

Hanseníase Neural Primária

*Autoria: Sociedade Brasileira de Hansenologia
Sociedade Brasileira de Dermatologia
Academia Brasileira de Neurologia
Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação
Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica
Sociedade Brasileira de Patologia*

Elaboração Final: 15 de fevereiro de 2011

Participantes: Garbino JA, Jardim MR, Marques JR W, Antunes SL, Soares CT, Heise CO, Floriano MC, Barreto JA, Nery JA, Trindade MAB, Barreira AA, Carvalho NB, Andrada NC, Virmond MCL, Fundação Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro, Instituto Lauro de Souza Lima – Bauru – São Paulo

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Para a elaboração desta diretriz, foram consultadas as bases de dados primárias, MEDLINE, LILACS/SciELO e EMBASE, sem limite de tempo. A estratégia de busca de evidência incluiu a utilização de palavras-chaves (*Mesh Terms*), utilizando-se os seguintes descritores: MEDLINE: *Hansen's, Leprosy; Leprosy Tuberculoid; Leprosy, Paucibacillary, neural leprosy; Leprosy, Borderline; Leprosy, Multibacillary; Leprosy, Lepromatous; lepromin; primary neural leprosy OR pure neural leprosy OR neuritic leprosy; Neural conduction, Action Potentials, Synaptic Transmission; Neurologic Examination; Mycobacterium leprae/isolation & purification, Skin/pathology*, Skin/microbiology*, electromyography; electrophysiologic; Electrophysiological Phenomena; nerve tissue; biopsy; Peripheral Nerves/microbiology**, Peripheral Nerves/pathology, "Leprosy" AND Neural Conduction OR Action Potentials OR Synaptic Transmission; Electromyography OR Electrophysiology OR Electrophysiological Phenomena; Neural Conduction OR Neurologic Examination* OR Peripheral Nervous System Diseases/diagnosis*; paucibacillary leprosy, steroids; "Leprosy, Tuberculoid/therapy" AND "Steroids"; "Leprosy, Paucibacillary" AND "Leprosy, Paucibacillary/drug therapy"; phenolic glycolipid I, Mycobacterium leprae OR 4"-phenolic-6-O-methylpropanoyl-beta-D-glucopyranoside); Leprosy OR Leprosy/immunology*OR Mycobacterium leprae/immunology*; (Glycolipids/immunology* OR Immunoglobulin M/analysis; Polymerase chain reaction. LILACS/SciELO: Hanseníase; hanseníase neural pura; hanseníase primariamente neural; hanseníase paucibacilar; condução nervosa; eletroneuromiografia; eletrofisiologia; neurofisiologia; biópsia de nervo; terapia; esteroides, Reação de Mitsuda. Para as recomendações foram consideradas as referências de maior evidência e o consenso, obtido em discussão com o grupo de autores.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

- Elaborar recomendações e normatizar conduta para o diagnóstico da forma de apresentação neural da hanseníase, com base em evidências científicas consistentes.
- Direcionar as instruções para médicos assistentes, no âmbito da atenção secundária e terciária da rede pública e sistema de saúde suplementar.
- Favorecer a população assistida, composta de beneficiários do SUS e SSS, de todas as idades e gêneros.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

DEFINIÇÃO E FORMAS DE NEUROPATIA PERIFÉRICA

As neuropatias periféricas, quanto às fibras envolvidas, são classificadas em sensitivas, motoras e autonômicas e podem ocorrer várias combinações, tais como sensitivo-motora, sensitivo-autonômica e sensitivo-motora-autonômica – “universal”.

Quanto à topografia do nervo acometido, o envolvimento pode ter distribuição em toda sua extensão: distal, progredindo proximalmente; próximo às origens do nervo – raízes – quando proximalmente; e, em qualquer posição intermediária. Adicionalmente, pode haver o envolvimento do tronco do nervo ou apenas dos ramos cutâneos – “neuropatia superficial”^{1,2(D)}.

Quanto à distribuição dos nervos acometidos, são definidas: a mononeuropatia, quando há acometimento de um único nervo e a polineuropatia, quando o comprometimento é simétrico, de distal para proximal dos nervos periféricos. O envolvimento topográfico e temporal assimétrico dos nervos periféricos define mononeuropatia múltipla. Entre as mononeuropatias múltiplas, pode haver padrões distintos, como: padrão de distribuição temperatura-dependente; o envolvimento preferencial de alguns nervos, bilateralmente, dando a impressão de uma simetria; e também as neuropatias confluentes, que podem simular uma polineuropatia, mas é, na origem, uma mononeuropatia múltipla. Quando o comprometimento é proximal e ao longo do nervo, configuram-se as formas de polirradiculoneurites^{1,2(D)}.

HANSENÍASE NEURAL PRIMÁRIA (HNP)

DEFINIÇÃO

Em editorial do *International Journal of Leprosy*, em 1952, Wade^{3(D)} publicou os resultados do Simpósio Internacional sobre Classificação da Hanseníase e os especialistas reconheceram a forma polineurítica da hanseníase. Alguns acreditavam que fosse uma forma distinta das demais, outros consideravam parte do espectro da doença, mas sem lesões de pele, e outros afirmavam ser um assunto incerto.

Estudo de uma série de 20.000 pacientes com hanseníase, diagnosticados em cinco continentes, em um período de 28 anos, observou que manifestações neuríticas, principalmente a parestesia localizada, são comuns, apresentando-se como mononeurites ou mononeurites múltiplas, podendo preceder, por muitos meses, as lesões cutâneas⁴(C).

Portanto, são considerados suspeitos de HNP os pacientes que apresentam o comprometimento nervoso periférico como primeira manifestação do tipo mononeuropatia, mononeuropatia múltipla ou polineuropatia – mononeuropatia confluentes –, sem outra etiologia suspeita na anamnese médica e sem lesão de pele identificável clínica e laboratorialmente.

PREVALÊNCIA

A prevalência é baixa, mas pode ser superestimada em duas situações: a) quando a investigação das lesões de pele não é completa^{5,6}(C) e b) quando não são consideradas as doenças de diagnóstico diferencial com a HNP⁷(D).

Estudo epidemiológico realizado na Índia, em 1972, relatou o seguimento de uma população de 8.000 indivíduos, durante cinco anos; 800 pacientes de hanseníase foram detectados, entre os quais, 106 casos de HNP. Nessa população, a prevalência anual, no período de 1966 a 1970, foi de 8,2 por 1000⁸(C).

Dongre et al.⁹(C), em 1976, também na Índia, em amplo estudo populacional de 11581 pacientes, encontraram 494 (4,3%) casos da forma neural primária e 143 (1,2%) com lesões anestésicas localizadas, sem lesões

de pele visíveis, totalizando 5,5% de pacientes sem lesões de pele identificáveis.

Até o momento, não foram encontrados estudos semelhantes, no país, entretanto, em Ambulatório de Centro de Referência do Estado de São Paulo, em 20 anos (1985-2005), entre 162 pacientes submetidos à biópsia de nervos, diagnosticaram-se 34 casos de HNP, isto é, menos de dois casos por ano⁷(D).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial deverá ser direcionado para as doenças que causem mononeuropatia, mononeuropatia múltipla ou similares, as quais suportam um amplo elenco de etiologias: a) inflamatórias: colagenoses e vasculites não-sistêmicas; b) metabólicas: diabetes, hipotireoidismo e disfunção hipofisária; c) infecciosas: hanseníase e AIDS; d) causas traumáticas e posturais, ou seja, as compressões agudas; e) congênitas ou hereditárias: siringomielia/siringobulbia, insensibilidade congênita à dor, neuropatia hereditária por suscetibilidade a paralisias por pressão (neuropatia tomaculosa); e, f) as tumorais: neuromas e neurilemomas.

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA HNP

Para a classificação da forma neural primária, considerando-se que não existem lesões de pele e a baciloscopia é negativa, os critérios disponíveis são relativos aos achados clínicos, neurológicos e imunológicos, ou seja:

- O critério clínico leva em consideração o número de nervos comprometidos, norma empregada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em casos ordinários, no

âmbito ambulatorial, para classificá-la como paucibacilar ou multibacilar;

- O imunológico, isto é, o teste de Mitsuda;
- Sorologia para o antígeno PGL-1;
- A histopatologia de nervo se for encontrada anormalidade. Caso não sejam encontradas anormalidades no exame histopatológico, os três primeiros dados podem auxiliar a classificação em paucibacilar e multibacilar e assim definir o tratamento de poliquimioterapia para cada forma, de acordo com as normas do Ministério de Saúde (MS) e OMS.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

O exame histopatológico do nervo periférico, colhido por biópsia, é de grande importância para o diagnóstico da hanseníase, pois traz uma contribuição relevante ao somar-se aos dados clínicos, eletroneuromiográficos, laboratoriais e epidemiológicos obtidos do paciente. Mediante a interação do patologista com o clínico é possível aproveitar até mesmo os achados histopatológicos inespecíficos e utilizá-los para concluir o diagnóstico da doença. A análise histopatológica do nervo colhido pela biópsia poderá gerar parâmetros suficientes para estabelecer diagnóstico de certeza ou diagnóstico provável¹⁰(C).

DIAGNÓSTICO

1. QUAL É A INVESTIGAÇÃO DA PELE EMPREGADA PARA O DIAGNÓSTICO DOS CASOS SUSPEITOS DE HNP?

A HNP é a forma de apresentação da hanseníase em que há neuropatia periférica na ausência de lesões cutâneas atuais ou progressas e baciloscopia negativa em esfregaço de pele¹¹(C).

Alguns diagnósticos iniciais de HNP podem ser modificados, para o diagnóstico de alguma das formas clínicas clássicas do espectro da hanseníase, após um novo exame dermatológico cuidadoso e minucioso, no qual se identifiquem lesões cutâneas discretas não visualizadas anteriormente. Como a hanseníase é doença que tem um enorme potencial de evoluir para sequelas neurológicas, a ausência de lesões cutâneas pode retardar o diagnóstico e levar a maior risco da instalação dessas sequelas. Em 182 casos de HNP, que foram seguidos por um período que variou de seis meses a mais de 36 meses, 29 doentes (15,8%) desenvolveram alguma lesão cutânea: a maior parte dos casos foi de lesão nos membros inferiores e, em menor proporção, nos membros superiores. A maioria teve lesão única e, em aproximadamente um terço dos casos, houve mais que uma única lesão¹²(C).

