

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
NEUROLOGIA/NEUROCIÊNCIAS
CURSO DE MESTRADO EM NEUROLOGIA

ROBSON TEIXEIRA VITAL

**NEUROPATIA DA HANSENÍASE: ESTUDO CLÍNICO,
ELETROFISIOLÓGICO E AUTONÔMICO ANTES E
APÓS O TRATAMENTO.**

Niterói
2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ROBSON TEIXEIRA VITAL

**NEUROPATIA DA HANSENÍASE: ESTUDO CLÍNICO,
ELETROFISIOLÓGICO E AUTONÔMICO ANTES E
APÓS O TRATAMENTO.**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado
em Neurologia da Universidade Federal
Fluminense como parte dos requisitos
necessários à obtenção do Grau de Mestre em
Neurologia

Orientadores: Prof. OSVALDO J. M. NASCIMENTO
Prof^a. EUZENIR NUNES SARNO

Niterói
2008

ROBSON TEIXEIRA VITAL

NEUROPATIA DA HANSENÍASE: ESTUDO CLÍNICO,
ELETROFISIOLÓGICO E AUTÔNOMICO ANTES E APÓS O
TRATAMENTO.

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado
em Neurologia/Neurociências da Universidade
Federal Fluminense como parte dos requisitos
necessários à obtenção do Grau de Mestre em
Neurologia

Orientadores: Prof. OSVALDO J. M. NASCIMENTO
Prof^a. EUZENIR NUNES SARNO

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA:

Niterói
2008

AGRADECIMENTOS

iv

Aos meus familiares, pelo amor e pela compreensão dos períodos de ausência.

Aos amigos pela presença.

Aos meus orientadores: **Prof. Osvaldo J. M. Nascimento** e **Prof^a Euzenir Nunes Sarno**, pela dedicação, pela experiência e paciência que contribuíram com meu aperfeiçoamento.

À Dra Márcia Maria Jardim Rodrigues pelo incentivo e companheirismo.

À Dra Ximena Illarramendi pela contribuição importante.

Aos colegas e funcionários do Ambulatório Souza Araújo.

SUMÁRIO

v

	PAG.
Lista de ilustrações	vii
Lista de tabelas	ix
Lista de abreviaturas	x
Resumo	xii
Abstract	xiv

I. Introdução.

1.1 Sistema Nervoso Periférico.	2
1.2 O Sistema Nervoso Autonômico:	3
1.2.1 Organização anatômica geral.	5
1.2.2 O Sistema nervoso simpático (Toraco-lombar).	6
1.2.3 O sistema nervoso parasimpático (Crânio-sacral).	8
1.2.4 Fisiologia do Sistema nervoso autonômico.	9
1.2.5 Disfunção autonômica nas Doenças do Nervo Periférico.	10
1.2.6 Testes da função autonômica periférica:	14
1.2.6.1 Resposta Simpática Cutânea ou Resposta Simpático-reflexa.	14
1.2.6.2 Reflexo vasomotor.	17
1.3 Hanseníase:	17
1.3.1 Considerações gerais.	17
1.3.2 Aspectos epidemiológicos.	18
1.3.3 Classificação.	19
1.3.4 Tratamento.	20
1.3.5 Estados reacionais.	21
1.3.6 Neuropatia da hanseníase.	23

II. Objetivos.

2.1 Geral.	27
2.2 Específicos.	27

III. Pacientes e Métodos.

3.1 Informações gerais.	28
3.2 Avaliação Clínica.	29
3.3 Eletroneuromiografia.	31
3.4 Reflexo Vasomotor.	36
3.5 Resposta Simpática Cutânea.	39

IV. Resultados.

4.1 Dados gerais.	40
4.2 Exame Neurológico:	41
4.2.1 Eritrocianose.	45
4.2.2 Espessamento de nervo.	45
4.2.3 Dor neural.	47
4.2.4 Sensibilidade.	47
4.2.5 Força muscular.	49
4.3 Episódios Reacionais.	51
4.4 Reflexo Vasomotor.	53
4.5 Resposta Simpática Cutânea.	55
4.6 Eletroneuromiografia.	56
4.7 Associação entre exames: clínico, RVM, SSR e ENMG.	69

V. Discussão.

5.1- Considerações Gerais.	79
5.2 Exame Neurológico.	80
5.3 Resposta simpática cutânea.	88
5.4 Eletroneuromiografia.	89

VI Conclusões. 92**VII. Referências bibliográficas.** 94**VII. Anexos.** 105

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	PAG.
Quadro 1: Classificação das fibras nervosas.	4
Fig. 1: Organização anatômica do sistema nervoso autonômico simpático.	7
Fig. 2: Série de casos novos e coeficiente de detecção. Brasil, 1990-2006.	19
Quadro 2: Valores sensitivos usados como referência.	35
Quadro 3: Valores motores utilizados como referência.	35
Fig.3: Fluxometro de Laser Doppler.	36
Fig.4: Efeito Doppler.	37
Fig.5: Reflexo Vasomotor normal no segundo quirodáctilo.	38
Fig. 6: Reflexo Vasomotor alterado no segundo quirodáctilo.	38
Fig. 7: Média do número de itens alterados no exame neurológico.	44
Fig. 8: Porcertagem de pacientes PB e MB com eritrocianose.	45
Fig. 9: Porcentagem dos pacientes PB e MB com espessamento de nervos.	46
Fig. 10: Porcentagem dos pacientes PB e MB com sensibilidade alterada.	48
Fig. 11: Comparação da avaliação clínica geral antes e após PQT.	50
Fig. 12: Reposta simpática cutânea típica.	56

Fig. 13: N° total de nervos com alteração eletroneuromiográfica antes e após PQT.	59	viii
Fig. 14: Número de nervos sensitivos com condução alterada antes e após PQT.	60	
Fig. 15: Número de nervos sensitivos sem condução nervosa antes e após PQT.	60	
Fig. 16: Número de nervos motores com condução nervosa alterada antes e após PQT.	61	
Fig. 17: Avaliação do padrão eletroneuromiográfico antes e após a PQT.	64	
Fig. 18: Evolução dos escores de sensibilidade nos pacientes PB.	71	
Fig. 19: Evolução dos escores de sensibilidade nos pacientes MB.	72	
Fig. 20: Testes autonômicos nos pacientes PB e MB antes da PQT.	73	
Fig. 21: Evolução dos testes autonômicos nos pacientes PB e MB.	73	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição dos pacientes de acordo com a forma clínica.	41
Tabela 2: Número de pacientes com alteração nas modalidades de sensibilidade nos nervos Ulnar e Mediano comparadas antes e após a PQT.	49
Tabela 3: Comparação entre os achados do exame neurológico antes e após a PQT.	50
Tabela 4: Episódios reacionais: dados de 6 pacientes com Reação tipo II.	52
Tabela 5: Exame das mãos no dia do exame em relação às formas clínicas.	53
Tabela 6: Comparação entre a sensibilidade e o reflexo vasomotor (RVM) por dedos examinados.	54
Tabela 7: Relação entre o Grau de incapacidade e Reflexo Vasomotor médio dos 4 dedos (RVMm4) estudados.	55
Tabela 8: Resultado da condução sensitiva nos pacientes PB e MB antes da PQT.	57
Tabela 9: Resultado da condução sensitiva nos pacientes PB e MB após a PQT.	57
Tabela 10: Resultado da condução motora nos pacientes PB e MB antes da PQT.	58
Tabela 11: Resultado da condução motora nos pacientes PB e MB após a PQT.	58
Tabela 12: Resultados da avaliação dos nervos sensitivos.	65
Tabela 13: Resultados da avaliação dos nervos motores.	66
Tabela 14: Número de pacientes classificados em seus padrões ENMG em relação ao número de nervos afetados.	66
Tabela 15: Número de pacientes classificados em seus padrões ENMG em relação aos nervos estudados comparando-se os exames.	68
Tabela 16: Associação entre o exame neurológico e os exames complementares antes e após a PQT.	69
Tabela 17: Percentuais de ENMG alterada em relação ao exame da sensibilidade nos nervos estudados.	76
Tabela 18: Comparação da ENMG com o laser Doppler para os nervos Ulnar e Mediano antes da PQT.	77
Tabela 19: Comparação da ENMG com o laser Doppler para os nervos Ulnar e Mediano após a PQT.	78

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS = Síndrome da imunodeficiência adquirida
BB = *borderline-borderline*
BL = *borderline-lepromatoso*
BT = *borderline-tuberculóide*
CFZ = clofazimina
CIDP = Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica
cm = centímetros
CMAP = potenciais de ação motores compostos
D = distância entre os pontos de estímulos proximal e distal
DDS = dapsona
E1 = eletrodo ativo
E2 = eletrodo referencial
EAV = escala analógica visual
EM = eritema multiforme
ENL = eritema nodoso lepromatoso
ENMG = eletroneuromiografia
FC = forma clínica
FIOCRUZ = Fundação Instituto Oswaldo Cruz
GSR = resposta galvânica cutânea
HIV = vírus da imunodeficiência humana
HMSN = Neuropatia sensitivo-motora hereditária
HSAN = Neuropatia sensitiva autonômica hereditária
I = indeterminada
LD = latência distal
LL = lepromatoso-lepromatoso
LP = latência proximal
M. leprae = Mycobacterium leprae
m/s = metros por segundo
mA = miliampères
MB = multibacilares
MD = mediano direito
ME = mediano esquerdo
mm = milímetros
mmHg = milímetros de mercúrio
MMII = membros inferiores
MMSS = membros superiores
MRC = Medical Research Council
ms = milisegundos
mV = milivolts
NS = neuropatia silenciosa
OMS = Organização Mundial de Saúde
p = *p* valor
PB = paucibacilares
PD = peroneal direito
PDN = prednisona
PE = peroneal esquerdo
PQT = poliquimioterapia

PU = unidade de Perfunção
QSART = teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor
QST= teste quantitativo da sensibilidade
RD = radial direito
RE = radial esquerdo
RFM = rifampicina
RR = reação reversa
RVM = reflexo vasomotor
RVMm4 = Reflexo Vasomotor analisado pela média dos 4 dedos estudados.
SAP = potenciais de ação sensitivos
SD = sural direito
SE = sural esquerdo
SNA = sistema nervoso autonômico
SNC = sistema nervoso central
SNP = sistema nervoso parasimpático
SNS = sistema nervoso simpático
SSR = resposta simpática cutânea
T1 = primeiro segmento da medula torácica
T10 = décimo segmento da medula torácica
T2 = segundo segmento da medula torácica
T8 = oitavo segmento da medula torácica
TLD = talidomida
TST = teste de sensibilidade ao toque
TT = tuberculóide-tuberculóide
UD = ulnar direito
UE = ulnar esquerdo
VCN = velocidade de condução nervosa
VMT = teste muscular voluntário
 μm = micrômetro
 μV = microvolts

RESUMO

A hanseníase mantém-se como um problema de saúde pública, pois o dano neural é freqüentemente permanente e na maioria das vezes não pode ser prevenido. A avaliação da neuropatia da hanseníase deve ser feita através de exames seqüenciais que incluam: exame neurológico, avaliação eletrofisiológica e estudo da função autonômica. Estudos da condução nervosa têm fornecido confiáveis informações sobre o prejuízo da condução das fibras mielínicas na hanseníase. Sabe-se que as fibras finas amielínicas ou pouco mielinizadas são particularmente vulneráveis ao dano do infiltrado inflamatório induzido pelo *M. leprae*. A neuropatia da hanseníase é complexa, com a superposição de eventos agudos e crônicos, portanto, é necessário se determinar a confiabilidade das diferentes técnicas que medem as várias funções das fibras nervosas com objetivo de se avaliar o aparecimento precoce da neuropatia.

Um estudo clínico prospectivo foi realizado em 24 pacientes selecionados seqüencialmente do Ambulatório Souza Araújo, FIOCRUZ. Os pacientes foram: 11 pacientes paucibacilares (PB) e 13 pacientes multibacilares (MB). Eles foram avaliados antes e um ano após o término da poliquimioterapia (PQT). Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação Oswaldo Cruz. A avaliação neurológica dos nervos periféricos foi realizada em todos os pacientes. As fibras mielinizadas de maior diâmetro foram avaliadas pela condução nervosa através da eletroneuromiografia, enquanto a função autonômica foi avaliada pelo laser Doppler fluxometro (LDF) e pela resposta simpática cutânea (SSR). Foi usado o LDF para avaliação do reflexo vasomotor e a SSR para a avaliação do reflexo sudomotor.

Antes da PQT: dezenove pacientes (79%) tinham alteração no exame neurológico. Espessamento de nervo foi observado em 33% dos pacientes, mais freqüentemente do nervo ulnar (88%). Alteração de sensibilidade estava presente em 13 (54%) pacientes e déficit motor em apenas dois (8%) pacientes. Dezenove pacientes (79%) mostraram estudo alterado da condução nervosa. Oito pacientes (33%) tinham o RVM alterado. A SSR estava ausente em nove (38%) pacientes. Apenas pacientes MB desenvolveram reação evidente durante este estudo. Um ano após o término da PQT, sete (70%)

pacientes PB tinham exame neurológico normal, cinco destes tinham alteração no exame neurológico na primeira avaliação. Todos os pacientes MB tinham exame neurológico alterado um ano após a PQT. A maioria dos pacientes recuperou a função autonômica, exceto aqueles pacientes que desenvolveram episódios reacionais. As reações parecem ter importante papel na piora clínica dos pacientes MB e também na manutenção de testes autonômicos alterados a despeito do tratamento.

ABSTRACT

Leprosy remains a public health problem because nerve damage is frequently permanent and most of the time cannot be prevented. The evaluation of Leprosy neuropathy should be made by means of sequential neurological examination, nerve conduction studies, and electrophysiological evaluation of peripheral autonomic function. Nerve conduction studies have provided reliable information of conduction impairment of the large myelinated fibers in the peripheral nerves in clinical leprosy. It is known that the small non-myelinated or poorly myelinated fibers are particularly vulnerable to damage from the inflammatory infiltrate induced by *M leprae*. Leprosy neuropathy is complex, with superposition of acute and chronic events, thus, it is necessary to determine the reliability of different techniques that measure the various nerve fibers functions in order to evaluate the early appearance of neuropathy.

A prospective clinical study was performed in 24 sequentially selected patients at the Souza Araújo Out-patient clinic, FIOCRUZ. The patients were: 11 paucibacillary (PB) and 13 multibacillary (MB). They had been evaluated at onset and also one year after the cessation of multidrug therapy (MDT). This study was approved by the ethics committee of the Oswaldo Cruz Foundation. Clinical neurological evaluation of the peripheral nerves was performed in all patients. The large myelinated nerve fibers were evaluated by means of nerve conduction testing, and the autonomic function was evaluated by means of both laser Doppler fluxometry and sympathetic skin response (SSR). We used a laser Doppler fluxometry for measurement of skin vasomotor reflexes and SSR for measurement of sudomotor reflexes.

At onset: nineteen patients (79%) had signs of neurological dysfunction. Nerve enlargement was observed in 33% of the patients, most frequently of the ulnar nerves (88%). Sensory impairment was present in 13 patients (54%) and motor impairment in 2 patients (8%). Nineteen patients (79%) showed abnormal nerve conduction study. Eight patients (33%) had altered VMR. SSR was absent in nine (38%) patients. Only MB patients developed overt reaction during evaluation.

One year after cessation of MDT seven (70%) PB patients had normal neurological examination, 5 of them had neurological alteration at the first evaluation. All of MB patients had abnormal neurological examination one year after cessation of MDT. Most of the patients recovered the autonomic function except those patients who developed overt reaction during evaluation. Leprosy reactions seem to play an important role in the clinical impairment of the

MB patients and also in the maintenance of the abnormal autonomic tests regardless the treatment applied.

Vital, Robson Teixeira

A influência da poliquimioterapia sobre a neuropatia da hanseníase: estudo prospectivo clínico, eletrofisiológico e autonômico.

Niterói, 2008

Xf.(folhas)

Dissertação: Mestrado em Neurologia –Universidade Federal Fluminense, 2008.

- | | |
|----------------------|-------------------------------|
| 1. Hanseníase | 5. Eletroneuromiografia |
| 2. Poliquimioterapia | 6. Reflexo vasomotor |
| 3. Neuropatia | 7. Resposta Simpática cutânea |
| 4. Exame neurológico | |

1. Universidade Federal Fluminense 1. Título

I - Introdução

A hanseníase ainda é um grande problema de saúde pública, já que é considerada uma causa tratável de neuropatia periférica das mais comuns em todo o mundo (Nations e col, 1998). Estudos neurofisiológicos sugerem que o envolvimento das fibras nervosas autonômicas periféricas possa ser o foco da lesão inicial do nervo na hanseníase (Abbot, 1991). Entretanto, a fisiopatologia desta neuropatia ainda é pouco esclarecida, assim como a evolução clínica dos pacientes após o início do tratamento.

A avaliação da evolução da neuropatia na hanseníase necessita ser feita através de exames seqüenciais que incluam: exame neurológico, avaliação eletrofisiológica e estudo da função autonômica. Facilidades estas disponíveis em raras unidades de saúde. A importância da avaliação em diferentes momentos: antes do diagnóstico e após o tratamento pode trazer informações sobre a evolução da alteração neurológica e identificar oportunidades para a intervenção. Além de avaliar o impacto relativo da PQT (poliquimioterapia) na prevenção de incapacidades.

O estudo da neuropatia periférica da hanseníase deve ser feito utilizando-se de técnicas laboratoriais que permitam avaliar fibras finas, além da avaliação eletrofisiológica tradicional, para que se possa comparar a diferença do comprometimento entre os diferentes tipos de fibras nervosas. Estudos sobre a evolução clínica, eletrofisiológica e autonômica da neuropatia da hanseníase ainda são poucos. Estudos que empregam técnicas para a avaliação da função autonômica na evolução da neuropatia da hanseníase são ainda mais raros.

1.1 Sistema Nervoso Periférico:

O nervo periférico contém três populações de fibras: motoras, sensitivas e autonômicas, que podem ser afetadas separada ou conjuntamente nas neuropatias periféricas. As funções: motora e sensitiva têm sido satisfatoriamente quantificadas usando-se escalas clínicas de avaliação da força, sensibilidade e estudos eletrofisiológicos tradicionais. Entretanto, enquanto os estudos das fibras autonômicas continuam em rápidos passos nos laboratórios de pesquisa, a aplicação clínica dos testes da função autonômica tem progredido mais lentamente (Low, 2005).

Dois esquemas de classificação foram desenvolvidos para se categorizar a relação entre a velocidade de condução nervosa e o diâmetro da fibra. Erlanger e Gasser em 1937, desenvolveram o primeiro sistema. Este considera fibras sensitivas e motoras e usa uma combinação de letras maiúsculas e letras gregas, conforme quadro 1. As letras gregas (α , β , γ , σ) referem-se aos vários picos sub-componentes do potencial de ação nervoso composto, correspondendo ao aumento do tempo de chegada (diminuição da velocidade de condução). Em outras palavras, as fibras de condução mais rápidas (fibras α) chegam aos locais de captação primeiro, enquanto as fibras de condução mais lentas são captadas mais tarde. Três picos são gravados dos potenciais de ação nervosos compostos, correspondendo aos sub-componentes $A\alpha$, $A\sigma$ e C. Um segundo maior pico designado de “potencial B” acredita-se consistir de fibras de condução mais lenta que as do “potencial A” e são encontradas apenas em fibras autonômicas pré-ganglionares, que são nervos de pequeno diâmetro. Finalmente, há outra classe de fibras de condução lenta conhecida por compreender um terceiro maior pico do potencial de ação nervoso composto e se refere ao “potencial C”, gerado de fibras nervosas amielínicas ou pouco mielinizadas. Os estudos rotineiros da condução nervosa sensitiva podem detectar apenas o principal componente dos potenciais de ação sensitivos (SAP), derivados das fibras com mais de 7 μm de diâmetro. A segunda classificação, por Lloyd e Hunt 1943, usa numerais romanos de I-IV e considera apenas fibras sensitivas.

As fibras motoras, sensitivas e autonômicas podem ser afetadas separadamente ou ao mesmo tempo nas neuropatias periféricas. Estudos

neurofisiológicos de fibras de maior diâmetro e de fibras finas têm^{xix} mostrado importantes informações na fisiopatologia das neuropatias (Dyck e col., 1981). Observações em humanos das anormalidades sensitivas associadas a distúrbios que causam perdas seletivas de grupos de fibras específicas, suportam a visão de que as sensibilidades tipo: tato-pressão, discriminação de dois pontos, posição segmentar e vibração são mediadas, predominantemente, por fibras do grupo A α . Enquanto sensações de dor, calor e frio são mediadas por fibras A σ e do grupo C (quadro 1).

De Jong, em seu clássico livro de semiologia neurológica, descreve dois tipos de dor. A primeira, ou “dor rápida”, é uma pontada inicial discreta (sharpness) que tem como característica ser em pontada e clara. A “segunda dor” é mais lenta e mais difusa, ela é dolorida e em queimação no tipo e menos acurada na localização. As fibras amielínicas C provavelmente são responsáveis pela segunda dor (lenta). As fibras finamente mielinizadas A σ conduzem perto de 15m/s e provavelmente, conduzem a percepção da “dor rápida”.

1.2 O Sistema Nervoso Autônomo:

O termo sistema nervoso autônomo (SNA) foi introduzido pelo fisiologista John Newton Langley em 1898 da Universidade de Cambridge, Inglaterra. Em 1921, Löwi descreveu a substância “Vagusstoff” liberada pela estimulação do nervo vago, que mais tarde foi denominada de acetilcolina. Em 1931, Walter B. Cannon descreveu a produção de “simpatina” em resposta à estimulação do tronco simpático, descrita posteriormente como noradrenalina (Cannon e Bacq, 1931). Iniciou-se assim a distinção entre transmissão adrenérgica e colinérgica do SNA, denominado posteriormente, sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP).

Quadro 1: Classificação das fibras nervosas:

Fibras sensitivas e motoras	Diâmetro (μm)	Velocidade (m/s)	Função	Métodos complementares
A- α	10-20	0-120	Motora: motoneurônio α Sensitiva: neurônios aferentes do fuso muscular	Eletroneuromiografia:
A- α	10-20	50-120	Sensitiva: órgãos tendíneos de Golgi, tato e pressão.	Eletroneuromiografia:
A- β	4-12	25-70	Motora: motoneurônio para fibras musculares intra e extra-fusais. Sensitiva: tato, pressão, vibração	Eletroneuromiografia.
A- γ	2-8	10-50	Motora: motoneurônio γ para fibras musculares intrafusais.	Eletroneuromiografia. Potenciais com agulha justaposta ao nervo
A- σ	1-5	3-30	Sensitivas: tato fino, dor, e temperatura.	
B	1-3	3-15	Motora: fibras autonômicas pré-ganglionares.	SSR
C	< 1	< 2	Motora: fibras autonômicas pós-ganglionares. Sensitiva: dor e temperatura	SSR: fibras nervosas amielínicas simpáticas pós-ganglionares. Teste da função colinérgica. RVM: teste da função adrenérgica.

O quadro 1 representa o sistema de classificação de Erlanger e Gasser. O diâmetro das fibras nervosas em μm (micrômetros) e a velocidade de condução em m/s (metros/segundo). Adaptado de Dumitru e col., 2002. SSR = resposta simpática cutânea. RVM = reflexo vasomotor.

O SNA é uma parte integrante do sistema nervoso central e periférico, dividido funcionalmente em somático - da vida de relação - (aférente e eferente) ou sistema nervoso visceral – da vida vegetativa- (aférente e eferente). O componente eferente deste último é chamado e sistema nervoso autônomo, dividido em: simpático e parasimpático (Machado, 1993). Disfunções autonômicas podem acompanhar um grande número de doenças neurológicas, afetando tanto o Sistema Nervoso Central (Síndrome de Shy-Drager, Doença de Parkinson e Esclerose Múltipla) ou o Sistema Nervoso Periférico (neuropatias periféricas) (Dudley, 1993).

1.2.1 Organização anatômica geral:

Embora historicamente o SNA seja considerado apenas eferente, ele abrange fibras aferentes com os corpos celulares no gânglio da raiz dorsal e gânglios somáticos sensitivos de certos nervos cranianos. Apesar do fato de várias fibras sensitivas serem capazes de evocar respostas autonômicas, fibras sensitivas autonômicas são aquelas que levam informação das vísceras para os centros do SNA (Pick, 1970). Axônios dessas fibras podem trafegar nos nervos periféricos ou em nervos autonômicos especializados com fibras eferentes ou motoras do SNA. Centros mais altos do Sistema Nervoso Central (SNC) no córtex cerebral e especialmente, no sistema límbico e hipotálamo, têm importante conexão com o SNA e participam na regulação integrada da função visceral e homeostase (Loewy, 1990).

O corpo do primeiro neurônio está localizado no cérebro (núcleos do tronco cerebral) ou na medula espinhal, o do segundo em um gânglio fora do cérebro ou da medula espinhal. Anatômica e funcionalmente, entretanto, o sistema nervoso autônomo é

muito mais complexo. Os axônios dessas células, chamados de fibras pré-ganglionares, deixam estes sítios com certos nervos cranianos e raízes ventrais dos nervos espinhais e fazem sinapse nos gânglios autonômicos periféricos. Os axônios das células ganglionares são chamados fibras pós-ganglionares e são distribuídas para: músculo cardíaco, músculo liso e certas células glandulares. As localizações, arranjos, conexões e padrões de distribuição das fibras autonômicas pré e pós-ganglionares são agrupados sob a base de uma classificação anatômica ou subdivisões das vias em: SNS, SNP e entérico. (Gardner e col., 2005).

1.2.2 O Sistema nervoso simpático (Toraco-lombar):

Os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares que compõem o SNA simpático são encontrados na coluna lateral da medula espinhal (substância cinzenta intermédio-lateral) dos segmentos T1 a L2. As fibras pré-ganglionares caminham nas raízes ventrais dos nervos espinhais. Após, caminham nos nervos espinhais para alcançarem o gânglio simpático periférico, onde elas fazem sinapse com as células ganglionares. A maioria das fibras pré-ganglionares emerge do nervo espinhal (no ramo ventral do nervo espinhal) e alcança os gânglios do tronco simpático adjacente (gânglios paravertebrais) através do ramo comunicante branco. Estas fibras são pouco mielinizadas e deixam a medula espinhal ao nível segmentar nos quais os corpos celulares estão localizados; elas podem inervar o gânglio simpático no mesmo nível ou o gânglio acima ou abaixo (através de ramos interganglionares). Em particular, as fibras pré-ganglionares que inervam os gânglios cervicais e os lombares mais baixos, podem apenas alcançar estes gânglios via este mecanismo. Cada axônio pré-ganglionar fará sinapse, tipicamente, com muitos neurônios pós-ganglionares. Este detalhe anatômico permite ao SNS produzir uma descarga difusa (Shields, 1993).

Os troncos simpáticos são filamentos nervosos longos, um de cada lado da coluna vertebral, estendo-se da base do crânio até cóccix, onde terminam se unindo com o do lado oposto (Gardner e col., 2005) Existem normalmente três gânglios cervicais: gânglio cervical superior, médio e cervico-torácico ou estrelado. Tipicamente são 11 gânglios torácicos, 4 lombares e 4 ou 5 sacrais (Williams e Warwick, 1980).

Os axônios dos neurônios pós-ganglionares deixam o gânglio paravertebral através de fibras amielínicas - ramo comunicante cinzento. Algumas fibras pré-ganglionares passam sem fazer sinapse através dos gânglios simpáticos paravertebrais e ajudam a formar os nervos esplâncnicos que fazem sinapse nos neurônios dos gânglios prevertebrais incluindo: gânglio celíaco e mesentérico superior e inferior. A figura 1 mostra a organização anatômica das vias de projeção dos axônios pré-ganglionares e pós-ganglionares do sistema nervoso autonômico simpático.

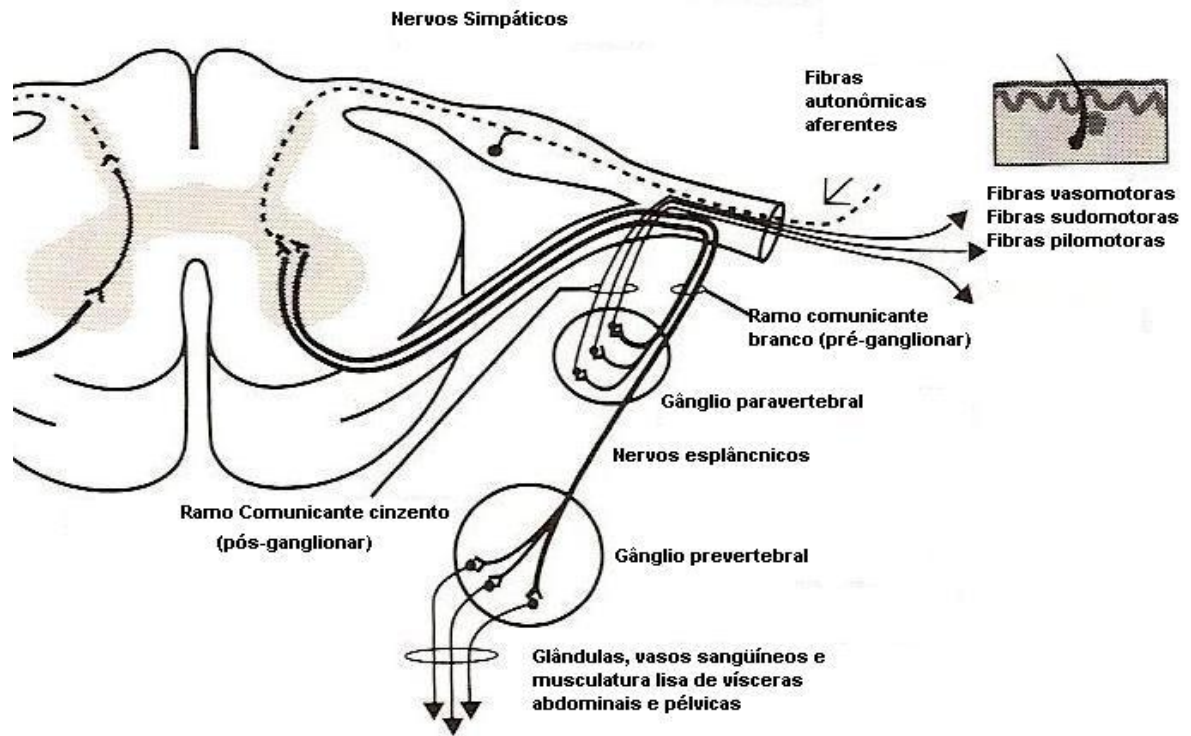


Figura 1: Organização anatômica das vias de projeção dos axônios pré-ganglionares e pós-ganglionares do sistema nervoso autonômico simpático (Adaptada de Pick, 1970).

Das fibras pós-ganglionares originadas nos troncos ganglionares, algumas vão diretamente para vísceras e vasos sanguíneos, outras retornam ao nervo espinhal, ao ramo ventral e ao dorsal através dos ramos comunicantes. As fibras destes ramos eventualmente suprem glândulas sudoríparas, fibras para músculos lisos de folículos pilosos e fibras para músculos lisos de vasos sanguíneos dos membros e parede do tronco. Entretanto, algumas fibras pós-ganglionares para dorso e porção proximal dos membros alcançam essas partes acompanhando vasos sanguíneos.

A distribuição da inervação simpática é organizada de modo segmentar (Johnson e Spalding, 1974). Os segmentos torácicos superiores, primariamente T1 e T2, via fibras pós-ganglionares do gânglio cervical superior, suprem a face e o pescoço. Fibras pré-ganglionares de segmentos torácicos superiores também fazem sinapse no gânglio cervical médio, que por sua vez, dá origem a fibras pós-ganglionares que vão para tireóide,

paratireóide, coração, traquéia e esôfago. Os membros superiores são inervados pelos segmentos T2 a T8 (T10), muitos dos quais enviam suas fibras pré-ganglionares para fazerem sinapse no gânglio cervicotorácico ou estrelado. Fibras pós-ganglionares do gânglio estrelado trafegam no plexo braquial e suprem os membros superiores. Algumas fibras pré-ganglionares destinadas aos membros superiores fazem sinapse no gânglio cervical médio e gânglio paravertebral torácico superior (Shields, 1993).

A integração supraespinhal da função do SNA é feita por interação complexa de áreas corticais e subcorticais, incluindo os núcleos do tracto solitário, núcleos ambíguos, núcleo motor dorsal do vago, núcleos dorsais da rafe, da formação reticular, locus ceruleus, hipotálamo, sistema límbico e córtex motor e sensitivo primários (Spokes, 1988; Loewy, 1990b). O hipotálamo tem sido, tradicionalmente, apontado como o principal centro superior para integração funcional do SNA (Gardner e col., 2005).

O neurotransmissor de toda terminação pré-ganglionar (simpática ou parasimpática) é a acetilcolina. O neurotransmissor pós-ganglionar do SNS é a noradrenalina, enquanto o neurotransmissor pós-ganglionar do SNP é a acetilcolina. Uma notável exceção refere-se às fibras pós-ganglionares simpáticas sudomotoras, que utilizam a acetilcolina como neurotransmissor. (Shields, 1993).

