

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA**

**MAPEAMENTO TERMOGRÁFICO COMO INSTRUMENTO DE  
AVALIAÇÃO DA DOR NEUROPÁTICA EM MÃOS E PÉS DE PACIENTES  
COM HANSENÍASE**

**LILIANE MARQUES DE PINHO TIAGO**

**UBERLÂNDIA**

**2021**

**LILIANE MARQUES DE PINHO TIAGO**

**MAPEAMENTO TERMOGRÁFICO COMO INSTRUMENTO DE  
AVALIAÇÃO DA DOR NEUROPÁTICA EM MÃOS E PÉS DE PACIENTES  
COM HANSENÍASE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart

**UBERLÂNDIA**

**2021**

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

T551 2021	<p>Tiago, Liliane Marques de Pinho, 1968- Mapeamento termográfico como instrumento de avaliação da dor neuropática em mãos e pés de pacientes com hanseníase [recurso eletrônico] / Liliane Marques de Pinho Tiago. - 2021.</p> <p>Orientador: Isabela Maria Bernardes Goulart. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde. Modo de acesso: Internet. Disponível em: <a href="http://doi.org/10.14393/ufu.te.2021.488">http://doi.org/10.14393/ufu.te.2021.488</a> Inclui bibliografia. Inclui ilustrações.</p> <p>1. Ciências médicas. I. Goulart, Isabela Maria Bernardes, 1959-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. III. Título.</p>
--------------	--

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsafamed@ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 009/PPCSA				
Data:	20.07.2021	Hora de início:	13:00h	Hora de encerramento:	18:00h
Matrícula do Discente:	11713CSD011				
Nome do Discente:	Liliane Marques de Pinho Tiago				
Título do Trabalho:	Mapeamento termográfico como instrumento de avaliação da dor neuropática em mãos e pés de pacientes com hanseníase.				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	3: Fisiopatologia das doenças e dos agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Caracterização Imunológica e Molecular de Pacientes com Hanseníase e seus Comunicantes para Identificação de Grupos de Risco.				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Helena Barbosa Lugão (USP), José Antônio Garbino (ILSL), Robinson Sabino da Silva (UFU), Celina Monteiro da Cruz Lotufo (UFU) e Isabela Maria Bernardes Goulart (UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Robinson Sabino da Silva, Professor(a) do Magistério**



**Superior**, em 20/07/2021, às 17:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Celina Monteiro da Cruz Lotufo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 20/07/2021, às 17:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Jose Antonio Garbino, Usuário Externo**, em 20/07/2021, às 17:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Helena Barbosa Lugão, Usuário Externo**, em 20/07/2021, às 17:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Maria Bernardes Goulart, Professor(a) do Magistério Superior**, em 20/07/2021, às 17:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2920171** e o código CRC **10834ABF**.

## DEDICATÓRIA

Ao meu esposo: Flávio e meus filhos: Letícia e Lucas, por todo amor e apoio em todos os momentos da minha vida.

A minha mãe Zélia, minha primeira grande mestra e meu pai Penildo, meus maiores incentivadores, que sempre me conduziram pelo bom caminho.

Ao meu irmão Júnior, pela sua amizade e companheirismo.

Ao meu grande amigo e mestre Alberto, que foi um exemplo de amor à arte de ensinar (*in memoriam*).

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por sempre ter guiado meus passos e me abençoado em cada momento da minha vida, me dando forças para superar todos os obstáculos.

À minha amiga e estimada Profa. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart, a quem devo a honra de ter sido guiado por tão sábias orientações, exemplo de dedicação e compromisso com o paciente. Obrigada pela sua amizade, confiança e cuidados a mim dedicados. Foi uma honra tê-la como orientadora. Gratidão eterna!

Aos meus colegas de pós-graduação, Elaine, Marlice e Douglas pela ajuda e companheirismo no decorrer da jornada.

À Adriana, Agamenon, Cláudia, Cristina, Daniela, Elisângela, Geisa, Juliana, Ligia, Olinda e Vailda e a toda equipe de trabalho do CREDESH do HC da UFU, pela valiosa ajuda.

Ao Dr. Diogo, Dr. Adeilson e Dra Maria Aparecida por compartilharem os seus ensinamentos e demonstraram comprometimento com atendimento de qualidade aos pacientes.

Aos meus amigos pela compreensão e apoio emocional durante os momentos difíceis, e por sempre me incentivaram.

Aos pacientes e seus familiares, que entenderam o objetivo desta pesquisa e autorizaram sua realização, sem a participação dos quais esta pesquisa clínica não poderia ser desenvolvida.

Às secretárias da Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Gisele e Viviane, pela atenção e disponibilidade em me auxiliar.

À CAPES, CNPQ, FAPEMIG e FNS/MS pelo suporte financeiro, para realização deste projeto.

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.*

*Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.*

*(Madre de Teresa de Calcutá)*



## RESUMO

**Introdução:** A hanseníase é uma doença infecciosa que afeta principalmente a pele e os nervos periféricos, embora curável e de causa bem definida, ainda é um problema de saúde pública em muitos países. É caracterizada por evolução crônica, tendo como agente etiológico o *Mycobacterium leprae*. A neuropatia periférica hanseníase causa alterações na função neural motora, sensitiva e autonômica, sendo a dor neuropática (DN) uma das principais complicações. O manejo da DN é desafiador e envolve critérios clínicos e testes neurológicos. A termografia infravermelha (TIV) tem se mostrado eficaz na avaliação da função autonômica periférica, detectando alterações no fluxo da microcirculação cutânea em síndromes dolorosas. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a função das fibras finas através do mapeamento da temperatura de mãos e pés de pacientes com DN. **Material e métodos:** Este estudo transversal avaliou 29 pacientes com hanseníase com dor neuropática (PWP), 26 pacientes com hanseníase sem dor (PNP) e 20 indivíduos saudáveis como grupo controle. Para avaliação quantitativa da temperatura foram definidas regiões de interesse, sendo 24 nas mãos, 17 nos pés e as áreas neurais dos nervos ulnares, radiais, medianos, tibiais e fibulares. Os sujeitos da pesquisa foram submetidos ao teste de estresse ao frio (CST) e imagens térmicas de mãos e pés foram capturadas com câmera FLIR® T420 IR, antes e após o teste. A frequência cardíaca e a pressão arterial também foram avaliadas antes, durante e após o teste. Os instrumentos utilizados na avaliação da DN foram: escala visual analógica de dor, questionário Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) e avaliação neurológica simplificada. A eletroneuromiografia (ENMG) foi realizada para complementar a avaliação neurológica. **Resultados:** A prevalência de DN nesse estudo foi de 52.7%. No grupo PWP, 93.1% dos pacientes referiram dor crônica de intensidade moderada a intensa. Os itens DN4 mais frequentes no grupo PWP foram dormência (86,2%), formigamento (86,2%) e choques elétricos (82,7%). Os episódios reacionais do tipo 1 foram significativamente mais frequentes no grupo PWP em comparação ao PNP ( $p=0.02$ ). O grupo controle apresentou maior intensidade de dor durante o CST ( $p=0.006$ ). Nos grupos PWP e PNP, 86.3% (46/55) dos pacientes apresentaram predomínio de mononeuropatia múltipla na ENMG, 80% (44/55) apresentaram perda sensitiva e 69.1% (38/55) apresentaram

algum grau de incapacidade. Antes do CST, os grupos PWP e PNP apresentaram assimetria de temperatura significativa em quase todos os pontos avaliados nas mãos, exceto em dois pontos palmares e um ponto dorsal. E nos pés, apresentaram assimetria significativa em todos os pontos, indicando um maior envolvimento dos membros inferiores ( $p < 0.05$ ). Após o CST, houve assimetria de temperatura durante a recuperação térmica nas áreas neurais dos nervos medianos ( $p = 0,008$ ) no grupo PWP e nas áreas neurais dos nervos ulnar, radial e mediano ( $p < 0,05$ ) no grupo PNP. Somente o grupo PWP não apresentou redução na temperatura média nas áreas neurais do tibial e fibular, após o CST. Os três grupos do estudo apresentaram resposta cardíaca positiva durante a CST. **Conclusão:** o mapeamento térmico confirmou o padrão assimétrico da neuropatia hansênica, indicando uma alteração na função do sistema nervoso autônomo e se mostrando um método útil na abordagem do paciente com dor.

**Palavras-chave:** Hanseníase; Dor; Nervos periféricos; Termografia; Neuropatia de fibras finas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Leprosy is an infectious disease that mainly affects the skin and peripheral nerves, although curable and of a well-defined cause, is still a public health problem in many countries. It is characterized by chronic evolution, having as etiological agent the *Mycobacterium leprae*. Leprosy peripheral neuropathy leads to changes in motor, sensory and autonomic neural function, and neuropathic pain (NP) is one of the main complications. The management of NP is challenging and involves clinical criteria and neurological tests. Infrared thermography (IRT) has been shown to be effective in evaluating peripheral autonomic function, detecting changes in the flow of cutaneous microcirculation in painful syndromes. **Objective:** This study aimed to evaluate the function of fine fibers by mapping the temperature of hands and feet of patients with NP. **Material and methods:** This transversal study evaluated 29 leprosy patients with neuropathic pain (PWP), 26 patients without pain leprosy (PNP) and 20 healthy individuals as a control group. For quantitative evaluation of temperature, regions of interest were defined, 24 in the hands, 17 in the feet and neural areas of the ulnar, radial, median, tibial and fibular nerves. The research subjects were submitted to cold stress test (CST) and thermal images of hands and feet were captured with FLIR camera® T420 IR, before and after the test. Heart rate and blood pressure were also evaluated before, during and after the test. The instruments used in the evaluation of NP were visual analog pain scale and simplified neurological evaluation. Electroneuromyography (ENMG) was performed to complement the neurological evaluation. **Results:** The prevalence of NP in this study was 52.7%. In the PWP group, 93.1% of patients reported moderate to severe chronic pain. The most frequent DN4 items in the PWP group were numbness (86.2%), tingling (86.2%) and electric shocks (82.7%). Type 1 reactional episodes were significant in the PWP group ( $p=0.02$ ). The control group presented higher pain intensity during CST ( $p=0.006$ ). In the PWP and PNP groups, 86.3% (46/55) of the patients had a predominance of multiple mononeuropathy in the ENMG, 80% (44/55) presented sensory loss and 69.1% (38/55) had some degree of disability. Before CST, the PWP and PNP groups presented significant temperature asymmetry in almost all points evaluated in the hands, except in two palm points and one dorsal point. And in the feet, they presented significant asymmetry in all points, indicating a

greater involvement of the lower limbs ( $p < 0.05$ ). After CST, there was temperature asymmetry during thermal recovery in the neural areas of the median nerves ( $p = 0.008$ ) in the PWP group and in the neural areas of the ulnar, radial, and median nerves ( $p < 0.05$ ) in the PNP group. Only the PWP group did not present a reduction in mean temperature in the tibial and fibular neural areas after CST. The three study groups showed positive cardiac response during CST. **Conclusion:** Thermal mapping confirmed the asymmetric pattern of leprosy neuropathy, indicating a change in the function of the autonomic nervous system and showing a useful method in the approach to patient with pain.

**Keywords:** Leprosy; Pain; Peripheral nerves; Thermography; Small Fiber Neuropathy.

## LISTA DE FIGURAS

### FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 1: Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841-1912). .....	26
Figura 2: Visão, objetivo geral e metas da Estratégia Nacional de Enfrentamento da Hanseníase no Brasil.....	28
Figura 3: Representação molecular da parede celular do <i>Mycobacterium leprae</i> . ...	30
Figura 4: Padrão de resposta imune na hanseníase .....	33
Figura 5: Espectro clínico da hanseníase .....	34
Figura 6: Formas clínicas segundo a classificação de Ridley e Jopling.....	36
Figura 7: Mecanismos de dano neural .....	48
Figura 8: Principais nervos periféricos acometidos na hanseníase .....	50
Figura 9: Filamentos de Semmes-Weinstein.....	52
Figura 10: Inervação simpática dos vasos sanguíneos .....	61
Figura 11: Mecanismos de troca de calor corporal.....	62
Figura 12: Imagem térmica de mão. ....	65
Figura 13: Imagem térmica de pés com assimetria de temperatura .....	66
Figura 14: Imagem térmica de mãos com assimetria de temperatura após cold stress test. ....	67

### **ARTIGO 1: Assessment of neuropathic pain in leprosy patients with relapse or treatment failure by infrared thermography: a cross-sectional study.**

Figure 1: Flowchart of data collection and subject selection .....	78
Figure 2: Region of interest of hands and feet .....	81
Figure 3: Percentage of pain intensity (VAS) in nerves of patients with neuropathic pain.....	87
Figure 4: Infrared thermal imaging .....	89

### **ARTIGO 2: Dynamic thermography in a cold stress test of leprosy patients with peripheral neuropathic pain.**

Figure 1: Flow diagram of data collection .....	133
Figure 2: Region of interest of hands and feet. (A) Dorsum of the hand; (B) Palm of the hand; (C) Dorsum of foot; (D) Plantar of foot .....	134

Figure 3: Thermal image of the hands after 20 minutes of the cold test. (A) patient with neuropathic pain (B) healthy control .....135

Figure 4: Heart rate, systolic, diastolic, and mean blood pressure between the group with pain patients (PWP), no pain patients (PNP) and healthy controls, before cold testing, during and up to 20 minutes after the cold stress test .....135

Figure 5: Average temperature in the neural areas of tibial and fibular nerves, in the right (R) and left (L) sides, before and after cold stimulation, in patients with neuropathic pain (A), patients without pain (B) and Healthy control (C) .....136

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Definição de recidiva de hanseníase de acordo com os critérios clínicos e laboratoriais.....	44
Quadro 2: Diferenças clínicas entre reação e recidiva na hanseníase .....	46
Quadro 3: Classificação do grau de incapacidade .....	53
Quadro 4: Escala <i>Medical Research Council</i> .....	54

## LISTA DE TABELAS

### **ARTIGO 1: Assessment of neuropathic pain in leprosy patients with relapse or treatment failure by infrared thermography: a cross-sectional study.**

Table 1: Clinical characteristics of the patients with and without neuropathic pain .....	85
Table 2: Comparison of $\Delta T$ in ROIs and neural areas of the hands between the group of patients and healthy controls .....	88
Table 3: Comparison of $\Delta T$ in the ROIs and neural areas of hands and feet in the PWP and PNP groups .....	86
S1 Table: Comparison of average temperature in ROIs and neural areas of hands and feet in the group of leprosy patients (PWP and PNP) and healthy Control ....	102
S2 Table: Comparison of average temperature in ROIs and neural areas of hands and feet in the group of PWP and PNP .....	104

### **ARTIGO 2: Dynamic thermography in a cold stress test of leprosy patients with peripheral neuropathic pain**

Table 1 : Clinical and demographic characteristics of the study population .....	129
Table 2: Comparison of thermal recovery index between right and left sides of the neural areas of median, ulnar and radial nerves after cold stress test in study groups .....	130
Table 3: Mean temperature variation of the neural areas of hands in the basal time and after the cold stress test in study groups .....	131
Table 4: Mean temperature variation of the neural areas of feet in the basal time and after the cold stress test in study groups .....	132



## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

$\Delta T$	delta T
BAAR	bacilo álcool-ácido resistente
CREDESH	Centro de Referência nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase
CST	Cold stress test
Ct	Limiar de ciclo
D	Direita
D	dimorfo
DD	Dimorfa-dimorfa
DDS	Dapsona
DN	Dor neuropática
DN4	Douleur Neuropathique en 4 questions
DT	Dimorfa-tuberculoide
DV	Dimorfa-virchowiana
E	Esquerda
ENH	Reação de eritema nodoso
ENMG	Eletroneuromiografia
EVA	Escala visual analógica
FDA	Food and Drug Administration
GIF	Grau de incapacidade física
I	Indeterminado
IC	Imunidade Celular
IB	Índice baciloscópico
IFN- $\gamma$	Gama interferon
IgM	Imunoglobulina do tipo M
IL	Interleucinas
IRT	Infrared thermography
LAM	Lipoarabinomanana

LANSS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MB	Multibacilares
NP	Neuropathic pain
NPQ	Neuropathic Pain Questionnaire
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Paucibacilares
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PGL-I	fenólico glicolípido
PNP	Patients without pain
PQT	Poliquimioterapia
PQT-U	Poliquimioterapia única da hanseníase
PWP	Patients with pain
qPCR	reação em cadeia de polimerase em tempo real
QST	Teste quantitativo sensorial
ROI	Regions of interest
ROM	Rifampicina, ofloxacina, minociclina
RR	Reação reversa
SNC	Sistema Nervoso Central
T	Tuberculoide
TBF- $\beta$	Fator transformador de crescimento
TIV	Termografia infravermelha
TT	Tuberculoide
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
V	Virchowiana
VAS	Visual analogic pain scale
VV	Virchowiana
TMV	Teste motor voluntário

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	20
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	24
2.1	HANSENÍASE .....	25
2.1.1	<b>Aspectos históricos e epidemiológicos</b> .....	25
2.1.2	<b>O bacilo: Mycobacterium leprae</b> .....	29
2.1.3	<b>Manifestações clínicas</b> .....	31
2.1.4	<b>Diagnóstico</b> .....	37
2.1.4.1	<b>Clínico</b> .....	37
2.1.4.2	<b>Laboratorial</b> .....	38
2.1.4.2.1	Intradermoreação de Mitsuda.....	38
2.1.4.2.2	Baciloscopia.....	39
2.1.4.2.3	Histopatologia .....	39
2.1.4.2.4	Reação em Cadeia da Polimerase .....	40
2.1.4.2.5	Teste ELISA anti- PGL-I.....	41
2.1.5	<b>Tratamento Farmacológico</b> .....	42
2.1.6	<b>Falência Terapêutica</b> .....	43
2.1.7	<b>Recidiva hanseníase</b> .....	43
2.1.8	<b>Reações Hansênicas</b> .....	45
2.1.9	<b>Neuropatia hansênica</b> .....	47
2.1.10	<b>Avaliação da função neural</b> .....	52
2.1.10.1	<b>Avaliação sensitiva e motora</b> .....	52
2.1.10.2	<b>Eletroneuromiografia</b> .....	55
2.2	<b>DOR NEUROPÁTICA</b> .....	56
2.3	<b>TERMORREGULAÇÃO CORPORAL</b> .....	60
2.4	<b>TERMOGRAFIA</b> .....	63
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	69
3.1	GERAL.....	70
3.2	ESPECÍFICOS .....	70
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	71

4.1	ARTIGO 1 .....	72
4.2	ARTIGO 2 .....	106
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>137</b>
	<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	<b>156</b>
	<b>APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA .....</b>	<b>158</b>
	<b>ANEXO A – FICHA DE AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA SIMPLIFICADA..</b>	<b>161</b>
	<b>ANEXO B – QUESTIONÁRIO DE DOR NEUROPÁTICA .....</b>	<b>163</b>

## **1. INTRODUÇÃO**

---

## 1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, e com alta afinidade pelos nervos periféricos e pele (BRITTON; LOCKWOOD, 2004). A neuropatia periférica é uma das principais causas de morbidade devido à doença, levando a alterações na função neural motora, sensitiva e autonômica (BREEN et al., 2015; NASCIMENTO et al., 2012). A dor decorrente do comprometimento neural representa um problema significativo nos pacientes com hanseníase, podendo ser de origem nociceptiva devido à inflamação do nervo (neurite), que ocorre durante os episódios reacionais, ou ser neuropática pelo comprometimento do sistema somatossensorial (GOULART; GOULART, 2008; HAROUN et al., 2012). A dor neuropática (DN) é considerada uma das complicações tardias da hanseníase (LASRY-LEVY et al., 2011; RAMOS et al., 2014) e o tratamento com poliquimioterápicos parece não impedir a sua ocorrência (RESENDE; NASCIMENTO; RIOS, 2010). A DN está relacionada a uma baixa qualidade de vida e a prejuízos a saúde mental do indivíduo (GIRACH et al., 2019).

Os estudos têm demonstrado que a DN tem uma prevalência variável na hanseníase, sendo 45% na China, 21% na Índia, 11% na Etiópia e 56% no Brasil, esta variação deve-se ao uso de diferentes modelos de estudo, formas clínicas dos pacientes selecionados e ferramentas de triagem (CHEN; QU; CHU, 2012; HAROUN et al., 2012; STUMP et al., 2004; TOH et al., 2018). O Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária da Universidade Federal de Uberlândia (CREDESH-UFU) demonstrou em estudo anterior que a prevalência de DN foi de 41% nos indivíduos avaliados (TIAGO et al., 2021).

O diagnóstico da DN é baseado em critérios clínicos, uma vez que ainda não existem biomarcadores da dor ou teste diagnóstico padrão ouro (BOUHASSIRA, 2019). Os instrumentos validados auxiliam no diagnóstico da DN, sendo que os mais utilizados são: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), Douleur neuropathique en 4 questions (DN4) e PainDetect (BOUHASSIRA, 2019).

Os testes quantitativos também são utilizados como método auxiliar na abordagem da DN, como teste quantitativo sensorial (QST) (BOUHASSIRA, 2019). Outro teste quantitativo em crescimento na avaliação da dor tem sido a termografia infravermelha (TIV), pois a experiência subjetiva da dor está diretamente associada às mudanças de perfusão sanguínea cutânea na área corporal afetada (BRIOSCHI et al., 2009). A TIV registra a distribuição térmica anormal e as diferenças de temperatura destas alterações da circulação, que não são perceptíveis na avaliação subjetiva da dor por parte do médico. O exame termográfico é capaz de identificar vários processos envolvidos ou resultantes da patogenia da dor, tais como inflamação, reflexos do sistema nervoso autônomo, alterações da sensibilidade cutânea, isquemia e vasodilatação, que se manifestam através de assimetrias térmicas na pele. Através do estudo desses processos é possível identificar a causa da dor, sua extensão, e muitas vezes, a localização do fenômeno patológico (NAHM, 2013).

O CREDESH-UFU foi credenciado como centro de referência no ano de 2000, quando iniciou o atendimento a pacientes com hanseníase, que eram encaminhados para diagnóstico e acompanhamento desta doença neuro-dermatológica. Desde 2010, o serviço tem registrado um aumento nos casos de recidivas da doença, sendo preocupação constante deste serviço o manejo clínico adequado da doença, bem como o tratamento da neuropatia e suas complicações.

Novas ferramentas na abordagem da neuropatia tem sido avaliadas, visando um desfecho clínico favorável, com melhora da função neural autonômica, sensitiva, motora e diminuição da dor, elevando a qualidade de vida desses pacientes. É necessário virar a página da "lepra" e trabalhar com a Hanseníase do século XXI, lembrando que *M. leprae* é um bacilo virulento, não porque é letal, mas porque afeta nervos periféricos e pode ser devastador para o paciente, pois leva a deficiência e / ou deformidade físicas.

Estudos anteriores realizados neste serviço, utilizando a TIV na avaliação do comprometimento neural periférico, demonstraram uma redução na temperatura das mãos de doentes e a presença de assimetria térmica nas mãos de doentes e contatos, indicando uma possível disfunção autonômica relacionado com a neuropatia hansênica (CUNHA, 2016; SABINO, 2019).

O presente estudo acredita na inserção da termografia como exame complementar na rotina dos atendimentos ambulatoriais dos pacientes com hanseníase, por se tratar de um método não invasivo, sem riscos ao paciente decorrentes da sua execução. Visando definir protocolos de conduta, possibilitando a triagem e o encaminhamento dos pacientes a setores específicos nas unidades especializadas de saúde, e mudando o curso da doença no controle de pacientes.



## ***2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA***

---

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

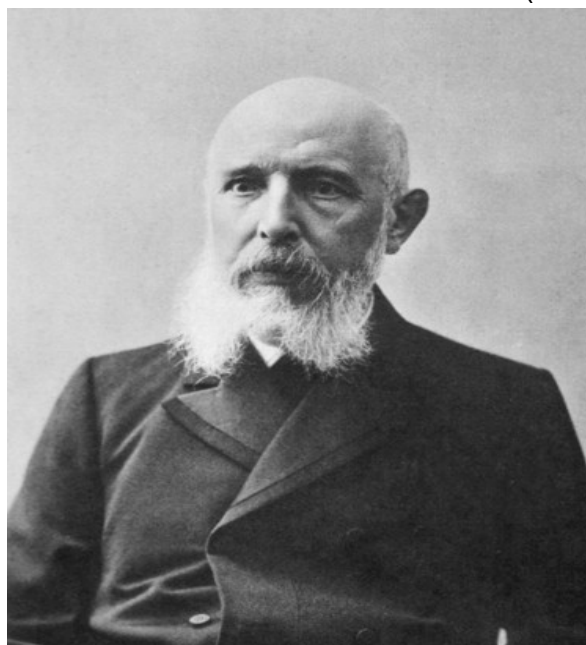
### 2.1 HANSENÍASE

#### 2.1.1 Aspectos históricos e epidemiológicos

Descrita desde os tempos bíblicos, a hanseníase é considerada uma doença milenar, sempre acompanhada de estigma e isolamento social. Há relatos de sua existência na Ásia e África entre os anos 3000-4000 a.C. (EIDT, 2004), mas foi na idade média que a doença teve seu auge, quando acreditava-se que sua origem era hereditária. A partir do estudo do genoma bacilar foi possível demonstrar que a doença se originou na África Oriental ou no Oriente médio e se espalhou para outros continentes através dos colonizadores (MONOT et al., 2008).

Foi com a descoberta do *Mycobacterium leprae* por Gerhard Henrick Armauer Hansen em 1873, que doença teve o seu grande avanço (Figura 1). Apesar da dificuldade do cultivo do bacilo, Hansen conseguiu reconhecimento pela comunidade médica de suas hipóteses sobre as características infecciosas da doença e sua transmissibilidade. Em sua homenagem, a enfermidade passou a ser conhecida como doença de Hansen (GRZYBOWSKI, 2013).

**Figura 1:** Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841-1912)



Fonte: Armauer Hansen ([19--]).

No Brasil, a doença foi trazida provavelmente pelos colonizadores espanhóis, portugueses e escravos africanos, em meados do século XVI e XVII (EIDT, 2004). Os primeiros casos de hanseníase foram diagnosticados na cidade do Rio de Janeiro, no ano de 1600, onde no século seguinte foi fundado o primeiro leprosário (TAVARES; MARQUES; LANA, 2015). Entre o ano de 1920 – 1930, foram criados hospitais colônias (leprosários) onde os doentes eram isolados e excluídos da sociedade, de forma compulsória, como política nacional proteção da população objetivando-se o controle da doença pelo Departamento Nacional de Saúde pública (QUARESMA, 2014).

Na década de 1960, Faget realizou o primeiro estudo sobre o tratamento da doença com diamino-difenil-sulfona (dapsona- DDS). Devido aos bons resultados terapêuticos do estudo, a droga passou a ser utilizada nos programas de controle da doença por todo mundo (CONCEIÇÃO; PENNA, 2017; GOULART et al., 2002). Outras duas drogas também começaram a ser utilizadas no tratamento da doença: rifampicina e clofazimina, porém observou-se que a monoterapia propiciava o desenvolvimento de resistência bacteriana (CASTRO; WATANABE, 2009; GOULART et al., 2002). Com objetivo de obter maior controle da doença, a Organização Mundial de Saúde (OMS) a partir de 1986, passou a recomendar o uso da poliquimioterapia (PQT) no Brasil. A PQT foi instituída com associação da DDS e

da rifampicina, em todos os pacientes, e nas formas multibacilares houve a associação desses fármacos com a clofazimina (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011).

Com a implementação da PQT, houve um grande avanço no controle da hanseníase com redução de sua prevalência. Devido ao otimismo com o tratamento, em 1991 a OMS adotou como meta a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública global, objetivando uma taxa de prevalência em torno de menos de 1/10.000 habitantes até o ano 2000 (CONCEIÇÃO; PENNA, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Apesar de muitos países conseguirem resultados expressivos na redução da prevalência, países como o Brasil e a Índia que possuíam uma alta prevalência, não conseguiram atingir a meta com as estratégias implementadas, provavelmente porque o conceito de erradicação deveria envolver a detecção de casos novos e também a completa ausência de transmissão (LOCKWOOD; SHETTY; OLIVEIRA, 2014; SAUNDERSON, 2008).

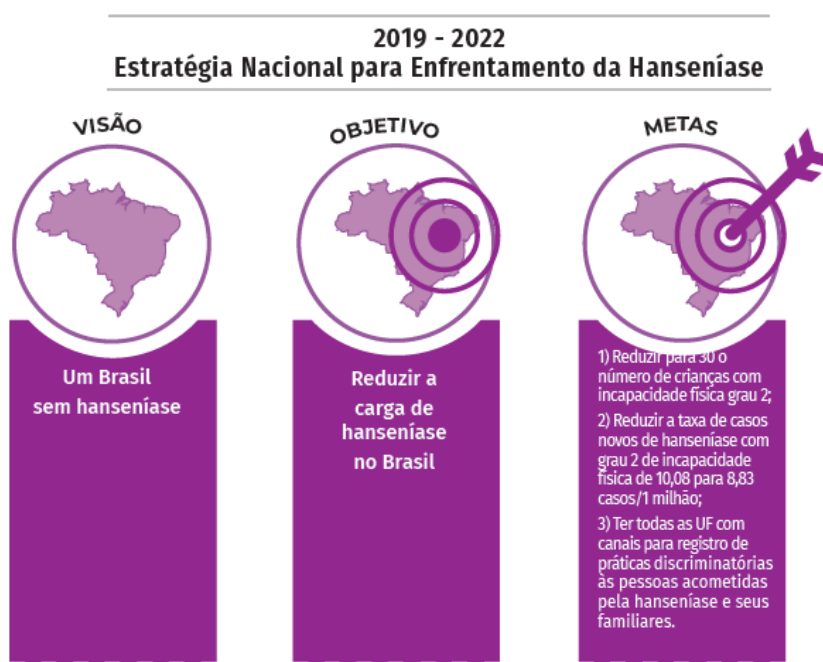
Segundo o boletim epidemiológico da OMS, em 2019 foram reportados mundialmente 177.175 casos de indivíduos em tratamento por hanseníase, representando uma taxa de prevalência de 22,7/1.000.000 habitantes. Foram reportados também 202.185 novos casos da doença, resultando em um coeficiente de detecção 25,9/1.000.000 habitantes. O Brasil, Índia e Indonésia foram os países que mais reportaram casos novos em 2019, com mais de 10.000 casos/ano (ASSEMBLY; STRAT; GLOBAL, 2020).

