

KEILA DE NAZARÉ MADUREIRA BATISTA

**DANO NEURAL EM HANSENÍASE: ESTUDO TRANSVERSAL SOB UMA
PERSPECTIVA CLÍNICA E IMUNOLÓGICA**

Belém

2008

KEILA DE NAZARÉ MADUREIRA BATISTA

**DANO NEURAL EM HANSENÍASE: ESTUDO TRANSVERSAL SOB UMA
PERSPECTIVA CLÍNICA E IMUNOLÓGICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Doença Tropicais.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Marília Brasil Xavier .

Belém

2008

KEILA DE NAZARÉ MADUREIRA BATISTA

**DANO NEURAL EM HANSENÍASE: ESTUDO TRANSVERSAL SOB UMA
PERSPECTIVA CLÍNICA E IMUNOLÓGICA**

Dissertação aprovada como requisito para obtenção do Grau de Mestre em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, pela Comissão formada pelos professores:

Orientador:

Profa. Dra. Marília Brasil Xavier
Núcleo de Medicina Tropical, NMT/UFPA

Prof. Dr. José Luiz Martins do Nascimento
Departamento de Fisiologia, CCB/UFPA

Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma
Núcleo de Medicina Tropical, NMT/UFPA

Profa. Dra. Silvia Rodrigues Müller
Departamento de Dermatologia, CCS/UFPA

Belém, 12 de julho de 2008.

“Todos nós, na viagem da evolução, estamos na mina do aperfeiçoamento.

Trabalha e não te aflijas.

Através do barro de nossos próprios instintos, da trituração da crítica, da água do suor e das lágrimas, é que recolheremos o ouro de luz da experiência”.

“Aprendamo-nos a compreender para sermos compreendidos.

Se encontrares alguém na estrada que te apareça com capa de inimigo ou com máscara de ofensor, silencia e não condenes.

Convençamo-nos de que não existem corações de mármore, e, sim, corações retalhados de dor”.

Francisco Cândido Xavier
Emmanuel

“Todos nós, na viagem da evolução, estamos na mina do aperfeiçoamento.

Trabalha e não te aflijas.

Através do barro de nossos próprios instintos, da trituração da crítica, da água do suor e das lágrimas, é que recolheremos o ouro de luz da experiência”.

“Aprendamo-nos a compreender para sermos compreendidos.

Se encontrares alguém na estrada que te apareça com capa de inimigo ou com máscara de ofensor, silencia e não condenes.

Convençamo-nos de que não existem corações de mármore, e, sim, corações retalhados de dor”.

Francisco Cândido Xavier
Emmanuel

AGRADECIMENTOS

A Deus, em cuja fé me fortaleço.

A minha orientadora e mestre Prof^a. Dr^a. Marília Brasil Xavier, meus sinceros agradecimentos, pela orientação, respeito e ensinamento imenso em hanseníase de uma forma acadêmica magistral, dentro da ética e senso humanitário imensuráveis.

Aos pacientes que, apesar do sofrimento biológico, sócio-epidemiológico e emocional relacionado à enfermidade por eles desenvolvida, se dispuseram a participar deste estudo.

Aos meus pais e irmãos por acreditarem em mim.

Ao meu marido por fortalecer meus sonhos todos os dias.

A minha filha Maria Alice por me fazer apaixonar todos os dias.

A minha amiga Herlane pela paciência.

A tia Luiza e sua filha Lenna por me acompanharem e torcerem por mim.

Aos Drs do ambulatório do NMT Marília Brasil, Miguel Saraty, Carla Pires e Gina, que confiaram no meu trabalho e sem os quais esse trabalho não seria possível.

Ao Dr. Manoel Villarroel, pelas correções imprescindíveis, interpretação dos exames eletroneuromiográficos, colaboração nas diversas fases do trabalho e disponibilidade.

Ao Prof. Dr. José Luiz Martins do Nascimento, pela colaboração em seu laboratório de neuroquímica, sem o qual este trabalho não seria realizado.

À Prof^a Dr^a. Luiza e funcionários do laboratório do NMT, pela coleta do sangue e separação do soro.

Ao Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma e sua equipe, pela análise das biopsias, que possibilitou diagnosticar e classificar as formas clínicas da hanseníase.

À Regina Yushikaua, do ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical, pela ajuda e companheirismo na realização dos exames anti-NGF e avaliações neurológicas.

À Ywlliane da Silva Rodrigues, do laboratório de neuroquímica, pela realização dos exames anti-NGF pelo apoio e amizade.

Aos amigos Geraldo e Diego do ambulatório do NMT pela ajuda na estatística, apoio e disponibilidade.

Os alunos estagiários do ambulatório do NMT Suenny Leal, Yonara e Tânia Pires grandes colaboradores da fase clínica e compilação dos dados.

A todos aqui não mencionados, mas que fazendo parte da minha vida, compreenderam as necessidades deste trabalho e contribuíram para que eu pudesse realizá-lo.

Muito Obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE ABREVIATURAS	XI
RESUMO	XII
ABSTRACT	XIII
1. INTRODUÇÃO	1
2. DANO NEURAL	3
2.1. Fisiopatologia	4
1.1.1 2.2. Características Clínicas e Imunopatológicas do dano neural:	6
3. AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS NA HANSENÍASE	11
3.1. Avaliação Simplificada das Funções Neurais e Complicações.....	11
<i>1.2 4. EXAME COMPLEMENTAR</i>	<i>14</i>
4.1. Eletroneuromiografia.....	14
4.2. Fator de Crescimento do Nervo (NGF)	15
5. JUSTIFICATIVA	18
6. OBJETIVOS	19
6.2. Objetivo Geral	19
6.3. Objetivos Específicos	19
7. MATERIAIS E MÉTODOS	20
7.1. Tipo de Estudo.....	20
7.2. População de Estudo.....	20
7.3. Critério de Inclusão.....	20
7.4. Critério de Exclusão.....	20
7.5. Coleta de dados e variáveis consideradas.....	20
7.6. Abordagem Clínica.....	21
7.7. Exame Complementar.....	28
7.7.1. Eletroneuromiografia.....	28
7.8. Abordagem Laboratorial.....	28
7.8.1. Pesquisa de Anti-NGF.....	28
7.8.2. Baciloscopia.....	28

7.8.3. Histopatologia.....	29
7.9. Análise de Dados.....	29
7.10. Fatores de Riscos e Benefícios.....	29
7.11. Ética.....	29
8. RESULTADOS.....	30
9. DISCUSSÃO.....	42
10. CONCLUSÃO.....	48
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
12. ANEXOS.....	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Representação esquemática da interação entre o <i>Mycobacterium leprae</i> e a lamina-2 na lamina basal de unidades célula Schwann/axônio mielinizadas e não mielinizadas. Adaptado de Rambukkana, (2000).....	05
Figura 02 - Palpação do nervo ulnar.....	22
Figura 03 - Palpação do nervo mediano.....	22
Figura 04 - Palpação do nervo mediano.....	22
Figura 05 - Palpação do nervo fibular comum.....	23
Figura 06 - Palpação do nervo tibial posterior.....	23
Figura 07 - Pontos que testados com o estesiômetro.....	24
Figura 08 - Estesiômetro.....	24
Figura 09 - Teste com estesiômetro.....	25
Figura 10 - Prova de força muscular.....	25
Figura 11 - Prova da força muscular do abdutor do 5º dedo.....	26
Figura 12 - Prova da força muscular do abdutor do polegar.....	26
Figura 13 - Prova da força muscular dos extensores do carpo.....	27
Figura 14 - Prova da força muscular do tibial anterior.....	27
Figura 15 - Prova da força muscular do extensor comum dos dedos.....	27
Figura 16 - Distribuição percentual dos pacientes hansenianos com dano neural e sem dano, conforme a Técnica Simplificada.....	32
Figura 17 - Autoanticorpos contra NGF detectado no soro de pacientes com hanseníase e controles doadores de sangue. Os resultados são expressos em unidades de absorvância (490 nm).....	37
Figura 18 - Autoanticorpos contra NGF detectado no soro de pacientes com hanseníase com dano neural pela técnica simplificada com os que não apresentaram dano e controles doadores de sangue. Os resultados são expressos em unidades de absorvância (490 nm).....	37
Figura 19 - Autoanticorpos contra NGF em soros de pacientes hansenianos que apresentaram neurite e os que não apresentaram. Os resultados são expressos em unidades de absorvância (490 nm).....	38

Figura 20 - Autoanticorpos contra NGF em soros de pacientes hansenianos que apresentaram reação e os que não apresentaram. Os resultados são expressos em unidades de absorvância (490 nm).....38

Figura 21 - Autoanticorpos contra NGF em soros de pacientes hansenianos que apresentaram alteração motora com os que não apresentaram, pela avaliação simplificada. Os resultados são expressos em unidades de absorvância (490 nm).....40

Figura 22 - Autoanticorpos contra NGF em soros de pacientes hansenianos que apresentaram alteração sensitiva com os que não apresentaram pela avaliação simplificada com. Os resultados são expressos em unidades de absorvância (490 nm).....41

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Características clínico-epidemiológicas de (n=46) pacientes com hanseníase avaliados no Ambulatório de Epidemiologia e Dermatologia do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA. No período de 2006 a 2007.....	31
Tabela 02 - Características dos pacientes (n=46) de hanseníase, conforme a avaliação simplificada, proposta pelo Ministério da Saúde, (2001).....	33
Tabela 03 - Distribuição do Grau de Incapacidade em n=46 pacientes atendidos no Ambulatório do Núcleo de medicina tropical.....	34
Tabela 04 - Associação entre Grau da Incapacidade e a Forma Operacional, em n=46 pacientes hansenianos atendidos no Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, 2006/2007.....	34
Tabela 05 - Avaliação do dano neural (avaliação simplificada) conforme as variáveis clínico-epidemiológicas, em n=46 pacientes avaliados no Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical.....	35
Tabela 06 - Dano neural atestado pela eletroneuromiografia em n=12 pacientes segundo a forma clínica e presença de reação.....	36
Tabela 07 - Comparação entre Avaliação simplificada e Eletroneuromiografia, n=12.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

ANS	Avaliação Neurológica Simplificada
Anti-NGF	Autoanticorpo contra Fator de Crescimento do Nervo
BB	<i>Borderline-Bordeline</i>
BT	<i>Bordeline-Tuberculóide</i>
BL	<i>Borderline-Lepromatoso</i>
ELISA	Ensaio imunoenzimático (<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>)
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
HB	Hanseníase Borderline
HL	Hanseníase Lepromatosa
HT	Hanseníase Tuberculóide
LL	Lepromatoso-Lepromatoso
MB	Multibacilar
MH	Moléstia de Hansen
MMSS	Membros Superiores
MMII	Membros Inferiores
<i>M leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MS	Ministério da Saúde
NGF	Fator de Crescimento do Nervo
NMT	Núcleo de Medicina Tropical
OMS	Organização Mundial da Saúde
PB	Paucibacilar
PI	Prevenção de Incapacidades
PQT	Poliquimioterapia
RR	Reação reversa
SUS	Sistema Único de Saúde
TT	tubercúide-tuberculóide
TB	<i>borderline-tuberculóide</i>
WHO/OMS	Organização Mundial de Saúde (<i>World Health Organization</i>)

RESUMO

A hanseníase constitui causa freqüente de acometimento de nervos periféricos, em nosso meio. O objetivo desse estudo foi avaliar o dano neural em pacientes hansênicos através da avaliação simplificada das funções neurais e complicações, eletroneuromiografia e correlacionar com dosagem sanguínea de anti-NGF e variáveis clínicas da doença. Neste trabalho fez-se avaliação simplificada e dosagem de títulos de anti-NGF em 46 pacientes e eletroneuromiografia de 12 pacientes, todos esses pacientes pertenciam ao serviço de dermatologia do ambulatório de epidemiologia de dermatologia do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA. O trabalho demonstrou que ao avaliarmos o dano neural pela avaliação simplificada, eletroneuromiografia e dosagem de anti-NGF, ocorre predominância do dano neural nas variáveis: sexo masculino, a idade de 15 a 45 anos, pólo lepromatoso, tempo de tratamento superior a 2 anos e presença de reação; A presença de dano neural foi observada em 78% dos pacientes, com algum grau de incapacidade, na forma multibacilar, com neurite e reação. Na relação da avaliação por técnica simplificada com a eletroneuromiografia houve fraca concordância e ausência de discordância. Títulos de anti-NGF estava presente em todas as formas clínicas, significante nos MB, pouco maiores em pacientes com neurite e menores em pacientes com reação. Não houve significância dos títulos de anti-NGF entre pacientes com dano neural e os sem dano, alteração motora os paucibacilares apresentavam média maior que os multibacilares, e na alteração sensitiva os títulos se mostraram maiores em pacientes multibacilares em relação ao paucibacilar.

Palavras-chave: hanseníase, dosagem de anti-NGF, avaliação simplificada, eletroneuromiografia.

ABSTRACT

The leprosy is a frequent cause of involvement of the peripheral nerves in our environment. The purpose of this study was to evaluate the nerve damage in patients with leprosy through assessment simplified of the neural function and complications, electroneuromyography and to correlate with blood dosage of anti-NGF and clinical variables of the disease. In this work was done assessment simplified and dosage of title of anti-NGF in 46 patients and electroneuromyography in 12 patients, all these patients belonged to the department of dermatology of clinic of Dermatology's epidemiology of the Núcleo de Medicina Tropical/UFPA. The work showed in the evaluation of the nerve damage executed by assessment simplified, electroneuromyography and dosage of anti-NGF, occurs predominance of the damage in the variables: male, age between 15 to 45 years, pole lepromatous, time of treatment over 2 years and presence of reaction; The presence of nerve damage was observed in 78% of patients, with some degree of disability, in the multibacillary form, with neuritis and reaction. In respect of the assessment by simplified technique with electroneuromyography there was little agreement and no disagreement. Titles of anti-NGF were present in all clinical forms, significant in MB, somewhat higher in patients with neuritis and minors in patients with reaction. There was no significance of the titles of anti-NGF among patients with nerve damage and without damage, in the motor amendment the paucibacillary patients had average higher than the multibacillary patients, and in the sensory changes the titles were higher in patients multibacillary compared with paucibacillary patients.

Keywords: leprosy, dosage of anti-NGF, simplified assessment, electroneuromyography.

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa transmitida de pessoa para pessoa através do convívio com doentes das formas contagiantes, sem tratamento. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) a hanseníase é considerada como problema de saúde pública em um país quando apresentar mais de um doente para cada 10.000 habitantes. Ela é causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M leprae*), que envolve primariamente os nervos periféricos, a pele, a mucosa nasal e os olhos. A predileção pela pele e nervos periféricos confere características peculiares a esta moléstia, tornando o seu diagnóstico simples na maioria dos casos. Em contrapartida, o dano neurológico responsabiliza-se pelas seqüelas que podem surgir como incapacidades e deformidades físicas (ARAÚJO, 2003; MEIMA, RICHARDUS, HABBEMA, 2004).

O *M leprae* foi descrito em 1873 pelo norueguês Amauer Hansen. Este bacilo é álcool-ácido resistente, parasita intracelular com predileção pela célula de Schwann e pele (TALHARI & NEVES, 1997). Dependendo da imunidade do paciente, a infecção pode evoluir para cura ou para as formas clínicas da doença: indeterminada (I), tuberculóide (T), *borderline* (B) e lepromatosa (L), as quais podem cursar com episódios inflamatórios agudos denominados "reações ou estados reacionais" esses episódios que se manifestam abruptamente tornando visível à doença, colocando o portador sob risco de ser evitado, através da discriminação e da segregação social (TALHARI & NEVES, 1997).

Como principal fonte de infecção tem-se os pacientes portadores de formas multibacilares (*borderline* e lepromatosa). A existência de portadores sadios tem sido relatada pelos estudos de DNA, utilizando a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), entretanto, o papel desses portadores na transmissão e o seu risco de adoecimento não estão definidos (VISSCHEDIJK et al., 2000).

Admite-se que as vias aéreas superiores constituem a principal porta de entrada e via de eliminação do bacilo. A pele erodida, eventualmente, pode ser porta de entrada da infecção. As secreções orgânicas como leite, esperma, suor, e secreção vaginal, podem eliminar bacilos, mas não possuem importância na disseminação da infecção (TALHARI, 19979; VAN BEERS, 1996).

Em 2005, o Pará registrou 4.366 casos novos de hanseníase, com um coeficiente de detecção anual de 6,14 casos novos por 10 mil habitantes e uma taxa de prevalência de 4,23 doentes em cada 10 mil habitantes. É importante ressaltar, no entanto, que de 1994 a 2006 houve uma redução na taxa de prevalência de hanseníase no estado em 76,75%, passando de 18,2 para 4,23 casos por 10 mil habitantes (Brasil, 2005).

Por ser uma afecção do sistema nervoso periférico, levando a perdas axonais importantes, as pessoas desenvolvem as deficiências e deformidades físicas, responsáveis pelo estigma e por sua elevada morbidade. Dessa forma os novos e efetivos esquemas de poliquimioterapia (PQT) da Organização Mundial da Saúde, adotados pelo Brasil vêm diminuindo a taxa de prevalência de hansenianos, porém, não necessariamente isso significa que as incapacidades também estejam diminuindo.