É aparente que muitos órgãos alvos recebam inervação simpática e parasimpática, mas existem notáveis exceções, incluindo glândulas sudoríparas, músculos piloerectores e pequenos vasos sangüíneos ou arteríolas que recebem apenas inervação simpática.

1.2.3 O sistema nervoso parasimpático (Crânio-sacral):

Os corpos celulares dos neurônios que compõem o SNP se originam em certos núcleos de nervos cranianos e na coluna celular intermédio-lateral da medula espinhal sacral. Diferente do SNS, os gânglios do SNP estão localizados nas proximidades dos órgãos alvos. Portanto, as fibras pré-ganglionares do SNP tendem a ser mais longas e as pós-ganglionares mais curtas (Shields, 1993).

A parte parasimpática craniana está contida nos nervos: oculomotor (III), facial^{XXV} (VII), glossofaríngeo (IX) e vago (X). O componente sacral do SNP origina-se nos neurônios da coluna celular intermédio-lateral dos segundo, terceiro e quarto segmentos sacrais. Estes neurônios dão origem às fibras pré-ganglionares que existem nas raízes ventrais e trafegam nos nervos esplâncnicos pélvicos. Eles também fazem sinapse nos gânglios nas proximidades dos órgãos alvos. As fibras pós-ganglionares inervam o cólon descendente, reto, bexiga e órgãos sexuais (Shields, 1993).

1.2.4 Fisiologia do Sistema nervoso autonômico:

Existem três funções componentes do neurônio simpático: sudomotora, vasomotora e pilomotora. A função pilomotora é principalmente vestigial no humano, então, o interesse será focado nas duas primeiras. Os dois mais importantes alvos autonômicos viscerais na pele humana, vasos sanguíneos e glândulas sudoríparas, são inervados por grupos separados de fibras simpáticas (Hagbarth e col, 1984).

Função sudomotora: A atividade simpática da pele é responsável pela função sudomotora (Hagbarth e col, 1972). Existem dois tipos de glândulas sudoríparas: écrinas e apócrinas. Menos importantes do ponto de vista neurológico, as apócrinas não têm evidência de inervação secretória e continuam a funcionar após simpatectomia. As glândulas écrinas recebem um rico suprimento de vasos sanguíneos e de fibras nervosas simpáticas, mas extraordinariamente, a inervação simpática é colinérgica neste caso. A distribuição das glândulas écrinas é diferente em áreas diferentes, com grande densidade nas palmas das mãos e solas dos pés. A maior função destas glândulas é a regulação da temperatura. A sudorese é normalmente estimulada por estímulos térmicos, emocionais e gustatórios. O centro regulador térmico está situado no hipotálamo e é ativado por alterações na temperatura da perfusão sanguínea. Há considerável controvérsia na literatura sobre a importância dos termorreceptores cutâneos no controle da sudorese (Low, 1984).

Função Vasomotora: Em repouso, o fluxo sanguíneo cutâneo é provavelmente da ordem de 1 a 3 ml/100g/min. Quando há uma redução na temperatura corporal, reflexos termorreguladores são ativados e pode ocorrer uma intensa vasoconstrição na pele para se proteger a temperatura interna (Kellogg e col., 1995). Esta vasoconstrição é mediada via nervos simpáticos noradrenérgicos. Quando há aumento da temperatura interna, ocorre uma retração da atividade simpática vasoconstrictora para a pele e conseqüente aumento do fluxo sanguíneo.

Com o aumento da temperatura, há um aumento importante do fluxo sanguíneo cutâneo que ocorre mais ou menos no mesmo tempo que ao início da sudorese. A eliminação temporária da atividade simpática para a pele (bloqueio nervoso) ou simpatectomia cirúrgica eliminam a sudorese e a resposta vasodilatadora que ocorrem com o aumento da temperatura.

Em geral, a resposta de sudorese é comandada por nervos simpáticos colinérgicos e pode ser bloqueada pela administração de atropina. Em contraste, a vasodilatação que ocorre na pele pode ser interrompida modestamente pela atropina, mas não pode ser eliminada completamente. Esta observação tem levado à conclusão de que a liberação de acetilcolina de nervos simpáticos colinérgicos (sudomotores) não é responsável pela vasodilatação cutânea que ocorre com o aquecimento do corpo. Ela também sugere que há uma população separada de fibras nervosas vasodilatadoras que são independentes das fibras simpáticas colinérgicas, ou talvez que alguns nervos simpáticos colinérgicos liberem um cotransmissor vasodilatador. (Roddie, 1983)

Por muitos anos, a bradicinina foi postulada como sendo a substância de maior papel na resposta vasodilatadora cutânea ao aquecimento do corpo, mas evidências recentes usando bloqueadores da bradicinina demonstraram que esta substância não é obrigatória para a resposta.

A resposta à inspiração profunda é um reflexo vasomotor disparado por uma respiração rápida e profunda que resulta na vasoconstrição arteriolar e numa concomitante queda transitória do fluxo sanguíneo da pele. Esta resposta, identificada pela primeira vez por Bolton e col. em 1936, é mais proeminente nos dedos das mãos e pés e tem sido usada como medida da função neurovascular simpática em uma variedade de condições.

1.2.5 Disfunção autonômica nas Doenças do Nervo Periférico (Neuropatias autonômicas periféricas):

Low, em 1984, reportou que as fibras nervosas autonômicas são afetadas na maioria das neuropatias periféricas simétricas. Este envolvimento é discreto ou subclínico em muitos casos, entretanto, em um grupo de neuropatias periféricas, as fibras autonômicas pouco mielinizadas ou amielínicas são seletivamente ou principalmente atingidas. Nas neuropatias periféricas há um padrão típico de envolvimento autonômico com uma distribuição comprimento-dependente da alteração simpática. Entretanto, algumas neuropatias têm um comprometimento precoce da função cardiovascular (por exemplo: diabetes e neuropatia da doença de Chagas), e a distribuição do déficit sudomotor pode ser multifocal (por exemplo:

na hanseníase). O comprometimento dos nervos autonômicos resulta em um conjunto de sinais e sintomas que incluem: diminuição da função autonômica cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, termoregulatória, sudomotora e pupilomotora (Freeman 2005). As neuropatias periféricas associadas com disfunção autonômica incluem: Disautonomia Aguda, Neuropatias Hereditárias, Neuropatias inflamatórias, Distúrbios metabólicos, Neoplasias, Doenças do tecido conjuntivo, Neuropatias induzidas por drogas e Infecções. Nestas neuropatias, a disfunção autonômica é uma manifestação exuberante.

Disautonomia Aguda:

Young e col (1969,1975) foram os primeiros a descrever a entidade clínica de falência autonômica subaguda afetando o sistema nervoso simpático e parasimpático com preservação das fibras nervosas periféricas somáticas (pandisautonomia). Casos de disautonomia colinérgica pura têm sido descritos e nestes casos não há relato consistente de hipotensão postural (Hopkins e col., 1974; Kirby e col., 1985).

Neuropatias Hereditárias:

Incluem-se principalmente a Polineuropatia Amiloidótica Familiar, Neuropatias autonômicas e sensitivas hereditárias (HSAN), Neuropatias sensitivo-motoras hereditárias (HMSN), Doença de Fabry, e a Ataxia de Friedreich. Dos diferentes tipos da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, a do tipo 1 (Portuguesa) é a mais freqüentemente complicada por disfunção autonômica. Sintomas de hipotensão postural são comuns, assim como impotência, distúrbios esfinterianos e gastrointestinais (McLeod, 1993).

Neuropatias inflamatórias:

Alterações da função autonômica são bem conhecidas na Síndrome de Guillain-Barré (Tuck e McLeod, 1982). Anormalidades significativas têm sido encontradas apenas nos testes termoregulatórios da sudorese na poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP).

Alterações metabólicas:

Diabetes: O diabetes mellitus é a causa mais comum de neuropatia autonômica nos países mais desenvolvidos. A neuropatia autonômica, tipicamente se apresenta tarde no curso do diabetes e está, geralmente, associada com outros sinais de neuropatia sensitivo-motora (Freeman, 2004). As manifestações clínicas incluem hipotensão postural, impotência,

alterações esfinterianas e pupilares, diarreia, falência do controle da frequência cardíaca e distúrbios da motilidade esofageana e gastrointestinal (Ewing e Clarke, 1987). Resposta à manobra de Valsalva alterada, reflexo vasomotor alterado e alterações sudomotoras são freqüentemente encontradas. A hipotensão ortostática ocorre em grande parte como conseqüência da denervação vasomotora, causando reduzida vasoconstricção do leito vascular esplâncnico e outros leitos periféricos. (Low e col., 1975) . Alguns autores sugerem que a contração rítmica exibida pela resistência vascular em pequenas artérias e arteríolas – chamada “vasomotion” está diminuída nos pacientes diabéticos comparados com os controles saudáveis, devido à disfunção simpática (Bernadi e col, 1997). A função autonômica ou das fibras finas tem sido sugerida ser o componente mais reversível da neuropatia diabética tratada (Hreidarsson e col., 1981; Greene e col., 1981).

Amiloidose: a disfunção autonômica é comum na amiloidose primária. A alteração autonômica pode preceder a manifestação sensitiva e motora da neuropatia periférica e pode tornar-se incapacitante. Hipotensão postural, impotência e anormalidades da sudorese são as manifestações proeminentes. Os distúrbios da função autonômica são explicados pela perda de fibras amielínicas e pouco mielinizadas nos nervos periféricos e autonômicos e pela redução do número de células na coluna intermédialateral (Low e col., 1981). Observa-se uma deposição difusa do amilóide nos nervos autonômicos e gânglios (Hersch e McLeod, 1987).

Alcoolismo e déficits nutricionais:

Manifestações clínicas de disfunção autonômica são incomuns na neuropatia alcoólica não complicada (Low e col., 1975), embora hipotensão postural possa estar presente nos pacientes que são gravemente afetados e naqueles com encefalopatia de Wernick (Novack e Victor, 1974). Prejuízo da função autonômica pode ser demonstrado antes de haver evidência de hipotensão postural na neuropatia alcoólica (Duncan e col., 1980).

Neoplasias:

A perda da sudorese distal está presente nas neuropatias paraneoplásicas. Hipotensão postural e respostas alteradas à manobra de Valsalva têm sido reportadas nos pacientes com linfoma e outras neoplasias (Washs, 1971).

Doenças do tecido conjuntivo:

A redução da sudorese nas extremidades é comum na artrite reumatóide e provavelmente relacionada, na maioria dos casos, à lesão das fibras eferentes simpáticas pós-

ganglionares do nervo periférico (Bennett e Scott, 1965). Na síndrome de Sjögren a ^{xxix} neuropatia autonômica se manifesta pela anidrose, anormalidades pupilares e da função parasimpática cardíaca.

Neuropatias por Drogas:

Dapsona: a dapsona é conhecida por causar dano no nervo periférico de alguns pacientes tratados para dermatite herpetiforme, acne cística e outras lesões de pele (Epstein, 1976). O uso mais importante da dapsona em todo o mundo é na terapia da hanseníase e há apenas um artigo aceitável reportando a ocorrência de neuropatia pela dapsona no contexto da hanseníase (Prayag, 1979). Sirsat e col., em 1986, discutiram a dificuldade de ser mostrar uma relação causal de neuropatia induzida pela dapsona em pacientes com neuropatia pela hanseníase. Porém, mostraram o padrão predominantemente motor da neuropatia relacionada a esta droga e a relação com doses maiores da utilizadas para o tratamento da hanseníase (acima de 200mg/dia).

Talidomida: neuropatia periférica sensitiva é uma complicação conhecida da terapia com talidomida. Parestesia (dormência e formigamento), hiperestesia para dor e temperatura nas mãos e nos pés especialmente, assim como distúrbios da função autonômica, têm sido reportados por serem os pontos clínicos principais da neuropatia induzida pela talidomida (National Institute of Health, 1997). Schroder e col. em 1977, avaliaram a biópsia de nervo sural de quatro pacientes e mostraram neuropatia predominantemente sensitiva após altas doses de talidomida e verificaram aumento do número de axônios pouco mielinizados por área de endoneuro em todos os pacientes, sendo esse achados independentes da idade, já que na avaliação de pacientes idosos controles não verificaram esse aumento numérico. Este aumento na densidade endoneural de axônios amielínicos, especialmente de fibras finas parece estar relacionado à regeneração que se segue à degeneração dos axônios amielínicos. O “sprouting” axonal independente da degeneração de fibras grossas e fibras amielínicas parece ser consistente com algumas características clínicas da neuropatia da talidomida como parestesia e hiperestesia para dor e temperatura, além de distúrbios autonômicos. Tosi e col. em 2005, mostraram que a neurotoxicidade foi o mais problemático e freqüente efeito tóxico observado após tratamento com talidomida por longo

período (> 1 ano) em pacientes com mieloma múltiplo, com a incidência^{xxx} entorno de 75%. O estudo eletrofisiológico destes pacientes revelou neuropatia periférica principalmente sensitiva, simétrica, com mínimo envolvimento motor. A dose utilizada foi de 200-400mg/d. No estudo de Sylvia Feyler e col. (2007), em 100 pacientes com mieloma múltiplo em uso de talidomida em diferentes doses foi verificada que a neuropatia periférica foi o principal, mais freqüente e importante evento adverso e levou a descontinuação da terapia em quase 1/3 dos casos. Concluíram também que a manutenção de doses de 200mg ou mais de talidomida foram pouco alcançadas e estavam associadas com a maior incidência de neuropatia periférica.

Neuropatias por Doenças Infecciosas:

Algumas doenças infecciosas apresentam disfunção autonômica entre as quais a hanseníase, considerada uma causa tratável de neuropatia periférica das mais comuns em todo o mundo (Nations e col., 1998)

HIV: a função autonômica tem sido estudada nos pacientes com diferentes estágios de infecção pelo HIV. Alterações autonômicas podem estar presentes nos estágios iniciais, mas elas ocorrem mais frequentemente e com maior severidade nos pacientes com AIDS (Freeman e col., 1990).

Doença de Chagas: as alterações autonômicas ocorrem na fase crônica da doença e são caracterizadas por severa disfunção gastrointestinal e cardiovascular.

1.2.6 Testes da função autonômica periférica:

1.2.6.1 Resposta Simpática Cutânea ou Resposta Simpático-reflexa (SSR):

Um método simples para avaliação da função sudomotora tem sido feito por décadas em laboratórios de fisiologia - é a resposta galvânica cutânea (GSR), descoberta em 1888 como uma alteração na resistência elétrica da pele desencadeada por estímulo de dor, emoção, ou mais proeminentemente, após uma respiração profunda (Bhagwant e col., 1984). A SSR é um fenômeno

semelhante caracterizado por uma alteração transitória na voltagem da superfície da pele em resposta a uma variedade de estímulos. Os estímulos utilizados têm sido: estímulos frios, inspiração profunda, estímulo sonoro ou álgico ou impulsos elétricos aplicados nos nervos periféricos. Estes testes (GSR e SSR) são fenômenos mediados pela mesma via aferente e eferente (Shahani e col. 1984), a diferença está apenas na forma de avaliação, isto é, a resistência cutânea na GSR e a diferença de potencial na SSR.

A SSR pode ser definida como uma alteração momentânea no potencial elétrico da pele na palma da mão ou na sola do pé, reflexamente evocada por uma variedade de estímulos gerados internamente ou aplicados externamente (Fagius and Wallin 1980). Essa alteração momentânea reflete a função sudomotora colinérgica simpática, ou seja, alterações de voltagem devido à ativação sincronizada de glândulas écrinas sudoríparas palmares e plantares sob o controle do sistema nervoso simpático (Wang 1957; Knezevic e Bajada 1985). Portanto, uma resposta é obtida indiretamente por uma grande variedade de estímulos que perturbam o sistema nervoso simpático e provocam o potencial, ou seja, os estímulos não evocam diretamente o potencial como em um reflexo monossináptico. A SSR é um reflexo somato-simpático multisináptico intersegmentar dado que estimulações cutâneas localizadas ou outros estímulos internos podem provocar uma resposta intersegmentar difusa via nervos simpáticos (Sato, 1973).

Considerando-se que a presença da resposta é dependente de uma variedade de influências suprasegmentares facilitadoras e inibitórias (Wang 1958), quando a SSR é obtida, sua latência é a soma do tempo de condução aferente, o tempo do processo central e o tempo de condução na via final comum eferente simpática. Experimentos animais têm demonstrado que os prováveis centros geradores da SSR são o hipotálamo posterior ou a formação reticular mesencefálica (Wang 1957). O componente eferente inclui a coluna lateral da medula, as fibras pré e pós ganglionares e a junção neuro-glandular. Pelo fato das fibras pré-ganglionares serem curtas e mielinizadas, a maioria da latência simpática eferente é devida à condução através das fibras amielínicas pós-ganglionares sudomotoras e pela junção neuro-glandular (Uncini e col, 1988).

Embora pouco se conheça sobre os componentes aferentes da SSR,^{xxxii} existem resultados indicando que o tempo de condução aferente é curto e provavelmente, envolva fibras mielinizadas de grande calibre. Evidências para isto, são baseadas nos achados de que as latências das SSRs obtidas (gravadas) num mesmo local, permanecem significativamente constantes, independente do local de estimulação (mediano, tibial, supraorbitário) ou da modalidade do estímulo (elétrico, auditivo). Por outro lado, a latência da SSR varia significativamente com as gravações em diferentes locais, por exemplo, se nas mãos ou pés (Uncini e col, 1988). Adicionalmente, o bloqueio da condução de fibras grossas induzido por isquemia do braço (Fox e Kenmore 1967; Yamada e col. 1981) aboli a SSR por estimulação do nervo mediano neste mesmo braço, mas não afeta a SSR na mão do membro isquemiado após estimulação do nervo tibial. Outros achados clínicos que corroboram estes resultados foram que em quatro pacientes, um com ganglionite subaguda e três outros com neuropatia desmielinizante, o potencial de ação sensitivo (SAP) e a SSR não foram obtidos após estimulação elétrica máxima em nenhum local, mas a SSR foi facilmente obtida pela respiração profunda.

Tem-se descrito que a média da latência da SSR nos pacientes com hanseníase foi comparativamente prolongada em relação aos controles. Além da amplitude média da SSR nesses pacientes ter sido menor comparativamente com os controles, apesar deste dado sobre amplitude não ser estatisticamente significativo (Ulvi e col. 2003). Como descrito anteriormente, o teste da resposta simpático reflexa é indicado para se avaliar a integridade da função simpática colinérgica periférica (sudomotora). Este teste é indicado nas síndromes de falência autonômica progressiva, doenças que afetam a termoregulação, neuropatias periféricas onde suspeita-se de envolvimento de fibras autonômicas ou fibras finas e neuropatias de fibras finas.

1.2.6.2 Reflexo vasomotor:

É uma técnica não invasiva de se acessar o fluxo sanguíneo da pele. Low e col. em 1983, propuseram um novo método para detecção de anormalidades autonômicas neuropáticas através da medida da queda

transitória do fluxo sanguíneo nas pontas dos dedos após uma inspiração profunda, após o levantar-se, após a manobra de Valsalva e após estímulo frio contralateral. Registra-se assim uma resposta vasoconstrictora a manobras autonômicas. Eles mostraram que estes reflexos são perdidos em pacientes que tiveram avulsão de raízes nervosas espinhais correspondentes. O método é também usado para avaliar disfunção autonômica em pacientes com diabetes e hanseníase.

1.3 Hanseníase:

1.3.1 Considerações gerais:

A hanseníase conhecida mundialmente pela designação de *lepra* é uma das mais antigas doenças que acometem o homem. Sinais sugestivos de sua existência foram encontrados em esqueletos do século II a.C., recentemente descobertos no Egito. As referências mais antigas datam de 600 a.C. e procedem da Índia, que juntamente com a África pode ser o berço da doença.

O Brasil foi pioneiro na substituição do termo *lepra* por hanseníase, numa tentativa de livrar-se do estigma historicamente inerente a seu nome e fortemente ligado ao preconceito social. Entretanto, na prática, os efeitos dessa mudança foram extremamente tímidos, talvez porque esta denominação não se fez acompanhada de um esforço educativo, no sentido de se mudar na coletividade, as atitudes e a discriminação com relação à doença e as pessoas por ela atingida. (Morhan, 2003).

O *M. leprae*, mais antigo microorganismo da história médica, foi descoberto por Armur Hansen, na Noruega, em 1873. Um-quarto do século antes da descoberta do *M. leprae*, Danielssen e Boeck (1848) descreveram a infiltração de células inflamatórias em diferentes regiões dos nervos periféricos na lepra. Logo após, Virshow, em 1882, sugeriu que o nervo periférico deveria ser o sítio primário da infecção. Surpreendentemente, a despeito das evidências dos trabalhos descritos, o comprometimento neurológico na hanseníase permaneceu negligenciado por muito tempo (Antia e Shetty, 1997).

A Hanseníase é uma doença essencialmente do nervo periférico e seu diagnóstico clínico depende muito do reconhecimento dos resultados da lesão

do nervo no paciente. Os achados de espessamento do nervo periférico,^{xxxiv} áreas anestésicas na pele e de paresia ou atrofia nas mãos, pernas e face podem levar ao diagnóstico da hanseníase (Job, 1989). As manifestações iniciais da hanseníase são devidas a infecção direta dos nervos da pele. A lesão do nervo pode variar do envolvimento de pequenos ramos nervosos superficiais com áreas cutâneas isoladas de anestesia, até infecção de vários nervos com envolvimento de grandes áreas da pele. Inicialmente há perda da sensibilidade térmica seguida, seqüencialmente, da perda de sensibilidade à dor e de sensibilidade à pressão. (Ooi e Srinivasan, 2004).

A lesão dos nervos ocorre em dois níveis: 1) nervos cutâneos são invadidos levando à diminuição da sensibilidade a temperatura, tato, dor e com perda da sudorese, 2) troncos nervosos periféricos são comprometidos. Em todas as formas da Lepra existem segmentos de nervos específicos com maior predileção para serem envolvidos. Estes incluem o nervo ulnar (Freitas e Nascimento, 1998), ao nível do epicôndilo medial, o nervo mediano a nível distal no antebraço, proximal ao túnel do carpo, o nervo peroneal na cabeça da fíbula e no tornozelo, o nervo tibial posterior no tornozelo, o nervo radial superficial no punho, o nervo sural, o nervo auricular maior na borda posterior do esternocleidomastóideo e porções dos nervos: facial e supraorbital (Nations e col, 1998).

1.3.2 Aspectos epidemiológicos:

Apenas seis países não conseguiram a pretendida eliminação até 2005 da hanseníase, entre eles o Brasil. Embora estratégias de eliminação tenham reduzido a conhecida prevalência da hanseníase, a taxa de detecção de novos casos não foi afetada na maioria dos países endêmicos. A meta de eliminação pode ser apenas alcançada através da redução da taxa de detecção (Penna e col, 2007).

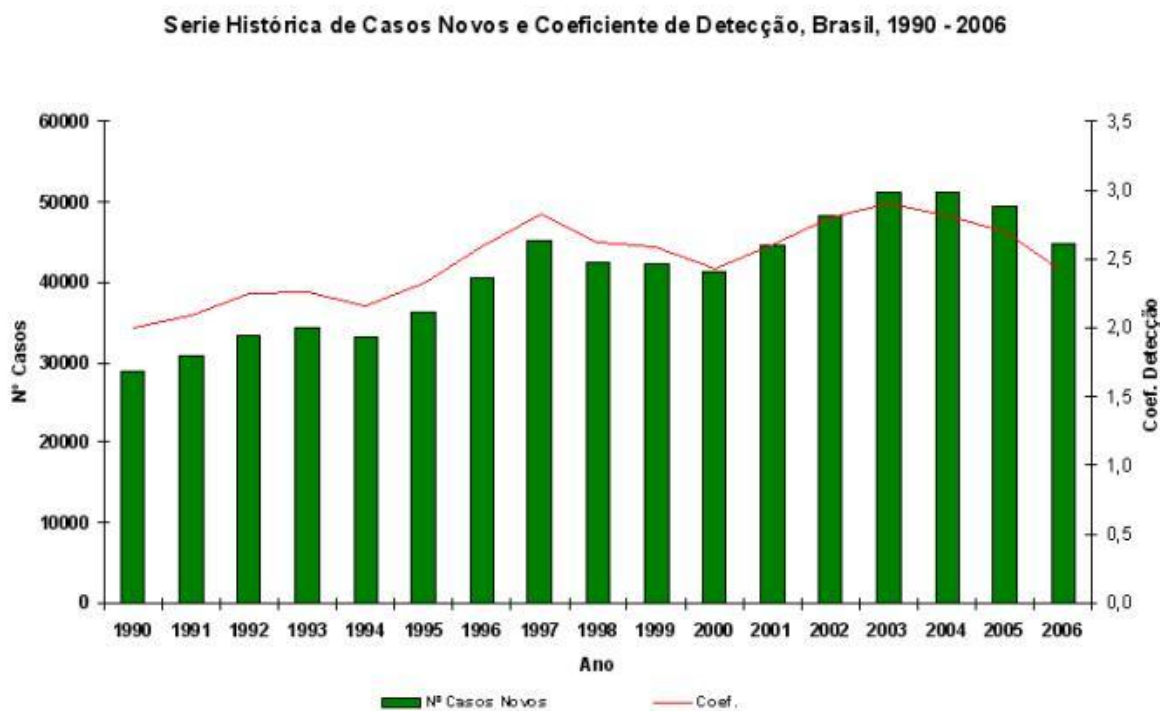


Figura 2: Série histórica de casos novos e coeficiente de detecção. Brasil, 1990-2006.

1.3.3 Classificação:

Para facilitar o diagnóstico e o tratamento do paciente diante desta gama de manifestações clínicas desenvolveram-se sistemas de classificação baseados nos dados clínicos e nos exames laboratoriais. A classificação de Madri (1953) adota critérios de polaridade, baseados nas características clínicas da doença, que foram acrescidos pelos aspectos bacteriológicos, imunológicos e histológicos da hanseníase, definindo os grupos polares, tuberculóide e virchoviano ou lepromatoso; o grupo transitório e inicial da doença, a forma indeterminada; e o instável e intermediário, a forma dimorfa (Souza, 1997). A classificação de Ridley e Jopling (1966) adota subgrupos dentro do espectro, que obedece a critérios clínicos e bacteriológicos e enfatiza os aspectos imunológicos e histopatológicos. Siglas são usadas para indicar as duas formas polares tuberculóide-tuberculóide (TT) e lepromatoso-

lepromatoso (LL) e os três subgrupos: *borderline-tuberculóide* (BT),^{xxxvi} *borderline-borderline* (BB), *borderline-lepromatoso* (BL).

Em 1982, um Comitê da Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs uma classificação simplificada e operacional, indicada para o trabalho de campo, baseada na provável população bacilar, que, por sua vez, relaciona-se às formas clínicas. De acordo com a pesquisa de bacilos no esfregaço de linfa, a baciloscopia realizada em vários pontos definidos, podemos agrupar os pacientes em paucibacilares (PB) e multibacilares (MB), e indicar dois diferentes tipos de tratamento (Souza, 1997).

1.3.4 Tratamento:

Com o descobrimento da dapsona em 1940 uma cura para a hanseníase tornava-se passível de avaliação, mas os pacientes precisavam tomar esta droga por uma vida. A resistência à dapsona estimulou a pesquisa por novas drogas contra a hanseníase e a clofazimina e a rifampicina foram introduzidas em 1960 e 1970. Para se evitar resistência, uma combinação destas três drogas na forma de poliquimioterapia (PQT) foi recomendada pela OMS em 1981 (Richardus e Habbema, 2007). A introdução da PQT veio com benefícios adicionais como um monitoramento mais intenso dos pacientes, melhora da relação entre os pacientes e os cuidados médicos. Entre as três, a rifampicina é a droga contra hanseníase mais importante e é incluída nos dois regimes terapêuticos: para os pacientes PB e para os MB (Deps e col, 2007). Embora a OMS tenha colocado que nenhum efeito tóxico tem sido reportado nas administrações mensais, muitos autores têm reportado a rifampicina como causa de erupções cutâneas, púrpura trombocitopênica, hepatite, síndrome flu-like, anemia hemolítica, choque, insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda (Girling, 1977). A clofazimina é a mais ativa quando administrada diariamente, ela é bem tolerada e virtualmente não tóxica na dose usual. A dapsona é muito segura na dose usada na PQT e de acordo com a OMS os efeitos colaterais são raros (WHO, 2003). O principal efeito colateral é reação alérgica cutânea, embora anemia hemolítica, metahemoglobinemia, agranulocitose, reações psicóticas e “síndrome dapsona” tenham sido reportadas (Brasil e col., 1996) (Goulart e col., 2002). A poliquimioterapia é constituída por rifampicina, dapsona e clofazimina acondicionados em 4 (quatro) tipos de cartelas ou “blisters”, de acordo com a classificação operacional de cada caso: Paucibacilar Adulto, Paucibacilar Infantil, Multibacilar Adulto e Multibacilar Infantil. Os esquemas terapêuticos foram utilizados com a seguinte classificação operacional:

Paucibacilar: 6 cartelas

Adulto:

Rifampicina (RFM): uma dose mensal de 600mg com administração supervisionada.

Dapsona (DDS): uma dose mensal de 100mg supervisionada e uma dose diária de 100mg auto-administrada.

Multibacilar: 12 cartelas

Adulto:

Rifampicina (RFM): uma dose mensal de 600mg (2 cápsulas de 300mg) com administração supervisionada.

Dapsona (DDS): uma dose mensal de 100mg supervisionada e uma dose diária de 100mg auto-administrada.

Clofazimina (CFZ): uma dose mensal de 300mg (3 cápsulas de 100mg) com administração supervisionada e uma dose diária de 100mg auto-administrada.

- Em crianças com menos de 30 quilos e adultos com 50 quilos ou menos, fazer uso conforme o peso:

- Dose mensal: - rifampicina – 10 a 20mg/kg;
- dapsona – 1,5mg/kg; - clofazimina – 5mg/kg.
- Dose diária: - dapsona – 1,5mg/kg;
- clofazimina – 1mg/kg.

1.3.5 Estados reacionais:

Em qualquer momento da evolução da hanseníase: antes, durante ou após a PQT, os doentes podem apresentar as chamadas reações, que são eventos inflamatórios agudos, não relacionados com as infecções secundárias e que dependem da produção e liberação de mediadores imunes, estas, causadas pela ativação transitória da resposta imune celular (De Rijk e col., 1994; Nery e col, 1998). As reações são classificadas em dois tipos principais: Tipo I ou reação reversa (RR), e Tipo II que inclui o eritema nodoso lepromatoso (ENL) e o eritema multiforme (EM) (Jolliffe, 1977; Machado, 2000; Reyes, 2000).

Classicamente, a RR se apresenta nas formas intermediárias, BT, BB e BL, sendo diagnosticada por algumas das manifestações clínicas: eritema, edema e elevação dos bordos das lesões pré-existentes, novas máculas ou placas eritematosas, edema facial ou dor e/ou incapacidade funcional dos nervos e hiperestesia cutânea disseminada. Estão associadas a um aumento abrupto da resposta imune, mediada por células ao antígeno micobacteriano (Sharma e col., 2000). A prevalência da RR em pacientes BT, varia de 20% (Becx-Bleumink e Berhe, 1992) a 50% (Ptalzgraff, 1989). De Rijk e col. (1994) demonstraram que 60% das reações reversas que foram diagnosticadas após o início do tratamento ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento.

O ENL apresenta-se, principalmente, nos pacientes LL, porém pode surgir em outros BL. Caracteriza-se pelo aparecimento súbito na pele ou tecido subcutâneo de nódulos eritematosos dolorosos, isolados ou disseminados, acompanhados frequentemente de sintomas sistêmicos como febre, mal-estar, nervos espessados e dolorosos, dor óssea, mialgia, artralgia, linfadenite, epistaxe, congestão nasal, conjuntivite, rash cutâneo, perda de peso e/ou edema. (De Rijk e col., 1994; Nery e col, 1998). O EM mostra-se como lesões eritematosas multiformes, isto é, pápulas, máculas, vesículas, placas e úlceras, podendo evoluir para necrose das lesões. Ocorre nas formas BB, BL e LL (Nery e col, 1998; Machado, 2000). Cerca de 52% dos casos de RR são complicados com novas lesões funcionais do nervo (Van Brakel e col., 1994). A neurite está frequentemente associada à RR, na qual ocorre um aumento da imunidade mediada por célula contra o antígeno nos macrófagos da pele e na célula de Schwann, com inflamação. A neurite aguda também pode ocorrer com ENL, no qual complexos antígeno-anticorpos são depositados nos tecidos, com ativação de complemento e inflamação local. Nery (1995) estudou 169 pacientes com hanseníase MB. Cinquenta e nove por cento dos pacientes desenvolveram reação durante a PQT. Destes, 51 pacientes (51%) apresentaram ENL, 42 (42%) RR e 7 (7%) neurite isolada. Dos que tiveram neurite isolada, 57% eram do grupo BB.