No Brasil, foram notificados 27.863 novos casos em 2019, sendo que 1.545 casos (5,5%) ocorreram em menores de 15 anos. O Grau de incapacidade 2 (GIF2), quando os indivíduos já apresentam deformidades visíveis no momento do diagnóstico, foi reportado em 2.351 casos (8,4%). Baseado nesses indicadores, o Brasil se mantém com alta carga para a doença e em segundo lugar com maior número de casos no mundo, estando atrás apenas da Índia (ASSEMBLY; STRAT; GLOBAL, 2020). O Ministério da Saúde criou a Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase para o quadriênio de 2019-2022, o qual visa reduzir a carga da doença no país até o fim de 2022. Sendo definido três pilares estratégicos: a) Fortalecimento da gestão do programa; b) enfrentamento da hanseníase e suas complicações; c) promoção da inclusão social por meio do combate ao estigma e a discriminação. Essa estratégia tem como meta a redução de 30% no número total

de crianças com GIF2, redução da taxa de casos novos com GIF2 de 10,08 para 8,83/1 milhão de habitantes; e implantação em todas as Unidades da Federação de canais para registro de práticas discriminatórias aos doentes e familiar (BRASIL, 2020) (Figura 2).

Em 2021, a OMS propôs a nova Estratégia global para 2021 a 2030 intitulada “Rumo à Zero Hanseníase”, tendo como meta a eliminação da hanseníase, definida como interrupção da transmissão. Essa nova estratégia baseia-se em 4 pilares: a) Implementação em todos os países endêmicos, um roteiro zero hanseníase do próprio país; b) Ampliação da prevenção da hanseníase integrada com a detecção ativa de casos; c) Controle da hanseníase e suas complicações e prevenção de novas incapacidades; d) Combate o estigma e garantia que os direitos humanos sejam respeitados. Enquanto as demais estratégias concentravam-se na eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, a estratégia atual visa a interrupção da transmissão e obtenção de zero caso autóctones (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

**Figura 2:** Visão, objetivo geral e metas da Estratégia Nacional de Enfrentamento da Hanseníase no Brasil.



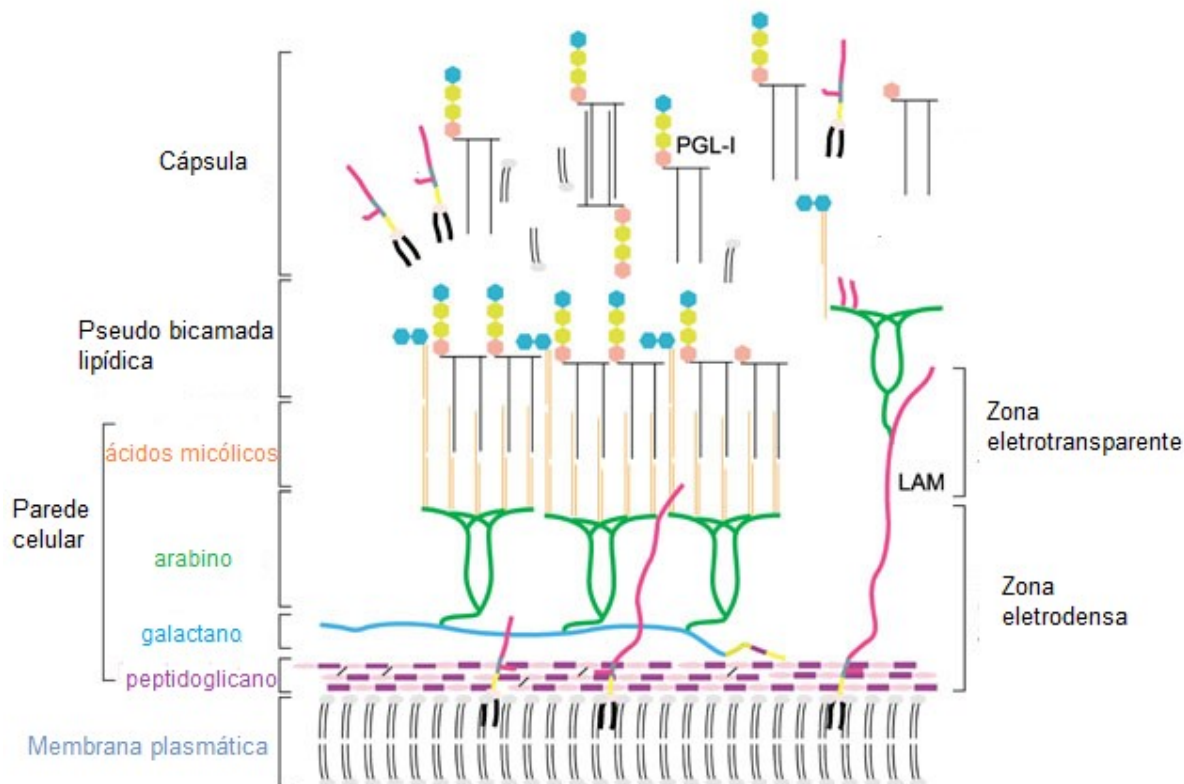
Fonte: Brasil (2019).

### 2.1.2. O bacilo: *Mycobacterium leprae*

A hanseníase é causada pelo *M. leprae*, que é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), corado em vermelho pelo corante fucsina usando a técnica de Ziehl-Neelsen e não descorado pela lavagem com o álcool e ácido. Possui a forma de bastonete reto ou levemente curvado, com tamanho de 1,5 a 8 micra de comprimento com 0,2 a 0,5 micra de largura (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; LASTÓRIA; ABREU, 2014). Sua estrutura é constituída por citoplasma, membrana plasmática, parede celular e cápsula. A parede celular possui cerca de 20nm de espessura, e é formada por peptideoglicanos entrelaçados e ligados covalentemente a cadeias polissacarídeas, que dão suporte para os ácidos micólicos, estrutura comum entre outras micobactérias. Mas a substituição da L-alanina pela glicina no peptídeoglicano, e a forma com que os ácidos micólicos estão associados, só é observada no *M. leprae*. Está presente também a lipoarabinomanana (LAM), que proporciona proteção contra os metabólitos tóxicos derivados de oxigênio pelos macrófagos. A cápsula é a estrutura mais externa, contém lipídios, especialmente dimicocerosato de ftiocerol e fenólico glicolípídeo (PGL-I), que tem um trissacarídeo ligado a lipídios por uma molécula de fenol. Este trissacarídeo é antigenicamente específico para *M. leprae* (Figura 3) (DIÓRIO, 2014; VISSA; BRENNAN, 2001).

Quando comparado com o *Mycobacterium tuberculosis* observa-se que o genoma do *M. leprae* sofreu uma redução evolutiva, de maneira que menos da metade do seu genoma contém genes funcionais, mas a capacidade de biossíntese de sua parede celular permaneceu intacta (COLE et al., 2001). Não é possível cultivar o bacilo *in vitro*, ou seja, fora do organismo hospedeiro, provavelmente a redução dos genes associadas a mutações em várias áreas metabólicas foram responsáveis por conferir a característica de parasita intracelular obrigatório (VISSA; BRENNAN, 2001).

**Figura 3:** Representação molecular da parede celular do *Mycobacterium leprae*.



Fonte: Adaptado de Vissa e Brennan (2001).

Além dos seres humanos, o *M leprae* pode infectar outros animais, como tatus e primatas não humanos, mas os estudos têm demonstrado que os humanos são a principal fonte de infecção (BRASIL, 2009; HONAP et al., 2018). Para seu crescimento o bacilo necessita de temperaturas mais baixas, entre 27-30°C, por isso a predileção por regiões mais frias, tais como a pele, os nervos periféricos, testículo e via aérea superior (AGRAWAL et al., 2005; JACOBSON; KRAHENBUHL, 1999). Ele possui especificidade pelos macrófagos da pele e pelas células de Schwann. (NG et al., 2000; LOCKWOOD, 2005).

A doença é transmitida principalmente pelas vias aéreas superiores, sendo que o indivíduo multibacilar não tratado infecta o indivíduo sadio. O nariz é a principal porta de entrada e saída do bacilo, que infecta a mucosa nasal e desencadeia respostas imunes. Caso a colonização seja bem-sucedida, ocorre a disseminação do bacilo por via hematogênica e a instalação em pele e nervos periféricos (ARAUJO, 2016; GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; GOULART; GOULART, 2009; LASTÓRIA; ABREU, 2014). O período de incubação pode variar de meses até 30 anos, mas em média varia de 2 a 5 anos nas formas tuberculoides

e 8 a 12 anos nas formas virchowianas (LOCKWOOD, 2005). Sabe-se que a maioria dos indivíduos não são susceptíveis ao bacilo e que os contatos têm a maior chance de desenvolver a doença, comparativamente a população em geral (GOULART et al., 2008; OPRMOLLA; URA, 1998). Também são fatores de risco para doença: baixa escolaridade, condições sanitárias precárias, falta de vacinação da BCG, menor idade, moradia precária etc.

### 2.1.3 Manifestações clínicas

A classificação de Madri foi a primeira a ser utilizada na doença, sendo baseada em critérios clínicos, bacteriológicos, imunológicos e histológicos. Essa classificação reconhece a existência de dois pólos opostos e estáveis, o tuberculoide (T) e virchowiana (V) e dois grupos instáveis, o indeterminado (I) e o dimorfo (D) (DAVISON; KOOIJ; WAINWRIGHT, 1960).

Ridley e Jopling seguindo os mesmos critérios de Madri, criaram uma classificação baseada na resposta imunológica do hospedeiro, na classificação histopatológica da lesão cutânea e na carga bacilar. Eles identificaram uma forma inicial indeterminada (I), que evoluía para uma das outras cinco formas da doença, sendo elas duas formas polares: tuberculoide (TT) e virchowiana (VV), e três formas intermediárias: dimorfa-tuberculoide (DT), dimorfa-dimorfa (DD) e dimorfa-virchowiana (DV) (RIDLEY; JOPLING, 1966). Em 1988 para fins terapêuticos, a OMS propôs uma classificação simples e operacional seguindo critérios clínicos e baciloscópicos baseado no número de lesões de pele, onde os indivíduos são classificados em:

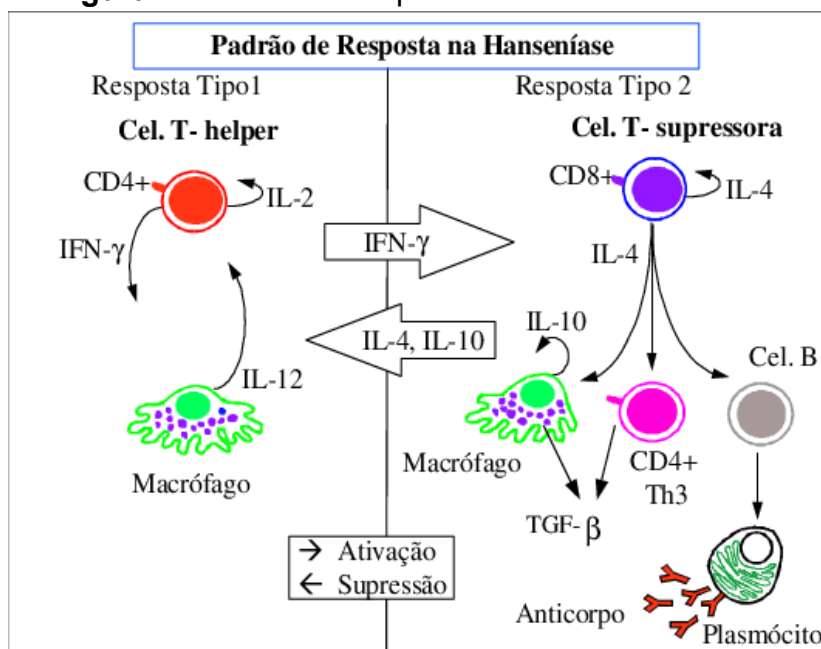
- a) Paucibacilares (PB): Indivíduos que apresentam até 5 lesões de pele. Possuem baciloscopia negativa, e são das formas I, DT e TT na classificação de Ridley e Jopling ou da forma I e T na classificação de Madri.
- b) Multibacilares (MB): Indivíduos que apresentam mais de 5 lesões na pele, possuem baciloscopia positiva, e são DD, DV e VV, na classificação de Ridley e Jopling e V e D, na de Madri (PARDILLO et al., 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1988).



Acredita-se que a resposta polarizada dos linfócitos T CD4+ ao *M. leprae* seja um elemento crítico na patogênese da hanseníase e nas suas diversas manifestações clínicas. A resposta imune celular à infecção parece ser regulada por 3 subtipos de linfócitos T auxiliares (Th1, Th2 e Th17) e pelos linfócitos reguladores (T reg) (FONSECA et al., 2017). As células Th1 são as principais reguladores da imunidade tipo 1 (imunidade celular), secretam citocinas pró-inflamatórias que são interferon $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) e a interleucina IL-2, estão associadas com resistência a infecção. Enquanto as células Th2 são responsáveis pela imunidade tipo 2 (imunidade humoral), secretam as interleucinas: IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13, e estão associadas a progressão da doença (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; SADHU; MITRA, 2018; SPELLBERG; EDWARDS, 2001) (Figura 4).

A forma VV caracteriza-se por uma resposta imune tipo 2 (IL-4 e IL-10), há formação do complexo antígeno-anticorpo, ausência de granulomas e falha em impedir o crescimento de *M leprae*. Na forma TT ocorre resposta tipo 1, as células T respondem intensamente contra antígeno *M leprae*, e a infecção fica contida por granulomas bem formados. Lesões VV são caracterizados por falta de células T CD4 e numerosas células T CD8. Nas lesões TT têm um predomínio de células T CD4 e granulomas bem formados (FITNESS; TOSH; HILL, 2002; MISCH et al., 2010).

Os linfócitos T reg estão relacionados com mecanismos de imunossupressão produzem o fator transformador de crescimento (TGF- $\beta$ ) e protegem o organismo de doenças autoimunes (MI; LIU; ZHANG, 2020). Mas eles podem suprimir a resposta de defesa adequada dos linfócitos T efetores (Th1 e Th17) e encontram-se aumentados em pacientes VV (FONSECA et al., 2017; SADHU; MITRA, 2018).

**Figura 4:** Padrão de resposta imune na hanseníase

Fonte: adaptado de Modlin e Bloom (1993 apud GOULART, 1995).

Na forma TT, o padrão de resposta tipo 1, a IL-2 e um fator de crescimento autócrino para células T-helper, que faz ativação de macrófago mediada pela IFN- $\gamma$  (imunidade mediada por célula). No padrão de resposta tipo 2, na forma LL, IL-4 é um fator de crescimento para células Tsupressoras estimulando a diferenciação de células B para produção de anticorpos (imunidade humoral): na presença de IL-4, uma subclasse da célula TCD4+ (Th3) são ativadas para a produção de TGF- $\beta$ , potente fator de supressor de macrófago. Citocinas de macrófagos são cruciais em cada padrão: no tipo 1, IL-12 é um poderoso estímulo para as células T-helper, no tipo 2, IL-10 suprime o próprio macrófago. Citocinas produzidas em um tipo de resposta podem mutuamente se inibir de um modo multifacetado, simplificado aqui por duas setas.

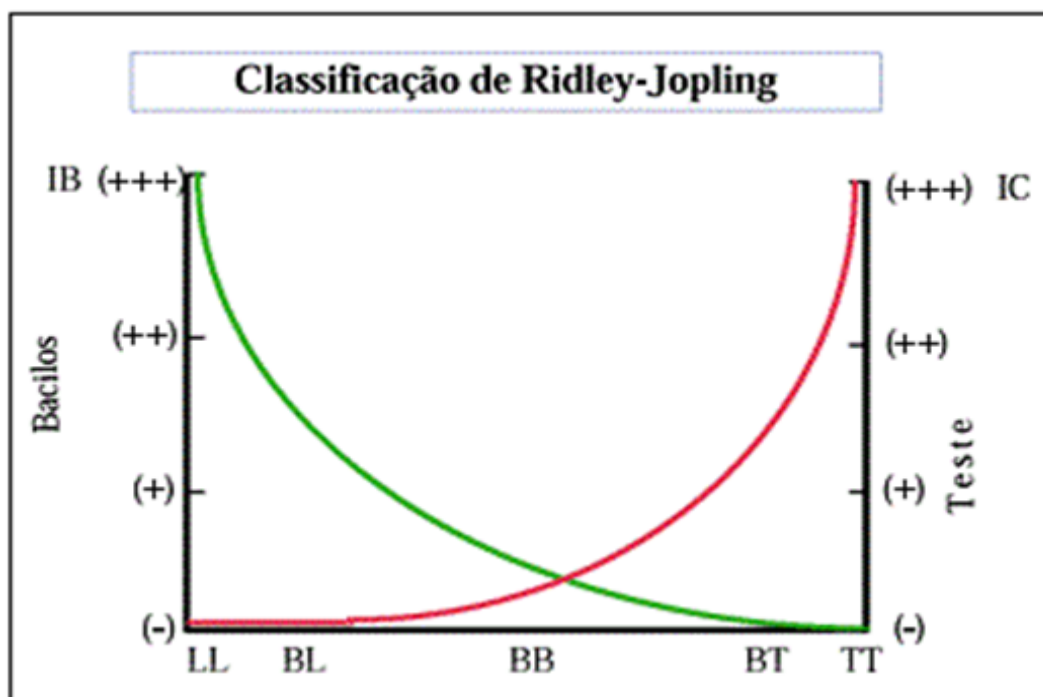
Os linfócitos Th17 produzem IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22 (FONSECA et al., 2017), são responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos, ativação de macrófagos e aumentam os linfócitos Th1 (SADHU et al., 2016). São mais frequentes nas formas DT e TT do que nas DV e VV, sugerindo que exerceriam uma função protetora na infecção pelo *M. leprae*. As células T reg e Th17 têm funções regulatórias um sobre o outro, um desequilíbrio entre os dois pode contribuir para fisiopatologia de doenças infecciosas (MI; LIU; ZHANG, 2020; SADHU; MITRA, 2018).

Sabe-se que os macrófagos são responsáveis pela imunidade inata através da fagocitose de patógenos e sua destruição. Na hanseníase, os macrófagos são os principais hospedeiros do bacilo no organismo, estão presentes nas lesões cutâneas sendo classificados dicotomicamente em dois tipos, o tipo M1 e o tipo M2. Os do tipo M1 predominam em granulomas de pacientes TT, enquanto nos granulomas VV está presente principalmente o tipo M2 (MI; LIU; ZHANG, 2020). Os

macrófagos dos indivíduos TT fagocitam os bacilos levando a formação de lesões infiltrativas tipo foliculares. Já na forma VV, os macrófagos não conseguem destruir os bacilos, ocorrendo proliferação dos mesmos e lesões infiltrativas (BEIGUELMAN, 2002).

Os pacientes TT tem alta resposta imune celular que restringe o crescimento do bacilo com pequeno numero de lesões cutâneas e poucos bacilos, mas com frequente acometimento neural. No polo oposto, os pacientes VV tem baixa resposta celular, com lesões cutâneas disseminadas e presença de muitos bacilos e maior quantidade de anticorpos, indicando que a imunidade humoral não protege da doença. Nas formas intermediárias, DT, DD e DV, a progressiva redução da resposta mediada por célula é acompanhada por aumento das lesões de pele e nervos, com aumento da carga bacilar e dos níveis de anticorpos (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; MODLIN, 2010) (Figura 5).

**Figura 5:** Espectro clínico da hanseníase



Fonte: adaptado de Harboe (1985 apud GOULART, 1995).

Na forma polar VV, os indivíduos possuem alta carga bacilar e baixa imunidade celular (IC). E na Forma polar TT, os indivíduos têm baixa carga bacilar com alta imunidade celular.

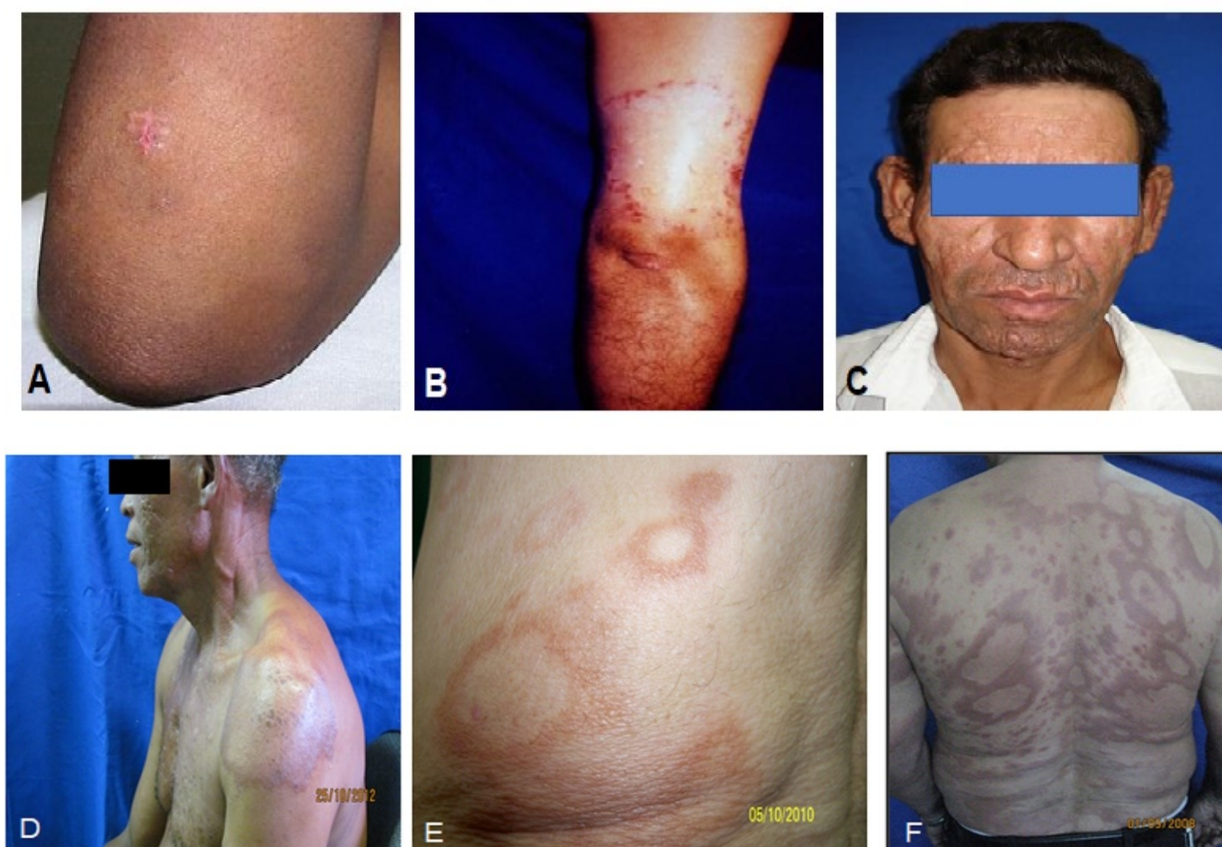
As características de cada forma clínica variam conforme a resposta imune do indivíduo ao bacilo, segundo a classificação de Ridley e Jopling, as principais manifestações clínicas da doença são:

Forma I: Caracteriza-se por uma ou várias máculas, hipoanestésicas e hipocrômicas podendo ter bordas eritematosas ou não. A pele é mais seca que a adjacente. Localizam-se frequentemente em face, tronco, superfície extensora de membros e glúteos. Não há comprometimento neural. O indivíduo pode evoluir para cura espontânea ou para alguma das outras formas clínicas (OPROMOLLA, 2000; OPROMOLLA; URA, 2002) (Figura 6).

Forma TT: Nessa forma a doença é limitada devido a boa resposta celular. As lesões cutâneas, possuem bordas pronunciadas, podendo ser únicas ou em pequeno número, estão assimetricamente distribuídas pelo corpo. Podem ter forma macular, com lesões hipocrômicas ou eritematosas, delimitadas por micropápulas, ou em placa, com lesões eritematosas ou acobreadas, difusamente infiltradas, com hipocromia central, com limites externos bem definidos. Podem apresentar alopecia e anidrose devido à denervação dos anexos cutâneos e espessamento neural próximo. A alteração sensitiva está presente, com ou sem espessamento neural evidente, podendo ser a única manifestação clínica na forma neural pura. (LASTÓRIA; ABREU, 2014) (Figura 6).

Forma VV: Devido sua alta carga bacilar é a forma mais contagiosa da doença, o indivíduo possui baixa imunidade celular. Na forma inicial não apresentam manchas visíveis, a pele é seca, vermelha e infiltrada, com poros dilatados, tipo “casca de laranja”. com a evolução da doença aparecem pápulas ou nódulos denominados hansenomas (BRASIL, 2017). Na fase avançada, ocorre perda de pelos da sobrancelhas e cílios, chamada de madarose (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015). Pode haver acometimento da região frontal, centro medial da face e lóbulos da orelha, caracterizando a fácies leonina (SOUZA, 1997). Menos frequentemente pode ocorrer queratite, uveíte, ulceração do nariz, destruição óssea com desabamento nasal, devido a infiltração por macrófagos, linfócitos e leucócitos. Edema de pernas e pé com hipoestesia de membros são sintomas comuns (LASTÓRIA; ABREU, 2014; MISCH et al., 2010) (Figura 6).

**Figura 6:** Formas clínicas segundo a classificação de Ridley e Jopling.



Fonte: Arquivo CREDESH/UFU.

(A) Indetermina, (B) Tuberculoide (C) Virchowiana (D) Dimorfo-tuberculoide (E) Dimorfo-dimorfo (F) Dimorfo-Virchowiana.

Na evolução da doença, múltiplos troncos nervosos são comprometidos, tornam-se espessados, fibrosos e endurecidos e, progressivamente, sobrevêm a perda sensitiva e a motora, conseqüentemente, levando à perda da função, atrofia muscular, paralisias, deformidades e contraturas (LASTÓRIA; ABREU, 2014; OPROMOLLA, 2000). Os pacientes podem apresentar queixas de câimbras, formigamentos e dores articulares nas mãos e pés (BRASIL, 2017).

Forma D: Essa forma se caracteriza por instabilidade imunológica, e possui uma grande variedade de manifestações clínicas, podem ter características das formas TT, VV ou indeterminadas (ANDRADE; SABROZA; ARAÚJO, 1994; CONCEIÇÃO; PENNA, 2017). Os pacientes apresentam um grande número de lesões não tão simétricas como a forma V com aspectos variados como: infiltração, placas e nódulos (SOUZA, 1997). Ocorre espessamento de grande número de

troncos nervosos (CAMBON et al., 1997) e as perdas de sensibilidade e motricidade são mais severas nessa forma (JACOBSON; KRAHENBUHL, 1999).

Os indivíduos das formas DT, apresentam lesões hipostésicas e assimétricas, sendo em maior número e maiores em relação à forma TT. Os danos neurais podem ser graves e generalizados. Nos indivíduos DD, as lesões podem ser anulares ou em placas eritematosas com bordas pouco definidas e centro oval hipopigmentado, pouco simétricas, com localização e tamanhos variados. O comprometimento neural é moderado (LASTÓRIA; ABREU, 2012). Nas formas DV ocorre espessamento difuso da pele, com máculas e ou placas infiltradas numerosas. Os nervos se encontram espessados assimetricamente e distalmente. (LOCKWOOD, 2005; REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015).

Quando o comprometimento neural é a primeira manifestação da doença, é denominada hanseníase neural primária (HNP). Nessa forma clínica não há lesão de pele e a baciloscopia é negativa (SANTOS et al., 2017). A biópsia neural é exame padrão ouro para o diagnóstico da HNP. O espessamento neural e disfunções autonômicas periféricas também corroboram no diagnóstico (NASCIMENTO, 2013). Pode manifestar-se na forma de mononeuropatia, mononeuropatia múltipla, por vezes confluentes (GARBINO et al., 2013).

## **2.1.4 Diagnóstico**

### **2.1.4.1 Clínico**

O diagnóstico de hanseníase é clínico, deve ser realizado por meio do exame dermatoneurológico para identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos (sensitivo, motor e/ou autonômico) (BRASIL, 2010). A história epidemiológica também deve ser avaliada, para averiguar possível fonte de infecção. Segundo a OMS, para se definir como caso de hanseníase o indivíduo deve possuir uma ou mais das seguintes características:

- a) Presença de lesão cutânea hipopigmentada ou avermelhada com alteração de sensibilidade.

- b) Acometimento dos nervos periféricos com espessamento e alteração de sensibilidade.
- c) Baciloscopia positiva para BAAR (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

Para o diagnóstico clínico devem ser seguidas as seguintes etapas: Anamnese, história clínica/epidemiológica, avaliação dermatológica, identificação de lesões de pele com alteração de sensibilidade, avaliação neurológica, identificação de neurites, incapacidades e deformidades, diagnóstico dos estados reacionais, diagnóstico diferencial e classificação do grau de incapacidade física (BRASIL, 2017).