O potencial incapacitante da hanseníase está ligado ao dano neural. O dano neural pode se manifestar nas diversas formas e fases da hanseníase e pode acarretar problemas neurológicos irreversíveis. A neurite que é a fase inicial do dano neural consiste na resposta imunológica do indivíduo à invasão neural pelo *M leprae*, acarretando espessamento do nervo e favorecendo a isquemia parcial do mesmo por compressão dos vasos sanguíneos perineurais, levando a perda de sensibilidade e de força nas áreas inervadas por nervos propensos ao *M leprae* (PIMENTEL, 2003). Neste sentido, o ideal seria uma avaliação neurológica eficaz e exames complementares, que permitissem o diagnóstico muito precoce de todos os casos de dano neural, e assim prevenir ou minimizar o aparecimento de outras incapacidades.

2. DANO NEURAL

Não existe doença infecciosa humana na qual o quadro clínico seja tão variado quanto à hanseníase, podendo variar desde uma área hipopigmentada de pele, que cura espontaneamente, ao dano extenso dos nervos periféricos, olhos, ossos, músculos e outros tecidos, com deformidade e incapacidade (VISSCHEDIJK et al., 2000).

O tecido nervoso está entre os mais susceptíveis às lesões durante a evolução da hanseníase (JOB, 1989). Essas lesões são conseqüentes da reação tecidual à invasão bacilar e acarretam, infiltrado inflamatório, edema e espessamento do nervo. Esse aumento da espessura nervosa comprime os vasos sanguíneos adjacentes, diminuindo o afluxo de sangue ao próprio nervo levando a uma isquemia. Como conseqüência, tem-se a paralisia ou perda completa da condutividade do nervo e, conforme o grau de isquemia, a lesão neural será ou não reversível (JOB, 1989; SMITH, 1992; DUERKSEN, 1997; OLIVEIRA et al., 2006). Na patogênese da infecção neural, ocorrem a desmielinização e a remielinização crônicas.

Na hanseníase a lesão neural ocorre quando *M leprae* paralisa as células de Schwann e os macrófagos que estão no espaço endoneural dos nervos periféricos (SINGH et al., 1998). Histologicamente o bacilo no nervo periférico é visto nas células de Schwann mielinizadas, nos vacúolos intracelulares e nos macrófagos migrantes do sangue para o espaço perineural (CHIMELLI et al., 1997). Desse fato, tem-se uma calcificação com perda da função neural, produzindo uma neuropatia periférica não traumática (CHIMELLI et al., 1997; FREEDMAN et al., 1999; STORNER, 1979).

Os bacilos são encontrados no interior dos nervos, em todas as formas clínicas da hanseníase, sendo mais numerosos nas formas *borderline* e lepromatosa. O dano neural é caracterizado pela perda e/ou alteração autonômica, sensitiva e/ou motora, sendo que o aparecimento de episódios inflamatórios determinantes para o dano (PEARSON, 1975; SENNA et al., 2006). Estes processos inflamatórios são provocados pela morte do bacilo, que pode ocorrer por uma resposta imunológica ativa de forma natural ou após o tratamento pela exposição de epítomos do *M leprae* em axônios e células de Schwann infectadas (SENNNA et al., 2006).

Dessa forma, o organismo humano irá reagir tanto pela ação do bacilo nos nervos, quanto pela resposta do organismo à presença do bacilo, ou por ambos, provocando lesões na função e estrutura dos nervos. A localização pode ser troncular quando afeta o nervo, terminal quando estão afetados os ramos ou na própria pele (ABULAFIA & VIGNALE, 1999; TALHARI & NEVES, 1997).

Nos troncos nervosos, a quantidade de bacilos é maior em regiões próximo a pele. Isso ocorre devido à menor temperatura destas regiões que correspondem, geralmente, as áreas de maior traumatismo, cercada por ossos, tendões e ligamentos, com temperatura em torno de 2 graus menores do que nos segmentos em que o nervo apresenta-se em contato com o músculo mais profundamente (ABULAFIA & VIGNALE, 1999).

Os troncos nervosos, são difíceis de serem palpados, apenas nas lesões tardias ou mais graves que se conseguem essa palpação com facilidade, suas lesões atacam respectivamente fibras sensitivas, autônomas e motoras. Comprometendo a sensibilidade tátil (hiperestesia, hipoestesia ou anestesia), térmica e a função motora (paresias, paralisias e amiotrofias). Como consequência ocorre o aparecimento de infecções e lesões de estruturas como tendões, ligamentos, ossos e músculos causando incapacidades e deformidades (TALHARI & NEVES, 1997).

2.1. Fisiopatologia

Apesar da célula de Schwann ser conhecida como alvo do *M leprae*, a base molecular desse tropismo só foi esclarecida recentemente na publicação de dois trabalhos de Rambukkana et al. Esses estudos identificaram uma glicoproteína que se liga por opsonização à superfície do *M. leprae*, a qual, por sua vez, se liga a um receptor da superfície da célula de Schwann, desse modo promovendo a penetração do bacilo no interior da célula (RAMBUKKANA et al., 1997; RAMBUKKANA et al., 1998).

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 e neste a forma predominante é a laminina-2 (FREEDMAN et al., 1999; SAITO et al., 1999).

Rambukkana et al., no primeiro trabalho 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 (RAMBUKKANA et al., 1997) (FIGURA 01).

Logo depois no segundo trabalho Rambukkana et al., mostraram que o *M. leprae* se liga à área G da laminina-2 que, por sua vez, se liga à alfa-distroglican, sintetizada pela célula de Schwann e que se apresenta em sua superfície. 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) é estabelecida uma ponte entre o *M. leprae* e o citoesqueleto da célula de Schwann. (RAMBUKKANA et al., 1998). Portanto, 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 (FREEDMAN et al., 1999; MARQUES et al., 2001; RAMBUKKANA et al., 1997 RAMBUKKANA et al., 1998; SAITO et al., 1999; SENNA et al., 2006; SAVE & SHETTY, 2001; SINGH et al., 1997, WEINSTEIN et al., 1999).

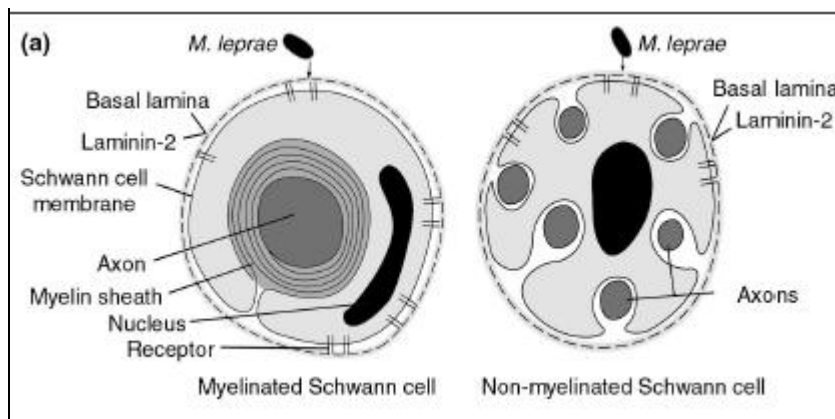


Figura 01: (a) Representação esquemática da interação entre o *Mycobacterium leprae* e a laminina-2 na lamina basal de unidades célula Schwann/axônio mielinizadas e não mielinizadas. Adaptado de Rambukkana, (2000).

A infecção da célula de Schwann proporciona a perda da capacidade de sintetizar a bainha de mielina, resultando em desmielinização, os axônios associados ficam com efeitos deletérios, o que leva à rápida degeneração axonal. Isso estimula o recrutamento de novos macrófagos para o interior do nervo exacerbando sua degeneração (WEINSTEIN et al., 1999; SCOLLARD, 2000). *In vitro*, há interferência na proliferação, secreção de proteínas da matriz extracelular e expressão de moléculas de adesão, sugerindo uma alteração da capacidade metabólica das células de Schwann o que levaria a injúria nervosa (SINGH et al., 1997).

Outra forma de lesão do nervo ocorre quando um macrófago infectado fica aprisionado dentro do nervo e ali morre, liberando a carga dos bacilos de hansen dentro do espaço endoneural. Estas bactérias livres serão internalizadas pelas células de Schwann ou fagocitadas pelos próximos 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 (WEINSTEIN et al., 1999).

O trajeto se estabelece do sangue para dentro dos nervos do Sistema Nervoso Periférico (SNP), e dos nervos para a circulação linfática onde se multiplica nas células T e depois atinge a pele (SINGH et al., 1998).

2.2. Características Clínicas e Imunopatológicas do dano neural

As lesões nervosas estão relacionadas com a resposta imune do indivíduo. A hanseníase indeterminada (HI) é a forma clínica inicial da doença, com distúrbios de sensibilidade inicialmente térmica, dolorosa e finalmente da sensibilidade tátil. Percebe-se que não há comprometimento de troncos nervosos não ocorrendo, assim, incapacidades (OPROMOLLA, 2000). Para o diagnóstico neurológico da lesão indeterminada, quando ocorre dúvida quanto ao comprometimento da sensibilidade faz necessário os testes sensitivos quantitativos térmicos. Os testes de quantificação da sensibilidade térmica, na forma indeterminada, são mais sensíveis que os monofilamentos e a biópsia de pele, onde muitas vezes o padrão é de uma dermatite inespecífica (VILARROEL et al., 2007).

Sem tratamento, as manifestações clínicas podem desaparecer espontaneamente ou evoluir para a forma tuberculóide, dimorfa ou virchowiana, de acordo com as respostas imunológicas do paciente (TALHARI & NEVES, 1997 e OPROMOLLA, 2000).

Na hanseníase tuberculóide (HT) ocorre à melhor resposta imune e clínica, pois representa alta resistência à infecção pelo *M. leprae*, apesar de apresentar lesões intensas e precoces. Nesta forma ocorre uma reação de hipersensibilidade do tipo tardio a antígenos do *M. leprae*, produzindo intensa reação granulomatosa e necrose dos nervos superficiais e profundos, isolados ou múltiplos (BRITTON, 1993; CHOUDHURI, 1995). As alterações sensitivas levam a hipoestesia e anestesia e alterações autonômicas evoluem com pele apresentando superfície seca, hipoidrótica, com diminuição ou ausência de pêlos, (TALHARI & NEVES, 1997; OPROMOLLA, 2000).

A Hanseníase *Borderline*, que também pode ser chamada de “Dimorfa (HD)”, constitui a forma clínica imunologicamente instável. Pacientes com HD apresentam aspectos clínicos dos dois pólos, HT e HL, podendo assemelhar-se mais de um pólo do que de outro, tornando difícil sua classificação. Há comprometimento de maior número de nervos, neurites graves e grandes possibilidades de seqüelas (JACOBSON & KRAHENBUHL, 1999).

A Hanseníase Lepromatosa ou Virchowiana (HV) corresponde à forma de alta susceptibilidade ao bacilo, cujos pacientes apresentam deficiência de resposta imune celular, excessiva multiplicação bacilar e disseminação pela corrente sanguínea para todos os tecidos. O dano neural evolui silencioso e gradualmente, os membros são acometidos distal e simetricamente (FLEUFY, 1997; JACOBSON & KRAHENBUHL, 1999; NATIONS et al., 1998). No nariz, a invasão bacilar da mucosa nasal pode resultar em congestão nasal crônica e epistaxe e nos olhos as paralisias dos nervos cranianos causam lagofalmo e perda da sensibilidade corneana, o que predispõe traumatismos e infecções secundárias (GELBER, 2002).

Em alguns casos somente o nervo é comprometido, sem acometimento cutâneo, da forma neural pura, neste caso as lesões nervosas são as únicas manifestações da hanseníase (PIMENTEL, 2003).

No decorrer da infecção, antes, durante ou depois do tratamento específico, podem ocorrer alterações na imunidade, traduzindo-se clinicamente por episódios inflamatórios agudos ou subagudos, denominados de reações hansênicas. De prevalência variável nos estudos (30 a 70%), as reações hansênicas constituem um desafio clínico devido às manifestações inflamatórias em pele, nervos e outros órgãos, devido ao seu alto potencial incapacitante (JACOBSON & KRAHENBUHL, 1999; SAUDERSON, 2000).

Nesses processos reacionais e na desmielinização ocorre o edema proveniente do aumento do infiltrado celular se tornando um fator crucial na patologia do nervo, ele ocorre em zonas de maior população bacilar, provocando uma expansão no volume dos nervos e nos canais osteoligamentares com repercussões imediatas sobre os vasos sanguíneos arteriais e venosos, levando a uma diminuição da sua luz com consecutiva isquemia (GARIBINO, 2000).

A Reação do tipo I ou Reação Reversa (RR) pode ocorrer em pacientes HT e HD, cuja clínica pode ser reunida em três grupos: pacientes com lesões cutâneas predominantemente, onde há eritema e edema sem envolvimento de nervos; pacientes com envolvimento dos nervos (neurite) sem alterações da pele; e pacientes com envolvimento cutâneo e nervoso. Em pacientes que geralmente apresentam episódios reacionais sucessivos (reentrantes) e se não forem adequadamente tratados o comprometimento neurológico leva a incapacidades físicas (JACOBSON & KRAHENBUHL, 1999).

Neste tipo de reação os sintomas de neurite são espessamentos, dor à palpação e dor espontânea no trajeto do nervo. As paralisias são mais precoces e intensas na forma tuberculóide, mas apresentam menor número de nervos lesados, ao contrário da HD. Estas lesões nervosas estão relacionadas ao estado imunológico do paciente que quanto mais preservado estiver, menor será o

número de comprometimentos, havendo menor probabilidade de destruição dos filetes nervosos. Há mudança rápida do aspecto de algumas ou de todas as lesões cutâneas preexistentes, tornando-se eritematosas, mais salientes, brilhantes, quentes ao toque e assemelhando-se a erisipela, podendo advir necrose com ulceração (JACOBSON & KRAHENBUHL, 1999).

A Reação do tipo II ou Eritema Nodoso Hansênico (ENH) possui etiopatogenia complexa, ocorrendo fenômenos ligados à deposição de imunocomplexos nos tecidos (hipersensibilidade do tipo III), e mais recentemente associada a outros fenômenos da imunidade celular, acometendo principalmente os pacientes com HD e HV. Os surtos inflamatórios são caracterizados, na pele, pelo aparecimento súbito de nódulos, pápulas e placas eritematosas dolorosas em todo o tegumento, principalmente pela presença de neurites, edema e artralguas, seguidos por aumento doloroso de linfonodos, fígado e baço, acompanhado com febre, mal estar e leucocitose (OPROMOLLA, 2000).

As neurites, dependendo dos nervos acometidos, podem levar à inúmeras incapacidades, quando os nódulos reacionais se localizam no dorso das mãos, levam ao comprometimento do sistema ósteo-artículo-muscular, chamada de "mão reacional", podendo ocorrer deformações semelhantes às que ocorrem artrite reumatóide (OPROMOLLA, 2000; TALHARI & NEVES, 1997).

Quando isto acontece em articulações como o cotovelo, o punho, o joelho e tornozelo, articulações comumente comprometidas na hanseníase, ocorrem os fenômenos compressivos chamados de "síndromes compressivas da neuropatia hanseniana". O local apresenta-se doloroso, devido à intensa inervação de fibras nociceptivas, perda neurológica devido à hipertrofia do tronco nervoso e redução na velocidade de condução. Esse quadro pode ser amenizado com a administração de corticosteróides (drogas antiinflamatórias), porém alguns pacientes que apresentam reações hansênicas, podem ter um recrudescimento destas manifestações, e a compressão do nervo cronificar (GARBINO, 2000).

A neurite consiste na resposta imunológica do indivíduo a invasão neural pelo *M leprae*, levando a um processo inflamatório que ocasionará o espessamento do nervo e favorecerá a isquemia parcial do mesmo por compressão dos vasos sanguíneos perineurais. As lesões neurais aparecem nas diversas formas da doença, sendo freqüentes nos estados reacionais e são considerados fatores determinantes na ocorrência de incapacidades (PIMENTEL, et al., 2003).

Clinicamente, a neurite se manifesta com sintomatologia aguda a qual vem acompanhada de dor intensa, edema, espessamento dos nervos, alterações de sensibilidade e até motoras. Quando ocorre espessamento do nervo, alteração motora e sensitiva sem sintomas agudos de dor, essa neurite é denominada de neurite silenciosa. Talhari & Neves (1997) descrevem a clínica da neurite silenciosa como o aumento progressivo da anestesia e diminuição da força muscular (PIMENTEL, et al., 2003).

As causas das lesões consideradas primárias ocasionam déficits sensitivos, motores e autonômicos, e são diretamente atribuídas ao acometimento do bacilo (JOPLING, 1978; TALHARI & NEVES, 1989). A diminuição da sensibilidade nas lesões cutâneas, assim como a redução da sudorese e a alteração da prova da histamina são decorrentes das lesões de fibras sensitivas e autônomas. Lesões de fibras motoras diminuem ou abolem resposta muscular aos estímulos eferentes com conseqüente paralisia e amiotrofia muscular (JOPLING, 1978; TALHARI & NEVES, 1989).

De acordo com Moreira (1999), as alterações neurais dos membros superiores estão mais presentes no nervo ulnar na altura do cotovelo, o que resulta no pinçamento do quarto e do quinto dedo. Estas alterações produzirão anestesia da borda ulnar dos antebraços, palma e dorso das mãos, caso haja paralisia, pode ocorrer amiotrofia dos músculos interósseos e depressão dos espaços intermetacarpianos, depressão da eminência hipotênar, hiperextensão das articulações metacarpo falangianas do 4º e 5º quirodáctilos e flexão compensadora das falanges médias e distais, habitualmente denominadas garra ulnar completa e incompleta.