Além disso, a neurite pode ocorrer sem o cortejo das reações anteriormente descritas, durante ou após a PQT, sendo definida como neurite isolada e caracterizando uma outra

forma de estado reacional. Van Brakel e col. (1994) encontraram “neurite silenciosa” em 7% dos pacientes hansenianos ao exame inicial, sendo o desenvolvimento da neurite silenciosa maior no primeiro ano de tratamento (75% dos casos), com risco de 4,1 por 100 pacientes por ano; a corticoterapia provou ser eficaz para a melhora da função nervosa nas neurites silenciosas. A neuropatia silenciosa é o dano que ocorre sem qualquer reação ou dor/espessamento do nervo, mas o processo patológico de base permanece incerto (Saunderson e col., 2000). Pimentel (1998) avaliando pacientes com hanseníase MB, encontrou 33,9% de episódios de neurite e 2,9% apresentando neurite silenciosa durante ou após a PQT.

1.3.6 Neuropatia da hanseníase:

A neuropatia periférica da hanseníase tem sido classificada por muitos pesquisadores como “mononeurite múltipla”, pois há uma neuropatia difusa, bilateral, mas não homogênea ou sistêmica envolvendo fibras sensitivas e motoras. (Van Brakel e col., 1994). Uma parte do nervo pode mostrar extensa destruição, enquanto uma parte vizinha do mesmo nervo pode ter uma aparência histopatológica normal (Dastur e col., 1970). O *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) afeta, não apenas os nervos sensitivos e motores somáticos, mas também as fibras nervosas autonômicas (Shetty e col., 1988) Estudos imunocitoquímicos (Karanth e col., 1989) e neurofisiológicos. Shetty e col sugerem que o envolvimento da fibra nervosa autonômica periférica possa ser o foco da lesão inicial do nervo na hanseníase, assim como as fibras autonômicas finas podem ser mais vulneráveis ao *M. leprae*. A neuropatia inicia-se muito precoce no processo da doença e progride para uma considerável extensão com destruição das células de Schwann e desmielinização segmentar, assim como, extensa regeneração e remielinização, até antes do sistema imune tornar-se envolvido (Shetty e col., 1980). Uma vez que a resposta imune é iniciada, o processo inflamatório com destruição através de formação de granuloma, edema intraneural e isquemia dominam o cenário fisiopatológico (Job, 1989 e Pearson e col., 1975). Está claro por evidências patológicas disponíveis que uma neuropatia extensa está quase sempre presente antes do paciente notar qualquer sinal e sintoma de prejuízo da função nervosa (Van Brakel e col., 1994a).

Van Brankel e col. (1994a) discutem que a deterioração da função do nervo observada é a apenas “a ponta do iceberg” da neuropatia periférica da lepra. Refere que os instrumentos para se acessar a função do nervo são “crus”, particularmente para testes da sensibilidade e ,

portanto, a verdadeira prevalência e incidência do prejuízo da função do nervo pode ser maior que o reportado nos resultados deles.

Estudos como de Van Brakel e Khawas (1994a) mostraram que 36% dos pacientes com hanseníase apresentavam comprometimento da função do nervo (sensitivo e/ou motor) antes do início da PQT. Sendo, 24% de comprometimento motor e 29% de comprometimento sensitivo, avaliados através do teste muscular voluntário (VMT) e do teste de sensibilidade ao toque (TST) respectivamente.

A extensão e grau do comprometimento da perda da sensibilidade e da alteração motora variam consideravelmente, dependendo da classificação, da distribuição, da duração e de episódios reacionais. Na forma tuberculóide, os pacientes têm bastante resistência imunológica, imunidade mediada por células relativamente intacta, para limitar a extensão da doença. Aparentemente, há considerável hipersensibilidade tardia aos antígenos do *M. leprae*, produzindo uma intensa reação granulomatosa e, às vezes, necrose nos locais onde os antígenos continuam a aparecer. Quase todos os nervos cutâneos presentes na lesão tuberculóide localizada na pele mostram inflamação, que destrói grandes porções do nervo. Nesta forma um ou poucos troncos de nervos podem estar afetados. A porção afetada do nervo mostra espessamento localizado (Job, 1989). A lesão do nervo é assimétrica e freqüentemente confinada aos nervos cutâneos na região, ou ao redor da região cutânea lesada. Os nervos cutâneos são infiltrados por granulomas compostos de células epitelióides e linfócitos, com destruição das células de Schwann e lesão axonal secundária (Winnie e col, 2004). Pode haver um abscesso com intumescimento fusiforme ou nodular do nervo. Os nódulos podem ser múltiplos. Os troncos nervosos na forma tuberculóide podem mostrar um granuloma perivascular afetando uma pequena porção do fascículo ou todo o fascículo ou todos os fascículos do tronco nervoso. A necrose caseosa com formação de abscesso é uma complicação comum da neurite tuberculóide (Job, 1989).

Na forma lepromatosa, as células de Schwann, axônios e macrófagos intraneuronais dos nervos cutâneos contêm o bacilo. Pode ou não haver um granuloma ao redor do nervo infectado, pois usualmente a disseminação do bacilo para o nervo é via corrente sanguínea e o perineuro está intacto. Os troncos nervosos mostram aparência histopatológica similar. A destruição do

parênquima do nervo é mínima nos estágios iniciais embora as células de Schwann contêmam um grande número de bacilos. A função do nervo pode estar intacta. (Job, 1989). A neuropatia da forma LL é relativamente lenta e progressiva, em contraste com a vista nas TT, BT e BL (Winnie e col, 2004).^{xl}

Nas formas borderline, a neuropatia pode produzir as maiores deformidades como múltiplos nervos podem estar envolvidos mais rapidamente que na forma lepromatosa e destruições irreversíveis dos nervos podem ocorrer como na forma tuberculóide. As formas borderlines são imunologicamente instáveis e ocorre um movimento ao longo do espectro, tanto uma resposta exacerbada para o pólo tuberculóide ou o contrário para a forma lepromatosa (Winnie e col, 2004).

A neuropatia autonômica está bem documentada na hanseníase, particularmente a perda de sudorese sobre a pele suprida por nervos doentes, denervação cardíaca, hipotensão postural e diminuição de outros reflexos autonômicos tem sido descrita (Dabholkar e Gaitonde, 1982; Kyriakidis e col., 1983; Ramachandran e col., 1987). Anidrose focal que é a mais bem documentada alteração autonômica ocorre em associação com diminuição da dor e temperatura nas partes mais frias do corpo. Estes sintomas são precoces às manifestações neurológicas da hanseníase e estão associadas com a perda da inervação cutânea (Facer e col., 1998). Testes autonômicos demonstram diminuição dos reflexos sudomotor (teste do reflexo axonal sudomotor quantitativo - QSART). A diminuição da sudorese é relacionada à perda de fibras nervosas finas e injúria das glândulas sudoríparas (Facer e col, 1998). Outras anormalidades mostradas por testes autonômicos incluem a redução do reflexo axonal vasomotor (induzido por histamina, capsaicina) e a redução do reflexo vasomotor cutâneo e muscular, além de anormalidades da função autonômica cardíaca simpática e parasimpática (Wilder-Smith e col., 2000). Uma alta prevalência de alteração no reflexo vasomotor em pacientes com hanseníase recente diagnosticada tem sido mostrada (Illarramendi e col, 2005). Abbot e col (1991) têm demonstrado que o fluxo sangüíneo nas polpas digitais está reduzido e que há diminuição do controle vasomotor em um número significativo de pacientes com Lepra ativa ou aparentemente tratada satisfatoriamente. Evidências apresentadas por estes autores sugerem que a alteração desse reflexo

vasomotor é principalmente devida a disfunção das vias eferentes no nervo ^{xli} periférico.

Neuropatia Silenciosa (NS): O paciente é diagnosticado como tendo NS se ele apresentasse os seguintes sinais clínicos e sintomas: comprometimento sensitivo ou motor sem sinais cutâneos de reação reversa, eritema nodoso lepromatoso (ENL), sem espessamento de nervo que tenha sido notado pelo paciente e sem queixa de dor neuropática (queimação ou shooting pain) ou parestesia que tenha sido mencionada pelo paciente sem ser especificamente questionado. Van Brakel e col. (1994a) descreveram alguns fatores de risco para desenvolvimento de neuropatia silenciosa e encontraram a extensão da doença clínica (manifestada pela soma do número de áreas do corpo envolvidas), o número de nervos espessados ou o índice bacterioscópico da linfa inicial como os únicos fatores associados com significativo risco de NS.

II – Objetivos

2.1 Geral:

Avaliar os aspectos clínicos, eletrofisiológicos e autonômicos da neuropatia da hanseníase antes e após o tratamento.

2.2 Específicos:

- ✓ Avaliar o padrão clínico, eletrofisiológico e autonômico da neuropatia apresentada pelos pacientes recém diagnosticados, antes do tratamento.
- ✓ Avaliar o padrão clínico, eletrofisiológico e autonômico da neuropatia apresentada pelos pacientes, em média, um ano após o tratamento.
- ✓ Comparar as formas paucibacilar e multibacilar quanto à avaliação clínica, eletrofisiológica e autonômica antes do tratamento.
- ✓ Comparar as formas paucibacilar e multibacilar quanto à avaliação clínica, eletrofisiológica e autonômica após o tratamento.
- ✓ Comparação do exame neurológico com os exames complementares utilizados: eletroneuromiografia, SSR e Laser Doppler.
- ✓ Avaliação da influência dos episódios reacionais sobre os exames: neurológico, eletrofisiológico e autonômico.

III - Pacientes e Métodos

3.1 Informações gerais:

O estudo foi realizado em pacientes do Ambulatório Souza Araújo, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil. O período da primeira avaliação foi entre abril a setembro de 2003. Estes mesmos pacientes foram reavaliados no período de junho a dezembro de 2005. Os pacientes incluídos no estudo foram: pacientes diagnosticados com hanseníase entre abril e setembro de 2003, incluídos consecutivamente que aceitaram participar do estudo. Foram incluídos pacientes independente da forma clínica da hanseníase, da presença de reação ou neuropatia já no diagnóstico. Os pacientes diagnosticados foram classificados segundo critérios clínicos e bacteriológicos conforme: multibacilares (13 pacientes) e paucibacilares (11 pacientes). Segundo a classificação de Ridley e Jopling: LL (9 pacientes), BL (4 pacientes), BT (9 pacientes), TT (1 paciente) e I (1 paciente). A média de idade dos pacientes foi de 35,3 anos variando de 19 a 60,5 anos. Dezesete (71 %) eram do sexo masculino e sete (29%) do sexo feminino.

Foram excluídos do estudo aqueles que apresentavam doenças associadas (como diabetes, HIV, alcoolismo) ou que estivessem em uso de alguma droga causadora de neuropatia periférica. Os pacientes estavam cientes e deram consentimento por escrito para realização do estudo.

Esses pacientes foram submetidos à seqüência seguinte de testes antes do início do tratamento e um ano após terminarem a PQT:

- 1- Exame dermatológico;
- 2- Avaliação fisioterápica;
- 3- Exame Neurológico;
- 4- Fluxometria pelo Laser Doppler (RVM- reflexo vasomotor);
- 5- SSR (Resposta Simpática Cutânea);
- 6- Eletroneuromiografia – ENMG (velocidade de condução).

Exames de rotina (baciloscopia, biópsia de pele) foram realizados^{xliv} antes do início do tratamento.

Esta seqüência foi mantida fixa para todos os pacientes, evitando-se assim que os estímulos elétricos utilizados na SSR e ENMG influenciassem no exame do RVM.

3.2 Avaliação Clínica:

Os exames clínicos: dermatológico e neurológico de rotina foram realizados em todos os pacientes. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação pelos dermatologistas do serviço, sendo feita a descrição da distribuição das lesões cutâneas.

Anamnese: Argüições na história clínica incluíam o questionamento sobre dor, parestesia, paresia, alterações de sensibilidade e disautonomia. Referências a dor foram questionadas para classificação: do tipo da dor (“pontada, choque, queimação, surda, fria, hiperestesia, parestesia, ósea”), da intensidade da dor (0 a 10) e do fator desencadeante da dor (“espontânea, toque, compressão, esforço, repouso”). Queixas de parestesia (“dormência ou formigamento”) e dor foram avaliadas através da escala numérica (intensidade de 0 a 10), após esclarecimento para o paciente sobre as diferenças entre dor e parestesias. (Todd e col., 1996). Também foi considerada a localização das queixas de dor e parestesia nos territórios dos nervos periféricos (ulnar, radial, mediano, sural peroneal, tibial, safeno e plantar).

Dentro do exame neurológico realizado após a anamnese, foram analisados os seguintes cinco itens:

1) A verificação da presença de eritrocianose plantar e/ou palmar, como sinal de disautonomia nas extremidade.

2) A palpação de troncos nervosos para identificação de espessamento nos seguintes nervos: ulnar, radial, mediano, sural, peroneal, tibial, transverso do pescoço e retroauricular bilateralmente.

3) A força muscular foi testada proximal e distalmente seguindo o método Medical Research Council (MRC) do “Aids to examination of the peripheralnervous system”(ref):

0 = paralisia

- 1 = movimento muscular, sem movimento articular
- 2 = movimento articular, mas não vence a gravidade
- 3 = vence a gravidade, mas não vence a resistência
- 4 = vence a resistência, mas força está reduzida
- 5 = força normal.

Os nervos e músculos que tiveram seus exames registrados foram: ulnar (avaliação dos músculos abductor curto do mínimo e primeiro interósseo dorsal), mediano (avaliação dos músculos abductor curto do polegar e oponente do polegar), radial (avaliação dos músculos extensor comum dos dedos e extensor ulnar do carpo) e peroneal (avaliação dos músculos tibial anterior e extensor curto dos dedos). Dado um escore de força muscular de 0 a 5 para cada músculo, o escore máximo foi de 80.

4) A pesquisa dos seguintes reflexos profundos foi registrada bilateralmente: Bicipital, Estilo-radial, Patelar, Tricipital e Aquileu. Os reflexos foram classificados em ausentes (0 = arreflexia), diminuídos (1 = hiporreflexia), normais ou “vivos” (2 e 3 = normal) e exaltados (4 = hiperreflexia).[DeJONG]

5) A sensibilidade superficial foi avaliada e registrada para análise na seqüência: tátil, térmica e dolorosa. Os seguintes nervos foram avaliados: ulnar, mediano, radial (nas mãos), cutâneo anterior medial e lateral (nos ante-braços), sural, peroneal, safeno, calcâneo, plantar (pés), sural, peroneal e safeno (pernas). As sensibilidades: tátil, térmica e dolorosa foram avaliadas utilizando-se: teste com monofilamentos, a face externa resfriada do diapásio e a ponta de um alfinete respectivamente. O teste da sensibilidade tátil através de monofilamentos graduados conforme a espessura tinha como convenção os seguintes valores (0 = anestesia, 1 = 300g, 2 = 4g, 3 = 2g, 4 = 0,2g e 5 = 0,05g). A sensibilidade térmica foi graduada em normal (valor 2), hipoestesia (valor 1) e anestesia (valor 0). A mesma graduação foi feita para a modalidade dor. O escore sensitivo máximo possível foi de 234 pontos (valor normal = 234), sendo, nos membros superiores = 90. A sensibilidade profunda (vibratória) foi avaliada com um diapásio de 128 vibrações/minuto, sendo avaliada na clavícula, maléolo externo, processo estilóide e cabeça da fíbula.

O grau de incapacidade dos pacientes foi estabelecido segundo recomendado pelo Ministério da Saúde (2001): Grau 0: normal; Grau 1: hipoestesia: resposta negativa aos filamentos de Semmes-Weinstein de 0,05 a 300 gramas (verde, azul, lilás, laranja). Grau 2: deformidade visível, isto é, úlceras, garra, mão ou pé caído, anquilose, absorção, amiotrofia, lagofalmo, ectrópio, triquíase, opacidade corneana.

Os pacientes foram submetidos á baciloscopia da linfa nos seguintes seis sítios: lóbulo auricular direito, lóbulo auricular esquerdo cotovelo direito, cotovelo esquerdo, joelho direito e na lesão dérmica . Também realizaram biópsia de pele para confirmação do diagnóstico.

3.3 Eletroneuromiografia:

O estudo eletroneuromiográfico foi realizado com o uso de um aparelho *Neuropac2 (Nihon-koden)*, com dois canais. O exame foi realizado nos métodos tradicionais, com o paciente deitado confortavelmente. A sala tinha temperatura medida, com média de 26,3°C no primeiro exame (variando de 23,1°C a 30,0°C), e média de 25,3°C no segundo exame (variando de 23,1°C a 29,0°C), assim como cuidado para evitar-se que as mãos e pés do paciente tivessem temperaturas baixas. As médias das temperaturas das mãos dos pacientes foram 32,0°C e 31,4°C, respectivamente, nas avaliações antes e um ano após a PQT.

O estudo foi feito seqüencialmente:

1. avaliação da SSR à direita
2. avaliação da SSR à esquerda,
3. avaliação sensitiva ortodrômica dos nervos radial, mediano, ulnar.
4. avaliação sensitiva antidrômica no nervo sural à direita,
5. avaliação motora dos nervos mediano, ulnar e peroneal à direita,
6. avaliação sensitiva ortodrômica dos nervos radial, mediano, ulnar à esquerda,
7. avaliação sensitiva antidrômica no nervo sural à esquerda,
8. avaliação motora dos nervos mediano, ulnar e fibular à esquerda.

A pele foi limpa com álcool hidratado, para eliminação da oleosidade. Em todos os pacientes foram examinados nervos sensitivos e motores.

O exame da neurocondução sensitiva consistiu das medidas das latências distais (LD), amplitudes dos PAS e VCN dos nervos medianos, ulnares e nervos radiais nos membros superiores e os nervos surais nos membros inferiores. Foi utilizada a técnica de estimulação antidrômica nos nervos surais e ortodrômica nos nervos medianos, ulnares e radiais. O

eletrodo terra foi posicionado entre o eletrodo de captação e o eletrodo de estímulo. A faixa de filtragem do aparelho foi de 20 a 3 Hz. A latência foi calculada do ponto zero até a primeira deflexão negativa, em milissegundos (ms). A amplitude foi calculada, em microvolts (μV), da linha de base até o pico de deflexão negativa.

Para estudo do nervo mediano, o estímulo foi realizado utilizando eletrodos de anel em torno do terceiro quirodáctilo, estando o eletrodo ativo no terço proximal da primeira falange e o referencial na terceira falange. Os potenciais foram obtidos na face anterior do antebraço, entre os tendões dos músculos palmar longo e flexor radial do carpo, através de eletrodos de superfície.

Para estudo do nervo ulnar, o estímulo foi realizado utilizando eletrodos de anel em torno do quinto quirodáctilo, estando o eletrodo ativo no terço proximal da primeira falange e o referencial na terceira falange. Os potenciais foram obtidos ao longo do curso do nervo, na borda medial da ulna, através de eletrodos de superfície.

Para estudo do nervo radial, o estímulo foi realizado utilizando eletrodos de anel em torno do primeiro quirodáctilo, estando o eletrodo ativo no terço proximal da primeira falange e o referencial na segunda falange. Os potenciais foram obtidos ao longo do curso do nervo, junto à borda lateral do rádio.

Para estudo do nervo sural, os potenciais foram obtidos utilizando-se eletrodos de superfície, com o eletrodo receptor localizado na região intermediária entre o maléolo lateral e o calcâneo. O nervo foi estimulado na região dorsal da perna, em linha mediana com estimulador tipo garfo.

O estudo da condução motora constitui-se das medidas das latências e amplitudes dos potenciais de ação motores compostos (CMAP) e da velocidade de condução (VCN) nos nervos medianos e ulnares em membros superiores, e peroneal, em membros inferiores. Os nervos medianos, ulnares e peroneais foram estimulados a oito centímetros do ponto de captação. O eletrodo terra foi posicionado entre o eletrodo de captação e o eletrodo de estímulo. A faixa de filtragem do aparelho foi de 20 a 3Hz. A latência foi medida, em ms, do ponto zero até o início da deflexão negativa. A amplitude foi medida, em mV (milivolts), da linha de base até o pico negativo. A VCN foi calculada segundo a fórmula:

$$\text{VCN} = \frac{D}{\text{LP} - \text{LD}}$$

onde: D = Distância entre os pontos de estímulos proximal e distal, em milímetros (mm), LP = Latência proximal, LD = Latência distal.

Para estudo do nervo mediano, o eletrodo ativo (de captação) foi colocado na região tenar e o eletrodo de referência na articulação metacarpofalangeana do primeiro quirodáctilo. O estímulo foi realizado na face anterior do antebraço, entre os tendões dos músculos palmar longo e flexor ulnar do carpo e na prega do cotovelo, medial ao tendão do músculo bíceps.

Para estudo do nervo ulnar, o eletrodo ativo (de captação) foi colocado na região hipotenar e o eletrodo de referência na articulação metacarpofalangeana do quinto quirodáctilo. O estímulo foi realizado ao longo do curso do nervo na borda medial da ulna, abaixo e acima da fossa cubital e na borda mediana do bíceps no terço médio do braço.

Para estudo do nervo peroneal, o eletrodo ativo (de captação) foi colocado sobre o músculo extensor curto dos dedos, cerca de 3 cm da borda lateral do pé e o eletrodo de referência na articulação metatarsfalangeana do quinto pododáctilo. O estímulo distal foi aplicado lateral ao tendão do músculo tibial anterior. O segundo estímulo foi aplicado poucos centímetros distalmente à cabeça da fíbula. E finalmente o terceiro estímulo foi feito na fossa poplíteia, medial ao tendão do músculo bíceps femoral.

Os valores a seguir foram usados como referência para amplitudes, latências e velocidades dos nervos sensitivos (quadro 2) e motores (quadro 3) estudados.

As amplitudes sensitivas dos nervos radial e sural eram consideradas normais quando igual ou acima de 5,0 μv , alteradas entre 0,0 e 5,0 μv . Para o nervo ulnar o valor normal era igual ou acima de 10,0 μv , alterado entre 0,0 e 10. Para o nervo mediano o valor normal era igual ou acima de 15,0 μv , alterado entre 0,0 e 15,0 μv .

A latência sensitiva para o nervo sural foi considerada normal se entre 0,01 a 3,59 ms, alterada se acima de 3,59. Para nervo ulnar foi considerada normal a latência entre 0,01 a 2,49 ms, alterada se acima de 2,49. Para o nervo radial: normal entre 0,01 e 2,0 ms, alterada se acima de 2,0 ms. Para o nervo mediano era normal entre 0,01 e 3,0 ms, alterada acima de 3,01 ms.

A velocidade de condução sensitiva foi, para o nervo mediano, normal se igual ou maior que 41,0 m/s, alterada se abaixo de 41,0 m/s. Para os nervos radial e ulnar, a velocidade de condução sensitiva foi normal se igual ou maior que 35,0 m/s, alterada se abaixo de 35,0 m/s. Normal se igual ou maior que 38,0 m/s, alterada se abaixo de 38,0 m/s, para o nervo sural.

As amplitudes motoras dos nervos mediano e ulnar foram consideradas normais se igual ou maior que 4,0 mv (milivolts), alteradas se entre 0,01 e 3,99 mv. Para o nervo peroneal, foi considerada normal se igual ou maior que 2,0 mv, alterada se entre 0,01 e 1,99 mv. A latência motora distal do nervo mediano foi considerada normal se entre 0,01 e 3,79 ms, alterada se maior que 3,79 ms. A latência motora distal do nervo ulnar foi considerada

normal se entre 0,01 e 3,29 ms, alterada se maior que 3,29 ms. A latência motora distal do ^{xlix} nervo peroneal foi considerada normal se entre 0,01 e 4,59 ms, alterada se maior que 4,60 ms.

A velocidade de condução motora do nervo mediano foi normal se igual ou maior que 52,00 m/s, alterada se entre 0,00 e 52,00 m/s e sem condução se igual a 0,00. A velocidade de condução motora do nervo ulnar foi normal se igual ou maior que 55,00 m/s, alterada se entre 0,00 e 55,00 m/s. Valores estes considerados para todos os trechos estudados (antebraço, cotovelo e braço). A velocidade de condução motora do nervo peroneal foi normal se igual ou maior que 42,00 m/s, alterada se entre 0,00 e 42,00 m/s.

As latências distais motoras para o nervo mediano foi considerada normal se entre 0,01 a 3,79 ms, alterada se acima de 3,79. Para nervo ulnar foi considerada normal a latência entre 0,01 a 3,29 ms, alterada se acima de 3,29. Para o nervo peroneal, normal entre 0,01 e 4,59 ms, alterada se acima de 4,59 ms.

Quadro 2. Valores sensitivos usados como referência:

Nervo		Normal	Alterado
Radial	Amplitude (μv)	$\geq 5,0$	0,01 – 4,99
	Latência (ms)	0,01 – 2,0	$\geq 2,1$
	Velocidade (m/s)	$\geq 35,00$	0,01 – 34,99
Mediano	Amplitude (μv)	$\geq 15,0$	0,01 – 14,99
	Latência (ms)	0,01 – 3,0	$\geq 3,01$
	Velocidade (m/s)	$\geq 41,01$	0,01 – 41,0
Ulnar	Amplitude (μv)	$\geq 10,0$	0,01 – 9,99
	Latência (ms)	0,01 – 2,49	$\geq 2,50$
	Velocidade (m/s)	$\geq 35,00$	0,01 – 34,99
Sural	Amplitude (μv)	$\geq 5,0$	0,01 – 4,99
	Latência (ms)	0,01 – 3,59	$\geq 3,60$
	Velocidade (m/s)	$\geq 38,00$	0,01 – 37,99

Quadro 3. Valores motores utilizados como referência:

Nervo		Normal	Alterado
Mediano	Amplitude (mv)	$\geq 4,00$	0,01 – 3,99
	Latência distal (ms)	0,01 – 3,79	$\geq 3,80$
	Velocidade (m/s)	$\geq 52,00$	0,01 – 51,99
Ulnar	Amplitude (mv)	$\geq 4,00$	0,01 – 3,99
	Latência distal (ms)	0,01 – 3,29	$\geq 3,30$
	Velocidade (m/s)	$\geq 55,00$	0,01 – 54,99
Peroneal	Amplitude (mv)	$\geq 2,00$	0,01 – 1,99
	Latência distal (ms)	0,01 – 4,59	$\geq 4,60$
	Velocidade (m/s)	$\geq 42,00$	0,01 – 41,99

Os achados do estudo da condução nervosa foram utilizados para estabelecer a evolução eletrodiagnóstica e classificar como: a) normal; b) comprometimento axonal (definido quando existe queda da amplitude do CMAP ou PAS); c) comprometimento desmielinizante (definido quando existe prolongamento das latências dos CMAP e PAS e/ou redução da velocidade de condução sensitiva ou motora); d) misto quando existe comprometimento axonal e desmielinizante; e) não classificável; f) sem condução.

3.4 Reflexo Vasomotor (RVM):

O reflexo vasomotor (RVM) foi testado através do Fluxômetro de Laser Doppler (PERIMED[®], modelo: PeriFlux System 5000, Estocolmo, Suécia). O fluxômetro foi equipado com duas unidades de perfusão de LD (PF 5010 LDPM) e uma unidade de temperatura (PF 5020), conforme a figura 3.

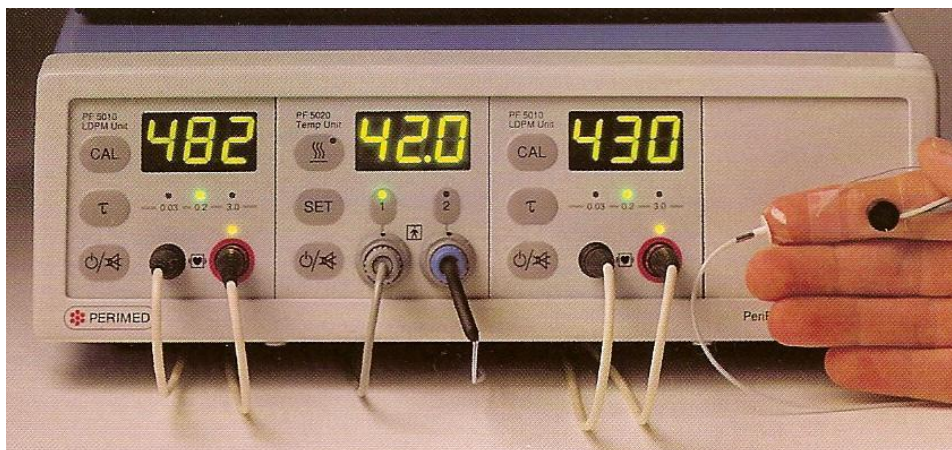


Figura 3: Fluxômetro de Laser Doppler PERIMED® mostrando as unidades de perfusão e de temperatura

O aparelho possui uma fonte de laser de baixa intensidade. A luz do laser é transmitida para a pele via fibra óptica. Uma porção da luz incidente choca-se com estruturas estáticas e é refletida com frequência constante, sem alteração no comprimento de onda. A porção que colidir com as células vermelhas em movimento é refletida com uma alteração na frequência. (efeito Doppler), conforme mostrado na figura 4. A magnitude e a distribuição de frequência dessas mudanças no comprimento de onda são diretamente relacionadas ao número e a velocidade das células vermelhas, ou seja, da perfusão sanguínea, mas não relacionadas com a direção do movimento delas. A luz refletida é guiada da superfície tecidual através de uma segunda fibra óptica de retorno, sendo então convertida em sinal eletrônico e analisada em tempo real por um processador analógico. O tamanho do sinal gravado pelo fluxômetro (fluxo dos eritrócitos, expresso em volts) é diretamente relacionado com o produto do número de células em movimento e a velocidade delas. A mensuração é expressa em Unidades de Perfusão (PU) arbitrárias.

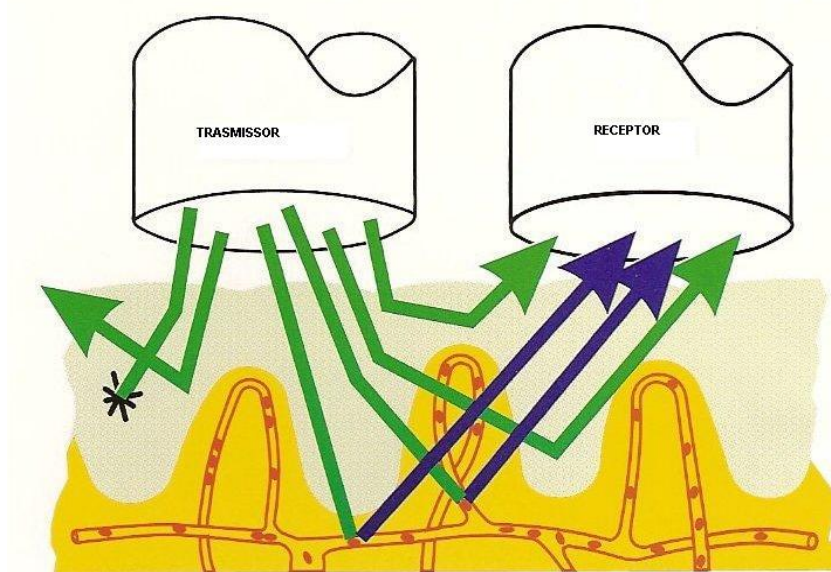


Figura 4: Mostra o efeito Doppler: Quando a luz incide nas células sanguíneas em movimento, ela sofre uma mudança no comprimento de onda.

O equipamento foi conectado a um computador onde os exames foram gravados e analisados usando-se um programa específico (PeriSoft[®] for Windows[®] PERIMED[®]). O sinal foi gravado continuamente durante cada experimento em um gráfico calibrado para uma escala de deflexão de 10v.

Os pacientes foram orientados a ficarem em jejum de pelo menos três horas antes do exame, não fumarem pelo menos até três horas antes do exame, não ingerirem bebidas alcoólicas pelo menos 24 horas antes do exame. O exame foi realizado pela manhã para se reduzir os efeitos das variações circadianas no fluxo sanguíneo periférico (Smolander e col., 1993).

A polpa dos dedos foi escolhida para investigação por causa da abundância de anastomoses artério-venosas sob o exclusivo controle autonômico. Foram selecionados os segundos e quintos quirodáctilos para avaliação dos nervos mediano e ulnar, respectivamente. O sensor da fibra óptica foi grudado à polpa digital por um porta-sonda fixado com uma fita adesiva transparente de dupla face, permitindo o alinhamento ótimo entre o sensor e a superfície da pele. A perfusão sanguínea (em unidades de perfusão) e a temperatura dos dedos foram medidas. Uma linha de base estável de perfusão sanguínea foi registrada após os pacientes estarem sentados confortavelmente com as mãos sobre uma mesa e estas ao mesmo nível do coração. O valor da linha de base era obtido com a marcação de pelo menos 15 segundos de análise, quando possível. A linha de base era conseguida dentro dos primeiros

quatro minutos de observação do fluxo sanguíneo de repouso. A inspiração profunda foi^{liii} utilizada como estímulo para o Reflexo Vasomotor (conforme figuras 5 e 6). O estímulo foi repetido pelo menos três vezes e escolhidas as duas maiores reduções da perfusão do fluxo sanguíneo após a respiração profunda para análise.