Em alguns relatos, a neuropatia periférica precedeu o aparecimento das lesões cutâneas em 15% a 35% dos casos¹²⁻¹⁴(C). Mesmo após a definição do diagnóstico de HNP, é adequado fazer o acompanhamento clínico pelo maior tempo possível, independentemente da realização do tratamento medicamentoso¹⁵(C). O eventual surgimento de estados reacionais, durante esse acompanhamento, pode corroborar o diagnóstico¹⁶(D).

Recomendação

Em relação à investigação da pele, quando houver suspeita clínica de HNP, recomenda-se realizar um novo exame dermatológico cuidadoso e minucioso para afastar qualquer possibilidade da presença de lesões cutâneas e, caso não se detectem lesões dermatológicas suspeitas, deve-se fazer o acompanhamento clínico do doente pelo maior tempo possível¹²(C), mesmo

após o tratamento medicamentoso¹⁵(C). Se o diagnóstico de HNP não for definido por outros métodos ou mesmo se esse diagnóstico já estiver definido, a presença de um eventual surto reacional ou o surgimento de lesões cutâneas da hanseníase, na evolução da doença, auxilia na confirmação do diagnóstico e, conseqüentemente, na prevenção de sequelas neurológicas¹⁶(D).

2. QUAL É O VALOR DO DIAGNÓSTICO DA BACILOSCOPIA DA PELE NA SUSPEITA DE HNP?

São considerados suspeitos de HNP os pacientes que apresentam o comprometimento nervoso periférico como primeira manifestação, sem outra provável etiologia sugerida pela anamnese médica e sem lesão de pele identificável clínica e laboratorialmente^{3,7,16}(D). Na série de casos de HNP estudados, entre os anos de 1960 a 2010, foram somente incluídos pacientes com a baciloscopia da pele negativa¹⁷(B)¹⁸⁻²¹(C). Com base nessa definição aceita universalmente, a baciloscopia negativa é fundamental para se caracterizar a HNP. Os locais em que há maior probabilidade de se encontrar bacilos são as partes mais frias da pele, isto é, lóbulos das orelhas, regiões posterior dos cotovelos e anterior dos joelhos, áreas onde ocorrem mais frequentemente as perdas sensitivas²²(B). Nesses locais, realiza-se a baciloscopia de rotina, em ambos os lados, para se obter o índice bacilosκόpico, pois um paciente sem lesões de pele evidentes – mesmo para um bom clínico – pode apresentar bacilos nessas áreas²³(D).

Quanto à sensibilidade da baciloscopia do esfregaço, vale ressaltar que só será positiva a partir de 10 mil bacilos por grama de tecido, ou seja, mesmo a baciloscopia de pontos índices em

pacientes dimorfos pode ser falso-negativa, por falha na representatividade da amostra, uma vez que esse grupo de pacientes não tem doença disseminada por toda a superfície cutânea²⁴(C). Logo, a coleta nas regiões padronizadas para o índice bacilosκόpico (seis pontos) oferece maior possibilidade de ser positiva.

Recomendação

Para os pacientes acompanhados nos Centros da Rede Pública para hanseníase ou nos Ambulatórios de Dermatologia, recomenda-se realizar a pesquisa bacilosκόpica nos locais indicados, para se obter o índice bacilosκόpico: lóbulos das orelhas, regiões posterior dos cotovelos e anterior dos joelhos, em ambos os lados, antes de encaminhar o paciente para o Centro de Referência ou consulta especializada.

3. QUANDO INDICAR A BIÓPSIA DE PELE E QUAL O SEU VALOR DIAGNÓSTICO NA HNP?

Um dos muitos desafios enfrentados pelos hansenologistas é a confirmação do diagnóstico da HNP, visto que dois dos sinais cardinais da hanseníase – as lesões cutâneas e a presença de bacilos álcool-ácido resistentes nos esfregaços de pele – estão ausentes¹⁹(C).

Em ensaio clínico com coorte de 208 pacientes, cujo diagnóstico de HNP foi confirmado por biópsia neural, realizou-se biópsias de pele de áreas anestésicas sem lesões cutâneas em 133 pacientes e biópsias de pele sem lesões cutâneas, mesmo com sensibilidade preservada (áreas próximas ao nervo acometido), em 63 pacientes. Foram encontradas alterações histopatológicas compatíveis com alguma das formas de hanseníase em 58,6% dos casos. Quando consideradas também as alterações inflamatórias inespecíficas, a positividade

das alterações histopatológicas foi de 81,1%. Comparando-se a sensibilidade da biópsia neural com a biópsia de pele (75,9% versus 58,6%) encontra-se sensibilidade menor com a biópsia de pele, porém, é um exame menos invasivo que a biópsia neural²⁵(B). Alguns autores não encontraram alterações histopatológicas nas áreas anestésicas sem lesões de pele¹⁷(B), enquanto outros também demonstraram que a biópsia de pele dessas áreas apresenta evidências histopatológicas de hanseníase numa proporção que varia de 31% a 50%^{13,19,26}(C), chegando a 64% considerando-se também as alterações inflamatórias inespecíficas²⁶(C).

Recomendação

Na suspeita de HNP, se houver o mapeamento de áreas hipoestésicas sem lesões cutâneas, a realização da biópsia de pele dessas áreas pode auxiliar no diagnóstico²⁶(C). Se não forem detectadas áreas de hipoestesia cutânea, a coleta da biópsia de pele nas áreas próximas ao nervo acometido também pode revelar alterações histopatológicas compatíveis com hanseníase²⁵(B). A ausência de alterações histológicas na pele não afasta definitivamente o diagnóstico. Como se trata de método menos invasivo que a biópsia do nervo, recomenda-se considerar a realização da biópsia de pele na investigação diagnóstica da HNP²⁵(B).

4. COMO É REALIZADO E INTERPRETADO O RESULTADO DO TESTE DE MITSUDA E QUAL O SEU SIGNIFICADO NO DIAGNÓSTICO DA HNP?

O teste de Mitsuda é realizado por meio da inoculação intradérmica de solução de bacilos *Mycobacterium leprae*, mortos pelo calor. A leitura é realizada em cerca de quatro semanas, caracterizada por lesão pápulo-nodular ≥ 5

mm quando positivo, representando na histopatologia um padrão de reação granulomatosa, como a que ocorre na forma tuberculoide da hanseníase²⁷(C). A maioria da população em área endêmica apresenta resposta positiva à inoculação pelo antígeno de Mitsuda e, quando infectada pelo *M. leprae*, poderá evoluir para as formas paucibacilares (polo tuberculoide), não transmissível²⁸(B). Por essas características, o teste de Mitsuda pode colaborar na classificação e no prognóstico da hanseníase²⁹(B).

Em estudo com uma coorte de 208 pacientes com HNP, o teste de Mitsuda foi estudado em 137 indivíduos: dos 93 indivíduos que apresentaram reação positiva (70%), 16 eram BL ou LL = MB (multibacilar) (17%) pela histopatologia do nervo cutâneo espessado ou palpável ou no histopatológico de área com alteração da sensibilidade; dos 44 indivíduos com teste negativo (30%), 28 eram BL ou LL = MB (multibacilar) (64%) pela histopatologia do nervo lesado. Desse modo, o teste de Mitsuda deve ser usado criteriosamente para classificar HNP em PB (paucibacilar) ou MB (multibacilar)²⁵(B), valorizando-se os dados clínicos e histológicos de pele e nervo, se forem disponíveis.

Em estudo de correlação microscópica da biópsia de pele e do nervo, em 42 pacientes com HNP, a reação foi positiva em 24 indivíduos e negativa em 18 e os autores concluíram que o teste, isoladamente, não é útil no diagnóstico da HNP²⁶(C).

Em dois estudos prospectivos, com relatos de casos de neurites periféricas que evoluíram como HNP, o teste de Mitsuda foi positivo em 14 de 17 casos (82,3%)¹³(C) e 8 de 14 casos

(57,1%)²¹(C), tendo sido considerado, neste último trabalho, qualquer reação como positividade ao teste e não somente reações maiores que 5 mm. Outro estudo demonstrou positividade de 100%, numa série de 12 casos³⁰(C). O pequeno número de casos de HNP que realizaram o teste de Mitsuda e o encontro da reação positiva em 5 LL/BL de 17 casos com HNP¹³(C) reforçam a necessidade da análise histológica da reação, como demonstrado em estudo de coorte exploratória, que comparou a reação de Mitsuda com a sorologia anti-PGL1, em 44 pacientes de hanseníase, no qual se observou que 27,2% de reações eram falso-positivas, pois a induração não correspondeu a infiltrado celular³¹(B). Esse mesmo estudo destacou a correlação clínica com a histologia da reação de Mitsuda, de acordo com espectro imunológico da doença; ou seja, embora de pobre valor diagnóstico, a reação de Mitsuda é útil na avaliação do status imunológico e conseqüente prognóstico do paciente com hanseníase. Nesse estudo, reação maior ou igual a 5 mm apresentou-se a análise histológica do teste como granuloma tuberculóide, em 68,5% dos casos. Assim, pacientes com teste lepromina positivo e baixos títulos de anticorpos, geralmente, correspondem à forma tuberculóide ou *borderline* tuberculóide. Por outro lado, pacientes com teste lepromina negativa e altos títulos de anticorpos correspondem, geralmente, ao grupo multibacilar. Valores mais elevados de leitura do teste podem ser observados em pacientes paucibacilares, quando comparados a formas multibacilares.

Recomendação

O teste de Mitsuda, em conjunto com os dados clínicos, sorológicos e histológicos poderá colaborar na classificação do paciente com HNP, em paucibacilares ou multibacilares.