Lesões do nervo mediano raramente ocorrem isoladas, em geral é posterior á lesão do nervo ulnar. A paralisia do mediano causa flexão de todos os quirodáctilos com hiperextensão das interfalanges proximais e distais, denominadas de garra cúbito mediana, ocorrendo à perda funcional da mão, impossibilidade de fazer oposição com o polegar e preensão, o corre também queda do polegar, mão plana ou convexa, o que é denominado de 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, produzindo a mão caída (LEHMAN, 1997; LEITE & SILVA, 1995).

A paralisia do nervo fibular comum ocasiona a amiotrofia da massa muscular antero-externa da perna, causando o pé caído parcial ou completo, incapacidade de eversão do pé, incapacidade de dorsoflexão do pé, marcha escarvante (JOPLING, 1978; TALHARI & NEVES, 1989).

O nervo tibial posterior ou tibial é responsável pela inervação da musculatura intrínseca do pé e sensibilidade plantar. A paralisia deste nervo é mais freqüente que a do fibular e manifesta-se por diferentes graus de deformidades dos pododáctilos que vai da garra dos artelhos até a atrofia da musculatura da região plantar. A amiotrofia muscular intrínseca diminui a proteção das estruturas ósseas e altera a manutenção da arquitetura do pé (JOPLING, 1978; TALHARI & NEVES, 1989).

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 tendossinovites, osteomielites, reabsorções ósseas.

Segundo Gelber essas reabsorções têm como principal consequência à perda das falanges distais dos dedos, sendo reflexo da insensibilidade decorrente do envolvimento de fibras grossas e fibras finas. (GELBER, 2002; JOPLING, 1978; TALHARI & NEVES, 1989).

Nos pés, a ulceração plantar, especialmente nas cabeças dos metatarsos, é provavelmente a complicação mais freqüente da neuropatia hansênica, podendo-se encontrar também calosidades e úlceras, como o mal perfurante plantar, infecções, osteomielites, reabsorções ósseas com deformidades graves (GELBER, 2002; JOPLING, 1978; TALHARI & NEVES, 1989).

Dessa forma a afecção neural se apresenta sob três fases de progressão, sendo a primeira fase caracterizada no início por apresentar espessamento do nervo, dor à palpação, dor espontânea, porém conservando sua função. Durante a segunda fase há a progressão da lesão com ausência de sudorese (anidrose), de pelos (alopecia), perda de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil, debilidade muscular, paralisia incompleta ou paralisia completa recente, apresenta possível restabelecimento. Na terceira fase ocorre o maior comprometimento com a destruição do nervo, apresentando perda da sua função que ocasiona incapacidades e deformidades permanentes (COLÔMBIA, 1997; BRASIL, 2001).

3. AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS NA HANSENÍASE

3.1. Avaliação Simplificada das Funções Neurais e Complicações

O Ministério da Saúde (2001) ressalta que os profissionais de saúde devem ter, sempre, uma atitude de vigilância em relação ao potencial incapacitante da doença, que ocorre através do comprometimento dos nervos periféricos. Por isso é muito importante que a avaliação neurológica do paciente com hanseníase seja feita com frequência para que possam, precocemente, ser tomadas as medidas adequadas de prevenção e tratamento de incapacidades físicas.

O Ministério da Saúde, em publicação, propôs o protocolo de Avaliação Simplificada das Funções Neurais e Complicações (ASFNC) ou Técnica Simplificada, que está contido no Manual de Prevenção de Incapacidades em Hanseníase 2001. Esse protocolo é utilizado no território nacional e feito de maneira sistemática durante o tratamento e após a alta, propondo vigilância sobre o paciente e tendo como objetivo verificar deficiências físicas tratá-las, registrá-las e comparar a evolução ou regressão dos achados (BRASIL, 2001).

A identificação das lesões neurológicas é feita através da avaliação neurológica que é constituída a palpação dos troncos nervosos periféricos, avaliação da força muscular, da sensibilidade e inspeção dos olhos, nariz, membros superiores e membros inferiores (LEHMAN et al, 1997).

- **Inspeção:** Por meio da inspeção dos olhos, objetiva-se verificar os sinais e sintomas decorrentes da presença do bacilo e do comprometimento dos nervos que inervam essa região. Para isso, pergunta-se ao indivíduo se sente ardor, coceira, vista embaçada, ressecamento dos olhos, pálpebras pesadas, lacrimejamento, ou outros sintomas. As alterações secundárias são: presença de nódulos, infiltrações, secreção, vermelhidão (hiperemia), ausência de sobrancelhas (madarose), cílios invertidos (triquíase), eversão (ectrópio) e desabamento da pálpebra inferior (lagoftalmo), ou opacidade da córnea (LEHAMAN et al, 1997).

Na inspeção do nariz, verificam-se os sinais e sintomas decorrentes da presença do bacilo e o comprometimento da mucosa e da cartilagem do nariz. Para isso, pergunta-se ao paciente se o nariz está entupido e se há sangramento ou ressecamento do mesmo. A inspeção verifica também as condições da pele, da mucosa e do septo nasal, bem como se há perfuração do septo nasal, desabamento do nariz ou outros sinais característicos da doença. Na mucosa verifica-se alteração de cor, de umidade (muita secreção ou ressecamento), e se há crostas, atrofias, infiltração ou úlceras (LEHMAN et al, 1997).

Nos membros superiores e inferiores a inspeção consiste em verificar os sinais e sintomas decorrentes do comprometimento dos nervos que passam pelas mãos e pés. O paciente deve ser questionado sobre a possível diminuição da força, dormência, ou outros sintomas. Também, faz-se importante detectar a existência de ressecamento, calosidades, fissuras, ferimentos, cicatrizes, atrofia musculares e reabsorções ósseas. Além disso, a observação da marcha (modo de andar) do paciente pode apresentar características de comprometimento neural (pé caído) por isso não pode deixar de ser feita (LEHMAN et al, 1997).

- **Palpação dos nervos:** Por meio da palpação, objetiva-se verificar a ocorrência de espessamento dos nervos que inervam os membros superiores e inferiores para que seja possível prevenir lesões neurais e incapacidades. O nervo deve ser palpado, deslizando a polpa dos dedos sobre a superfície óssea, acompanhando o trajeto do nervo, no sentido de cima para baixo. Deve-se verificar a presença de dor espontânea ou a palpação, choque, espessamento do nervo palpado com o nervo correspondente, no lado oposto; se há alteração na consistência do nervo: endurecimento, amolecimento; alteração na forma do nervo: presença de abscessos e nódulos e se o nervo apresenta aderências (LEHMAN et al, 1997).

- **Força Muscular:** A força muscular é avaliada para verificar se existe comprometimento funcional da região examinada. Essa avaliação deve ser feita principalmente nos pacientes em tratamento, com a finalidade de detecção precoce de incapacidades dos músculos inervados pelos nervos que passam pela face, membros superiores e inferiores (TALHARI & NEVES, 1997).

- **Sensibilidade:** A sensibilidade é a capacidade normal de se perceber as sensações de pressão, tato, calor, dor e frio. Esta sensibilidade depende da integridade dos troncos nervosos e das finas terminações nervosas que se encontram sob a pele. Por esse motivo, é importante, para fins de prevenção, poder detectar precocemente essas lesões, já que a perda de sensibilidade, ainda que em pequena área, pode significar um agravo para o paciente (LEHMAN et al, 1997).

A sensibilidade protetora é pesquisada nas lesões perceptíveis nos nervos periféricos dos membros inferiores e superiores, utilizando-se, para isso, o estesiômetro (monofilamentos de Semmes-Weinstein) o qual é preferido por possibilitar uma monitorização quantitativa (BIRKE et al., 2000). Através dessa pesquisa podem-se prevenir incapacidades, pois ela detecta precocemente diminuição ou ausência de sensibilidade protetora do paciente. Seu objetivo é verificar se existe algum comprometimento dos nervos (BRASIL, 2003).

- **Classificação do grau de incapacidade física do doente:** A partir da avaliação neurológica, o doente é classificado em três graus: **Grau 0:** não são observadas incapacidades neural nos olhos, nas mãos e

nos pés; **Grau 1:** há incapacidade caracterizada pela diminuição ou perda de sensibilidade nos olhos, nas mãos e nos pés; **Grau 2:** quando se registra incapacidade e deformidade nos olhos (lagofalmo e/ou ectrópio, triquíase, opacidade corneana, acuidade visual menor que 0.1 ou o quando o paciente não conta os dedos a 6 m de distância); alterações nas mãos e nos pés (lesões tróficas e/ou traumáticas, garras, reabsorção óssea, “mão ou pé caídos” ou contratura do tornozelo).

Essas informações podem refletir a precocidade ou não do diagnóstico e são um parâmetro de comparação do grau de incapacidade física do doente no momento do diagnóstico da doença e da alta ambulatorial (BRASIL-MINISTÉRIO DA SAÚDE – ÁREA TÉCNICA DE DERMATOLOGIA SANITÁRIA, 2001; VAN BRANKEL, 2000).

4. EXAME COMPLEMENTAR

4.1. Eletroneuromiografia

A eletroneuromiografia é composta por uma série de testes neurofisiológicos que visam o estudo funcional do sistema nervoso periférico. No diagnóstico da maioria das doenças neuromusculares, é a técnica mais sensível para a detecção das neuropatias. Ela tem o poder de diferenciar a degeneração axonal e desmielinização, o qual é de extrema importância para o diagnóstico diferencial e tratamento das neuropatias periféricas. Outra importância relacionada a esse exame distinguir mononeuropatias isoladas ou múltiplas de polineuropatias. A avaliação é composta por duas etapas: a neurocondução e a eletromiografia (CARNEIRO et al, 2001).

A neurocondução é constituída da condução motora, sensorial e mista e seu procedimento é realizado através da estimulação elétrica dos nervos periféricos e registro da resposta evocada à distância, na forma de uma diferença de potencial. A resposta pode ser motora, sensitiva, mista ou autonômica. E os parâmetros essenciais avaliados são a latência e/ou velocidade de condução e a amplitude das respostas (KIMURA, 2001).

A latência é o tempo necessário para que o impulso nervoso percorra desde o ponto de estimulação até o ponto de captação, gerando um potencial de ação e permitindo calcular a velocidade de condução nervosa ou avalia-la indiretamente. As latências estão tipicamente aumentadas (velocidades diminuídas) nas patologias desmielinizantes, embora leves alterações também possam ser encontradas em neuropatias axonais (OH, 2003).

A amplitude dos potenciais avalia indiretamente o contingente de axônios funcionantes no nervo sob estudo. Embora essa característica seja típica de lesões axonais, a diminuição das amplitudes dos potenciais também pode ser encontrada em patologias desmielinizantes devido ao bloqueio de condução ou à dispersão temporal (KIMURA, 2001).

Existem duas respostas tardias que podem ser testadas eletrofisiologicamente, a onda F e o reflexo H. No estudo da condução nervosa de rotina a onda F é testada sistematicamente nos nervos mediano, ulnar, fibular e tibial posterior. O reflexo H é rotineiramente testado no músculo solear (OH, 2003).

A eletromiografia é o estudo da atividade elétrica na intimidade muscular, em diferentes estágios de ativação, realizada normalmente com um eletrodo. Durante o repouso, os músculos apresentam silêncio elétrico. A presença de fibrilações e/ou ondas positivas é freqüente em lesões neuropáticas. Outros tipos de atividades espontâneas observadas no repouso são as fasciculações, descargas miotônicas e descargas complexas repetitivas. Durante a contração, pode-se analisar morfológicamente os potenciais de ação das unidades motoras e o padrão de recrutamento das mesmas. Entende-se por "unidade motora" todas as fibras musculares inervadas por um único

motoneurônio. Nas neuropatias crônicas, observamos um aumento da amplitude e duração dos potenciais das unidades motoras em consequência do processo de reinervação, além do recrutamento de poucas unidades operando em alta frequência (OH, 2003).

4.2. Fator de Crescimento Neural (NGF)

Os fatores neurotróficos ou neurotrofinas são polipeptídios, os quais promovem a diferenciação de células nervosas em desenvolvimento e mantém a sua sobrevivência, também protegem neurônios maduros contra apoptose (BARDE, 1999). Connor & Dragunow (1998) mostraram que, a célula nervosa era passível de receber estímulos moduladores de sua morfologia e função por fatores neurotróficos.

O NGF (neural growth factor - fator de crescimento neural) foi o primeiro e o mais bem estudado fator neurotrófico da atualidade, e possuem, dentre as suas funções documentadas até o momento, a função de modular a sensibilidade de fibras periféricas ao calor (BERNINGER & POO, 1996; LEWIN & BARDE, 1996) e à dor (ANAND, 1994).

O NGF foi isolado, purificado e identificado como fator difusível, promotor de sobrevivência e crescimentos de neuritos provenientes de neurônios simpáticos e sensitivos no experimento clássico de Rita Levi-Montalcini e Viktor Hamburger (1953). Desempenha papel essencial no desenvolvimento, na diferenciação, na manutenção e na sobrevivência de neurônios simpáticos e sensitivos derivados da crista neural (THOENEN & BARDE, 1980; HALEGOUA et al., 1991). O NGF também pode estar envolvido com apoptose desses neurônios simpáticos e sensitivos (SCULLY & OTTEN, 1995).

Podem ser sintetizados tanto por neurônios como células efetoras periféricas, durante o desenvolvimento e na vida adulta. Dentre eles, podemos citar queratinócitos, melanócitos, células musculares lisas, fibroblastos, células de Schwann. Também ocorre síntese de NGF em órgãos como gônadas, tireóide, paratireóide e em glândulas exócrinas como as glândulas salivares (ACHESON & LINDSAY, 1996; MENDELL, 1996; SOFRONIEW et al., 2001).

A ação do NGF ocorre através de receptores específicos de alta especificidade e afinidade, denominadas tirosina quinases (trkA) e do receptor de baixa afinidade, denominado p75 (DISTEFANO et al., 1992; DASILVA, 1995; TERENCEHI, 1999; RICHARDSON et al., 1999)

Após a síntese pelos órgãos efetores, o NGF endógeno é captado pelos terminais nervosos através dos receptores para NGF presentes na membrana plasmática e transportados retrogradamente para os corpos celulares neuronais (HARPER e THOENEN, 1981; OLIVEIRA et al., 2002).

Quando ocorre uma lesão nervosa, que resulta em interrupção nas conexões entre órgão alvo, há a interrupção no fornecimento de NGF, podendo levar à morte neuronal e conseqüentemente à ausência regenerativa (TERENGGHI, 1999). Em virtude disso, as células neuronais do corpo celular do neurônio agem como um sinal para induzir populações de células não neuronais e, principalmente, células de Schwann e neurofibroblastos para a produção de NGF de forma a proteger os neurônios e estimular a regeneração axonal (ACHESON et al. 1991; DISTEFANO et al., 1992; LEWIN et al. 1996).

As células de Schwann quando perdem o contato com o axônio, re-expressam o p75, um receptor de NGF de baixa afinidade que cooperaria na captação de NGF pelos axônios por apresentar com mais eficácia o NGF sintetizado endoneuralmente para a neurite em regeneração. Esta expressão seria também influenciada pelos macrófagos que invadem o nervo traumatizado, e é regulada por citocinas como o TGF-E1 e IL – 1 (HEUMAM et al., 1987).

No nervo transecionado, foi observado que os níveis de NGF aumentam no local da lesão. Porém, quando ocorre à regeneração, a expressão desse fator neurotrófico diminui, indicando que a regulação desse fator de crescimento ocorre negativamente pelo contato axônio- células Shwann (HEUMAM et al., 1987).

A importância do NGF na dor aguda e crônica ocorre, uma vez que, tendo sua expressão aumentada durante a inflamação e ativando receptores tipo tirosina quinase (trkA), iniciam uma potencialização da sinalização da dor por múltiplos mecanismos. Desta forma, Frans e colaboradores sugerem que o desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-NGF, antagonistas para NGF e drogas que bloqueiam a função do receptor trkA, no sentido de intervir neste processo, produzem alívio e redução da dor (FRANS et al., 2006).

Um número consistente de estudos mostram aumento significativo de níveis séricos e teciduais de NGF quando o sistema imune se comunica com o sistema nervoso, em doenças associadas com respostas inflamatórias, autoimune e reações alérgicas. Evidências demonstram que células nervosas e células imunes podem não só produzir NGF, mas também são receptivas para a ação desses fatores sob ambas as condições normal e patológica (ALOE, 1999, 2004; BONINI et al., 1999).

Porém, sob outro ponto de vista desta investigação que ainda está cheia de incertezas e baseado numa possível abordagem direcionada à supressão da produção de auto-anticorpos anti-NGF na hanseníase, Sena et al., (2006) documentaram o uso de Ciclosporina A como um tratamento imunossupressor eficaz em reduzir os elevados níveis destes auto-anticorpos em soros de portadores da doença, muitos dos quais se mostravam refratários ao rebaixamento das taxas sanguíneas destes anticorpos mediante tratamento imunossupressor tradicionalmente utilizado na exacerbação - imune desta patologia.