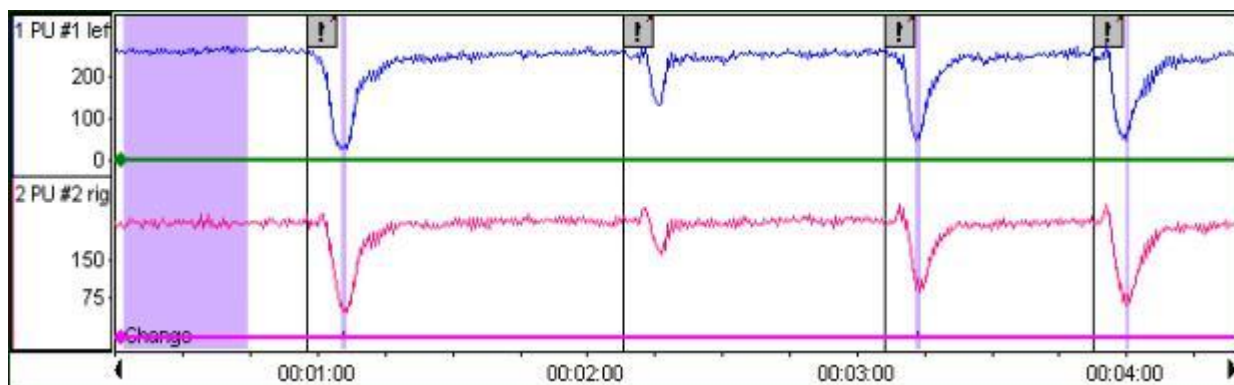


Figura 5: RVM normal no segundo quirodáctilo. A área roxa mostra uma linha de base de perfusão sanguínea estável. O início do estímulo (inspiração profunda) foi marcado e a resultante da variação da perfusão do fluxo da pele registrado.

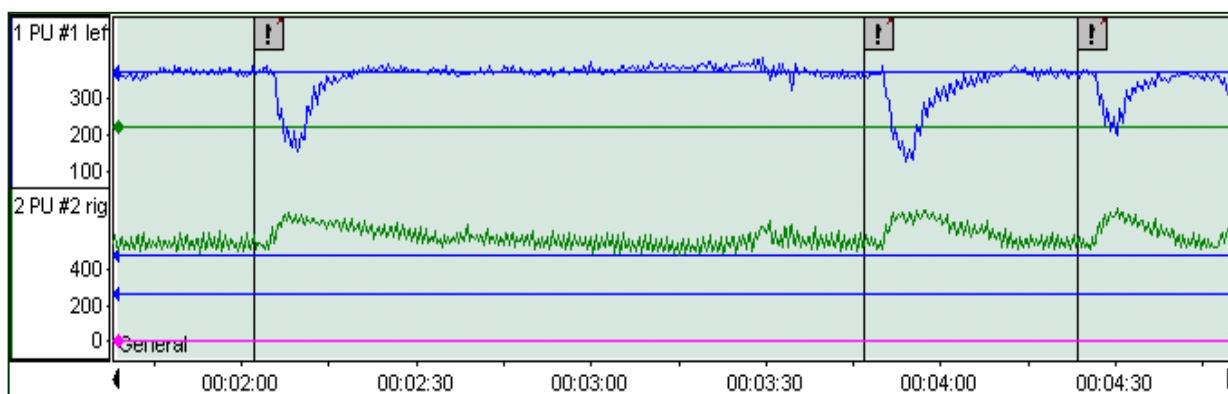


Figura 6: RVM alterado no segundo quirodáctilo. A linha verde mostra aumento da perfusão após o estímulo (linhas verticais). Note o nível elevado de perfusão basal (media de 560 unidades de perfusão). A temperatura cutânea era simétrica (33,7 e 34,1C nos quirodáctilos esquerdo e direito respectivamente).

3.5 Resposta Simpática Cutânea (SSR):

Eletrodos de superfície foram usados. Para o estudo dos membros superiores um eletrodo E1 (ativo), foi colocado na palma da mão e o referencial (E2) no dorso da mão após a limpeza com solução de álcool.

O estimulador foi posicionado da forma tradicional sobre o trajeto do ^{liv} nervo mediano ao nível do punho, do lado contralateral ao qual se avaliou a resposta. Caso a área nesta região fosse uma área de anestesia o estímulo seria feito na área de sensibilidade dolorosa normal mais proximal. Um estímulo foi aplicado com um pulso de duração de 0,1ms e intensidade de aproximadamente 10 a 20mA ou o suficiente para evocar uma sensação desconfortável breve. Pelo fato do estímulo ser facilmente habituado, ele foi feito em intervalos irregulares com pausa de vários segundos entre os estímulos sucessivos. Cerca de dez estímulos são recomendados já que as respostas podem variar e apenas as consistentes foram utilizadas para análise. As seguintes calibrações foram utilizadas no aparelho de ENMG:

Sensibilidade: 200 μ V;

Corte baixo: 1Hz, Corte alto: 1KHz, Filtro AC: on;

Tempo de análise: 5 segundos;

Modo de estímulo: simples;

Taxa de estímulo: manual;

Duração do estímulo: 0,2ms;

Intensidade do estímulo: 20mA.

IV - Resultados

4.1. Dados gerais:

Do total de 24 pacientes avaliados antes do tratamento 17 (71%) foram do sexo masculino e sete (29%) do sexo feminino. A média de idade foi de 35 anos (19 a 61 anos). O intervalo médio entre o início dos sintomas, conforme identificados pelos pacientes, e o diagnóstico da doença foi de 18 meses (variando de 2 a 48 meses).

Em relação aos critérios da OMS para fins de tratamento, 11 (46%) eram paucibacilares (PB) e 13 (54%) multibacilares (MB). A Tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes nas diversas formas clínicas incluídas em todo o espectro da doença. (segundo a classificação de Ridley e Jopling - 1966).

Setenta e cinco por cento dos pacientes tinham grau de incapacidade zero antes do tratamento. Apenas um paciente apresentava reação no momento do diagnóstico, tratava-se de um paciente MB, com reação tipo II.

A pressão arterial média dos pacientes no momento da realização do exame foi de 114 mmHg (pressão arterial sistólica) e 77mmHg (pressão arterial diastólica), com a primeira variando de 70 a 176mmHg e a segunda variando entre 50 a 116mmHg.

Visto que a dominância manual poderia ter algum efeito sobre a percepção de alterações neurológicas ou com alterações autonômicas avaliou-se este dado. Com relação à dominância manual observou-se que 92% dos pacientes eram destros e 8% canhotos. Ainda no perfil dos pacientes antes do tratamento, a maioria era sedentária (87,5%), não fumante (79%), não ingeria bebidas alcoólicas (67%) ou o fazia rara e ocasionalmente (8%) ou apenas nos finais de semana (25%).

Tabela 1: Distribuição dos pacientes de acordo com a forma clínica

Forma clínica		PB				MB			Total	Percentagem
		I	TT	BT	Total	BL	LL	Total		
n		1	1	9	11	4	9	13	24	100%
sexo	Feminino	-	-	6	6	-	1	1	7	29%

	Masculino	1	1	3	5	4	8	12	17	71%
Idade	12-30 anos	-	-	3	3	1	6	7	10	42%
	31-44 anos	-	1	3	4	1	3	4	8	33%
	45-60 anos	1		3	4	2	-	2	6	25%
Índice Baciloscópio	0	1	1	9	11	-	-	0	11	46%
	0,01-2,99	-	-	-	0	1	-	1	1	4%
	>3,0	-	-	-	0	3	9	12	12	50%
Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico	< 1ano	1	-	3	4	3	3	6	10	42%
	>1 ano	-	-	6	6	1	5	6	12	50%
	Não informado	-	1	-	1	-	1	1	2	8%
Grau incapacidade	0	-	1	9	10	3	5	8	18	75%
	1	1	-	-	1	-	3	3	4	17%
	2	-	-	-	0	1	1	2	2	8%
Exame neurológico inicial	Normal	1		2	3	-	2	2	5	21%
	Alterado		1	7	8	4	7	11	19	79%
Laser Doppler	Normal	-	1	8	9	2	5	7	16	67%
	Alterado	1	-	1	2	2	4	6	8	33%
SSR	Normal	1	-	8	9	2	4	6	15	62%
	Alterado	-	1	1	2	2	5	7	9	38%
ENMG	Normal	-	1	4	5	-	-	0	5	21%
	Alterado	1	-	5	6	4	9	13	19	79%

I = indeterminada, TT = tuberculóide, BT = *borderline*-tuberculóide, BB = *borderline*, BL = *borderline*-lepromatoso, LL = lepromatoso, PB = paucibacilares, MB = multibacilares, SSR = resposta simpática cutânea, ENMG = eletroneuromiografia.

4.2 Exame Neurológico:

Os dados referem-se ao primeiro exame de 24 pacientes e ao segundo exame de 23 deles, pois um paciente paucibacilar (BT) não retornou para reavaliação.

Seis (25%, n=24) pacientes referiram queixas neurológicas no dia da primeira avaliação, quatro pacientes MB e dois pacientes PB, sendo que estas foram relacionadas à parestesia em quatro (17%) pacientes e dor neuropática em três (13%) deles. Um paciente (MB) apresentou queixa simultânea de parestesia e dor neuropática.

Três (13%) pacientes queixavam-se de parestesia em território do nervo ulnar e dois (8%) destes também se queixavam de parestesia nos territórios dos nervos mediano e radial, sendo todos bilateralmente. Um (4%) desses dois últimos também tinha parestesia nos membros inferiores – MMII - (peroneal, tibial, safeno, sural e plantar bilateralmente - padrão luva e bota). Um (4%) paciente tinha parestesia apenas em território do nervo peroneal esquerdo.

Sete (30%) pacientes (seis MB e um PB) referiram queixas neurológicas na reavaliação, em todos, relacionadas à parestesia, além de dois (9%) pacientes (um MB e um PB) com queixa de dor neuropática associada. Cinco (22%) pacientes referiam parestesia no território de nervo sural, sendo três (13%) deles com parestesia no território de nervo peroneal associada. Dois (9%) pacientes referiram parestesia no território de nervo ulnar, sendo um deles com parestesia nos territórios dos nervos radial, mediano e plantar associada. Dos sete pacientes com parestesia na reavaliação apenas um tinha queixa de parestesia no primeiro exame. Neste paciente (MB) houve uma diminuição do número de nervos afetados de oito para dois, permanecendo apenas parestesia nos nervos sural e peroneal bilateralmente, porém com piora na escala de análise virtual de parestesia (EAV) de 30 para 60.

Os três pacientes com queixa de dor no primeiro exame, dois MB e um PB, não estavam em reação na primeira e nem na segunda avaliação. O paciente PB tinha o exame neurológico normal, enquanto os dois MB alterado. Estes pacientes evoluíram da seguinte forma com suas queixas:

- ✓ O paciente MB com dor tipo choque no território do nervo ulnar não se queixava mais de dor.
- ✓ O paciente PB com dor tipo queimação nos territórios dos nervos sural, peroneal e tibial teve melhora na escala de análise virtual de dor (EAVD) de 100 para 80.
- ✓ O paciente MB com dor em território do nervo mediano tipo choque bilateralmente não apresentava mais esta queixa, mas sim de dor tipo pontada nos territórios dos nervos sural, peroneal e tibial direitos, com igual valor (60) na EAV.

Dezenove (79%, n=24) pacientes tinham o exame neurológico alterado, sendo 73% dos PB (n=11) e 85% dos MB (n=13). Cinco pacientes (21%) tinham o exame neurológico normal na primeira avaliação. Destes, porém, um paciente (PB) tinha queixa de dor tipo queimação nos MMII, no território dos nervos sural, peroneal e tibial bilateralmente, como descrito acima, e outro paciente tinha parestesia no território do nervo ulnar bilateralmente (MB).

Um paciente PB com queixa de parestesia nos nervos ulnar, mediano e radial bilateralmente tinha o exame neurológico alterado por sensibilidade térmica e dolorosa alteradas na região plantar e calcânea, além de eritocianose plantar bilateral. Um paciente MB com queixa de parestesia nos nervos ulnar, mediano, radial e nos MMII (padrão luva e bota) tinha o exame neurológico alterado por conta de alteração de sensibilidade térmica e dolorosa

nos nervos ulnar, mediano e radial bilateralmente e de alteração de sensibilidade tátil,^{lviii} térmica e dolorosa nos nervos sural, peroneal e safeno bilateralmente, além de eritrocianose e diminuição de força em músculos inervados pelo tibial esquerdo. Um paciente MB com queixa de parestesia (nervo peroneal esquerdo) e dor simultaneamente tinha o exame neurológico alterado por sensibilidade alterada nos MMII (nervos sural e peroneal bilateralmente).

De 18 pacientes sem queixas neurológicas, 15 (79%) pacientes apresentaram alteração no exame neurológico. Dos seis pacientes com queixa (dor e/ou parestesia) quatro (67%) tinham o exame neurológico alterado. Estes dados mostram não haver uma associação entre sintomas e sinais ($p=0,366$) na avaliação antes da PQT.

Na reavaliação, sete (44%) pacientes de 16 pacientes sem queixas, tinham o exame neurológico normal, todos estes sete pacientes eram paucibacilares. Nove (56%) pacientes, não tinham queixas, mas apresentaram alteração no exame neurológico. Outros sete (100%) tinham queixa, como já citado e tinham exame neurológico alterado. Também não se verificou associação entre sintomas e sinais ($p=0,047$) na avaliação após a PQT.

No total, 16 (70%, $n=24$) pacientes tinham exame neurológico alterado. Excluindo-se do exame neurológico a eritrocianose e espessamento de nervo, 10 (42%) pacientes tiveram o primeiro exame normal e 9 (39%) o segundo exame normal.

Cinco pacientes, todos PB, normalizaram o exame neurológico inicialmente alterado. Apenas um desses pacientes tinha queixa neurológica (parestesia nas mãos em território dos nervos radial, mediano e ulnar bilateralmente) na primeira avaliação. Estes cinco pacientes estavam sem queixa na reavaliação. As alterações do exame neurológico na primeira avaliação, deviam-se a eritrocianose em dois pacientes, a alteração de sensibilidade (nos MMII) em dois pacientes e diminuição do reflexo aquileu e estiloradial bilateralmente em um paciente. Dos 16 pacientes com exame neurológico alterado na reavaliação, 13 já o tinham alterado no primeiro exame, outros três pacientes passaram a tê-lo alterado, sendo dois pacientes LL e um paciente com a forma indeterminada (I).

Considerando-se o número de itens (total de cinco itens) avaliados no exame neurológico (força muscular, reflexo tendíneos, teste da sensibilidade, espessamento de troncos nervosos e eritrocianose), observou-se que entre os pacientes PB ocorreu uma diminuição do número de pacientes com um ou dois itens alterados no exame neurológico, além de um aumento do número de pacientes com zero itens alterados, ou seja, com exame neurológico normal. Entre os pacientes MB observou-se diminuição do número de pacientes com zero item alterado, ou seja, com exame neurológico normal, além de um aumento do

número de pacientes com dois e quatro itens alterados ($p= 0,002$). A média do número de ^{lix} itens alterados é mostrada na figura 7 em relação ao número de pacientes PB e MB na primeira avaliação e reavaliação.

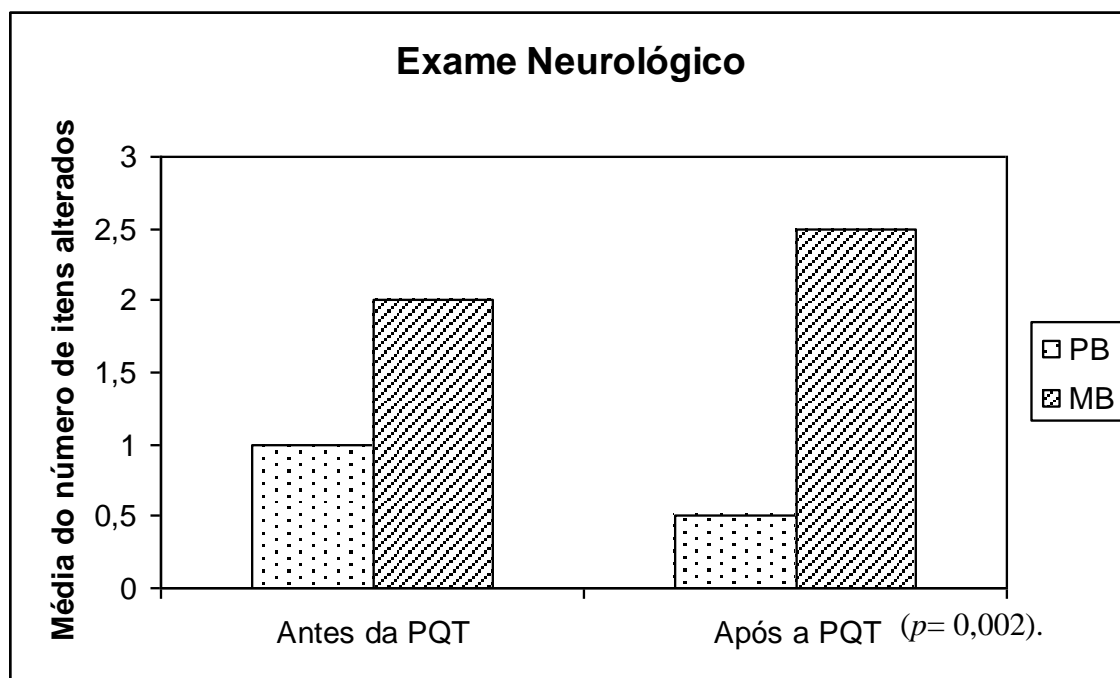


Figura 7: Média do número de itens alterados no exame neurológico dos pacientes PB e MB na primeira avaliação e na reavaliação

4.2.1 Eritrocianose:

No primeiro exame, 14 (58%) pacientes apresentaram eritrocianose de extremidades (palmar e/ou plantar). Considerando-se somente o exame das mãos, para correlação com o reflexo vasomotor realizado apenas nestas, 11 pacientes (48%) tinham eritrocianose palmar.

Não houve diferença estatística entre as formas PB e MB em relação à existência de eritrocianose ($p= 0,223$) na primeira avaliação. Na reavaliação, observou-se uma redução da eritrocianose, 35% dos pacientes apresentavam eritrocianose de extremidades, predominando

na região palmar (22%). Na reavaliação apenas 20% dos pacientes PB apresentarem^{lx} eritrocianose em comparação com 46% MB ($p=0,195$) conforme figura 8.

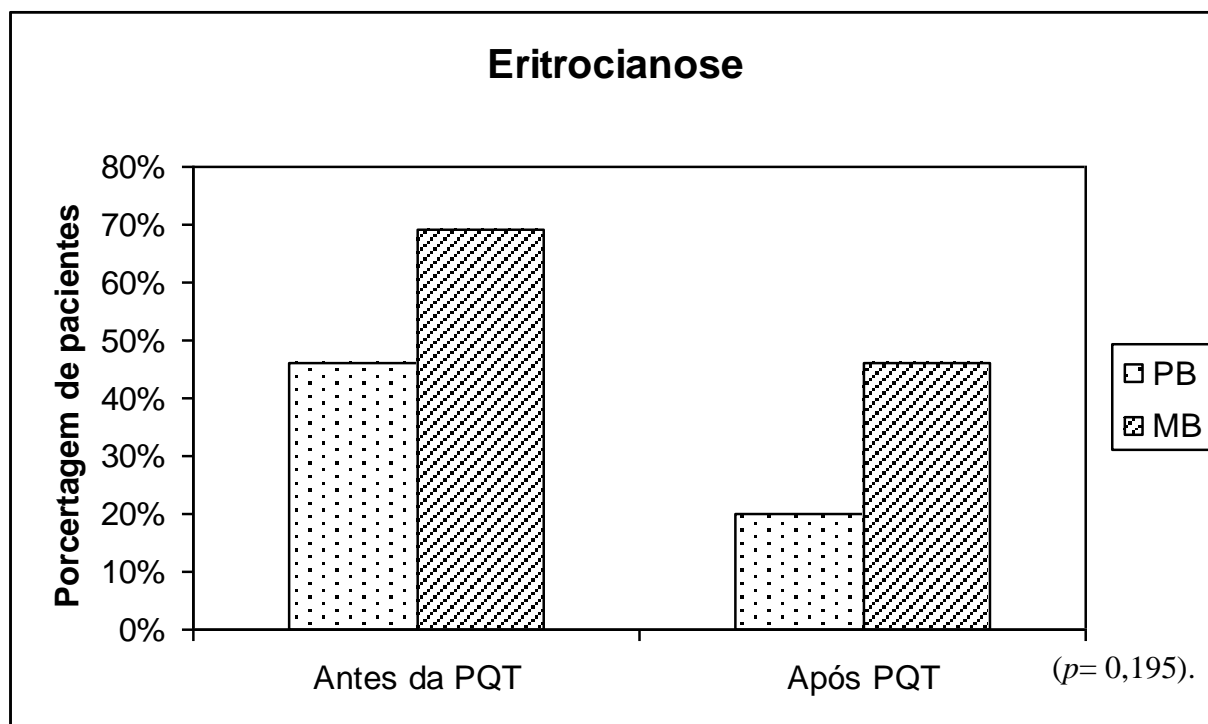


Figura 8: Porcortagem de pacientes PB e MB com eritrocianose na primeira avaliação e na reavaliação.

4.2.2 Espessamento de nervo:

Foi observado espessamento de nervos em oito (33%, $n=24$) pacientes no primeiro exame e 13 (57%, $n=23$) no segundo exame. Sendo que sete pacientes (88%, $n=8$) tinham espessamento do nervo ulnar bilateralmente, já no primeiro exame neurológico. No segundo exame, 12 (92%, $n=13$) pacientes tinham espessamento do ulnar, sendo seis (50%, $n=12$) bilateralmente. O segundo nervo mais prevalente de espessamento foi o peroneal, com seis (75%, $n=8$) pacientes no primeiro exame, e três (23%) pacientes no segundo exame, sendo dois bilateralmente.

Dos oito pacientes que apresentavam espessamento de algum nervo no primeiro exame, seis mantiveram espessamento no segundo exame. No paciente com reação já no diagnóstico, não foi observado espessamento no primeiro exame. Dos seis pacientes com reação no segundo exame, cinco apresentavam espessamento de algum nervo. Dentre os 13 pacientes com espessamento no segundo exame, cinco estavam em reação. ($p=0,144$)

Apenas dois (18%) pacientes com a forma paucibacilar apresentaram espessamento de nervo no primeiro exame enquanto seis (46%) dos multibaciares ($p=0,156$). No segundo exame, este dado fica mais evidente com dois (20%) pacientes com a forma paucibacilar apresentando espessamento e 11 (85%) dos pacientes multibaciares ($p=0,003$), conforme figura 9.

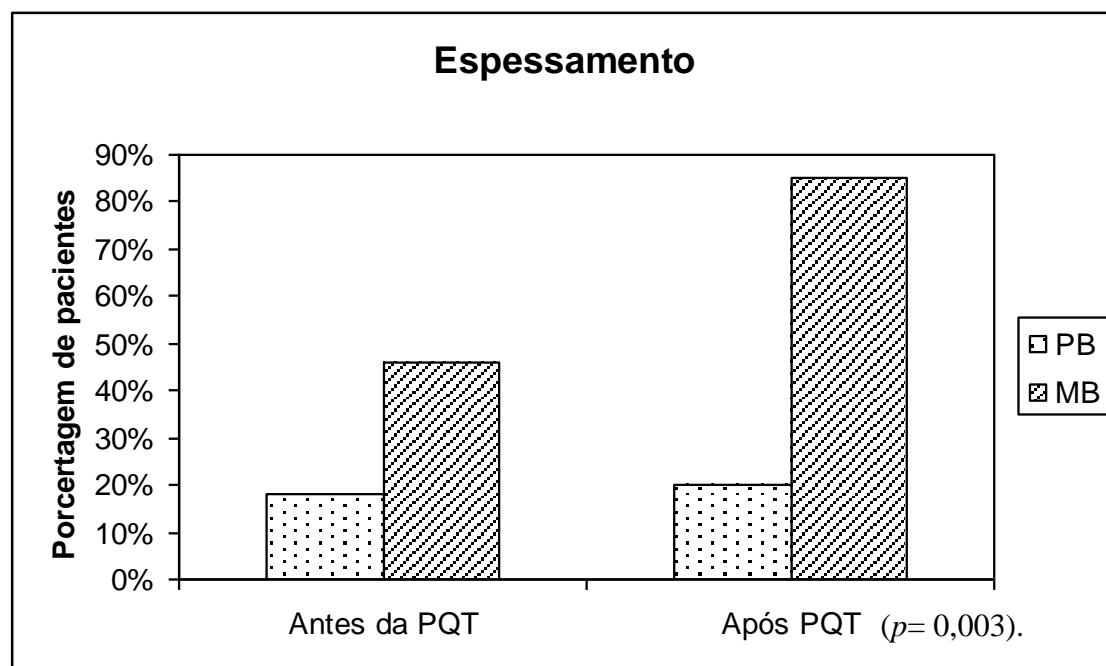


Figura 9: Porcentagem dos pacientes PB e MB com espessamento de nervos na primeira avaliação e na reavaliação.

4.2.3 Dor neural:

Os pacientes apresentaram exclusivamente dor neuropática. Nenhum paciente desenvolveu dor do tipo neurite, caracterizada principalmente por dor à palpação do nervo. Três (13%) pacientes apresentaram dor neuropática, como já descrito anteriormente. Dois pacientes apresentaram com dor tipo “choque”, um paciente em território ulnar bilateralmente, e outro paciente em território de nervo mediano também bilateralmente. Um terceiro paciente apresentou dor tipo queimação nos membros inferiores (território de nervos sural, peroneal e tibial). Na reavaliação, dois (9%) dos pacientes queixavam-se de dor, sendo

um paciente o mesmo que mantinha dor tipo queimação nos membros inferiores e discretas alterações de sensibilidade que não havia no primeiro exame. O segundo paciente também se queixava de dor no primeiro exame, porém em território do nervo mediano e já apresentava alterações de sensibilidade em membros inferiores. No segundo exame, este paciente queixava-se de dor localizada no membro inferior direito tipo pontada e em território dos nervos sural, peroneal e tibial, além de alteração de sensibilidade nestes nervos. Nenhum destes pacientes estava em reação na primeira avaliação ou na reavaliação.

4.2.4 Sensibilidade:

Foram observadas alterações de sensibilidade em 13 (54%, n=24) pacientes no primeiro exame e em 13 (57%, n=23) no segundo exame. Apenas nos membros superiores, observou-se que as alterações de sensibilidade ocorreram em sete (54%, n=13) dos pacientes no primeiro exame e seis (46 %, n=13) dos pacientes no segundo exame. Porém, as alterações foram todas relacionadas à sensibilidade térmica e dolorosa, não à tátil. O nervo sural foi o nervo mais acometido, sendo, no primeiro exame, seis (46%, n=13) pacientes. No segundo exame, 10 (77%, n=13) pacientes tinham alteração de sensibilidade neste nervo.

Na primeira avaliação, quatro (31%, n=13) pacientes tinham alteração de sensibilidade em território do nervo ulnar sendo todos com alteração bilateral. Essas alterações foram relacionadas às modalidades térmica e/ou dolorosa, conforme mostrado na tabela 2. Sendo que dois pacientes tinham alteração da sensibilidade térmica e dolorosa simultaneamente. Nenhum paciente apresentava alteração da sensibilidade tátil no território dos nervos ulnar e mediano no primeiro exame. Com alteração de sensibilidade no território de nervo mediano foram dois (15%, n=13) pacientes no total, um com alteração bilateral e outro com alteração à direita.

No segundo exame, três (23%, n=13) pacientes tinham alteração de sensibilidade em território de nervo ulnar. Sendo, um paciente com alteração de sensibilidade tátil à direita, um paciente com alteração de sensibilidade térmica bilateral, e um paciente com alteração de sensibilidade térmica e dolorosa bilateral. Com alteração de sensibilidade no território de nervo mediano foram dois (15%) pacientes. Essas alterações foram relacionadas apenas às sensibilidades térmica e dolorosa.

Os pacientes MB demonstraram maior percentual de alteração de sensibilidade (69%) que os pacientes PB (36%) na primeira avaliação ($p = 0,115$). Este resultado é ainda mais evidente na reavaliação quando 85% dos pacientes MB apresentaram alteração de

sensibilidade em comparação aos 20% dos pacientes PB ($p = 0,003$). Considerando-se o nervo mais acometido, um paciente PB (9%, $n=11$) e cinco (42%, $n=13$) pacientes MB apresentaram alterações no nervo sural na avaliação antes da PQT. Enquanto, dois (20%, $n=10$) pacientes PB e oito (62%, $n=13$) pacientes MB tinham alteração na reavaliação um ano após a PQT.

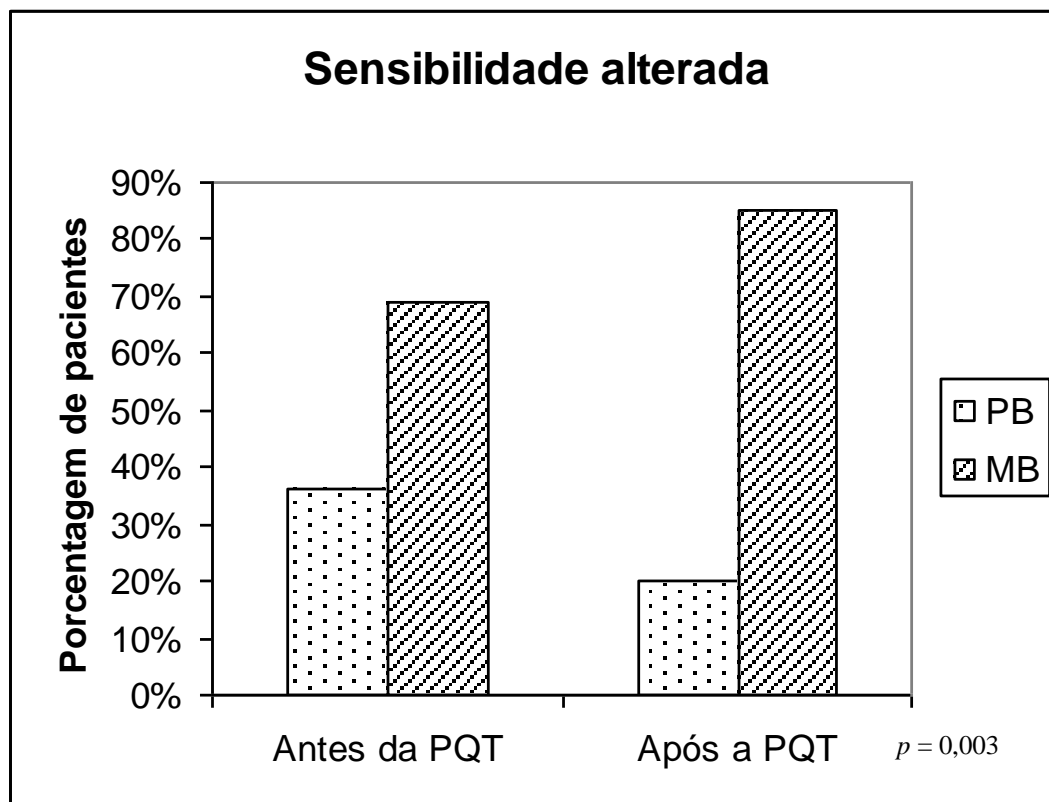


Figura 10: Porcentagem dos pacientes PB e MB com sensibilidade alterada na primeira avaliação e na reavaliação.

Tabela 2: Número de pacientes com alteração nas modalidades de sensibilidade nos nervos Ulnar e Mediano comparadas antes e após a PQT.

Nervo	Tipo de sensibilidade	Número de pacientes	
		Antes da PQT	Após a PQT
Ulnar direito	Tátil	0	1
	Térmica	3	2
	Dolorosa	3	1
Ulnar esquerdo	Tátil	0	0
	Térmica	3	2
	dolorosa	3	1
Mediano direito	tátil	0	0
	térmica	2	2
	dolorosa	2	0

Mediano esquerdo	tátil	0	0
	térmica	1	2
	dolorosa	1	1

4.2.5 Força muscular:

Alteração de força muscular foi observada em dois (8% n = 24) pacientes, no primeiro e em três (13% n = 23) pacientes no segundo exame. As alterações de força muscular predominaram nos membros inferiores, principalmente no músculo *extensor digitorum brevis* (inervado pelo fibular profundo).

Um paciente, na reavaliação, apresentava parestesia nos músculos abductor do dedo mínimo e primeiro interósseo dorsal (inervados pelo ulnar) bilateralmente. Este paciente estava em reação tipo 2 (EN) na reavaliação, mas não tinha sinais de neurite ulnar. Ele também apresentava espessamento e alteração de sensibilidade em território de nervo ulnar bilateralmente. Todos os pacientes com parestesia foram MB, correspondendo a 15% dos pacientes deste grupo na primeira avaliação e a 23 % dos pacientes deste grupo na reavaliação.

