprosy reversal reaction as immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with AIDS. **Clin Infect Dis**; 46(6):56-60. 2008.

BIRDI, T.J, ANTIA NH. Mechanisms involved in peripheral nerve damage In: Leprosy with special reference to insights obtained from in vitro studies and the experimental mouse model. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**. 2003; 71:345-54
BOTTENE, I.M.C., REIS, V.M.S.D. Quality of life of patients with paucibacillary leprosy. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 3, June 2012.

BOUHASSIRA D, et al. **Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population**. Pain (in press).

BOWSHER, D. Neurogenic pain syndromes and their manajement. **Medicine British Medical Bulletin**, v.47, n.3. Disponível em: <<http://bmb.oxfordjournal.org/conten/47/3/644>. short> Acesso em: 29/10/2011.

BRASIL, Organização Mundial da Saúde. OMS **Divulga situação mundial da hanseníase, Brasil, 2010**. Disponível em http://new.paho.org/bra/index.php?option=com_content&task=view&id=1477&Itemid=463. Acessado em: 15 abril 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria Nº 3.125 de 7 de outubro de 2010. Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da hanseníase.** Brasília (DF); 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº125 / SVS-SAS, de 26.03.2009 - Define ações de controle da hanseníase.** Brasília: DOU 17 Mar 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação Epidemiológica Hanseníase Brasil – 2011.** MS, SVS, jan. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Hanseníase, **Vigilância em Saúde:** Situação Epidemiológica da Hanseníase no Brasil, 2008.

BRASHEAR A, et al; Botox Post-Stroke Spasticity Study Group. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. **N Engl J Med** 2002; 347:395– 400.

CAMARGO, L. H. S., R. Baccarelli. "Avaliação sensitiva na neuropatia hansênica." **Cirurgia reparadora e reabilitação em hanseníase.** Bauru: Instituto Lauro de Souza Lima (1997): 75-83.

CASALE R, TUGNOLI V. Botulinum Toxin For Pain. **Drugs R D.** 2008; 9 (1): 11-27.

CHACHA, J.J., et al. Sistema nervoso periférico e pressupostos da agressão neural na hanseníase. **An Bras Dermatol.** v.84, n.5, p. 495-500, 2009.

CHEN, SHUMIN, et al. Prevalence And Characteristics Of Neuropathic Pain In: The People Affected By Leprosy In China. **Lepr rev** 2012, n 83, 195-201.

CHIUCHETA, F. A.; GIUBLIN, M. L. **Neuropatia hansênica:** relatos de revisão de literatura. 2010. 64 F. Tese. Paraná: Clínica da dor do hospital das clínicas.

CHONG, M.S, Smith T.E. Anticonvulsants for the management of pain. **Pain Reviews** 2000; 7:129-49.

CLIVATTI, J., SAKATA, R. K.; ISSY, A. M. Revisão sobre o uso de gabapentina para o controle da dor pós-operatória. **Rev Bras Anestesiol.** v.59, n.1, p. 87-98, jan/fev, 2009.

COHEN SP. Cannabinoids for Chronic Pain. **Br Med J.** 2008; 306 (7637): 167 - 8.

COLHADO, O. C. G.; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Rev Bras Anestesiol.** v. 59, n.3, p. 366-381, mai/jun, 2009.

COSTA, M. D., COSTA, R.D.; TERRA, F.D.S. et al . Assessment of quality of life of patients with leprosy reactional states treated in a dermatology reference center. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 1, feb. 2012.

CRAWFORD, C.L. & HARDWICKE, P.M.D. The Charcot foot. **The Lancet**, v. 361, p. 1225, 2003.

CROFT, R. P, et al. Incidence rates of acute nerve function impairment in leprosy: a prospective cohort analysis after 24 months (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). **Lepr Rev.** 2000; 71:18-33.

CURY, M.R.D.C.O. et al. Spatial analysis of leprosy incidence and associated socioeconomic factors. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, n. 1, feb. 2012.

DWORKIN, R. H.; OCONNOR, A. B.; AUDETTE, J. et al. Recomendações para o Tratamento Farmacológico da Dor Neuropática: visão global e atualização da literatura. **Mayo Clin. Proc.** v.85, p. 3-14, 2010.

DRESSLER, D. Botulinum toxin mechanisms of action **Arq. Neuropsiquiatr** 2005; 63(1):180-185.

DWORKIN, R. H.; Advances in neuropathic pain. **Arch neurol**, n.60, p.1524-34, 2003.

ELUI, V. M. C., OLIVEIRA, M. H. P. SANTOS, C. B. Órteses: um importante recurso no tratamento da mão em garra móvel de hansenianos. In: **Hansenologia Internationalis**, v.26, n. 2, p. 89-149, 2001.

FACER, P., et al. Do nerve growth factor-related mechanisms contribute to loss of cutaneous nociception in leprosy?. **Journal of the Peripheral Nervous System**. v.5, p. 237–238. jan 2000.

FAYERS, P. M. D. **Quality of life. Assessment, analysis and interpretation**. Chichester: John Wiley, 2000.

FEHLINGS, D. et al. An evaluation of botulinum – A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. **J. Pediatr**, v.3, n.137, p.331-337, 2000.

FERREIRA, S. M. B., IGNOTTI, E., GAMBA, M. A. Características clínico-laboratoriais no retratamento por recidiva em hanseníase. **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 15, n. 3, set. 2012.

FINNERUP N.B, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. **Pain** 2005; 118:289 –305.

FOSS, N. T. Hanseníase: Aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v.74, n.2, p.113-119, 1999.

FRANCESCHI, D.N.A. et al. Influence of TNF and IL10 gene polymorphisms in the immunopathogenesis of leprosy in the south of Brazil. **Int J Infect Dis**. v.13, p. 493-498, 2009.

FREEDMAN, V.H., WEINSTEIN, D.E., KAPLAN, G. How Mycobacterium leprae infects peripheral nerves. **Leprosy Review**, v. 70, p. 136-139, 1999.

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

GARBINO, J. A. et al. **Hanseníase**: diagnóstico e tratamento da neuropatia. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hansenologia, 2003.

GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. Manual de controle da dor em Medicina Veterinária. **Med.Vet**. 2. ed. São Paulo:, 2009. p. 643.

GELBER, R. H. & REA, T. H. Mycobacterium leprae (Leprosy, Hansen's Disease). In Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. Eds. **Principles and Practice of Infectious Disease**, 5 ed. Philadelphia: Churcill Livingstone, p. 2608-2612, 2002.

GIALIAN, H. K. et al. **Recomendações para o uso da Toxina Botulínica tipo A no tratamento da Paralisia Cerebral**. Disponível em: <<http://grahamk@cryptic.rch.unimelb.edu.au>>. Acesso em: 2003.

GONÇALVES, S. D. **Fatores preditivos na evolução do grau de incapacidade de pacientes com hanseníase atendida em uma unidade básica de saúde de Belo Horizonte, no período de 1993 a 2003**. 2006. Tese. Minas Gerais: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2006.

GONCALVES, S.D.; SAMPAIO, R. F.; ANTUNES, C. M. D. F. Fatores preditivos de incapacidades em pacientes com hanseníase. **Rev. Saúde Pública** [online]. 2009, vol.43, n.2, p. 267-274. ISSN 0034-8910.

GOULART, I. M. B, PENNA G. O. , CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao Mycobacterium leprae. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**. v.35, n 4 Uberaba jul./ago. 2002.

GOULART, I. M. B. et al. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. **Rev.Soc. Bras. Med. Trop.** v.35, n.5, p. 453-460, 2002.

GRAHAM, H. K. Botulinum toxin A in cerebral palsy: Functional outcomes. **The Journal of Pediatric**, v.137, n.3, 2000.

HANSENOLOGIA, S. B.; NEUROLOGIA, A.B.; CLÍNICA, S. B. D. N. Hanseníase: diagnóstico e tratamento da neuropatia. **Projeto Diretrizes**. Jul. 2003.

HECKMANN, M, et al. Hyperhidrosis Study Group. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). **N. Engl. J. Med.** 2001; 344: 488 – 493.
_____. et al. Secondary non-response due to development of neutralising antibodies to Botulinum Toxin. **Neuropediatrics**, n.33, 2000.

HEUMANN, R. et al. Differential regulation of mRNA encoding nerve growth factor and its receptor in rat sciatic nerve during development, degeneration, and regeneration: role of macrophages. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 84: 8735-8739.1987b.

KIMAID, P. **Eletroneuromiografia**. Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. Rio de Janeiro: Elsevier. 2013.

JACOBSON, R.R., KRAHENBUHL, J.L. Leprosy. **The Lancet**. v. 353, p. 655-660, 1999.

JARDIM, Márcia R. et al. Pure neural leprosy: steroids prevent neuropathy progression. Corticosteróides previnem a neuropatia na hanseníase. **Arq. Neuro Psiquiatr**, São Paulo, v.65, n.4A, Dec. 2007.

JOPLING, W. H.; RIDLEY D. S., Classification Of Leprosy According To Immunity: A five-group system. **Int. Jour. of Lep.** u 32 n 3, 1966.

JOPLING, W. H.; MCDUGALL, A. C. **Manual de hanseníase**. 4.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1991.

KAIMAL, S.; THAPPA, D.M. Relapse in leprosy. **Indian J Dermatol Venereol Leprol.**, v.75, n.2, 2009.

Kraychete DC, Sakata RK. Neuropatias periféricas dolorosas. **Rev Bras Anesthesiol**. 2011; 61(5):641-58.

LANG, A. History and uses of BOTOX (botulinum toxin type A). **Lippincott's Case Manag**, n.9, p.109-112, 2004.

LANGUILLON J & CARAYON A. Lésions cutanées. In: **Précis de léprologie**, 2 ed, MASSON, Paris, p. 62-101, 1986.

LEHMAN, L. F. et al. **Avaliação neurológica simplificada**. Belo Horizonte: ALM International, p. 104, 1997.

LEITE, E. P. F.; SILVA, M. B. **Atuação do fisioterapeuta na prevenção de incapacidades. Trabalho apresentado para conclusão da disciplina de Prática Supervisionada II**. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 1995.

LEITE, S.N. et al. **Hansen Int.** v. 35(2), p. 9-16, 2010.

LEVI-MOUNTALCINI, R., ALOE, L & ALLEVA, E. A role for nerve growth factor in nervous endocrine and immune systems. **Prog Neuro Endocrinoimmunol.** 3: 1-10, 1990.

LIMA, G.M.; Miranda, M. G. R.; FERREIRA, T. C. R. Ação do exercício terapêutico nas neurites crônicas de membros superiores em pacientes portadores de hanseníase atendida na unidade de referência especializada em dermatologia sanitária Dr. Marcello Candia. **Hansen Int.** v.34, n.1, p. 9-16, 2009.

LUKATS, I. W. T; et al. Anticonvulsivants for neuropathic pain syndromes- mechanisms of action and place in therapy. **Drugs.** n. 5, p.1020-50, 2000.

MARGARIDO, L. C.; RIVITTI, E. A. in: VERONESSI, R. **Tratado de Infectologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005, p.944-945.

MARQUES, M. A. et al. Binding of alpha2-laminins by pathogenic and non-pathogenic mycobacteria and adherence to Schwann cells. **J Med Microbiol.** v.50, p. 23-28, 2001.

MARQUEZ, J. O. Tratamento farmacológico. In: DRUMMONT J. P.; MARQUEZ, J. O. Dor neuropática. Fisiopatologia, clínica e terapêutica. Curitiba: Evidence, 2005. p.105-24.

MENDONÇA, V. A. et al. Imunologia da hanseníase. **An Bras Dermatol.** v.83, n.4, p. 343-350, 2008.

MICHELLIN, L.B. et al. Leprosy patients: neurotrophic factors and axonal markers in skin lesions. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 70, n. 4, apr. 2012.

MINAYO, M. C. S.; HARTZ, Z. M. A.; BUSS, P. M. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 5, n. 1, p. 7-18, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Hanseníase, **Vigilância em Saúde**: Situação Epidemiológica da Hanseníase no Brasil, 2008.