A presença de NGF no soro tem sido motivo de controvérsias. Baixas concentrações de NGF circulante, cerca de 0,2-1mg foram encontradas em camundongos e o soro humano (Stephani et al., 1987), enquanto os níveis aumentados de NGF foram observados em camundongos submetidos à estresse (Laksmanan, 1986). Dicou et al., 1993 demonstraram a presença de anticorpos naturais no soro de pacientes comprovadamente com doenças autoimunes e também em coelhos. Estes anticorpos foram isolados e analisados por métodos de ELISA por Sena et al., (2006) para saber sua eficácia, ele observou pela primeira vez a presença de autoanticorpos específicos contra o Fator de Crescimento de Nervos no soro de pacientes com hanseníase, em todas as formas clínicas da doença. Estes resultados são interessantes, pois podem explicar a razão dos níveis de NGF estarem tão baixos nestes pacientes como mostrados por outros autores (ANAD et al., 1994; CRAWFORD & HANDWICKE, 2003).

5. JUSTIFICATIVA

Recentemente em todo o mundo nas reuniões técnicas e científicas a saúde pública e a prevenção são temas constantes. E dentre esses dois temas a hanseníase se mostra de grande relevância devido a sua magnitude epidemiológica e sua conseqüência que afeta a pele e nervos periféricos, e dessa forma acarreta deficiências físicas e sociais, especialmente quando não diagnosticada e tratada precocemente (ARVELLO, 1997; BRASIL, 2003; CVE, 2004).

Os esquemas de poliquimioterapia vêm diminuindo a taxa de prevalência de hansenianos, porém, não necessariamente as taxas de incapacidades. O dano neural, na hanseníase, continua a ser pouco conhecido, dessa forma não existem medidas realmente eficazes para evitá-lo.

Neste sentido, o ideal seriam as condições de programa que permitissem o diagnóstico precoce e rápido de todos os casos. Diante disso, a importância do diagnóstico precoce e da prevenção das deficiências físicas, vem recebendo atenção redobrada não apenas para a cura ou eliminação da hanseníase, mas para identificar e controlar possíveis seqüelas físicas e sociais ocasionadas pela doença, que podem ocorrer antes, durante e após o tratamento (DATASUS, 2005).

Dessa forma, o trabalho justifica-se, pois uma avaliação neurológica eficaz em conjunto com exames complementares que possam identificar o dano, poderia cada vez mais cedo prevenir ou minimizar o aparecimento de outras incapacidades.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo Geral

Avaliar o dano neural em pacientes hansênicos através da avaliação simplificada das funções neurais e complicações, eletroneuromiografia e correlacionar com dosagem sanguínea de anti-NGF e variáveis clínicas da doença.

6.2. Objetivos Específicos

- Descrever e classificar o dano neural correlacionando com as formas clínicas, tempo de tratamento, ocorrência e tipo de reação hansênica, e presença de neurite.
- Comparar a avaliação do diagnóstico do dano neural por técnica simplificada com a avaliação complementar eletroneuromiográfica.
- Determinar os títulos de anti-NGF no sangue desses pacientes, e analisar como marcador do dano neural em hanseníase, correlacionando-o com a técnica simples e eletroneuromiografia.

7. MATERIAL E MÉTODOS

7.1. Tipo de Estudo

Realizou-se um estudo transversal que avaliou os danos neurológicos causados pela hanseníase através da avaliação neurológica em pacientes portadores de hanseníase, em tratamento, nas formas polarizadas, segundo a classificação de Ridley e Jopling, (1966) em: Formas Tuberculóides [Tuberculóide-Tuberculóide (TT) e Dimorfo-Tuberculóide (DT)], Forma Dimorfo-Dimorfo (DD), e Formas Lepromatosas [Dimorfo-Virchowiano (DV) e Virchowiano-Virchowiano (VV)], num período de 20 meses.

7.2. População de Estudo

Fez-se através de uma amostragem de 46 pacientes de hanseníase das várias formas clínicas, oriundos da população de referência do Estado do Pará, consideradas áreas de alta prevalência de hanseníase, e admitidos para tratamento no Ambulatório de Epidemiologia em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal Pará.

7.3. Critérios de Inclusão

- Pacientes com diagnóstico de hanseníase, segundo os critérios clínicos e laboratoriais do ministério da Saúde – Brasil, confirmados por histopatologia e baciloscopia.
- Concordância em participar da pesquisa.

7.4. Critérios de Exclusão

- Menores de 15 anos, diabéticos, doentes mentais, indivíduos HIV positivos e portadores de outras doenças neurológicas.
- Dificuldade de compressão para se submeter aos testes

7.5. Coleta de Dados e Variáveis Consideradas

Os pacientes foram submetido à avaliação dano neural através da avaliação simplificada das funções neurais e complicações, exame eletroneuromiografico e pesquisa de anti-NGF. Os

dados foram anotados em ficha de protocolo. Foram examinados os nervos ulnares, medianos, radiais, fibulares e tibiais posteriores.

As variáveis de exposição foram: o sexo, idade, forma clínica, tempo de tratamento, ocorrência de reações, tipo de reação, número de troncos neurais afetados, neurite, aspectos na eletroneumiografia.

Dosagem sorológica de títulos de anti-NGF com a finalidade de comparar com a avaliação simplificada das funções neurais e complicações, como o exame complementar eletroneuromiográfico e com as variáveis clínicas.

Todos foram submetidos à poliquimioterapia, conforme preconizado à época pela Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária – CNDS (MS, 1994).

7.6. Abordagem Clínica

O protocolo de avaliação (ASFNC) foi aplicado em todos os pacientes com hanseníase. A aplicação do protocolo segue as orientações realizadas individualmente pelo profissional ao paciente, sobre auto-cuidado e técnicas de prevenção. O registro do grau de incapacidade foi realizado junto a Organização Mundial de Saúde, pois é um importante indicador epidemiológico para o planejamento das ações (BRASIL, 2001).

A identificação das lesões neurológicas foi feita através da avaliação neurológica, tendo sido constituída pela inspeção dos olhos, nariz, mãos e pés, palpação dos troncos nervosos periféricos, avaliação da força muscular e avaliação de sensibilidade nos olhos, membros superiores e membros inferiores (LEHMAN et al, 1997).

- **Palpação de nervos:** realizada sempre com uma orientação prévia sobre o teste, para se obter a máxima cooperação do paciente e uma boa avaliação. A palpação do nervo seguia o sentido proximal-distal, observando-se a consistência, a uniformidade, a dor espontânea e a pressão, a presença de abscessos e/ou fístulas, sempre comparando com o lado contra-lateral. Levou-se em consideração o nervo na sua porção mais superficial. Os nervos avaliados de rotina: ulnar (no canal epitrocleo-olecraniano e acima deste, com o cotovelo semi-fletido) (FIGURA 02), mediano (face palmar do punho, entre os tendões do músculo palmar longo e do flexor radial do carpo) (FIGURA 03), radial (a em nível do braço, atrás do deltóide) (FIGURA 04), fibular comum (na face posterior da cabeça da fíbula) (FIGURA 05), tibial posterior (fossa retromaleolar interna) (FIGURA 06).



Figura 02: Palpação do nervo ulnar.



Figura 03: Palpação do nervo



Figura 04: Palpação do nervo radial.



Figura 05: Palpação do nervo fibular comum.



Figura 06: Palpação do nervo tibial posterior.

- **Avaliação sensitiva:** foi estudada apenas a sensibilidade superficial. A sensibilidade táctil da mão foi pesquisada em áreas resumidas a sete pontos: três para o nervo mediano (1, 2, 3), três para o ulnar (4, 5, 6) e um para o radial (7). No pé foram dez pontos: (1,2,3,4,5,6,7,8,9) nove para o tibial posterior e (10) um para o fibular superficial (FIGURA 07) .

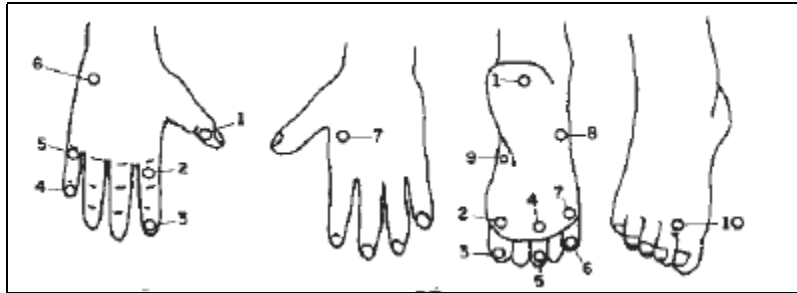


Figura 07 - Pontos que testados com o estesiômetro.

A sensibilidade tátil pode ser testada utilizando-se o teste do algodão ou monofilamentos de Semmes-Weinstein, sendo este o mais adequado por possibilitar uma monitorização quantitativa (BIRKE et al., 2000). O teste de Semmes-Weinstein é empregado desde 1962 e consiste em um conjunto de 20 monofilamentos de nylon com diâmetros diferentes e comprimentos iguais, aplicados perpendicularmente à pele. No momento em que se curvam levemente os filamentos exercem uma força de pressão na área testada correspondente à sua espessura específica. Na doença hansênica utiliza-se apenas um conjunto de seis monofilamentos com força de pressão de 0.05g (verde), 0.2g (azul), 2g (lilás), 4g (vermelho), 10g (laranja) e 300g (magenta). Sendo que o valor de referência normal para as mãos e pés é o lilás (2g). O teste sempre é iniciado com o monofilamento 0.05g e, na ausência de resposta, 0.2g, confirmando-se progressivamente até 300 g (TOMIMORI-YAMASHITA et al., 1996; BIRKE et al., 2000) (FIGURA 08).

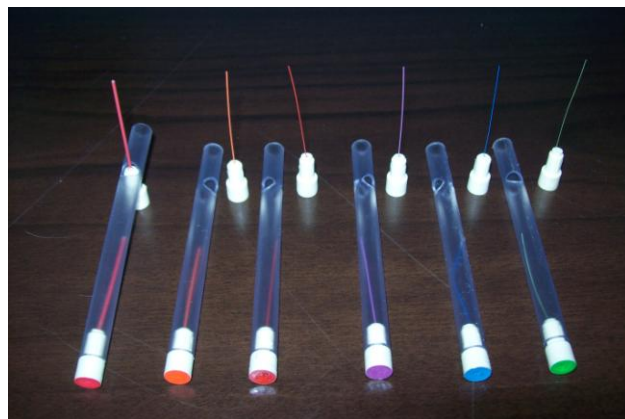


Figura 08: Estesiômetro

Os procedimentos foram realizados em ambiente tranquilo e confortável, com o mínimo de interferência externa; foi explicado e demonstrado o teste ao paciente. Este, por sua vez, durante a realização do teste teve que permanecer de olhos fechados.

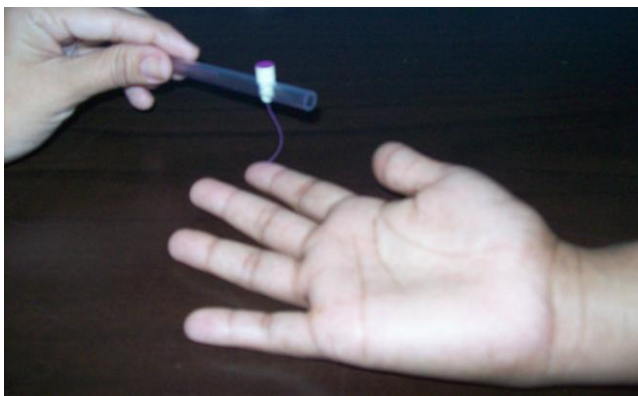


Figura 09: Teste com estesiômetro.

- **Avaliação da força muscular:** utilizou-se a escala de graduação da força muscular proposta pelo *Medical Research Council (1976)*, para avaliar cada músculo isoladamente, e adaptada por Omer (1981), sendo usada nas Ações Básicas de Prevenção de Incapacidades na Hanseníase (BRASIL, 2001) (FIGURA 10).

Teste de força muscular		
Código para registro	Graduação da Força	Interpretação
Forte	5	Movimento com resistência máxima
Fraco	4	Movimento com resistência parcial
Fraco	3	Movimento completo sem resistência
Fraco	2	Movimento parcial
Nenhum	1	Contração muscular sem movimento
Nenhum	0	Paralisia sem movimento

Figura 10: Prova de força muscular

Os principais músculos testados relativos aos seus respectivos nervos foram os seguintes:

- Nervo ulnar: **Abdutor do 5º dígito:** avaliado com a porção palmar da mão em pronação, do 2º ao 4º dígitos, dedos fixos, o paciente separava o 5º dígito no sentido horizontal com resistência ao nível falange média (FIGURA 11).;



Figura 11 - Prova da força muscular do abductor do 5º dedo

- Nervo mediano: **Abductor curto do polegar**: o dorso da mão sobre uma mesa, com o 2º ao 4º dígitos fixos. Pedia-se ao paciente que elevasse o polegar perpendicularmente ao plano da palma da mão, com aplicação de resistência na face lateral da falange proximal do polegar (FIGURA 12).;



Figura 12 - Prova da força muscular do abductor curto do polegar

- Nervo radial: **Extensores do carpo**: palma da mão em pronação, com o punho apoiado, o paciente flexionava os dedos com uma resistência aplicada no dorso da mão (FIGURA 13);

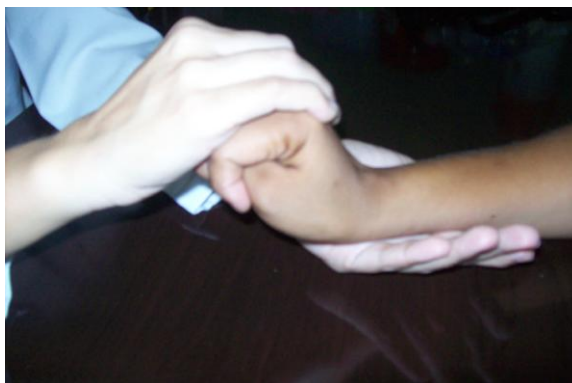


Figura 13 - Prova da força muscular dos extensores do carpo.

- Nervo fibular comum: **Tibial anterior**: doente sentado, porção plantar do pé apoiada no chão; solicitava-se ao paciente para realizar uma dorso-flexão do pé mantendo o calcanhar no chão. Aplica-se resistência contrária ao movimento (FIGURA 14); **Extensor comum dos dígitos**: como no item anterior, mas aplicando resistência no dorso de todos os dedos (FIGURA 15);

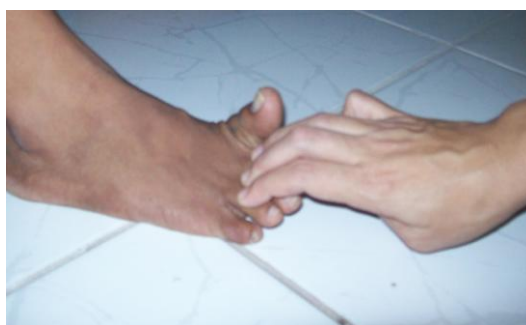


Figura 14 - Prova da força do extensor comum dos dígitos.



Figura 15 - Prova da força muscular do tibial anterior.

7.7. Exame Complementar

7.7.1. Eletroneuromiografia

A eletroneuromiografia foi realizada por um neurologista em doze pacientes escolhidos aleatoriamente, o aparelho utilizado foi um Nihon-Kodhen – Neuropack 2 , com dois canais. Os pacientes tiveram os nervos dos quatro membros explorados bilateralmente: ulnar, mediano, fibular superficial e tibial. Em alguns casos, devido à dor do paciente, fez-se necessário fazer apenas unilateralmente através de uma escolha aleatória. No estudo eletroneuromiografico por formas clínicas foram encontrados alterações sensitivas e motoras locais em um ou mais nervos.

7.8. Abordagem Laboratorial

7.8.1. Pesquisa de anti-NGF

Para essa pesquisa precisou-se coletar o sangue dos 46 pacientes e preparar o soro, no Laboratório de Análises Clínicas do Núcleo de Medicina Tropical. A pesquisa de anti-NGF foi realizada no Laboratório de Neuroquímica e Biologia Celular da UFPA, com um grupo controle de 4 pessoas sem diagnóstico de qualquer neuropatia periférica em absorvância de 490nm. A medida dos níveis de NGF foi feita por ELISA e para quantificar autoanticorpo anti-NGF foi utilizado o Protocolo de Senna, que consiste em uma técnica imunoenzimática capaz de quantificar a presença de anticorpos após a impregnação do antígeno (*Monoclonal anti-human Nerve Growth Factor clove 25623.1 SIGMA N 3279 Anti-human IgG*) em uma placa de 96 poços (fase sólida), sensibilizando-a para a captura de anticorpos contra o antígeno em questão (anticorpo primário), o qual foi quantificado espectrofotometricamente após reação enzimática colorimétrica dependente da ligação de uma anticorpo secundário (auto-anticorpo) conjugado a uma enzima. Dessa forma, a intensidade de cor, no final da técnica, é dependente da quantidade de anticorpos anti-NGF ligados ao antígeno da placa.

7.8.2. Baciloscopia

No momento do diagnóstico os pacientes foram submetidos ao exame baciloscópico, sendo determinado o índice baciloscópico (IB), segundo a Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária (BRASIL, 1994).

7.8.3. Histopatologia

A avaliação histológica dos fragmentos de biópsia de lesões cutâneas (hematoxilina-eosina, Wade) foi realizada no momento do diagnóstico segundo os critérios de Ridley & Jopling, tendo sido, juntamente com o exame dermatoneurológico, determinante para a classificação da forma clínica.