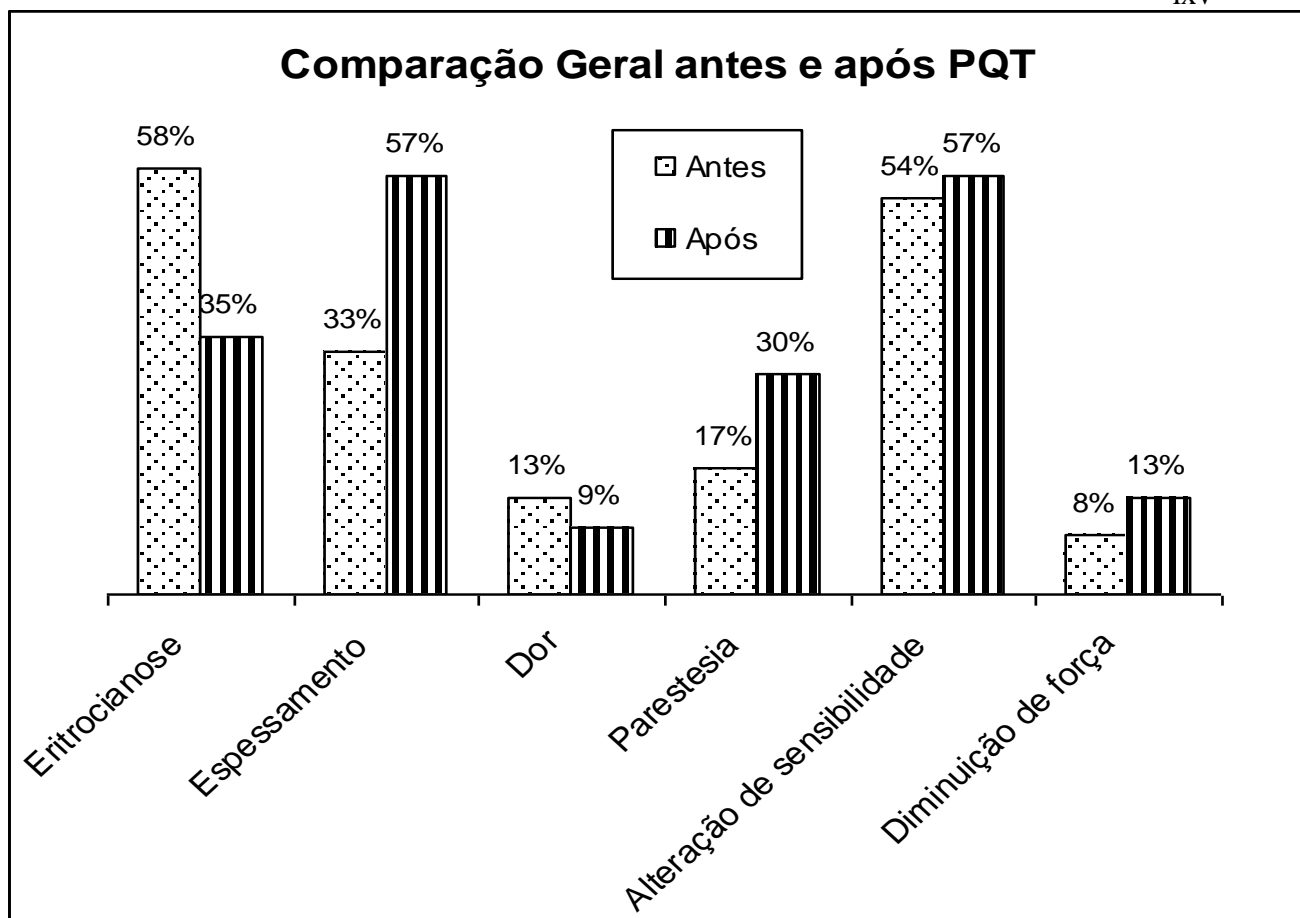


Figura 11: Comparação da avaliação clínica geral antes e após PQT.

Tabela 3: Comparação entre os achados do exame neurológico antes e após a PQT.

	Antes da PQT	Após a PQT
Eritrocianose palmar	11 (48%)	5 (21%)
Espessamento	8 (33%)	13 (57%)
Espessamento Ulnar	7 (30%)	12 (46%)
Dor neuropática	3 (13%)	2 (9%)
Sensibilidade alterada	12 (54%)	13 (57%)
Alteração sensibilidade MMSS	7 (29%)	6 (25%)
Paresia	2 (8%)	3 (13%)

4.3 Episódios Reacionais:

Nenhum dos pacientes PB apresentou reação.

Na avaliação antes da PQT:

Paciente 1: um (8%) paciente (LL) encontrava-se em reação, classificada como sendo do tipo 2 (EM). Este paciente iniciou junto com a PQT o uso de PDN (1,0 mg/K/dia) e talidomida (TLD) (300mg/dia). A PDN foi utilizada em doses decrescentes por 14 meses. A TLD foi mantida até a reavaliação, na dose de 100mg, pois o paciente apresentou novo quadro reacional. A dose de 300mg de talidomida foi feita apenas nos 10 dias iniciais. Por três vezes foi tentada a retirada da TLD. Este paciente teve melhora do escore de sensibilidade nos MMSS e piora nos MMII, além de discreta piora do escore motor por diminuição de força no extensor digitorum brevis à direita. Não foram identificados sinais de neurite em nenhum momento.

Na avaliação após PQT:

Seis (46%) dos pacientes MB encontravam-se em reação, também classificada como sendo do tipo 2, incluindo-se o paciente que teve reação deste a avaliação antes da PQT (*Paciente 1*).

Paciente 2: (LL) fez reação na 5^o dose tipo ENL, quando iniciou 300mg de TLD por 15 dias e após 100mg por dois meses. Também fez uso de PDN. Reiniciou a dose de 300mg de TLD por 10 dias, após, 200mg por 10 dias, mantendo 100mg de TLD por mais 9 meses, quando foi reavaliado.

Paciente 3: (LL) fez reação na 8^o dose tipo ENL quando foi iniciada TLD (300 mg/dia) e mantida por 15 dias com redução para 200mg por 15 dias e após foi mantida a dose de 100mg até a reavaliação pelo período conforme tabela.

Paciente 4: (LL) teve reação na 6^o dose da PQT, quando foi iniciada talidomida 300mg/dia e mantida por apenas quatro dias nesta dose (cefaléia e mal estar), sendo então reduzida para 100mg/dia, utilizada por três meses e suspensa. Este paciente teve novo episódio reacional 12 meses após alta (eritema nodoso necrotizante), tendo iniciado TLD (100mg/dia) nesta data e quando reavaliado estava em uso há dois meses.

Paciente 5: (BL) teve reação (EM) iniciada sete meses após a PQT, sendo instituída a PDN (1,0mg/K/dia) e TLD (300mg/dia) nesta data. Fez uso de talidomida 300mg por 15 dias, reduzindo para 200mg que foi usada por mais 15 dias e reduzida para 100mg/dia que foi mantida até a reavaliação, perfazendo um total de nove meses até a reavaliação. A PDN foi retirada em doses decrescentes.

Paciente 6: (LL) fez reação na 12^o dose tipo ENL quando iniciou 300mg de TLD por 15 dias, com redução para 200mg por 15 dias, após 100mg por 15 dias e então parou. Retornou com reação e fez 100mg de TLD mais um mês e foi suspensa. Piorou da reação e retornou com a TLD por dois meses. Suspensa.

Após com nova piora usou 100mg de TLD por mais um mês e foi suspensa. Na data da reavaliação estava novamente em uso de 100mg de TLD por dois meses. Portanto este paciente usou sete meses de TLD no total.

Nenhum paciente teve quadro clínico característico de neurite. No entanto, dos seis pacientes que apresentaram reação, cinco pacientes já apresentavam exame neurológico alterado antes do início da PQT e todos estes tinham exame neurológico alterado na reavaliação.

A tabela 4.4 mostra os pacientes que tiveram reação e evolução dos exames: neurológico, o padrão eletroneuromiográfico do paciente e o resultado dos testes autonômicos, assim como o tempo de uso das medicações durante os episódios reacionais.

Tabela 4: Episódios reacionais: dados de seis pacientes com Reação tipo II.

Paciente	FC	Tipo	PDN	TLD	Antes da PQT				Após PQT			
					E.S.	E.M.	ENMG	T.A.	E.S.	E.M.	ENMG	T.A.
1	LL	EM	14	24	226	80	Des	alt	224	79	N. clas	alt
2	LL	ENL	12	11	234	80	Des	alt	232	80	Misto	alt
3	LL	ENL	N	18	208	80	N. clas	alt.	229	80	N. clas	N
4	LL	ENL	N	5	205	80	N. clas	alt.	153	74	N. clas	alt.
5	BL	EM	9	9	234	80	Des	alt.	226	80	N. clas	N
6	LL	ENL	N	7	223	80	Misto	N	223	80	Des	alt.

Tipo = Tipo de reação; FC = Forma clínica; EM = Eritema Multiforme; ENL = Eritema Nodoso Lepromatoso; BL = *borderline*-lepromatoso, LL = lepromatoso, PDN = número de meses em uso de prednisona, TLD = número de meses que talidomida, E.S. = escore de sensibilidade, E. M. = escore motor, ENMG = eletroneuromiografia, T. A = testes autonômicos (reflexo vasomotor e resposta simpática cutânea), Des. = desmielinizante, N. class. = não classificável, alt. = alterado, N = normal

4.4 Reflexo Vasomotor (RVM):

O exame do RVM foi realizado em vinte e quatro pacientes, avaliados segundo os métodos descritos, antes do tratamento com PQT. Destes, vinte e dois foram reavaliados após o tratamento com PQT. Por motivos técnicos dois pacientes não realizaram o exame de reavaliação.

Do total de 24 pacientes avaliados antes do tratamento, oito (33% n = 24) pacientes tinham o exame alterado e 16 (67%) pacientes foram normais. No segundo exame, a análise mostrou cinco (23% n = 22) pacientes com alteração do RVM e 17 (77 %) pacientes normais. Esta análise individual leva em consideração um valor de corte para cada dedo, considerando o exame alterado quando há alteração de pelo menos um dos dedos avaliados. Dos pacientes avaliados, 14% do sexo feminino e 41% do sexo masculino tinham RVM alterado. Este dado não foi estatisticamente significativo após testes de correções. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos etários e RVM alterado. Não foi observada associação entre as alterações do RVM com a pressão arterial sistólica e diastólica, atividade física, ingestão de café, uso de álcool ou tabagismo.

Considerando-se a análise do RVM feita através da média dos quatro dedos estudados, seis (25%) pacientes tinham o exame alterado, conforme mostrado na Tabela 5.

No primeiro exame, apenas dois (18% n = 11) pacientes PB tinham RVM alterado, enquanto seis (46% n = 13) pacientes MB apresentavam alteração deste exame. Já na reavaliação, dois (20 % n = 10) pacientes PB tinham o RVM alterado, enquanto entre os MB, ocorreu uma diminuição do número de pacientes para três (25% n = 12) com este exame alterado.

Tabela 5: Exame das mãos no dia do exame em relação às formas clínicas:

Forma clínica		I	TT	BT	BL	LL	Total	%
Exame das mãos alterado	alterado	1	-	3	3	6	13	54%
	Eritrocianose	1	-	1	2	4	8	33%
	Edema	-	-	-	1	-	1	4%
	Calosidade	-	-	1	1	3	5	21%
	xerodermia	-	-	1	-	3	4	17%
	Cicatriz no II°	-	-	1	1	1	3	
	Cicatriz no V°	-	-	-	-	1	1	
RVM	Normal	-	1	8	2	5	16	67%
	Alterado	1	-	1	2	4	8	33%
RVMm4	Normal	-	1	8	3	6	18	75%
	Alterado	1	-	1	1	3	6	25%

RVM = Reflexo Vasomotor. RVMm4 = Reflexo Vasomotor analisado pela média dos 4 dedos estudados. * Um paciente pode ter mais de um.

Em relação ao nervo afetado, cinco (21%) pacientes tinham RVM alterado no território do nervo mediano sendo três com alteração unilateral e dois com alteração bilateral no primeiro exame, enquanto, sete (29%) pacientes tinham RVM alterado no território do nervo ulnar, sendo um paciente com alteração unilateral e seis (25%) pacientes com alteração bilateral. No segundo exame, três (14%) pacientes tinham o RVM alterado no território do nervo mediano, sendo um com alteração unilateral e dois com alteração bilateral, enquanto, quatro (18%) pacientes tinham RVM alterado no território do nervo ulnar, sendo dois com alteração unilateral e dois com alteração bilateral.

Em oito pacientes, foi observada eritrocianose no primeiro exame e não se observou eritrocianose no segundo exame. Desses pacientes, 2 tinham RVM alterado no primeiro exame e nenhum com RVM alterado no segundo exame. Foi avaliada a associação entre o exame neurológico da sensibilidade nos segundos e nos quintos quirodáctilos e o resultado do exame do RVM nestes dedos. Observou-se uma associação entre a alteração de sensibilidade e o RVM alterado nos nervos ulnar direito ($p= 0,002$) e ulnar esquerdo ($p = 0,004$) na primeira avaliação, conforme indica a tabela 6. Já nos segundo exame, não se observou diferença estatisticamente significativa entre a alteração da sensibilidade e alteração do RVM.

Tabela 6: Comparação entre a sensibilidade e o reflexo vasomotor (RVM) por dedos examinados.

		Antes PQT		<i>p</i> valor	Após PQT		<i>p</i> valor
		RVM			RVM		
	Sensibilidade	normal	alterado		normal	alterado	
Segundo direito	Normal	19	2	<i>0,249</i>	17	3	<i>0,740</i>
	Alterada	1	1		2	0	
Segundo esquerdo	Normal	19	3	<i>0,174</i>	18	2	<i>0,823</i>
	Alterada	0	1		2	0	
Quinto direito	Normal	17	2	<i>0,002</i>	17	3	<i>0,338</i>
	Alterada	0	4		1	1	
Quinto esquerdo	Normal	16	3	<i>0,004</i>	19	1	<i>0,423</i>
	Alterada	0	4		1	1	

Considerando-se o grau de incapacidade, dos 18 pacientes com grau zero, 13 (72%) pacientes tinham RVM normal e cinco (28%) alterados. Entre os quatro pacientes com grau um de incapacidade, três (75%) tinham RVM alterado e um (25%) normal. Os dois pacientes com grau de incapacidade dois tinham RVM normal. Este resultado considerou o RVM como alterado quando um ou mais dedos estão alterados. ($p=0,9$). Este resultado foi

estatisticamente significativo considerando-se o RVM alterado quando abaixo da média^{lxx} dos quatro dedos (RVMm4). Conforme tabela 7 (p=0,036).

Tabela 7: Relação entre o Grau de incapacidade e Reflexo Vasomotor médio dos 4 dedos (RVMm4) estudados.

Grau de incapacidade	RVMm4		Total
	Normal	Alterado	
Grau 0	15	3	18
	83%	17%	100%
Grau 1	1	3	4
	25%	75%	100%
Grau 2	2	0	2
	100%		100%
	18	6	24
Total	75%	25%	100%

4. 5 Resposta Simpática Cutânea (SSR):

O exame da SSR foi considerado alterado se um e/ou os dois membros estavam alterados. Na primeira avaliação, não se obteve a SSR bilateralmente em 6 pacientes (25%), além de 3 pacientes sem resposta só à direita. Portanto nove (38%, n=24) pacientes tinham este exame alterado na primeira avaliação. Com relação aos grupos: dois (18%, n=11) pacientes PB e seis (46%, n=13) pacientes MB tinham o exame da SSR alterado. Nos pacientes que tinham resposta, as médias das latências à esquerda e à direita obtidas foram de 1,41 ms (variando entre 1,13ms e 2,07ms) e 1,40 ms (variando de 1,09 ms a 2,54 ms) respectivamente''. As médias das amplitudes foram: à esquerda de 0,52mv (0,13 a 1,9) e à direita de 0,51mV (0,18 a 1,30).

Na reavaliação, apenas um (4%) paciente não teve resposta obtida, bilateralmente. Este paciente, MB, estava em reação. Portanto, 22 (96%) pacientes tiveram SSR obtida à esquerda e também à direita. As médias das latências à esquerda e à direita obtidas dos pacientes que tinham resposta foram respectivamente: 1,49 ms (entre 1,03ms e 1,80ms) e

1,36 ms (1,0 ms a 1,9 ms). As médias das amplitudes foram: à esquerda de 1,03mV (0,08 a 3,83) e à direita de 0,75mV (0,06 a 1,47).

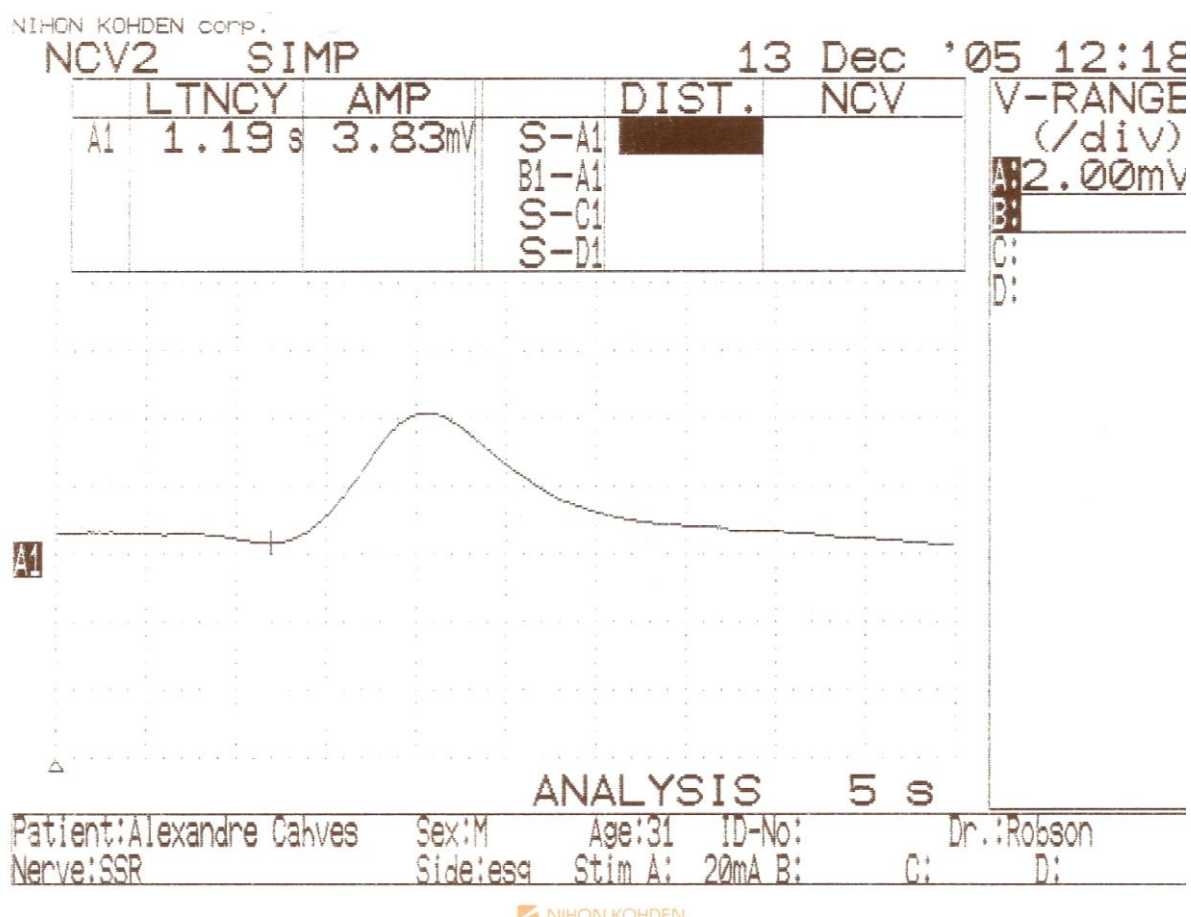


Figura 12: Reposta simpática cutânea típica obtida após estímulo elétrico no trajeto do nervo mediano contralateral. Paciente MB na reavaliação.

Se considerarmos os pacientes como alterados em relação aos testes autonômicos, 13 (54%) pacientes apresentaram pelo menos um dos dois exames (RVM e/ou SSR) alterados, antes da PQT. Na reavaliação após a PQT, apenas seis (27%) pacientes apresentaram pelo menos um dos dois exames (RVM e/ou SSR) alterados.

4.6 Eletroneuromiografia:

Dezenove (79%, n=24) pacientes tinham a primeira ENMG alterada. No segundo exame, 19 (83%, n=23) pacientes. Considerando-se apenas alterações sensitivas, 17 (71%) pacientes tinham nervos sensitivos com alteração no primeiro exame e 18 (78%) pacientes no segundo. Considerando-se apenas a avaliação motora 18 (75%, n=24) pacientes tinham algum

nervo com alteração no primeiro exame e 18 (78%, n=23) pacientes no segundo exame.

Considerando-se apenas a avaliação dos nervos sensitivos e motores estudados nos membros superiores, 18 (75%) pacientes tinham a ENMG alterada no primeiro exame e 19 (83%) pacientes na reavaliação.

Os dados da eletroneuromiografia em relação aos nervos sensitivos e motores estudados são mostrados nas tabelas seguintes, comparando-se a classificação dos pacientes antes e após a PQT. Os nervos foram classificados em: normais, alterados, sem condução (ausente).

Para a análise dos nervos sensitivos estudados antes da PQT (tabela 8), foram avaliados um total de 88 nervos sensitivos dos pacientes PB e 104 nervos sensitivos dos pacientes MB.

Tabela 8: Resultado da condução sensitiva nos pacientes PB e MB antes da PQT.

Nervos	Pacientes PB (n = 11)				Pacientes MB (n = 13)			
	Normal	Alterado	Ausente	Total alter.	Normal	Alterado	Ausente	Total alter.
Mediano	18	4	0	4	11	11	4	15
Ulnar	16	5	1	6	6	16	4	20
Radial	21	1	0	1	9	10	7	17
Sural	19	0	3	3	5	3	18	21
Total	74	10	4	14	31	40	33	73
%	84%	12%	4%	16%	30%	38%	32%	70%

Para a análise dos nervos sensitivos estudados após a PQT (tabela 9), foram avaliados um total de 80 nervos sensitivos dos pacientes PB e 104 nervos sensitivos dos pacientes MB.

Tabela 9: Resultado da condução sensitiva nos pacientes PB e MB após a PQT.

Nervos	Pacientes PB (n = 10)				Pacientes MB (n = 13)			
	Normal	Alterado	Ausente	Total alter.	Normal	Alterado	Ausente	Total alter.
Mediano	16	4	0	4	8	18	0	18
Ulnar	11	8	1	9	5	19	2	21
Radial	11	9	0	9	8	18	0	18
Sural	16	1	3	4	12	2	12	14

Total	54	22	4	26	33	57	14	71
%	67,5%	27,5%	5%	32,5%	32%	55%	13%	68%

Para a análise dos nervos motores estudados antes da PQT (tabela 10), foram avaliados um total de 66 nervos motores dos pacientes PB e 78 nervos motores dos pacientes MB.

Tabela 10: Resultado da condução motora nos pacientes PB e MB antes da PQT.

Nervos	Pacientes PB (n = 11)				Pacientes MB (n = 13)			
	Normal	Alterado	Ausente	Total alter.	Normal	Alterado	Ausente	Total alter.
Mediano	19	3	0	3	8	18	0	18
Ulnar	18	4	0	4	7	19	0	19
Peroneal	18	4	0	4	14	8	4	12
Total	55	11	0	11	29	45	4	49
%	83%	17%	0%	17%	37%	58%	5%	63%

Para a análise dos nervos motores estudados após a PQT (tabela 11), foram avaliados um total de 60 nervos motores dos pacientes PB e 78 nervos motores dos pacientes MB.

Tabela 11: Resultado da condução motora nos pacientes PB e MB após a PQT.

Nervos	Pacientes PB (n = 10)				Pacientes MB (n = 13)			
	N	Alterado	Ausente	Total alter.	Normal	Alterado	Ausente	Total alter.
Mediano	13	7	0	7	11	15	0	15
Ulnar	10	10	0	10	15	11	0	11
Peroneal	13	7	0	7	13	13	0	13
Total	36	24	0	24	39	39	0	39
%	60%	40%	0%	40%	50%	50%	0%	50%

A figura 13 resume as tabelas acima mostrando um maior número de nervos (sensitivos e motores) alterados (qualquer alteração) nos pacientes MB, na primeira avaliação e na reavaliação, em relação aos PB. Observamos na comparação entre as duas avaliações, uma discreta redução no número de nervos alterados nos MB e um aumento do número de nervos alterados nos pacientes PB.

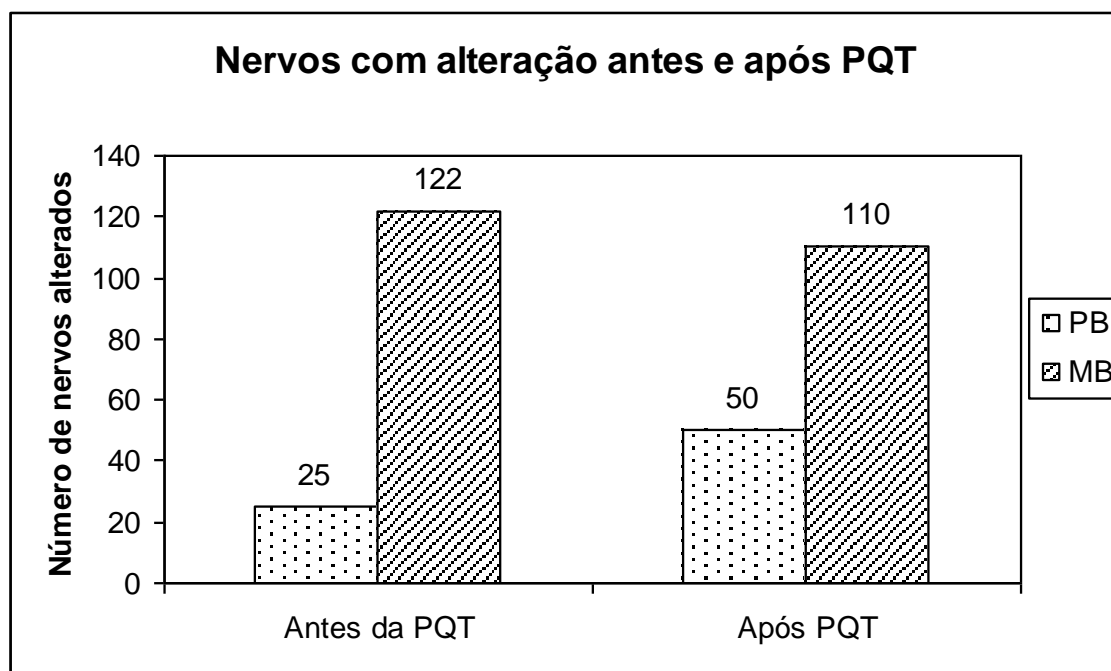


Figura 13: Número total de nervos com alteração na primeira avaliação e reavaliação para os grupos PB e MB.

Quando analisamos os nervos sensitivos que mantinham condução nervosa, porém com alteração, observamos aumento do número desses nervos nos dois grupos, PB e MB. Conforme mostrado na figura 14. Este, pode ser explicado nos MB pela diminuição do número de nervos sem condução, porém não para o grupo dos PB que mantiveram o mesmo número de nervos sensitivos sem condução, conforme observado na figura 15.

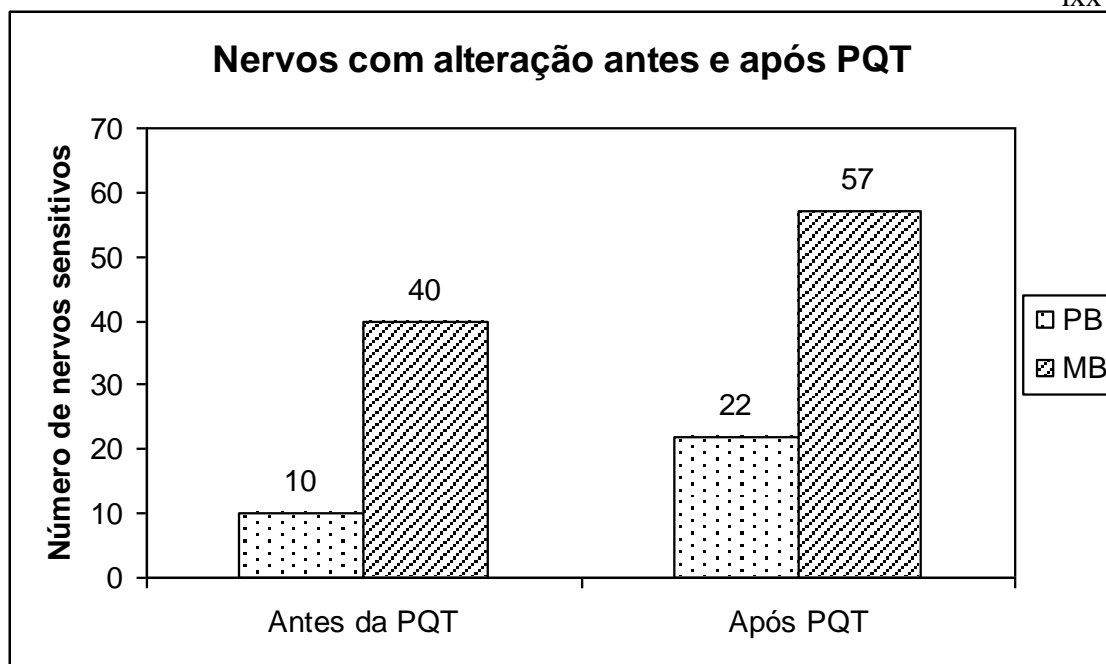


Figura 14: Número de nervos sensitivos com condução nervosa alterada, **excluídos os sem condução**, na primeira avaliação e reavaliação para os grupos PB e MB.

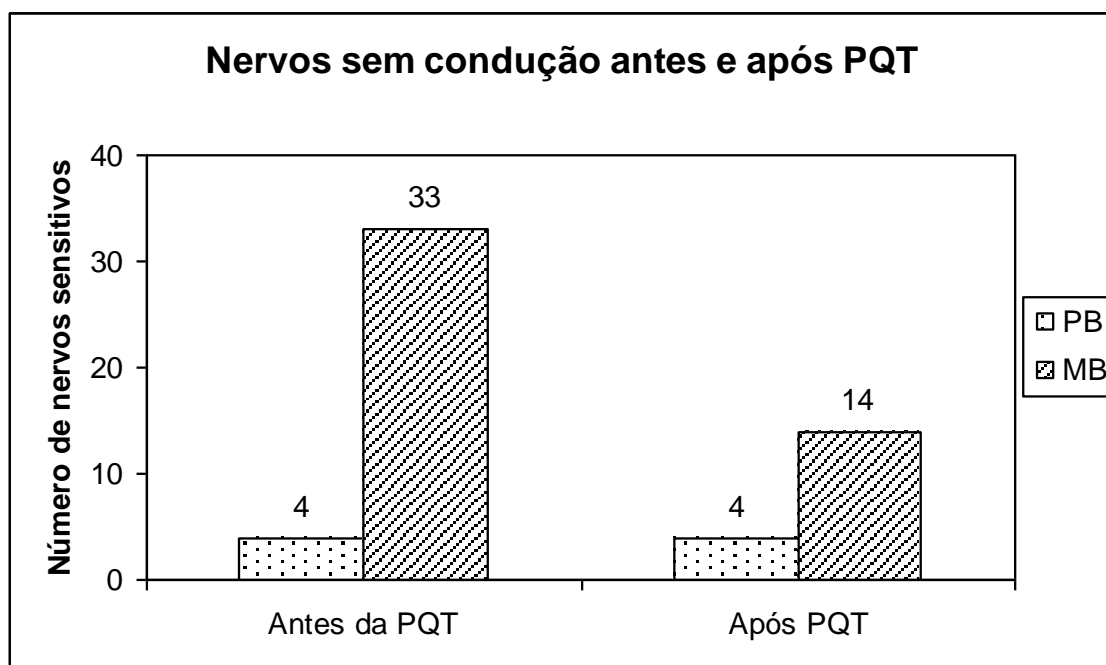


Figura 15: Número de nervos sensitivos sem condução nervosa na primeira avaliação e reavaliação para os grupos PB e MB.

A análise do número de nervos motores que mantinham condução nervosa, porém com alteração, mostrou redução do número desses nervos nos MB e aumento nos PB, conforme figura 16.

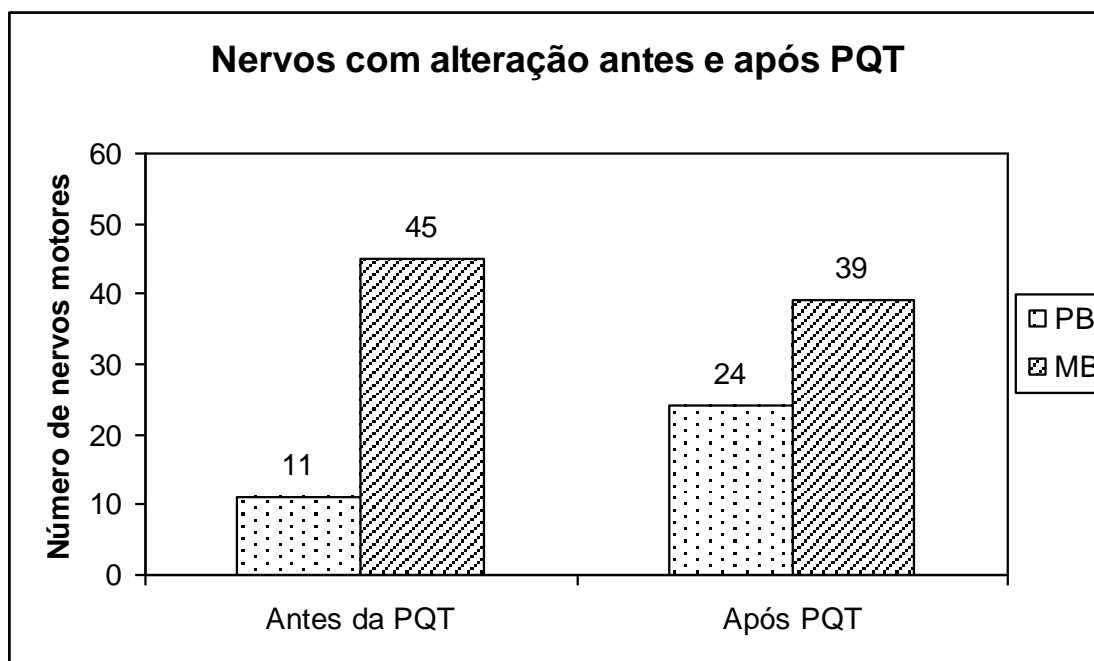


Figura 16: Número de nervos motores com condução nervosa alterada, **excluídos os sem condução**, na primeira avaliação e reavaliação para os grupos PB e MB.