MONKS, R.; Psychotropic drugs. In: BONICA J. J. The management of pain. Philadelphia. Lea&Febiger, 1990. p.1676-89.

MOREIRA, W. W. (Org.). **Qualidade de vida**: complexidade e educação. São Paulo: Papyrus, 2001.

MOREIRA, Daniel Augusto. **O método fenomenológico na pesquisa**. São Paulo: Pioneira Thomson, 2002.

MOREIRA, Demóstenes, ESCARABEL, Claudia Maria. "A importância do uso dos monofilamentos de Semmes-Weinstein no exame de sensibilidade do paciente portador de hanseníase." **Ciência e Fisioterapia** 1.1 (2002).

MOURA, L.M.V.R. et al. Tratamento da hemicrania contínua: Série de casos e revisão de literatura. **Rev Bras Anesthesiol.**, v. 62, n. 2, março-abril. 2012.

NAHAS, M. V. **Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo**. 3 ed. Londrina: Midiograf, 2003.

NATIONS, S. P. et al. Leprosy neuropathy: an American perspective. **Semin Neurol**, n. 18, p.113-24, 1998.

NAUMANN M, et al. Botulinum toxin for palmar hyperhidrosis. **Lancet** 1997; 349:252.

NICHOLSON, B. Gabapentin use in neuropatic pain syndromes. **Acta Neurol Scand**, n.101, p.359-71, 2000.

NURMIKO, T. J. Anticonvulsants and antiarrhythmics. In: JENSEN, T. S.; WILSON, P. R.; RICE, A. S. C. **Chronic pain**. London: Oxford University Press, 2003. p.251- 60.

OOI, W.W.; SRINIVASAN, J. Leprosy and the peripheral nervous system: Basic and clinical aspects. **Muscle nerv**, n 30, p 393-409, 2004.

ORSINI, M.D.F. et al. Estudos clínicos, imunopatológicos e eletrofisiológicos dos nervos periféricos na hanseníase. **Rev Neurocienc**, v.16, n.3, p.220-230, 2008.

PAGE, C. P. et al. Farmacologia integrada. In: PAGE, C. P. As Drogas e o sistema nervoso. São Paulo: Manole, 1999. p.109-110.

PELOSSO, L. R. C. A. **Efeitos do anticonvulsivante gabapentina e carbamazepina associados ou não ao uso de antidepressivos amitriptilina no controle de dor neuropática em pacientes portadores de hanseníase.** 2005. 109 p. Tese. São Paulo: Faculdade de Medicina de São Paulo.

PEREIRA, Helena Lúcia Alves et al. Avaliação por imagem do comprometimento osteoarticular e de nervos periféricos na hanseníase. **Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo, v.46, supl.1, 2006.

PEARSON, J.M.H & ROSS, W.F. Nerve involvement in leprosy - pathology, differential diagnosis and principles of management. **Leprosy Review**, v.46; p. 199-212, 1975.

PIMENTEL, M. I. F. et al. Neurite silenciosa na hanseníase multibacilar avaliada através da evolução das incapacidades antes, durante e após a poliquimioterapia. Rio de Janeiro. **Na. Brasil Dermatol.**, v.79, n.2, mar./abr. 2004.

PIMENTEL, M. I. F. O exame neurológico inicial na hanseníase multibacilar: correlação entre a presença de nervos afetados com incapacidades presentes no diagnóstico e com a ocorrência de neurites francas. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v.78, n.5, p.561-568, set./out. 2003.

POHL, V.H. et al. Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovários salpingohisterectomia. **Cienc. Rural** [online]. v.41, n.1, p. 154-159, 2011.

PUCCI, F.H. et al. Pain in Hansen's disease patients. **Rev. Dor**, São Paulo, v.12, n. 1, mar. 2011. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180600132011000100004&lng=en&nrm=iso>. Access on 03 Feb. 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S180600132011000100004>.

QUEIROZ, C. M. B.; SÁ, E. N. C.; ASSIS, M. M. A. Qualidade de vida e políticas públicas no município de Feira de Santana. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 9, n. 2, p. 411- 421 2004.

QUAGLIATO, E. M. B. Toxina botulínica A no tratamento da espasticidade. In: FERRARETO, I. **Paralisia cerebral**: aspectos práticos. São Paulo: Memnon, 1998. p. 38-47.

RAMBUKKANA, A. et al. Role of alpha-dystroglycan as a Schwann cell receptor for Mycobacterium leprae. *Science*. v.282, p.2076-1099, 1998.

RANOUX, D. et al. Botulinum Toxin Type A Induces Direct Analgesic Effects In: Chronic Neuropathic Pain. **Ann Neurol**. v.64, p. 274-284, 2008.

REBOLLEDO, F. A. et al. Toxina botulínica como tratamento de la espasticidad y distonía en la parálisis cerebral infantil. **Gax Méd Méx**, v.137, n. 5, 2001.

ROSENBERG, R N [Clear All Filters]. Mononeuritis multiplex in lepromatous leprosy. **Revista Saúde e Sociedade**, São Paulo, v.13 n.2, maio/ago. 2004. 1968; 19(3):310-4.

ROWBOTHAN, M. C. Treatment of Neuropathic Pain: Perspective on Current Options. In: Pain 2005. **An Updated Review**. Refresher Course Syllabus. Seattle: IASP Press; 2005, p 107-119.

RUIZ, H. C, BERMEJO, P. Botulinum toxin type A in the treatment of neuropathic pain in a case of post herpetic neuralgia. **Neurologia**. 2008; 23(4):259-62.

SAITO, F. et al. Characterization of the transmembrana molecular architecture of the dystroglycan complex in Schwann Cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 74, p. 840-8246, 1999.

SANTOS, A. S.; CASTRO, D. S.; FALQUETO, A. Fatores de risco para transmissão da Hanseníase. **Rev. Bras. Enfer.**, Vitoria, v. 61, p. 738-743, out. 2008.

SAUNDERSON P. et al. The pattern of leprosyrelated neuropathy in the AMFES patients in Ethiopia: definitions, incidence, risk factors and outcome. **Lepr Rev** 2000; 71:285-308.