7.9. Análise dos Dados

Os dados coletados foram armazenados em banco de dado eletrônico usando o programa EXCEL e analisadas usando os programas EPI-INFO e BIOSTAT 5.0 sendo apresentados sob forma de tabelas e/ou gráficos. As variáveis foram analisadas pelo estudo de medidas de tendência central como média e mediana, bem como por medidas de variabilidade como coeficiente de variância e desvio-padrão. As hipóteses foram avaliadas pelos seguintes testes: qui-quadrado, exato de Fisher e Mann Whitney de acordo com os valores obtidos

7.10. Fatores de Riscos e Benefícios

- Riscos: Foram considerados mínimos, tendo em vista que os procedimentos para a obtenção do material biológico são os convencionais para o diagnóstico de rotina, durante os quais todos os cuidados técnicos foram observados.
- Benefícios: assistência multidisciplinar e acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso.

7.11. Ética

O projeto foi submetido à comissão de ética em pesquisa em seres humanos da Universidade Federal do Pará e os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido de acordo com a Resolução 196 de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

8. RESULTADOS

Este estudo foi realizado com 46 pacientes, destes 63% pertenciam ao sexo masculino, 78,3% estava na faixa etária de 15 a 45 que se mostrou muito significante, indicando uma forte tendência dos pacientes atendidos nesta instituição estarem inseridos nesta faixa de idade (TABELA 01).

As formas clínicas foram distribuídas da seguinte forma: 10 pacientes no pólo tuberculóide (seis MHTT e quatro MHTB), 13 *borderline* (MHDD) e 23 no pólo lepromatoso (12 MHBL e 11 MHLL), sendo este último o mais prevalente representando significativamente 50% dos pacientes.

Quando os grupos foram divididos pela forma operacional, paucibacilar (MHTT, MHTB) e multibacilar (MHBB, MHBL, MHLL), ficou evidente (p-valor = 0,0002*) a predominância do grupo multibacilar (TABELA 01).

Dos 46 pacientes, 33 manifestaram significativamente (p-valor = 0,0051*) algum tipo de reação (RR e/ou ENH), destes o tipo mais representativo foi o Eritema Nodoso Hansênico (ENH) com 43,5% de representatividade (TABELA 01).

A neurite estava presente em significativamente (p-valor = 0,0002*) em 78,3% dos pacientes, deste 41,3% manifestaram neurite franca (TABELA 01).

Tabela 01: Características clínico-epidemiológicas de (n=46) pacientes com hanseníase avaliados no Ambulatório de Epidemiologia e Dermatologia do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA. No período de 2006 a 2007.

Características	n	%	p-valor
Sexo			0.1048
Masculino	29	63.0	
Feminino	17	37.0	
Faixa Etária (anos)			< 0.0001*
15 a 45	36	78.3	
46 a 60	5	10.9	
> 60	5	10.9	
Forma Clínica			0.0429*
Tuberculóides (MHTT/MHBT)	10	21.7	
MHBB	13	28.3	
Lepromatosos (MHBV/MHVV)	23	50.0	
Tempo de tratamento (anos)			0.0661
≤ 1	18	39.1	
Entre 1 e 2	8	17.4	
> 2	20	43.5	
Tipo de Reação			0.3387
Reação I	13	28.3	
Reação II	20	43.5	
Sem Reação	13	28.3	
Tipo de Neurite			
Silenciosa	17	37.0	0.2443
Franca	19	41.3	
Ausência	10	21.7	

Fonte: Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA.

* Teste do Qui-Quadrado de Aderência.

NOTA: TT: tubercúide-tubercúide; BT: *borderline*-tubercúide; BB *borderline-borderline*; BL: *borderline*-lepromatoso e LL: lepromatoso-lepromatoso.

Segundo o Ministério da Saúde (2001), o dano neural, feito através da avaliação simplificada, é identificado pela presença de alteração sensitiva e/ou motora. Foi observado que 36 pacientes (78,3%) apresentavam dano neural, o p-valor = 0.0002* (Figura16).

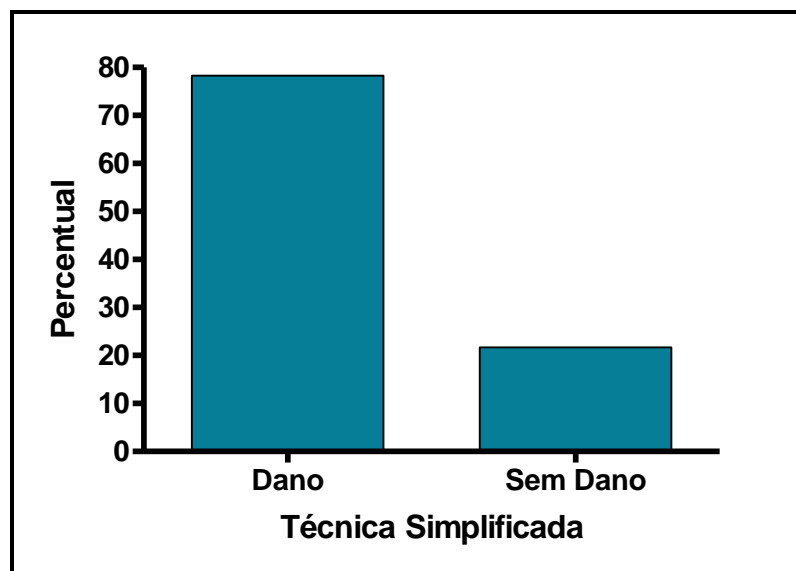


Figura 16: Distribuição percentual dos pacientes hansenianos com dano neural e sem dano, conforme a Técnica Simplificada.

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Os resultados de nervo acometido mostraram que, 27 (41.3%) dos pacientes apresentaram mais que três nervos acometidos, e significativamente 36 (78,26%) apresentaram mais de um nervo acometido. O tronco nervoso mais afetado foi o ulnar (41.3%), o menos afetado foi o mediano (7.6%).

Em relação à alteração sensitiva o fibular comum foi prevalente em 56.5%, seguida do tibial posterior (26.1%), o menos afetado foi o mediano (6.5%). Na alteração motora o ulnar (43.5%) e a fibular comum (21.7%) foram as mais freqüentes. A principal queixa (52.2%) foi à dormência, e na inspeção o mais freqüente foi o ressecamento (21.7%). (TABELA 02).

Tabela 02: Características dos pacientes (n=46) de hanseníase, conforme a avaliação simplificada, proposta pelo Ministério da Saúde, (2001).

Avaliação simplificada	n	%
Nº de nervos acometidos		
< 3	27	58.7
≥ 3	19	41.3
Tronco nervoso afetado		
Ulnar	38	41.3
Mediano	7	7.6
Radial	11	12.0
Fibular Comum	21	22.8
Tibial Posterior	25	27.2
Alteração Sensitiva		
Ulnar	6	13.0
Mediano	3	6.5
Radial	6	13.0
Fibular Comum	26	56.5
Tibial Posterior	12	26.1
Trigêmio	10	21.7
Sem alteração	12	26.1
Alteração Motora		
Ulnar	20	43.5
Mediano	8	17.4
Radial	8	17.4
Fibular Comum	10	21.7
Trigêmio	3	6.5
Sem alteração	22	47.8
Queixa principal		
Ardência nos olhos	21	45.7
Coceira nos olhos	4	8.7
Coceira no nariz	4	8.7
Dormência	24	52.2
Fraqueza	17	37.0
Dor	16	34.8
Câimbra	5	10.9
Inspeção		
Diminuição da acuidade visual	9	19.6
Ressecamento	10	21.7
Edema	5	10.9
Hipotrofia	5	10.9
Ferida	2	4.3
Garra móvel	2	4.3
Triquiase	1	2.2
Ectropio	1	2.2
Reabsorção	1	2.2

Fonte: Protocolo da pesquisa.

A relação dos pacientes sem grau de incapacidade (Grau 0) com aqueles que apresentaram algum grau de incapacidade (Grau I e Grau II) obteve um p-valor = 0.0051*, indicando que a presença de hanseníase está associada a incapacidade neste grupo. O grau de incapacidade mais presente foi o grau I com o p-valor = 0.0069* (TABELA 03).

Tabela 03: Distribuição do Grau de Incapacidade em n=46 pacientes atendidos no Ambulatório do Núcleo de medicina tropical.

Grau de Incapacidade	n	%
Grau 0	13	28.3
Grau I	25	54.3
Grau II	8	17.4

Fonte: Protocolo da pesquisa.

p-valor = 0.0069*, Qui-Quadrado de Aderência

A análise da associação entre grau da incapacidade e a forma clínica, obteve p-valor = 0.0265*, logo conclui-se que existe associação entre o grau da incapacidade e a forma clínica, observa-se também que o grau II está presente apenas nos multibacilares (100%) e o grau I é predominante nos multibacilares (84%) e a mesma tendência não se configura na grau zero onde a distribuição é equitativa entre multibacilares e paucibacilares (TABELA 04).

Tabela 4: Associação entre Grau da Incapacidade e a Forma Operacional, em n=46 pacientes hansenianos atendidos no Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, 2006/2007.

Grau de Incapacidade	Grau 0		Grau I		Grau II		Total	
	N	%	n	%	n	%	n	%
Multibacilar	7	53.8	21	84.0	8	100	36	78.3
Paucibacilar	6	46.2	4	16.0	0	0	10	21.7
Total	13	100.0	25	100.0	8	100	46	100.0

Fonte: Protocolo da pesquisa.

A proporção de pacientes com presença de dano neural foi comparada em relação a fatores clínico-epidemiológicos. Entre os pacientes que apresentam dano neural (n=36), os episódios reacionais se manifestaram em 28 (78%) dos pacientes com p-valor = 0.0015*, indicando que a presença de reação está associada ao dano neural neste grupo. Entre os tipos de reação (RR ou ENH) nenhum esteve presente em maior proporção, isso indica que as reações ocorrem em proporções iguais entre os pacientes com dano neural. (TABELA 05)

Tabela 05: Avaliação do dano neural (avaliação simplificada) conforme as variáveis clínico-epidemiológicas, em n=46 pacientes avaliados no Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical.

Fatores clínico-epidemiológicos	Com alteração (n=36)		Sem alteração (n=10)		Total		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							0.1388
Masculino	25	69.4	4	40.0	29	63.04	
Feminino	11	30.6	6	60.0	17	36.96	
Faixa Etária							0.4442
15 a 45	27	75.0	9	90.0	36	78.3	
46 a 60	5	13.9	0	0.0	5	10.9	
> 60	4	11.1	1	10.0	5	10.9	
Forma Clínica							0.7775
Paucibacilar	7	19.4	3	30.0	10	21.7	
Multibacilar	29	80.6	7	70.0	36	78.3	
Tempo de tratamento (anos)							0.1022
≤ 1	15	41.7	3	30.0	18	39.1	
Entre 1 e 2	4	11.1	4	40.0	8	17.4	
> 2	17	47.2	3	30.0	20	43.5	
Tipo de Reação							0.479
R I	10	27.8	4	40.0	14	30.4	
R II	18	50.0	2	20.0	20	43.5	
SR	8	22.2	4	40.0	12	26.1	
Neurite							0.2505
Presente	30	83.33	6	60.00	36	78.26	
Ausente	6	16.67	4	40.00	10	21.74	

Fonte: Protocolo da pesquisa.

Por motivos operacionais, a eletroneuromiografia foi realizada em 12 pacientes (2 MHTT, 2 MHDT, 2 MHDD, 4 MHDV e 2 MHVV), sendo nestes observado características segundo a forma clínica e presença de reação (TABELA 06)

Tabela 06: Dano neural atestado pela eletroneuromiografia em n=12 pacientes segundo a forma clínica e presença de reação.

Eletroneuromiografia	Com alteração (n=10)		Sem alteração (n=2)		Total		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Forma Clínica							
Paucibacilar	3	30.0	1	50.0	4	33.3	1.000
Multibacilar	7	70.0	1	50.0	8	66.7	
Reação							
Presente	7	70.0	2	100	9	75.0	1.000
Ausente	3	30.0	0	0	3	25.0	

Fonte: Protocolo da pesquisa.

A sorologia anti-NGF através de ELISA incluiu todos os pacientes hansenianos. Os autoanticorpos anti-NGF estiveram presentes em todas as formas clínicas, com níveis médios expressos em unidades de absorvância equivalentes a 490 nm. Quando comparados a um controle composto por quatro doadores de sangue, que apresentaram média igual a 0,363 nm, a diferença mostrou-se altamente significativa (teste Mann Whitney, $p < 0,01$) (Figura 17).

Não houve diferença significativa dos níveis de anti-NGF entre as formas clínicas paucibacilares e multibacilares (teste Mann Whitney, $p > 0,05$). Quando comparado o grupo controle com o multibacilar houve uma diferença estatística significante ($p\text{-valor} = 0.0064^*$) (Figura 17).

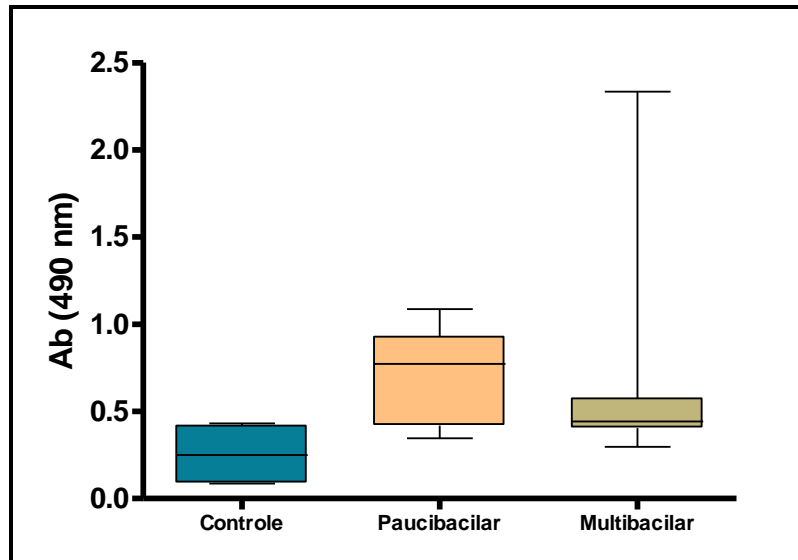


Figura 17: Autoanticorpos contra NGF detectado no soro de pacientes com hanseníase e controles doadores de sangue. Os resultados são expressos em unidades de absorvância (490 nm).

p-valor (Controle x Multibacilar e Paucibacilar) < 0.05 , teste Mann Whitney.

p-valor (Controle x Paucibacilar) = 0.4040, Teste U de Mann-Witney.

p-valor (Controle x Multibacilar) = 0.0064, Teste U de Mann-Witney.

A pesquisa de autoanticorpos contra NGF para pacientes que apresentaram alteração neural pela Técnica Simplificada não apresentou diferença entre pacientes com dano e sem dano neural (Figura 18).

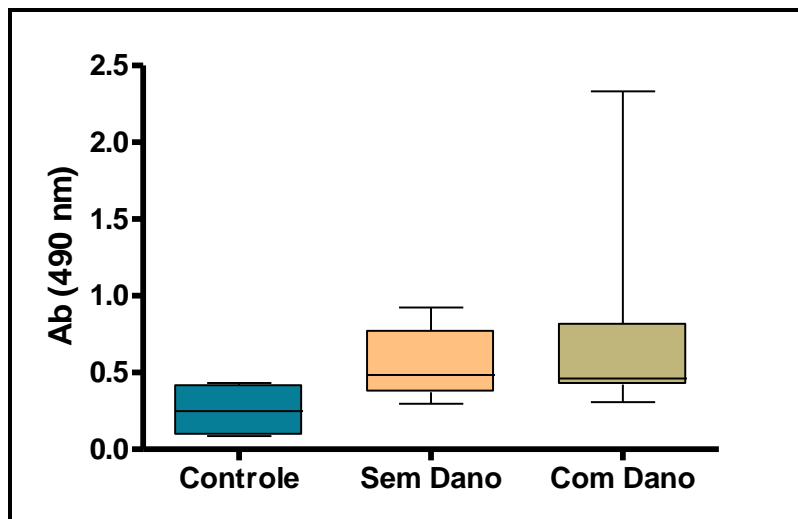


Figura 18: Autoanticorpos contra NGF detectado no soro de pacientes com hanseníase com dano neural pela técnica simplifica com os que não apresentaram dano e controles doadores de sangue. Os resultados são expressos em unidades de absorvância (490 nm).

p-valor (Sem Dano x Controle) < 0.05 , Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

p-valor (Com Dano x Controle) < 0.05 , Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

p-valor (Com Dano x Sem Dano) > 0.05 , Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn

Não foi observada diferença de absorvância (p-valor = 0.9424) entre os 36 (78,3%) pacientes que apresentaram neurite em relação aos 10 (21,7%) pacientes que não apresentaram esta inflamação, conforme demonstrado (Figura 19).