### **2.1.4.2 Laboratorial**

#### **2.1.4.2.1 Intradermoreação de Mitsuda**

No teste de Mitsuda injeta-se na derme 0,1ml de lepromina (extrato inativo dos bacilos do *M. leprae*) na face anterior do antebraço, e depois de 3 a 4 semanas, se houver formação de induração maior que 3 mm de diâmetro indica positividade (GOULART et al., 2008). O teste avalia a resposta da imunidade celular aos bacilos do *M. leprae*, é uma reação de hipersensibilidade tardia usado na classificação das formas clínicas da hanseníase e na avaliação da suscetibilidade, mas não faz diagnóstico (GELUK, 2013; LASTÓRIA; ABREU, 2012). No entanto, trabalhos prévios demonstraram que um resultado maior que 3 mm confere uma proteção sete vezes maior do que um resultado negativo (zero a 3 mm) (ARAUJO et al., 2015). Esse teste tem valor preditivo para susceptibilidade (quando negativo) ou para resistência (quando positivo), principalmente quando associado à sorologia (ARAUJO et al., 2015). De acordo com Jopling e McDougall, a Organização Mundial da Saúde descreveu o resultado dessa reação de hipersensibilidade tardia da seguinte forma:

- a) Negativa (-): nada a observar e/ou sentir;
- b) Duvidosa (+/-): pápula menor do que 3 mm de diâmetro;
- c) Positivo uma cruz (+): pápula com 4 a 7 mm de diâmetro sem ulceração;

- d) Positivas duas cruces (++) : pápula com 7 a 10 mm de diâmetro sem ulceração;
- e) Positivas três cruces (+++) : nódulo maior que 10 mm de diâmetro ou de qualquer tamanho, com ulceração (JOPLING; McDOUGALL, 1991).

O teste de Mitsuda é positivo em pacientes com a forma clínica TT, sendo a doença é localizada, com vigorosa resposta celular, poucos bacilos e lesões limitadas. O teste é negativo na forma VV, onde ocorre proliferação disseminada do bacilo, resultando em lesões de pele difusamente distribuídas na pele e relacionadas com potente resposta humoral (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002). Mas esse teste não tem sido mais utilizado na prática diária.

#### *2.1.4.2.2 Baciloscopia*

A baciloscopia dérmica das lesões de pele, lóbulos das orelhas, cotovelos e joelhos, avalia o bacilo por meio de microscopia ótica. O resultado é medido pelo índice baciloscópico (IB) que expressa o número de bacilos numa escala logarítmica que varia de 0 a 6+ (LASTÓRIA; ABREU, 2012; RIDLEY, 1990) e apresenta os seguintes resultados nas diversas formas clínicas:

- a) Forma I: IB zero (negativo) e reação de Mitsuda negativa ou positiva.
- b) Forma TT: IB zero (negativo) e reação de Mitsuda positiva forte ou fortemente positiva.
- c) Forma D: IB zero (negativo) a cinco, indo da forma DT à forma DV com reação de Mitsuda negativa ou fracamente positiva.
- d) Forma VV: IB 5 ou mais e reação Mitsuda negativa (RIDLEY, 1990).

Na baciloscopia só é possível detectar o bacilo a partir de  $10^4$  organismos por grama de tecido, portanto é um exame de baixa sensibilidade principalmente nos pacientes paucibacilares (PONTES et al., 2008).

#### *2.1.4.2.3 Histopatologia*

A biópsia de pele deve ser realizada na borda da lesão devendo atingir a hipoderme, para realização do exame histológico deve ser utilizado as colorações



de hematoxilina-eosina e Fite-Faraco, que evidencia bacilos álcool-ácido-resistentes (LASTÓRIA; ABREU, 2012; OBADIA; ALVES, 2011).

Forma I: Ocorre infiltrado inflamatório com predomínio de linfócitos e histiócitos em localização perivascular, perianexial e perineural, sendo que os bacilos estão ausentes ou são raros (LASTÓRIA; ABREU, 2012; OBADIA; ALVES, 2011).

Forma TT: Ocorre formação de granuloma tuberculoide, com agregado de células fagocitárias mononucleares e de células gigantes multinucleadas tipo Langhans. Há presença de linfócitos formando um halo denso contornando o granuloma. A pesquisa de bacilo é quase sempre negativa (RIDLEY, 1990; OBADIA; ALVES, 2011).

Forma VV: Extenso infiltrado celular composto de histiócitos e macrófagos com citoplasma carregado de bacilos com grandes quantidades de lipídeos em sua parede, conferindo o aspecto de células espumosas de Virchow (RIDLEY, 1990).

Forma Dimorfa: na variedade DT há um granuloma de células epitelioides mais difuso do que na forma TT e os bacilos geralmente estão ausentes ou escassos. Na dimorfa-dimorfa (DD) existe um granuloma epitelióide difuso, com linfócitos escassos e espalhados e os bacilos estão presentes na derme e dentro de filetes nervosos dérmicos de forma moderada. Na hanseníase DV temos um granuloma macrofágico no qual algumas células podem mostrar alterações espumosas, estando os linfócitos presentes em densos agrupamentos. Por vezes o perineuro tem uma aparência laminada peculiar denominada como em “casca de cebola” (FLEURY, 2000).

#### 2.1.4.2.4 Reação em Cadeia da Polimerase

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é um teste de amplificação do ácido nucléico, constitui de uma técnica rápida, específica e sensível, que permite a identificação do DNA de *M. leprae* em amostras de tecido contendo pequenas quantidades de bacilos. Potencializa o uso de ferramentas moleculares laboratoriais para auxiliar no diagnóstico de hanseníase, na classificação dos pacientes, no monitoramento do tratamento com a PQT (GOULART et al., 2007; MACHADO et al., 2020) e na avaliação da sensibilidade do paciente as drogas da PQT (ARAUJO et al., 2017). A partir da PCR foi possível o sequenciamento do genoma completo do

*M. leprae*, a identificação dos poucos genótipos do bacilo e da provável origem da infecção em humanos (TRUMAN et al., 2004).

Por meio da avaliação da PCR pode-se detectar, quantificar e verificar a viabilidade do bacilo, fornecendo informações sobre a infecção e a transmissão de *M. leprae* (GOULART; GOULART, 2008). Este teste tem demonstrado uma especificidade de 100% e uma sensibilidade que varia de 34-74% em pacientes PB e maior que 80 % nos VV (AGRAWAL et al., 2005). A PCR tem demonstrado ser mais sensível que a baciloscopia na detecção do *M. leprae* (PONTES et al, 2008).

#### 2.1.4.2.5 Teste ELISA anti- PGL-I

A molécula glicolipídica PGL-I é predominante na parede celular do *M. leprae*, com propriedade altamente antigênica, atua na estimulação da produção de imunoglobulina do tipo M (IgM) (CHO et al., 1983; HUNTER; BRENNAN, 1981). Ela determina a predileção do bacilo pelo nervo periférico, participando no processo patogênico da invasão de células de Schwann (NG et al., 2000). Esse teste mede a imunidade humoral baseado principalmente na detecção de anticorpos circulantes contra o antígeno glicolipídeo fenólico-I (PGL-I) (GOULART; GOULART, 2008), tem auxiliado no diagnóstico da doença em pacientes MB (STEFANI, 2008), na avaliação da eficácia da PQT, no aparecimento de recidivas e tem valor preditivo na ocorrência de reação hansênica (BÜHRER et al., 1998). O teste mais utilizado é o ELISA anti-PGL-I, que detecta os anticorpos circulantes contra o antígeno PGL-I do *M. leprae*, sendo a infecção confirmada pelos altos títulos de anticorpos IGM anti-PGL-I. Os anticorpos podem estar baixos ou ausentes nos pacientes PB (ARAUJO, et al., 2015; GOULART; GOULART, 2008; GOULART et al., 2008; OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003).

A soropositividade média encontrada foi de 23% nos PB e de 78% nos MB. Os contatos dos pacientes MB com anticorpo anti-PGL-I positivo têm uma maior chance de desenvolverem a doença do que os negativos (DOUGLAS et al., 2004; MOURA et al., 2008). Ocorre uma redução de 25-50% por ano nos níveis de anticorpos nos indivíduos, após o início do tratamento. O aumento nos números de anticorpos após tratamento pode indicar recidiva da doença (LOBATO et al., 2011; OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003).

### 2.1.5 Tratamento Farmacológico

O primeiro fármaco a ser utilizado para tratamento da hanseníase foi a dapsona em 1943, mas a monoterapia levou ao surgimento de resistência medicamentosa sendo necessário a associação com outros fármacos para conseguir a eliminação do bacilo. Em 1982, com o objetivo de controlar a doença, a Organização Mundial de Saúde recomendou a utilização da PQT para tratamento da hanseníase com as seguintes drogas: rifampicina, dapsona e clofazimina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1982). No Brasil, a PQT foi implementada pelo Ministério da Saúde em 1986, com regime de duas drogas para as formas PB (rifampicina e dapsona) e de três drogas para os MB (rifampicina, dapsona e clofazimina) (ANDRADE, 2006) e com duração de tratamento de 6 meses para PB e 12 meses para MB. De acordo com às recomendações da OMS, o tratamento ambulatorial da hanseníase tem sido regulamentado através de esquemas terapêuticos padronizados de acordo com a classificação operacional do paciente (BRASIL, 2009). A PQT tem como objetivo interromper a transmissão da doença, a cura dos pacientes e prevenção da resistência medicamentosa utilizando as três drogas associadas. Até 2020, os pacientes paucibacilares (PB), eram tratados com esquema simplificado composto por dapsona e rifampicina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1982). Em 2021, o Ministério da Saúde seguindo as diretrizes da OMS, incluiu a clofazimina no esquema de tratamento das formas PB, unificando o tratamento dos pacientes. A PQT passou a ser denominado de poliquimioterapia única (PQT-U) da hanseníase (BRASIL, 2020).

Na PQT-U, a duração de tratamento recomendado é de 6 meses para os pacientes PB e de 12 meses para os MB, com o seguinte esquema único de tratamento: a) rifampicina: dose mensal de 600mg (2 comprimidos) dose mensal com administração supervisionada; b) dapsona: 100mg dose mensal supervisionada e uma dose diária 100 mg autoadministrada e c) Clofazimina: dose mensal de 300 mg com administração supervisionada e uma dose diária de 50mg autoadministrada (BRASIL, 2020). Na sexta dose, os pacientes PB devem ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica e do grau de incapacidade física (BRASIL, 2009). Deverá receber alta por cura somente se tiver recebido as 6 doses supervisionadas em até 9 meses de início do tratamento (BRASIL, 2017). E os

pacientes MB, na décima segunda dose, devem ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica e do grau de incapacidade física. A alta por cura para os pacientes MB será somente dada para aqueles que receberam as 12 doses em até 18 meses (BRASIL, 2017). Para os pacientes MB que não apresentarem melhora clínica ao final do tratamento devem ser encaminhados para avaliação nas unidades de maior complexidade para verificar a necessidade de um segundo ciclo de tratamento com 12 doses (BRASIL, 2009).

Como tratamento alternativo a PQT tem sido recomendado a utilização, do esquema ROM (rifampicina 600 mg + ofloxacina 400 mg + minociclina 100 mg), com administração mensal supervisionada, sendo 6 doses nos paucibacilares e 24 nos multibacilares. Está indicado na resistência medicamentosa, hepatopatias ou outras comorbidades que contraindiquem o tratamento padrão (BRASIL, 2010).

### **2.1.6 Falência Terapêutica**

A suspeita de falência terapêutica deve ocorrer quando o paciente não apresenta sinais de melhora clínica durante o tratamento regular e adequadamente indicado de doze doses PQT ou naquelas situações em que o paciente MB recebeu até vinte e quatro doses de PQT/MB, tendo ultrapassado o critério de insuficiência terapêutica, e na alta por cura, apresenta sinais de atividade clínica e/ou presença de bacilos íntegros bem definidos no raspado dérmico e/ou exame histopatológico de pele e, quando disponível, manutenção de altos níveis de ELISA anti-PGL-I (IgM). Nesses casos deve-se realizar a investigação clínica e laboratorial de resistência bacteriana aos medicamentos preconizados. Deverá ser aventada a presença de alterações enzimático-metabólicas nos pacientes que impliquem na diminuição da eficácia dos medicamentos, quando na investigação molecular de resistência medicamentosa, o bacilo não apresentar a mutação de resistência a nenhum dos principais medicamentos da PQT (BRASIL, 2015).

### **2.1.7 Recidiva hanseníase**

A definição de recidiva é para todos os casos de hanseníase que foram tratados regularmente com esquemas oficiais padronizados e corretamente

indicados, que receberam alta por cura, que saíram do registro ativo da doença, e voltaram a apresentar novos sinais e sintomas clínicos de doença infecciosa ativa (BRASIL, 2015). Os seguintes fatores têm sido considerados como predisponentes a recidiva: a) persistência dos bacilos no término do tratamento adequado; b) Tratamento inadequado relacionado a uma classificação inicial incorreta (formas MB tratadas como PB); c) Monoterapia; d) Índice baciloscópico alto e e) Grande número de lesões cutâneas e neurais (KAIMAL; THAPPA, 2009).

A recidiva pode ocorrer muitos anos após a alta do tratamento e a falta de uniformidade nos critérios de diagnóstico tem levado a uma grande variabilidade nas taxas de recidivas (LINDER et al., 2008). No CREDESH/UFU, o diagnóstico tem sido baseado em critérios clínicos e laboratoriais (NASCIMENTO, 2019), conforme Quadro 1.

**Quadro 1.** Definição de recidiva de hanseníase de acordo com os critérios clínicos e laboratoriais

<b>Definição de recidiva</b>	
Pacientes PB cujo tratamento medicamentoso terminou três ou mais anos antes. Pacientes MB cujo tratamento medicamentoso terminou cinco ou mais anos antes.	
<b>Critérios clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparecimento de novas lesões cutâneas ou ativação de lesões pré-existentes</li> <li>• Novas áreas com sensibilidade alterada;</li> <li>• Novas alterações neurológicas, lesões em evolução ou surtos reacionais que não respondem ao tratamento clínico<sup>1</sup>.</li> </ul>
<b>Critérios laboratoriais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de bacilos completos em manchas de pele cortadas ou biópsias de pele;</li> <li>• Mantida ou aumentada carga de DNA bacilar em testes qPCR pelo resultado Ct;</li> <li>• IgM anti-PGL-I aumentado/mantido.</li> </ul>

Fonte: Arquivo CREDESH/UFU.

<sup>1</sup> Tratamento com talidomida ou corticosteroide nas doses e duração recomendadas de acordo com a condição clínica.  
 qPCR: reação em cadeia de polimerase em tempo real; Ct: Limiar de ciclo.

### 2.1.8 Reações Hansênicas

As reações hansênicas são processos inflamatórios agudos acompanhados de fenômenos imunológicos, mediados por antígenos do *M. leprae*, onde ocorre formação acentuada de imunocomplexos (FOSS et al., 2003; WALKER; LOCKWOOD, 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). São classificadas em tipo 1 e tipo 2 (JOPLING; McDOUGALL, 1991) e podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento da PQT (KAHAWITA; WALKER; LOCKWOOD, 2008). As reações hansênicas têm sido consideradas como fatores de risco para DN, devido ao grave acometimento neural (GIESEL et al., 2018). Os pacientes MB têm maior chance de desenvolver episódios reacionais, independentemente do tipo de reação (ANTUNES et al., 2019).

A Reação tipo 1 ou reversa (RR): É a maior causa de incapacidade neural na hanseníase e ocorre em 30% dos indivíduos susceptíveis (WALKER; LOCKWOOD, 2008), ocorre devido ao aumento da atividade do sistema imune, sendo mediada por células, para destruir o bacilo do *M leprae* ou restos de bacilos mortos (DEGANG; NAKAMURA; AKAMA, 2014). Manifesta-se com exarcebação das lesões pré-existentes inflamatórias e/ou neurite dolorosa, resultando em perda da função do nervo periférico (WALKER; LOCKWOOD, 2008). O pico de ocorrência de reação reversa ocorre nos primeiros 2 meses após o início da PQT, mas pode ocorrer até 12 meses, podendo ainda acontecer, ocasionalmente, após o término da PQT (BRITTON; LOCKWOOD, 2004). Ocorre com maior frequência nas formas dimorfas (DT, DD e DV) (SCOLLARD et al., 2006), nas quais os troncos neurais periféricos tornam-se edemaciados e ocorre perda da função neural, por vezes de forma gradual, podendo levar semanas ou meses para se tornar irreversível (NAAFS, 1996). O principal diagnóstico diferencial da RR é a recidiva, portanto diferenciar as duas é fundamental (BRASIL, 2015). Na RR ocorre uma maior frequência de células T reg, provavelmente funciona como mecanismo de autoproteção visando minimizar o dano tecidual causado pelas respostas imunológicas exacerbadas (MI; LIU; ZHANG, 2020). As principais diferenças clínicas entre recidiva e a RR estão descritas no Quadro 2.

**Quadro 2:** Diferenças clínicas entre reação e recidiva na hanseníase.

CARACTERÍSTICAS	REAÇÃO	RECIDIVA
Período de ocorrência	Frequente durante a PQT e/ou menos frequente no período de dois a três anos após término do tratamento	Em geral, período superior a cinco anos após término da PQT
Surgimento	Súbito e inesperado	Lento e insidioso
Lesões antigas	Algumas ou todas podem se tornar eritematosas, brilhantes, intumescidas e infiltradas	Geralmente imperceptíveis
Lesões recentes	Em geral, múltiplas	Poucas
Ulceração	Pode ocorrer	Raramente ocorre
Regressão	Presença de descamação	Ausência de descamação
Comprometimento neural	Muitos nervos podem ser rapidamente envolvidos ocorrendo dor e alterações sensitivo-motoras	Poucos nervos podem ser envolvidos com alterações sensitivo-motoras de evolução mais lenta.
Resposta a medicamentos antirreacionais	Excelente	Não pronunciada

Fonte: Brasil (2015).

Reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH) ocorre mais frequentemente em pacientes multibacilares, nas formas VV e DV (ANTUNES et al., 2019; SCOLLARD et al., 2006). Tem uma elevada carga de bacilos e infiltração difusa em lesões de pele, está relacionada com a presença de imunocomplexos nos tecidos e com alta concentração de TNF (KAHAWITA; WALKER; LOCKWOOD, 2008). São caracterizados por pápulas ou nódulos eritematosos na pele, sinais típicos de eritema nodoso. Acompanha sintomas sistêmicos como febre, dor nas articulações, edema, proteinúria e mal-estar (DEGANG; NAKAMURA; AKAMA, 2014). Pode ocorrer hepatomegalia, esplenomegalia e adenomegalia, bem como episclerite e iridociclite com glaucoma (SCOLLARD et al., 2006). Os pacientes com ENH possuem maior quantidade de células Th17 (células inflamatórias) em relação às formas clínicas não reacionais (MI; LIU; ZHANG, 2020).

Nos episódios reacionais, pode ocorrer o acometimento dos nervos, olhos e testículos, sendo importante a reavaliação rotineira, pois o tratamento precoce auxilia na prevenção de sequelas tardias (NAAFS et al., 2005).

No fenômeno de Lúcio, ocorre invasão maciça do endotélio pelo *M. leprae*, com necrose das arteríolas (DANTAS et al., 2018). Predomina geralmente em

indivíduos VV não tratado, manifesta-se com infiltrado difuso, sem pápulas ou nódulos, acomete pele, nervos e vísceras (FLEURY, 2008).

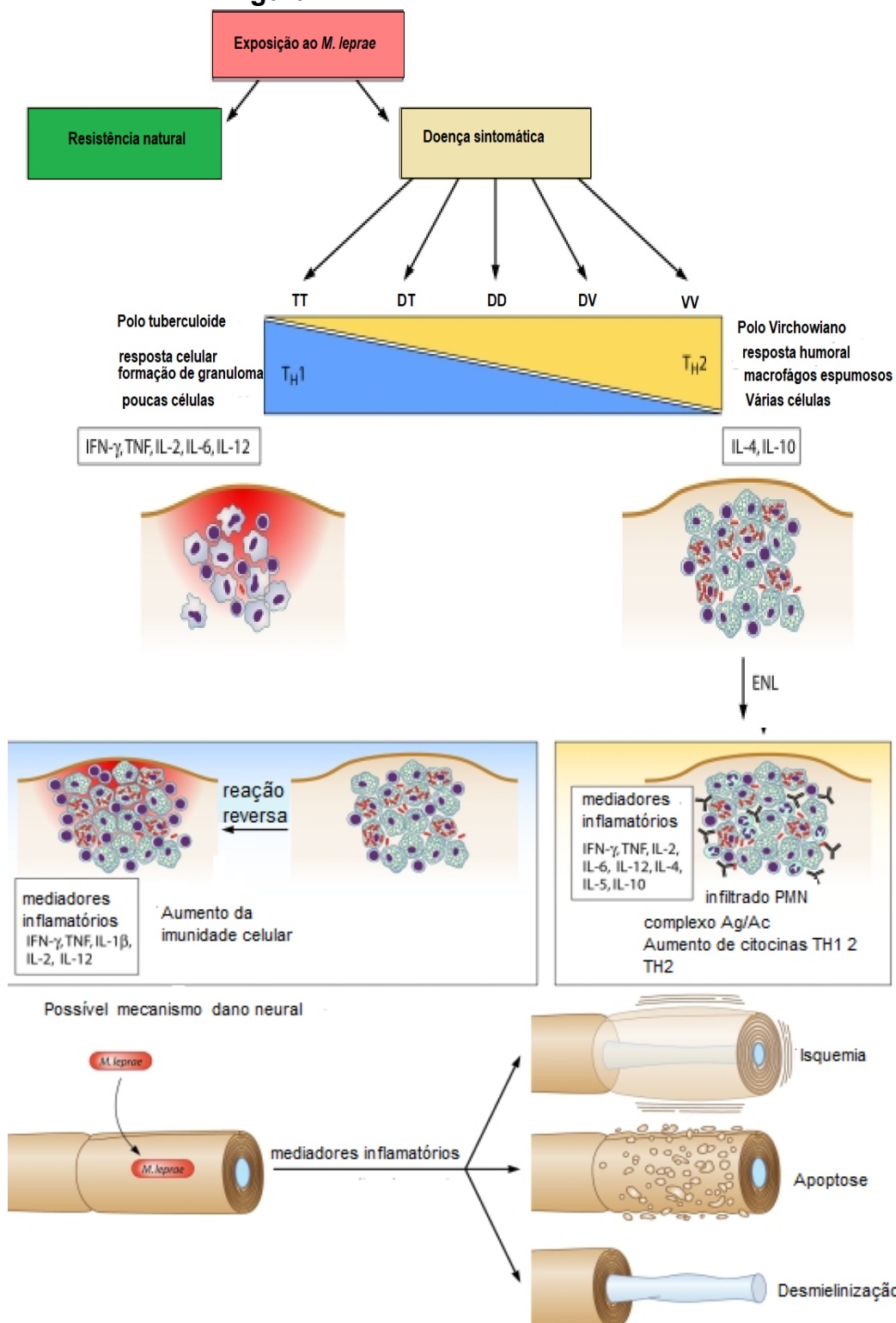
### 2.1.9 Neuropatia hansênica

A hanseníase é uma das principais causas de neuropatia não traumática, devido à alta capacidade do *M. leprae* em invadir o nervo periférico levando ao dano neural (KAR et al., 2013). O acometimento neural periférico na hanseníase pode ocorrer em todas as formas clínicas e sua intensidade varia conforme o espectro da resposta imune celular do indivíduo (GARBINO; MARQUES JUNIOR, 2014). Supõem-se que os monócitos infectados oriundos de regiões contaminadas (pele e mucosas) carregam o bacilo até o nervo periférico por via hematogênica, penetrando por áreas de microtraumas na barreira hemato-neural periférica. O *M leprae* é um parasita intracelular obrigatório que possui na sua parede celular um glicolípido fenólico de superfície (PGL-I), que tem alta afinidade pela laminina alfa-2 da membrana das células de Schwann, acredita-se que a captação do bacilo pela célula nervosa ocorra na interação do complexo PGL-I-laminina -2 (CHACHA et al., 2009; HARBOE; ASEFFA; LEEKASSA, 2005; MISCH et al., 2010).

O primeiro contato do *M leprae* com o nervo é silencioso ou com poucas manifestações clínicas, mas quando o sistema imune o reconhece, inicia-se o processo inflamatório (JARDIM et al., 2015). Após a injúria, as células de Schwann sofrem modulação fenotípica, adquirindo a capacidade para proliferar, migrar e secretar mediadores solúveis que controlam a degeneração e regeneração walleriana. Entre os mediadores solúveis estão as citocinas pró-inflamatórias que funcionam como quimioatratores, mas também podem sensibilizar nociceptores. Ao mesmo tempo, as células de Schwann produzem fatores que contrabalançam as citocinas pró-inflamatórias, incluindo, por exemplo, a IL-10 e eritropoietina (Figura 7). A lesão neural pode ocorrer por efeito direto da infecção pelo bacilo ou devido a processo inflamatório imunomediado (SANTOS et al., 2017).



**Figura 7: Mecanismos de dano neural**



Fonte: adaptado de Misch et al. (2010).

O espectro da hanseníase e os possíveis mecanismos de dano tecidual. As manifestações da hanseníase são classificadas ao longo de um espectro clínico de hanseníase tuberculóide (TT), dimorfa tuberculóide (DT), dimorfa dimorfa (DD), dimorfa virchowiana (DV) e virchowiana (VV). Cada pólo está associado a um perfil imunológico humoral ou mediado por células característico. A resposta mediada por células (Th1) do pólo TT caracteriza a eliminação ou contenção do organismo em granulomas, enquanto a resposta humoral ineficaz no pólo VV (Th2) permite a proliferação de

micobactérias dentro e ao redor de macrófagos espumosos. Os episódios reacionais refletem uma mudança repentina em direção ao pólo Th1 do estado DT, DD ou DV e podem levar a danos irreversíveis nos nervos (neurite). As reações do eritema nodoso hansênico (ENL) ocorrem em pacientes com hanseníase DV ou VV e refletem um aumento nas respostas mediadas por células e humorais ao *M. leprae*. O ENL está associado à liberação sistêmica de TNF e IL-4, um influxo acelerado de leucócitos polimorfonucleares (PMN) e deposição de complexo antígeno-anticorpo (Ag/Ab). O mecanismo de lesão do nervo não é claro, mas pode envolver lesão imunológica devido à liberação de citocinas inflamatórias ou atividade de células T citotóxicas, isquemia devido a edema dentro da bainha perineural, apoptose ou desmielinização.

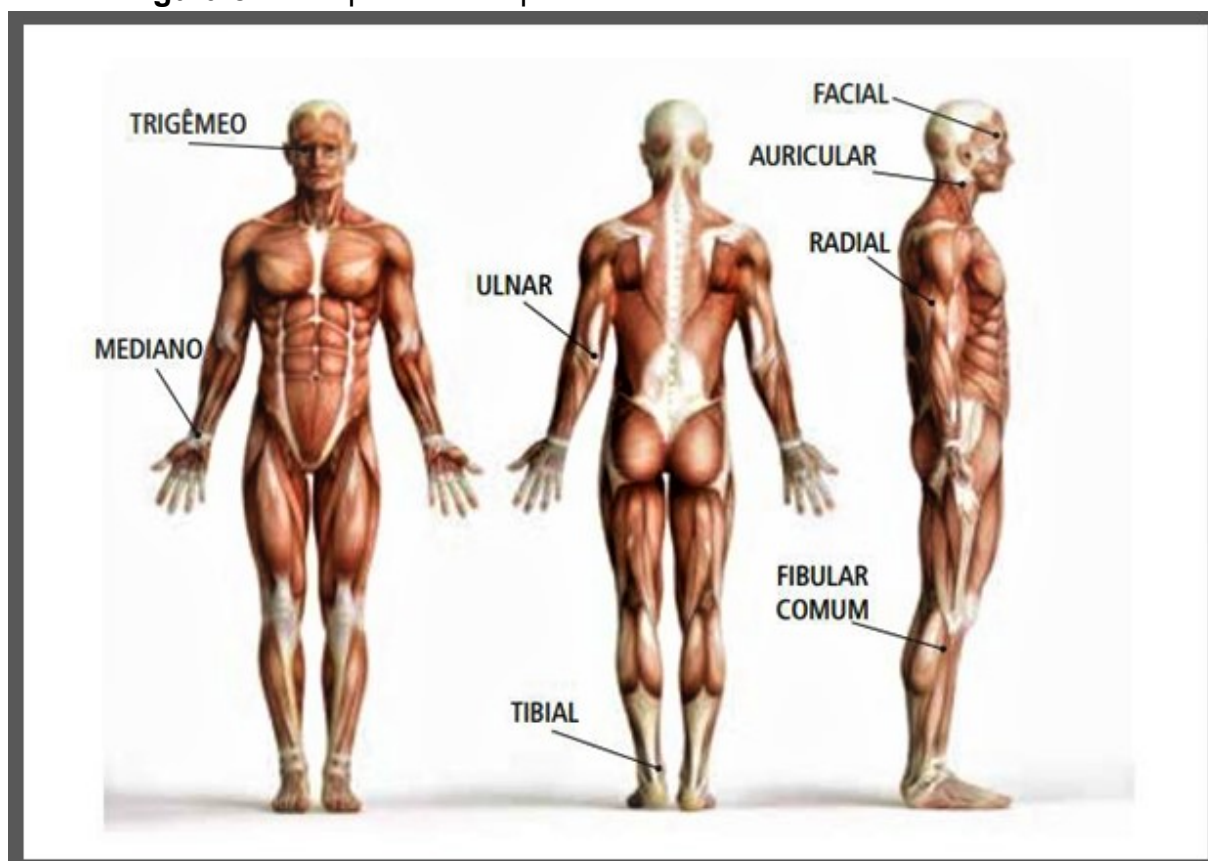
Na evolução da doença podem ocorrer episódios agudos e subagudos de reações imunológicas que levam a um processo inflamatório neural denominado neurite hansênica, suas manifestações clínicas podem ser exuberantes e severas. Na neurite aguda ocorre edema neural, hipoestesia, paresia (JOB, 1989), dor neural intensa e espontânea ou desencadeada pela palpação (CROFT, 2000). Pode ocorrer espessamento neural (ANDRADE; NERY, 2014), com alterações da função sensitiva ou sensitivo-motora, que pode ser reversível se houver controle do edema (JOB, 1996).