5. QUAIS SÃO AS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NA HANSENIASE? HÁ PREDOMÍNIO DO ENVOLVIMENTO SENSITIVO?

A avaliação de um paciente com HNP deve seguir os mesmos passos que a avaliação de um paciente com neuropatia periférica, em especial aqueles com mononeuropatia múltipla. Assim, o exame não deve ser limitado a pontos ou testes pré-determinados, mas ser o mais amplo possível.

Avaliando os membros superiores de 22 pacientes com hanseníase, Antia et al.³²(B) observaram que o nervo ulnar era o mais comprometido, seguido pelo nervo mediano. Nenhum dos pacientes relatou deficiência motora como a primeira manifestação.

Estudando 396 casos novos de todos os tipos de hanseníase, Van Brakel e Khawas³³(B) encontraram comprometimento motor em 96 e comprometimento sensitivo em 116. Os nervos mais comprometidos foram o componente sensitivo do tibial posterior (21%), o componente motor do ulnar (20%), o componente sensitivo do ulnar (17%), o componente sensitivo do mediano (8,8%) e o componente motor do plúteo lateral (4,8%).

No trabalho de Ramadan et al.³⁴(C) foram avaliados 40 pacientes com todas as formas de hanseníase. O nervo mais acometido foi o ulnar e a mais comum incapacidade, a mão em garra. Todas as modalidades sensitivas estavam afetadas (superficiais e profundas), embora a pressão profunda se apresentasse alterada nos casos muito avançados. Os estudos neurofisiológicos mostraram que o potencial de ação sensitivo (PAS) do nervo ulnar estava mais acometido

que o potencial de ação muscular composto (PAMC), indicando comprometimento preferencial do componente sensitivo em relação ao motor, como também foi observado por Samant et al.³⁵(B).

Avaliando 49 pacientes com a HNP, Jardim et al.¹¹(C) observaram parestesias em 55%, comprometimento motor em 24%, dor neural em 12% e perda sensitiva em 8%. Mononeuropatia múltipla foi observada em 61%, mononeuropatia em 33% e apenas três pacientes apresentaram polineuropatia. Os nervos sensitivos foram mais comprometidos que os motores e os nervos ulnares os mais acometidos.

Estudando 19 pacientes com HNP, Jardim et al.³⁶(C) encontraram 15 casos de mononeurite múltipla, dois de polineuropatia sensitivo-motora e dois de mononeuropatia. Na grande maioria dos casos, houve comprometimento sensitivo e motor (15/19) e a alteração sensitiva isolada, alteração motora isolada e normalidade motora e sensitiva foram encontradas em um caso, cada uma delas. No geral, os nervos sensitivos foram mais comprometidos que os motores e o nervo sural foi o mais frequentemente afetado.

Van Brakel et al.³⁷(B), avaliando 303 pacientes com hanseníase, observaram boa concordância entre o monofilamento e os outros testes de função sensitiva, validando os monofilamentos como uma forma padrão de *screening*. Encontraram, ainda, que a sensibilidade ao calor é o teste mais sensível, superior à sensibilidade ao frio, com boa correlação com o tato. Van Brakel et al.³⁸(B), estudando o mesmo grupo de pacientes anteriormente especificado, observaram que o estudo da condução sensitiva

é o método de investigação mais precocemente afetado, seguido de perto por anormalidades da sensibilidade térmica, que foram superiores ao estudo dos monofilamentos e avaliação motora. Os nervos sural e radial foram anormais em 69% e 60% dos pacientes, respectivamente.

Antunes et al.¹⁰(C) estudaram 11 pacientes com HNP. Todos eles apresentavam alteração da sensibilidade e parestesias; 10 tinham alterações motoras, 8 tinham nervos aumentados e 3 tinham dor neural. A neuropatia tinha o padrão de mononeuropatia múltipla em 10 pacientes e de polineuropatia no paciente restante. Jardim et al.³⁹(B) avaliaram 24 pacientes com a forma neural pura. As manifestações de apresentação mais frequentes foram: sensitivas (21/24), com nítido predomínio das parestesias (17/21), seguindo-se dor (2/21) e redução da sensibilidade (2/21). Entre os três pacientes com manifestação inicial motora, em um a primeira alteração observada foi amiotrofia, e nos outros dois foi, provavelmente, fraqueza muscular. Na primeira avaliação objetiva desses pacientes, antes do tratamento, as alterações mais frequentemente observadas foram: eritrocianose (71%); espessamento neural (21,88%); fraqueza muscular (88%) e comprometimento da sensibilidade (83%). Jardim et al.³⁶(C) estudaram 19 pacientes com a forma neural pura, tendo encontrado, clinicamente, perda sensitiva e perda motora em 78,9% dos seus casos, seguindo-se espessamento neural (68,4%) e dor (42,1%). Avaliando neurofisiologicamente 21 pacientes com a forma neural pura, Capadia et al.⁴⁰(B) detectaram alterações em todos os pacientes e 18 apresentaram anormalidades sensitivo-motoras, dois somente anormalidades sensitivas e um somente anormalidades motoras.

Andrade⁴¹(C) avaliou retrospectivamente 77 casos de hanseníase com neuropatia instalada e diagnóstico definido, quer por baciloscopia, biópsia de pele ou biópsia de nervo. O padrão eletroneuromiográfico mais prevalente foi o de neuropatia sensitivo-motora assimétrica, com alentecimento focal da velocidade de condução (47 pacientes – 61,04%). Quinze (19,48%) pacientes apresentaram neuropatia sensitivo-motora assimétrica e axonal, sem alentecimento focal detectado. Apenas nove (11,69%) pacientes apresentaram neuropatia sensitivo-motora assimétrica, com predomínio de acometimento sensitivo; dois (2,60%), mononeuropatia isolada e somente um (1,30%), neuropatia puramente sensitiva e assimétrica. A redução da velocidade de condução no nervo ulnar é observada principalmente ao nível do cotovelo, mas também na região distal, com prolongamento da latência distal. Nenhum dos pacientes analisados apresentou padrão de polineuropatia simétrica ou neuropatia de predomínio motor. Portanto, foram encontrados apenas dois padrões eletrofisiológicos, mononeuropatia múltipla (75 casos) e mononeuropatia (2 casos), com amplo predomínio do primeiro padrão. Os nervos periféricos mais comprometidos, de acordo com os achados neurofisiológicos, em ordem de frequência decrescente, foram: ulnar sensitivo (anormal em 76,6% das vezes em que foi estudado), fibular superficial (76,3%), nervo sural (73%), nervo ulnar motor (64,3%), nervo mediano sensitivo (64,2%), nervo fibular comum (59,1%) e nervo mediano motor (39,4%).

Santos²²(B) avaliou 20 pacientes consecutivos com hanseníase, independentemente de sua forma. Observou que a perda sensitiva predomi-

nou ($p > 0,001$) na região posterior do cotovelo; na região posterior do antebraço até dorso das mãos, na palma das mãos, nos joelhos e na faixa lateral da perna até a região distal nos pés e região plantar. A região posterior do cotovelo, em particular, teve excelente valor diagnóstico para detecção da neuropatia da hanseníase, estando presente em mais de 70% dos pacientes. A sensibilidade dolorosa foi envolvida mais precocemente e mais extensivamente que a tátil, contribuindo para a caracterização e identificação dessa neuropatia. O autor concluiu que a perda sensitiva na hanseníase tem um padrão de distribuição topográfico preferencial, comprometendo mais precoce e intensamente a dor em relação ao tato, observações que contribuem para a caracterização e para o diagnóstico da neuropatia hanseniana.

Recomendação

Os dados existentes são, muitas vezes, contraditórios e as metodologias e os objetivos dos trabalhos, diversificados. Aparentemente, a neuropatia da HNP é predominantemente sensitiva, a sensibilidade ao calor/dor é a mais comprometida e, em geral, tem um padrão assimétrico (mononeuropatia múltipla). Entre os nervos que apresentaram maior frequência de comprometimento, nas séries consultadas, estavam: o ulnar, o radial superficial, o sural, fibular superficial, o tibial sensitivo; e apresentaram as menores frequências: o nervo fibular comum e o mediano.

6. QUAL É A SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DIAGNÓSTICA DA ELETRONEUROMIOGRAFIA?

A neuropatia da hanseníase é complexa, pois existem diversos processos fisiopatológicos que podem ocorrer, em diferentes momentos, no mesmo paciente, durante o curso da doença. As

lesões desmielinizantes e/ou axonais podem ocorrer, dependendo da evolução da doença, forma clínica e tratamento prescrito. Uma neuropatia desmielinizante pode se comportar como axonal, se avaliada distalmente ao segmento comprometido.

Os estudos que avaliaram a eletroneuromiografia, no universo de pacientes com HNP, indicam alta sensibilidade do método^{21,36,42,43}(C). O padrão mais comum é o da mononeuropatia múltipla (79%), podendo ocorrer mononeuropatia isolada (10,5%) ou polineuropatia distal (10,5%)³⁶(C). Tendo em vista as dificuldades diagnósticas e o número restrito de pacientes com formas neurais puras, os trabalhos mais importantes sobre o papel da eletroneuromiografia, nesse contexto, advêm de pacientes com sintomatologia cutânea. O estudo INFIR avaliou 268 pacientes com baciloscopia positiva ou pelo menos seis lesões cutâneas. As alterações observadas foram: diminuição das amplitudes dos potenciais de ação sensitivos (sural 65%, radial 57%, ulnar 40% e mediano 36%), diminuição da velocidade de condução sensitiva (sural 49%, radial 34%, ulnar 25% e mediano 21%), diminuição das amplitudes dos potenciais de ação motores (fibular 34%, mediano 25% e ulnar 23%) e diminuição da velocidade de condução motora (ulnar 36%, fibular 16% e mediano 15%)⁴⁴(B). Outro grande estudo indiano, com 357 pacientes, observou alterações na condução nervosa sensitiva em 88% e da condução motora em 75% destes⁴⁵(C). Esses estudos avaliaram somente formas multibacilares, mas outros estudos com pacientes portadores de formas clínicas variadas confirmaram estes dados^{46,47}(C), inclusive quando restritos a formas tuberculoides⁴⁸(C). Outros estudos mostraram sensibilidade individual de cada teste, ou seja, da condução nervosa sensitiva e da motora, ainda maior^{34,49}(C). Observou-se destaque para a presença de neuropatia desmielinizante do nervo

ulnar no segmento por meio do cotovelo, em 55% dos casos^{45,47,50}(C). Todos esses estudos enfatizam o comprometimento assimétrico e multifocal.