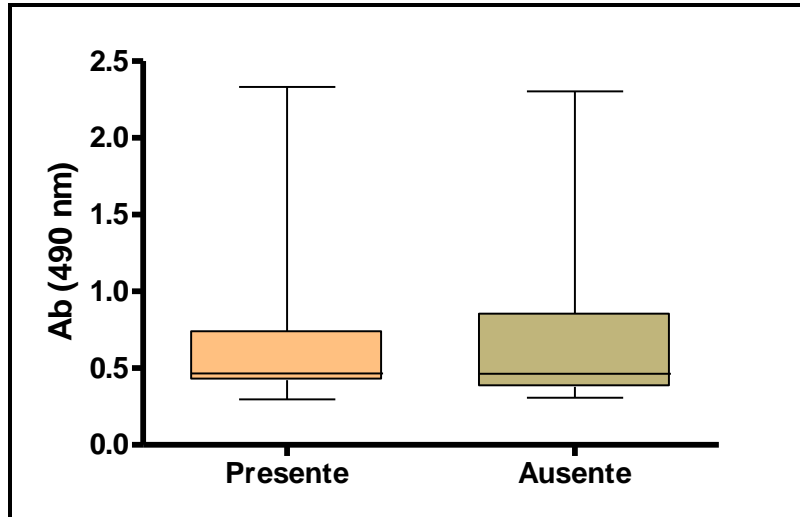


Figura 19: Autoanticorpos contra NGF em soros de pacientes hansenianos que apresentaram neurite e os que não apresentaram. Os resultados são expressos em unidades de absorvância (490 nm). p-valor (Neurite presente x Neurite ausente) = 0.9424, Teste U de Mann-Witney.

Não foi observada diferença de absorvância (p-valor = 0.9126) entre os 33 (71,8%) pacientes que apresentaram episódios reacionais em relação aos 13 (28,3%) pacientes que não apresentaram, conforme demonstrado (Figura 20).

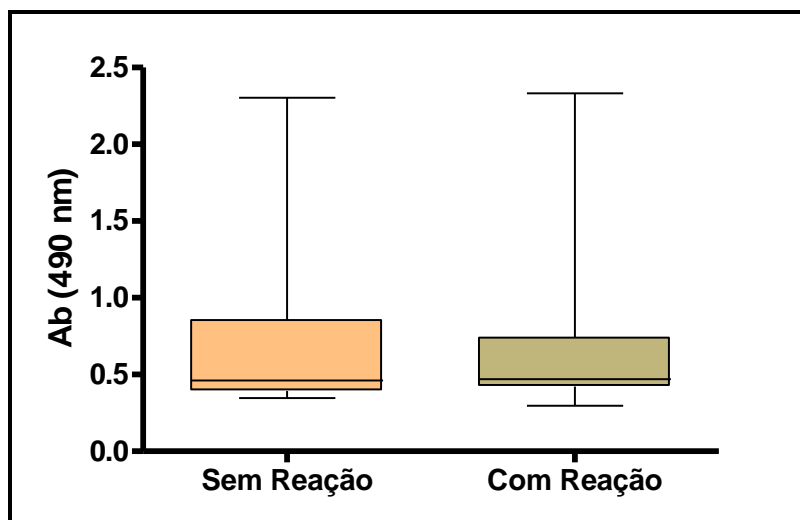


Figura 20: Autoanticorpos contra NGF em soros de pacientes hansenianos que apresentaram reação e os que não apresentaram. Os resultados são expressos em unidades de absorvância (490 nm). p-valor (Sem Reação x Com Reação) = 0.9126, Teste U de Mann-Witney.

A avaliação da concordância entre avaliação pela técnica simplificada e a eletroneuromiografia foi realizada pelo teste Kappa de replicabilidade. Na alteração motora o p-valor = 0.5000 indicou a presença de fraca concordância. Na Alteração sensitiva o p-valor = 0.3202 indicou a presença de fraca concordância, ver Tabela 7.

A avaliação da discordância entre a técnica simplificada e a eletroneuromiografia foi realizada pelo teste Exato de Fisher. Na alteração motora o p-valor = 0.1930, indicou que não há discordância entre os resultados das duas avaliações. Na alteração sensitiva o p-valor = 1.0000 indicou que não há discordância entre as duas formas de avaliar o dano neural (TABELA 07).

Tabela 07: Comparação entre Avaliação simplificada e Eletroneuromiografia, n=12.

	Avaliação Simplificada		Eletroneuromiografia	
	Motora	Sensitiva	Motora	Sensitivo
P1	+	+	+	+
P2	+	+	+	+
P3	+	+	+	+
P4	+	+	+	+
P5		+	+	+
P6		+	+	+
P7			+	+
P8		+	+	+
P9				
P10	+	+		
P11		+	+	+
P12	+	+	+	+
Total	6	10	10	10
%	50.0	83.3	83.3	83.3

Fonte: Protocolo da pesquisa.

p-valor (Replicabilidade A. Motora) = 0.5000 Fraca

p-valor (Replicabilidade A. Sensitiva) = 0.3202 Fraca

p-valor (Discordância A. Motora) = 0.1930 Fraca

p-valor (Discordância A. Sensitiva) = 1.0000 Fraca

Não foi observado diferença de absorvância (p-valor = 0.1815) entre os 24 (52,17) pacientes que apresentaram alteração motora em relação aos 22 (47,83%) pacientes que não apresentaram esta alteração. A forma multibacilar com alteração motora apresenta níveis de absorvância (anti-NGF) menor que a forma paucibacilar (Figura 21).

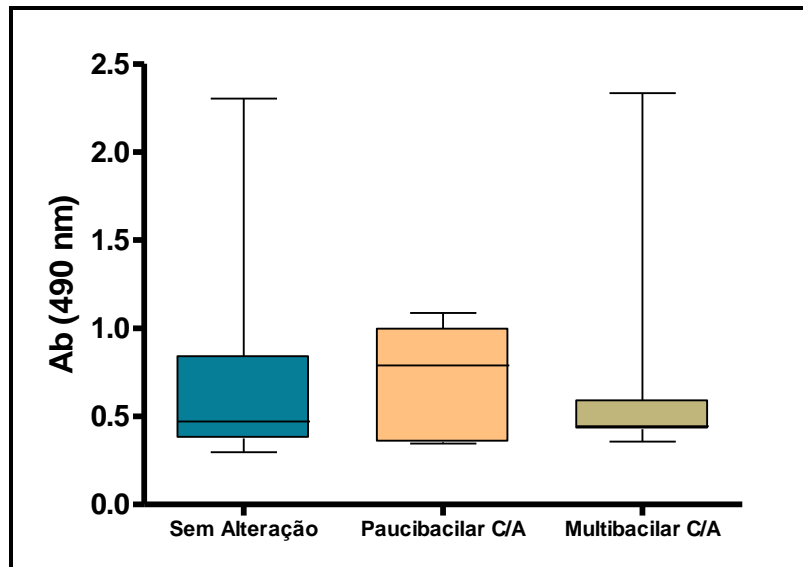


Figura 21: Autoanticorpos contra NGF em soros de pacientes hansenianos que apresentaram alteração motora com os que não apresentaram, pela avaliação simplificada. Os resultados são expressos em unidades de absorvância (490 nm).

p-valor (Sem Alteração Motora x Com Alteração Motora) = 0.1815, Kruskal-Wallis com pós-teste de Student-Newman-Keuls.

Não foi observada diferença de absorvância entre os 28 (60,86%) pacientes que apresentaram alteração sensitiva em relação aos 18 (39,14%) pacientes que não apresentaram esta alteração. A forma multibacilar com alteração sensitiva apresentou níveis de absorvância (anti-NGF) menor que a forma paucibacilar (Figura 22).

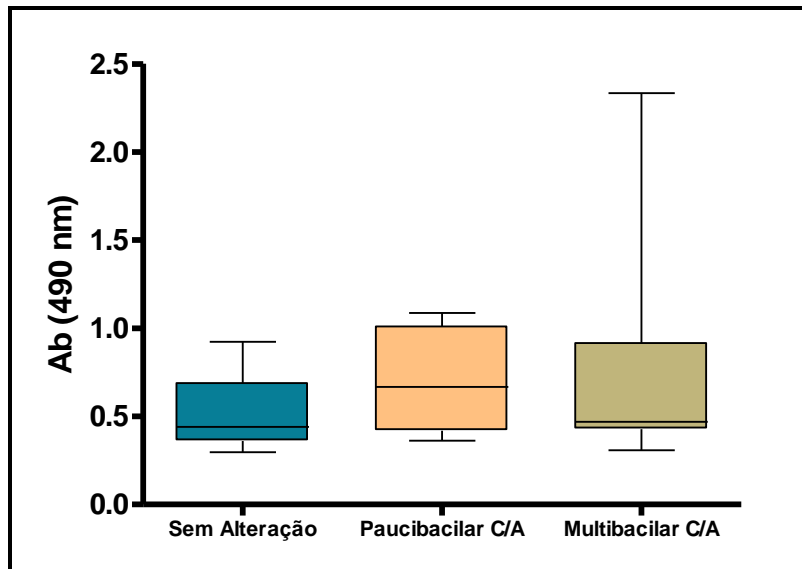


Figura 22: Autoanticorpos contra NGF em soros de pacientes hansenianos que apresentaram alteração sensitiva com os que não apresentaram pela avaliação simplificada com. Os resultados são expressos em unidades de absorvância (490 nm).

p-valor (Sem Alteração Sensitiva x Com Alteração Sensitiva) = 0.1815, Kruskal-Wallis com pós-teste de Student-Newman-Keuls.

9. DISCUSSÃO

Nos últimos anos a atenção dada à deterioração do nervo e a prevenção de incapacidade na hanseníase vêm aumentando, visto que só o tratamento para hanseníase com a poliquimioterapia (PQT) e corticoterapia não são suficientes para prevenir o dano, que normalmente ocorre com a presença de epítomos que causam a morte do bacilo no nervo e geram assim uma resposta inflamatória.

O objetivo deste estudo foi avaliar o dano neural em pacientes hansenianos através da avaliação simplificada, eletroneuromiografia e correlacionar com dosagem de títulos de anti-NGF e variáveis clínicas da doença.

Os achados clínico-epidemiológicos dos 46 pacientes mostraram que a hanseníase foi mais freqüente, no sexo masculino, sendo não significante (63%), mostrando que essa doença apresenta-se com tendência à distribuição igual entre os sexos. Quanto à idade a maioria dos pacientes se encontrava entre 15 e 45 anos (78,3%), o que é preocupante, pois essa faixa é economicamente produtiva. Tais dados refletem a epidemiologia dessa doença (WHO, 2005) e os estudos de Aquino et al., (2003); Gonçalves, (2006) e Moschioni, (2007), sendo assim, observasse o aumento da prevalência dessa doença em faixas etárias mais precoces e em ambos os sexos, como nos estudos de Yawalkar, 2002 e Grossi, (2005) onde houve predominância de mulheres com hanseníase.

A forma clínica predominante foi a lepromatosa (MHBL e MHLL), com 23 (50%) pacientes, a forma *borderline* teve 13 (28,3%) pacientes e pólo tuberculóide apresentou-se em menor número de pacientes, 10 (21,7%) (MHTT e MHBT). Quando a forma clínica foi classificada em paucibacilar e multibacilar este último se mostrou predominante, esses resultados concordam com o estudo de Goulart (2002) e Moschioni, (2007), porém não está de acordo com a epidemiologia mundial que mostra a maior prevalência de PB devido uma maior vigilância no diagnóstico precoce, prevenção de incapacidade e tratamento com poliquimioterapia (WHO, 2005). Este fato deve ocorrer por este ambulatório ser referência no atendimento à hanseníase, no qual os pacientes são encaminhados em diagnósticos difíceis de serem concluídos e/ou episódios reacionais complicados.

Observou-se que o episódio reacional ENH foi predominante com 43,5 % dos pacientes. Na avaliação de presença e ausência de reação, a presença se esteve altamente significativa indicando que a presença de reação é uma característica predominante desses pacientes.

A ocorrência de neurite foi uma característica significativa deste grupo, porém não há predominância entre as formas (silenciosa ou franca). Outro ponto importante deste grupo é o

grande número de pacientes com neurite silenciosa (37%), que na falta do diagnóstico e tratamento leva a incapacidade.

No tocante a Avaliação Simplificada das Funções Neurais e Complicações (ASFNC) ou técnica simplificada, que tem como objetivo verificar deficiências físicas tratá-las, registrá-las e comparar a evolução ou regressão dos achados através do uso dos monofilamentos de Semmes-Weinstein e o teste de força voluntário (BRASIL, 2001). Na avaliação do nervo 41.3% dos pacientes apresentaram mais que três nervos acometidos e 78,26% dos pacientes apresentaram pelo menos um nervo afetado. Moschioni, (2007), em seu trabalho sobre fatores de risco para incapacidade, observou que a presença de mais de um nervo acometido no momento do diagnóstico, aumenta 8,4 vezes a chance de o paciente apresentar grau II de incapacidade. Segundo Gonçalves (2006), a presença de mais de três nervos acometidos aumenta a chance de apresentar grau II em dez vezes. Neste grupo encontramos um menor número de pacientes com menos de três troncos nervosos acometidos e maior índice de grau I.

Apesar de ser variável subjetiva ao examinador e de não mais ser critério utilizado para a classificação operacional a fim de alocar o paciente ao tratamento, exceto no caso da Hanseníase Neural Pura, o número de nervos acometidos deve ser avaliado sempre que necessário por significar fator de risco para o desenvolvimento de incapacidade física. O resultado encontrado confirma os trabalhos da literatura, no que diz respeito ser fator de risco importante para dano neural (CROFT et al., 1999; GROSSI, 2005; MOSCHIONI, 2007).

Entre os pacientes o tronco nervoso mais afetado foi o ulnar (41.3%) e o menos afetado foi o mediano (6.5%). Na alteração sensitiva o fibular comum foi acometido em 56.5%, seguida do tibial posterior (26.1%), o menos afetado foi o mediano (6.5%). A alteração motora ulnar (43.5%) e o fibular comum (21.7%) foram as mais freqüentes dados encontrados por Van Brakel et al (2005) e Leite (2007). A principal queixa (52.2%) foi a dormência e na inspeção a observação mais freqüente foi o ressecamento da pele (21.7%).

Os nervos ulnar, mediano e radial apresentaram maior alteração de força no teste de força voluntário em relação à alteração de sensibilidade pelo monofilamento. Na hanseníase espera-se que a alteração de força seja um dano secundário a alteração de sensibilidade, Van Brankel & Khawas em 1994, Bernink e Voskens em 1997 mostraram o acometimento motor isolado na hanseníase e Wim et al em 2005, mostraram que a força era mais alterada que a sensibilidade, este fato pode ocorrer pela presença de dor ou pela remielinização células sensitivas ocorre primeiro que a remielinização as células motoras.

O dano neural identificado pela avaliação simplificada é feito pela presença de alteração sensitiva e/ou motora. Foi observado que do total dos pacientes deste estudo 36 (78%)

apresentavam dano neural, esta característica foi predominante em pacientes portadores de hanseníase deste serviço.

O grau de incapacidade I foi o mais encontrado neste grupo com 25 (54,3%) dos pacientes. Ao se comparar as proporções de pacientes sem incapacidade (Grau 0) em relação aos com incapacidade (Grau I e Grau II) o p-valor = 0.0051*, indicando que a presença de hanseníase está associada a existência de pacientes portadores de incapacidade.

Na relação entre o grau de incapacidade e a forma clínica, observou-se associação significativa entre o grupo paucibacilar e o grau de incapacidade zero, e o grupo multibacilar e o grau de incapacidade I e II, sendo que o Grau II está presente apenas nos multibacilares (100%). Dentre os 33 (71,73%) pacientes que apresentam algum grau de incapacidade, 87,87% são pacientes que pertenciam à forma multibacilar, indicando que esta forma é significativa para o desenvolvimento de dano neural, dados iguais aos de Goulart, (2002); Pimentel, et al., (2003); Gonçalves, (2006) e Machado, (2006).

Moschioni, (2007), verificou que o paciente multibacilar teve a chance de ter grau II aumentada em 5,7 vezes quando comparado à chance dos paucibacilares. Em nossos estudos essa análise não foi realizada já que não houve pacientes paucibacilares com grau de incapacidade II.

As proporções de pacientes com presença de dano neural (36) foram comparadas em relação a fatores clínico-epidemiológicos, o grupo multibacilar apresentou-se com índices elevados de dano 29 (80,6%), há multiplicação e disseminação do bacilo em todo o organismo e nos troncos neurais, reação inflamatória extensa e descontrolada estados reacionais, lesões neurais graves e permanentes, podendo dessa forma serem mais suscetivos a dano, esses dados vem ao encontro com os dados de Machado, (2006).

Dentre os pacientes que apresentam dano neural (n=36) existem 28 (78%) que apresentam reação hansênica (RR ou ENH) este resultado mostrou-se significativo, indicando que a presença de reação está associada ao dano neural. Entre os tipos de reação (RR ou ENH) nenhuma foi presente em maior proporção, mostrando que as reações ocorrem em proporções iguais entre pacientes com dano neural.

A neurite esteve presente em 30 (83,3%), dos pacientes, apesar de ser um número elevado, não houve relação significativa do dano com a neurite, dados iguais a Pimentel et al., (2003). Porém, quando Pimentel, et al., (2004) avaliou pela técnica simplificada, apenas pacientes multibacilares, encontrou relação do dano neural com a neurite franca e silenciosa.

Neste grupo de pacientes pode-se observar o dano neural na forma multibacilar e na presença de neurite e de reação concordando com estudos epidemiológicos que mostram que a forma clínica e a neurite são fatores de risco para a ocorrência de incapacidade nessa doença. (SOW et al., 1999; MOSCHIONI, 2007).

O exame complementar eletroneuromiográfico foi realizado em 12 pacientes de todas as formas clínicas (2 MHTT, 2 MHDT, 2 MHDD, 4 MHDV e 2 MHVV), com e sem reação, dentre esses 70% eram multibacilares e 70% apresentavam reação.