Quando o comprometimento neural ocorre de maneira insidiosa, sem manifestações clínicas como dor e parestesias é denominado neurite silenciosa, fazer o diagnóstico precoce é imprescindível para prevenir danos neurais permanentes (GARBINO; MARQUES JUNIOR, 2014; ANDRADE; NERY, 2014).

As neurites crônicas têm início insidioso e lentamente progressivo, apresentando apenas leves alterações sensitivas que evoluem para alterações sensitivo-motoras, a sintomatologia dolorosa é variável (GARBINO et al, 2003; GARBINO; MARQUES JUNIOR, 2014).

Nos membros superiores, o nervo mais frequentemente acometido é o ulnar seguindo do mediano, radial superficial e raramente o radial motor. Para os membros inferiores ocorre acometimento neural do tibial seguido do fibular comum (Figura 8). Estes nervos estão localizados em regiões de temperaturas mais baixas (superficiais), e anatomicamente passam por túneis e sobre articulações, estando mais susceptíveis a traumas. Tornam-se locais de menor resistência, propícios a proliferação do bacilar. Os nervos mais acometidos na face são os ramos do facial, principalmente o ramo zigomático, e os ramos do nervo trigêmeo (supraorbital e infraorbital) e na região cervical pode haver acometimento do nervo auricular (FLEURY, 1997; GARBINO, MARQUES JUNIOR, 2014).

**Figura 8:** Principais nervos periféricos acometidos na hanseníase



Fonte: Brasil (2017).

O envolvimento das fibras nervosas não é seletivo, mas parece que as fibras finas, responsáveis pela dor, sensação térmica e controle das funções autonômicas, são as primeiras a serem afetadas (GARBINO; HEISE; MARQUES, 2016; HUSAIN; MALAVIYA, 2007). Na neuropatia de fibras finas, ocorrem sintomas somáticos (dormência, parestesia, hipo / hiperalgesia, alodínia e dor neuropática) e distúrbios autonômicos (boca e olhos secos, sudorese anormal, motilidade gastrointestinal e controle da bexiga alterados, variabilidade da frequência cardíaca anormal e hipotensão ortostática) (PÁL et al., 2020). Com a progressão da infecção as fibras grossas (motoras) também são afetadas (JARDIM et al., 2015; NASCIMENTO, 2013).

O comprometimento neural na hanseníase inclui danos dos troncos nervosos e das terminações nervosas cutâneas, e pode ocorrer antes, durante ou após a PQT. As manifestações clínicas ocorrem quando 30% das fibras nervosas de um tronco nervoso se tornam não funcionantes (KAR et al., 2013). O tratamento da PQT parece não impedir a deterioração da função neural (CAPADIA et al., 2010) e nem

demonstrar melhora importante nas alterações anatômicas neurais (LUGÃO et al., 2016). O diagnóstico precoce da neuropatia é a melhor alternativa para evitar o dano neural permanente (CAPADIA et al., 2010).

A neuropatia geralmente apresenta um padrão de mononeurite múltipla assimétrica ou mononeuropatia múltipla, indicando acometimento de graus variados em diferentes nervos (GARBINO; HEISE; MARQUES, 2016), mas ocasionalmente pode ser observada a mononeuropatia ou mononeuropatia múltipla confluyente (JARDIM et al., 2015).

Na forma tuberculóide, o acometimento neural é assimétrico e de forma contida, ocorrendo na região próxima a lesão cutânea, pode-se palpar nervos espessados e dolorosos, podem haver calcificação neural nos estágios avançados da doença (OOI; SRINIVASAN, 2004). Com a evolução da doença pode ocorrer a formação de granulomas inflamatórios nos sítios de infecção com destruição das fibras nervosas (LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012).

Nas formas virchowianas, ocorre acometimento difuso com padrão confluyente. No grupo dimorfo, o acometimento neural é difuso, podendo ocorrer deformidades graves devido a destruição irreversível dos nervos (OOI; SRINIVASAN, 2004). Há infiltração granulomatosa ao redor do nervo, que leva a destruição do mesmo e substituição por tecido fibroso (JOB; PATH, 1989). O espessamento neural é o sinal mais frequente nos pacientes multibacilares (VAN BRAKEL et al., 2005).

Há evidências recentes indicam que uma grande parte dos pacientes com neuropatia hansênica evoluem com dor crônica neuropática, por vezes, ocorrendo muito tempo depois da cura da infecção. Poucos estudos foram feitos sobre os mecanismos fisiopatológicos da DN em hanseníase (SCOLLARD et al., 2006), mas a sua presença tem sido relacionado a baixa qualidade de vida e comorbidades psicológicas, como depressão e ansiedade (LASRY-LEVY et al., 2011).

## 2.1.10 Avaliação da função neural

### 2.1.10.1 Avaliação sensitiva e motora

A avaliação neural inicia-se com a palpação dos nervos nos seguintes locais: a) nervo ulnar: no túnel epitrocleo-olecraniano; b) nervo mediano: na face anterior do punho e na entrada do túnel do carpo; c) nervo tibial posterior: no túnel do tarso; d) nervo fibular: no joelho, abaixo da cabeça da fíbula até a fossa poplíteia. Avalia-se a forma, a consistência, e o volume do espessamento do nervo, e a mobilidade do nervo durante o movimento articular (GARBINO et al., 2003). A palpação pode diagnosticar o aprisionamento dos nervos nos canais osteo-ligamentares (GARBINO; OPROMOLLA, 2003).

A sensibilidade tátil é avaliada pelo teste dos monofilamentos de Semmes-Weinstein, que tem demonstrado possuir uma boa validade como teste de triagem para função sensitiva (GARBINO; OPROMOLLA, 2003; VAN BRAKEL et al., 2005). O grau de sensibilidade de cada nervo é verificado através de 6 filamentos de náilon, que exercem forças de 0,05g, 0,2g, 2g, 4g, 10g, e 300g, de cores verde, azul, roxo, vermelho, laranja e rosa respectivamente (Figura 9).

**Figura 9:** Filamentos de Semmes-Weinstein



Fonte: Sorri Bauru (apud ALVES; FERREIRA; FERREIRA, 2014).

Os filamentos possuem diâmetros diferentes, sendo necessária uma força específica para curvá-los. O filamento deve ser aplicado perpendicularmente à pele, até obter a curvatura do mesmo e manter pressionado por 1 a 2 segundos (BRASIL,

2008) (Anexo A). O teste inicia-se aplicando o filamento mais fino 0,05g em pontos específicos dos nervos avaliados, na ausência de resposta utiliza-se outro monofilamento e assim sucessivamente.

O grau de incapacidade também faz parte da avaliação neural, deve ser baseado nos resultados dos testes de sensibilidade e exame físico, sendo classificado numericamente como 0, 1 ou 2. A classificação do grau de incapacidade segue as normas do ministério da saúde (Quadro 3) (Anexo A).

**Quadro 3:** Classificação do grau de incapacidade

GRAU	CARACTERÍSTICAS
0	<p><b>Olhos:</b> Força muscular das pálpebras e sensibilidade da córnea preservadas e conta dedos a 6 metros ou acuidade visual <math>\geq 0,1</math> ou 6:60.</p> <p><b>Mãos:</b> Força muscular das mãos preservada e sensibilidade palmar: sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p> <p><b>Pés:</b> Força muscular dos pés preservada e sensibilidade plantar: sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p>
1	<p><b>Olhos:</b> Diminuição da força muscular das pálpebras sem deficiências visíveis e/ou diminuição ou perda da sensibilidade da córnea: resposta demorada ou ausente ao toque do fio dental ou diminuição/ausência do piscar.</p> <p><b>Mãos:</b> Diminuição da força muscular das mãos sem deficiências visíveis e/ou alteração da sensibilidade palmar: não sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p> <p><b>Pés:</b> Diminuição da força muscular dos pés sem deficiências visíveis e/ou alteração da sensibilidade plantar: não sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p>
2	<p><b>Olhos:</b> Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: lagofalmo; ectrópio; entrópio; triquiase; opacidade corneana central; iridociclite e/ou não conta dedos a 6 metros ou acuidade visual <math>&lt; 0,1</math> ou 6:60, excluídas outras causas.</p> <p><b>Mãos:</b> Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, mão caída, contratura, feridas.</p> <p><b>Pés:</b> Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, pé caído, contratura, feridas.</p>

Fonte: Brasil (2016).

Na avaliação da motricidade utiliza-se o teste motor voluntário (VMP), através da quantificação da força motora. Os VMPs são realizados por meio da palpação da unidade músculo tendinosa durante o movimento e verificação da amplitude do movimento e da capacidade de oposição à força da gravidade e à resistência manual em cada grupo muscular referente a um nervo específico. Utiliza-se a escala de graduação de força muscular para avaliar o grau e amplitude da força motora (OPROMOLLA; BACARELLI, 2003) (Quadro 4). Quando a força muscular é igual a



zero, tem-se uma plegia, quando existe algum grau de força motora apesar de estar comprometida é denominado paresias (GARBINO, MARQUES JÚNIOR, 2014).

**Quadro 4:** Escala Medical Research Council

FORÇA		DESCRIÇÃO
Forte	5	Realiza o movimento completo contra a gravidade com resistência.
Diminuída	4	Realiza o movimento completo contra a gravidade com resistência parcial.
	3	Realiza o movimento completo contra a gravidade sem resistência.
	2	Realiza o movimento parcial.
Paralisada	1	Contração muscular sem movimento.
	0	Paralisia (nenhum movimento).

Fonte: Brasil (2016).

Os testes de função muscular foram realizados nas regiões dos nervos mais acometidos, conforme orientação do ministério da saúde (BRASIL, 2008) (Anexo A), da seguinte forma:

a) Músculos inervados pelo nervo ulnar:

- Primeiro interósseo dorsal; segurar do 3º e 5º dedos. O paciente abre o 2º dedo, enquanto se aplica força contrária na face lateral da falange proximal.
- Abdutor do 5º dedo; segurar do 2º ao 4º dedo. O paciente abre o 5º dedo, enquanto se aplica força contrária na face medial da falange proximal.
- Lumbricais e interósseos; segurar os metacarpos. O paciente flexiona as articulações metacarpo-falangeanas com os dedos em extensão, enquanto se aplica força contrária na face lateral do lado palmar, do 4º e 5º dedos.

b) Músculos inervados pelo nervo mediano:

- Abdutor curto do polegar; segurar do 2º ao 5º dedo. O paciente eleva o polegar ao plano perpendicular ao plano da palma da mão, enquanto se aplica força contrária na face lateral da falange proximal do polegar.

- Lumbricais e interósseos; segurar os metacarpos. O paciente flexiona as articulações metacarpo-falangeanas com os dedos em extensão, enquanto se aplica força contrária na face lateral do lado palmar, do 2º e 3º dedos.
- c) Músculos: inervados pelo nervo fibular comum e pelo nervo fibular profundo.
- Músculo tibial anterior: Realiza a dorsiflexão do pé. Com paciente sentado com joelho em ligeira flexão ou em extensão (neste caso há diminuição do movimento pela tensão do músculo da panturrilha). O examinador estabiliza a perna do paciente, segurando acima da articulação do tornozelo. Pedir ao paciente para dorsiflexionar o pé com força máxima, mantendo os dedos relaxados. Aplicar força contrária no dorso do pé, apoiando a mão sobre a região média do pé.
  - Músculo extensor longo do hálux: Realiza a extensão do hálux. Com paciente sentado, joelho em extensão. O examinador estabiliza o pé e tornozelo em posição neutra. Pedir ao paciente para fazer extensão máxima do hálux. Aplicar força contrária no dorso da falange proximal deste dedo
  - Músculo extensor longo dos dedos: Realiza a extensão dos dedos. Paciente sentado, com joelho estendido. O examinador estabiliza o pé e o tornozelo em posição neutra. Pedir ao paciente para estender ao máximo os dedos. Aplicar força contrária no dorso das falanges proximais dos dedos.

Os testes com os monofilamentos e o VMP mostraram ser confiáveis e válidos para avaliar as alterações sensitivo-motoras neurais (VAN BRAKEL et al., 2008).

### **2.1.10.2 Eletro-neuromiografia**

O exame de eletro-neuromiografia (ENMG) permite avaliar a velocidade e amplitude a condução nervosa. Na hanseníase ocorre redução da amplitude e da velocidade de condução nervosa devido à desmielinização causada pela invasão



bacilar na célula nervosa, podendo ser precocemente detectável (GARBINO, 1997). O padrão clássico do exame visto na hanseníase é uma neuropatia múltipla sensitivo-motora assimétrica com desmielinização focal e comprometimento axonal distal, embora esse padrão possa ser visto em outras patologias (GARBINO; HEISE; MARQUES, 2016). A ENMG pode diagnosticar a disfunção neural, antes das manifestações clínicas (SANTOS et al., 2017), possibilita melhor compreensão da fisiopatologia da hanseníase, servindo de orientação para terapêutica clínica ou cirúrgica, e às vezes pode ajudar a diferenciar a neuropatia aguda das complicações do tratamento (GARBINO, 1997; OOI; SRINIVASAN, 2004).

As anormalidades podem ser detectadas em até 40% dos pacientes com hanseníase, sem que haja sinais clínicos de neuropatia. Os pacientes que possuem anormalidades no estudo da condução tem risco maior de desenvolver dano neural e reações tipo 1 (GARBINO; HEISE; MARQUES, 2016). Os exames de condução nervosa podem detectar a degeneração neurológica na hanseníase até 12 semanas antes do exame físico alterar-se (VAN BRAKEL et al., 2008).

A ENMG na hanseníase demonstra padrão de desmielinização segmentar aguda ou subaguda, característica da inflamação da célula de Schwann responsiva ao tratamento imunossupressor com prednisona (GARBINO et al., 2010).

## 2.2 DOR NEUROPÁTICA

A dor é um sintoma comum na hanseníase e frequentemente ignorado, podendo ser motivo de incapacidade mesmo após a cura da doença (THAKUR et al., 2015). Ela pode ser de origem nociceptiva devido à neurite, que ocorre durante episódios reacionais, ou neuropática devido ao envolvimento do sistema somatossensorial, ou ainda mista (nociceptiva e neuropática) (BARON; BINDER; WASNER, 2010; HAROUN et al., 2012). Ela geralmente é classificada de acordo com a causa da doença prévia e a localização da lesão anatômica específica, como: neuropatias periféricas dolorosas, síndrome de dor central, distúrbios neuropáticos dolorosos complexos e síndrome de dor mista (BARON, 2009).

A DN tem sido definida como aquela que ocorre como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial, sendo resultante do funcionamento anormal do sistema nervoso e podendo ocorrer após o dano neural.

(WOOLF, 2010). Ela manifesta-se em diferentes intensidades nos indivíduos, e possui uma grande variabilidade na resposta a tratamentos farmacológico e não farmacológicos. Essa variabilidade de resposta provavelmente deve ser pela forma como a mensagem da dor é modulada no Sistema Nervoso Central (SNC). O sinal de dor pode ser aumentado ou reduzido à medida que sobe pelo corno dorsal da medula até chegar ao córtex cerebral (COLLOCA et al., 2017).

Existem diferentes tipos de neurônios sensoriais e os nociceptores que funcionam como a unidade primária da dor, são dotados de receptores e canais iônicos que detectam estímulos com potencial para causar danos (DUBIN; PATAPOUTIAN, 2010). Na DN por lesão do sistema nervoso periférico, após a agressão neural de forma traumática ou patológica, os macrófagos e as células de Schwann liberam mediadores químicos que levam a sensibilização dos nociceptores das fibras C. Esses nociceptores sensibilizados passam a apresentar uma redução no limiar de ativação a estímulos mecânicos e térmicos e ocorrem descargas elétricas patológicas espontâneas. Essas descargas espontâneas são responsáveis pela sensações de queimação (BARON, 2009; GALVÃO, 2005).

Quando ocorre a lesão do nervo periférico há um influxo de cálcio, iniciando a cicatrização tissular. Há um agrupamento de vesículas do axolema ao redor das terminações nervosas distais e proximais lesadas, com a ativação das cinases de proteínas cálcio-dependentes e outras proteases, que levam a liberação de citocinas e a destruição de microtúbulos e microfilamentos, importantes no transporte axonal de substâncias e no mecanismo da dor neuropática (KRAYCHETE; GOZZANI; KRAYCHETE, 2008).

A fisiopatologia da DN não está bem esclarecida, têm-se sugerido vários mecanismos patogênicos. Mas o mais aceito é que ocorre uma atividade neuronal anormal nos aferentes primários e no gânglio da raiz dorsal, relacionada com o aumento do número de canais de sódio na membrana da célula nervosa, levando a descargas anormais ectópicas (HAANPÄÄ; LOCKWOOD; HIETAHARJU, 2004). Esses impulsos ectópicos são gerados a partir das fibras motoras C, e vão desencadear sintomas que podem ser expressos tais como alodinia/hiperalgesia, parestesias e dor (GARBINO et al., 2011).

Após ser gerada a DN, a hipersensibilidade sensorial persiste por períodos prolongados, embora a causa original possa ter desaparecido. Ela não é uma

consequência inevitável de lesões neurais, pelo contrário, o dano neural agudo geralmente evolui com dor neuropática crônica numa minoria de doentes (COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2009).

A DN é reconhecida como uma complicação a longo prazo da hanseníase (LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012; RAMOS et al., 2014). Acredita-se que um dos mecanismos fisiopatológicos da DN seria pela invasão do *M. leprae* nas fibras finas neurais (fibras C amielínicas e A $\delta$  mielínicas), responsáveis pela dor e sensação de temperatura, levando a dor e disestesias (GIESEL et al., 2018; LUND et al., 2007). Outro mecanismo seria devido ao espessamento neural e a fibrose desencadeada por episódios reacionais recorrentes (HAANPÄÄ; LOCKWOOD; HIETAHARJU, 2004), provavelmente porque durante a reação hansenica ocorra inflamação neural maciça com edema intraneural levando a compressão das células de Schwann (GARBINO et al., 2011).

Os estudos têm demonstrado que a DN tem uma prevalência variável na hanseníase, sendo 45% na China, 21% na Índia, 11% na Etiópia e 56% no Brasil, esta variação deve-se ao uso de diferentes modelos de estudo, formas clínicas dos pacientes selecionados e ferramentas de triagem (CHEN; QU; CHU, 2012; HAROUN et al., 2012; STUMP et al., 2004; TOH et al., 2018).

O tratamento com PQT parece não impedir a ocorrência de DN, que está associada a baixos índices de qualidade de vida e estado geral de saúde (RAMOS et al., 2014; RESENDE et al., 2010). Nos pacientes com hanseníase a DN pode estar associada a dor nociceptiva caracterizando uma dor mista, por isso é de extrema importância o diagnóstico da dor, para que se tenha um tratamento medicamentoso mais efetivo (GARBINO; MARQUES JÚNIOR, 2014). A dor pode se manifestar de forma contínua ou intermitente e acometer um único nervo ou vários nervos (LASRY-LEVY et al., 2011).

Não há consenso sobre o diagnóstico da DN na hanseníase, e na ausência de biomarcadores ou de um teste padrão ouro, o diagnóstico deve ser realizado baseado na história médica e nos critérios clínicos (BOUHASSIRA, 2019; HAANPÄÄ; LOCKWOOD; HIETAHARJU, 2004). Apesar de não ser possível mediar a dor objetivamente, vários instrumentos de screening têm sido utilizados na prática clínica auxiliando no rastreamento da DN, dentre eles estão: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Pain Scale, Douleur neuropathique en 4

questions (DN4), neuropathic pain questionnaire (NPQ), ID Pain e o PainDetect (ECKELI; TEIXEIRA; GOUVÊA, 2016; MULVEY et al., 2017).

O DN4 e o LANSS encontram-se validados no Brasil, e têm sido amplamente utilizados. O DN4 é um instrumento de rastreio da DN, de fácil aplicação. É composto por 7 itens relacionadas a sintomas e 3 relacionadas com o exame clínico, totalizando 10 pontos. A cada resposta positiva é dado um ponto, quando a pontuação total é maior ou igual a 4 indica presença de dor neuropática, abaixo desse valor é considerada dor nociceptiva (SANTOS et al., 2010) (Anexo B). O LANSS é um instrumento que é utilizado para diferenciar a DN da dor nociceptiva. A escala de LANSS possui 7 itens, sendo um questionário de 5 itens dentre os quais se investiga a presença de disestesia, alodínea, dor paroxística, alterações autonômicas e sensação de queimação no local da dor e outros dois itens que envolvem teste sensoriais (ECKELI; TEIXEIRA; GOUVÊA, 2016; SCHESTATSKY et al., 2011).

Existem métodos diagnósticos que têm sido utilizados na avaliação da disfunção das fibras finas C e A $\delta$  na DN, como os testes quantitativos de sensibilidade térmica, uma vez que os testes de condução nervosa não conseguem detectar a lesão nas fibras finas (GARBINO et al., 2011). Outros testes também utilizados são: biópsia de pele para avaliação da densidade das fibras intradérmicas, microscopia corneana, potencial evocado e microneurografia. Os estudos de imagens e/ou neurofisiológicos e os testes sensoriais também podem ajudar a compreender melhor a fisiopatologia da dor (NUGRAHA et al., 2019).

Com o surgimento das câmeras infravermelhas de alta resolução e a evolução dos softwares, a termografia infravermelha (TIV) tem se tornado uma ferramenta alternativa na avaliação das síndromes dolorosas (NAHM, 2013). A TIV é método diagnóstico por imagem que através de sensor acoplado a um sistema computacional, mensura a radiação infravermelha emitida pela superfície cutânea (BRIOSCHI, 2011) A avaliação térmica cutânea tem sido utilizada para diagnóstico precoce e diferencial de várias síndromes patológicas, bem como nas síndromes dolorosas: Síndrome de Dor Regional Complexa, Miofasciais, Pós-Traumática, Fibromialgia, dor neuropática e, também, em doenças inflamatórias do sistema músculo esqueléticas (BRIOSCHI; YENG; TEIXEIRA, 2007).

A avaliação funcional de pequenas fibras nervosas também pode ser realizada por meio de testes cardíacos, como a variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial diante de diferentes estímulos (SANTIAGO; FERREIRA; ESPINOSA, 2000). O teste de estímulo pelo frio pode ser utilizado para avaliar a função autonômica cardíaca e como estímulo experimental para a dor (SILVERTHORN; MICHAEL, 2013).

Existem poucos estudos sobre o tratamento da DN na hanseníase, por isso o protocolo de tratamento adotado segue o utilizado para a dor de outras etiologias. O tratamento farmacológico geralmente é realizado com antidepressivos (nortriptilina, imipramina, duloxenia e venlafaxina) e antiepiléticos (gabapentina e pregabalina) (MOISSET et al., 2020). A escolha das medicações deve ser baseada nos sintomas dos pacientes, ou seja quando houver presença de dor contínua em que o paciente apresente parestesias e queimação está indicado o uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina/imipramina/nortriptilina), drogas neurolépticas e antiinflamatórios, podendo ser utilizados sozinhos ou associados. Quando há presença de dor paroxística com sensação de choque/pontadas está indicado o uso de anticonvulsivantes como a carbamazepina (GARBINO; MARQUES JUNIOR, 2014; SAUNDERSON; BIZUNEH; LEEKASSA, 2008) ou gabapentina ou pregabalina (BRASIL, 2010; CHIUCHETTA; GIUBLIN, 2010) .

### 2.3 TERMORREGULAÇÃO CORPORAL

A temperatura corporal é controlada através do equilíbrio entre a produção de calor decorrente do metabolismo de vários processos celulares e da perda de calor por via cutânea. A temperatura corporal central tende a permanecer constante entre 36,5-37°C, com o intuito de manter o metabolismo corporal, enquanto a temperatura cutânea varia conforme o ambiente externo (HALL, 2017).

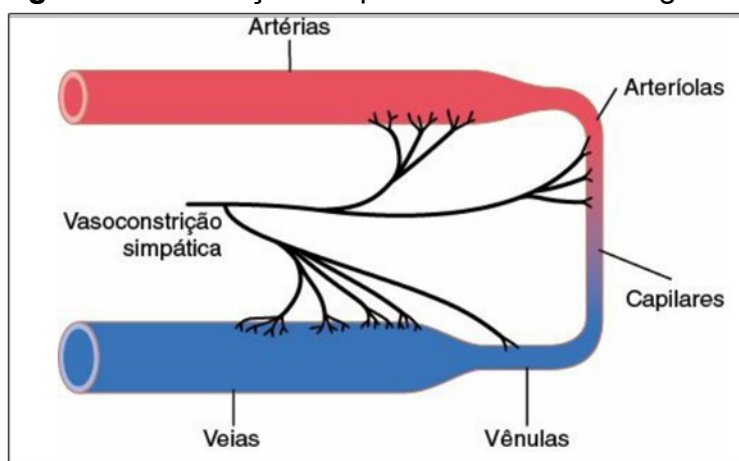
A termorregulação corporal é realizada através de mecanismos centrais e periféricos (HALL, 2017; TANSEY; JOHNSON, 2015). O controle central da temperatura é realizado pelo hipotálamo (área pré-óptica), sendo o centro termorregulador no cérebro, recebe impulsos provenientes de termorreceptores da pele, fibras termossensoriais da cavidade abdominal e de neurônios termossensíveis no cérebro e na medula espinhal (MORRISON; NAKAMURA,

2019). Com o aquecimento ou esfriamento de uma dessas regiões, ocorre a ativação dos termorreceptores e desencadeiam-se mecanismos de termorregulação (TAN; KNIGHT, 2018).

O controle periférico da temperatura é realizado pela pele, uma vez que a derme e o tecido subcutâneo são vastamente vascularizados com a presença de anastomoses arteriovenosas que ligam as arteríolas ao plexo venoso (TANSEY; JOHNSON, 2015). As variações no fluxo sanguíneo cutâneo são os principais mecanismos de transferência de calor. As regiões de pele glabra como as mãos e os pés funcionam como radiadores biológicos, devido a sua densa vascularização e pela ausência de pelos facilitando a troca de calor (ROMANOVSKY, 2014).

O sistema nervoso autônomo desempenha um importante papel no controle do fluxo sanguíneo cutâneo, nas palmas das mãos e plantas dos pés, a inervação é realizada apenas por fibras nervosas vasoconstritoras (Figura 10). Na pele glabra há presença de anastomoses arteriovenosas, arteríolas e pequenas artérias que possuem um rico suprimento de fibras vasoconstritoras simpáticas, que ao receber estímulo aumentam a resistência ao fluxo sanguíneo e diminuem a velocidade do fluxo pelos tecidos (CHARKOUDIAN, 2003; HALL, 2017; TANSEY; JOHNSON, 2015).

**Figura 10:** Inervação simpática dos vasos sanguíneos



Fonte: Hall (2017).

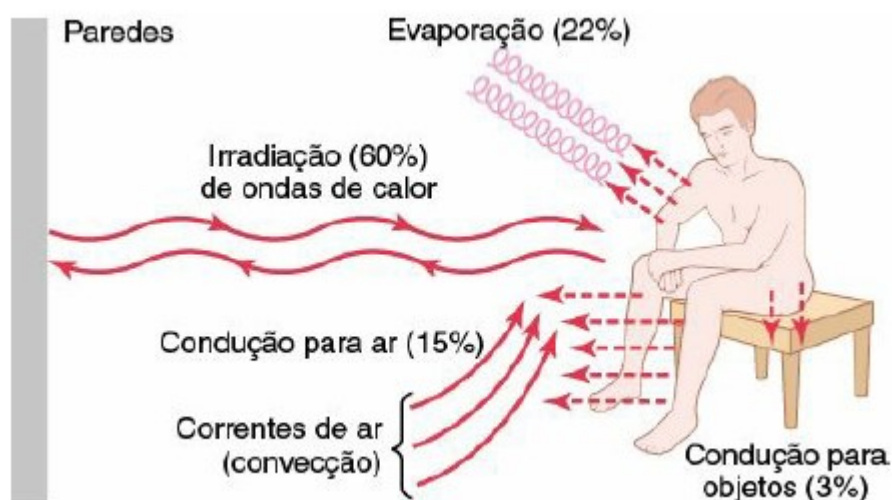
As fibras nervosas vasomotoras simpáticas originam-se da medula espinhal entre o primeiro segmento torácico e o segundo lombar, seguem para as cadeias simpáticas localizadas dos dois lados ao lado da coluna vertebral, a partir daí se

dividem em duas vias, uma que é responsável pela inervação visceral e outra inerva as áreas periféricas, como a pele (HALL, 2017). A distribuição simétrica das fibras simpáticas vasomotoras na superfície cutânea confere ao indivíduo a simetria de temperatura em áreas contralaterais (BRIOSCHI; MACEDO; MACEDO, 2003; FELDMAN; NICKOLOFF, 1984; UEMATSU, 1985).

O aumento do tônus simpático em resposta a redução na temperatura central contrai as arteríolas e reduz o fluxo sanguíneo através das anastomoses arteriovenosas, levando a vasoconstrição cutânea com redução da perda de calor na superfície da pele. A vasoconstrição ocorre em resposta ao frio, o sangue é desviado da superfície da pele para veias mais profundas. O calor é assim conservado e um alargamento do gradiente entre a temperatura central e periférica é observado. Em resposta ao frio, os nervos vasoconstritores simpáticos atuam principalmente nos receptores  $\alpha$ -noradrenérgicos para causar contração do músculo liso dos vasos sanguíneos e vasoconstrição. Quando ocorre o aumento da temperatura, há intenso aumento do fluxo cutâneo para pele, com a vasodilatação das anastomoses arteriovenosas (vasodilatação cutânea), devido a retirada da atividade nervosa simpática (HALL, 2017; ROMANOVSKY, 2014; TANSEY; JOHNSON, 2015).