SAVASSI, L.C.M. **Hanseníase**: políticas públicas e qualidade de vida de pacientes e seus cuidadores. 2010. 196 F. Dissertação (Mestrado). Belo Horizonte: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou - Área de concentração: Saúde Coletiva.

SAVASSI, L. C. M., et al. The influence of the compulsory internment in leprosarium in the quality of life of caregivers and patients with leprosy sequel. **Hansenologia Internationalis**, 34, 21–31. 2009.

SAVASSI, L. C. M. **Hanseníase**: políticas públicas e qualidade de vida de pacientes e seus cuidadores. Belo Horizonte: Fundação Oswaldo Cruz, 2010.
SCHESTATSKY, P. Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. **Rev HCPA**; 28 (3): 177-87.

SCHESTATSKY, P.; NASCIMENTO, O. J. What do general neurologists need to know about neuropathic pain? **Arq Neuropsiquiatr.**, Porto Alegre, v. 67(3A), p. 741-749, set. 2009.

SCHESTATSKY, P. Definition, diagnosis and treatment of neuropathic pain. **Rev HCPA.**, Porto Alegre, v. 28 (3), p. 177-187, set. 2008.

SEBILLE, A., GRAY F. Electromyographic recording and muscle biopsy in lepromatous leprosy. **J. Neurol Sci** 1979, 40:3-10.

TAQUEZ, A.E. et al . Lepra en la infancia: desafio diagnóstico. **Rev. argent. dermatol.** Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 92, n. 4, dic. 2011. Disponible en<http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2011000400002&lng=es&nrm=iso>. accedido en 03 feb. 2013.

TAYLOR, C. P. et al. A summary of mechanistic hypothesis of gabapentin pharmacology, **Epilepsy Res**, n. 29, p.233-49, 1998.

TEIVE, H. A. G; ZONTA, M. KUMAGAI, Yumi. Tratamento da espasticidade: uma atualização. **Arq. Neuropsiquiatria**, São Paulo, v.56, n.4, dez. 1998.

TEIXEIRA, M. A. G.; SILVEIRA, V. M.; FRANÇA, E. R. Características epidemiológicas e clínicas das reações hansênicas em indivíduos paucibacilares e multibacilares, atendidos em dois centros de referência para hanseníase, na Cidade de Recife, Estado de Pernambuco. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.43, n.3, p. 287-292, mai-jun, 2010.

TERENGI, G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. **Journal Anat.**, v. 194, p. 1-14, 1999.

THE WHOQOL GROUP. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. **Social Science and Medicine**, v. 41, p. 1403-1410, 1995.

TORRANCE, N. et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. **J. Pain** 2006; 7: 281–289.

VÉRAS, L.S.T.et al. Degree of disability, pain levels, muscle strength, and electromyographic function in patients with Hansen's disease with common peroneal nerve damage. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 45, n. 3, June 2012 . Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037868220120003000

18&lng=en&nrm=iso>. Access on 03 Feb. 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012000300018>.

XAVIER, Marília Brasil. **Estudo clínico e imunopatológico da hanseníase em pacientes co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana.** Tese (Doutorado) Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Neurociências e Biologia Celular. Belém, PA. 2005.

WIFFEN P. J, MCQUAY, H. J, MOORE, R.A. Carbamazepina para el dolor agudo y crónico (Revisión Cochrane traducida). In: **La Biblioteca Cochrane Plus**, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

WOOLF, C. J, MANNION, R. Neuropathic pain, aetiology, symptoms, mechanisms, and management. **Lancet** 1999; 353:1959-64.
WORLD Health Organization. Drug resistance in leprosy: reports from selected endemic countries. **Weekly Epidemiological Record** 2009. v.26, n.84, p. 261-268, 2009.

WORLD Health Organization. Leprosy fact sheet. (WHO) **Weekly epidemiological record** 2010. v.6, n.85, p. 37-48, 2010.

WARD, A.B, et al. Clinical value of botulinum toxin in neurological indications. **Eur J. Neurol.** 2006; 13(supl 4): 20 –26

APÊNDICES

APÊNDICE B - CÓDIGO DE NUREMBERG

Tribunal Internacional de Nuremberg - 1947

Trials of war criminal before the Nuremberg Military Tribunals. Control Council
Law 1949;10(2):181-182.

- 1 O consentimento voluntário do ser humano é absolutamente essencial. Isso significa que as pessoas que serão submetidas ao experimento devem ser legalmente capazes de dar consentimento; essas pessoas devem exercer o livre direito de escolha sem qualquer intervenção de elementos de força, fraude, mentira, coação, astúcia ou outra forma de restrição posterior; devem ter conhecimento suficiente do assunto em estudo para tomarem uma decisão. Esse último aspecto exige que sejam explicados às pessoas a natureza, a duração e o propósito do experimento; os métodos segundo os quais será conduzido; as inconveniências e os riscos esperados; os efeitos sobre a saúde ou sobre a pessoa do participante, que eventualmente possam ocorrer, devido à sua participação no experimento. O dever e a responsabilidade de garantir a qualidade do consentimento repousam sobre o pesquisador que inicia ou dirige um experimento ou se compromete nele. São deveres e responsabilidades pessoais que não podem ser delegados a outrem impunemente.
- 2 O experimento deve ser tal que produza resultados vantajosos para a sociedade, que não possam ser buscados por outros métodos de estudo, mas não podem ser feitos de maneira casuística ou desnecessariamente.
- 3 O experimento deve ser baseado em resultados de experimentação em animais e no conhecimento da evolução da doença ou outros problemas em estudo; dessa maneira, os resultados já conhecidos justificam a condição do experimento.
- 4 O experimento deve ser conduzido de maneira a evitar todo sofrimento e danos desnecessários, quer físicos, quer materiais.
- 5 Não devemos ser conduzidos qualquer experimento quando existirem razões para acreditar que pode ocorrer morte ou invalidez permanente; exceto, talvez, quando o próprio médico pesquisador se submeter ao experimento.
- 6 O grau de risco aceitável deve ser limitado pela importância do problema que o pesquisador se propõe a resolver.