Para se ter maior confiabilidade da avaliação por técnica simplificada comparou-a com a eletroneuromiografia, através dos dados de alteração de sensibilidade e motora. Observamos que na avaliação de concordância para a alteração motora e sensitiva o p-valor indicou a presença de fraca concordância, por outro lado na avaliação da discordância entre a técnica simplificada e a eletroneuromiografia da alteração motora e sensitiva o p-valor indicou que não há discordância entre as duas formas de avaliar o dano neural.

Vam Brakel et al. (2005) compararam diferentes métodos para a avaliação da neuropatia periférica tais como teste de medida de vibração, percepção da temperatura (análise qualitativa) e condução nervosa por eletroneuromiografia, com os monofilamentos de Semmes-Weinstein, por considerarem esta medida padrão na disfunção neural. Eles revalidaram as validades dos monofilamentos como padrão para teste sensorial. Roberts et al em 2007 utilizou os monofilamentos e o teste de força muscular, em pessoas com hanseníase e sem hanseníase, com a estatística de Kappa (Kw) e ocorreu confiabilidade de 61% até 94%.

Dessa forma a avaliação do dano neural pela técnica simplificada, além de ser confiável ainda apresenta aspectos positivos como ser de fácil operacionalização, especialmente, baixo custo, o que viabiliza sua utilização em programas que envolvam um contingente expressivo de pacientes, como no caso o Estado do Pará.

No contexto de novas abordagens no estudo da neuropatia periférica causada pelo *M. leprae*, foi realizado o estudo do anticorpo anti-NGF no soro de 46 pacientes com hanseníase, o qual demonstrou a presença de auto-anticorpos anti-NGF em todas as formas clínicas de hanseníase. Os títulos de anticorpos mostraram-se estatisticamente significativos quando comparados com os controles doadores de sangue.

Ao se comparar às formas paucibacilares e multibacilares não houve diferenças significativas, esses resultados se igualam aos estudos de Senna, et al., (2006) e Xavier, (2005), sendo que este último trabalhou com pacientes com co-infecção HIV/hanseníase.

Um resultado diferente desses dois estudos foi encontrado quando comparamos a pesquisa de anti-NGF do grupo controle com o MB que se mostrou significante. Xavier, (2005), sugere que o fato de títulos de anti-NGF ter se apresentado com média mais elevada em formas multibacilares (BB, BL e LL), pode estar associada a uma maior resposta humoral presente nesses pacientes, maior carga bacilar, maior dano tecidual, maior número de lesões cutâneas com alterações sensitivas e maior número de troncos afetados. É importante frisar que na forma multibacilar existe grande quantidade de bacilos em toda a estrutura do nervo, levando a uma

destruição nervosa, sendo sua evolução lenta e gradual responsável pela lesão nervosa recidivante e com maior tendência à irreversibilidade (SMITH, 1992; GUOCHENG et al., 1993).

Sena et al., (2006) observou pela primeira vez a presença de autoanticorpos específicos contra o Fator de Crescimento de Nervos no soro de pacientes com hanseníase, em todas as formas clínicas da doença. Estes resultados são interessantes, pois podem explicar a razão dos níveis de NGF estarem tão baixos nestes pacientes como mostrados por outros autores (ANAND et al., 1994; CRAWFORD & HANDWICKE, 2003).

Na presença de neurite os 32 pacientes apresentaram títulos de anti-NGF um pouco acima da média quando comparados com os 14 pacientes sem neurite, não havendo diferença significativa, tais resultados são compatíveis com Xavier, (2005) e Sena et al., (2006).

Os 33 pacientes que apresentaram algum tipo de reação ao analisar seus títulos de anti-NGF verificou-se que este estava mais baixo em relação aos 13 pacientes que não apresentavam reação. Esses resultados não são compatíveis com Xavier, (2005) e Sena et al., (2006) que apesar de não terem encontrado significância de anti-NGF em pacientes reacionais e não reacionais os pacientes com reação apresentaram seus títulos superiores aos não reacionais.

A presença de títulos de anti-NGF não significativas em pacientes com e sem neurite e nos pacientes com e sem reação é bastante intrigante uma vez que esses episódios estão associados à forma multibacilar e que neste estudo essa forma clínica apresenta uma maior concentração de anti-NGF. Dessa forma o que se esperava era uma alta taxa deste anticorpo nos pacientes com neurite e com reação e uma taxa inferior nos pacientes sem neurite e sem reação.

Para explicar este fato Aloe, 1999, (2005); Bonini et al., (1999), ressaltam que ocorre um aumento significativo dos níveis teciduais e séricos de NGF quando o sistema imune se comunica com o sistema nervoso, na ocorrência de doenças associadas com respostas inflamatórias, autoimune e reações alérgicas, dessa forma os níveis baixos de anti-NGF, nas reações e na neurite poderia ser justificado pela ação do NGF que se eleva no local da lesão com o objetivo de regenerar células nervosas lesadas pelo processo inflamatório.

Com fins de avaliar o anti-NGF como indicador de dano neural, comparou-se, pela técnica simplificada títulos de anti-NGF em pacientes que apresentavam este quadro e observou-se que ocorreu diferença significativa entre o grupo controle e os outros grupos (com dano e sem dano), não houve significância dos títulos de anti-NGF entre pacientes com dano neural e os sem dano. A diferença não significativa dos títulos de anti-NGF em pacientes com dano e sem dano pode ser explicada uma vez que quando ocorre uma lesão nervosa aumenta a produção de NGF de forma a proteger os neurônios e que pacientes desse estudo com dano apresentavam relação significativa com a presença de reação, esses dados corroboram com Senna, et al., (2006), que observou diminuição desses anticorpos em surtos reacionais.

Na análise dos autoanticorpos anti-NGF com a alteração sensitiva os títulos se mostraram maiores em pacientes multibacilares em relação ao paucibacilar. Esses resultados eram esperados, visto que o NGF tem a função de modular a sensibilidade de fibras periféricas. Ao ser analisado o título de anti-NGF com a alteração motora, pela avaliação simplificada, observou-se que os paucibacilares apresentavam média maior que os multibacilares, não encontrou-se relação com a literatura desse último resultado.

Os títulos de anti-NGF não se mostraram significante quando relacionado com o dano neural, no entanto 83,35% dos pacientes submetidos a eletroneuromiografia e 76,1% dos pacientes submetidos à avaliação neurológica simplificada que apresentaram dano neural, tiveram títulos de títulos de anti-NGF alterados.

Por ser o dano neural provocado pela hanseníase bastante complexo e pouco conhecido, seu diagnóstico precoce, embora deva ser descentralizado, exigir suporte técnico e profissional mais adequado no sentido de se aprimorar a prevenção e o tratamento dos hansenianos. Estudar e pesquisar mais sobre essa doença e suas conseqüências, poderá ser um caminho para um diagnóstico precoce e oferecer aos doentes a melhor forma de tratamento, pois só se prioriza o que se conhece e só se conhece o que se pesquisa.

10. CONCLUSÃO

Ao avaliarmos os 46 pacientes do ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical pela técnica simplificada, eletroneuromiografia e dosagem de títulos de anti-NGF observou que:

- Na análise de 46 casos, os achados epidemiológicos foi predominante o sexo masculino, faixa etária entre 15 e 45 anos, pólo lepromatoso (MHBV e MHVV) presença de reação, e o tipo de reação predominante foram o ENH e a presença de neurite.
- A Avaliação Simplificada das Funções Neurais e Complicações (ASFNC) o tronco nervoso mais afetado foi o ulnar, na alteração sensitiva o fibular comum foi o mais prevalente e na alteração motora foi o ulnar. A principal queixa foi a dormência e na inspeção a observação mais freqüente foi o ressecamento.
- A presença de dano neural foi observada em 78% dos pacientes, com algum grau de incapacidade, na forma multibacilar, com neurite e reação.
- Na relação da avaliação por técnica simplificada com a eletroneuromiografia houve fraca concordância e ausência de discordância.
- Títulos de anti-NGF estava presente em todas as formas clínicas, significante nos MB, pouco maiores em pacientes com neurite e menores em pacientes com reação.
- Não houve significância dos títulos de anti-NGF entre pacientes com dano neural e os sem dano, nos pacientes que apresentaram alteração motora o grupo paucibacilar apresentou média maior que o grupo multibacilar, e na alteração sensitiva os títulos se mostraram maiores em pacientes multibacilares em relação aos paucibacilares.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABULAFIA, J.; & VIGNALE, R.A. Leprosy: pathogenesis updated. **International Journal of Dermatology**, v. 38, p. 321-334, 1999.
- ACHESON, A. & LINDSAY, R.M. Non-target-derived roles of the neurotrophins. **Philos. Trans. Biology Science**, v. 351, p. 417-422, 1996.
- ALOE, L. 2004. Rita Levi-Montalcini: the discovery of nerve growth factor and modern neurobiology. **Trends Cell Biology**, v. 14, p. 395-399, 2004.
- ALOE, L; DE SIMONE, M; PROPERZI, F. Nerve growth factor: a neurotrophin with activity on cells of the immune system. **Microsc. Res. Tech.**, v. 45, p.285-291, 1999.
- ANAND, P., PANDYA, S., LADIWALA, U., SINGHAL, B., SINICROPI, D. V., WILLIARNIS-CHESTNUT, R.E. Depletion of nerve growth factor in leprosy. **The Lancet**, 344: 129-130, 1994.
- AQUINO, D. M. C.; CALDAS, A. J. M.; SILVA, A. A. M.; COSTA, J. M. L. Perfil dos pacientes com hanseníase em área hiperendêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, v. 36, p. 57-64, 2003.
- ARAÚJO, M.G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 36, P. 373-382, 2003.
- ARVELLO J.J. Prevenção de Incapacidades Físicas e Reabilitação em Hanseníase. *In*: Duerksen F, Virmond, M. Cirurgia reparadora e reabilitação em hanseníase. **Bauru: Instituto Lauro de Souza Lima**, p. 35-48, 1997.
- BARDE, Y.A. Trophic factors and neuronal survival. **Neuron.**, v. 2, p. 1525-1534, 1999.
- BERNINK, E.H.M. & VOSKENS, J.E.J. Study on the detection of leprosy reactions and the effect of prednisone on various nerves, Indonesia. **Leprosy Review.**, v. 68: p. 225–232, 1997.
- BONINI, S.; LAMBIASE, A.; BONINI, S.; LEVI-SCHAFFER, F.; ALOE, L. 1999. Nerve growth: an important molecule in allergic inflammation and tissue remodeling. **Arch Allergy Immunology**, v. 118, p.159-162, 1999.
- BONINI, S et al. Nerve growth factor: neurotrophin or cytokine? **Arch Allergy Immunology**, v. 131, p. 80-84, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. **Manual de Prevenção de Incapacidades**. Brasília: Ministério da Saúde, v. 107, p., 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hanseníase. *In*: **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005, p. 364.

- BIRKE, J.A.; BRANDSMA, J.W.; SCHREUDERS, T.A.R.; PIEFER, A. Sensory testing with monofilaments in Hansen's Disease and normal control subjects. **International Journal of Leprosy**, v. 68, p. 291-298, 2000.
- BRITTON, W.J. Immunology of leprosy. **Trans R. Soc Trop Med Hyg.**, v. 5, p. 508-514, 1993.
- CARNEIRO, F.A.; CARNEIRO, A.P.; VAZ, C.J.N.; CRUZ, M.W.; COELHO, R.; SCOLA, R.H. et al. Eletroneuromiografia e Potenciais Evocados. **Sociedade Brasileira de Medicina Física e Reabilitação, Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica**, 2001
- COLÔMBIA, Ministerio da Salud. **Guia de Atención Integral para la Lepra**. Programa de Patología Infecciosas. Santa Fé de Bogotá, 1997. Disponível em: <http://www.comfama.com.co/contenidos>. Acesso: 22-05-2008.
- CONNOR, B. & DRAGUNOW, M. The role of neural growth factor in neurodegenerative disorders of the human brain. **Brain Research Reviews**, v.27, p. 1-39, 1998.
- CRAWFORD, C.L. & HARDWICKE, P.M.D. The Charcot foot. **The Lancet**, v. 361, p. 1225-2003.
- CROFT, R.P. et al. Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). **Leprosy Review**. v. 70, p. 140-59, 1999.
- CHIMELLI, L.; FREITAS, M.; NASCIMENTO, O. Value of nerve biopsy in the diagnosis and follow-up of leprosy: the role of vascular lesions and usefulness of studies in the detection of persistent bacilli. **Journal Neurol.**, v. 244, p. 318-323, 1997
- CHOUDHURI, K. The Immunology of Leprosy: unraveling an Enigma. **International Journal of Leprosy**, v. 63, p. 430-447, 1995
- DA SILVA, C. Fatores Neurotróficos: estrutura, funções e aplicações clínicas. **Atual. Neuroc.**, v. 1, p. 1-19, 1995.
- DICOU, E.; HUREZ, D.; NERRIÈRE, V. Natural antibodies against the nerve growth factor in autoimmune diseases. **Journal of Neuroimmunology**, v. 47, p. 159-168, 1993.
- DISTEFANO, P.S., FRIEDMAN, B., RADZIEJEWSKI, C., ALEXANDER, C., BOLAND, P., SCHICK, C.M., LINDSAY, R.M., & WIEGAND, S.J., The neurotrophins BDNF, NT-3, and NGF display distinct patterns of retrograde axonal transport in peripheral and central neurons. **Neuron**, v. 8, p. 983-993, 1992.
- DUERKSEN, F. Comprometimento neural em hanseníase. In: Duerksen F, Virmond M. Cirurgia reparadora e reabilitação em hanseníase. Bauru: **Instituto Lauro de Souza Lima**, p.59-67, 1997.
- 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.

- FLEURY, R.N. Patologia da neurite hansênica. In: Duerksen F, Virmond M. Cirurgia reparadora e reabilitação em hanseníase. **Bauru: Instituto Lauro de Souza Lima**, p.69-74, 1997
- FRANZ, F.H.; ARNON R.; PATRICIA A.W.; SEAN, W.; GERMAN, V.; DAVID, L.S.H.; ALUN, M.D. Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 27 n. 2, 2006.
- 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. Neuropatia hanseniana. In: **Noções de Hansenologia**. OPROMOLLA, D.V.A. 1º Ed. Bauru - SP, 2000.
- 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: Churchill Livingstone**, p. 2608-2612, 2002.
- GONÇALVES, S.D. Fatores preditivos na evolução do grau de incapacidade de pacientes com hanseníase atendidos em uma unidade básica de saúde de Belo Horizonte/MG, no período de 1993 a 2003. **Dissertação (Mestrado em Infectologia e Medicina Tropical) – Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte**, 2006.
- GOULART, I.M.B. et al. Grau de incapacidade: indicador de prevalência oculta e qualidade do programa de controle da hanseníase em um Centro de Saúde – Escola no Município de Uberlândia – MG. **Hansenologia Internationalis**, Baurú, v. 27, n. 1, p. 5-13, 2002.
- GOULART, I.M.; PENNA, G.O.; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacteriumleprae*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v.35, supl 4, p. ago. 2002.
- GROSSI, M.A.F. Estudo das possíveis mudanças na classificação da hanseníase com a utilização do teste ML Flow e suas implicações no tratamento e controle da endemia em Minas Gerais. 2005. 192 p. Tese (Doutorado em Infectologia e Medicina Tropical) – **Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte**. 2005.
- GUOCHENG, Z. et al. An epidemiological survey of deformities and disabilities among 14.257 cases of leprosy in 11 countries. **Leprosy Review**, v. 64, p. 143-49, 1993.
- HALEGOUA, S; ARMSTRONG, R.C.; FREMER, N.E. Dissecting the mode of action of neuronal growth factor. In: BOYHWELL, M. ed. **Curr. Top. Microbiol. Immunology**, v. 165, p. 119-170, 1991
- HARPER, G.P.,THOENEN, H., Target cells, biological effects, and mechanism of action of nerve growth factor and its antibodies, **Annual review of pharmacology and Toxicology**, v. 21, p. 205-229, 1981.

- HEUMANN, R.; ILNDHOLM, D.; BANDTLKOW,C.; MEYER, M; RADEKE, M.J.; MISKO,T.P.; SHOOTER, E.; THOENEN, H. Differential regulation of mRNA encoding nerve growth factor and its receptor in rat sciatic nerve during development, degeneration, and regeneration: role of macrophages. **Proceedings of the National Academy of Sciences, USA**. v. 84, p. 8735-8739, 1987b.
- JACOBSON, R.R.; KRAHENBUHL, J.L. Leprosy. **The Lancet**. v. 353, p. 655-660, 1999.
- JOB, C.K. O comprometimento neural na hanseníase. **Hansenologia Internationalis**, v. 14, p. 45-66, 1989.
- JOPLING, W.H. Handbook of leprosy. London: **Willian Heinemann Books**. 2. ed. 1978.
- KIMURA, J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. 3^a ed. New York: **Oxford**, 2001.
- LEHMAN, L.F.; ORSINI, M.B.; FUZIKAWA, P.L.F.; LIMA, R.C.; DINIZ, S.G. 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., Avaliação estesiométrica de mãos e pés de pacientes hansenianos em serviço de fisioterapia de hospital terciário. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. Artigo submetido em 2006 com prévia aceitação em 2007.
- LEWIN, G.R. & BARDE, Y.A. Physiology of neurotrophins. **Annu. Review Neuroscience**, v. 19, p. 289-317, 1996.
- LEVI-MONTALCINI, R. & HAMBURGER, V.A. A diffusible agent of mouse sarcoma, producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of viscera in the chick embryo. **Journal Exp. Zool.**, v. 123, p. 233-287, 1953.
- MACHADO, P.R.L. Imunologia. In: TALHARI, S. et al. **Hanseníase**. 4. ed. Manaus: Cap.9, p.111-120. 2006.
- MARQUES, M.A.M.; MAHAPATRA, S.; SARNO, E.N.; SANTOS, S.; SPENCER, J.S.; BRENNAN, P.J.; PESSOLANI, M.C.V. Further biochemical characterization of *Mycobacterium leprae* laminin-binding proteins. **Braz Journal Med Biology Res.**, v. 34, p. 463-470, 2001.
- MEIMA, A.; RICHARDUS, J.H.; HABBEMA, J.D.F. Trends in leprosy case detection worldwide since 1985. **Leprosy Review**, v. 75, p. 19-33, 2004.
- MENDELL, L.M. Neurotrophins an d synaptic plasticity in the mammalian spinal cord. **Journal Phisiol.**, v. 533, p. 91-97, 2001.