Para manter o equilíbrio térmico e manutenção da temperatura central, o corpo realiza também a transferência de calor por meio dos processos de radiação, condução e / ou convecção (Figura 11).

**Figura 11:** Mecanismos de troca de calor corporal



Fonte: Hall (2017).

Durante a exposição ao calor ou exercício intenso, o fluxo sanguíneo da pele pode ser aumentado para fornecer maior capacidade de dissipação do calor. As propriedades térmicas da pele combinadas com o aumento da circulação cutânea operaram como um radiador de calor muito eficiente, pois o calor radiante emitido pela pele é de 0,98 em comparação com um corpo negro que é de 1.0 (DIAKIDES; BRONZINO; PETERSON, 2013). O resfriamento evaporativo do suor na superfície da pele aumenta ainda mais essa dissipação de calor. Em condições hipertérmicas, a pele combina a estrutura anatômica e função fisiológica para proteger e defender o organismo de estressores térmicos potencialmente letais, regulando as transferências de calor entre o núcleo, a pele e o ambiente (BRAIAN et al., 2018).

Quando exposto a um ambiente frio, a superfície da pele quase elimina o fluxo sanguíneo e se torna um excelente isolante. Sob essas condições hipotérmicas, a pele para conservar a temperatura central do nosso corpo, reduz as transferências de calor por convecção, minimizando as perdas de calor do núcleo e diminuindo a possibilidade de resfriamento excessivo do meio ambiente (DIAKIDES; BRONZINO; PETERSON, 2013).

## 2.4 TERMOGRAFIA

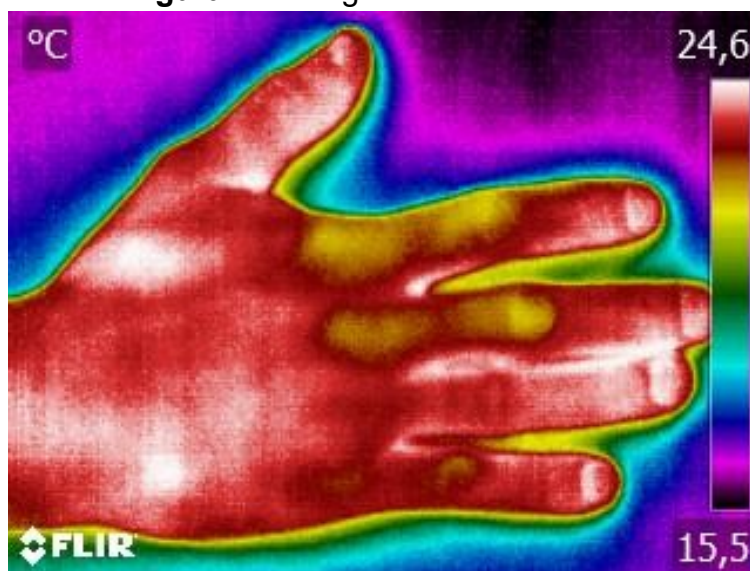
Desde a época de Hipócrates, as alterações da temperatura têm sido relacionadas a processos patológicos. O físico Galileu Galilei foi o primeiro a realizar experimentos na área da termografia, criando um termoscópio de tubo de vidro em 1592 (DIAKIDES; BRONZINO; PETERSON, 2013). Após os estudos de Galileu, a termografia se desenvolveu lentamente, somente em 1754, foram feitas as primeiras publicações sobre a temperatura corporal e suas variações na febre por Anton de Haden. Mais tarde, Claude Bernard atribuiu ao sistema nervoso a regulação de todas as funções relacionadas ao metabolismo, acreditava que os nervos eram os responsáveis pelo controle do calor. O primeiro termoscópio capaz de avaliar a temperatura superficial foi criado em 1857, sendo empregado no diagnóstico de tumores mamários (BRIOSCHI, 2008).

Na década de 1970, a termografia era indicada principalmente para diagnóstico de tumores mamários, mas devido ao avanço tecnológico da mamografia e a falta



de protocolos para captação das imagens térmicas, levaram ao declínio na sua utilização na área médica (FAUST et al., 2014), mas os detectores de infravermelho continuaram a ser amplamente utilizados no campo militar (LAHIRI et al., 2012). A partir dos anos 80 com a evolução tecnológica, houve um grande avanço na área da termografia com a criação de sistemas de alta resolução, passando a ser reconhecida pelo Food and Drug Administration (FDA) como método auxiliar de diagnóstico na prática médica (ANDRADE FILHO, 1999). No Brasil, a termografia médica começou a ser utilizada em 1977, para diagnóstico do câncer de mama. Atualmente as aplicações termográficas clínicas têm sido nas áreas de dor crônica, medicina de reabilitação, incluindo medicina esportiva, medicina ocupacional, neuropatia diabética, doenças vasculares periféricas, patologias musculoesqueléticas e neurológicas e esportes preventivos e lesões relacionadas ao trabalho (BRIOSCHI, 2015).

A TIV tem sido descrita como ferramenta eficaz na monitorização da termorregulação, como a pele humana é um radiador de corpo negro com fator de emissividade de 0,98, torna-se um emissor perfeito de radiação infravermelha em temperatura ambiente (HILDEBRANDT; RASCHNER; AMMER, 2010) (Figura 12). Através da TIV é possível captar a radiação térmica emitida pela pele através de uma câmera de infravermelho, e converter em imagem térmica. O corpo humano emite a radiação infravermelha no comprimento de onda entre 0,75 a 100  $\mu\text{m}$ , mas não é visível ao olho humano. As câmeras térmicas são capazes de captar a radiação na faixa de 6 a 15  $\mu\text{m}$ , gerando imagens em escala colorimétrica que são capazes de traduzir diferentes faixas de temperaturas da superfície cutânea (TROTTA; ULBRICHT, 2015). As câmeras térmicas portáteis atuais possuem detectores infravermelhos de alta sensibilidade, alta resolução espacial, custo razoável e tamanho reduzido, o que possibilitou a ampliação da técnica de infravermelho no diagnóstico quantitativo na área médica (CHENG; TZE-YUAN, 2014).

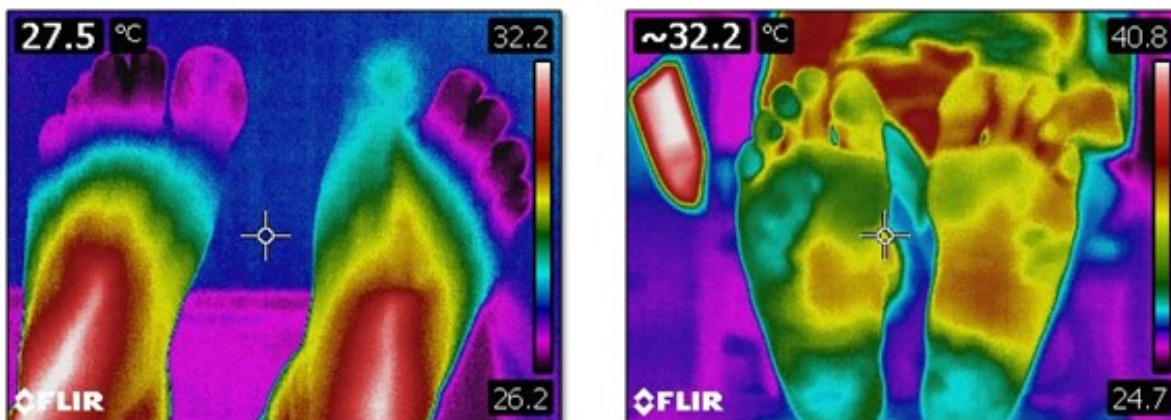
**Figura 12:** Imagem térmica de mão.

Fonte: Arquivo CREDESH/UFU.

As imagens térmicas (termogramas) podem ser obtidas através de métodos estáticos ou dinâmicos. Quando a medida temperatura no corpo é realizada em um único momento (forma espacial), em que o indivíduo está exposto a condições ambientais normais é conhecido como método estático. No método dinâmico a medida da variação térmica é realizada de forma espacial e temporal, com a obtenção de uma série de imagens (CHENG; TZE-YUAN, 2011; JIANG et al., 2005). A TIV dinâmica pode ser ativa, quando o indivíduo é submetido a um estresse térmico quente ou frio, ou passiva quando o estressor é interno, como durante atividade física (JIANG et al., 2005).

Na termografia estática, a variável de avaliação da disfunção vasomotora cutânea é o delta T ( $\Delta T$ ), que é calculado pela diferença de temperatura de uma área corporal com seu lado contralateral, com esse cálculo é possível detectar assimetria térmica de regiões que deveriam ser simétricas (UEMATSU et al., 1988). Os valores do  $\Delta T$  até de 0,3 °C têm sido considerados normais (HOOSHMAND; HASHMI; PHILLIPS, 2001; UEMATSU, 1985). A análise térmica cutânea padronizada internacionalmente deve sempre comparar os dimídios do corpo (BRIOSCHI; MACEDO; MACEDO, 2003), considerando que a distribuição da temperatura entre regiões do corpo e seu lado contralateral devem ser simétricas, portanto, a existência de assimetria térmica em uma destas regiões é considerada como anormal (RENERO, 2018) (Figura 13).

**Figura 13:** Mapeamento térmico de pés com assimetria de temperatura

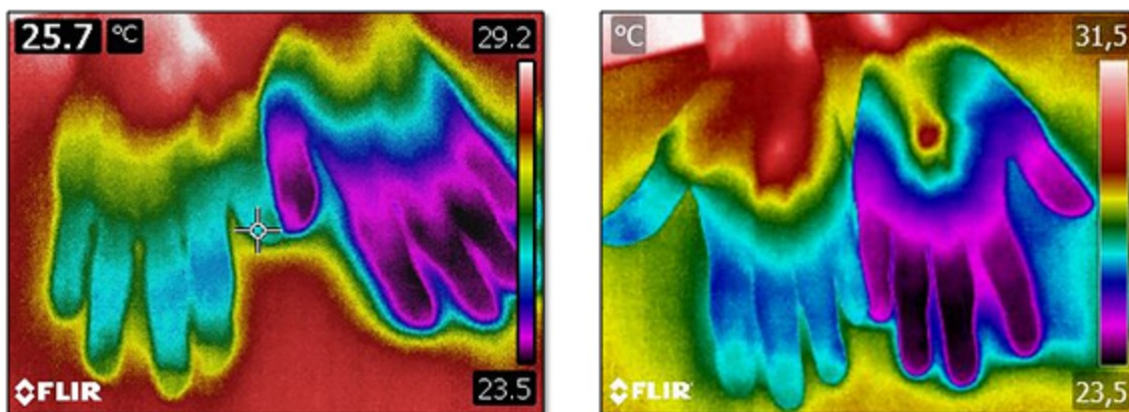


Fonte: Arquivo CREDESH/UFU.

Existem flutuações normais que ocorrem na temperatura corporal ao longo do dia (ritmo circadiano), ao longo de um mês (ciclo menstrual) e ao longo da vida (envelhecimento). Mas a presença de diferença significativa de temperatura entre regiões do corpo correspondentes de lados oposto é altamente sugestiva de comprometimento neural (UEMATSU, 1985). A presença de assimetria de temperatura nos territórios neurais, pode indicar uma lesão local do nervo cutâneo, ou pode ser devido ao comprometimento de um dermatomo de um nervo espinhal (BRIOSCHI, 2015).

Na termografia dinâmica com estresse frio, a recuperação térmica pode ser avaliada também com o objetivo de detectar áreas de assimetria (JIANG et al., 2005). Essas manobras provocativas de frio (Cold Stress Test), que consistem no resfriamento do membro acometido, tem sido utilizadas para aumentar a sensibilidade do exame na identificação do comprometimento de fibras nervosas finas (fibras C vasomotoras) (GUIMARÃES; BALBINOT; BRIOSCHI, 2017) (Figura 14).

**Figura 14:** Mapeamento térmico de mãos com assimetria de temperatura após CST



Fonte: Arquivo CREDESH/UFU.

Segundo Brioschi (2015), as áreas de inervação sensitiva cutânea são correspondentes aos territórios microvasculares, considerando que as fibras simpáticas seguem juntamente com as sensitivas em um mesmo nervo. Portanto, a alteração de temperatura presente na disfunção nervosa devido a alteração do tônus microvascular correspondente indiretamente às áreas de inervação sensitiva do nervo periférico.

Em algumas neuropatias, como síndrome complexa regional e o no acidente vascular cerebral, a análise termográfica tem sido utilizada como ferramenta de monitoramento do dano neural (CÔRTE; HERNANDEZ, 2016). No diabetes, a termografia plantar demonstrou ser um método útil no diagnóstico precoce da neuropatia, através da avaliação do índice de recuperação térmica após o teste de estresse frio e o teste de anisotermia digital dos pés (BALBINOT et al., 2012).

A TIV tem demonstrado ser uma ferramenta potencial para a detecção precoce de disfunção autonômica na neuropatia causada pela hanseníase, auxiliando na prevenção de dano neural maior e instalação de deformidades características da hanseníase (CAVALHEIRO et al., 2016). A utilização do mapeamento térmico na avaliação do comprometimento neural periférico das mãos de pacientes com hanseníase, demonstrou uma redução na temperatura cutânea quando comparado com indivíduos saudáveis (CUNHA, 2016). Também foi demonstrado através do mapeamento térmico, a presença de assimetria térmica nas mãos de doentes e contatos assintomáticos, indicando uma possível disfunção autônoma relacionado com o comprometimento neural precoce na hanseníase (SABINO, 2019).

Como todo exame, a TIV também tem suas limitações, pois ela detecta a disfunção da fibra nervosa simpática antiga ou recente, exigindo uma correlação clínica na interpretação do exame. Assim como na doença crônica, quando o comprometimento neural se torna bilateral, a ausência de assimetria pode dificultar o diagnóstico (HOOSHMAND; HASHMI; PHILLIPS, 2001). As alterações de temperatura demonstradas pelos termogramas podem estar relacionadas a processos fisiológicos, às respostas sistêmicas, a alterações vasculares, lesões ou disfunções musculares, e neurológicas, como nas neuropatias periféricas e alterações do sistema nervoso central e do sistema neurovegetativo (LIMA et al., 2015).

Por se tratar de um método não invasivo, sem riscos ao paciente decorrentes da sua aplicação (FAUST et al., 2014), a termografia demonstra ser um exame auxiliar ao ENMG na abordagem das síndromes dolorosas dos pacientes com hanseníase.

### **3.OBJETIVOS**

---

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

- Avaliar a disfunção das fibras finas de mãos e pés de pacientes de hanseníase através do mapeamento térmico (termografia) e correlacionar com a presença de dor neuropática.

#### 3.2 ESPECÍFICOS

- Descrever o padrão térmico estático de mãos e pés de pacientes com hanseníase e controles saudáveis;
- Descrever o teste de estresse de imersão no frio e o índice de recuperação térmica das mãos.
- Descrever o comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca no teste frio em pacientes com hanseníase e controles saudáveis;
- Caracterizar a dor neuropática dos pacientes com hanseníase através do questionário Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) e da escala visual analógica (EVA) e correlacionar com os achados termográficos.

## ***4. RESULTADOS***

---



#### 4.1. ARTIGO 1

### **Assessment of neuropathic pain in leprosy patients with relapse or treatment failure by infrared thermography: a cross-sectional study**

#### **Short title: Thermography in leprosy neuropathic pain**

Liliane Marques de Pinho Tiago<sup>1,2¶</sup>, Letícia Marques Pinho Tiago<sup>3¶</sup>, Diogo Fernandes dos Santos<sup>1,2¶</sup>, Douglas Eulálio Antunes<sup>1¶</sup>, Isabela Maria Bernardes Goulart<sup>1,2¶\*</sup>

<sup>1</sup> National Reference Center for Sanitary Dermatology and Leprosy, Clinical Hospital, Federal University of Uberlandia, Uberlândia, MG, Brazil.

<sup>2</sup> Graduate Program in Health Sciences, Faculty of Medicine, Federal University of Uberlandia, Uberlândia, MG, Brazil.

<sup>3</sup> Graduate Program in biomedical engineering, Faculty of Electrical Engineering, Federal University of Uberlandia, Uberlândia, MG, Brazil.

#### **\*Corresponding author:**

Email: [imbgoulart@gmail.com](mailto:imbgoulart@gmail.com) (IMBG)

## **Abstract**

### **Background**

Neuropathic pain (NP) is one of the main complications of leprosy, and its management is challenging. Infrared thermography (IRT) has been shown to be effective in the evaluation of peripheral autonomic function resulting from microcirculation flow changes in painful syndromes. This study used IRT to map the skin temperature on the hands and feet of leprosy patients with NP.

### **Methodology/principal findings**

This cross-sectional study included 20 controls and 55 leprosy patients, distributed into 29 with NP (PWP) and 26 without NP (PNP). Thermal images of the hands and feet were captured with camera FLIR® T420 IR and clinical evaluations were performed. Electroneuromyography (ENMG) was used as a complementary neurological exam. Instruments used for the NP diagnosis were visual analog pain scale (VAS), Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4), and simplified neurological assessment protocol.

The prevalence of NP was 49.1%. Pain intensity showed that 93.1% of patients with NP had moderate/severe pain. The most frequent DN4 items in individuals with NP were numbness (86.2%), tingling (86.2%), and electric shocks (82.7%). Type 1 reactional 1 episodes were significantly more frequent in the PWP group. Approximately 81.3% of patients showed a predominance of multiple mononeuropathy in ENMG, 79.6% had sensory loss, and 81.4% showed some degree of disability. The average temperature in the patients' hands and feet was slightly lower than in the controls, but without a significant difference. Compared to controls, all patients showed significant temperature asymmetry in almost all points assessed on the hands, except for two palmar points and one dorsal point. In the

feet, there was significant asymmetry in all points, indicating a greater involvement of the lower limbs.

### **Conclusion**

IRT confirmed the asymmetric pattern of leprosy neuropathy, indicating a change in the function of the autonomic nervous system, and proving to be a useful method in the approach of neuropathy.

### **Author Summary**

Pain has been shown to be a significant problem for leprosy patients and may be of nociceptive origin due to tissue inflammation, which occurs during reactional episodes mediated by the immune system, or neuropathic due to leprosy affecting the somatosensory system. It is important to differentiate neuropathic pain from chronic neuritis pain because the clinical implications and treatment are different. Multidrug therapy does not seem to prevent the occurrence of neuropathic pain, which is associated with low indices of quality of life and the general state of health. Infrared thermography is a complementary imaging test that is still growing and can be used in monitoring and determining the prognosis of patients in the health area. The thermographic examination records the abnormal thermal distribution and temperature differences in circulation alterations, which are not noticeable in the subjective evaluation of pain. We believe that the use of thermography as a complementary exam in the study of pain in leprosy neuropathy can assist in the definition of conduct protocols, which will enable the tracking and referral of patients to specific sectors in specialized health units, thereby changing the direction of the disease.

## Introduction

Leprosy is a chronic infectious disease caused by the bacillus *Mycobacterium leprae* [1], which, due to its high affinity for peripheral nerves, has been reported as one of the most common causes of treatable peripheral neuropathy in the world [2]. Peripheral nervous system involvement occurs by two main factors, including the bacillus's predilection for Schwann's cell and reactions mediated by the host immune system [3]. This neural impairment often leads to changes in sensory, motor, and autonomic function [4]. Leprosy peripheral neuropathy may occur before, during, or after treatment with multidrug therapy (MDT) [5].

Pain has been shown to be a significant problem in leprosy neuropathy, and may be of nociceptive origin due to neuritis, which occurs during reactional episodes, neuropathic due to the involvement of the somatosensory system, or mixed (nociceptive and neuropathic) [6,7]. According to studies, neuropathic pain (NP) has been shown to be one of the most common late complications of leprosy [8,9], which may clinically manifest continuously or intermittently and occurs in a single or in several locations [10]. The prevalence of NP in leprosy has been described as 45% in China, 21% in India, 11% in Ethiopia, and 56% in Brazil; this variation in prevalence is due to the use of different study models, clinical forms of the selected patients, and screening tools [6,10-12]. As pain is a subjective symptom, difficult to measure, and involves physical and psychic aspects, making the diagnosis is sometimes a challenge [7]. It is important that NP is well diagnosed and adequately treated, since it is associated with low indices of quality of life and general health status [8,5].

In the absence of biomarkers or other gold standard examination, the diagnosis is initially clinical [13]. Validated clinical instruments for pain screening, such as Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), Douleur neuropathique en 4 questions (DN4), and painDETECT are often used [14].

There are some quantitative assessment methods available that can assist in the approach of NP, such as infrared thermography (IRT), which allows the mapping of the skin surface temperature, capturing changes in the microcirculation blood flow [15]. According to the previous study, there is a good correlation between skin temperature and cutaneous nervous activity, showing that skin temperature is a good predictor of sympathetic activity [16]. The sympathetic nervous system is the main regulator of cutaneous thermal emission [17]. Therefore, IRT allows to evaluate the abnormal thermal distribution and temperature differences caused by changes in the cutaneous peripheral circulation in various pathologies [18]. IRT has been used for the early and differential diagnosis of several pathological syndromes, as well as in painful syndromes, such as Complex Regional Pain Syndrome, Myofascial, Post Traumatic, Fibromyalgia, and neuropathic pain, and in inflammatory diseases of the skeletal muscle system [18,19].

The present study used IRT to assess the function of the peripheral autonomic nervous system by mapping the skin temperature of the hands and feet of leprosy patients with and without NP who were undergoing treatment for relapses or treatment failure. It aimed to identify the presence of autonomic dysfunction in leprosy neuropathy and to clinically characterize NP, focusing on better pain management by health professionals and the implementation of new tools to assist in its approach.

## **Methods**

### **Ethics statement**

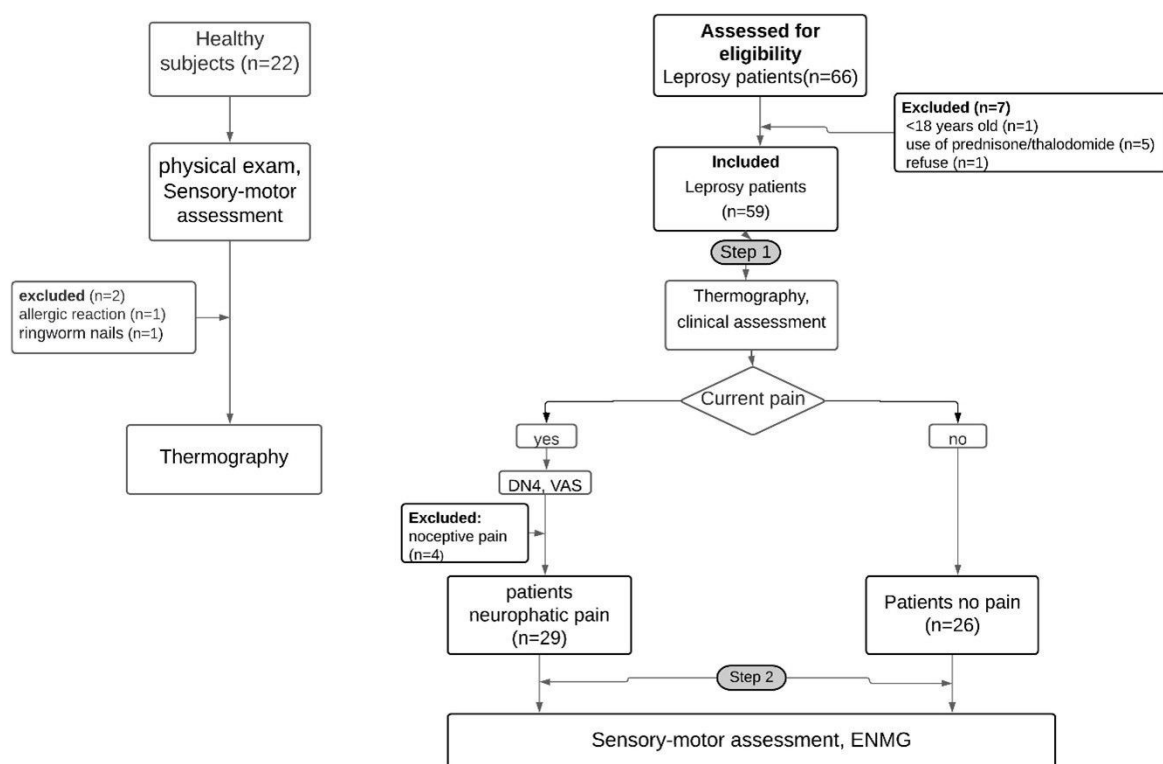
The Committee of Ethics in Research from the Federal University of Uberlandia (UFU)/MG approved this study (CAAE: 60427816.4.0000.5152). The researchers explained the aim of the study to the participants, and those who agreed to participate in the study signed the free and informed consent form.

### **Study design and subjects**

This cross-sectional study was conducted from January 2018 to December 2019 at the National Reference Center for Sanitary Dermatology and Leprosy (CREDESH), Clinical Hospital, Federal University of Uberlandia, located in Uberlandia/MG, Brazil. Patients (> 18 years old) diagnosed with leprosy relapse or failure of previous treatment were eligible for this study. Clinical criteria were used for the diagnosis of leprosy relapse or treatment failure as follows: 1) Presence of active skin lesions; 2) New areas with change in sensitivity; 3) Neurological alterations, persistent neuritis, or reactional outbreak unresponsive to clinical treatment. Laboratory criteria used included: 1) Presence and characteristics of bacillus according to the bacilloscopic index in dermal scraping and skin biopsy; 2) Presence and quantification of bacillary DNA by qPCR (threshold cycle result) in dermal scraping and skin biopsy; 3) Maintenance or increase of the ELISA IgM anti-PGL-I index. Regarding the time to relapse, it was considered as greater than or equal to five years from the time of discharge from the last treatment. Regarding treatment failure, patients who had no clinical and laboratory improvement were defined as stated above, at the time of discharge from MDT for 24 months or alternative ROM regimen (rifampicin 600 mg + ofloxacin 400 mg + minocycline 100 mg) in monthly supervised doses for 24 months

[20]. This study excluded patients who had reactional states at the time of evaluation, plantar ulcers, vasculopathies, and/or peripheral neuropathies of other etiologies (diabetes mellitus, HIV, alcoholism, etc.). A total of 55 leprosy patients were selected and distributed into two groups: Patients with NP (PWP) and patients without pain (PNP). Patients with nociceptive pain were excluded from this study. The selection of the sample and the study design are illustrated in Fig 1.

To compare epidemiologic data and thermal measurements, 22 healthy individuals who had no contact with leprosy patients were invited to participate in this study as a control group. Their health status was confirmed by physical exam, and those with a normal sensory and motor assessment were included, while individuals with suspected systemic or localized diseases were excluded. The final sample consisted of 20 healthy individuals (Fig. 1).



**Fig 1. Flowchart of data collection and subject selection.**

## Thermal assessment

The thermal images (TI) of the hands and feet of healthy individuals and leprosy patients were captured using a thermal camera. To perform the IRT, the patients were instructed to prepare according to the protocol of the American Academy of Thermology [21], which consists of not performing physiotherapy, acupuncture, physical activity, or an electrodiagnostic test in the 24-hour period prior to the exam; not consuming caffeine products or nicotine in the 4-hour period prior to imaging, and not using cosmetics (skin lotions, sun screens, deodorants, etc.) on the hands or feet on the day of the exam.

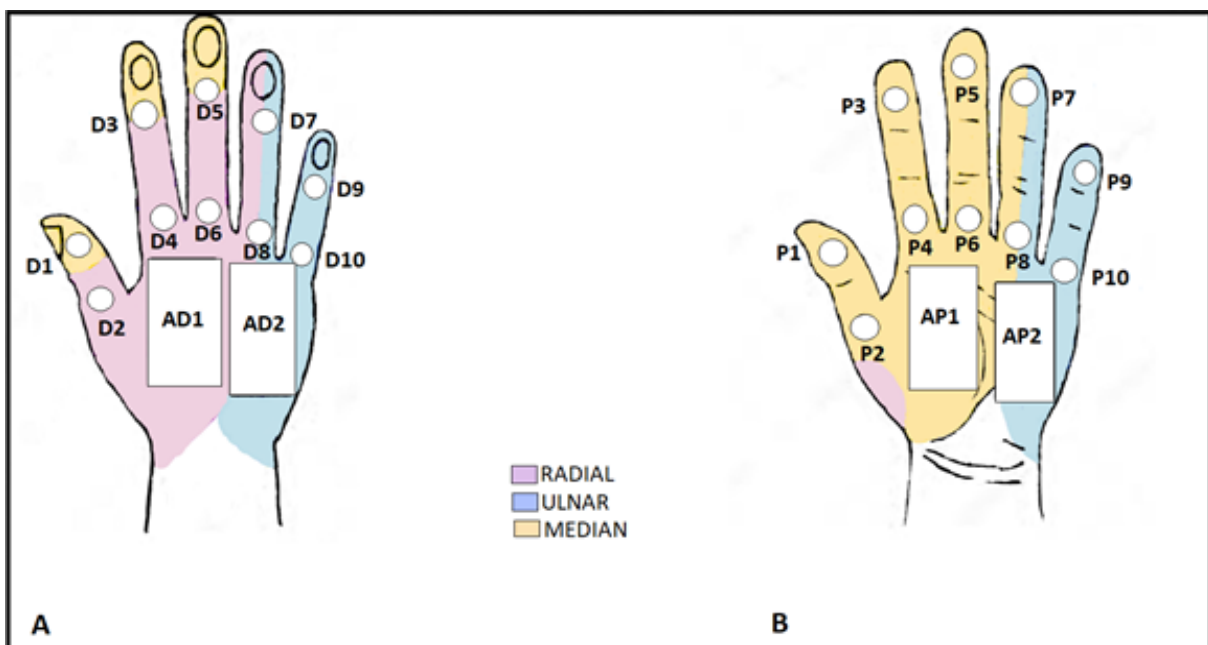
On the day of the examination, the individuals were placed in an air-conditioned room without air currents or a heat source. The lighting of the room was made with fluorescent lamps to prevent the heating of the room. The temperature and humidity were monitored using the digital thermo-hygrometer Incoterm model: 7666.02.0.00. The room temperature was kept at  $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  and relative humidity at  $55.5\% \pm 3.5\%$ , and the participants remained seated and barefoot, resting in this environment for 15 minutes for acclimatization. A qualified physician captured the images using an infrared camera brand FLIR T420, with high spatial resolution of 320 x 240 pixels, calibrated with thermal sensitivity from  $0.045^{\circ}\text{C}$  to  $30^{\circ}\text{C}$ , frequency of 60 Hz, and having the ability to adjust the emissivity to 0.98. The camera was positioned on a tripod at a distance of 67–70 cm from the participant, and TI was captured from the hands (palm and dorsum) and feet (dorsum and sole) bilaterally. The TI obtained were saved in Joint Photographic Experts Group (JPEG) format and analyzed using the FLIR Tools program® version 2.1 (FLIR Systems © Inc.).