- 7 Devem ser tomados cuidados especiais para proteger o participante do experimento de qualquer possibilidade de dano, invalidez ou morte, mesmo que remota.
- 8 O experimento deve ser conduzido apenas por pessoas cientificamente qualificadas.
- 9 O participante do experimento deve ter a liberdade de se retirar no decorrer do experimento.
- 10 O pesquisador deve estar preparado para suspender os procedimentos experimentais em qualquer estágio, se ele tiver motivos razoáveis para acreditar que a continuação do experimento provavelmente causará danos, invalidez ou morte para os participantes.

APÊNDICE C - DECLARAÇÃO DE HELSINKI V

Associação Médica Mundial - 1964 - 1996

Adotada na 18 a. Assembleia Médica Mundial Helsinki, Finlândia (1964), alterada na 29a. Assembleia, em Tóquio, Japão (1975), 35a. em Veneza, Itália (1983), 41a. em Hong Kong (1989) e 48a. Sommerset West/África do Sul.

Introdução

É missão de o médico salvaguardar a saúde do povo. O conhecimento e consciência dele ou dela são devotados ao cumprimento desta missão.

A Declaração de Genebra da Associação Médica Mundial vincula o médico com o mundo. "A saúde de meu paciente será a minha principal consideração" e o Código Internacional de Ética Médica declara que "Qualquer ato ou Conselho que possa vir a reduzir a resistência física ou mental de um ser humano só poderá ser usado em seu interesse".

A finalidade da pesquisa médica envolvendo seres humanos deve ser o aperfeiçoamento do diagnóstico, procedimentos terapêuticos e profiláticos e a compreensão da etiologia e da patologia da doença.

Na prática médica atual, a maioria dos diagnósticos, procedimentos terapêuticos e profiláticos envolve riscos. Isto se aplica "a fortiori" à pesquisa biomédica.

O processo médico baseia-se na pesquisa a qual em última análise deve alicerçar-se em parte em experiência envolvendo seres humanos.

No campo da pesquisa biomédica, uma distinção fundamental deve ser feita entre a pesquisa médica na qual o objetivo é essencialmente o diagnóstico ou a terapêutica para um paciente e a pesquisa médica, cujo objeto essencial é puramente científico e sem um valor direto diagnóstico ou terapêutico para a pessoa sujeita à pesquisa.

Deve ser tomado um cuidado especial na condução de pesquisa que possa afetar o meio ambiente e ainda o bem estar dos animais utilizados para a pesquisa deve ser respeitado.

Devido ao fato de que é essencial que os resultados de experiências de laboratório sejam aplicados aos seres humanos para maior conhecimento científico, e a fim de amenizar o sofrimento da humanidade, a Associação Médica Mundial elaborou as seguintes recomendações como um guia para todo médico na pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Elas devem ser revistas no futuro. Deve-se acentuar que os padrões conforme delineados são apenas um guia para os médicos de todo o mundo. Os médicos não estão isentos de responsabilidades criminais, civis e éticas segundo as leis de seus próprios países.

I - Princípios básicos

- 1 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve estar de acordo com os princípios científicos geralmente aceitos e basear-se tanto na experimentação, adequadamente conduzida com animais ou em laboratório, como no conhecimento profundo da literatura científica.
- 2 O planejamento e a execução de qualquer procedimento experimental que envolve seres humanos devem ser claramente formulados em protocolo experimental (projeto de pesquisa) a ser encaminhado para consideração, comentários e orientação a um comitê independente do pesquisador e do patrocinador, este comitê deve estar de acordo com as leis e regulamentos do país no qual a pesquisa irá se desenvolver.
- 3 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve ser conduzida apenas por pessoal com qualificação científica e sob a supervisão de um médico com competência clínica. A responsabilidade sobre o ser humano deve recair sempre sobre a pessoa com qualificação médica e nunca sobre o indivíduo submetido à pesquisa, mesmo que esse indivíduo tenha dado seu consentimento.

- 4 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos só pode ser conduzida com legitimidade quando a importância do objetivo for proporcional ao risco inerente ao trabalho.
- 5 Todo projeto de pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve ser precedido por uma avaliação cuidadosa dos riscos previsíveis e dos possíveis benefícios, tanto para o indivíduo submetido à experimentação como para os outros. Os interesses do indivíduo devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.
- 6 Devemos sempre respeitar o direito do indivíduo submetido à pesquisa em preservar a sua integridade. Devem ser tomadas todas as precauções para respeitar a privacidade do indivíduo e minimizar o dano que a pesquisa possa causar à sua integridade física e mental e à sua personalidade.
- 7 Os médicos devem evitar comprometer-se em projetos de pesquisa que envolve o uso de seres humanos, a menos que estejam convencidos de que os riscos envolvidos são previsíveis. Os médicos devem interromper qualquer pesquisa se observarem que os riscos são maiores do que os possíveis benefícios.
- 8 Na publicação dos resultados da pesquisa, o médico é obrigado a preservar a precisão dos resultados. Não devem ser aceitos para publicação os relatos de experimentos que não estejam em conformidade com os princípios estabelecidos nesta Declaração.
- 9 Em qualquer pesquisa com seres humanos, cada participante em potencial devem ser adequadamente informado sobre as finalidades, os métodos, os benefícios esperados, os possíveis riscos e sobre o desconforto que a pesquisa possa trazer. O participante em potencial deve ser informado de que tem plena liberdade para se abster de participação na pesquisa e de que é livre para suspender o consentimento sobre sua participação a qualquer momento. O médico deve obter então o consentimento informado, dado de forma livre e preferentemente por escrito.
- 10 Na obtenção de consentimento informado para projeto de pesquisa, o médico deve ser particularmente cuidadoso com o indivíduo que, de alguma forma, dependa dele ou possa ter concordado sob pressão. Nesse caso, o

consentimento informado deve ser obtido por um médico que não esteja envolvido na pesquisa e que seja completamente independente nesse relacionamento oficial.

11 No caso de incapacidade legal, o consentimento informado deve ser dado pelo responsável, estabelecido segundo a legislação do país. Se a capacidade física e mental tornar impossível obter consentimento informado ou se o participante for menor de idade, a permissão dada por um parente responsável substitui a do participante, de acordo com a legislação de cada país.