Para definirmos o perfil eletroneuromiográfico do paciente, consideramos o predomínio dos padrões encontrados nos nervos afetados, definindo assim os perfis: normal, desmielinizante, axonal, misto, sem condução e não classificável. Percentagens iguais ou acima de 50% definiam o perfil, deste que não houvesse dois padrões com 50% no mesmo paciente. Estes casos eram considerados não classificáveis. O paciente para ser considerado normal deveria ter todos os nervos com padrão normal e não apenas percentual acima de 50%.

Primeira avaliação (antes da PQT):

- Cinco (21%, n=24) pacientes tinham a ENMG normal, sendo todos PB (45%, n=11);
- Oito (33%, n=24) pacientes tinham perfil desmielinizante, sendo dois (18%, n=11) PB e seis (46%, n=13) MB. O paciente com reação nesta primeira avaliação, MB, tinha perfil desmielinizante (50% dos nervos afetados);
- Dois (8%, n=24) pacientes tinham perfil axonal, um (9%, n=11) PB e um (18%, n=13) MB;

- Um (4%) paciente tinha perfil misto, MB;
- Três (13%) pacientes tinham perfil sem condução, um (9%, n=11) PB e dois (15%, n=13) MB;
- Cinco (21%, n=24) pacientes tinham perfil não classificável, dois (18%, n=11) PB e três (23%, n=13) MB.

Reavaliação (após a PQT):

- Quatro (17%) pacientes tinham a ENMG normal, sendo três (30%, n=10) PB, dos quais dois já tinham esse exame normal na primeira avaliação e um tinha perfil axonal. Um paciente MB tinha ENMG normal na reavaliação.
- Nove (39%, n=23) pacientes tinham perfil desmielinizante, sendo sete (70%, n=10) PB e dois (15%) MB;
- Um (4%) paciente, MB, tinha perfil axonal;
- Um (4%) paciente, MB, tinha perfil misto;
- Oito (35%, n=23) pacientes tinham perfil não classificável, todos MB (62%, n=13), entre eles quatro dos seis em reação.

Entre os seis pacientes com reação na reavaliação, apenas um tinha perfil desmielinizante, outro misto e quatro tinham perfil não classificável, deste por combinação de mais de dois padrões nos nervos afetados.

Os pacientes PB (n=11) evoluíram da seguinte forma conforme o perfil eletroneuromiográfico: dos cinco pacientes normais, três passaram a ter perfil desmielinizante. Entre os dois pacientes com perfil desmielinizante, um manteve o perfil desmielinizante e o outro paciente não foi reavaliado. Um paciente com perfil axonal passou a ter a ENMG normal. Um paciente com perfil sem condução passou a ter perfil eletroneuromiográfico desmielinizante. E dois pacientes com perfil não classificável passaram a ter perfil desmielinizante.

Os pacientes MB evoluíram da seguinte forma conforme o perfil da eletroneuromiográfico: dos seis pacientes com perfil desmielinizante, um paciente manteve este perfil desmielinizante, um paciente passou a ter perfil misto, um paciente passou para o perfil axonal, um paciente passou a ter ENMG normal e dois pacientes passaram para o perfil não classificável. Um paciente com perfil axonal, passou a ter perfil não classificável. Um paciente com perfil misto passou a ter perfil desmielinizante. Dois pacientes com perfil sem

condução passaram a ter perfil não classificável. Três pacientes com perfil não classificável mantiveram este.

Como demonstrado na figura 17, no primeiro exame houve um pequeno predomínio de comprometimento do tipo desmielinizante, pois 14 pacientes (58%) tinham esta forma de comprometimento em pelo menos um nervo estudado na primeira avaliação. Este predomínio aumentou significativamente na reavaliação, onde 19 (83%) pacientes apresentavam pelo menos um nervo com comprometimento do tipo desmielinizante, excepcionalmente nos pacientes PB.

O comprometimento do tipo axonal teve uma frequência menor que o desmielinizante, principalmente na reavaliação, onde 12 (52%) pacientes tinham pelo menos um nervo com esta forma de comprometimento. Na primeira avaliação a diferença entre esses dois tipos de comprometimento foi menor já que 10 pacientes (42%) apresentavam um padrão axonal de comprometimento em pelo menos um nervo avaliado. Dez (42%) e 11 (48%) pacientes tinham pelo menos um nervo com padrão misto no primeiro exame e na reavaliação, respectivamente. Houve redução em 15% da frequência de exames sem condução na reavaliação, 13 (54%) e nove (39%) pacientes tinham pelo menos um nervo sem condução no primeiro exame e na reavaliação respectivamente. Oito (33%) pacientes e quatro (17%) pacientes tinham pelo menos um nervo com padrão não classificável no primeiro exame e na reavaliação, respectivamente.

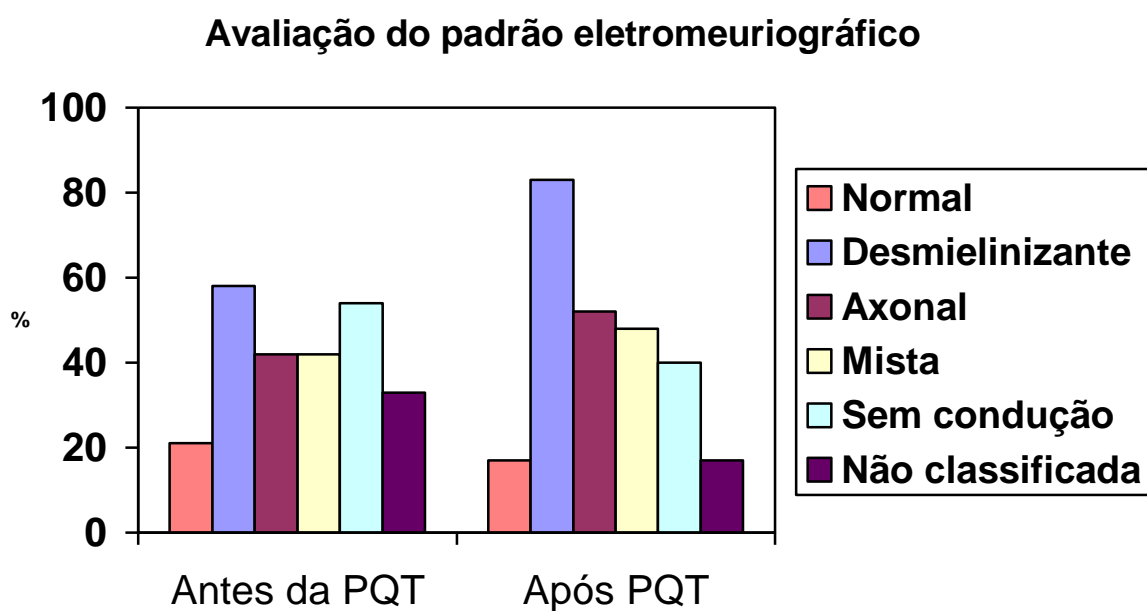


Figura 17: Avaliação do padrão eletromiográfico antes e após a PQT.

Os resultados das avaliações de amplitudes, latências e velocidades de condução nos nervos sensitivos e motores antes e após a PQT são mostrados nas tabelas 12 e 13. Quando avaliamos os parâmetros eletrofisiológicos isoladamente, encontramos que um grande número de pacientes (54%), tinham ausência de condução em pelo menos um nervo sensitivo. Três (13%) pacientes apresentavam apenas queda da amplitude em pelo menos um nervo sensitivo. Por outro lado, oito (33%) pacientes não apresentavam comprometimento de amplitude sensitiva.

Os nervos mais acometidos foram os nervos: mediano e ulnar, que na maioria das vezes estavam acometidos bilateralmente. O nervo sural estava sem condução em 46% dos pacientes. Ainda em relação ao estudo da condução sensitiva, 15 (63%) pacientes apresentavam prolongamento de latência. Esta alteração ocorreu principalmente nos nervos radial e ulnar.

Na avaliação da condução motora (tabela 13), oito (33%, n=24) pacientes apresentavam alteração da amplitude dos potencial de ação motores compostos (CMAP). Houve predomínio de comprometimento nos nervos: mediano e fibular. Em relação à latência motora distal, 14 (58%) pacientes apresentavam prolongamento. Este achado foi predominante no nervo ulnar, na maioria das vezes bilateral. A velocidade de condução motora estava alterada em 15 (63%) pacientes, também com predomínio no nervo ulnar.

O número de pacientes com a condução normal nos nervos sensitivos dos MMSS é menor na reavaliação, isto observado com maior evidência nos nervos: ulnar e radial bilateralmente. Entretanto, no nervo sural verificou-se um maior número de pacientes com exame normal devido à obtenção dos potenciais de ação sensitivos (sem condução no primeiro exame), conforme tabela 12.

Comparando-se o padrão eletroneuromiográfico de cada nervo estudado, observou-se que nos nervos ulnares e radiais sensitivos ocorreu um aumento no número de pacientes com padrão desmielinizante do primeiro exame para a reavaliação, conforme mostrado na tabela 14.

Tabela 12: Resultados da avaliação dos nervos sensitivos (em número de pacientes).

	Nervo	Normal		Sem condução		Sem conduç. bilateral		Alterado		Alterado bilateral	
		1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°
Amplitude	RD	20	21	4	0	3	0	0	2	0	1
	RE	21	21	3	0			0	2		

	MD	15	12	3	0	1	0	6	11	4	6
	ME	16	14	1	0			7	9		
	UD	14	13	2	1	2	1	8	9	6	7
	UE	13	13	3	2			8	8		
	SD	13	14	11	9	9	6	0	0	0	0
	SE	14	17	10	6			0	0		
Latência	RD	15	9	4	0	3	0	5	14	4	12
	RE	15	10	3	0			6	13		
	MD	18	18	3	0	1	0	3	5	2	2
	ME	20	19	1	0			3	4		
	UD	16	13	2	1	2	1	6	9	5	8
	UE	16	11	3	2			5	10		
	SD	11	12	11	9	9	6	2	2	0	0
	SE	13	15	10	6			1	2		
Velocidade	RD	20	23	4	0	3	0	0	0	0	0
	RE	21	23	3	0			0	0		
	MD	20	21	3	0	1	0	1	2	1	1
	ME	21	22	1	0			2	1		
	UD	22	22	2	1	2	1	0	0	0	0
	UE	21	21	3	2			0	0		
	SD	11	14	11	9	9	6	2	0	0	0
	SE	13	17	10	6			1	0		

RD = radial direito, RE = radial esquerdo, MD = mediano direito, ME = mediano esquerdo, UD = ulnar direito, UE = ulnar esquerdo, SD = sural direito, SE = sural esquerdo. 1° = primeira avaliação, 2° = reavaliação.

Tabela13: Resultados da avaliação dos nervos motores (em número de pacientes)..

	Nervo	Normal		Sem condução		Sem conduç. bilateral		Alterado		Alterado bilateral	
		1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°
Amplitude	UD	24	22	0	0	0		0	1	0	1
	UE	24	22	0	0			0	1		
	MD	20	20	0	0	0		4	3	2	0
	ME	21	22	0	0			3	1		
	PD	18	21	2	0	1		4	2	1	1
	PE	18	21	2	0			4	2		
Latência	UD	20	12	0	0	0		4	11	4	8
	UE	12	14	0	0			12	9		
	MD	13	14	0	0	0		11	9	6	8
	ME	16	11	0	0			8	12		
	PD	18	15	2	0	1		4	8	1	5
	PE	19	14	2	0			3	9		
Velocidade	UD	14	22	0	0	0		10	1	5	1
	UE	18	21	0	0			6	2		
	MD	18	22	0	0	0		6	1		
	ME	21	23	0	0			3	0	2	0
	PD	19	22	2	0	1		3	1		
	PE	20	22	2	0			2	1	0	0

UD = ulnar direito, UE = ulnar esquerdo, MD = mediano direito, ME = mediano esquerdo, PD = peroneal direito, PE = peroneal esquerdo. 1° = primeira avaliação, 2° = reavaliação

Tabela 14: Número de pacientes classificados em seus padrões ENMG em relação ao número de nervos afetados.

Número de nervos	Normal		Sem condução		Não classificáv.		Misto		Desmiel.		Axonal	
	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°
0	2	3	11	14	16	19	14	12	10	4	14	11
1	1	2	2	3	7	3	3	5	2	2	4	7
2	2	1	5	4	1	1	2	1	3	4	1	2
3	3	-	2	1	-	-	5	2	3	-	3	1
4	-	1	-	1	-	-	-	1	1	4	2	2
5	-	2	3	-	-	-	-	2	1	3	-	-
6	-	1	-	-	-	-	-	-	3	1	-	-
7	2	1	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-
8	3	3	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-
9	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	3	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	5	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Não classificáv = nervos com padrão não classificável; Desmiel. = nervos com padrão desmielinizante; 1° = primeiro exame de EMG; 2° = segundo exame de EMG

Comparando-se o padrão eletroneuromiográfico de cada nervo estudado, observou-se que nos nervos ulnares e radiais sensitivos ocorreu um aumento no número de pacientes com padrão desmielinizante do primeiro exame para a reavaliação, conforme mostrado na tabela 14.

O número de pacientes com a condução normal nos nervos sensitivos dos MMSS é menor na reavaliação, isto observado com maior evidência nos nervos: ulnar e radial bilateralmente. Entretanto, no nervo sural verificou-se um maior número de pacientes com exame normal devido à obtenção dos potenciais de ação sensitivos (sem condução no primeiro exame), conforme tabela 15. Em todos os nervos sensitivos, ocorreu uma redução do número de pacientes com potenciais de ação sensitivos (SAPs) não obtidos, bem caracterizada nos nervos mediano e radial direitos e sural esquerdo.

Na avaliação motora dos nervos mediano esquerdo, ulnar direito e peroneal bilateralmente ocorreu um importante aumento do número de pacientes com padrão desmielinizante.

Apenas a avaliação sensitiva do nervo mediano mostra um aumento do número de pacientes com padrão axonal (tabela 15).

Tabela 15: Número de pacientes classificados em seus padrões ENMG em relação aos nervos estudados comparando-se os exames.

Nervo	Ex	Normal		Axonal		Desmielin.		Misto		S/ conduç		N class	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mediano sensitivo direito	1°	14	58,3	4	16,7	1	4,2	2	8,3	3	12,5	0	0,0
	2°	11	47,8	6	26,1	1	4,3	5	21,7	0	0,0	0	0,0
Mediano sensitivo esquerdo	1°	15	62,5	5	20,8	1	4,2	2	8,3	1	4,2	0	0,0
	2°	13	56,5	6	26,1	1	4,3	3	13,0	0	0,0	0	0,0
Ulnar sensitivo direito	1°	12	50,0	4	16,7	2	8,3	4	16,7	2	8,3	0	0,0
	2°	9	39,1	4	17,4	4	17,4	5	21,7	1	4,3	0	0,0
Ulnar sensitivo esquerdo	1°	10	41,7	6	25,0	3	12,5	2	8,3	3	12,5	0	0,0
	2°	7	30,4	4	17,4	6	26,1	4	17,4	2	8,7	0	0,0
Radial sensitivo direito	1°	15	62,5	0	0,0	5	20,8	0	0,0	4	16,7	0	0,0
	2°	9	39,1	0	0,0	12	52,2	0	0,0	0	0,0	2	8,7
Radial sensitivo esquerdo	1°	15	62,5	0	0,0	6	25,0	0	0,0	3	12,5	0	0,0
	2°	10	43,5	0	0,0	11	47,8	2	8,7	0	0,0	0	0,0
Sural sensitivo direito	1°	11	45,8	0	0,0	2	8,3	0	0,0	11	45,8	0	0,0

	2°	13	56,5	0	0,0	1	4,3	0	0,0	9	39,1	0	0,0
Sural sensitivo esquerdo	1°	13	54,2	0	0,0	0	0,0	1	4,2	10	41,7	0	0,0
	2°	15	65,2	0	0,0	2	8,7	0	0,0	6	26,1	0	0,0
Mediano motor direito	1°	11	45,8	1	4,2	8	33,3	3	12,5	0	0,0	1	4,2
	2°	13	56,5	1	4,3	7	30,4	2	8,7	0	0,0	0	0,0
Mediano motor esquerdo	1°	16	66,7	0	0,0	5	20,8	3	12,5	0	0,0	0	0,0
	2°	11	47,8	0	0,0	11	47,8	1	4,3	0	0,0	0	0,0
Ulnar motor direito	1°	13	54,2	0	0,0	4	16,7	0	0,0	0	0,0	7	29,2
	2°	12	52,2	0	0,0	10	43,5	1	4,3	0	0,0	0	0,0
Ulnar motor esquerdo	1°	12	50,0	0	0,0	12	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	2°	13	56,5	0	0,0	8	34,8	1	4,3	0	0,0	1	4,3
Peroneal motor direito	1°	16	66,7	1	4,2	2	8,3	3	12,5	2	8,3	0	0,0
	2°	13	56,5	1	4,3	7	30,4	1	4,3	0	0,0	1	4,3
Peroneal motor esquerdo	1°	16	66,7	2	8,3	1	4,2	2	8,3	2	8,3	1	4,2
	2°	13	56,5	0	0,0	7	30,4	2	8,7	0	0,0	1	4,3

Ex = número do exame neurológico; Desmielin. = desmielinizante; S/ conduç. = sem condução; N class = não classificável, **n** = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes

4.7 Associação entre os exames: clínico, RVM, SSR e ENMG:

A Tabela 16 mostra o número de pacientes na associação entre o exame neurológico e os exames complementares, segundo a classificação operacional destes pacientes, comparando-se antes e após o tratamento com a PQT.

PQT	Classificação	Ex. neuro			Testes autonômicos		Total
					<i>Normais</i>	<i>Alterado</i>	
Antes (n=24)	PB (n=11)	<i>Normal</i>	<i>ENMG</i>	<i>Normal</i>	1	0	1
				<i>Alterada</i>	0	2	2
				<i>total</i>	1	2	3
		Alterado	<i>ENMG</i>	<i>Normal</i>	3	1	4
				<i>Alterada</i>	3	1	4
				<i>total</i>	6	2	8
	MB (n=13)	<i>Normal</i>	<i>ENMG</i>	<i>Normal</i>	0	0	0
				<i>Alterada</i>	1	1	2
Alterado		<i>ENMG</i>	<i>Normal</i>	0	0	0	
			<i>Alterada</i>	3	8	11	
		<i>total</i>		3	8	11	

Após (n=22)	PB (n=10)	<i>Normal</i>	<i>ENMG</i>	<i>Normal</i>	2	0	2
				<i>Alterada</i>	5	0	5
			<i>total</i>		7	0	7
	Alterado	ENMG	Normal	1	0	1	
			<i>Alterada</i>	0	2	2	
			<i>total</i>	1	2	3	
MB (n=12)	Alterado	ENMG	Normal	1	0	1	
			<i>Alterada</i>	7	4	11	
			<i>total</i>	8	4	12	

Tabela 16: Apenas 22 pacientes foram incluídos na reavaliação, pois 1 PB não retornou e 1 MB teve o exame do LD Doppler perdido.

Apenas 1 paciente (4% n=24) teve todos os exames normais na primeira avaliação. Tratava-se de um paciente PB. Este paciente evoluiu, na reavaliação, com alteração da ENMG (perfil desmielinizante, por latência distal prolongada), sendo que os outros exames permaneceram normais inclusive o exame neurológico.

Dois pacientes, PB, passaram a ter todos os exames normais na reavaliação. Estes apresentavam apenas alteração do exame neurológico na primeira avaliação, sendo alteração de sensibilidade na região calcânea bilateralmente em um paciente e eritrocianose plantar em outro.

Entre os 8 pacientes PB com exame neurológico alterado na primeira avaliação 5 (63% n=8) passaram a tê-lo normal na reavaliação. Dois (67% n=3) pacientes tinham exame neurológico normal na primeira avaliação e na reavaliação. Um (33% n=3) paciente com exame neurológico normal na primeira avaliação passou a tê-lo alterado. Este paciente tinha na primeira avaliação queixa de dor nos MMII tipo queimação de intensidade 10 na EAVD nos territórios dos nervos: sural, peroneal e tibial bilateralmente. Tinha Laser Doppler alterado. O perfil da ENMG era sem condução (50% dos nervos com este padrão), nos nervos surais e ulnar sensitivo esquerdo. Na reavaliação, mantinha queixa de dor nos MMII, mesmo padrão com intensidade de 80 pela EAVD e apresentava alterações no exame neurológico por conta de alteração de sensibilidade nos MMII, eritrocianose plantar e espessamento no nervo ulnar esquerdo. Mantinha Laser Doppler alterado. O perfil da ENMG era desmielinizante na ocasião da reavaliação, mesmo mantendo o padrão sem condução nos nervos surais e ulnar sensitivo esquerdo.

Entre os 11 pacientes MB com exame neurológico alterado na primeira avaliação 11 (100% n=11) mantiveram-no alterado na reavaliação. Dois (15% n=3) pacientes MB com exame neurológico normal na primeira avaliação passaram a tê-lo alterado na reavaliação.

Destes, **um paciente** tinha alteração da condução nervosa em todos os nervos sensitivos com predomínio do padrão desmielinizante na primeira avaliação e perfil misto (50 % misto e 33% desmielinizante) na reavaliação, quando estava em reação e apresentava alteração de sensibilidade nos MMSS, além de espessamento do nervo ulnar e mantinha os testes autonômicos com alteração. **O outro** apresentou perfil eletroneuromiográfico axonal e não classificável (50% axonal e 50% desmielinizante), na primeira avaliação e reavaliação respectivamente. Não estava em reação na reavaliação, não tinha queixa de dor ou parestesia e sua única alteração era espessamento do ulnar direito e hiporreflexia de aquileus. Ambos mostravam surais sem condução bilateralmente na primeira avaliação.

Pacientes MB em reação:

Ao analisarmos o escore sensitivo destes pacientes, conforme gráfico 6, observamos que 4 (67%) dos 6 pacientes em reação pioraram este escore, incluindo o paciente que tinha o primeiro exame neurológico normal. Além de 2 dentre os 4 citados, que pioram o escore motor. Três dos 4 pacientes com piora sensitiva tinham queixas de parestesia que não foram relatadas na primeira avaliação. Porém nenhum destes pacientes tinha queixa de dor na primeira avaliação ou na reavaliação. Um paciente manteve o mesmo escore sensitivo, motor, espessamento e eritrocianose. Um paciente mesmo com queixa de parestesia teve melhora do escore sensitivo, especificamente para MMII.

Pacientes MB sem reação:

Notamos que entre os pacientes MB sem reação (7 pacientes), a piora do escore sensitivo e do escore motor ocorre em apenas 1 (14%) paciente. Também verificamos melhora do escore sensitivo em 4 (57%) pacientes. O paciente MB sem reação que teve o exame neurológico alterado só na reavaliação, o teve por espessamento do nervo ulnar direito, mas sem alteração de sensibilidade, dor ou parestesia no trajeto deste nervo.

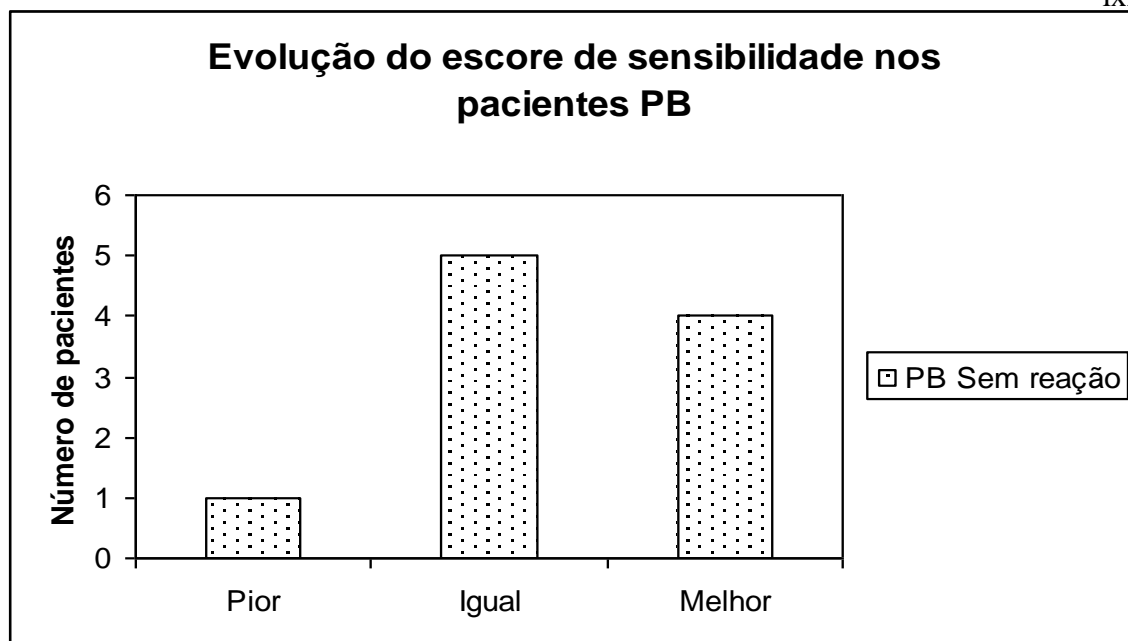


Figura 18: Evolução dos escores de sensibilidade nos pacientes PB. PB = paucibacilares.

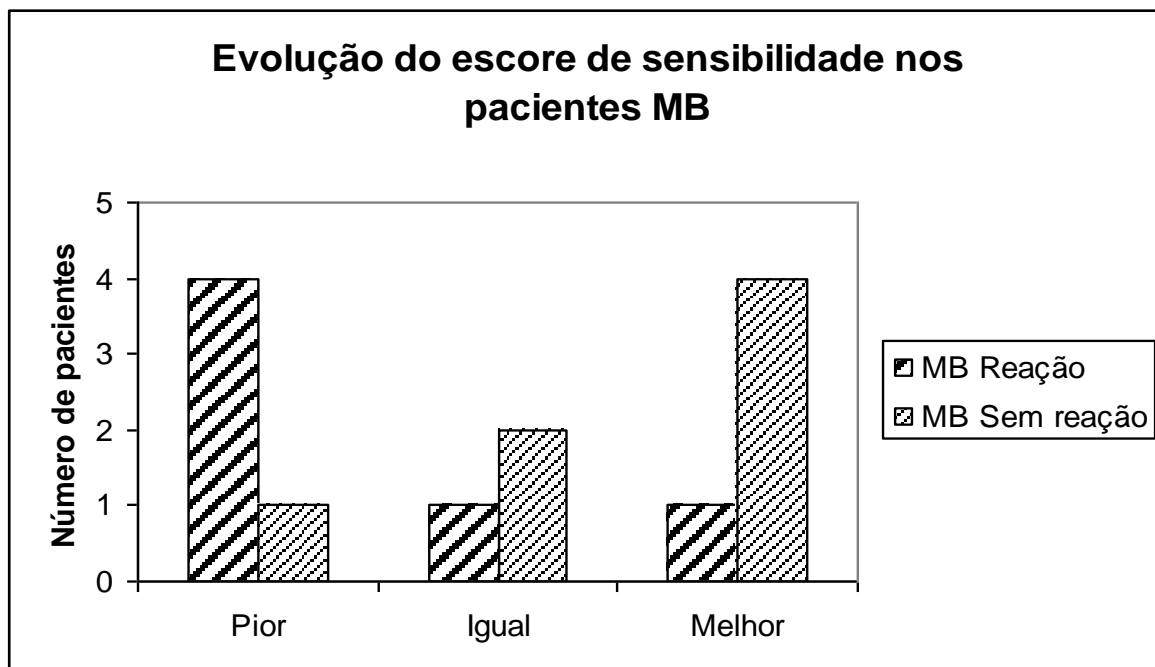


Figura 19: Evolução dos escores de sensibilidade nos pacientes MB. Observe que apenas os pacientes MB apresentaram episódios reacionais. MB = multibacilares.

Pacientes MB em reação:

Dos 6 pacientes com reação na reavaliação, 5 (83%) pacientes já apresentavam testes autonômicos alterados na primeira avaliação. Destes 5 pacientes que já apresentavam testes autonômicos alterados na primeira avaliação 2 (40%) passaram a tê-los normais e 3 (60%) pacientes mantiveram-nos alterados. O paciente MB em reação na reavaliação com teste autonômico normal na primeira avaliação passou a tê-lo alterado na reavaliação. Portanto, na reavaliação, dos 6 pacientes em reação, 4 (67%) pacientes tinham testes autonômicos alterados. ($p=0,025$)

Pacientes MB sem reação:

Dos 7 pacientes sem reação na reavaliação, 4 (57%) pacientes já apresentavam testes autonômicos alterados na primeira avaliação. Destes 4 pacientes, 3 (75%) pacientes passaram a tê-los normais e 1 paciente teve seu exame de LD perdido por problemas técnicos, porém este paciente tinha o exame de SSR alterado na primeira avaliação e normal na reavaliação, conforme figura 20.

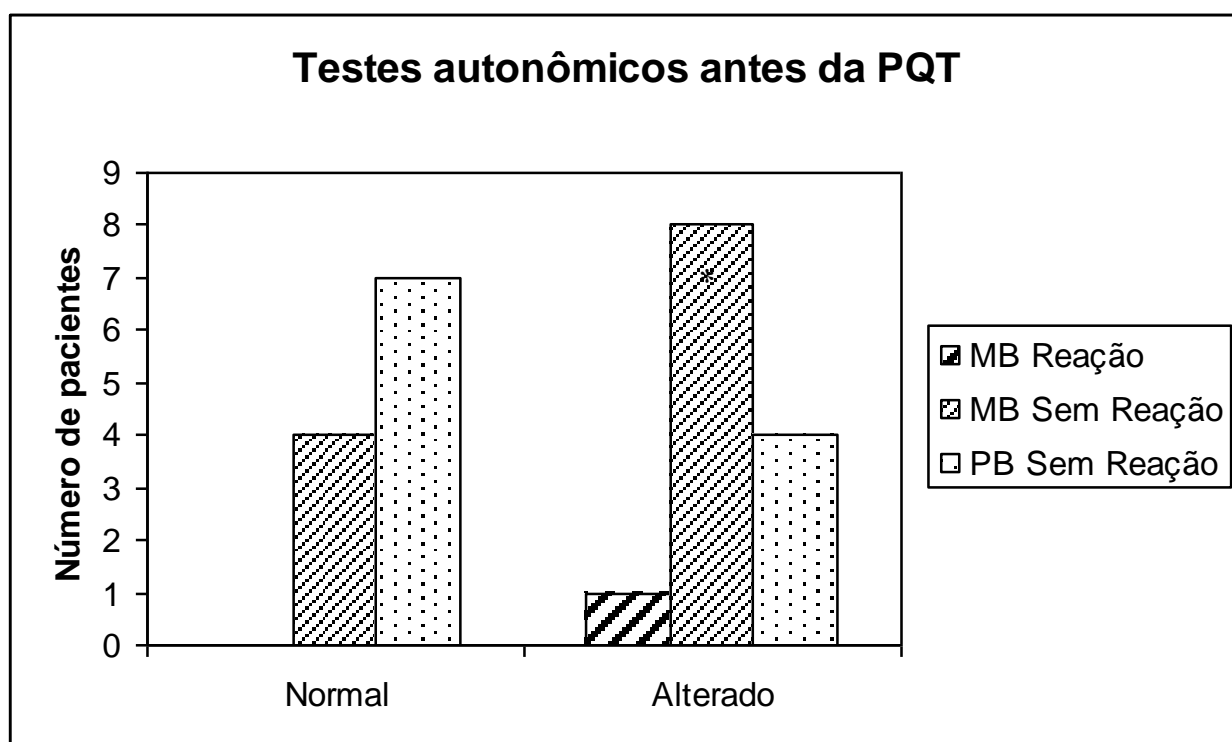


Figura 20: Testes autonômicos nos pacientes PB e MB antes da PQT. * Cinco pacientes que vieram a apresentar reação na reavaliação.