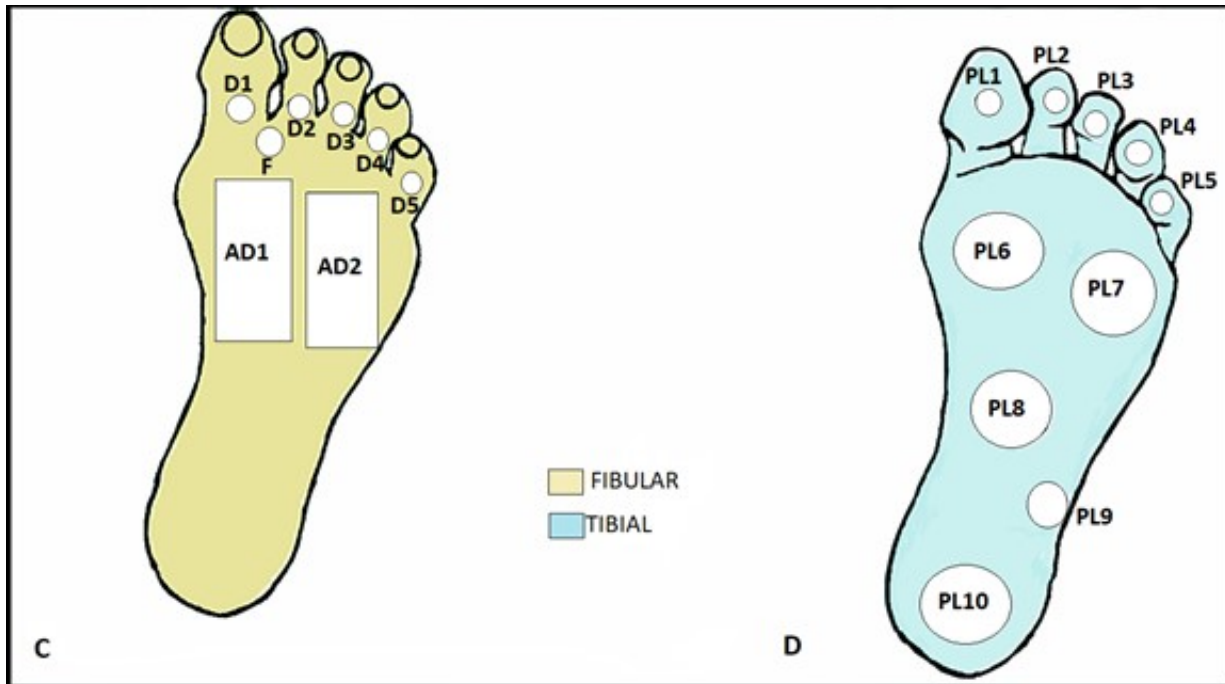
Regions of interest (ROIs) were defined for quantitative temperature evaluation, 24 in the hands, back, and palm, and 17 in the feet, plant, and back (Fig 2). The ROIs



coincided with the areas of innervation of the peripheral nerves frequently affected in leprosy, which are the ulnar, median, radial, common fibular, and tibial nerves. To assess the temperature in the peripheral innervation territories of the skin, ROIs were analyzed separately and grouped by neural area. Regarding the measurements in the neural area (grouped ROIs), the mean of the points referring to the dermatome of each peripheral nerve was calculated.

The ROIs defined in each neural area were: 1) Median nerve: P1, P2, P3, P4, P5, P6, AP1, D1, D3, and D5; 2) Ulnar nerve: P9, P10, AP2, D9, D10, and AD2; 3) Radial nerve: D2, D4, D6, and AD1; 4) Tibial nerve: PL1, PL2, PL3, PL4, PL5, PL6, PL7, PPL8, PL9, and PL10; 5) Fibular nerve: D1, D2, D3, D4, D5, F, AD1, and AD2 (Fig 2). Points P7, P8, D7, and D8 were not included in the neural areas due to the mixed innervation.





**Fig 2: Regions of interest of hands and feet.**

(A) Dorsum of the hand; (B) Palm of the hand; (C) Dorsum of foot; (D) Plantar of foot.

For statistical comparison, the average temperatures of the ROIs (isolated and grouped) and the temperature difference ( $\Delta T = T_{\text{right}} - T_{\text{left}}$ ) between the contralateral hands and feet were calculated. The  $\Delta T$  was used to assess asymmetry and detect possible dysfunctions.

## Clinical evaluation

The patients underwent clinical evaluation during which sociodemographic (age, gender) and clinical data were collected: World Health Organization (WHO) and the Ridley-Jopling classification [22], previous MDT treatment, presence of pain, time of onset of pain, and previous leprosy reactions. In the control group, only sociodemographic data were collected.

Participants in the PWP group were asked to locate the anatomical region of their pain, and the degree of pain intensity was assessed using the visual analog pain scale (VAS), where 0 = no pain and 10 = maximum pain [23]. The intensity of pain was interpreted and classified as: 0: no pain, 1–3: mild pain, 4–7: moderate, 8–10: severe. The presence of NP was evaluated using the *Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN4) [24], a universal instrument that has been validated in Portuguese [25], composed of seven items related to symptoms and three related to the clinical examination, totaling ten points. Each positive response was given a point. When the total score was greater than or equal to 4, the pain was classified as NP, and below this value, it was classified as nociceptive.

### **Sensory-motor assessment**

The leprosy patients were submitted to the assessment of the peripheral sensory-motor function by the physiotherapy team at the CREDESH. In the motor assessment, functional tests were performed in the muscle groups of abductor pollicis brevis and lumbricals (first and second) for the median nerve; first dorsal interosseous, abductor digiti minimi, and lumbricals (third and fourth). For the ulnar nerve; common extensor of the fingers and radial carpal for the radial nerve; and the muscles tibial anterior, extensor digitorum longus, and extensor hallucis longus innervated by the deep fibular nerve. The Medical Research Council Scale was used with a graduation of 0–5, considered as grade 0 = paralysis and 5 = normal strength, and any change in function  $\leq 4$  in one or more muscle groups was considered abnormal [26].

The sensory evaluation was performed using the six Semmes-Weinstein filaments, which exert forces of 0.05 g, 0.2 g, 2g, 4g, 10g, and 300 g when applied to the skin,

and the tested points coincided with the ROIs evaluated. Sensory loss was considered as the absence of positive response to filaments of 0.05 g in the hands and 0.2g in the feet [27].

## **Electroneuromyography**

Electroneuromyography was performed on the participants in the PWP and PNP groups to assess neuropathy, by the neurophysiologist of CREDESH. The device used in the examination was the MEB 4200K (NIHON-KODHEN) and the techniques and configurations of the examination were standardized in the previous study [28]. The sensory nerves evaluated were the median, ulnar, dorsal cutaneous of the hand, radial, sural, superficial fibular, and medial plantar bilaterally, and the motor nerves were the median, ulnar, deep fibular, and tibial bilaterally. The electroneuromyography was classified according to the neurophysiological pattern in mononeuropathy: presence of only one altered nerve or asymmetric multiple mononeuropathy and presence of two or more altered nerves [28].

## **Statistical analysis**

The *D'Agustino-Pearson test* was used to evaluate the normality of the values referring to the temperatures of each cutaneous region and the values of  $\Delta T$ . The nonparametric distribution variables were normalized by the Log 10 transformation when necessary. The Binomial test evaluated the association between clinical/sociodemographic variables of patient groups with or without pain.

*The student's t-test*, for paired samples, was used in the comparison between the average temperatures of the upper limbs right and left. *Mann-Whitney test* was used in the comparisons between the sum of the average of the stations for each  $\Delta T$

referring to the differences in temperatures by cutaneous region obtained for different groups.

The statistical program used was the Statistical Package for Social Sciences version 22 (IBM, Armonk, NY, USA), with a significance level of 5% for all analyses.

## Results

Fifty-five leprosy patients were evaluated, with 29 patients in the PWP group and 26 patients in the PNP group. There was no statistical difference between the PWP group ( $46.75 \pm 11.4$  years; 58.6% (17/29) male), PNP group ( $48 \pm 13.44$  years: 61.5% (16/26) male), and healthy subjects ( $43.05 \pm 14.74$  years; 40 % (8/20) male) in relation to age and gender ( $p > 0.05$ ). The control group presented normal sensory-motor function, being the inclusion criteria for this group. The clinical data of the PWP and PNP groups are shown in Table 1. There was also no significant difference between the leprosy patient groups in relation to the number of relapses or treatment failure of the disease, operational classification, date of onset, and type of current treatment.

The previous reactional episodes type 1 were statistically significant in the PWP group ( $p = 0.020$ ). The ENMG showed a predominance of multiple mononeuropathy in the patient groups, with a significant difference in the PWP and PNP groups ( $p < 0.045$ ). Most individuals presented sensory loss and some degree of disability, but there was no significant difference between the PWP and PNP groups. There was a greater loss of motor function in the PWP group ( $p = 0.001$ ) (Table 1).

**Table 1. Clinical characteristics of the patients with and without neuropathic pain.**

<b>Variables</b>	<b>PWP</b> <b>n = 29</b>	<b>PNP</b> <b>n = 26</b>	<b>p-value</b>
<b>Relapse</b>	23 (79.3%)	20 (76.9%)	
<b>Treatment Failure</b>	6 (20.7%)	6 (23.1%)	0.8305
<b>Operational classification</b>			
MB	23 (79.3%)	22 (84.6%)	
PB	6 (20.7%)	4 (15.4%)	0.6106
<b>Clinical Form</b>			
Tuberculoid	1 (3.5%)	0	
Borderline-tuberculoid	9 (31%)	10 (38.5%)	0.5631
Borderline-borderline	6 (20.7%)	1 (3.8%)	0.0613
Borderline-lepromatous	4 (13.8%)	0	
Lepromatous	9 (31%)	15 (57.7%)*	0.0466
<b>Current treatment</b>			
ROM	29 (100%)	25 (96.2%)	
Other	0	1 (3.8%)	0.2865
<b>Relapse time</b>			
at 6 months	20 (69%)	19 (73.1%)	
< 6 months	9 (31%)	7 (26.9%)	0.7375
<b>Leprosy reactions</b>			
Type 1	18 (57.6%)*	8 (30.8%)	0.0203
Type 2	11 (42.4%)	14 (53.8%)	0.2366
No	0	4 (15.4%)	
<b>Electroneuromyography</b>			
normal	0	6 (23.1%)	
mononeuropathy	2 (6.9 %)	1 (3.8%)	0.6189
multiple mononeuropathy	27(93.1%)*	19 (73.1%)	0.0450
<b>sensory function</b>			
normal	3 (10.4%)	8 (30.8%)	
abnormal	26 (89.6%)	18 (69.2%)	0.0587
<b>motor function</b>			
normal	9 (31%)	19 (73.1%)	
abnormal	20 (69%)*	7 (26.9%)	0.0018
<b>Who disability grade</b>			

0	6 (20.7%)	11 (42.3%)	
1	12 (41.4%)	11 (42.3%)	0.0833
2	11 (37.9%)	4 (15.4%)	0.9444

PWP: patients with pain, PNP: patients no pain, MB: multibacillary, PB: paucibacillary.

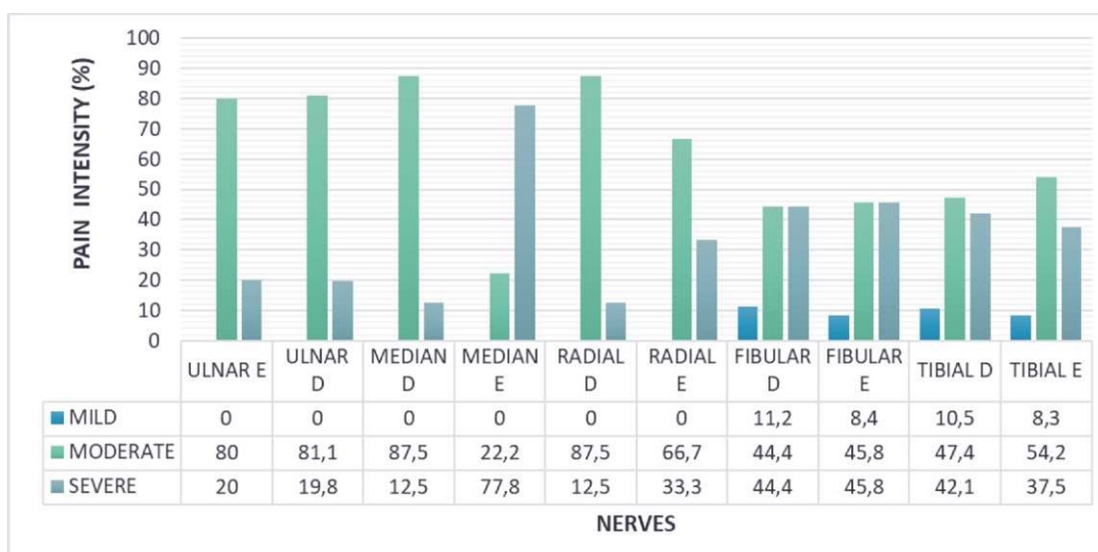
n is a total number of cases; % is a percentage of cases.

WHO: World Health Organization, ROM: rifampin, ofloxacin, minocycline.

\**p* was considered significant when  $p < 0.05$ .

In the PWP group, 93.1% (27/29) of patients had NP and 6.9% (2/29) mixed pain. The prevalence of NP was 52.7% (29/55), considering individuals who had mixed pain. The most frequent DN4 items in individuals with NP were numbness and tingling 86.2% each (25/29), electric shocks 82.7% (24/29), hypoesthesia to touch 75.8% (22/29), pins and needles 72.4% (21/29), and burning 68.9% (20/29), and the least frequent were brushing/painful cold with 37.9% each (11/29), hypoesthesia to prick 34.5% (10/29), and Itching 27.6% (8/29). All patients with NP had chronic pain, and as for the periodicity of pain, 62.1% (18/29) of the individuals reported that the pain was intermittent and 37.9% (11/29) reported that the pain was continuous.

The patients reported NP in the innervation territory of the following nerves: 89.6% (26/29) left tibial, 75.9% (22/29) left fibular, 58.6% (17/29) right tibial, 62.1% (18/29) right fibular, 55.2% (16/29) left ulnar, 41.4% (12/29) right ulnar, 34.5% (10/29) left radial and median, and 31.03% (9/29) right radial and median. Only 13.8% (4/29) of the patients with NP reported pain in only one nerve, and 86.2% (25/29) had two or more nerve involvement. Pain intensity assessed by VAS showed that 93.1% (27/29) of patients with NP had moderate/severe pain. The intensity of peripheral nerve topography is represented in Fig 3.



**Fig 3: Percentage of pain intensity (VAS) in nerves of patients with neuropathic pain.**

Comparisons of the mean temperature of each individual with that of the contralateral side was performed, and the  $\Delta T$  measurements were compared between the group of patients (PWP and PNP) and healthy controls. The average temperatures of the ROIs and the neural areas ranged from 31.69°C to 33.74°C in the hands and 29.5°C to 32.06°C in the feet, in the group of patients (PWP and PNP). There was a significant mean temperature difference in P4, P5 and P10 in the hands and PL7, PL8, D2, and D3 in the feet of the group of leprosy patients. In the healthy controls, the average temperature was between 32.34°C to 33.71°C in the hands and 30.38°C to 32.15°C in the feet, but only ROI P5 had a significant difference in this group (S1 Table). In all groups, the average temperature in the lower limbs was lower than that of the upper limbs (Table 2). To assess symmetry, the  $\Delta T$  was also calculated and compared among the groups of patients and healthy controls. There was a significant difference between the  $\Delta T$  of almost all the evaluated points ( $p < 0.05$ ) in hands, including in the neural areas, except for the palm points (AP1 and AP2) and one point on the back of the hands (AD1) (Table 2). In the feet, there was a significant difference in all the ROIs and neural areas analyzed, indicating a greater involvement



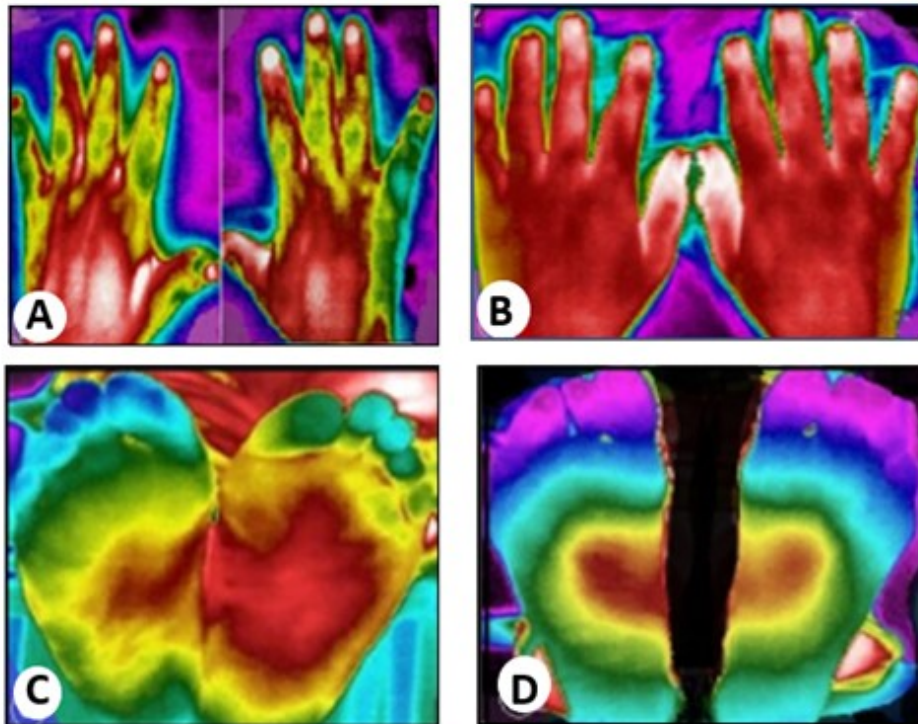
in the lower limbs. In the hands of all patients, the median  $\Delta T$  ranged from 0.2°C to 0.7°C, and in the feet, the median ranged from 0.4°C to 0.7°C. In the hands of the control group, the median  $\Delta T$  ranged from 0.15°C to 0.3°C, and in the feet, it ranged from 0.15°C to 0.25°C. IRT detected the asymmetry of the patients' hands and feet when compared with subjects in the control group (Fig. 4).

**Table 2: Comparison of  $\Delta T$  in ROIs and neural areas of the hands between the group of patients and healthy controls.**

ROI	LEPROSY PATIENTS (n=55)	HEALTHY CONTROLS (n=20)	<i>p value</i>
	$\Delta T$ median (Q1-Q3)	$\Delta T$ median (Q1-Q3)	
<b>HANDS</b>			
P1	0.6 (0.3-0.9)	0.2 (0.1-0.2)	<0.001
P2	0.5 (0.2-0.7)	0.2 (0.1-0.3)	0.006
P3	0.4 (0.2-0.9)	0.2 (0.1-0.4)	<0.001
P4	0.4 (0.2-0.7)	0.2 (0.1-0.3)	0.008
P5	0.5 (0.3-0.9)	0.15 (0.1-0.2)	<0.001
P6	0.4 (0.2-0.7)	0.2 (0.1-0.3)	0.007
P7	0.5 (0.2-0.9)	0.25 (0.1-0.4)	0.002
P8	0.5 (0.2-0.9)	0.2 (0.2-0.3)	0.002
P9	0.6 (0.2-1.1)	0.2 (0.12-0.3)	<0.001
P10	0.3 (0.2-1.0)	0.2 (0.1-0.3)	0.004
AP1	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.12-0.3)	0.525
AP2	0.3 (0.1-0.7)	0.25 (0.2-0.3)	0.154
D1	0.4 (0.2-1.0)	0.3 (0.2-0.37)	0.025
D2	0.4 (0.1-0.9)	0.2 (0.2-0.3)	0.013
D3	0.4 (0.1-1.0)	0.2 (0.1-0.3)	0.007
D4	0.4 (0.2-0.8)	0.25 (0.2-0.3)	0.009
D5	0.4 (0.2-0.8)	0.2 (0.1-0.3)	0.001
D6	0.3 (0.1-0.6)	0.2 (0.1-0.3)	0.022
D7	0.4 (0.2-1.0)	0.3 (0.2-0.37)	0.013
D8	0.4 (0.2-0.8)	0.2 (0.1-0.3)	0.001
D9	0.5 (0.3-1.1)	0.2 (0.2-0.3)	<0.001
D10	0.6 (0.3-0.9)	0.25 (0.1-0.3)	<0.001
AD1	0.3 (0.1-0.5)	0.2 (0.1-0.3)	0.138
AD2	0.3 (0.1-0.6)	0.2 (0.1-0.3)	0.005
RADIAL	0.7 (0.2-0.8)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
ULNAR	0.5 (0.2-0.9)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
MEDIAN	0.4 (0.1-0.7)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
<b>FEET</b>			
PL1	0.5 (0.3-1.3)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
PL2	0.7 (0.4-1.3)	0.2 (0.02-0.3)	<0.001
PL3	0.8 (0.3-1.3)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
PL4	0.6 (0.3-1.0)	0.25 (0.1-0.4)	0.001
PL5	0.7 (0.4-1.3)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
PL6	0.5 (0.2-0.8)	0.2 (0.2-0.3)	0.003

PL7	0.5 (0.3-0.8)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
PL8	0.4 (0.2-0.8)	0.2 (0.1-0.3)	0.001
PL9	0.5 (0.2-0.8)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
PL10	0.4 (0.2-0.7)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
PF	0.4 (0.2-0.8)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
D1	0.5 (0.2-1.3)	0.15 (0.1-0.3)	<0.001
D2	0.4 (0.2-1.0)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
D3	0.5 (0.2-0.8)	0.2 (0.2-0.3)	<0.001
D4	0.4 (0.2-0.9)	0.2 (0.1-0.3)	0.005
D5	0.7 (0.3-1.3)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
AD1	0.4 (0.1-0.9)	0.15 (0.1-0.3)	0.009
AD2	0.4 (0.1-0.7)	0.15 (0.1-0.3)	0.005
FIBULAR	0.6 (0.3-1.1)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001
TIBIAL	0.5 (0.2-1.0)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001

ROI: Region of interest, \*p-value comparison between  $\Delta T$ s of patients and controls, Mann-Whitney test. \* p was considered significant when  $p < 0.05$ .



**Fig. 4: Infrared thermal imaging**

(A) Thermal image of the dorsal region of the hands of patient with leprosy; (B) Thermal image of dorsal region of the hands of a healthy individual; (C) Thermal image of feet of a patient with leprosy; (D) Thermal image of the plantar region of feet of a healthy individual.

When the groups of patients were compared to each other, the average temperature in the hands of the PWP group ranged from 31.38°C to 33.63°C and in the PNP group from 31.71°C to 33.6°C. In the feet, it varied from 29.62°C to 32.01°C in the

PWP group and 29.35°C to 32.11°C in the PNP group. In the PWP group, there was a significant difference in the mean temperature on the right side with the left in two ROIs (P2 and AD2) in the hands and two ROIs (PL2 and PL7) in the feet ( $p < 0.05$ ). In the PNP group, there was no significant difference between the average temperatures ( $p > 0.05$ ) (S2 Table). There was also no significant difference of  $\Delta T$  in the ROIs and neural areas of the patients' hands and feet. (Table 3). In the hands of the PWP group, the median of  $\Delta T$  varied from 0.3°C to 0.7°C in the hands and 0.3 to 0.8°C in the feet. In the PNP group, there was a median variation from 0.2°C to 0.6°C in hands and 0.3°C to 0.75°C in the feet. Although the asymmetry is slightly higher in the PWP group, the values were not significant (Table 3).

**Table 3: comparison of  $\Delta T$  in the ROIs and neural areas of hands and feet in the PWP and PNP groups.**

ROI	PWP (n=29)	PNP (n=26)	<i>p value</i>
	$\Delta T$ median (Q1-Q3)	$\Delta T$ median (Q1-Q3)	
<b>HANDS</b>			
P1	0.7 (0.35-1.15)	0.5 (0.3-1.15)	0.191
P2	0.5 (0.2-0.8)	0.4 (0.2-0.7)	0.551
P3	0.6 (0.35-1.3)	0.3 (0.2-0.7)	0.677
P4	0.5 (0.2-1.0)	0.3 (0.2-0.5)	0.295
P5	0.6 (0.25-1.0)	0.5 (0.3--0.75)	0.878
P6	0.6 (0.3-1.2)	0.2 (0.2-0.8)	0.060
P7	0.6 (0.2-1.05)	0.45 (0.2-1.15)	0.754
P8	0.5 (0.25-0.85)	0.5 (0.2-1.07)	0.388
P9	0.6 (0.4-1.15)	0.5 (0.2-1.15)	0.869
P10	0.4 (0.3-1.05)	0.35 (0.2-1.1)	0.883
AP1	0.3 (0.15-0.8)	0.2 (0.1-0.75)	0.116
AP2	0.3 (0.2-0.65)	0.3 (0.1-0.75)	0.638
D1	0.6 (0.25-1.2)	0.35 (0.1-0.85)	0.162
D2	0.5 (0.3-1.3)	0.25 (0.1-0.5)	0.061
D3	0.4 (0.15-1.2)	0.4 (0.1-0.9)	0.708
D4	0.3 (0.15-0.7)	0.45 (0.4-0.9)	0.876
D5	0.6 (0.2-0.9)	0.45 (0.2-0.7)	0.398
D6	0.3 (0.1-0.6)	0.4 (0.1-0.6)	0.303
D7	0.5 (0.2-1.05)	0.4 (0.2-0.9)	0.334
D8	0.4 (0.2-1.0)	0.35 (0.2-0.7)	0.324
D9	0.5 (0.25-1.2)	0.55 (0.3-1.1)	0.871
D10	0.6 (0.25-1.0)	0.6 (0.5-0.9)	0.876

AD1	0.2 (0.1-0.5)	0.3 (0.2-0.6)	0.644
AD2	0.6 (0.25-1.0)	0.3 (0.2-0.7)	1
RADIAL	0.4 (0.2-0.65)	0.35 (0.2-0.6)	0.760
ULNAR	0.2 (0.3- 0.7)	0.45 (0.2-0.8)	0.684
MEDIAN	0.5 (0.2-1.0)	0.4 (0.3- 1.0)	0.618
<b>FEET</b>			
PL1	0.5 (0.25-1.4)	0.6 (0.4-1.15)	0.848
PL2	0.8 (0.4-1.4)	0.4 (0.3-1.1)	0.064
PL3	0.8 (0.4-1.2)	0.7 (0.30-1.4)	0.896
PL4	0.7 (0.3-1.1)	0.55 (0.20-1.0)	0.486
PL5	0.7 (0.45-1.25)	0.6 (0.3--1.3)	0.640
PL6	0.6 (0.2-0.95)	0.45 (0.2-0.7)	0.613
PL7	0.6 (0.3-0.85)	0.4 (0.3-0.9)	0.908
PL8	0.5 (0.25-0.8)	0.4 (0.2-0.8)	0.753
PL9	0.4 (0.25-1.05)	0.5 (0.2-0.7)	0.976
PL10	0.5 (0.2-0.75)	0.3 (0.2-0.6)	0.369
PF	0.6 (0.35-1.15)	0.4 (0.2-0.7)	0.165
D1	0.7 (0.2-1.55)	0.4 (0.2-0.9)	0.207
D2	0.4 (0.2-1.05)	0.4 (0.3-1.0)	0.495
D3	0.5 (0.2-1.1)	0.45 (0.3-0.8)	0.878
D4	0.3 (0.1-0.9)	0.5 (0.3-1.1)	0.098
D5	0.7 (0.3-1.35)	0.75 (0.3-1.3)	0.713
AD1	0.6 (0.1-1.1)	0.4 (0.1-0.6)	0.477
AD2	0.5 (0.2-0.6)	0.45 (0.1-0.8)	0.485
FIBULAR	0.5 (0.15-1.0)	0.4 (0.3- 0.7)	0.903
TIBIAL	0.6 (0.3-1.0)	0.45 (0.2-0.8)	0.516

ROI: Region of interest, PWP: patients with pain, PNP: patients no pain.

$\Delta T$ : right/left temperature difference; \* p was considered significant when  $p < 0.05$  (Mann-Whitney test).