A avaliação neurofisiológica é mais sensível do que o exame clínico na detecção de comprometimento nervoso⁴⁴(B)^{49,51}(C), sendo frequente a presença de anormalidades, mesmo em nervos não espessados⁴⁸(C). Pacientes sem comprometimento neurológico apresentam anormalidades no exame de condução nervosa, em cerca de 40% dos casos^{49,52}(C).

Embora a eletromiografia com agulha complemente as informações obtidas pelo estudo de condução nervosa, não há evidências de que aquela técnica acrescente sensibilidade a esta³⁴(C). Não há dados referentes à especificidade da eletroneuromiografia nesse contexto clínico. São descritas anormalidades esporádicas nos grupos controles^{49,50}(C). Alguns estudos excluíram outras possíveis causas de neuropatia periférica, como diabetes *mellitus*, colagenoses, infecções por hepatite B ou C, HIV ou HTLV⁴²(C), alcoolismo, exposição a agentes tóxicos ou história familiar sugestiva de neuropatia hereditária^{30,45,48}(C).

Além dos aspectos estritamente diagnósticos, a eletroneuromiografia é útil na avaliação evolutiva dos pacientes com reações do tipo 1 e tipo 2⁵²(C). Em uma coorte de 188 pacientes, seguidos por dois anos, 39% desenvolveram reações, neurites ou deterioração neurológica. A eletroneuromiografia foi o teste mais precoce e frequentemente alterado, seguido pelo limiar de percepção do calor³⁸(B). Ao avaliar a distribuição da neuropatia, a eletroneuromiografia também auxilia na escolha do local para a biópsia de nervo²¹(C).

Recomendação

A eletroneuromiografia deve ser empregada nos pacientes com suspeita de forma neural pura da hanseníase, no momento da avaliação diagnóstica, para se definir o quadro da neuropatia e auxiliar na escolha do nervo a ser biopsiado. Durante e após o tratamento, em caso de piora da função neurológica, na ocorrência das reações (neurites), a neurocondução auxilia no diagnóstico de neuropatia em atividade aguda ou subaguda e no seguimento. Tendo em vista o comprometimento multifocal e a frequência de anormalidades subclínicas, o estudo de condução nervosa deve ser extenso e abranger os quatro membros.

7. QUAL É A SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DO TESTE SOROLÓGICO PARA DETECÇÃO DE AC PGL-I E SUA CORRELAÇÃO COM A CARGA BACILAR?

O glicolípido fenólico 1 (PGL-1) é um antígeno específico do *Mycobacterium leprae*. Seu epítipo antigênico reside na porção glicídica da molécula, que pode ser mono, di ou trissacarídica. Anticorpos, principalmente da classe IgM, são úteis para avaliação da infecção/doença e se correlacionam fortemente com a carga bacilar do indivíduo^{53(B)}^{54(C)}.

Podem ser detectados por meio de ensaio enzimático (ELISA), teste de hemaglutinação passiva (PHA), hemaglutinação em partículas de gelatina (MLPA) e testes rápidos para uso em campo, como o ML-Flow, o qual demonstrou 91% de concordância com o método ELISA (95%IC, 0,70-0,84)^{55(B)}.

Adicionalmente, o teste ML-Flow resultou positivo em 97,4% dos pacientes multibacilares; 40% nos paucibacilares, 28,6% nos contactan-

tes domiciliares, e 9,8% em grupo controle. Assim, a sensibilidade do teste relacionado à correta classificação de pacientes foi de 97,4% para os multibacilares. A especificidade do método, baseado em resultados de grupo controle, foi 90,2%^{55(B)}.

Em uma revisão sistemática recente, foi relatada uma sensibilidade média de 78% para os pacientes multibacilares (MB), embora 23% dos paucibacilares (PB) e também contatos aparentemente saudáveis possam apresentar sorologia positiva, porém em baixos títulos^{56(B)}, demonstrando que o teste pode auxiliar na classificação dos pacientes, havendo correlação entre nível de anticorpos e índice bacteriológico. Nessa revisão, também não houve diferença significativa entre os resultados utilizando o teste ELISA, quando comparado aos métodos rápidos de detecção de anticorpos.

A probabilidade da soropositividade aumenta de acordo com o aumento no número de nervos afetados e de lesões de pele. A sorologia também pode ser útil na monitorização da evolução do tratamento de pacientes MB e de indivíduos em risco de recidiva. Sua positividade correlaciona-se com o grau de envolvimento dos troncos nervosos e indivíduos com mais de um tronco nervoso comprometido têm quatro vezes mais chances de serem soropositivos (OR=2,4), mesmo com nenhuma ou com poucas lesões cutâneas^{57(B)}.

Se comparado o método de detecção de anticorpos IgM-PGL-I, em pacientes com hanseníase e grupo controle, observa-se que os títulos de anticorpos são significativamente maiores no grupo de pacientes com hanseníase, em relação aos do grupo controle^{58(C)}.

Comparando-se os resultados de anticorpos IgM do PGL-1 testados por ELISA, em quatro populações – pacientes não tratados; multibacilares (MB) tratados por 12 meses com poliquimioterapia (PQT); MB tratados por 24 meses com PQT e paucibacilares (PB) tratados por 6 meses com PQT – foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,01$) entre os valores de IgM do PGL-1, entre os pacientes não tratados e os MB tratados por 12 meses ($6,95 \pm 1,35$ versus $2,78 \pm 0,69$), e entre os pacientes não tratados e tratados por 24 meses ($12,53 \pm 2,02$ versus $2,62 \pm 0,79$). Não houve diferença significativa entre os pacientes não tratados e os pacientes PB tratados⁵⁰(B). Esses dados indicam que o monitoramento dos níveis do AC anti-PGL-I durante MDT pode ser um instrumento sensível para avaliação de eficácia de tratamento.

Recomendação

A sorologia para detecção do PGL-1 é uma ferramenta útil na avaliação do grau de infecção pelo *M. leprae* e também na monitorização da carga bacilar. Entretanto, deve ser interpretada à luz do exame clínico e dermatoneurológico e, por isso, não deve ser utilizada isoladamente para o diagnóstico de hanseníase, uma vez que pode ser falso-negativa em alguns poucos casos MB e, em áreas endêmicas, não distingue infecção de doença. Em indivíduos soropositivos para o PGL-1, se houver história clínica e epidemiológica de hanseníase, bem como exame físico compatível, e em indivíduos com mais de um tronco nervoso comprometido, deve ser utilizado o esquema de poliquimioterapia para multibacilar (PQT/MB).

8. QUANDO INDICAR A BIÓPSIA DO NERVO NA HNP E QUAIS NERVOS BIOPSIAR?

Em ensaio clínico com coorte de 208 pacientes, cujo diagnóstico de HNP foi confirmado por biópsia neural, realizou-se biópsias de pele de áreas anestésicas sem lesões cutâneas em 133 pacientes e biópsias de pele sem lesões cutâneas, mesmo com sensibilidade preservada (áreas próximas ao nervo acometido) em 63 pacientes. Foram encontradas alterações histopatológicas compatíveis com alguma das formas de hanseníase em 58,6% dos casos. Quando consideradas também as alterações inflamatórias inespecíficas, a positividade das alterações histopatológicas foi de 81,1%. Comparando-se a sensibilidade da biópsia neural com a biópsia de pele ($75,9\%$ versus $58,6\%$) encontra-se sensibilidade menor com a biópsia de pele, porém é um exame menos invasivo que a biópsia neural²⁵(B). Outros autores demonstraram que a biópsia de pele dessas áreas apresenta evidências histopatológicas de hanseníase numa proporção que varia de 31% a 50%^{11,13,19,26,36}(C) chegando a 64%, considerando-se também as alterações inflamatórias inespecíficas²⁶(C).

Sessenta e sete pacientes com HNP foram submetidos à biópsia do ramo cutâneo dorsal do nervo ulnar, sural e fibular superficial. Dezesesseis por cento das biópsias evidenciaram BAAR e o diagnóstico molecular, embasado na biópsia, foi positivo em 47%¹¹(C).

Foram acompanhados, clinicamente, 33 pacientes suspeitos de hanseníase, com neuropatia periférica, sem lesão de pele evidente e sem baciloscopia e biópsia de pele positiva, durante o período de 1994-2004. Todos os pacientes foram submetidos à biópsia de nervo. Pela coloração específica e imunohistoquímica, 11 (33,3%) pacientes tiveram o diagnóstico de hanseníase por intermédio da biópsia²¹(C).

Dezenove pacientes com HNP foram estudados e todos submetidos à biópsia de nervo. Foram biopsiados 13 ramos cutâneo-dorsais do nervo ulnar e seis nervos surais. Embora tenham sido encontradas alterações morfológicas em todos os nervos biopsiados, somente em três biópsias foram referidos BAAR, no item alterações histopatológicas e, em seis, o diagnóstico molecular foi obtido por PCR³⁶(C), havendo sobreposição de positividade dos dois métodos, na biópsia, em dois.

Um paciente com comprometimento neurológico exclusivo do nervo fibular superficial foi biopsiado e o diagnóstico foi realizado ao se encontrarem BAAR na biópsia⁶⁰(C).

Uma paciente apresentou múltiplas formações saculares flutuantes na região subcutânea na projeção dos seguintes nervos: supratroclear esquerdo, ramos cutâneos do nervo radial à esquerda, nervo digital à esquerda, nervo fibular superficial à direita e nervo safeno à esquerda. O exame da biópsia do ramo cutâneo do nervo radial esquerdo conduziu ao diagnóstico de hanseníase BT, com base em infiltrado granulomatoso de células epitelioides, linfócitos e necrose caseosa⁶¹(C).