Sempre que a criança for de fato capaz de dar seu consentimento, este deve ser obtido em acréscimo àquele fornecido pelo seu guardião legal.

12 O projeto de pesquisa deve sempre conter uma declaração sobre as considerações éticas envolvidas e indicar se foram cumpridos os princípios enunciados na presente Declaração.

II - Pesquisa médica combinada com cuidados profissionais (Pesquisas clínicas)

1 O médico deve ser livre para usar novo método de diagnóstico ou terapia no tratamento de pessoas doentes se, de acordo com o seu julgamento, este novo método trazer a esperança de salvar a vida, restabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento.

2 Os possíveis benefícios, riscos e desconfortos de um novo método devem ser contrabalançados com as vantagens dos melhores métodos correntes de diagnóstico e terapia.

3 Em qualquer estudo médico devem ser garantidos o melhor método corrente de diagnóstico e terapia para cada paciente - incluindo os do grupo-controle, se houver esse grupo no estudo. Isto não exclui o uso de placebos inertes em estudos onde não existam métodos diagnósticos ou terapêuticos comprovados.

- 4 O fato de um paciente se recusar a participar de uma pesquisa nunca deve interferir no relacionamento médico-paciente.
- 5 Se o médico considerar que é fundamental não obter consentimento informado, as razões específicas para este propósito devem ser explicadas no protocolo do experimento para conhecimento da comissão independente (artigos I.1 e I.2).
- 6 O médico pode combinar pesquisa médica com cuidados profissionais, com o objetivo de adquirir novos conhecimentos médicos, somente se a pesquisa médica seja justificada pelo potencial valor diagnóstico ou terapêutico para o paciente.

III - Pesquisa biomédica não terapêutica envolvendo seres humanos - (Pesquisa biomédica não clínica)

- 1 Na aplicação puramente científica da pesquisa médica conduzida em ser humano, é dever de o médico permanecer como protetor da vida e da saúde da pessoa na qual a pesquisa está sendo realizada.
- 2 Os participantes devem ser voluntários, sejam pessoas saudáveis ou pacientes, nestes o delineamento experimental não deve estar relacionado à sua doença.
- 3 O pesquisador ou a equipe de pesquisa devem interromper a pesquisa se julgarem que a continuação possa ser prejudicial ao participante.
- 4 Na pesquisa com seres humanos, as considerações sobre o bem-estar dos participantes da pesquisa devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

APÊNDICE D - ESCALA VISUAL ANALÓGICA – EVA

A Escala Visual Analógica – EVA consiste em auxiliar na aferição da intensidade da dor no paciente, é um instrumento importante para verificarmos a evolução do paciente durante o tratamento e mesmo a cada atendimento, de maneira mais fidedigna. Também é útil para podermos analisar se o tratamento está sendo efetivos, quais procedimentos têm surtido melhores resultados,

assim como se há alguma deficiência no tratamento, de acordo com o grau de melhora ou piora da dor.

A EVA pode ser utilizada no início e no final de cada atendimento, registrando o resultado sempre na evolução. Para utilizar a EVA o atendente deve questionar o paciente quanto ao seu grau de dor sendo que **0** significa **ausência total de dor** e **10** o nível de **dor máxima** suportável pelo paciente.

Dicas sobre como interrogar o paciente:

1. Você tem dor?
2. Como você classifica sua dor? (deixe-o falar livremente, faça observações na pasta sobre o que ele falar)

Questione-o:

1. Se não tiver dor, a classificação é **zero**.
2. Se a dor for moderada, seu nível de referência é **cinco**.
3. Se for intensa, seu nível de referência é **dez**.

OBS.: Procure estabelecer variações de melhora e piora na escala acima tomando cuidado para não suggestionar o paciente.

APÊNDICE E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título: Tratamento com toxina botulínica de pacientes com dor neuropática crônica hanseniana refratária ao tratamento proposto pelo ministério da Saúde.

Este trabalho consiste em avaliar a evolução clínica de pacientes portadores de hanseníase com dor neuropática hanseniana, que foram tratados com antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes sem melhora, com introdução da toxina botulínica no tratamento destes pacientes acompanhados no Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, centro de saúde escola do marco.

Para participar do estudo, você precisa aceitar ser acompanhado pelo pesquisador durante o seu tratamento com neurite, para que seja avaliada a melhora do quadro doloroso. Os dados coletados têm o objetivo de investigar a eficácia da droga nos casos de neurite crônica, contribuindo assim, para um maior conhecimento sobre este assunto e manejo adequado dos pacientes que apresentem esse quadro. Para evitar a preocupação de que seus dados sejam divulgados, deixamos claro que as informações obtidas têm como única finalidade a pesquisa, e que os resultados obtidos serão descritos de forma generalizada e não individual, não sendo divulgada qualquer informação que possa levar à sua identificação.

A responsável por esta pesquisa é Dr. Emanuel de Jesus Soares de Sousa orientador do projeto, CRM-PA 4296, que poderá ser encontrado à Rua Boaventura da Silva nº 567 AP 1801.

A qualquer momento você pode desautorizar os pesquisadores de fazer uso das informações coletadas. Não há despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo.

Este trabalho será realizado com recursos próprios dos autores, não tendo financiamento ou cooperação de nenhuma instituição de pesquisa. Também não haverá nenhum pagamento por sua participação.

Declaro que compreendi as informações que li ou que me foram explicadas sobre o trabalho em questão. Discuti com o pesquisador responsável sobre minha decisão em participar desse estudo, ficando claros para mim, quais os propósitos da pesquisa, os procedimentos a serem realizadas, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que minha participação não tem despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário, inclusive se optar por desistir de participar da pesquisa.

Concordo voluntariamente em participar desse estudo, podendo retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Assinatura do paciente ou de seu representante legal

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido desta paciente ou representante legal para participação no presente estudo.

Pesquisador responsável

Emanuel de Jesus S. de Sousa

Belém, _____ de _____ de 2013.