## Discussion

NP in leprosy has been underdiagnosed and poorly treated. Therefore, new tools are needed to help in the correct approach to the diagnosis of pain, because the presence of pain greatly impacts the quality of life of patients [8]. Patients with leprosy relapse and treatment failure have a greater chance of neural complications such as NP, because they are a group of patients chronically affected by the disease [29]. The population of this study was composed mostly of individuals in the economically active age group, with a mean age of 46.3 ( $\pm 11.64$ ) years in the PWP group and 48 ( $\pm 13.44$ ) years in the PNP group, showing the high social impact of leprosy [30,31]. There was a predominance of males among the patients. According to a systematic review study, men are at a higher risk of acquiring leprosy, while

women are probably more concerned about their health and are diagnosed early, and/or there are different levels of leprosy exposure risk factors in men and women [32]. According to the WHO operational classification, 81.8% (45/55) were multibacillary patients, and the clinical forms with the highest incidence were lepromatous and borderline-tuberculoid, as the region is highly endemic, and this result corroborates the epidemiological results [33].

In the present study, 92.7% (51/55) of patients had previous reactional episodes, and the PWP group had a higher number of type 1 reactions than the PNP group ( $p = 0.020$ ). Multibacillary patients have a higher chance of developing leprosy reactions regardless of the type [34]. Type 1 reaction is the main cause of neural involvement in leprosy [35] and is accompanied by neuritis associated with sensory and motor changes. Leprosy reactions are significant risk factors for the triggering of NP [36]. It has been described that sensory and autonomic fibers (small-fiber neuropathy) are the first to be affected in leprosy [37], therefore, when motor changes occur, it is a sign that the disease is in an advanced phase with involvement of several nerve trunks [2], leading to the classic pattern in the electroneurophysiological examination of multiple sensori-motor asymmetric mononeuritis [38]. In this study, most patients were already in an advanced stage of the disease, especially those in the PWP group, with significant motor loss ( $p = 0.001$ ) and a predominance of multiple asymmetric mononeuritis ( $p = 0.045$ ). The highest degree of disability was related to pain and the general poor perception of health [5]; although no significant difference was shown between the groups, the prevalence of disability grade II was high (33.3%) in the PWP group. These findings confirm that NP is a late complication of leprosy [39].

In this study, the prevalence of NP was 57.7% (29/55). The high prevalence of NP in patients with relapse and treatment failure could be caused by chronic inflammation around the nerve, the existence of persistent *M leprae* antigens [37], or resistant drugs [29]. In the Reference Center, all cases of relapse and therapeutic failure were investigated for drug resistance, and no drug resistance was found. The early diagnosis of neuropathy in leprosy relapse has been defiant due to the long incubation period of the bacillus and the presence of sequelae that hinder the differential diagnosis [29].

Regarding pain localization, this study showed a higher incidence in the tibial and fibular nerves, a fact that differed from other studies that reported a higher incidence in the ulnar nerves [5,40]. Tibial nerve neuropathy may be underdiagnosed, as tibial neuritis may develop silently [41]. Chronic pain is defined as persistent or recurrent for more than or equal to 3 months [42], and it is known that the neuropathic component in chronic pain impacts more on the quality of life [10] than pain without the neuropathic component [43]. All individuals with NP presented chronic pain intermittently or continuously and 93% reported moderate to severe pain. These findings show the chronic suffering to which patients are submitted and the lack of diagnosis of NP [42]. Given that the sampling of this study was randomly obtained, it was not possible to compare individuals with neuropathic and nociceptive pain, which is a limitation of the study.

The IRT has been used as an auxiliary tool in the triage and monitoring of neuropathic painful syndromes, but its use should be judicious because it reflects the emission of heat determined by physiological and pathological neural processes or not [44]. The skin temperature difference in symmetrical areas of the body may indicate a pathologic process [45]. In neural lesions, hypothermic or hyperthermic

variations that are reflected in thermal imaging may occur and can be valuable in the diagnosis and proper treatment of pain [46].

In this study, the average temperature of the ROIs showed almost no significant difference between the control group and leprosy patients (PWP and PNP), which due to the subtle variation in the temperature distribution [46] or because of leprosy, neuropathy occurs asymmetrically and to varying degrees between patients, and it is not possible to determine a single temperature pattern. The temperatures of the hands and feet varied throughout the day between individuals and in the individual himself, being less stable than the other parts of the body, but the  $\Delta T$  remained constant in the same individual [47].

In this study, the method used was the static method, where the temperature measurement was performed in a single moment and the main way of evaluating the temperatures in this method was by  $\Delta T$ , which evaluates the temperature difference on one side of the body compared to its contralateral side [48]. There is a thermal symmetry between the areas of the human body, where the temperature difference of  $< 0.3^{\circ}\text{C}$  between the areas of the body is considered normal [47,49]. Asymmetry ( $\Delta T$ ) was significant in all ROIs (hands and feet) evaluated when all leprosy patients were compared with the controls, except for the palm and dorsal points, indicating once again the asymmetric characteristic of leprosy and the greater distal neural involvement of the hands.

There was no statistical difference in the  $\Delta T$  between the PWP and PNP groups in the ROIs and neural areas evaluated, probably because most patients were already presenting an advanced neural disease. The static thermography was able to diagnose autonomic dysfunction in leprosy, which is not always accompanied by NP; therefore, thermal images should always be analyzed based on clinical evaluation. It

should be considered that thermography captures acute or chronic sympathetic nervous system dysfunction, and as chronic neurological disease progresses, sympathetic thermal dysfunction becomes bilateral [50]. Thermography may indicate a change in abnormal physiology, but it is nonspecific, and its thermal patterns must be properly interpreted in order not to lead to diagnostic error [48].

IRT seems to be a promising method to approach pain, as it is safe and non-invasive. By tracking changes in the microcirculation of the hands and feet of patients with leprosy, sensorimotor neural assessments can be correlated with the dysautonomia demonstrated by the skin's thermal pattern.

The creation of a database with individual thermograms can assist in monitoring the progression of neuropathies through temperature changes. These repeated accompanying measures during treatment will clarify the link between asymmetric temperature distributions and pathophysiological changes on the skin surface and the extent of the neural injury.

Given its limitations, IRT cannot be considered as a substitute for clinical examination and motor-sensory evaluation, but it complements this peripheral neural evaluation and can assist in therapeutic approaches to pain, impacting measures to prevent leprosy deficiencies.

PN in leprosy needs to be better understood to be treated properly, as it directly impacts the individual's quality of life. Further IRT studies are needed, evaluating the patient early before the installation of permanent neural damage and using dynamic methods associated with thermal stress tests that can increase sensitivity for the detection of NP dysautonomia in leprosy, thereby allowing for the better understanding and applicability of thermal tests.



## Acknowledgments

To the team from CREDESH/HC/UFU, for the assistance of quality and support to the research committed to improve the life conditions of this population affected by leprosy.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest to declare.

## References

1. Lockwood DN, Saunderson PR. Nerve damage in leprosy: a continuing challenge to scientists, clinicians and service providers. *Int Health*. 2012; 4: 77-85.
2. Nascimento OJM. Leprosy neuropathy: clinical presentations. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013; 71: 661-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24141500>
3. Ooi WW, Srinivasan J. Leprosy and the peripheral nervous system: basic and clinical aspects. *Muscle Nerve*. 2004; 30: 393-409. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15372437>
4. Wagenaar I, Post E, Brandsma W, Ziegler D, Rahman M, Alam K, et al. Early detection of neuropathy in leprosy: A comparison of five tests for field settings. *Infect Dis Poverty*. 2017; 6: 1-9.
5. Haroun OMO, Vollert J, Lockwood DN, Bennett DLH, Pai V V., Shetty V, et al. Clinical characteristics of neuropathic pain in leprosy and associated somatosensory profiles. *PAIN Reports*. 2019; 4 :e743.
6. Haroun OMO, Hietaharju A, Bizuneh E, Tesfaye F, Brandsma JW, Haanpaa M, et al. Investigation of neuropathic pain in treated leprosy patients in Ethiopia: A cross-

sectional study. *Pain*. 2012; 153: 1620-4. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2012.04.007>

7. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 807-19. Available from:  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)

8. Ramos JM, Alonso-Castaneda B, Eshetu D, Lemma D, Reyes F, Belinchon I, et al. Prevalence and characteristics of neuropathic pain in leprosy patients treated years ago. *Pathog Glob Health*. 2014; 108: 186-90. Available from:  
<http://www.maneyonline.com/doi/abs/10.1179/2047773214Y.0000000140>

9. Lasry-Levy E, Hietaharju A, Pai V, Ganapati R, Rice ASC, Haanpaa M, et al. Neuropathic pain and psychological morbidity in patients with treated leprosy: A cross-sectional prevalence study in Mumbai. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5: e981. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3050898&tool=pmcen>

10. Chen S, Qu J, Chu T. Prevalence and characteristics of neuropathic pain in the people affected by leprosy in China. *Lepr Rev*. 2012; 83: 195-201.

11. Stump PRNAG, Baccarelli R, Marciano LHSC, Lauris JRP, Teixeira MJ, Ura S, et al. Neuropathic pain in leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2004; 72: 134-8.

12. Toh HS, Maharjan J, Thapa R, Neupane KD, Shah M, Baral S, et al. Diagnosis and impact of neuropathic pain in leprosy patients in Nepal after completion of multidrug therapy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12: 1-15.

13. Mulvey MR, Boland EG, Bouhassira D, Freynhagen R, Hardy J, Hjermsstad MJ, et al. Neuropathic pain in cancer: Systematic review, performance of screening tools

and analysis of symptom profiles. *Br J Anaesth*. 2017;11: 765-74. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aex175>

14. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175:16-25. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.09.016>

15. Chojnowski M. Infrared thermal imaging in connective tissue diseases. *Reumatologia*. 2017;55: 38-43.

16. Niehof SP, Huygen FJPM, van der Weerd RWP, Westra M, Zijlstra FJ. Thermography imaging during static and controlled thermoregulation in complex regional pain syndrome type 1: Diagnostic value and involvement of the central sympathetic system. *Biomed Eng Online*. 2006; 5:1-13.

17. Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: How it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2003;78: 603-12.

Available from: <http://dx.doi.org/10.4065/78.5.603>

18. Nahm FS. Infrared thermography in pain medicine. *Korean J Pain*. 2013;26: 219-22.

19. Ring EFJ, Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. *Physiol Meas*. 2012;33.

20. Ministério da Saúde. Diretrizes para a vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional.

[Internet]. Ministério da Saúde. 2016. 58 p. Available from:

[http://proweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cqvs/usu\\_doc/diretrizes\\_hanseniase.pdf](http://proweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cqvs/usu_doc/diretrizes_hanseniase.pdf)

21. Schwartz R. Guidelines for Neuro-musculoskeletal Infrared medical thermography and sympathetic skin response (SSR) Studies | American Academy of Thermology. American Academy of Thermology. 2018. p. 5-9.
22. Scollard DM. Classification of leprosy: a full color spectrum, or black and white? *Int J Lepr other Mycobact Dis* . 2004;72: 166-8.
23. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surg Clin North Am*. 1999;79: 231-52.
24. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114: 29-36.
25. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira K a., Souza I, et al. Translation to Portuguese and Validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. *J Pain*. 2010;11: 484-90.
26. Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous rain. 2010;133: 2838-44.
27. BRASIL. Ministério da. Manual de Prevenção de Incapacidades. 2008;1-141.
28. Santos DF, Mendonça MR, Antunes DE, Goulart LR, Goulart IMB. Epidemiologic, clinical, and laboratory aspects of leprosy neural relapses. *Neurol Clin Pract*. 2019;9: 468-71.
29. Diniz LM, Moreira MV, Puppim MA, De Oliveira MLWDR. Estudo retrospectivo de recidiva da hanseníase no Estado do Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42: 420-4.

30. Gonçalves FG, Belone ADF, Rosa PS, Laporta GZ. Underlying mechanisms of leprosy recurrence in the Western Amazon: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019;19: 1-10.
31. Nobre ML, Illarramendi X, Dupnik KM, Hacker M de A, Nery JA da C, Jeronimo SMB, et al. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11: 1-14.
32. Araújo AER e. A, de Aquino DMC, Goulart IMB, Pereira SRF, Figueiredo IA, Serra HO, et al. Complicações neurais e incapacidades em hanseníase em capital do nordeste brasileiro com alta endemicidade. *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17: 899-910.
33. Santos DF, Mendonça MR, Antunes DE, Sabino EFP, Pereira RC, Goulart LR, et al. Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11: 1-14.
34. Ranque B, Nguyen VT, Vu HT, Nguyen TH, Nguyen NB, Pham XK, et al. Age is an important risk factor for onset and sequelae of reversal reactions in Vietnamese patients with leprosy. *Clin Infect Dis.* 2007;44: 33-40.
35. Giesel LM, Pitta IJR, Da Silveira RC, Andrade LR, Vital RT, Da Costa Nery JA, et al. Clinical and neurophysiological features of leprosy patients with neuropathic pain. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98: 1609-13.
36. Lund C, Koskinen M, Suneetha S, Lockwood DNJ, Haanpaa M, Haapasalo H, et al. Histopathological and clinical findings in leprosy patients with chronic neuropathic pain: A study from Hyderabad, India. *Lepr Rev.* 2007;78: 369-80.
37. Garbino JA, Heise CO, Marques W. Assessing nerves in leprosy. *Clin Dermatol.* 2016;34:51-8.

Available

from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X15001972>

38. Saunderson P, Bizuneh E, Leekassa R. Neuropathic pain in people treated for multibacillary leprosy more than ten years previously. *Lepr Rev.* 2008;79: 270-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009976>
39. Tiago L. Pos-operatorio tardio de descompressao neural periferica em hansenlase: desfecho clinico e percepcao do paciente. 2016; Available from: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/17582>.
40. Diretrizes P. Projeto Diretrizes Hansenlase: Diagnóstico e Tratamento da Neuropatia Projeto Diretrizes. *Neurologia.* 2003;1-13.
41. Nugraha B, Gutenbrunner C, Barke A, Karst M, Schiller J, Schafer P, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Functioning properties of chronic pain. *Pain.* 2019;160: 88-94.
42. Raicher I, Stump PRNAG, Harnik SB, De Oliveira RA, Baccarelli R, Marciano LHSC, et al. Neuropathic pain in leprosy: Symptom profile characterization and comparison with neuropathic pain of other etiologies. *Pain Reports.* 2018;3: 1-7.
43. Neves EB, Vilaça-Alves J, Rosa C, Reis VM. Thermography in Neurologic Practice. *Open Neurol J.* 2015;9(1):24-7.
44. Etehadtavakol M, Ng EYK. Application of Infrared to Biomedical Sciences. 2017. 45-57 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-3147-2>.
45. Herry CL, Frize M. Digital Processing Techniques for the Assessment of Pain. 2002;1157-8.
46. Uematsu S. Thermographic imaging of cutaneous sensory segment in patients with peripheral nerve injury. *J Neurosurg.* 1985;62: 716-20.
47. Jiang LJ, Ng EYK, Yeo ACB, Wu S, Pan F, Yau WY, et al. A perspective on medical infrared imaging. *J Med Eng Technol.* 2005;29: 257-67.

48. Feldman F, Nickoloff EL. Normal thermographic standards for the cervical spine and upper extremities. *Skeletal Radiol.* 1984;12: 235-49.

49. Hooshmand H, Hashmi M, Phillips E. Infrared thermal imaging as a tool in pain management-An 11-year study, Part II: Clinical Applications. *Thermol Int.* 2001;11: 117-29.

## Supplementary Information

**S1 Table: Comparison of average temperature in ROIs and neural areas of hands and feet in the group of leprosy patients (PWP and PNP) and healthy control.**

ROI	LEPROSY PATIENTS			HEALTHY CONTROLS		
	(n=55)		<i>p value</i>	(n=20)		<i>p value</i>
	Right	Left		Right	Left	
	mean (SD) (°C)	mean (SD) (°C)		mean (SD) (°C)	mean (SD) (°C)	
<b>HANDS</b>						
P1	32.82 ± 2.85	32.55 ± 3.12	0.256	33.13 ± 1.49	33.17 ± 1.40	0.353
P2	33.33 ± 2.24	33.11 ± 2.42	0.280	33.21 ± 1.41	33.19 ± 1.42	0.331
P3	32.65 ± 3.00	32.28 ± 3.27	0.078	33.02 ± 1.75	33.03 ± 1.73	0.337
P4	32.88 ± 2.50	32.70 ± 2.64	0.023*	33.04 ± 1.70	33.09 ± 1.70	0.290
P5	32.38 ± 3.00	32.03 ± 3.10	0.002*	32.86 ± 1.58	32.95 ± 1.60	0.035*
P6	33.03 ± 2.44	32.90 ± 2.48	0.591	33.09 ± 1.62	32.98 ± 1.67	0.100
P7	32.32 ± 2.99	31.92 ± 3.32	0.097	32.75 ± 1.60	32.80 ± 1.66	0.834
P8	32.88 ± 2.58	32.75 ± 2.46	0.118	32.97 ± 1.60	33.04 ± 1.64	0.267
P9	31.91 ± 2.87	31.69 ± 3.32	0.831	32.61 ± 1.84	32.59 ± 1.87	0.587
P10	32.67 ± 2.43	32.41 ± 2.72	0.003*	32.81 ± 1.76	32.73 ± 1.79	0.160
AP1	33.74 ± 1.74	33.67 ± 1.86	0.306	33.66 ± 1.43	33.71 ± 1.33	0.428
AP2	33.66 ± 1.74	33.57 ± 1.80	0.000*	33.62 ± 1.45	33.68 ± 1.36	0.330
D1	32.84 ± 2.94	32.51 ± 3.13	0.206	33.01 ± 1.81	32.91 ± 1.79	1.0
D2	33.10 ± 2.39	33.00 ± 2.41	0.742	32.90 ± 1.70	32.82 ± 1.71	0.145
D3	32.55 ± 2.91	32.28 ± 2.96	0.194	32.80 ± 1.89	32.69 ± 1.85	0.163
D4	32.40 ± 2.54	32.35 ± 2.37	0.496	32.62 ± 1.80	32.58 ± 1.85	0.481
D5	32.37 ± 2.91	32.25 ± 2.87	0.795	32.79 ± 1.82	32.83 ± 1.85	1
D6	32.45 ± 2.48	32.46 ± 2.35	0.732	32.64 ± 1.73	32.59 ± 1.75	0.349
D7	32.34 ± 2.92	32.13 ± 2.97	0.428	32.70 ± 2.00	32.65 ± 1.94	0.330
D8	32.37 ± 2.50	32.33 ± 2.39	0.725	32.64 ± 1.86	32.60 ± 1.79	0.716
D9	31.94 ± 2.88	31.90 ± 2.94	1	32.44 ± 2.10	32.37 ± 2.01	0.312
D10	32.01 ± 2.52	32.15 ± 2.45	0.209	32.36 ± 1.88	32.34 ± 1.88	0.733
AD1	33.06 ± 1.78	33.07 ± 1.60	0.306	32.89 ± 1.58	32.86 ± 1.52	0.609

AD2	32.91 ± 1.87	32.90 ± 1.78	0.398	32.89 ± 1.51	32.79 ± 1.51	0.577
RADIAL	32.51 ± 0.69	32.43 ± 0.69	0.424	32.78 ± 0.12	32.75 ± 0.49	0.488
ULNAR	32.85 ± 0.48	32.41 ± 0.34	0.338	33.06 ± 0.14	33.1 ± 0.25	0.491
MEDIAN	32.75 ± 0.37	32.72 ± 0.36	0.224	32.76 ± 0.15	32.71 ± 0.14	0.819
PL1	30.12 ± 2.60	30.04 ± 2.69	0.370	30.92 ± 2.24	30.93 ± 2.29	0.666
PL2	29.50 ± 2.71	29.72 ± 2.83	0.100	30.50 ± 2.45	30.53 ± 2.48	0.330
PL3	29.60 ± 2.66	29.69 ± 2.80	0.219	30.60 ± 2.38	30.56 ± 2.49	0.660
PL4	29.71 ± 2.60	29.83 ± 2.71	0.336	30.38 ± 2.26	30.41 ± 2.38	0.163
PL5	29.84 ± 2.54	29.86 ± 2.47	0.430	30.43 ± 2.11	30.38 ± 2.21	1.0
PL6	30.77 ± 2.16	30.68 ± 2.27	0.147	31.11 ± 1.66	31.11 ± 1.69	0.876
PL7	30.67 ± 2.14	30.45 ± 2.15	0.038*	30.66 ± 1.66	30.59 ± 2.00	0.330
PL8	31.61 ± 1.74	31.48 ± 1.74	0.031*	31.69 ± 0.97	31.69 ± 1.07	1.0
PL9	30.65 ± 1.96	30.62 ± 1.94	0.874	30.75 ± 1.61	30.72 ± 1.59	0.579
PL10	30.49 ± 2.26	30.51 ± 2.21	0.416	30.79 ± 1.45	30.78 ± 1.51	0.592
F	31.54 ± 2.13	31.55 ± 2.17	0.632	31.86 ± 1.95	31.85 ± 1.94	0.293
D1	31.08 ± 2.50	31.00 ± 2.48	0.805	31.34 ± 1.93	31.28 ± 1.96	0.423
D2	30.70 ± 2.39	30.81 ± 2.46	0.000*	31.19 ± 2.05	31.13 ± 1.98	0.330
D3	30.69 ± 2.42	30.89 ± 2.50	0.026*	31.31 ± 1.96	31.28 ± 1.89	0.085
D4	30.69 ± 2.42	30.84 ± 2.46	0.228	31.27 ± 2.00	31.25 ± 1.95	0.666
D5	30.59 ± 2.44	30.68 ± 2.31	0.370	31.09 ± 1.90	31.03 ± 1.91	0.473
AD1	32.03 ± 1.72	31.82 ± 1.85	0.070	32.11 ± 1.37	32.09 ± 1.34	0.310
AD2	32.06 ± 1.72	32.02 ± 1.79	1.0	32.12 ± 1.21	32.15 ± 1.24	0.577
FIBULAR	31.15 ± 0.59	31.22 ± 0.51	0.277	31.53 ± 0.37	31.5 ± 0.44	0.331
TIBIAL	30.29 ± 0.68	30.28 ± 0.56	0.251	30.78 ± 0.38	30.77 ± 0.39	0.330

ROI: Region of interest, PWP: patients with pain, PNP: patients no pain, *p-value* comparison between right and left side. \**p-value* was considered significant when  $p < 0.05$  (Mann-Whitney test).



**S2 Table: Comparison of average temperature in ROIs and neural areas of hands and feet in the group of PWP and PNP.**

ROI	PWP (n=29)			PNP (n=26)		
	Right	Left	<i>*p value</i>	Righth	Left	<i>*p value</i>
	mean (SD) (°C)	mean (SD) (°C)		mean (SD) (°C)	mean (SD) (°C)	
<b>HANDS</b>						
P1	32.48 ± 3.11	32.33 ± 3.32	0.256	32.89 ± 2.91	32.61 ± 2.97	0.611
P2	33.12 ± 2.41	32.85 ± 2.68	0.031*	33.30 ± 2.41	33.25 ± 2.11	0.570
P3	32.27 ± 3.16	32.03 ± 3.38	0.174	32.81 ± 2.90	32.31 ± 3.19	0.179
P4	32.65 ± 2.57	32.41 ± 2.79	0.110	32.88 ± 2.58	32.83 ± 2.48	0.368
P5	32.11 ± 3.05	31.82 ± 3.22	0.053	32.38 ± 3.12	32.03 ± 3.03	0.903
P6	32.85 ± 2.45	32.68 ± 2.53	0.056	33.0 ± 2.60	32.95 ± 2.45	0.866
P7	32.02 ± 3.06	31.59 ± 3.46	0.201	32.28 ± 3.26	32.04 ± 3.23	0.547
P8	32.71 ± 2.47	32.45 ± 2.57	0.892	32.84 ± 2.75	32.88 ± 2.32	0.107
P9	31.50 ± 2.81	31.38 ± 3.35	0.518	31.90 ± 3.32	31.71 ± 3.31	0.279
P10	32.28 ± 2.40	32.20 ± 2.54	0.720	32.72 ± 2.80	32.34 ± 3.06	0.645
AP1	33.63 ± 1.72	33.49 ± 1.95	0.168	33.61 ± 1.99	33.76 ± 1.67	0.409
AP2	33.53 ± 1.68	33.38 ± 1.74	0.199	33.48 ± 2.11	33.60 ± 1.81	0.601
D1	32.52 ± 3.23	31.93 ± 3.54	0.168	32.88 ± 3.01	32.88 ± 2.64	0.947
D2	32.88 ± 2.58	32.69 ± 2.64	0.291	33.08 ± 2.46	33.09 ± 2.17	0.815
D3	32.13 ± 3.25	31.87 ± 3.0	0.733	32.65 ± 2.78	32.48 ± 2.98	0.725
D4	32.01 ± 2.77	31.95 ± 2.42	0.251	32.53 ± 2.50	32.58 ± 2.29	0.662
D5	32.04 ± 3.06	31.85 ± 2.93	0.973	32.36 ± 3.07	32.47 ± 2.83	0.923
D6	32.08 ± 2.73	32.08 ± 2.42	0.129	32.51 ± 2.47	32.66 ± 2.23	0.520
D7	32.0 ± 3.05	31.65 ± 3.03	0.180	32.33 ± 3.18	32.41 ± 2.92	0.648
D8	32.01 ± 2.66	31.93 ± 2.41	0.694	32.42 ± 2.63	32.51 ± 2.34	0.542
D9	31.56 ± 2.84	31.46 ± 2.92	0.221	31.95 ± 3.23	32.09 ± 2.94	0.662
D10	31.56 ± 2.57	31.81 ± 2.45	0.510	32.16 ± 2.71	32.25 ± 2.43	0.962
AD1	32.75 ± 1.78	32.86 ± 1.53	0.442	33.12 ± 1.99	33.15 ± 1.62	0.776
AD2	32.58 ± 1.85	32.66 ± 1.68	0.013*	32.91 ± 2.20	32.98 ± 1.82	0.841
RADIAL	32.63 ± 0.41	32.60 ± 0.42	0.425	32.81 ± 0.32	32.64 ± 0.29	0.646
ULNAR	32.39 ± 0.75	32.38 ± 0.71	0.286	32.52 ± 0.68	32.49 ± 0.68	0.802
MEDIAN	32.78 ± 0.45	32.42 ± 0.50	0.180	32.87 ± 0.38	32.71 ± 0.49	0.810
<b>FEET</b>						
PL1	30.04 ± 2.38	30.08 ± 2.64	0.914	29.93 ± 2.84	29.73 ± 2.80	0.393
PL2	30.40 ± 2.48	29.78 ± 2.84	0.041*	29.29 ± 2.89	29.72 ± 3.23	0.249
PL3	29.66 ± 2.62	29.89 ± 2.82	0.397	29.37 ± 2.76	29.35 ± 2.89	0.672
PL4	29.62 ± 2.54	29.87 ± 2.66	0.117	29.53 ± 2.71	29.66 ± 2.89	0.397
PL5	29.93 ± 2.55	29.89 ± 2.46	0.660	29.53 ± 2.58	29.68 ± 2.59	0.107
PL6	30.69 ± 2.09	30.69 ± 2.27	0.876	30.60 ± 2.28	30.43 ± 2.33	0.027
PL7	30.68 ± 2.19	30.45 ± 2.19	0.038*	30.44 ± 2.10	30.25 ± 2.16	0.198
PL8	31.50 ± 1.72	31.34 ± 1.69	0.192	31.55 ± 1.73	31.46 ± 1.78	0.238

PL9	30.64 ± 2.11	30.58 ± 2.03	0.579	30.46 ± 1.81	30.51 ± 1.87	0.819
PL10	30.53 ± 2.30	30.51 ± 2.32	0.293	30.25 ± 2.33	30.39 ± 2.20	0.195
F	31.62 ± 2.14	31.39 ± 2.41	0.423	31.35 ± 2.19	31.36 ± 2.29	0.622
D1	31.04 ± 2.41	30.89 ± 2.40	0.203	30.81 ± 2.65	30.82 ± 2.67	0.741
D2	30.62 ± 2.31	30.85 ± 2.42	0.085	30.56 ± 2.53	30.54 ± 2.58	0.573
D3	30.64 ± 2.43	30.97 ± 2.51	0.455	30.51 ± 2.50	30.60 ± 2.61	0.585
D4	30.64 ± 2.39	30.82 ± 2.38	0.473	30.55 ± 2.56	30.71 ± 2.67	0.381
D5	30.51 ± 2.49	30.70 ± 2.23	0.310	30.46 ± 2.44	30.51 ± 2.50	0.958
AD1	31.93 ± 1.68	31.90 ± 1.79	0.070	31.98 ± 1.82	31.71 ± 1.96	0.292
AD2	31.88 ± 1.67	32.01 ± 1.71	0.398	32.11 ± 1.73	31.91 ± 1.91	0.707
FIBULAR	31.27 ± 0.56	31.28 ± 0.47	0.397	31.04 ± 0.68	31.02 ± 0.55	0.695
TIBIAL	30.55 ± 0.59	30.43 ± 0.51	0.677	30.09 ± 0.70	30.16 ± 0.63	0.835

ROI: Region of interest, PWP: patients with pain, PNP: patients no pain, \* p-value comparison between right and left side. \*\*p-value comparison between average temperature of patients with pain and patients no pain. Mann-Whitney test. p- value was considered significant when  $p < 0.05$ .

## 4.2. ARTIGO 2

**Dynamic thermography in a cold stress test of leprosy patients with peripheral neuropathic pain**

Liliane Marques de Pinho Tiago MSc<sup>† §</sup>

Douglas Eulálio Antunes MD, PhD<sup>\*</sup>

Diogo Fernandes dos Santos MD, PhD<sup>\* †</sup>

Letícia Marques Pinho Tiago B.Sc<sup>#</sup>

Isabela Maria Bernardes Goulart MD, PhD<sup>\* †</sup>

\* National Reference Center for Sanitary Dermatology and Leprosy, Clinical Hospital, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

† Faculty of Medicine, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

# Department biomedical engineering Faculty of Electrical Engineering, Federal University of Uberlândia Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

§ Department of anesthesiology, Clinical Hospital, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

**\*\*Corresponding author:**

Isabela Maria Bernardes Goulart<sup>1</sup>, MD, PhD, Federal University of Uberlandia  
National Reference Center for Sanitary Dermatology and Leprosy 94 Capricórnio,  
Uberlandia, Minas Gerais. 38401404

Phone number: +55 34 32391311 / +55 34 32391312

Email: imbgoulart@gmail.com

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest to declare.