Recomendação

Destaca-se que o indubitável espessamento do nervo ou do ramo nervoso sensitivo é um indicativo clínico do nervo a ser biopsiado por profissional com expertise nesse procedimento, podendo ser indicada em pacientes com evidência clínico-neurológica e/ou eletrofisiológica de hanseníase neural. A biópsia de nervo deve ser realizada exclusivamente em nervos sensitivos ou ramos nervosos sensitivos (ramo cutâneo dorsal do nervo ulnar ou ramos sensitivos do nervo radial,

por exemplo). Os nervos que têm sido biopsiados são: ramo cutâneo dorsal do ulnar, fibular superficial e ramo(s) cutâneo(s) do nervo radial. Havendo a possibilidade de biópsia em mais de um nervo, deve ser dada preferência a nervo do membro inferior. Havendo possibilidade de escolha, a primeira deve recair sobre o nervo sural.

9. QUAIS SÃO OS PADRÕES HISTOPATOLÓGICOS ENCONTRADOS NA BIÓPSIA DE NERVO NA HANSENIASE? QUANDO INDICAR O CORTE SEMIFINO?

O estudo anatomopatológico do nervo é a ferramenta empregada para a confirmação do diagnóstico dos pacientes com hanseníase neural pura. As colorações de rotina (hematoxilina-eosina-HE, Faraco-Fite ou Wade) e a imunohistoquímica (anticorpo anti-BCG)²¹(C) são as mais utilizadas. As técnicas especiais e a imunohistoquímica são direcionadas, principalmente, à identificação do bacilo ou seus antígenos e melhoram a sensibilidade do exame histopatológico de rotina.

Os achados histológicos nos nervos dependem da gravidade da doença, bem como da presença ou ausência de quadros reacionais. A avaliação dos cortes histológicos pode mostrar os mesmos padrões histológicos da hanseníase, observados nas lesões de pele, bem como quadros inespecíficos. Entre os achados inespecíficos estão: o infiltrado inflamatório crônico discreto, não-granulomatoso, epi, peri e endoneural; fibrose e hialinização dos ramos neurais. Pode-se, também, detectar bacilos ou antígenos bacterianos nas células de Schwann ou no interior de granulomas endoneurais. Nos estágios tardios, pode-se observar extensa fibrose e hialinização do endoneuro e completa destruição da arquitetura do nervo^{11,21,36}(C).

A microscopia de cortes semifinos (cortes com $0,5 \mu\text{m}$ de espessura) revela alterações mais detalhadas das fibras nervosas, tais como redução do número de fibras mielinizadas grandes e pequenas, desmielinização, degeneração axonal, além de permitir a melhor visualização de alterações do nervo, como o edema subperineural, espessamento do perineuro, embora não seja superior às colorações do Fite-Faracco ou Wade para a pesquisa de BAAR. A fibrose do nervo é até melhor demonstrada pela coloração tricromática de Gomori. Em termos de alterações específicas da neuropatia da hanseníase, a microscopia de cortes semifinos não aumenta a sensibilidade do diagnóstico, contribuindo para a detecção de alterações inespecíficas³⁶(C).

A histopatologia de amostras de áreas hipostésicas da pele de pacientes com a forma neural pura da hanseníase, particularmente as áreas inervadas pelo nervo comprometido clínica ou eletroneurofisiologicamente, pode mostrar em 31% dos casos, segundo Menicucci et al.²⁶(C), e em 50% dos casos, segundo Jacob e Mathai¹⁹(C), a presença de infiltrado perineural em torno de filetes nervosos cutâneos, que podem confirmar o diagnóstico sem a necessidade de biópsia de nervo.

Na experiência do Laboratório de Hanseníase do Instituto Oswaldo Cruz (dados não publicados), a análise histopatológica do nervo poderá gerar as seguintes conclusões em relação ao diagnóstico:

- Diagnóstico de certeza: infiltrado inflamatório composto de macrófagos vacuolados (células de Virchow), contendo bacilos álcool-ácido resistentes (detectados pela técnica de Wade ou Fite-Faraco), no interior de macrófagos e de células de Schwann, acompanhado de linfócitos esparsos;

- Diagnóstico muito provável: infiltrado inflamatório granulomatoso com células epitelioides, ocupando o endoneuro. Ausência de BAAR na biópsia;
- Diagnóstico provável: infiltrado inflamatório linfocítico e macrófágico sem diferenciação para células epitelioides nem para células de Virchow, ocupando o endoneuro em torno de vasos e permeando as fibras nervosas. Ausência de BAAR na biópsia;
- Diagnóstico de possibilidade: os achados histopatológicos inespecíficos que podem acontecer em outras neuropatias, mas que, frequentemente, ocorrem na hanseníase. São eles: a fibrose epi, peri e endoneural e edema do espaço subperineural com aumento de células leucocíticas mononucleares (linfócitos e macrófagos). Esses achados podem ser acompanhados por perda numérica de fibras mielinizadas grandes e pequenas. Entretanto, essas alterações inespecíficas só terão valor diagnóstico se forem inseridas em um contexto clínico e laboratorial.

Recomendação

A biópsia do nervo deve ser realizada sempre que houver suspeita de HNP. A correlação dos achados histopatológicos com os dados clínico-laboratoriais pode definir o diagnóstico em até metade dos casos. A biópsia de área hipostésica de pele inervada por um nervo comprometido pode mostrar infiltrado em torno de filetes nervosos e confirmar o diagnóstico de HNP em 30% a 50% dos casos, sem necessidade de biópsia de nervo. A microscopia de cortes semifinos deve ser realizada como coadjuvante, para permitir detecção de alterações inespecíficas, que podem fortalecer o diagnóstico de possibilidade. Embora não contribua decisivamente para o diagnóstico de hanseníase, é fundamental para o diagnóstico de outras neuropatias do tipo

desmielinizante ou axonais primárias. Portanto, indicado para o uso nos Centros de Referência.

10. QUANDO INDICAR A REALIZAÇÃO DE TÉCNICA MOLECULAR-PCR NA BIÓPSIA DO NERVO NA HNP?

Considerando-se o emprego da técnica de PCR no diagnóstico da forma neural primária, a literatura é restrita, comparada aos estudos diagnósticos de hanseníase em geral. Relata-se, a seguir, três estudos relacionados à forma neural primária e utilização da técnica molecular diagnóstica.

Em estudo realizado por Martinez et al.⁶²(B), foram avaliadas 69 amostras de biópsia de pele de pacientes com hanseníase. A positividade em amostras de pele colhidas por biópsias mostrou que todos os pacientes MB (multibacilares) eram positivos no PCR (amplificação do gene 85kDA); a taxa de detecção por PCR (DNA de *M. leprae*) variou de 62,5% a 79,2% entre os pacientes paucibacilares, de acordo com o método utilizado (PCR convencional 85A-C e PCR em tempo real 85B, respectivamente).

Dentro do grupo de pacientes paucibacilares, foi testada a pele normal de seis pacientes da forma neural primária. Cinco entre seis (83,3%) pacientes com diagnóstico inicial da forma neural primária da doença mostraram positividade para o gene 85 kDA na amostra de pele sem lesão dermatológica evidente, retirada do sítio inervado pelo nervo acometido clínica e eletroneuromiograficamente pela técnica de PCR em tempo real; e três em seis (50%) pacientes demonstraram positividade pela técnica de PCR convencional. Esse trabalho não utilizou amostras de nervo como material para testar a técnica do PCR.

Estudo de Jardim et al.¹¹(C) avaliou pacientes com a forma neural primária e a amplificação de gene em amostra de nervo colhida por biópsia. Dezesesseis dos 20 pacientes AFB-negativos, no exame histopatológico do nervo, foram positivos para PCR. Dos 16 pacientes AFB-negativos e PCR-positivos, quatro apresentavam nervo totalmente normal à histopatologia.

O estudo realizado por Bezerra et al.⁶³(C), com 58 pacientes (40 BT e 18 TT), empregou a técnica do PCR em amostras de nervo colhidas por biópsia em pacientes com a forma neural primária da hanseníase. Dos 40 BT, 20 eram BAAR-positivos e 20 BAAR-negativos. Todos os 18 pacientes TT eram BAAR-negativos. Das 38 biópsias BAAR-negativas (20 BT e 18TT), o PCR foi positivo em 14 (12 BT e 2 TT). No total das amostras (58), o PCR foi positivo em 29 (50%) pacientes (27 BT e 2 TT).

Dentre os demais trabalhos avaliados, merecem menção as tentativas de encontrar genes otimizados para diversas finalidades, que variavam desde a detecção de reação⁶⁴(C), acompanhamento e monitoração de tratamento poliquimioterápico⁶⁵(B); utilização como marcador de infecção populacional em estudos de epidemiologia molecular⁶⁶(B); correlação de cópias de mRNA de *M. leprae* por PCR em tempo real (RT-PCR) com a quantidade de bactérias viáveis em amostras de pele colhidas por biópsia⁶⁷(B). Esses trabalhos, entretanto, fogem do escopo mais específico dessa pesquisa e utilizaram, em sua maioria, amostras de pele para a aplicação do mencionado teste.

A certeza diagnóstica da forma neural primária pela histopatologia só é alcançada quando existe a presença de BAAR no exame

histopatológico da amostra de nervo colhida por biópsia. O PCR contribuiu para o diagnóstico quando a pesquisa de BAAR no material suspeito era negativa e os outros achados clínicos e histopatológicos do nervo forneciam subsídios inespecíficos para o diagnóstico.

Recomendação

A técnica do PCR pode ser um instrumento útil no diagnóstico de hanseníase, em espécimes clínicos nas quais o bacilo se mostrou indetectável por métodos convencionais, se for considerado que a detecção de *M. leprae* em amostras de indivíduos paucibacilares nem sempre é viável, devido ao pequeno número de bacilos presentes. Já para as formas multibacilares, o resultado positivo bacteriológico ao exame microscópico foi significativamente correlacionado ao teste PCR positivo.