APÊNDICE F - ACEITE DO NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

DECLARAÇÃO:

Declaro em nome do Núcleo de Medicina Tropical, ter conhecimento do Projeto de Pesquisa do trabalho intitulado: “ **Dor neuropática hansênica crônica: Série de casos clínicos com ênfase no diagnóstico e terapêutica com toxina botulínica tipo A**”, de autoria do doutorando **EMANUEL DE JESUS SOARES DE SOUSA**, do programa de pós graduação do Núcleo de Medicina Tropical, dando-lhe consentimento para realizar o trabalho nesta Instituição e coletar dados em nossos serviços de Hanseníase durante o período preestabelecido pelo cronograma do projeto.

Estamos também cientes e concordamos com a publicação dos resultados encontrados, sendo obrigatoriamente citados na publicação a UFPA e o Núcleo de Medicina Tropical como o local de realização do trabalho.

Belém – Pará, 19 de Agosto de 2014



Diretor (a) do Núcleo de Medicina Tropical

Profa. Dra. Luiza Carício Martins
Diretora Geral do NMT/UFPA
Portaria nº 1500/2014

1 A dor tem uma ou mais das seguintes características?

Queimação () sim () não

Frio doloroso () sim () não

Choques () sim () não

2 A dor é associada a um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área?

Formigamento () sim () não

Agulhadas () sim () não

Amortecimento () sim () não

Coceira () sim () não

1. A dor está localizada em uma área que ao exame físico tenha algumas das seguintes características?

Hipoestesia ao toque () sim () não

Hipoestesia a picada () sim () não

4. Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por fricção de cerdas? () sim () não

SCORE DO PACIENTE: ___/10

ELETRONEUROMIOGRAFIA

1. Sensitivo

NERVO		
Radial	Amplitude (mV)	
	Latência (ms)	
	Velocidade (m/s)	
Mediano	Amplitude (mV)	
	Latência (ms)	
	Velocidade (m/s)	
Ulnar	Amplitude (mV)	
	Latência (ms)	
	Velocidade (m/s)	
Sural	Amplitude (mV)	
	Latência (ms)	
	Velocidade (m/s)	

2. Motor

NERVO		
Radial	Amplitude (mV)	
	Latência (ms)	
	Velocidade (m/s)	

Mediano	Amplitude (mV)	
	Latência (ms)	
	Velocidade (m/s)	
Fibular	Amplitude (mV)	
	Latência (ms)	
	Velocidade (m/s)	

FICHA CLÍNICA

IDENTIFICAÇÃO

Nome:	Sexo:	Idade:	Peso:

Procedência:	Profissão:	Telefone:
Endereço:		

História da doença

Diagnóstico:	Forma clínica:
BAAR:	Tratamento:
Nervos afetados:	

Situação em relação a PQT:

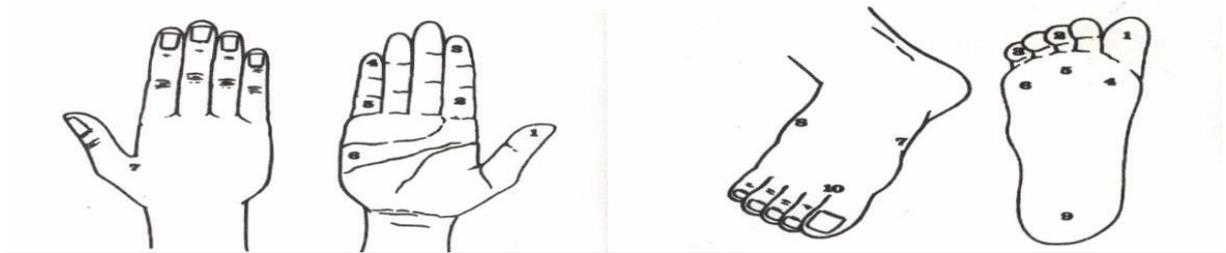
Objetivos e plano terapêutico

EVOLUÇÃO CLÍNICA

AVALIAÇÃO 1: Dia 0

<p>Sintomas referidos:</p>	<p>() Dor</p> <p>() Hipoestesia</p> <p>() Hipersensibilidade</p> <p>() Fraqueza</p>
----------------------------	---

--	--	--

Avaliação sensitiva:**Descrição da avaliação sensitiva**

EVA da dor:	()
<p style="text-align: center;">ESCALA VISUAL ANALÓGICA - EVA</p>	

ANEXO: ESCALA DE FORÇA MUSCULAR

Palpação dos nervos:				
	DIREITO		ESQUERDO	
N. radial	Dor: () Espontânea ()Espessamento	() Palpação	Dor: () espontânea ()Espessamento	() palpação
N. ulnar	Dor: () espontânea ()Espessamento	() Palpação	Dor: () espontânea ()Espessamento	() Palpação
N. mediano	Dor: () espontânea ()Espessamento	() Palpação	Dor: () espontânea ()Espessamento	() Palpação

N. fibular comum	Dor: () espontânea ()Espessamento	() Palpação	Dor: () espontânea ()Espessamento	() Palpação
N. tibial posterior	Dor: () espontânea ()Espessamento	() palpação	Dor: () espontânea ()Espessamento	() Palpação

Avaliação de força muscular e graduação:

	DIREITO	ESQUERDO
Abdução do 5° dedo (n. ulnar)	()	()
Abdução do polegar (n. mediano)	()	()
Extensão do punho (n. radial)	()	()
Extensão do hálux (n.fibular)	()	()
Dorsiflexão do pé (n. fibular)	()	()