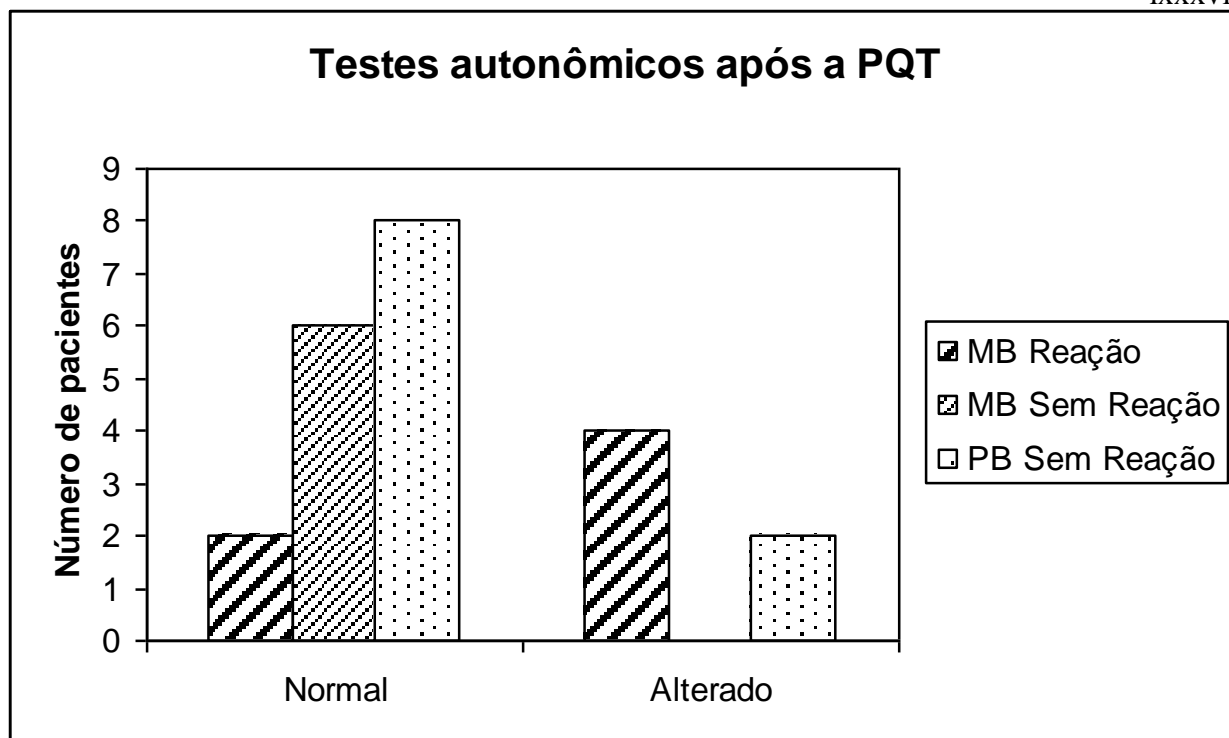


Figura 21: Evolução dos testes autonômicos nos pacientes PB e MB.

Entre os 6 pacientes PB com ENMG alterada na primeira avaliação 2 (33% n=6) passaram a tê-la normal na reavaliação. Quatro (67% n=6) pacientes tinham a ENMG alterada na primeira avaliação e a mantiveram alterada na reavaliação.

Entre os 5 pacientes PB com ENMG normal na primeira avaliação 2 (40% n=5) pacientes mantiveram-na normal na reavaliação e 3 (60% n=5) pacientes passaram a tê-la alterada, mostrando perfil desmielinizante na reavaliação, em todos três por latências distais discretamente prolongadas. Dois destes pacientes tinham alterações do exame neurológico na primeira avaliação, relacionadas a hiporreflexia de aquileus em um paciente, e em outro, relacionadas a eritrocianose palmar e plantar, além de espessamento do nervo ulnar bilateralmente. O exame neurológico foi normal na reavaliação desses três pacientes, assim como os testes autonômicos. Apenas o paciente com eritrocianose e espessamento na primeira avaliação teve alteração nos testes autonômicos nesta.

Entre os 13 (100%) pacientes MB, com a ENMG alterada na primeira avaliação apenas 1 (8% n=13) paciente passou a ter a ENMG normal.

Entre os 4 pacientes PB com os testes autonômicos alterados na primeira avaliação 2 (50%) passaram a tê-los normais na reavaliação. Os outros 2 mantiveram alteração na reavaliação. Entre os 7 pacientes PB com os testes autonômicos normais 6 mantiveram-se normais na reavaliação e 1 paciente não pôde ser reavaliado.

Entre os 9 pacientes MB com os testes autonômicos alterados na primeira avaliação 5 (56% n=9) passaram a tê-los normais na reavaliação. Dos outros 4 pacientes MB com os testes autonômicos alterados na primeira avaliação 3 pacientes mantiveram alteração na reavaliação e 1 paciente não pôde ser reavaliado.

Entre os 4 pacientes MB com os testes autonômicos normais, 3 mantiveram-se normais na reavaliação 1 paciente passou a tê-los alterados. Este paciente tinha alteração da sensibilidade nos MMII, relativas às modalidades térmica e dolorosa, na primeira avaliação e também na reavaliação quando teve maior extensão do comprometimento. Estava em reação na reavaliação. Apresentava eritrocianose e espessamento de nervos em ambas as avaliações. Mostrava perfil misto pela ENMG na primeira avaliação e desmielinizante na reavaliação.

Entre os pacientes PB, na primeira avaliação, 8 (73% n=13) tinham o exame neurológico alterado e destes 4 tinham ENMG normal. O paciente com perfil sem condução na ENMG tinha exame neurológico normal. Os pacientes com perfil axonal e não classificável tinham exame neurológico alterado. Dos dois pacientes com perfil desmielinizante, um tinha exame normal.

Entre os pacientes MB, na primeira avaliação, o paciente com perfil axonal tinha exame neurológico normal e também um dos pacientes com perfil desmielinizante. Todos os demais tinham exame neurológico alterado.

Entre os pacientes PB, na reavaliação, dos 7 pacientes com perfil eletroneuromiográfico desmielinizante, 5 tinham exame neurológico normal.

Entre os pacientes MB, na reavaliação, todos tinham exame neurológico alterado.

Com relação aos testes autonômicos, 7 (64%) e 8 (73%) dos pacientes PB tinham o RVM e a SSR normais na primeira avaliação e na reavaliação respectivamente. Entre os MB, 4 (31% n=13) tinham os testes autonômicos normais na primeira avaliação e esse número subia para 8 (67% n=12) na reavaliação.

O paciente com reação na avaliação inicial tinha exame neurológico alterado e já apresentava alteração no LD, SSR e ENMG.

Na reavaliação, 6 (27,2 %) pacientes tinham reação na data do exame. Todos multibacilares e com reação tipo 2,. Três destes pacientes tinham LD alterado, mas com SSR normal.

Dos 11 pacientes com eritrocianose palmar, 6 tinham Laser Doppler normal e 5 tinha Laser Doppler alterado ($p = 0,235$) no primeiro exame. Enquanto na reavaliação, de 4 pacientes com eritrocianose palmar 2 estavam normais e 2 alterados ($p = 0,210$) no exame do

Laser Doppler. Dos 13 pacientes sem eritrocianose, 10 tinham o RVM normal no primeiro ^{XC} exame e dos 18 sem eritrocianose, 15 tinham o RVM normal no segundo exame.

No primeiro exame dos 7 pacientes com espessamento ulnar à direita, 4 tinham ENMG motora normal neste nervo e 3 tinham ENMG motora alterada ($p= 0,663$). No segundo exame de 9 pacientes com espessamento do ulnar direito, 5 tinham normal e 4 com ENMG motora alterada neste nervo ($p = 0,565$). O mesmo padrão ocorreu para o nervo ulnar esquerdo no primeiro exame. No segundo exame, dos 9 pacientes com espessamento ulnar esquerdo, 3 tinham ENMG motora normal e 6 ENMG motora normal alterada neste nevo. ($p = 0,086$)

Em uma análise geral da sensibilidade do nervo sural dir, no primeiro exame, dos 17 pacientes com sensibilidade normal 6 (35%) tinham condução alterada. Enquanto, no segundo exame, dos 15 pacientes com sensibilidade normal, 4 (27%) tinha a condução alterada neste nervo. A tabela 17 mostra os valores percentuais de ENMG alterada comparando com o exame da sensibilidade nos nervos estudados. Mostrando um percentual expressivamente maior de alteração na ENMG nos pacientes com alteração de sensibilidade.

Tabela 17: Percentuais de ENMG alterada em relação ao exame da sensibilidade nos nervos estudados.

Exame	Nervo	Sensibilidade	Numero de pacientes	ENMG alterada	% de ENMG alterada
Antes da PQT	Sural direito	Normal	17	6	35%
		Alterada	6	6	100%
Após a PQT	Sural direito	Normal	15	4	27%
		Alterada	8	6	75%
Antes da PQT	Sural esquerdo	Normal	18	6	33%
		Alterada	5	4	80%
Após a PQT	Sural esquerdo	Normal	16	2	12%
		Alterada	7	6	86%
Antes da PQT	Radial direito	Normal	21	6	29%
		Alterada	2	2	100%
Após a PQT	Radial direito	Normal	21	12	57%
		Alterada	2	2	100%
Antes da PQT	Radial esquerdo	Normal	20	5	25%
		Alterada	3	3	100%
Após a PQT	Radial esquerdo	Normal	21	11	52%
		Alterada	2	2	100%
Antes da PQT	Mediano direito	Normal	21	7	33%

		Alterada	2	1	50%
Após a PQT	Mediano direito	Normal	21	8	38%
		Alterada	2	2	100%
Antes da PQT	Mediano esquerdo	Normal	22	8	36%
		Alterada	1	1	100%
Após a PQT	Mediano esquerdo	Normal	21	10	48%
		Alterada	2	2	100%
Antes da PQT	Ulnar direito	Normal	19	8	42%
		Alterada	4	3	75%
Após a PQT	Ulnar direito	Normal	20	11	55%
		Alterada	3	3	100%
Antes da PQT	Ulnar esquerdo	Normal	19	10	53%
		Alterada	4	3	75%
Após a PQT	Ulnar esquerdo	Normal	21	14	67%
		Alterada	2	2	100%

Em relação à sensibilidade do nervo sural esquerdo, no primeiro exame, dos 18 pacientes com sensibilidade normal, 6 (33%) tinham a condução alterada. Enquanto no segundo exame, dos 16 pacientes com sensibilidade normal, 2 (12%) tinham a condução nervosa alterada.

Os 3 pacientes com queixa de dor neuropática tiveram a resposta simpática cutânea (SSR) obtida à esquerda e 2 desses também à direita.

A ausência da SSR no membro superior esquerdo esteve associada com a alteração do RVM à esquerda, assim como a alteração das sensibilidades térmica e dolorosa ao exame físico. A alteração do RVM associou-se à alteração das sensibilidades térmica e dolorosa bilateralmente.

Tabela 18: Comparação da ENMG com o laser Doppler para os nervos Ulnar e Mediano antes da PQT.

Nervo avaliado na ENMG	Resultado da ENMG	Pacientes com LD normal	Pacientes com LD alterado	<i>p</i> valor
Ulnar Motor esq.	Normal	10	2	0,185
	Alterado	7	5	
Ulnar Motor dir.	Normal	12	1	0,048
	Alterado	6	5	
Ulnar Sensitivo esq.	Normal	9	1	0,097
	Alterado	8	6	
Ulnar Sensitivo dir.	Normal	11	1	0,077
	Alterado	7	5	

Mediano Motor esq.	Normal	15	1	0,091
	Alterado	5	3	
Mediano Motor dir.	Normal	10	1	0,565
	Alterado	11	2	
Mediano Sensitivo esq.	Normal	14	1	0,130
	Alterado	6	3	
Mediano Sensitivo dir.	Normal	13	1	0,371
	Alterado	8	2	

Tabela 19: Comparação da ENMG com o laser Doppler para os nervos Ulnar e Mediano após a PQT.

Nervo avaliado na ENMG	Resultado da ENMG	Pacientes com LD normal	Pacientes com LD alterado	<i>p</i> valor
Ulnar Motor esq.	Normal	13	0	0,156
	Alterado	7	2	
Ulnar Motor dir.	Normal	11	1	0,226
	Alterado	7	3	
Ulnar Sensitivo esq.	Normal	7	0	0,455
	Alterado	13	2	
Ulnar Sensitivo dir.	Normal	8	1	0,450
	Alterado	10	3	
Mediano Motor esq.	Normal	10	1	0,762
	Alterado	10	1	
Mediano Motor dir.	Normal	11	2	0,642
	Alterado	8	1	
Mediano Sensitivo esq.	Normal	12	1	0,662
	Alterado	8	1	
Mediano Sensitivo dir.	Normal	9	2	0,500
	Alterado	10	1	

V – Discussão

Este estudo procurou avaliar de uma forma bem completa a neuropatia da hanseníase antes e após o tratamento com a PQT. A escassez de trabalhos mostrando a influência do tratamento especificamente sobre a neuropatia justificou este estudo. O melhor conhecimento da evolução da neuropatia da hanseníase ainda está sendo estudado e necessita de uma boa correlação clínica e de métodos complementares para sua melhor compreensão. Esta correlação tem sido objeto de estudo de alguns trabalhos, como o descrito por Tzourio e col (1992) que abordam aspectos clínicos, eletrofisiológicos e estudos morfológicos. A detecção de neuropatia distal de fibras finas pode não estar associada com anormalidades eletrofisiológicas convencionais, mas necessita de estudos que possam detectar anormalidades sudomotoras ou termorreguladoras.

5.1- Considerações Gerais:

Observou-se que a maioria dos pacientes foi do sexo masculino (71%), conforme a literatura que evidencia maior incidência e prevalência neste gênero (Sugumaram, 1997; Brown e col.,1996; Van Brakel e col., 1994b)

Considerando-se pacientes adultos, idade média que foi de 35 anos, variando de 19 a 61 anos é também relatada por Illarramendi e col. (2005). O intervalo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 18 meses (2-48 meses), sendo maior que a média de 10 meses observada por Illarramendi e col. (2005), que também incluíram pacientes com a forma neural pura, a qual apresenta, na maioria dos casos, menor tempo de evolução de doença no diagnóstico. Os pacientes do trabalho de Illarramendi e col. tiveram procedência do mesmo serviço.

No nosso estudo, a frequência de reação no momento do diagnóstico foi menor do que durante a evolução, respectivamente um (8%) e seis (46%) dos pacientes MB. Nery (1995) verificou uma incidência de 59% de episódios reacionais nos pacientes MB durante o tratamento com PQT. Apenas pacientes MB do nosso estudo apresentaram reação. Bleumink e Berhe, em 1992, acompanharam por 18 meses, 375 pacientes MB e encontraram uma incidência de reação em 41,5% destes. Em nosso estudo, a incidência de estados reacionais foi semelhante à incidência descrita por estes autores no acompanhamento dos pacientes durante e após a PQT.

5.2 Exame Neurológico:

A porcentagem de pacientes com sintomas neurológicos (25%) foi menor em relação à porcentagem de pacientes com exame neurológico alterado (79%) verificando-se então a importância do exame neurológico na detecção de alterações mesmo em pacientes assintomáticos. Estas queixas predominaram nos pacientes MB em relação aos PB mostrando um comprometimento mais avançado nesses pacientes.

Em geral é aceito que as alterações sensitivas precedam às alterações de força. Assim neste trabalho, a neuropatia verificada clinicamente antes do início da PQT foi predominantemente sensitiva (com alteração de sensibilidade em 54% dos pacientes), além de

importante verificação clínica de alteração autonômica através da constatação de eritrocianose em 58% dos pacientes, em relação a um comprometimento motor em apenas 8% dos pacientes nesta avaliação inicial. Estudos como de Samant e col. (1999) referem alterações de sensibilidade em 53% dos pacientes MB e 7% dos PB, mas são alterações relacionadas apenas a modalidade tátil estudada através de monofilamentos que sabidamente avaliam as fibras mais grossas e provavelmente detectam alterações mais tardiamente. Van Brakel e col (1994) encontraram 29% de alteração sensitiva em pacientes recém diagnosticados também pelo uso de monofilamentos, mas curiosamente mostraram 24% de alteração de força pelos mesmos métodos aqui utilizados.

Devemos considerar alguns pontos para essa diferença, também encontrada entre outros autores: 1) diferentes métodos de avaliação: muitos autores testam a sensibilidade apenas com monofilamentos, deixando de fora a avaliação das modalidades térmica e da sensibilidade à dor. 2) sítios de avaliação: ocorre variação entre os nervos e número de nervos avaliados nos diferentes estudos, como no estudo de Van Brakel e Khawas (1994b) que avaliaram a sensibilidade tátil apenas nos nervos ulnar, mediano e tibial. 3) alguns estudos usam apenas a condução motora na avaliação eletrofisiológica. 4) avaliação de pacientes em diferentes momentos de evolução da doença: existem estudos que avaliam pacientes com vários anos de evolução juntamente com pacientes recém-diagnosticados. 5) avaliação de pacientes de diferentes formas da doença: estudos utilizando pacientes MB em geral mostram maior percentual de alteração clínica em comparação com os estudos em pacientes PB.

Dash em 1967, mostrou importante alteração de sensibilidade na avaliação do território de inervação do ulnar, sendo em 100% dos casos observada alteração de sensibilidade ao calor, em 95% à dor e frio e 87% ao tato. Este autor avaliou 38 pacientes com tempo de doença variando de 2 a 25 anos.

Brunel e col. (1998), Bell-Krotoski e col. (1992) referem 54% e 67%, respectivamente, de alteração sensitiva, mas com diferentes métodos de avaliação e critérios de seleção dos pacientes. Dados mais semelhantes são mostrados por Illarramendi e col (2005) com 55% de alteração sensitiva e 12% de alteração motora em pacientes recém diagnosticados e pelos mesmos métodos de avaliação.

Brow e col. (1996) encontraram espessamento de nervo como a anormalidade mais freqüente (60% para o nervo ulnar e 20% para o nervo mediano). Na avaliação antes da PQT, o espessamento de nervo, 33% dos pacientes, não foi o achado mais freqüente do exame

neuroológico em nosso estudo. Apesar de também encontrarmos o nervo ulnar como o nervo mais frequentemente acometido entre os pacientes com espessamento (88%) na avaliação antes da PQT. O espessamento de nervos é encontrado por Samant e col. (1999) em 34,5% dos nervos nos pacientes MB e 12,5% dos nervos dos pacientes PB antes da PQT.

A dor não parece um sintoma precoce na neuropatia da hanseníase e está mais relacionada aos episódios de neurite e em estágios mais tardios da doença.

O nervo mais acometido clinicamente: o sural (25% do total de pacientes), também é mostrado como o sendo por Samant e col. (1999), que verificaram alteração em 62% dos nervos surais avaliados nos pacientes MB e em apenas 3% dos nervos surais avaliados nos pacientes PB antes da PQT. Para corroborar a idéia de que as alterações iniciais identificadas clinicamente estão relacionadas às fibras finas, observamos que as alterações de sensibilidade no nervo ulnar e mediano na avaliação antes da PQT foram relacionadas às modalidades: térmica e à dor. Testes de avaliação quantitativa da modalidade térmica (QST), como mostrados nos resultados de Manoel Villarroel e col (2007), podem indicar que a sensibilidade tátil está preservada enquanto a sensibilidade térmica está diminuída nas lesões de pele de pacientes com hanseníase. Outro dado importante neste aspecto foi a associação entre o exame do RVM com a alteração de sensibilidade encontrada nos nervos ulnares (apenas alteração de sensibilidade térmica e dolorosa): direito ($p=0,002$) e esquerdo ($p=0,004$), mostrando uma associação entre as modalidades de sensibilidade térmica e dolorosa que estão vinculadas as fibras pouco mielinizadas A-delta e às fibras amielínicas C, avaliadas por este método complementar.

A avaliação por método complementar da neuropatia autonômica da hanseníase mostrou que 54% dos pacientes apresentavam algum teste autonômico alterado antes da PQT (33% com RVM alterado e 38% com SSR alterada) sendo estes dados diferentes aos de Abbot e col (1991) que encontraram alteração do RVM em 56% dos pacientes recém diagnosticados. Wilder – Smith e col. (1996) mostraram prevalência de RVM alterado em 61,2% dos pacientes, além de ausência da SSR em 60,9% deles. Estes autores avaliaram também o RVM e a SSR nos pés o que pode ter contribuído para percentuais mais elevados de detecção de alteração. Apenas 10% dos pacientes deste último estudo eram recém diagnosticados e os pacientes incluídos tinham neuropatia estabelecida. Illarramendi e col. em 2005, utilizando apenas o RVM, mostraram um percentual de alteração de 43% em pacientes recém diagnosticados. Neste presente estudo, a inclusão de um segundo teste (SSR) colaborou para demonstrar um percentual ainda maior de alteração da função autonômica neste grupo de

pacientes. Considerando-se que não foram verificadas alterações da sensibilidade tátil nos membros superiores no primeiro exame, mostramos que as alterações detectadas pelos testes autonômicos, foram mais comuns neste momento da avaliação. Resultado este, consistente com achados prévios (Dastur e col., 1973) indicando que na hanseníase, o envolvimento das fibras nervosas de pequeno calibre (amielínicas) é mais extenso que o envolvimento das fibras de maior diâmetro. Estes dados são reforçados pelo fato da maioria dos pacientes (75%) ter grau de incapacidade 0 neste momento da avaliação.

Os percentuais de alteração dos exames para avaliação autonômica (RVM e SSR) e os percentuais de presença de sinais clínicos de alteração autonômica (eritrocianose) foram bem semelhantes, mas não verificamos uma associação entre este dado clínico e às alterações nestes testes.

O prejuízo da função nervosa já presente no diagnóstico tem sido visto como um forte fator preditivo para risco de futuras reações imunológicas ou episódios de neuropatia sensitiva ou motora (Reed e col, 1997).

Observamos maior freqüência de queixas neurológicas entre os pacientes MB na primeira avaliação e, principalmente, na reavaliação. Estes dados corroboram a idéia de que os pacientes MB apresentam maior incidência de neuropatia no diagnóstico. Conforme mostrado verificou-se também que estes pacientes tinham o exame neurológico alterado, já na primeira avaliação e mantiveram-no com alteração na reavaliação.

Samant e col. (1999) mostraram os seguintes percentuais de alteração nos nervos de pacientes MB e PB avaliados antes da PQT: 34,5% de nervos com espessamento, 39,5% com alteração de sensibilidade ao monofilamento e 58,4% alteração eletrofisiológica nos pacientes MB e 12,9% de nervos com espessamento, 4,8% com alteração de sensibilidade ao monofilamento e 21,4% com alteração eletrofisiológica nos pacientes PB. Em nosso estudo, a avaliação antes da PQT, mostrou: 46%, 69% e 100% dos pacientes com espessamento, com alteração de sensibilidade e com alteração eletrofisiológica respectivamente nos pacientes MB. Enquanto, 18%, 37% e 55% dos pacientes tinham espessamento, alteração de sensibilidade e alteração eletrofisiológica respectivamente nos pacientes PB. Foram diferentes percentuais, mas mostram a tendência dos pacientes MB apresentarem maior comprometimento clínico e eletrofisiológico no diagnóstico.

A diferença na evolução clínica dos pacientes PB dos MB é um importante dado obtido neste trabalho, mostrando a deterioração da função nervosa nos pacientes MB e não nos PB.

Entre os pacientes com parestesia na reavaliação apenas o paciente PB tinha exame neurológico normal na primeira avaliação. Tal paciente apresentou piora clínica ao exame neurológico, mas já mostrava prejuízo da função nervosa por alteração dos exames de ENMG e RVM.

Entre os pacientes que mostraram piora clínica por apresentarem alteração do exame neurológico apenas na reavaliação, tivemos dois pacientes MB. Um deles estava em reação, mas não apresentou sinais clássicos de neurite aguda como dor espontânea ou à palpação de troncos nervosos e/ou parestesia. Este paciente também não pode ser classificado como neuropatia silenciosa conforme critérios de Van Brakel por apresentar reação. Sugerimos que este paciente possa apresentar deterioração da função nervosa em vigência de reação, mas sem as características clássicas de neurite aguda. Outro paciente MB que não estava em reação e não apresentou sinais de neurite aguda pode ser classificado como apresentando neuropatia silenciosa conforme critérios de Van Brakel.

O paciente PB com piora clínica por apresentar o exame neurológico alterado apenas na reavaliação teve sinais mais evidentes de neurite em algum momento já que apresentou dor, espessamento e eritrocianose, apesar desta não ter sido documentada evidentemente.

Jacob e col em 1969 avaliaram 6 pacientes LL, com diagnóstico entre 2 a 24 anos anteriormente ao estudo. Pacientes estes que tiveram episódios reacionais e foram avaliados pela velocidade de condução motora no nervo ulnar antes durante e após estes episódios. Concluíram: 1) do ponto de vista neurológico a dor é o primeiro sinal de episódios reacional e o espessamento do tronco nervoso o segundo. 2) do ponto de vista cronológico a velocidade de condução motora tornar-se alterada em todos os casos aproximadamente 48h após o aparecimento da dor. 3) Nos episódios reacionais tratados com a talidomida há interrupção no progresso da lesão nervosa na primeiras 24 – 48hs e uma clara tendência da condução motora a retornar aos valores pré episódio reacional, enquanto que no tratamento com prednisona este retorno é mais lento, além de ocorrer quase sempre reaparecimento do episódio reacional após a retirada desta.

Anup e col. em 1996 avaliaram 42 pacientes em reação pela condução nervosa motora em nervos clinicamente afetados e clinicamente não afetados, assim encontraram: 32 pacientes (76%) com alteração clínica no nervo ulnar, 9 pacientes (21%) com alteração clínica no nervo peroneal. Redução da

velocidade condução motora em 33% dos nervos afetados e 19% dos nervos não afetados clinicamente. Entre os clinicamente não afetados foi observado anormalidade da velocidade condução motora em 29%, dos nervos ulnares, 9% dos peroneais e 67% dos tibiais. A maioria dos pacientes foram borderline com reação tipo I. Todos os pacientes mostraram melhora clínica após 6 semanas da terapia com corticóide. Entre os clinicamente afetados e não afetados um alto percentual de nervos em reação tipo I mostraram melhora, enquanto deterioração na condução motora foi predominante vista nos pacientes com reação tipo II. Discutem que se a isquemia dos nervos envolvem principalmente as fibras A de grande calibre, a mensuração da VCM pode ser tida como um índice do envolvimento de vários nervos durante as reações. Achados histopatológicos de desmielinização mais marcada durante a reação tipo I explica a maior redução da velocidade condução nestes pacientes. A piora da condução motora em alguns nervos não afetados clinicamente: anormalidades eletrofisiológicas em nervos aparentemente sem espessamento são descritas (Naafs e col, 1976) e Sheskin e col, 1969)

De Rijk e col. (1994) demonstraram que durante e após o tratamento com PQT, 20% dos pacientes de todas as formas clínicas desenvolveram deficiência grave da função nervosa.

A vigência de reação no momento da reavaliação em 4 dos 6 pacientes MB com parestesia não foi associada a quadro clínico clássico de neurite em nenhum tronco nervoso. A piora da função sensitiva e motora do nervo, sem sintomas de neurite tem sido descrita como um fenômeno comum por diversos autores (Srinivasan e col., 1982). Não observamos uma correlação do sintoma parestesia com sinais clínicos de neurite aguda além de reportamos que estes pacientes já tinham alteração do exame neurológico. A possibilidade da ocorrência de neuropatia silenciosa, conforme descrita por Van Brakel em 1994 poderia explicar a maior ocorrência de parestesia nos pacientes MB. Sendo que este grupo (MB) com doença clínica mais extensa e elevado índice baciloscópico tem fator de risco maior para desenvolver neuropatia silenciosa Van Brakel e Khawas (1994a).

Pacientes MB em reação:

A difícil documentação de piora neurológica nos pacientes MB em reação, claramente demonstrada em apenas 1 dos pacientes (que tinha o primeiro exame normal) pode ser explicada, na maioria dos casos, por estes pacientes já apresentarem o exame neurológico alterado na primeira avaliação. Porém ao analisarmos o escore sensitivo destes pacientes

observamos que 4 (67%) dos 6 pacientes em reação pioraram este escore, incluindo o^c paciente que tinha o primeiro exame neurológico normal. Além de 2 dentre os 4 citados, que pioram o escore motor. Três dos 4 pacientes com piora sensitiva tinham queixas de parestesia que não foram relatadas na primeira avaliação. Porém nenhum destes pacientes tinha queixa de dor na primeira avaliação ou na reavaliação, o que dificulta a determinação de algum momento de neurite. Uma possível neuropatia silenciosa poderia explicar esses achados. Van BraKel (1994a) definiu o termo neuropatia silenciosa como um termo clínico usado para neuropatia com prejuízo neural, mas sem outros sinais e sintomas clínicos de neurite aguda. O conceito de neuropatia silenciosa conforme definido por Van Brakel exclui pacientes em reação. Um paciente manteve o mesmo escore sensitivo, motor, espessamento e eritrocianose. Um paciente mesmo com queixa de parestesia teve melhora do escore sensitivo, especificamente para MMII.

Pimentel (1998) avaliou pacientes com hanseníase MB, observando que os episódios de neurite aguda associaram-se, principalmente, à ocorrência de reações de ENL (55,3%), quando comparados aos pacientes com RR (33,3%). A ocorrência de episódios de neurite correlacionou-se significativamente com a indução e o agravamento das incapacidades físicas, durante e após o tratamento, mesmo nos pacientes que iniciaram o tratamento com grau de incapacidade igual a zero.

Pacientes MB sem reação:

Notamos que entre os pacientes MB sem reação (7 pacientes), a piora do escore sensitivo e do escore motor ocorre em apenas 1 (14%) paciente. Também verificamos melhora do escore sensitivo em 4 (57%) pacientes. O paciente MB sem reação que teve o exame neurológico alterado só na reavaliação, o teve por espessamento do nervo ulnar direito, mas sem alteração de sensibilidade, dor ou parestesia no trajeto deste nervo. Esta evolução poderia ser explicada pelo conceito de neuropatia silenciosa.

Os episódios reacionais, portanto são um fator agravante do comprometimento da função nervosa especialmente da sensibilidade, mesmo que estes pacientes não tenham sintomas clássicos de neurite aguda.

Estudos demonstraram que durante episódios reacionais, que conhecidamente são responsáveis por um aumento em quatro vezes o risco de desenvolver incapacidades durante a PQT; altas quantidades de TNF- α são detectadas no soro destes pacientes (Sarno e col., 1991). Estudos imuno-histológicos realizados verificaram RNA-m de TNF- α nos pacientes

em reação hansênica, sugerindo que esta citocina estimule a reatividade imuno-inflamatória^{ci} de células teciduais. O TNF- α pode contribuir tanto na imunopatologia das lesões cutâneas como no dano do nervo (Barnes e col., 1992).

Talvez o tempo de evolução da piora possa classificar essas alterações como neuropatia crônica da hanseníase ou neurite silenciosa (sem dor).

Ocorreu uma diminuição na observação de eritrocianose de 58% na primeira avaliação para 35% na reavaliação. Essa diminuição se deu principalmente pela redução do percentual de eritrocianose observado nos pacientes paucibacilares.

Os pacientes que desenvolveram reação foram todos multibacilares. A incidência de episódios reacionais é maior nos pacientes multibacilares conforme descrito por Nery (1995).

Parece não haver relação entre o grau de incapacidade e o exame neurológico já que a grande maioria (75%) dos pacientes tinha grau de incapacidade zero no primeiro exame, apesar de 79% já apresentarem alteração no exame neurológico na primeira avaliação.

A maioria dos pacientes, 79%, já tinha alteração no exame neurológico na primeira avaliação que se deveram, principalmente, às alterações de sensibilidade, eritrocianose e espessamento de troncos nervosos. A grande maioria (70%) também mostrou alteração neurológica na reavaliação.

A piora clínica dos pacientes MB pôde ser observada pelo fato de nenhum desses pacientes apresentar o exame neurológico normal na reavaliação, além do aumento do número de itens compreendidos no exame neurológico. Também verificamos piora dos pacientes MB nas porcentagens relativas a eritrocianose, espessamento de troncos nervosos, alteração de sensibilidade e força muscular. Apesar destes pacientes já exibirem maior comprometimento da função nervosa (sensitiva, motora e autonômica) na primeira avaliação, eles continuam a evoluir com maior prejuízo desta, pelo menos do ponto de vista clínico, mesmo após a PQT.

Conforme descrito por Ximena (2005) as alterações de sensibilidade em territórios dos nervos examinados foram encontradas em mais de 50% dos pacientes, essas alterações de sensibilidade não estão relacionadas à lesão da pele.

Observamos um grande percentual de pacientes com alteração da sensibilidade, demonstrando importante prejuízo da função do nervo nos pacientes já antes de iniciarem a PQT. Trabalhos anteriores como de Brakel e col. (1994) mostraram percentual de 29% de alteração da sensibilidade em pacientes ainda sem tratamento, mas admitem que a verdadeira prevalência e incidência de alteração de sensibilidade é, possivelmente, maior que a por eles reportada. Outros autores como Brunel e col. mostraram alterações na avaliação da sensibilidade de pacientes tratados com percentuais de 54%, Bell-Krotoski e col (1992) mostraram 67 % de prevalência de prejuízo na função do nervo avaliado através do TST (teste de sensibilidade ao toque por monofilamento) em pacientes já tratados. Estes estudos

incluiram as diversas formas clínicas nas avaliações. Mostramos percentuais elevados de alteração da sensibilidade também na reavaliação dos pacientes (56%), quando já tratados.