Toda amostra de nervo colhida por biópsia, realizada em paciente com quadro clínico de neuropatia periférica, suspeito de etiologia hanseniana e cujo exame histopatológico revelou pesquisa de BAAR-negativa, deve, sempre que possível, ser submetida à pesquisa de DNA de *M. leprae* pela técnica do PCR, no fragmento da amostra do nervo separado sem fixação e congelado em gelo seco, imediatamente para tal fim.

O encontro do DNA do *M. leprae*, pela técnica de amplificação em cadeia pela polimerase, é uma evidência adicional de que a etiologia da neuropatia seja a hanseníase, embora, mesmo assim, não se possa garantir com absoluta certeza esse diagnóstico: a presença do DNA de *M. leprae* no nervo não significa, obrigatoriamente, que a bactéria seja a causadora do quadro clínico de neuropatia apresentado pelo paciente no momento da consulta. Para efeitos

práticos, entretanto, o encontro do DNA do *M. leprae* na amostra, somado aos dados clínicos eletro-neurofisiológicos e às alterações histopatológicas inespecíficas do nervo (presentes ou não), contribui como evidência adicional para a decisão do médico em relação ao diagnóstico da forma neural primária da hanseníase.

TRATAMENTO

11. QUAIS SÃO OS CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO, PARA O PACIENTE COM HNP, PARA SE DEFINIR O TRATAMENTO ESPECÍFICO?

No editorial do *International Journal of Leprosy*, em 1952, sobre o Simpósio Internacional para Classificação da Hanseníase, houve três tipos de opiniões entre os especialistas: uma parte afirmava que era uma forma especial de hanseníase, outros defendiam que a HNP seria parte do espectro das formas da hanseníase e, o terceiro grupo não tinha opinião certa³(D). Logo após, a Classificação de Madrid, em 1953, já considerava os casos de hanseníase Neural Pura ou Primariamente Neural como um grupo que pode pertencer a qualquer uma das formas clínicas (indeterminada, tuberculoide, dimorfa ou virchoviana)¹⁰(D). Também na Classificação Indiana, essa forma de apresentação pode pertencer a qualquer um dos subgrupos¹⁷(B), porém, mais frequentemente, faz parte de uma forma TT ou DT⁶⁸(D).

Para a classificação da forma neural primária, considerando-se que não existam lesões de pele e se a baciloscopia for negativa, os critérios disponíveis são relativos aos achados clínicos neurológicos, imunológicos e histopatológicos. Portanto, o critério clínico disponível é a contagem do número de nervos

comprometidos, empregado pela OMS em casos ordinários no âmbito ambulatorial, classificando-os em paucibacilar, quando só um nervo for acometido, ou multibacilar, quando houver mais de um^{20,69}(C).

Para avaliar o aspecto imunológico, devem ser empregados o teste de Mitsuda e a sorologia para o antígeno PGL-1. Em pacientes paucibacilares, espera-se Mitsuda positivo e PGL-1 negativo e, nos multibacilares, espera-se Mitsuda negativo e PGL-1 positivo¹⁶(D)^{17,57}(B).

A histopatologia do nervo poderá definir entre as formas paucibacilares: (tuberculoídes), as formas multibacilares (dimorfa tuberculoíde, dimorfa dimorfa e dimorfa virchoviana)^{21,70}(C)⁷¹(D).

Recomendação

Caso não sejam encontradas anormalidades no exame histopatológico do nervo ou estes dados não estejam disponíveis, os critérios clínicos e imunológicos devem ser empregados para auxiliar a classificação em paucibacilar e multibacilar e, assim, definir-se o tratamento de poliquimioterapia para cada forma, conforme as normas do MS e da OMS.

12. QUAIS SÃO OS CRITÉRIOS DE CURA PARA HNP?

São poucos os trabalhos que avaliam a resposta ao tratamento poliquimioterápico na hanseníase e, em nenhum deles, foram avaliados os pacientes com a forma neural pura, dificultando assim a criação de critérios neurológicos para acompanhamento dos pacientes após PQT.

O Guia de Hanseníase, distribuído pelo MS²¹(C), define que o tratamento específico da pessoa com hanseníase é a PQT – padronizada pela OMS, conhecida como PQT – que deve ser realizada nas unidades de saúde. A PQT mata o bacilo, tornando-o inviável, evita a evolução da doença, prevenindo as incapacidades e deformidades causadas por ela, levando à cura. O bacilo morto é incapaz de infectar outras pessoas, rompendo-se a cadeia epidemiológica da doença. Assim sendo, a transmissão da doença é interrompida logo no início do tratamento, o qual, se for realizado de forma completa e correta, garante a cura da doença. A PQT é constituída pelo conjunto dos seguintes medicamentos: rifampicina, dapsona e clofazimina, com administração associada. Essa associação evita a resistência medicamentosa do bacilo – algo que ocorre com frequência quando se utiliza apenas um medicamento, impossibilitando a cura da doença. A PQT é administrada utilizando-se um esquema-padrão, de acordo com a classificação operacional do doente, em Paucibacilares (PB) ou Multibacilares (MB). A informação sobre a classificação do doente é fundamental para se selecionar o esquema de tratamento adequado ao seu caso.

A alta por cura é dada após a administração do número de doses preconizadas pelo esquema terapêutico.

Alguns trabalhos avaliaram a resposta à PQT: a combinação de antibióticos foi utilizada para tratar a hanseníase, pela primeira vez, em 1971, mas não se difundiu, até 1982, quando a OMS recomendou a PQT para o tratamento da hanseníase, no regime padronizado: seis meses para pacientes PB e

24 meses para casos MB⁷²(D). Esses autores avaliaram o impacto da PQT, consideraram seu efeito nos dois principais processos que causam incapacidade: neurite e proliferação bacteriana local. Segundo esses autores, a PQT tem uma desvantagem, pois não elimina o antígeno antimicrobiano dos nervos, o qual pode perpetuar as neurites e causar futuras incapacidades, ao longo tempo, mesmo depois de o paciente estar “curado”.

A PQT melhorou a resposta ao tratamento, entretanto, a atividade persistente, reações e recidivas têm sido observadas em uma parte considerável dos pacientes⁷³(C).

Na Hanseníase, a falência das drogas (PQT) em destruir o *M. leprae* e a persistência deste microrganismo viável são as principais causas de recidiva. Os nervos periféricos são os maiores reservatórios de *M. leprae* e a prevenção do dano neural é a prioridade, com qualquer espécie de intervenção. Em um estudo para avaliar o efeito do uso de corticosteroides na atividade bactericida, *clearance* e dano neural na Hanseníase, utilizou-se os seguintes critérios como resposta ao tratamento PQT: a) a regressão clínica da lesão; b) a eliminação do *M. leprae* e seus antígenos das lesões, c) regressão do granuloma, d) melhora evolutiva na função do nervo; e) determinação da viabilidade bacteriana utilizando o *mouse foot pad* (MFP)⁷⁴(B).

Rao et al.⁷⁵(B) avaliaram a eficácia do regime alternativo (dapsona, clofazimina e rifampicina durante seis meses, tanto para pacientes PB quanto para MB), baseado em parâmetros clínicos, histopatológicos e de aderência. Nesse estudo, pacientes com a forma neural pura foram excluídos. Foram utilizados os seguintes

critérios clínicos: hipopigmentação da lesão, presença de eritema, infiltração, aparência da lesão, hipoestesia ou anestesia. Todos esses parâmetros obtiveram uma classificação, como: *ausente, leve, moderado* ou *acentuado*. Os critérios histopatológicos utilizados foram: número de lesões de pele, infiltração e tamanho da lesão. Esses parâmetros foram classificados como *sem melhora* ou *melhorado*. A avaliação foi realizada aos 6, 12 e 18 meses após o início da PQT. O resultado mostrou uma resposta significativamente mais pobre no tratamento alternativo, tanto sob o ponto de vista clínico (35% contra 77% no grupo PQT-OMS) quanto histopatológico (50% comparado a 100% do grupo PQT-OMS), quando comparado à PQT preconizada pela OMS.

Murray et al.⁷⁶(C) descreveram um relato breve sobre a falência no tratamento da Hanseníase. A recidiva na Hanseníase ocorre após o tratamento completo e apropriado da PQT, com a recorrência do crescimento bacilar ativo resultando em novos sinais e sintomas, compatíveis com a doença. Vários achados ajudam a definir a recidiva: clínica (compatível com sinais e sintomas), estado bacteriológico (baciloscopia, BAAR do material biopsiado) e estado histopatológico (presença e natureza da inflamação). Recidiva foi definida por uma combinação de novos sinais e sintomas e a presença de novos BAAR na pele ou biópsia de nervo. A taxa de recidiva varia de 1% a mais de 40%, dependendo: do tipo de droga, duração do seguimento e se foi determinada pelo exame físico ou esfregaço da pele ou biópsia.

Recomendação

O paciente com a forma HNP que tiver completado o tratamento PQT é considerado

curado. Entretanto, mesmo após a cura, podem ocorrer neurites, sob a forma de reação. Portanto, os pacientes devem ser orientados a retornar ao local onde fez o tratamento, se houver qualquer sinal de piora da função neurológica, como diminuição de força muscular, piora da perda sensitiva acompanhada ou não de dor neural. Além disso, o paciente que, após o término do tratamento, apresentar aparecimento de lesões de pele; não responder ao uso da prednisona (preconizada para o tratamento de neurite); ou mudança no estado bacteriológico (baciloscopia positiva), deve seguir os critérios de investigação preconizados pelo MS para recidiva.

13. HÁ EVIDÊNCIAS QUE CORTICOSTEROIDES POSSAM PREVENIR A PROGRESSÃO DA NEUROPATIA EM INDIVÍDUOS COM HNP COMBINADO A TERAPIA MULTIDROGAS ESPECÍFICA?