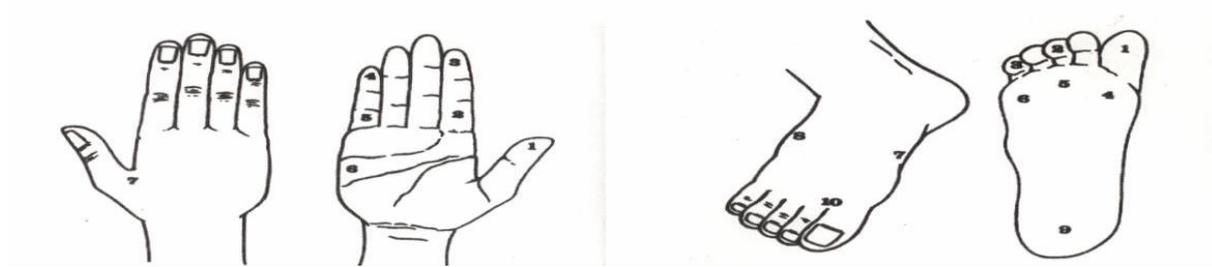
ESCALA DE FORÇA MUSCULAR

GRAU 0

Nenhuma contração

<u>GRAU 1</u>	<u>Um esboço ou traço de contração</u>
<u>GRAU 2</u>	<u>Movimento ativo com gravidade eliminada</u>
<u>GRAU 3</u>	<u>Movimento ativo contra gravidade</u>
<u>GRAU 4</u>	<u>Movimento ativo contra gravidade e resistência</u>
<u>GRAU 5</u>	<u>Força normal</u>

<u>AValiaÇÃO 2: 30 Dias</u>				
Sintomas referidos:	<input type="checkbox"/> Sem dor	<input type="checkbox"/> Melhora	<input type="checkbox"/> Inalterado	<input type="checkbox"/> Piora
	<input type="checkbox"/> Dor			
	<input type="checkbox"/> Hipoestesia			
	<input type="checkbox"/> Hipersensibilidade			
	<input type="checkbox"/> Fraqueza			
<u>Avaliação sensitiva:</u>				



Descrição da avaliação sensitiva

<u>EVA da dor:</u>										
ESCALA VISUAL ANALÓGICA - EVA										

Palpação dos nervos:

	DIREITO		ESQUERDO	
N. radial	Dor: () Espontânea	() Palpação	Dor: () espontânea	() palpação

	()Espessamento	()Espessamento
N. ulnar	Dor: () espontânea ()Espessamento	() Palpação Dor: () espontânea ()Espessamento
N. mediano	Dor: () espontânea ()Espessamento	() Palpação Dor: () espontânea ()Espessamento
N. fibular comum	Dor: () espontânea ()Espessamento	Dor: () espontânea ()Espessamento
N. tibial posterior	Dor: () espontânea ()Espessamento	Dor: () espontânea ()Espessamento

Avaliação de força muscular e graduação:

--

	DIREITO	ESQUERDO
Abdução do 5° dedo (n. ulnar)	()	()
Abdução do polegar (n. mediano)	()	()
Extensão do punho (n. radial)	()	()
Extensão do hálux (n. fibular)	()	()
Dorsiflexão do pé (n. fibular)	()	()

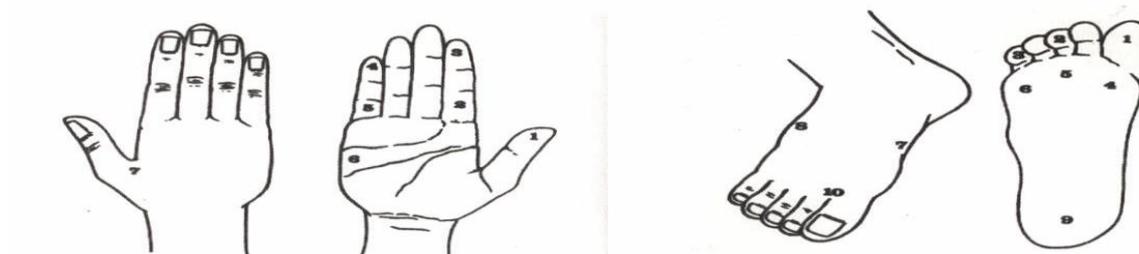
ESCALA DE FORÇA MUSCULAR

<u>GRAU 0</u>	<u>Nenhuma contração</u>
<u>GRAU 1</u>	<u>Um esboço ou traço de contração</u>
<u>GRAU 2</u>	<u>Movimento ativo com gravidade eliminada</u>
<u>GRAU 3</u>	<u>Movimento ativo contra gravidade</u>
<u>GRAU 4</u>	<u>Movimento ativo contra gravidade e resistência</u>
<u>GRAU 5</u>	<u>Força normal</u>

<u>Efeitos adversos:</u>	
---------------------------------	--

AVALIAÇÃO 3: 60 Dias

Sintomas referidos:	<input type="checkbox"/> Sem dor <input type="checkbox"/> Dor <input type="checkbox"/> Hipoestesia <input type="checkbox"/> Hipersensibilidade <input type="checkbox"/> Fraqueza	<input type="checkbox"/> Melhora	<input type="checkbox"/> Inalterado	<input type="checkbox"/> Piora
----------------------------	--	----------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------

Avaliação sensitiva:**Descrição da avaliação sensitiva**

EVA da dor:

ESCALA VISUAL ANALÓGICA - EVA

Palpação dos nervos:

	DIREITO	ESQUERDO
N. radial	Dor: () Espontânea ()Espessamento	() Palpação Dor: () espontânea ()Espessamento
N. ulnar	Dor: () espontânea ()Espessamento	() Palpação Dor: () espontânea ()Espessamento
N. mediano	Dor: () espontânea ()Espessamento	() Palpação Dor: () espontânea ()Espessamento
N. fibular comum	Dor: () espontânea	() Palpação Dor: () espontânea (

	()Espessamento)Espessamento
N. tibial posterior	Dor: () espontânea ()Espessamento	() palpação Dor: () espontânea ()Espessamento

Avaliação de força muscular e graduação:

	DIREITO	ESQUERDO
Abdução do 5° dedo (n. ulnar)	()	()
Abdução do polegar (n. mediano)	()	()
Extensão do punho (n. radial)	()	()
Extensão do hálux (n.fibular)	()	()
Dorsiflexão do pé (n. fibular)	()	()

ESCALA DE FORÇA MUSCULAR

GRAU 0

Nenhuma contração

GRAU 1

Um esboço ou traço de contração

<u>GRAU 2</u>	<u>Movimento ativo com gravidade eliminada</u>
<u>GRAU 3</u>	<u>Movimento ativo contra gravidade</u>
<u>GRAU 4</u>	<u>Movimento ativo contra gravidade e resistência</u>
<u>GRAU 5</u>	<u>Força normal</u>

<u>Efeitos adversos:</u>	
---------------------------------	--