A diferença entre a porcentagem de queixas neurológicas (25%) e a porcentagem de alteração de sensibilidade encontrada no exame neurológico (52%) sugere que uma extensa neuropatia está presente antes do paciente notar qualquer sinal e sintoma de disfunção do nervo. A manutenção dos percentuais elevados de alteração de sensibilidade colabora com a idéia de que a neuropatia inicia-se precocemente no processo da doença e se mantém em considerável extensão.

A alteração de sensibilidade no território do nervo ulnar foi encontrada na mesma proporção que os valores de outros autores Brakel e col. (1994).

A análise do exame neurológico feita sem consideração à eritrocianose e ao espessamento também mostra que o número de pacientes com exame neurológico normal aumenta no segundo exame apenas entre os paucibacilares

O exame das mãos no dia da realização do primeiro exame de Laser Doppler mostrava um menor número de pacientes com eritrocianose, mostrando certa subjetividade na avaliação da eritrocianose e também da influência de condições do exame como temperatura ambiente. Porém, esses achados podem ser indicativos da maior presença da disfunção autonômica ou o acometimento de fibras finas nos estágios iniciais da doença conforme descrito na literatura.

As alterações de sensibilidade mostram um predomínio relacionado às modalidades térmicas e dolorosas e um caráter bilateral nos nervos ulnares.

Os pacientes com queixa neurológica e exame neurológico normal no primeiro exame tiveram exame alterado na reavaliação.

Dos sete pacientes que tinham o exame neurológico normal na reavaliação, cinco tinham o exame neurológico alterado na primeira avaliação. Estes pacientes não tiveram episódios reacionais, portanto a não ocorrência de reação pode permitir uma melhor recuperação clínica.

Parece haver uma tendência de os pacientes sem eritrocianose palmar terem o exame de Laser Doppler normal, essa, observada na reavaliação principalmente.

Parecer haver uma tendência dos pacientes em reação apresentarem os nervos espessados especificamente o nervo ulnar e bilateralmente. Os pacientes sem episódios reacionais podem ou não apresentar espessamentos.

Observamos um predomínio do espessamento de troncos nervosos na forma multibacilar, com grande incidência de espessamento do nervo ulnar bilateralmente.

Pacientes com exame neurológico normal podem ter queixa de dor e parestesia.

O estudo de Theodore e col. em 1996 mostrou que a ausência de SSR foi rara nos dois grupos de pacientes por eles avaliados: lepromatoso (2 em 17 avaliados) e tuberculóide (0 em 16 avaliados). A única diferença encontrada por estes autores foi na amplitude das respostas que foram significativamente menores no grupo lepromatoso em relação ao grupo controle. Estes autores discutem que o envolvimento dérmico é disseminado no grupo lepromatoso, rather than patchy como é o caso do grupo tuberculóide e que esse grupo possui mais envolvimento dos nervos cutâneos na área da pele onde a SSR foi gravada. Esta diferença pode ter resultado na redução da amplitude no grupo lepromatoso. Nossos resultados mostram um maior percentual de alteração entre os pacientes MB em relação aos PB podendo corroborar esta conclusão. O percentual de pacientes com SSR não obtida foi maior na primeira avaliação, com recuperação significativa na segunda avaliação, mostrando que pode haver recuperação da função autonômica sudomotora após o tratamento. A análise da amplitude pode não ser tão expressiva como no estudo de Theodore e col. em 1996, pois observamos um percentual bem maior de pacientes sem resposta.

5.3 Resposta simpática cutânea.

Os achados de Wilder-Smith e col. (1996) mostram uma prevalência na ausência da SSR de 60,9% em pacientes com hanseníase, considerando-se todos os 4 membros, significativamente maior nos pés (78,6%). Wilder-Smith e col. (1996) mostram uma média de 43,3% de SSR ausente quando consideradas apenas as mãos.

A prevalência média menor de SSR ausente em nossos pacientes em relação aos dados de Wilder-Smith e col. (1996) pode ser justificado pelo menor tempo de evolução da doença em nossos pacientes.

Observamos uma importante recuperação no teste da SSR, já que na reavaliação 96% dos pacientes tiveram resposta obtida bilateralmente.

Em nosso trabalho há um percentual semelhante nas alterações encontradas nos testes autonômicos para o RVM (33%) e para o reflexo sudomotor - RSM (34%). Nossa prevalência de RVM alterado nas mãos foi semelhante à prevalência de SSR não obtida, diferente dos achados de Wilder-Smith e col. (1996).

Wilder-Smith e col mostram a prevalência de alteração no RVM de 62,4% e de 43,3% de SSR ausente quando consideradas apenas as mãos. O maior percentual encontrado

principalmente para alterações dos RVM pode ser dever ao fato desses autores considerarem a média de todos os dedos das mãos.

Encontramos também uma maior recuperação no teste da SSR em relação ao RVM. Os estudos imunocitoquímicos de Karanth em 1989, focaram especificamente o diferente envolvimento nervoso autonômico dos vários órgãos da pele. O grupo encontrou que as fibras nervosas autonômicas suprindo os vasos sanguíneos eram mais frequentemente lesadas que aquelas inervando as glândulas sudoríparas em pacientes com a forma tuberculóide.

Esta explicação pode justificar o menor índice de melhora do RVM em comparação à melhora da SSR.

5.4 Eletroneuromiografia:

O elevado percentual de pacientes com ENMG alterada antes da PQT (79%) também é relatado por Samant e col (1999), pois percentuais semelhantes são encontrados quando avaliamos o número de nervos sensitivos e motores acometidos. Também verificamos um predomínio do comprometimento sensitivo sobre o motor na avaliação antes da PQT assim como Samant e col. No estudo de Samant e col foi usado o número de nervos alterados em relação ao número total de nervos avaliados e estes autores obtiveram os valores de 45%, 27% e 37% para número de nervos sensitivos, motores e ambos com alteração da condução nervosa em um total de 32 pacientes (15 PB e 17 MB) antes da PQT. Nossos percentuais foram de 45%, 42% e 44% para número de nervos sensitivos, motores e ambos com alteração da condução nervosa em um total de 24 pacientes. Estes resultados semelhantes podem se dever a semelhança entre as características dos pacientes, sendo que nos dois estudos os pacientes foram avaliados antes da PQT. A análise feita pelo número de nervos alterados em relação ao total de nervos avaliados mostra um percentual menor quando comparada com a análise pelo número de pacientes com o exame de ENMG alterada (44% contra 79%). Consideramos o número de nervos mais fidedigno por ser um n maior. Mas para fins clínicos práticos a determinação do percentual de pacientes com o exame de ENMG alterada é mais viável além de permitir a classificação dos padrões de alteração encontrados. No estudo de Brown e col. em 1996 os pacientes com hanseníase tinham significativamente menor amplitude sensitiva que o grupo normal, embora a média da latência não estivesse prolongada e estes achados eram consistentes com pelo menos três investigações anteriores mostrando a

amplitude reduzida como o mais importante achado eletrofisiológico precoce na neuropatia ^{CV} da hanseníase (Tzourio e col, 1989, Daferia e Silva 1990, Tzourio e col. 1992). Brown e col. discutem no estudo de 1996 que a amplitude reduzida mais que o retardo da condução indica que a perda axonal pode estar predominando sobre a desmielinização.

O elevado percentual de pacientes com ENMG alterada antes da PQT (79%) também é relatado por Van Brakel (2005), que no estudo de 303 pacientes MB mostrou alteração da amplitude dos SAPs (potenciais de ação sensitivos) em 65,2% dos pacientes no nervo sural e 57% no nervo radial. Nosso percentual é ainda mais elevado quando comparamos os grupos MB.

Tzourio e col. (1992) mostraram que a perda axonal é mais importante que a desmielinização na indução de déficit sensitivo tanto por achados de redução da amplitude dos potenciais de ação sensitivos, quanto pela redução na densidade de fibras nervosas, que foram significativamente mais pronunciadas nos pacientes com déficit sensitivo. A desmielinização das fibras nervosas não estavam associadas com sintomas e sinais neurológicos. E que a presença de importante infiltração endoneural sugere que a desmielinização pode resultar da ação de produtos liberados pelas células inflamatórias especialmente macrófagos ativados, incluindo proteases neutras e plasminogênio. Proteases neutras liberadas por macrófagos ativados podem desmielinizar fibras nervosas periféricas. Said e col, (1988). Estudos da condução motora e da condução sensitiva têm demonstrado que importante lentidão da condução pode ocorrer em nervos afetados e que pode haver envolvimento significativo dos nervos que parecem clinicamente normais. (Baccareda-Boy e col, 1963).

MecLeod e col, em 1973 mostrou que 18 de 23 (78%) pacientes tinham comprometimento no estudo da condução (sensitiva e/ ou motora) no nervo ulnar, em nervos clinicamente afetados. MecLeod e col, em 1973 também observaram que 10 em 13 (77%) pacientes tinham anormalidade da condução no nervo ulnar, em nervos clinicamente não afetados. Outros nervos clinicamente afetados e clinicamente normais com comprometimento na condução foram respectivamente: mediano (50% e 45%), Peroneal (89% e 67%) e Sural (92% e 54%), assumindo a ausência de resposta como anormal. Foi encontrado um percentual de 58% de anormalidade no nervo radial em nervos clinicamente normais. Observações semelhantes foram feitas por outros autores (Dash e col., 1967, Herskovits e col., em 1971)

Em nossos resultados verificamos percentuais semelhantes de comprometimento da ^{cvi} condução, sendo que em 71% dos nossos pacientes havia pelo menos um nervo sensitivo com alteração e que esse percentual era ainda maior na reavaliação (78%).

O nervo sural que apresentou a maior porcentagem de alteração de sensibilidade também foi o que apresentou o maior número de nervos sem condução. Os dados de McLeod e col., mostram um percentual de alteração na condução (92%) de nervos clinicamente afetados e de 54% nos clinicamente normais.

Nossos dados mostram um percentual menor de alteração na condução dos nervos surais quando clinicamente normais (35% a esquerda e 31% a direita), além de demonstrar uma um percentual significativamente menor na reavaliação após o tratamento, sendo 7% à esquerda e 21% à direita.

VI-Conclusões

Conclusão 1: Apesar de poucos sintomas neurológicos iniciais, a avaliação dos pacientes no momento do diagnóstico mostrou frequentes sinais de neuropatia, por conta principalmente, de alterações sensitivas e autonômicas. Os exames complementares também mostravam elevados percentuais de alteração neste momento, tanto na avaliação de fibras finas quanto de fibras de maior diâmetro.

Conclusão 2: De forma geral, a avaliação um ano após o tratamento mostrou ainda predomínio das alterações sensitivas em relação a alterações motoras. Além de maior frequência de espessamento de troncos nervosos e queixa de parestesia. O percentual de alterações eletroneuromiográficas mantinha-se elevado. Ocorreu significativa redução de alteração nos exames de avaliação de fibra fina, exceto nos pacientes em reação.

Conclusão 3: Os pacientes MB apresentaram, no momento do diagnóstico, maior percentual de alterações sensitivas, motoras e autonômicas que os pacientes PB. Assim como, significativa diferença no percentual de alterações eletroneuromiográficas e autonômicas.

Conclusão 4: Os pacientes PB evoluíram com melhora clínica, avaliada através da redução dos percentuais de alteração dos itens do exame neurológico, principalmente nas alterações sensitivas e autonômicas. Por outro lado os pacientes MB evoluíram com piora, significativamente da sensibilidade e do espessamento de nervos. Os pacientes PB evoluíram com piora do percentual de alteração eletroneuromiográfica neste momento de avaliação, apesar da melhora nos testes autonômicos.

Conclusão 5: Os exames complementares utilizados confirmaram a frequente presença de disfunção neurológica (neuropatia) de fibras finas e de fibras grossas, já no diagnóstico e mesmo um ano após o tratamento. Mostraram significativas correlações com alterações do exame clínico, além de detectarem disfunção em nervos clinicamente não afetados.

Conclusão 6: Os episódios reacionais se desenvolveram predominantemente no curso da PQT ou após alta. A reação parece ter papel importante na piora clínica dos pacientes MB e na manutenção de testes autonômicos alterados a despeito do tratamento.

VII - Referências

ABBOT N.C., BECK J.S., SAMSON P.D., BUTLIN C.R., BROWN A.R., FORSTER A., GRANCE J.M., CREE I.A. (1991) Impairment of fingertip vasomotor reflexes in leprosy patients and apparently healthy contacts. *Int. J. Lepr.* 59:537-547.

ANTIA N.A., SHETTY V.P. The peripheral nerve in leprosy and other neuropathies: structure of the normal peripheral nerve. New York. Oxford University Press, 1997. p281.

BACCAREDDA-BOY A., MASTROPAOLI C., PASTORINO P., SACCO G., FARRIS G.. (1963) Eletromyographyc findings in leprosy. *Int J Lepr.* 31: 531-532.

BECC-BLEUMINK M., BERHE D. (1992) Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr.* 59 (3): 385-391.

BELL-KROSKI J.. (1992) A study of peripheral nerve involvement underlying physical disability of hand in a Hansen' disease population. *J Hand Ther,* 5: 133-42.

BENARROCH E. E., CHANG F.F..(1993) Central Autonomic Disorders. *Journal of Clinical Neurophysiolog.* 10 (1): 39-50

BERNARDI L., HAYOZ D., WENZEL R. PASSINO C., CALCIATI A., WEBER R., NOLL G.. (1978) Syncchronous and baroreceptor-sensitive oscilations in skin microcirculation: evidence for central autonomic control. *Am J Physiol* 2273 (4 pt 2): H1867-H1878.

BHAGWANT T.S., HALPERIN J.J., BOULU P., COHEN J.. (1984) Sympathetic Skin response – a method of assessing unmyelinated axon

dysfunction in peripheral neuropathies. *Journal do Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 47:536-542.

BRASIL M.F., OPROMOLLA D.A., MARZLIAK M.C.(1996) Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MDT. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 64: 97–104.

BROWN T.R., KOVINDHA A., WATHANADILOLOKKOL U., PIEFER A., SMITH T., KRAFT G.H. (1996) Leprosy neuropathy: correlation of clinical and electrophysiological tests. *Ind J Lepr*. 68 (1): 1-14.

BRUNEL W., SCHECTER W.P., SCHECTER G. (1988) Hand deformity and Sensory loss due Hansen`s disease in America Samoa. *J Hand Surg [Am]*. Mar;13(2):279-83

BUCTHAL F., ROSENFALCK A., BEHSE F. Sensory potentials of normal and disease nerves. (1984) In: Dick PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, editors. *Peripheral neuropathy*, 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders;. p 981-1015.

CANNON W.B., BACQ Z.M. (1931) Studies on the conditions of activity in endocrine organs. A hormone produced by sympathetic action on smooth muscle. *Am J Physiol*. 96: 392.

DABHOLKAR V.R. e GAITONDE B.B. (1982) A study of autonomic functions in leprosy. *Lepr Ind*, 54 (2): 303-17.

DANIELSSEN D.C., BOECK C.W (1848) *Traite de la spedalsked ou elephantiasis de Grecs*. J B Bailliere (Paris): 206-209.

DASH M.S. (1967) A study of the conduction velocity of sensory fibers of the ulnar nerve in leprosy. *Int J Lepr*. 4: 460-9.

DASTUR D.K., PANDYA S.S., ANTIA N.H.. (1970) Nerves in the arm in leprosy. *Int J Leprosy*, 38:30.

DASTUR D.K., RAMAMOCHAN Y., SHAH J.S. (1973) Ultrastructure of lepromatous nerves. Neural pathogenesis in leprosy. *Int. J. Lepr. Other Mycobact Dis.*, 41: 47-80.

DE RIJK A.J., GABRE S. BYPASS P. BERHANU T. (1994) Field evaluation of WHO-MDT of fixed duration, at ALERT, Ethiopia: the AMFES Project – II. Reactions and neuritis during and after MDT in PB and MB patients. *Lepr Rev*. 65: 320-332.

DEPS P.D., NASSER S., GUERRA P., SIMON M., BIRSHNER R.C., RODRIGUES L.C. (2007) Adverse effects from Multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. *Lepr Rev* 78: 216–222.

DUDLEY S.D.. (1993) The autonomic nervous system. *Journal of Clinical Neurophysiology* 10:1

DYCK P.J., OVIATT K.F., LAMBERT E.H. (1981) Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol.* 10: 222.

EDWARD H., LAMBERT E.H., DYCK P.J. Compound action potentials of sural nerve in vitro in peripheral neuropathy. In: DICK P.J., THOMAS P.K., LAMBERT E.H., BUNGE R. (Ed). *Peripheral neuropathy*, 2^o edição. Philadelphia: W. B. Saunders; 1984. p. 1030-1044.

EPSTEIN F. W., BOHN M. (1976) Dapsone-induced peripheral neuropathy. *Arch. Dermatol.* 112: 1761-1764

ERLANGER J., GASSER H. S. *Electrical signs of nervous activity*. Philadelphia, Philadelphia University Press, 1937.

EWING D.J., CLARKE B.F. Diabetic autonomic neuropathy: a clinical viewpoint. In: DYCK P.J., THOMAS P.K., ASBURY A.K., WINEGRAD A.I., PORTE D. (Ed). *Diabetic neuropathy*. Philadelphia.: Elsevier Saunders. 1987. p. 66-88.

FAGIUS J. E WALLIN B.G. (1980) Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in normal man. *J. Neurol. Sci.* 47(3): 433-48.

FACER P, MATHUR R, PANDYA SS, LADIWALA U, SINGHAL B.S., ANAND P. (1998) Correlation of quantitative tests of nerve and target organ dysfunction with skin immunohistology in Leprosy. *Brain.* 121: 2239-47.

FOX J.L., KENMORE P.I. (1967) The effect of ischemia on conduction. *Exp. Neurol.* 17: 403-19.

FREEMAN R., ROBERTS M.S., FRIEDMAN L.S., BROADBRIDGE C. (1990) Autonomic function and human immunodeficiency virus infection. *Neurology*; 40:575-80

FREEMAN R. The peripheral nervous system and diabetic. In: KAHN C.R., WEIR G.C., KING G.L. (Ed). *Joslin's diabetes mellitus*. 14^o edição. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins. p.951-958.

FREEMAN R.: Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet*. 2005; 365: 1259-70.

FREITAS M.R.G., NASCIMENTO O.J.M., DRAGO M.J., FREITAS A.R., HAHN M. (1998) Paralisia do nervo ulnar na lepra sem alterações cutâneas. *Arq. de Neuropsiquiatr*, 56 (3B); 585-94.

GARDNER, E.D., BUNGE, P.R. Gross Anatomy of the Peripheral Nervous System. In: DYCK P.J., THOMAS P.K. (Ed.) *Peripheral Neuropathy*. 4^o edição. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2005. Vol 1. 1190p. cap. 2, p. 11-33.

GIRLING D.J. (1977) Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens. *J Antimicrob Chemother*, 3: 115–32.

GREENE D.A., BROWN M.J., BRAUSTEIN S.N., SCHWARTZ S.S., ASBURY A.K., WINEGRAD A.L. (1981) Comparison of clinical course and sequential electrophysiological tests in diabetes with symptomatic polyneuropathy and its implications for clinical trials. *Am J Diabetes* 30: 139-47.

GOULART I.M.B., ARBEX G.L., CARNEIRO M.H. (2002) Adverse effects of multidrug therapy in leprosy patients: a five-year survey at a Health Centre of the Federal University of Uberlândia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 35: 453–60.

HAGBARTH K.E., TOREBJÖRK H. E., WALLIN B.G.. *Microelectrode Recordings from Human Skin and Muscle Nerves*.DYCY p., Thomas P.. Saunders volume 1 Pag 1016-29

HAGBARTH K.E., WALLIN R.G., HONGEL A. (1972) General characteristics of sympathetic activity in human skin nerves. *Acta Physiol Scand*. 84: 164-76.

HERSCH M.I., McLEOD J.G. Peripheral neuropathy associated with amyloidosis. In: VINKEN P.J., BRUYN G.W., KLAWANS H.L. (Ed) *Hand book of neurology. Neuropathies*. Amsterdam: Elsevier, 1987 cap 7, p.413-28.

HREIDARSON A.B. (1981) Acute reversible autonomic nervous system abnormalities in juvenile insulin-dependent diabetes: a pupilographic study. *Diabetologia* 20: 475-481

ILLARRAMENDI X., BÜHRER-SÉKULA S., SALES A.M., BAKKER M.I., OLIVEIRA A., NERY J.A.C., OSKAM L., WILDER-SMITH A., SAMPAIO E.P., SARNO E.N. (2005) High prevalence of vasomotor reflex impairment in newly diagnosed leprosy patients. *European Journal of Clinical Investigation*. 35: 658-65.

JOB K.C. (1989) Nerve damage in Leprosy. XIII International Leprosy Congress State-of-the-art lectures, 15 September,. *Int. J. Lepr.* 57 532-9.

JOLLIFFE D.S. (1977) Leprosy reactional state and their treatment. *Br J Dermatol.* 97: 345-51.

KARANTH S.S., SPRINGALL D.R., LUCAS S., LEVYD., ASHIBYP., LVENE M.M., PLAK J.M. (1989) Change in nerves and neuropeptides in skin from 100 patients invstigated by immunocytochemistry. *J. Pathol.* 157: 15-26.

KELLOGG D.L., PERGOLA P.E., PIEST K.K. et al. (1995) Cutaneous active vasodilation in humans is mediated by cholinergic nerve cotransmission. *Circ. Res.* 77: 1222.

KNEZEVIC W. e BAJADA S. (1985) Peripheral autonomic surface potential. A quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. *J. Neurol. Sci.* 67: 239-251.

KYRIAKIDIS K.M., NOUTSIS G.C., KYRIAKIDIS C.R., VENETSIANOS J.P., VYSSOULIS P.G., TOUTOUZAS C.P., PARISSIS G.N. e AVGOUSTAKIS G.D. (1983) Autonomic Neuropathy in Leprosy. *Int. J. Lepr.* 51(3):331-5.

LANGLEY J.N. (1898) On the union of cranial autonomic (visceral) fibers with the nerve cells of the superior cervical ganglion. *J Physiol (Lond)* 23: 240-70.

LLOYD D.P.C. (1943) Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hindlimb reflexes in cat. *J. Neurophysiol.* 6:293-315.

LOEWY A.D. Central autonomic pathways. In: LOEWY A.D., SPYER K.M. (Ed.) *Central regulation of autonomic function*. New York. Osford University Press. 1990. p. 88-103.

LOW A.P. WALSH J.C., HUANG C-Y, McLEOD J.G. (1975) The sympathetic nervous system in diabetic neuropahy – a clinical and pathological study. *Brain* 98:341-56.

LOW A.P., DYCK P.J., OKAZAKI H., KYLE R. FEALEY R.D. (1981) The splanchnic autonomic outflow in amyloid neuropathy and Tangier disease. *Neurology* 31: 461-3.

LOW A.P., MATHIAS J.C. Quantitation of Autonomic Impairment. In: DYCK P.J., THOMAS P.K. (Ed.) *Peripheral Neuropathy*. 4^o edição. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2005. Vol 1. 1190p. cap. 44, p. 1103-1133.

LOW A.P. Quantitation of Autonomic Responses. In: DYCK P.J., THOMAS P.K., LAMERT H.E., BUNGE R. (Ed.) *Peripheral Neuropathy*. 2^o edição. Philadelphia. Elsevier Saunders. 1984. Vol 1. 1165p. cap. 50, p. 1139-1165.

LÖWI O. (1921) Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Arch Gesamte Physiol.* 189-239.

MACHADO, A. Sistema Nervoso Autônomo: Aspectos gerais. Separata de Ângelo Machado. *Neuroanatomia Funcional*. Belo Horizonte. 2^o edição. 359p. cap 13, p 129-37.

MACHADO A.M. (2000) Eritema multiforme na hanseníase. Uma reação tipo II. Estudo histomorfométrico da vasculopatia no quadro reacional. Tese, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, xii, 163p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (2001). Hanseníase: Atividades de controle e manual de procedimentos. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. Brasília, 178 p.

VILLARROEL M. F., ORSINI M.P., GROSSI M.F, ANTUNES C.F. (2007) Impaired warm and cold perception thresholds in leprosy skin lesions. *Lepr Rev.* 78: 110-21.

McLEOD: Autonomic Dysfunction in Peripheral Nerve Disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1993.10(1):51-60

MORHAN: MOVIMENTO NACIONAL DE REINTEGRAÇÃO DAS PESSOAS ATINGIDAS PELA HANSENÍASE. Tudo que você precisa saber sobre hanseníase. Disponível em www.connector.com.br/morhan/precisa_saber.htm.

NATIONS S.P., KATZ J.S., LYDE C.B., BAROHN R.J. (1998) Leprous neuropathy: an American perspective. *Semin Neurol.* 18:113-24.

NERY J.A.C. Reação na hanseníase: uma descrição epidemiológica. Niterói, 1995. 129p Tese (Mestrado em Dermatologia) UFF.

NERY J.A.C., VIEIRA L.M.M., MATOS H.J., SARNO E.N. (1998) Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst med Trop S Paulo*. 40:363-370.

NIW: Thalidomide: potential benefits and risks: open public worksop. Washington (DC): National Institutes of Health, 1997.

OOI W.W., SRINIVASAN J. (2004) Leprosy and the peripheral nervous system: basic and clinical aspects. *Muscle and Nerve*, October 393-409.

PEARSON J.M.H., ROSS W.F. (1975) Nerve involvement in leprosy – pathology, differential diagnosis and principles of management. *Lepr Rev*. 46: 199-212.

PENNA, M.L F., PENNA, G.O. (2007) Trend of case detection and leprosy elimination in Brazil. *Tropical Medicine and International Health*. May 12: 1-4.

PETER J. DYCK, PETER C. O'BRIEN, DAVID M. JOHSON, CRISTOPHER J. KLEIN, P.JAMES B. DYCK. Quantitative Sensation Testing. *Peripheral Neuropathy*. 4ª edição. Elsevier Saunders. Vol 1. cap 42 p 1063 – 1093.

PRAYAG S.V., WADIA R.S., GHARPURE K.B., BABULKAR A.V., AMIN R.B., SANDERSAI H.V. (1979) Dapsona-induce motor polyneuropahy. *Neurology (India)* 27: 19-24.

PTALTZGRAF R.E. (1989) The management of reaction in leprosy. *Int J Lepr*. 57 (1): 103-109.

PICK J. (1970) The autonomic nervous system. Morphological, comparative, clinical and surgical aspects. Philadelphia. Lippincott. p. 3-21.

RAMACHANDRAN A. e NEELAN P.N. (1987) Autonomic neuropathy in leprosy. *Indian J. Lepr*. 59(4): 405-13.

REED N.K., VAN BRAKEL W.H., REED D.S. Progress of impairment scores following commencement of chemotherapy in multibacillary leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 65: 328-336.

REYS O. (2000) La reacción leprosa. Una revision. *Dem Venez*. 38:53-63.

RICHARDUS J.H. e HABBEMA J.D.F. (2007) The impact of leprosy control on the transmission of *M. leprae*: is elimination being attained? *Lepr Rev* 78: 330–337.

RIDLEY D.S. Ee JOPLING W.H. (1966) Classification of leprosy according to immunity. *Int J Lepr*, 34 (3): 225-273.

RODDIE I.C. Circulation to skin and adipose tissue. In: SHEPHERD J.T. e ABBOUD F.M. (Eds.): *Handbook of Physiology, Sect. 2: The cardiovascular System. Vol. 3: Peripheral and Organ Blood Flow*. Bethesda, MD, American Physiological Society, p. 285, 1983.

SAID G., HONTEBEYRIE M., EISEN H. (1988) Studies on the role of macrophage activation in inflammatory neuropathies. *Neurology*; 38 (suppl 1): 242.

SATO A. (1973) Somatosympathetic reflexes: afferent fibers, central pathways, discharge characteristics. *Physiol. Rev.* 53: 916-947.

SAUNDERSON P., GEBRE S., DESTA K., BYASS P. LOCKWOOD D.N.J. (2000) The pattern of leprosy-related neuropathy in AMFES patients in Ethiopia: definitions, incidence, risk factors and outcome. *Lepr Rev.* 71: 285-308.

SCHRODER J.M., GILBELS E. (1977) Unmyelinated nerve fibers in senile nerves and late thalidomide neuropathy: a quantitative electron microscopic study. *Acta Neuropathologica*; 39:271-80

SHAHANI B.T., HALPERIN J.J., BOULU P., COHEN J.. (1984). Sympathetic skin response – a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 47: 536-542.

SHARMA P., KAR H.K., MISRA R.S., MUKHERJEE A., KAUR H. MUKHERJEE R. (2000) Reactional states and neuritis in multibacillary leprosy patients following MDT with/without immunotherapy with Mycobacterium w anti-leprosy vaccine. *Lepr Rev.* 71: 193-205.

SHETTY V.P., MEHTA L.N., IRANI P.F., ANTIA N.H. (1980) Study of the evolution of nerve damage in leprosy: part I – lesions of the index branch of the radial cutaneous nerve in early leprosy. *Lepr Ind*; 52: 5-18.

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

SHIELDS, W.R.. Functional Anatomy of the Autonomic Nervous System. 1993. Journal of Neurophysiology. 10:2-13

SIRSAT A.M., LALITHA V.S., PANDYA S.S. (1986) Dapsona neuropathy - report of three cases e and pathologic features of motor nerve. Int Journal of Leprosy. Vol. 55: 23-29.

SMOLANDER J., HÄRMÄ M., LINDQVIST A., KOLARI P., LAITINEN L.A. (1993) Circadian variation in peripheral blood flow in relation to core temperature at rest. Eur J Appl Physiol. 67: 192-196.

SOUZA C.S. (1997) Hanseníase: Formas clínicas e diagnóstico diferencial. Simpósio de Hanseníase. 30: 325-334

SPOKES E.G.S. Central neurochemistry of autonomic failure. In: BANNISTER R. (Ed.). Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. Oxford: Oxford University Press, 1988. p 464-70.

SRINIVASAN H., RAO K.S., SHANMUGAM N. (1982) Steroid therapy in recent “ quiet nerve paralysis” in leprosy. Lepr Ind. 54: 412-9.

SUGUMARAN, ST. (1997) Steroid therapy for paralytic deformities in leprosy. Int J Lepr. 65(3): 337-344.

TODD, K.H.; FUNK, J.P.; BONACCI, R. (1996). Clinical significance of reported changes in pain severity. Ann Emerg Med 27(4):485-489.

TOSI P., ZAMAGNI E., CELLINI C., PLASMATI R., CANGINI D., TACHETTI P., PERRONE G., PASTORELLI F., TURA S., BACCARINI M., CAVO M. (2005) Neurological toxicity for long-term (> 1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. Eur J Haematol.; 74 (3): 212-6

TZOURIO C., SAID G., MILLAN J. (1992) Asymptomatic nerve hypertrophy in lepromatous leprosy: a clinical, electrophysiological and morphological study. J Neurol. 239: 367-374.

ULVI H., YOLDAS T. YIGITER R., MÜNGEN B. (2003) R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of the autonomic nervous system in leprosy patients. Acta Neurol Scand. Jan;107(1):42-49.

UNCINI A., PULLMAN S.L. (1988) The Sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J. Neurol. Sci.* 87: 299-306.

VAN BRAKEL W. H., KHAWAS I.B. (1994a) Nerve damage in leprosy: an epidemiological and clinical study of 396 patients in west Nepal – Part 1. Definitions, methods and frequencies. *Lepr Rev.* 65: 204-221.

VAN BRAKEL W. H., KHAWAS I.B., LUCAS S.B. (1994b) Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in west Nepal. *Lepr Rev.* 65: 190-203.

WANG G. H. (1957) The galvanic skin reflex: a review of old and recent works from a physiologic point of view. Part I. *Am. J. Phys. Med.* 36: 295-320.

WANG G. H. (1958) The galvanic skin response: a review of old and recent works from a physiologic point of view. Part II. *Am. J. Phys. Med.* 37: 35-57.

WHO (2003). The Final Push Strategy to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem.. Disponível em:
http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CPE_CEE_2003.37.pdf.

WILDER-SMITH A. WILDER-SMITH E. (1996) Electrophysiological Evaluation of Peripheral Autonomic Function in Leprosy Patients, Leprosy Contacts and Controls. *Int J Lepr* 64 (4): 433-440.

WILDER-SMITH E.P., WILDER-SMITH A.J., NIRKKO A.C. (2000) Skin and muscle vasomotor reflexes in detecting autonomic dysfunction in leprosy. *Muscle e Nerve.* 23:1105-12.

WILLIAMS P.L., WARWICK R. Gray`s anatomy. Philadelphia: Saunders, 1980: 1121-38.

WINNIE W.O, JYASHRI S. (2004) Leprosy and the peripheral nervous system: basic and clinical aspects. *Muscle & Nerve.* 30: 393-409.

YAMADA T., MUROGA T., KIMURA J. (1981) Tourniquet-induced ischemia and somatosensory evoked potential. *Neurology.* 31: 1524-1529.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)