O tratamento preventivo com prednisolona ou prednisona iniciado concomitante à PQT é ainda discutido. Mesmo entre as formas multibacilares da hanseníase, amplo ensaio clínico randomizado (n=636) – com dose inicial de 20 mg/dia reduzida progressivamente em quatro meses e placebo – mostrou a redução da incidência de novas reações durante o uso dos esteroides e diminuiu a perda sensitiva, mas esses efeitos não foram mantidos nos meses consecutivos, no primeiro ano⁷⁷(B).

Estudo realizado com 365 pacientes⁷⁸(C), usando doses iniciais de 40 mg/dia, reduzidas até 12 semanas para 5 mg/dia e repetindo o tratamento quando apresentavam reações, seguidos por 12 a 18 meses. Os resultados indicaram prevenção e melhora das fibras

motoras nesse período, não sendo efetivo para as fibras sensitivas avaliadas com o método eletrofisiológico.

Avaliando especificamente pacientes com HNP confirmada e com perda neural (n=24), todos paucibacilares, tratados com doses iniciais de 60 mg/dia via oral, reduzidas progressivamente em seis meses e acompanhados com método neurofisiológico, foram evidenciadas melhoras significativas, tanto sensitiva quanto motora, no período de estudo³⁹(B). Esse estudo indica uma dosagem inicial superior a 40 mg/dia.

Ensaio clínico randomizado com pacientes (n=21) multi e paucibacilares, comparando dosagens com seguimento eletrofisiológico de seis meses de tratamento, indicou que dosagens iniciais de 1 mg/kg/dia apresentaram efetividade semelhante a 2 mg/kg/dia, quando introduzidas com menos de três meses do início dos sintomas⁷⁹(B). Os efeitos adversos descritos nesse estudo, diabetes, cataratas e colapso vertebral, ocorreram nos pacientes que tomaram doses iniciais de 2 mg/kg/dia. Entretanto, todos os pacientes com os dois esquemas de esteroides apresentaram ganho de peso, que regrediu após redução das dosagens.

Não existem evidências, especificamente para os casos neurais puros, de quanto tempo as reações irão ocorrer após a PQT⁸⁰(D). Entretanto, em estudo de coorte exploratória, com pacientes (n=594) multi e paucibacilares, anterior ao consenso, mostra que multibacilares reduzem a um terço a incidência de reações, em quatro anos após o término da PQT, e os paucibacilares, após dois anos⁸¹(B).

Recomendação

Os pacientes com HNP devem ter um plano de acompanhamento durante e após a PQT, para a monitorização das perdas neurológicas, por no mínimo dois anos. Quando houver neuropatia em franca atividade clínica, ou seja, com sintomas e sinais de neuropatia em evolução, perda neural progressiva detectada no acompanhamento neurológico e/ou no exame eletrofisiológico/neurocondução, estará indicado o tratamento com esteroides, em dosagens de 1 mg/kg/dia ou próximas desse limite. Se, no momento do diagnóstico, essa situação for encontrada, deve-se iniciar o tratamento com prednisona, juntamente com a PQT.

RECOMENDAÇÃO FINAL

É de interesse – tanto para a Rede Pública do SUS como para o Sistema de Saúde Complementar – recomendar-se algoritmos da investigação para facilitar o encaminhamento dos pacientes e a resolutividade. Para isso, deve-se presumir que os pacientes podem ser admitidos ao Sistema, basicamente, por duas maneiras: a) pelos Serviços de Hanseníase e Dermatologia e b) de Neurologia.

a) Serviços de Hanseníase e Dermatologia

Após anamnese clínica e exame de pele minucioso e na suspeita de HNP, deve-se realizar a pesquisa baciloscópic nos locais recomendados, para se obter o índice baciloscópic: lobos da orelha, regiões posterior dos cotovelos e anterior dos joelhos, em ambos os lados, e a biópsia de pele em área hipostésica. Constatada neuropatia mono ou múltipla com testes sensitivos e motores rotineiros, sem lesões de pele evidenciadas clinicamente e com a baciloscopia negativa, o paciente deve ser encaminhado para o Centro de Referência com capacidade para avaliação neurológica e neurofisiológica ou para consulta especializada, com neurologista.

b) Serviços de Neurologia

Após anamnese clínica e havendo suspeita de mononeuropatia múltipla, deve-se encaminhar o paciente para a eletroneuromiografia. Se confirmada a neuropatia, encaminha-se ao Serviço de Hansenologia ou Dermatologia, para investigação de pele, exame minucioso e pesquisa baciloscópic completa, ou seja, a realização do índice baciloscópic e a biópsia de pele em área hipostésica. Caso não sejam encontradas alterações, retornar ao Serviço de Neurologia para indicação da biópsia de nervo.

REFERÊNCIAS

1. Mutarelli EG, Coelho FF, Haddad MS. Déficit de força muscular. In: Mutarelli EG, Coelho FF, Haddad MS, eds. Propedêutica neurológica: do sintoma ao diagnóstico. São Paulo: Sarvier; 2000. p.23-58.
2. Mutarelli EG, Coelho FF, Haddad MS. Distúrbios de sensibilidade. In: Mutarelli EG, Coelho FF, Haddad MS, eds. Propedêutica neurológica: do sintoma ao diagnóstico. São Paulo: Sarvier; 2000. p.59-78.
3. Wade HW. The classification documents and symposium. Editorial. *Int J Lepr* 1952;20:513-20.
4. Browne SG. Some less common neurological findings in leprosy. *J Neurol Sci* 1965;2:253-61.
5. Petro TS. Neuritic leprosy- less common or we do not see 3 it? *Indian J Lepr* 1998;70:323.
6. Singh G, Dash K, Grover S, Sangolli P. Skin patches heralding 4 relapse in a treated case of neuritic leprosy. *Lepr Rev* 1998;64:400-1.
7. Garbino JA. O paciente com suspeita de hanseníase primariamente neural. *Hansen Int* 2007;32:203-6.
8. Noordeen SK. Epidemiology of (poly) neuritic type of leprosy. *Lepr India* 1972;44:90-6.
9. Dongre VV, Ganapati R, Chulawala RG. A study of mono-neuritic lesions in a leprosy clinic. *Lepr India* 1976;48:132-7.
10. Antunes SL, Chimelli LM, Rabello ET, Valentim VC, Corte-Real S, Sarno EN, et al. An immunohistochemical, clinical and electroneuromyographic correlative study of the neural markers in the neuritic form of leprosy. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:1071-81.
11. Jardim MR, Antunes SL, Santos AR, Nascimento OJ, Nery JA, Sales AM, et al. Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. *J Neurol* 2003;250:806-9.
12. Suneetha S, Sigamani A, Kurian N, Chacko CJ. The development of cutaneous lesions during follow-up of patients with primary neuritic leprosy. *Int J Dermatol* 2005;44:224-9.
13. Pannikar VK, Arunthathi S, Chacko CJ, Fritschi EP. A clinic-pathological study of primary neuritic leprosy. *Lepr India* 1983;55:212-21.
14. Mishra B, Mukherjee A, Girdhar A, Husain S, Malaviya GN, Girdhar BK. Neuritic leprosy: further progression and significance. *Acta Leprol* 1995;9:187-94.
15. Guilloton L, Drouet A, Combemale P, Cruel T, Dupin M, Ribot C. Neuritic leprosy disclosed by reversal reaction. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:84-6.
16. Dharmendra RK. Classification of leprosy. In: Hastings RC, ed. *Leprosy*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p.179-90.
17. Kaur G, Girdhar BK, Girdhar A; Malaviya GN, Mukherjee A, Sengupta U, et al. A clinical, immunological, and histological study of neuritic leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1991;59:385-91.
18. Dharmendra RK. Pure polyneuritic leprosy of tuberculoid type. *Lepr India* 1966;152-8.
19. Jacob M, Mathai R. Diagnostic efficacy of cutaneous nerve biopsy in primary neuritic leprosy. *Int J Lepr* 1988;56:56-60.

20. Kumar B, Kaur I, Dogra S, Kumaran MS. Pure polyneuritic leprosy in India: an appraisal. *Int J Lepr* 2004;72:284-90.
21. Garbino JA, Ura S, Belone AFF, Marciano LHSC, Fleury RN. Clinical and diagnostic aspects of the primarily neural leprosy. *Hansen Int* 2004;29:130-6.
22. Santos CBA. Estudo da distribuição da perda sensitiva na hanseníase [dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2010.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
24. Almeida EC, Martinez AN, Maniero VC, Sales AM, Duppre NC, Sarno EM, et al. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by polymerase chain reaction in the blood and nasal secretion of Brazilian household contacts. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99:509-11.
25. Suneetha S, Arunthathi S, Kurian N, Chacko CJ. Histological changes in the nerve, skin and nasal mucosa of patients with primary neuritic leprosy. *Acta Leprol* 2000-2001;12:11-8.
26. Menicucci LA, Miranda A, Antunes SL, Jardim MR, Costa Nery JA, Sales AM, et al. Microscopic leprosy skin lesions in primary neuritic leprosy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:648-52.
27. Mitsuda K. On the value of a skin reaction to a suspension of leprous nodules. *Int J Lepr* 1953;21:347-58.
28. Rotberg A. Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis and classification of forms of the disease: based on 1529 lepromin tested cases. *Rev Bras Leprol* 1937;5:45-97.
29. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. *Int J Lepr* 1966;34:255-73.
30. Uplekar MW, Antia NH. Clinical and histopathological observations on pure neuritic leprosy. *Indian J Lepr* 1986;58:513-21.
31. Maeda SM, Rotta O, Michalany NS, Camargo ZP, Sunderkötter C, Tomimori-Yamashita J. Comparison between anti-pgl-1 serology and Mitsuda reaction: clinical reading, microscopic findings and immunohistochemical analysis. *Leprosy Review* 2003;74:263-74.
32. Antia NH, Pandya SS, Dastur DK. Nerves in the arm in leprosy. I. Clinical, electrodiagnostic, and operative aspects. *Int J Leprosy* 1970;38:12-27.
33. Van Brakel WH, Khawas IB. Nerve damage in leprosy: an epidemiological and clinical study of 396 patients in West Nepal – Part 1. Definitions, methods and frequencies. *Leprosy Review* 1994;75:242-53.
34. Ramadan W, Mourad B, Fadel W, Ghoraba E. Clinical, electrophysiological, and immunopathological study of peripheral nerves in Hansen's disease. *Leprosy Review* 2001;72:35-49.
35. Samant G, Shetty VP, Uplekar MW, Antia NH. Clinical and electrophysiological evaluation of nerve function impairment following cessation of multidrug therapy in leprosy. *Leprosy Review* 1999;70:10-20.
36. Jardim MR, Chimelli L, Faria SC-R, Fernandes PV, Neri JAC, Sales AM, et al. Clinical, electroneuromyographic and morphological studies of pure neural leprosy in a Brazilian referral centre. *Leprosy Review* 2004;75:242-53.