- MOREIRA, D & ESCARABEL CM. A importância do uso dos Monofilamentos de Semmes-Weinstein no exame de Sensibilidade do Paciente portador de Hanseníase. **Fisioterapia em Movimento**, v. 12, n. 2, p. 43-52, 1999.
- MOSCHIONI, C. Fatores de Risco para Incapacidade Física Anotados no Momento do Diagnóstico de 19.283 Casos Novos de Hanseníase, no Período de 2000 a 2005, Em Minas Gerais, Brasil. **Dissertação (Mestrado em Infectologia e Medicina Tropical) – Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte**, 2007.
- NATIONS, S.P.; KATZ, S.J.; LYDE, C.B.; BARONH, R.J. Leprous neuropathy: an American perspective. **Sem Neurol.**, v. 18, p.113-124, 1998.
- OH, J.S. Clinical electromyography: nerve conduction studies. 3^a ed. Philadelphia: **Lippincott Williams & Wilkins**, 2003.
- OLIVEIRA, L.R.; RISLING, M.; NEGRO, A.; LANGONE, F.; CULLHEIM, S.; Apoptosis of spinal interneurons induced by sciatic nerve axotomy in the neonatal rat is counteracted by nerve growth factor and ciliary neurotrophic factorAlexandre. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 447, p. 381 – 393, 2002.
- OLIVEIRA, S.G. et al. Manifestações neurológicas e Diagnóstico Diferencial. In: TALHARI, S. et al. **Hanseníase**. 4. ed. Manaus: [s.n.]. Cap.3, p.59-80, 2006.
- OPROMOLLA, D.V.A. Manifestações clínicas e reações. In: **Noções de Hansenologia**. Opromolla, D.V.A. 1^o Edição, Ed. Opromolla, DVA, Bauru - SP, p. 51–58, 2000.
- 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.; BORGES, E.; SARNO, E.N.; NERY, J.A.C.; GONÇÁLVES, R. 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. **Anais Brasileiro de Dermatologia, Rio de Janeiro**, v. 78, n. 5, p. 561-568, 2003.
- PIMENTEL, M.I.F.; NERY, J.A.C.; BORGES, E.; ROLO, R., SARNO, E.N. Neurite silenciosa na hanseníase multibacilar avaliada através da evolução das incapacidades antes, durante e após a poliquimioterapia. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, Rio de Janeiro, 79(2):169-179, mar./abr. 2004.
- RAMBUKKANA, A.; SALZEER, J.L.; YURCHENCO, P.D.; TUOMANEM, E.I. Neural targeting of *Mycobacterium leprae* mediated by the G domain of the laminina-alfa-2 chain. **Cell**. v. 88, p. 811-821, 1997.

- RAMBUKKANA, A.; YAMADA, H.; ZANNAZI, G.; MATHUS, T.; SALZEER, J.L.; YURCHENCO, P.D.; CAMPBELL, K.P.; FISCHETTI, V.A. Role of alpha-dystroglycan as a Schwann cell receptor for *Mycobacterium leprae*. **Science**, v. 282, p. 2076-9, 1998.
- RICHARDSON, P.M. Neurotrophic factors in regeneration. **Current Opinion Neurob.**, v. 1, p. 401-406, 1999.
- ROBERTS, A.E.; NICHOLLS, P.G.; MADDALI, P. & WIM, H. VAN BRAKEL. Ensuring inter-tester reliability of voluntary muscle and monofilament sensory testing in the INFIR. Cohort Study **Leprosy Review**, v. 78, p. 122–130, 2007
- SAVE, M.P.; SHETTY, V.P. A critique on commentary “How *Mycobacterium leprae* infects peripheral nerves” by Freedman et al. **Leprosy Review.**, v. 72, p. 102-105, 2001.
- SAUNDERSON, P.; GROENEN, G. Which physical signs help most in the diagnosis of leprosy? A proposal based on experience in the AMFES project, ALERT, Ethiopia. **Leprosy Review.**, v. 71, p. 34-42, 2000.
- SAITO, F.; MASAKI, T.; DAMAKURA, K.; ANDERSON, L.V.B.; FUJITA, S.; FUJUTA, H.; SUNADA, Y.; SHIMIZU, T.; MATSUMARA, K. Characterization of the transmembrana molecular architecture of the dystroglycan complex in Schwann Cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 74, p. 840-8246, 1999.
- SENA, C.B.C.; SALGADO, C.G.; TAVARES, C.M.T.; CRUZ, C.A.V.; XAVIER, M.B. & NASCIMENTO, J.L.M.’ Cyclosporine A treatment of leprosy patients with chronic neuritis is associated with pain control and reduction in antibodies against nerve growth factor. **Leprosy Review.**, v. 77, p. 121–129, 2006.
- SCOLLARD, D.M. Endothelial cells and the pathogenesis of lepromatous neuritis: insights from the armadillo model. **Microbes and infection**, V.2, p. 1835-1843, 2000.
- SCULLY, J. L.; OTTEN, U. NGF: Not just for neurons. **Cell Biological International**, v. 19, p. 459- 469, 1995.
- SINGH, N. et al. Fine needle aspiration cytology of lepromatous leprosy. **Leprosy Review.**, v. 69, n. 2, p.145-150, 1998.
- SMITH, W.C.S. Epidemiology of disability in leprosy including risk factors. **Leprosy Review**, London, v. 63, p. 23-30, 1992.
- SOFRONIEW, M.V.; HOWE, C.L.; MOBLEY, W.C. Nerve Growth Factor signaling, neuroprotection, and neural repair. **Ann. Rew. Neuroscience**, v. 24, p. 1217-1281, 2001.
- SOW, S.O.; TIENDREBEOGO, A; HAMED, O.B.; LIENHART, C.; PONNIGHAUS, J.M. Disabilities observed in new cases of leprosy diagnosed in the Bamako district (Mali) in 1994. *Acta Leprologica* 1999; 11 (4): 161-170.

- STONER, G.L. Importance of the neural predilection of *Mycobacterium leprae* in leprosy. **Lancet**, v. 2, p. 994-996, 1979.
- TALHARI, S. & NEVES, R.G. Hanseníase. 2 ed., **Instituto Superior de Estudos da Amazônia**, p. 3, 1989.
- TALHARI, S. & NEVES, R.G. **Dermatologia Tropical**: Hanseníase. 3ª ed., 1997.
- TERENGI, G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. **Journal Anat.**, v. 194, p. 1-14, 1999.
- THOENEN, H. & BARDE, Y.A. Physiology of nerve growth factor. **Physiol. Review**, v. 60, p. 1284-1335, 1980.
- TOMIMORI - YAMASHITA, J. et al. Anti - phenolic glycolipid - 1 (PGL-I) determination using blood collection on filter paper in leprosy patients. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 41 n. 4, p. 239-242, 1999.
- VAN BRAKEL, W.H. & KHAWAS, I.B. Nerve damage in leprosy: an epidemiological study of 396 patients in West Nepal, part 1: definitions, methods and frequencies. **Leprosy Review**. v. 65: p. 204–221, 1994.
- VAN BRAKEL, W.H.; NICHOLLS, P.G.; DAS, L.; BARKATAKI, P.; SUNEETHA, S.K.; JADHAV, R.S. et al. The INFIR Cohort Study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in North India. **Leprosy Review**, v.76, p. 14–34, 2005.
- VAN BEERS, S.M.; DE WIT MYL, KLAFTER, P.R. MiniReview: The epidemiology of *Mycobacterium leprae*: Recent insight. **FEMS Microbiology Letters**, v. 136, p. 221-230, 1996.
- VILLARROEL, M.F.; ORSINI, M.B.P.; LIMA, R.C. & ANTUNES, C.M.F. Comparative study of the cutaneous sensation of leprosy-suspected lesions using Semmes–Weinstein monofilaments and quantitative thermal testing. **Leprosy Review**., v. 78, p. 102–109, 2007.
- VISSCHEDIJK, J.; VAN DE BROEK, J.; EGGENS, H.; LEVER, P.; VAN BEERS, S. KLAFTER P. *Mycobacterium leprae* – millennium resistant! Leprosy control on the threshold of a new era. **Tropical Medicine and International Health**, v. 5, p. 388-399, 2000.
- XAVIER MARÍLIA BRASIL. Estudo clínico e imunopatológico da hanseníase em pacientes co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. **Plano de tese apresentado ao curso de Pós-Graduação do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Neurociências e Biologia Celular**. Belém, PA. 2005.
- WEINSTEIN, D.E.; FREEDMAN, V.H.; KAPLAN, G. Molecular mechanism of nerve infection in leprosy. **Trends in Microbiology**, v. 7 n. 5, 1999.

- WIM H. VAN BRAKEL, NICHOLLS, P.G.; LORETTA DAS, BARKATAKI, P.; MADDALI, P.; LOCKWOOD, D.N.J. & SMITH, E.W.. The INFIR Cohort Study: assessment of sensory and motor neuropathy in leprosy at baseline. **Leprosy Review**. v. 76, 277–295, 2005.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Leprosy Situation 2004. *Weekly Epidemiology Bulletin*, Geneva, v. 80, n. 13, p. 118-24, Apr. 2005.
- YAWALKAR, S.J. Leprosy for medical practitioners and paramedical workers. 7. ed. **Switzerland: Basle**, 2002.

ANEXOS




AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES NEURAIS E COMPLICAÇÕES - FISIOTERAPIA

Nome _____ N° _____
 Registro _____
 Sexo: F () M () Data nasc. ____/____/____ Idade: _____ Estado civil _____
 Município _____ UF _____ Tel. _____
 Contato: _____
 Classif. Clínica _____ Classif. Operacional _____
 Baciloscopia _____
 Estado reacional: 1ª avaliação: _____ 2ª avaliação: _____ 3ª avaliação: _____
 Início dos sintomas neurológicos: _____ Data do diagnóstico: ____/____/____
 Início do tratamento com PQT: ____/____/____
 Doenças associadas: _____
 Medicamentos em uso: () Rifampicina () Dapsona () Clofazimina () Talidomida () Prednisona ()
 Outros: _____
 Motivo da procura pelo atendimento médico: _____
 Termo de consentimento assinado: () Keila () Regina
 Unidade onde faz tratamento: () NMT () Centro de Saúde Escola do Marco () Outra: _____

FACE	1ª / /		2ª / /		3ª / /	
	D	E	D	E	D	E
Nariz						
Queixa Principal						
Ressecamento (S/N)						
Ferida (S/N)						
Perfuração de septo (S/N)						
Olhos	D	E	D	E	D	E
Queixa principal						
Fecha olhos s/ força (mm)						
Fecha olhos c/ força (mm)						
Triquíase (S/N)						
Ectrópio (S/N)						
Entrópio (S/N)						
Opacidade da córnea (S/N)						
Catarata (S/N)						
Dimin. sens. córnea (S/N)						



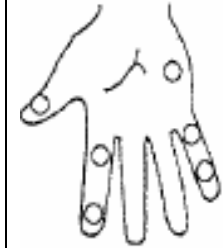








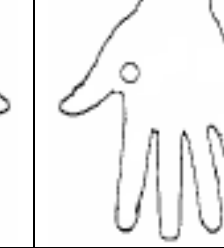
MEMBROS SUPERIORES	1ª / /		2ª / /		3ª / /	
Queixa Principal						
Palpação de nervos	D	E	D	E	D	E
Ulnar						
Mediano						
Radial						

Legenda: N = normal; E = Espessado; D = Dor

Avaliação da força	1ª / /		2ª / /		3ª / /	
	D	E	D	E	D	E
Abdução do dedo mínimo (nervo ulnar) 						
Abdução do polegar (nervo mediano) 						
Extensão de punho (nervo radial) 						

Legenda: 5 = Forte; 4 = Resistência Parcial; 3 = Movimento completo; 2 = Movimento parcial; 1 = Contração; 0 = Paralisado.

Inspeção e avaliação sensitiva (Legenda: Monofilamentos – seguir cores)

1ª / /	2ª / /		3ª / /					
D	E	D	E	D	E			
								
								
	D	E		D	E		D	E
Garra móvel			Garra móvel			Garra móvel		
Garra fixa			Garra fixa			Garra fixa		
Reabsorção			Reabsorção			Reabsorção		
Ferida			Ferida			Ferida		

Inspeção: Marcar com um X o que e onde o paciente apresentar.

MEMBROS INFERIORES	1ª / /	2ª / /	3ª / /
Queixa Principal	/		

Palpação de nervos	D	E	D	E	D	E
Fibular						
Tibial Posterior						

Legenda: N = normal; E = Espessado; D = Dor

Avaliação da força	1 ^a	/	/	2 ^a	/	/	3 ^a	/	/
	D		E	D		E	D		E
Extensão do hálux (nervo fibular)									
Dorsiflexão do pé (nervo fibular)									

Legenda: 5 = Forte; 4 = Resistência Parcial; 3 = Movimento completo; 2=Movimento parcial; 1 = Contração; 0 = Paralisado

Inspeção e avaliação sensitiva (Legenda: Monofilamentos – seguir cores)											
1 ^a				2 ^a				3 ^a			
D		E		D		E		D		E	
D		E		D		E		D		E	
Garra móvel				Garra móvel				Garra móvel			
Garra fixa				Garra fixa				Garra fixa			
Reabsorção				Reabsorção				Reabsorção			
Ferida				Ferida				Ferida			

Inspeção: Marcar com um X o que e onde o paciente apresentar.

CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE (OMS)									
Data da avaliação	Olhos		Mãos		Pés		Maior grau	Assinatura	
	D	E	D	E	D	E			
1 ^a avaliação	/	/							
2 ^a avaliação	/	/							

3ª avaliação	/	/							
--------------	---	---	--	--	--	--	--	--	--

LEGENDA PARA PREENCHIMENTO DO GRAU DE INCAPACIDADES	
Grau	Características
0	Nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à hanseníase.
1	Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos. Diminuição ou perda da sensibilidade nas mãos e /ou pés. (não sente 2g)
2	Olhos: lagofalmo e/ou ectrópio; triquíase; opacidade corneana central. Mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas; garras; reabsorção; mão caída. Pés: lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; pé caído; contratatura do tornozelo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO de Pesquisa: Clínica e Imunológica da Hanseníase

1.2.1 ESCLARECIMENTOS DA PESQUISA

1. O que é a pesquisa?








Trata-se de uma pesquisa envolvendo pacientes acometidos de hanseníase

2. O que será feito com o material biológico coletado ou informações do sujeitos envolvidos na pesquisa?

Os dados serão recolhidos de forma sigilosa e tabulados no programa BIOSSTAT para posterior análise estatística. Será preservada a identidade das pessoas entrevistadas, não havendo portanto, divulgação de nomes. O material biológico (colhido por biópsia de pele e coleta de sangue) serão utilizados para fazer análise da situação imunológica, diagnóstico e controle de tratamento. Os resultados serão agrupados e divulgados no âmbito de publicações científicas, preservando a identidade das pessoas, pois não serão divulgados resultados individuais nem divulgados nomes.

3. Quais são os riscos para o sujeito da pesquisa ?

Os procedimentos de exames de diagnóstico não oferecem riscos.

para o	MONOFILAMENTOS		
	Cor	Gramas	Representação
	Verde	0,05	
	Azul	0,2	
	Lilás	2,0	
	Vermelho (vermelho fechado)	4,0	
	Laranja (vermelho cruzado)	10,0	
	Magenta (vermelho aberto)	300,0	
	Preto	s/ resposta	

4. Quais os benefícios para o sujeito da pesquisa ?

Poderão tirar dúvidas à respeito de sua doença com os autores, serão

beneficiados por um atendimento rigoroso com exames complementares sofisticados que permitirão acompanhar de maneira eficaz a evolução da doença.

O senhor (a) é livre para participar e/ou para retirar-se da pesquisa a qualquer momento, trocar de médico assistente, sem haver qualquer forma de represália, sendo garantida a continuidade do seu tratamento no serviço.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Keila de Nazaré Madureira Batista, fisioterapeuta, registro no CREFITO: 1118.1 – fone 81344675

1.3 ASSINATURA DO PESQUISADOR

RESPONSÁVEL

2 CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa clínica e imunológica da Hanseníase, e me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com informações a mim solicitadas.

2.1.1.1.1 Belém, ___/___/___

Assinatura do sujeito da pesquisa ou do responsável