37. Van Brakel WH, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, Suneetha SK, Jadhav RS, et al. The INFIR cohort study: investigating prediction, detection, and pathogenesis of neuropathy and reaction in leprosy. Methods and baseline of a cohort of multibacillary leprosy patients in North Índia. *Lepr Rev* 2005;76:14-34.
38. Van Brakel WH, Nicholls PG, Wilder-Smith EP, Das L, Barkataki P, Lockwood DN. Early diagnosis in leprosy: comparing diagnostic tests in a large prospective study (The INFIR cohort study). *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2:1-12.
39. Jardim MR, Illarramendi X, Nascimento OJM, Nery JA, Sales AM, Sampaio EP, et al. Pure neural leprosy: steroids prevent neuropathy progression. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:969-73.
40. Capadia GD, Shetty VP, Khambati FA, Ghate SD. Effect of corticosteroid usage combined with multidrug therapy on nerve damage assessed using nerve conduction studies: a prospective cohort study of 365 untreated multibacillary leprosy patients. *J Clin Neurophysiol* 2010;27:38-47.
41. Andrade GB. Aspectos neurofisiológicos da hanseníase [dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2010.
42. McDougall AC, Harman DJ, Waudby H, Hargrave JC. Peripheral nerve biopsies in the diagnosis of leprosy in Aboriginal patients from the Northern Territory of Austrália. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41: 874-81.
43. Freitas MR, Nascimento OJM, Quaglino EAM, Oliveira A, Hahn MD. Small-fiber polyneuropathy in leprosy without skin changes: study of 17 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:542-6.
44. Van Brakel WH, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, Maddali P, Lockwood DN, et al. The INFIR Cohort Study: assessment of sensory and motor neuropathy in leprosy at baseline. *Lepr Rev* 2005;76:277-95.
45. Khambati FA, Shetty VP, Ghate SD, Capadia GD. Sensitivity and specificity of nerve palpation, monofilament testing and voluntary muscle testing in detecting peripheral nerve abnormality, using nerve conduction studies as gold standard; a study in 357 patients. *Lepr Rev* 2009;80:34-50.
46. Brown TR, Kovindha A, Wathanadilokkol U, Piefer A, Smith T, Kraft GH. Leprosy neuropathy: correlation of clinical and electrophysiological tests. *Indian J Lepr* 1996;68:1-14.
47. De Faria CR, Silva IM. Electromyographic diagnosis of leprosy. *Arq Neuropsiquiatr* 1990;48:403-13.
48. Rao SP, Bharambe MS. Electroneurophysiological studies in early tuberculoid leprosy. *Indian J Lepr* 1993;65:181-7.
49. McLeod JG, Hargrave JC, Walsh JC, Booth GC, Gye RS, Barron A. Nerve conduction studies in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1975;43:21-31.
50. Hackett ER, Shipley DE, Livengood R. Motor nerve conduction velocity studies of the ulnar nerve in patients with leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1968;36:282-7.
51. Husain S, Malaviya GN. Early nerve damage in leprosy: an electrophysiological study of ulnar and median nerves in patients with and without clinical neural deficits. *Neurol India* 2007;55:22-6.
52. Garbino JA, Naafs B, Ura S, Salgado MH, Virmond M. Neurophysiological patterns of

- ulnar nerve neuropathy in leprosy reactions. *Lepr Rev* 2010;81:206-15.
53. The use of serology and molecular biology in the control of Hansen' disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008;41(suppl. 2):1-103.
54. Jardim MR, Antunes SL, Simons B, Wildenbeest JG, Nery JA, Illarramendi X, et al. Role of PGL-I antibody detection in the diagnosis of pure neural leprosy. *Lepr Rev* 2005;76:232-40.
55. Buhner-Sekula HL, Smits GC, Gussenhoven J, Van Leeuwen S, Amador T, Fujiwara PR, et al. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *J Clin Microbiol* 2003;199:1-5.
56. Moura RS, Calado KL, Oliveira ML, Buhner-Sekula S. Leprosy serology using PGL-I: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008;41(supl.II):11-8.
57. Grossi MA, Leboeuf MA, Andrade AR, Buhner-Sekula S, Antunes CM. Risk factors for ML Flow seropositivity in leprosy patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008;41(suppl 2):39-44.
58. Lal H, Jain VK, Mittal RA, Chaudhary SD, Saini V. Detection of antibodies to phenolic glycolipid by ELISA in leprosy patients. *Indian J Lepr* 1993;65:95-9.
59. Zenha EM, Ferreira MA, Foss NT. Use of anti-PGL-1 antibodies to monitor therapy regimes in leprosy patients. *Braz J Med Biol Res* 2009;42:968-72.
60. Freitas MR, Nascimento OJ, Freitas MR, Hahn MD. Isolated superficial peroneal nerve lesion in pure neural leprosy: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:535-9.
61. Laxmisha C, Thappa DM, Kumar MS, Joseph LC, Jayanthi S. Pure neural leprosy presenting with multiple nerve abscesses. *Indian J Lepr* 2004;76:343-50.
62. Martinez AN, Britto CF, Nery JA, Sampaio EP, Jardim MR, Sarno EN, et al. Evaluation of real-time and conventional PCR targeting complex 85 genes for detection of *Mycobacterium leprae* DNA in skin biopsy samples from patients diagnosed with leprosy. *J Clin Microbiol* 2006;44:3154-9.
63. Cunha FMB, Werneck MC, Scola RH, Werneck LC. Pure neural leprosy: diagnostic value of the polymerase chain reaction. *Muscle Nerve* 2006;33:409-14.
64. Sharma R, Lavania M, Chauhan DS, Katoch K, Amresh, Pramod, et al. Potential of a metabolic gene (*accA3*) of *M. leprae* as a marker for leprosy reactions. *Indian J Lepr* 2009;81:141-8.
65. Lini N, Shankernarayan NP, Dharmalingam K. Quantitative real-time PCR analysis of *Mycobacterium leprae* DNA and mRNA in human biopsy material from leprosy and reactional cases. *J Med Microbiol* 2009;58(Pt 6):753-9.
66. Sakamuri RM, Kimura M, Li W, Kim HC, Lee H, Kiran MD, et al. Population-based molecular epidemiology of leprosy in Cebu, Philippines. *J Clin Microbiol* 2009;47:2844-54.
67. Sharma R, Lavania M, Katoch K, Chauhan DS, Gupta AK, Gupta UD, et al. Development and evaluation of real-time RT-PCR assay for quantitative estimation of viable *Mycobacterium leprae* in clinical samples. *Indian J Lepr* 2008;80:315-21.
68. Sansarricq H. *La lepre*. Paris: Ellipses; 1995.

69. WHO. A guide to eliminating leprosy as a public health problem. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997. 106 p.
70. Barreto JA, Carvalho CV, Cury Filho M, Garbino JA, Nogueira MES, Soares CT. Hanseníase multibacilar com baciloscopia dos esfregaços negativa: a importância de se avaliar todos os critérios antes de se definir a forma clínica. *Hansen Int* 2007;32:75-9.
71. Grimaud J, Vallat JM. Neurological manifestations of leprosy. *Rev Neurol* 2003;159:979-95.
72. Willcox ML. The impact of multiple drug therapy on leprosy disabilities. *Lepr Rev* 1997;68:350-66.
73. Prasad PV, Babu A, Kaviarasan PK, Viswanathan P, Tippoo Rehana MD. MB therapy in paucibacillary leprosy: a clinicopathological assessment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:242-5.
74. Khanbati FA, Shetty VP, Ghate SD, Capadia GD, Pai VV, Ganapati R. The effect of corticosteroid usage on the bacterial killing, clearance and nerve damage in leprosy. A prospective cohort study: part 1 – Study design and baseline findings of 400 untreated multibacillary patients. *Lepr Rev* 2008;79:134-53.
75. Rao NP, Suneetha S, Prata DV. Comparative study of Uniform-MDT and WHO MDT in pauci and multi bacillary leprosy patients over 24 months of observation. *Lepr Rev* 2009;80:143-55.
76. Murray CK, Joyce MP, Longfield RN. Short report: treatment failure in Hansen's disease. *Am J Trop Hyg* 2003;68:233-4.
77. Smith WC, Anderson AM, Withington SG, Van Brakel WH, Croft RP, Nicholls PG, et al. Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomized placebo controlled trial (TRIPOD 1) *BMJ* 2004;328:1459.
78. Capadia GD, Shetty VP, Khambati FA, Ghate SD. Effect of corticosteroid usage combined with multidrug therapy on nerve damage assessed using nerve conduction studies: a prospective cohort study of 365 untreated multibacillary leprosy patients. *J Clin Neurophysiology* 2010;27:38-47.
79. Garbino JA, Virmond MC, Ura S, Salgado MH, Naafs B. A randomized clinical trial of oral steroids for ulnar neuropathy in type 1 and type 2 leprosy reactions. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66:861-7.
80. Van Brakel WH, Saunderson P, Shetty V, Brandsma JW, Post E, Jellema R, et al. International workshop on neuropathology in leprosy: consensus report. *Lepr Rev* 2007;78:416-33.
81. Sanderson P. The epidemiology of reactions and nerve damage. *Workshop proceedings: leprosy research at the new millennium; Paris. Lepr Rev* 2000;71(Suppl: S):106-10.