**Funding sources:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## **ABSTRACT**

### **Objective:**

This study evaluated the function of small fibers using dynamic thermography, heart rate, and blood pressure before and after the cold stimulus test (CST) in leprosy patients with neuropathic pain (NP).

### **Materials and Methods:**

Dynamic thermography with CST was performed in 29 leprosy patients with NP (PWP), 26 without pain (PNP), and 20 healthy controls. The thermal images of the hands and feet were captured using a FLIR® T420 camera. Cardiological and neurological evaluations were also performed. The tools used were the visual analog pain scale and the Douleur Neuropathique 4 questionnaire.

### **Results**

The control group had greater pain intensity during the CST ( $p=0.006$ ). There was a predominance of multiple mononeuropathy, with a significant difference in the PWP group ( $p=0.045$ ). The PWP group showed greater impairment of motor function ( $p=0.01$ ). The patient groups showed significant loss of sensory function. Temperature asymmetry was observed during thermal recovery in the neural areas of the median nerves ( $p=0.008$ ) in the PWP group and the neural areas of the ulnar, radial, and median nerves ( $p<0.05$ ) in the PNP group. There was no reduction in temperature in the neural areas (tibial/fibular) assessed in the PWP group. The three groups presented a positive cardiac response during CST.

### **Conclusion:**

The thermal evaluation suggested an impairment of the function of cutaneous small fibers in the neural areas of the hands and feet of leprosy patients, being more

intense in the lower limbs of patients with NP. Autonomic cardiac dysfunction was not detected in any of the groups.

**Keywords:** Leprosy, Peripheral nerves, Thermography, Pain, Autonomic nervous system.

## Introduction

Leprosy is an infectious disease that mainly affects the skin and peripheral nerves, which, although curable and of well-defined cause, is still a public health problem in many countries. It is characterized by chronic evolution and the etiological agent is *bacillus Mycobacterium leprae*<sup>1,2</sup>. Peripheral neuropathy is one of the main causes of morbidity due to the disease, leading to changes in motor, sensory, and autonomic neural function<sup>3</sup>. In leprosy, the involvement of nerve fibers is not selective, however, small fibers that are responsible for pain, thermal sensation, and control of autonomic functions are the first to be affected<sup>4</sup>. In small fiber neuropathy (SFN), somatic symptoms occur (numbness, paresthesia, hypo/hyperalgesia, allodynia, and neuropathic pain (NP) and autonomic disorders (dry mouth and eyes, abnormal sweating, altered gastrointestinal motility and bladder control, abnormal heart rate variability, and orthostatic problems such as hypotension and tachycardia)<sup>5</sup>.

Neural involvement is often accompanied by pain, which is acutely triggered by neuritis and/or reactional episodes. Acute neuropathic pain may be considered even if there is neural damage. However, it can be reversed with appropriate treatment. If there are repetitive inflammatory processes in peripheral nerves, permanent neural damage with ectopic neural activity and central and peripheral sensitization may

occur, leading to irreversible chronic neuropathic pain<sup>6</sup>, thus, affecting the somatosensory nervous system<sup>7</sup>.

In leprosy, chronic NP has been underdiagnosed, although clinical evaluation and screening tests which help in pain screening are not sufficient to confirm the diagnosis. The gold pattern to detect neural damage in peripheral thick fibers is electroneuromyography, but in SFN, nerve conduction tests are not able to detect neural injury<sup>8,9</sup>. Some tests are capable of evaluating the dysfunction of small fibers in peripheral neuropathies, one of which is infrared thermography (IRT)<sup>10</sup>.

IRT is an examination that assesses the temperature of the skin surface using infrared radiation<sup>11</sup> and can detect abnormalities in cutaneous blood flow in affected areas<sup>12</sup>. It may identify the impairment of small nerve fibers (vasomotor C-fibers) mainly when associated with cold stress tests, which consist of cooling the affected limb, in order to increase the sensitivity of the examination<sup>13</sup>. The recovery of skin temperature on both sides of the body after thermal stress is symmetrical. Therefore, the existence of asymmetry in temperature recovery should be considered as a physiological alteration<sup>12</sup>.

Functional evaluation of small nerve fibers can also be performed using cardiac tests such as heart rate (HR) and blood pressure (BP) variability in the face of different stimuli<sup>10</sup>. Because of cold stress, the sympathetic nervous system with norepinephrine release occurs, which leads to intense vasoconstriction in arterioles, arteriovenous anastomoses, and cutaneous veins. In the cardiovascular system, there is an increase in HR, BP, and cardiac contractility. The cold stress test has been used to assess cardiac autonomic function and as an experimental pain stimulus<sup>14,15</sup>.

This study aimed to evaluate the function of small fibers using dynamic thermography, HR, and BP before and after the cold stimulus test in patients with relapse leprosy or treatment failure and correlated with the presence of NP.

## **Materials and Methods**

### **Study design and subjects**

This study evaluated 29 leprosy patients with neuropathic pain (PWP); 26 leprosy patients without pain (PNP) who were being treated for leprosy due to relapse or drug failure and 20 healthy individuals as a control group. The sample was obtained for convenience from the outpatient clinic of the National Reference Center on Leprosy and Sanitary Dermatology (CREDESH), Clinical Hospital of the Federal University of Uberlândia, Uberlândia/MG, from January 2018 to December 2019. All patients in the study received the standard treatment recommended after the diagnosis of leprosy but with failed treatment or relapse of the disease years after discharge, and many had maintained pain in the absence of reactional episodes. This study excluded patients with a reactional state, with plantar ulcers, vasculopathy, and/or peripheral neuropathies of other etiologies (diabetes mellitus, HIV, alcoholism, etc.). A flow diagram of this study is shown in Fig. 1. All study participants signed a free and informed consent form. The Committee of Ethics in Research from the Federal University of Uberlândia (UFU)/MG approved this study (CAAE: 60427816.4.0000.5152).

## Clinical assessment

Leprosy patients (PNP and PWP) underwent clinical evaluation where sociodemographic (age, gender), World Health Organization and the Ridley–Jopling classification were collected. In the control group, only the sociodemographic data were collected.

The diagnosis of NP was made by clinical evaluation and with the use of *the Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN4)<sup>16</sup> a universal instrument validated for the Portuguese<sup>17</sup>, composed of seven items related to symptoms and three related to clinical examination, totaling 10 points. Each positive response was given a point; when the total score was greater than or equal to 4, the pain was classified as neuropathic, and when the total score was below 4 it was classified as nociceptive.

## Dynamic thermography with cold stress test

To perform thermography, the participants were instructed to avoid performing physical activity, physiotherapy, acupuncture, and massotherapy 24 hours prior to the examination. The participants were also prohibited from the use of nicotine and/or caffeine products 4 hours prior to the test. On the day of the exam, no kind of cosmetics was used on the hands or feet of the participants. After obtaining the images, the participants were placed in a closed room without air currents or heat source, with room temperature kept constant at  $23 \pm 0.5^\circ\text{C}$  and relative humidity of  $55.5 \pm 0.4\%$ . They rested in this environment for 20 min for acclimatization. The infrared images (thermograms) were captured using an infrared camera (FLIR T420) with a high spatial resolution of  $320 \times 240$  pixels, calibrated with thermal sensitivity from  $0.045^\circ\text{C}$  to  $30^\circ\text{C}$ , with a frequency of 60 Hz and the ability to adjust the



emissivity to 0.98. Packed plates of reusable hard ice gelotech® were used to cool the water in a plastic container to 6°C where hands were immersed. The water temperature was controlled using the Prana® multi-function thermometer model PG32. Initially, the first image of the hands (dorsum/palm) and feet (dorsum/plantar) were captured, and then the participants in the supine position immersed both hands to the wrists, facing downward, in a container with ice water, at 6°C for 2 min. After the hands were removed from the cold water, they were lightly dried with paper and the thermograms of hands and feet were captured at 1 min, 5 min, 10 min, and 20 min. The distance from the camera to the patient was positioned on a tripod at 67-70 cm from the participant. The thermograms obtained were saved in JPEG (Joint Photographic Experts Group) format and analyzed in the FLIR Tools program® version 2.1 (FLIR Systems © Inc.).

Regions of interest (ROIs) were defined for quantitative temperature evaluation, 20 on the hands, back, and palm, and 17 on the feet, plant, and back (Fig 2). The ROIs coincided with the areas of innervation of the peripheral nerves frequently affected in leprosy, which are the ulnar, median, radial, common fibular, and tibial. To assess the temperature in the peripheral innervation territories of the skin, ROIs were analyzed by neural area, and the mean of the points referring to the dermatome of each peripheral nerve was calculated.

The ROIs defined in each neural area were as follows: 1) median nerve: P1, P2, P3, P4, P5, P6, AP1, D1, D3, and D5; 2) ulnar nerve: P9, P10, AP2, D9, D10, and AD2; 3) radial nerve: D2, D4, D6, and AD1; 4) Tibial nerve: PL1, PL2, PL3, PL4, PL5, PL6, PL7, PL8, PL9, and PL10; and 5) Fibular nerve: D1, D2, D3, D4, D5, F, AD1, AD2 (Fig. 2).

For the neural areas of the hands, we calculated the index rewarming of skin temperature, which evaluated the recovery percentage of the cutaneous temperature after the CST at 1 min, 5 min, 10 min, and 20 min. The following formula was used:

$$RWI=100-[(BT-TX)/BT] \times 100$$

RWI = skin temperature rewarming index as a percentage; BT = basal temperature (temperature before CST), TX= temperature at 1 min, 5 min, 10 min, or 20 min)<sup>18</sup>.

The asymmetry in thermal recovery was evaluated by comparing the RWI of the neural area with its contralateral side (right/left). The average temperature of the neural territories of the hands and feet were evaluated before and after the CST at 1 min, 5 min, 10 min, and 20 min. The asymmetry of the mean temperature was also calculated by comparing the right and left sides.

In the dynamic thermography, the heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) were also evaluated and mean arterial pressure (MAP) was calculated as [(systolic arterial pressure + 2 × diastolic arterial pressure)/3]<sup>19</sup>. The HR and pressures were assessed at the following time points: before the CST, during the CST, and after the CST at 1 min, 5 min, 10 min, and 20 min. To evaluate the HR, the portable heart monitor Contec® PM10 was used, and the electrocardiogram was analyzed using PHMS software®. Blood pressure was measured using the OMRON® automatic sphygmomanometer model HEM-7113 in the left arm of everyone.

The degree of pain intensity in the hands during the CST was evaluated using the Visual Analog Pain Scale (VAS), with scores ranging from zero to ten, where 0=absence of pain and 10=maximum pain. VAS was interpreted as follows: 0, absence of pain, 1-3: mild pain; 4-7, moderate pain; 8-10, severe pain<sup>20</sup>.

## Neurological evaluation

All individuals underwent a neurological evaluation to assess peripheral motor and sensory functions by the physiotherapy team of the CREDESH. The motor functional tests were performed in the muscle groups of abductor pollicis brevis and lumbricals (first and second) for the median nerve, first dorsal interosseous, abductor digiti minimi and lumbricals (third and fourth) for the ulnar nerve, common extensor of the fingers and radial carpal for the radial nerve, and the muscles tibial anterior, extensor digitorum longus and extensor hallucis longus innervated by the deep fibular nerve to assess the motor function. The Medical Research Council Scale was used with a graduation of 0-5, with grade 0= paralysis and 5= normal strength; any change in function  $\leq 4$  in one or more muscle groups was considered abnormal<sup>21,22</sup>.

The sensory evaluation was performed using the six Semmes-Weinstein filaments, which exerted forces of 0.05 g, 0.2 g, 2 g, 4 g, 10 g, and 300 g when applied to the skin, and the tested points coincided with the ROIs evaluated. The sensory loss was defined as the absence of a positive response to the filament (0.2 g) in the hands and 2 g in the feet<sup>22</sup>.

The PWP and PNP groups performed electroneuromyography to assess neuropathy by the neurophysiologist at CREDESH. The device used in the examination was the MEB 4200 K (NIHON-KODHEN), and the techniques and configurations of the examination were standardized according to a previous study. The sensory nerves evaluated were the median, ulnar, dorsal cutaneous of the hand, radial, sural, superficial fibular, and medial plantar bilaterally. Furthermore, the motor nerves evaluated were the median, ulnar, deep fibular, and tibial bilaterally. Electroneuromyography was classified according to the neurophysiological pattern in

1) mononeuropathy: the presence of only one altered nerve or 2) asymmetric multiple mononeuropathy: the presence of two or more altered nerves<sup>23</sup>.

## Data analysis

The *D'Agustino-Pearson test* was used to evaluate the normality of the values referring to the temperatures of the neural areas and the values of the RWI. The data were analyzed at the following time points: TB, the basal time before CST; T0, during the CST; T1, 1 min after CST; T2, 5 min after CST; T3, 10 min after CST; and T4, 20 min after CST.

The binomial test was used to analyze the difference between the proportion of clinical characteristics associated with the PWP and PNP groups. *Mann-Whitney test* was used in the comparisons of thermal recovery index between right and left upper limbs. The Kruskal Wallis test was carried out to verify the differences between mean ranks in the three groups concerning T1, T2, T3, and T4 for the thermal recovery index. The Friedman test was used to compare the mean temperatures of the upper and lower limbs between the right and left sides, among the TB, T1, T2, T3, T4, and to compare the demographic data between the three groups.

All statistical analyses were performed using IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, version 22 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) with a significance level of 5%.

## Results

Demographic and clinical data from the leprosy and control groups are shown in Table 1. No significant differences were found in sex and age among the three groups. The control group presented higher pain intensity during CST when compared to the PWP ( $p=0.006$ ) and PNP groups ( $p=0.004$ ), with the predominance of moderate-intensity pain. In ENMG, there was a predominance of the neurophysiologic pattern of multiple mononeuropathy, with a significant difference in the PWP group when compared to the PNP group ( $p=0.045$ ). The PWP group showed greater impairment of motor function ( $p<0.05$ ), with the ulnar left (19/55), ulnar right (15/55), and median left (9/55) being the most affected. Regarding the evaluation of sensory function, the PWP and PNP groups showed significant sensory function loss, with no significant difference between the groups, with the tibial right (41/55), tibial left (44/55), fibular right (26/55), and fibular left (25/55) nerves being the most affected.

When comparing the right and left hands of the PWP group regarding the RWI, there was asymmetry in temperature recovery in the region of the median nerves at T1 ( $p<0.05$ ) and T4 ( $p=0.008$ ). RWI ranged from 69.37 ( $\pm 6.16$ ) % to 78.67 ( $\pm 8.56$ ) % in T1 and from 91.71 ( $\pm 7.97$ ) % to 94.91 ( $\pm 8.83$ ) % (Table 2). The RWI in the control group varied between 65.48 ( $\pm 3.18\%$ ) to 67.23 ( $\pm 4.66\%$ ) in T1 and 97.76%  $\pm 2.23$  % to 98.02%  $\pm 2.35$  % in T4 (Table 2) (Figure 3). The neural areas of the median ( $p<0.05$ ) and radial ( $p=0.009$ ) of the control group presented asymmetry only in the T1 during thermal recovery assessment (Table 2). In the PNP group, there was asymmetry in temperature recovery in the neural areas of the median, ulnar, and

radial ( $p < 0.05$ ) T3 and T4 times. RWI in time T1 ranged from 69.78 ( $\pm 6.23$ ) % to 78.28 ( $\pm 7.58$ ) % and in T4 from 92.68 ( $\pm 7.01$ ) % to 97.45 ( $\pm 6.47$ ) % (Table 2). When the three groups were compared for RWI, there was a difference between the control group and the leprosy patients (PWP and PNP) in the left median nerve area at T1 and T4 ( $p < 0.05$ ).

The three groups of the study showed a significant reduction in the average temperature of the hands after the cold stimulus when the temperature in TB was compared with T1 ( $p < 0.05$ ) (Table 3). The neural areas of the hands of the PWP group showed asymmetry of the mean temperature (right/left) in the territories of the median nerves in T1 and T4 ( $p < 0.05$ ). In the control group, the medians (right/left) showed asymmetry in T1 and T2 ( $p < 0.05$ ). In contrast, the PNP group showed temperature asymmetry in the T2, T3, and T4 times of the neural areas of the medians and ulnars and at T3 and T4 times in the radial areas (Table 3).

There was no asymmetry of the mean temperature between the left and right sides of the assessed neural areas (fibular and tibial) at any of the time points ( $p > 0.05$ ) after CST in the feet of the control group. In the neural areas of the tibial and fibular bilaterally, there was a reduction in the mean temperature in T4, when compared with the TB ( $p < 0.05$ ) (Table 4) (Supplemental Digital Content 1). In the right tibial, the temperature decreased from 30.78 °C ( $\pm 1.81$ ) °C to 28.34 °C ( $\pm 1.74$ ) °C, in the left tibial, from 30.77 °C ( $\pm 1.74$  °C) to 28.34 °C ( $\pm 1.77$  °C), in the right fibular went from 31.54 ( $\pm 1.74$  °C) to 29.22 °C ( $\pm 1.72$  °C), and the left fibular temperature ranged from 31.51 °C ( $\pm 1.7$  °C) to 29.19 °C ( $\pm 1.74$  °C). In the PWP group, the mean temperature of the neural areas of the tibial nerves did not show a significant reduction in temperature or difference between the right and left sides in any of the study times ( $p > 0.05$ ). The neural areas of the fibular nerves also did not show

significant temperature reduction after the CST. However, there was a temperature asymmetry between the right and left fibular in all times ( $p < 0.05$ ) (Table 4) (Supplemental Digital Content 1). At the feet of the individuals in the PNP group, there was no asymmetry in the mean temperature of the neural areas of the fibular and tibial nerves (Table 4) (Supplemental Digital Content 1). There was a reduction in the mean temperature in the neural area of right tibial  $30.01\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.31\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) to  $29.74\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.41\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), in the left tibial, from  $30.1\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) to  $29.64\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.55\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), in the right fibular went from  $31.05\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.23\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) to  $30.48\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), and of the left fibular from  $31.03\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) to  $30.51\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.51$ ) ( $p < 0.05$ ), between time TB and T4 (Table 4) (Supplemental Digital Content 1).

Regarding cardiac evaluation, baseline HR was  $74$  ( $\pm 7$ ) beats/min in the control group,  $69$  ( $\pm 13$ ) beats/min in the PNP group, and  $76$  ( $\pm 16$ ) beats/min in the PWP group. During the CST, the HR increased to  $80 \pm 10$  beats/min in the control group ( $p < 0.05$ ), to  $75$  ( $\pm 12$ ) beats/min in the PNP group ( $p < 0.05$ ), and  $80$  ( $\pm 16$ ) beats/min in the PWP groups ( $p = 0.010$ ). All groups showed a reduction in HR after CST ( $p < 0.05$ ) (Fig. 4). The groups of the study presented increased systolic, diastolic, and mean arterial blood pressure during the CST ( $p < 0.05$ ) when compared to baseline rates. The control group presented during the CST the following arterial pressures: SBP increased from  $116.5$  ( $\pm 11.8$ ) mmHg to  $132.4$  ( $\pm 17$ ) mmHg, MAP from  $85.63$  ( $\pm 10.3$ ) mmHg to  $99.2$  mmHg ( $\pm 12.3$ ) and BPD from  $70.4$  ( $\pm 11.1$ ) mmHg to  $83.8$  ( $\pm 12.7$ ) mmHg. In the PNP group, the SBP increase from  $121.5$  ( $\pm 16.4$ ) mmHg to  $141$  ( $\pm 21.7$ ) mmHg, MAP of  $90.7$  ( $\pm 12.3$ ) mmHg to  $102.6$  ( $\pm 14.6$ ) mmHg and DBP from  $76.3$  ( $\pm 10.8$ ) of  $83.5$  ( $\pm 13.1$ ) mmHg. And in the PWP group, the SBP was  $122.2$  ( $\pm 16.9$ ) mmHg to  $139.6$  ( $\pm 22.1$ ) mmHg, the MAP was  $92.9$  ( $\pm 11.4$ ) mmHg to  $103.5$  ( $\pm 13.4$ ) mmHg, and the DBP was  $78.1$  ( $\pm 10.1$ ) mmHg to  $85.6$  ( $\pm 11.9$ ) mmHg (fig 4).

The PWP group had higher blood pressure levels, but there was no significant difference between the three groups (Fig. 4). There was no correlation between RWI, HR, SBP, MAP, and DBP in the 4 times evaluated in any of the groups.

## Discussion

In the present study, skin temperature mapping and monitoring of cardiovascular response were performed after exposure to cold stimuli, to evaluate the function of small sympathetic fibers in leprosy patients with NP and compare them with patients without pain and healthy controls. It is known that cutaneous microcirculation acts on body thermoregulation and its activity are regulated by small autonomic fibers<sup>24</sup>. Based on this principle, skin temperature mapping has been used to indirectly assess the function of these autonomic fibers<sup>25</sup>.

The patient population in this study showed a prevalence of multibacillary forms (MB), present in more than 60% of cases. Patients with MB were associated with greater neural impairment, while patients with the paucibacillary forms with neural symptoms have a 15% chance of presenting with impaired neural function. In the MB forms, this percentage increased to 65%<sup>26</sup>. In addition, patients with MB leprosy are also associated with a higher occurrence of MDT relapse<sup>27</sup>. As the study was conducted in an area of high endemicity, a higher prevalence of MB forms was expected<sup>28</sup>.

Approximately 70% (38/55) of participants in the PNP and PWP groups did not present with pain during CST, while all healthy participants reported pain during the cold stimulus, with moderate intensity in 50% of cases. CST is considered a provocative method of pain<sup>29</sup>, and when an individual is exposed to cold water at a



temperature below 15 °C, skin thermoreceptors identify the sensation of noxious cold<sup>30</sup> and the activation of afferent nerve fibers C and A $\delta$ , and consequently the thermoregulatory center of the hypothalamus<sup>30,31</sup>. Therefore, the absence of response to a nociceptive or thermal stimulus may be due to a peripheral nerve injury, damage to the central somatosensory pathway, or both, leading to a sensory deficit in the territory of innervation of the affected nerve. The lack of response to these stimuli indicates a compromise in the small afferent fibers or the central pain processing pathways<sup>32</sup>.

The PWP group showed a greater loss of sensory and motor functions. The electrophysiological findings demonstrated a pattern of multiple asymmetric mononeuropathy, which is often observed in patients with leprosy<sup>4</sup>. Partial and total lesions of peripheral nerves can be differentiated by their temperature reaction to the lesion. In the area innervated by a partially injured nerve, cutaneous hypothermia occurs because of the activation of sympathetic nerve fibers. In contrast, in nerves with total injury, there is a loss of sympathetic vascular control leading to the presence of areas of hyperthermia<sup>33</sup>. In leprosy neuropathy, neural involvement is asymmetric and of different intensities, starts in small fibers, and evolves to thick fibers, leading to the presence of hypothermic and hyperthermal neural areas, which can be detected through temperature asymmetry in corresponding regions on opposite sides<sup>34</sup>.

In the PWP group, there was asymmetry in the RWI after 20 min of CST in the region of the median nerves, indicating a possible change in blood flow due to neural damage. The ulnar and radial nerves did not show asymmetry in thermal recovery, indicating normal neural function or bilateral neural involvement. Because the PWP group presented important impairment of motor and sensory function in the neural

areas evaluated, it corroborates in favor of a bilateral sympathetic dysfunction. In this case, thermography can confuse the evaluator, and it is necessary to correlate with clinical evaluations<sup>33</sup>. The PNP group also showed temperature asymmetry in the thermal recovery of the hands after 20 min of CST in all neural areas assessed. Several factors can influence skin temperatures, such as metabolism, blood flow, and hormonal changes<sup>35</sup>, but the variation of the temperature of a region of the body with its corresponding contralateral side tends to be constant, so the significant temperature difference between a neural area and its contralateral side suggests the existence of some degree of neural involvement<sup>34,36</sup>(L. M. P. Tiago, unpublished data, may, 2021) .

The participants in all the groups presented with a reduction in the average temperature of the hands after the CST at T1. The control group presented the lowest average temperatures, but there was no significant difference between the groups. Average temperature asymmetries were observed after 20 min of cold stimulus in the neural areas of the median nerves in the PWP group and in the neural areas of the ulnar, radial, and median nerves in the PNP group, which had already been detected by the assessment of the RWI. In the test of immersion of the hands in cold water, there is a reduction in skin temperature with intense vasoconstriction, in order to reduce the transfer of heat to the environment<sup>37,38</sup>.

There was a reduction in the mean temperature in the neural areas of the tibial and fibular nerves up to 20 min after CST, without the presence of asymmetry in the feet of the participants in the control group. In the PWP group, there was no significant temperature reduction in any of the neural areas after CST and only asymmetry between the fibular. In the PNP group, there was a significant reduction in the mean temperature of the right fibular and left tibial. When the hands are immersed in cold water, there is a stimulation of the nociceptors that trigger the axon or central reflex,

with the activation of the sympathetic nervous system, leading to local and generalized cutaneous vasoconstriction in the skin and muscles<sup>19</sup>, not only by cold stimulation but also in response to pain<sup>39</sup>. The lack of a vasoconstrictor response in the neural areas of the feet of the PNP group, especially the PWP, suggests alterations in the function of the sympathetic autonomic system. On the other hand, the temperature asymmetry between the contralateral areas present in the two groups indicates an asymmetric involvement of peripheral nerves. In this study, neural involvement in the lower limbs in the groups of patients was that the upper limbs, especially in the PWP group, did not present significant vasoconstriction in the feet after cold stimulation. This finding was also shown in another study, in which the lower limbs were the most severely affected, and the damage to the sensory nerve was accompanied by autonomic involvement<sup>40</sup>.

This study had limitations in that the body mass index of the study participants was not assessed, which may have interfered with the analysis of the cutaneous temperature. It was also not possible to compare the thermal images of patients with NP with those with nociceptive pain due to an insufficient sample of patients.

In the evaluation of autonomic cardiac function, all groups showed a positive response to a cold stimulus, with increased HR and blood pressure, even with changes in position. The CST is an excitatory sympathetic maneuver<sup>41</sup>, with cold stimulus, which activates the vascular sympathetic system with the release of norepinephrine, which acts on the post-synaptic receptors  $\alpha$  and  $\beta$ , leading to arteriolar vasoconstriction and increased peripheral vascular resistance<sup>42</sup> and consequently increased HR and systemic blood pressure<sup>37,43</sup>. It seems that in patients with leprosy, the sympathetic cutaneous response mediated by the sympathetic nervous system may be more affected than the parasympathetic-

mediated HR variability<sup>43</sup>, although some studies have reported abnormalities in VHR in leprosy patients with autonomic dysfunction<sup>44-46</sup>. During CST, an increase of 10 to 20 mmHg in SBP and DBP is considered a normal physiological response from the immersed limb due to stimulation of the sympathetic nervous system<sup>39,47</sup>.

In conclusion, the findings of this study suggest that there is an impairment of the function of cutaneous small sympathetic fibers in the neural areas of the hands and feet of leprosy patients, being more intense in the lower limbs of patients with NP. In this study, no autonomic cardiac dysfunction was detected in the group of patients evaluated. It is important to emphasize that IRT is a functional and nonspecific test. Therefore, it can detect the involvement of the autonomic nervous system in leprosy even in the absence of pain. IRT should be considered a complementary method to clinical findings and other tools used in the assessment of NP, aiming at a better quality of life for patients with chronic pain.

## Acknowledgments

To the team from CREDESH/HC/UFU, for the assistance of quality and support to the research committed to improve the life conditions of this population affected by leprosy.

## References

1. Goulart IMB, Goulart LR. Leprosy: Diagnostic and control challenges for a worldwide disease. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(6):269–90.
2. Nascimento OJM. Leprosy neuropathy: clinical presentations. *Arq Neuropsiquiatr* (serial online). 2013;71(9B):661–6. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24141500>. Accessed January 15, 2021.
3. Breen DP, Deeb J, Vaidya S, Lockwood DN, Radunovic A. Leprosy: A 'common' and curable cause of peripheral neuropathy with skin lesions. *J R Coll Physicians Edinb*. 2015;45(1):38–42.
  4. Garbino JA, Heise CO, Marques W. Assessing nerves in leprosy. *Clin Dermatol* (serial online). 2016;34(1):51–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X15001972>. assessed December 12, 2020.
  5. Pál E, Fülöp K, Tóth P, et al. Small Fiber Neuropathy: Clinicopathological Correlations. *Behav Neurol*. 2020;2020:8796519. Published 2020 Jan 2. doi:10.1155/2020/8796519. Accessed January 22, 2021.
  6. Thakur S, Dworkin RH, Haroun OMO, et al. Acute and chronic pain associated with leprosy. *Pain*. 2015;156(6):998–1002.
  7. Nugraha B, Gutenbrunner C, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Functioning properties of chronic pain. *Pain*. 2019;160(1):88–94.
  8. Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* (serial online). 2011;152(1):14–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.031>. Accessed 22 January, 2021.
  9. Garbino JA, Naafs B, Salgado MH, et al. Association between neuropathic pain and A-waves in leprosy patients with type 1 and 2 reactions. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(3):329–32.
  10. Santiago S, Ferrer T, Espinosa ML. Neurophysiological studies of thin myelinated (A delta) and unmyelinated (C) fibers: Application to peripheral neuropathies. *Neurophysiol Clin*. 2000;30(1):27–42.

11. Alfieri FM, Silva NCOV, Santos ACA, et al. Cutaneous temperature and pressure pain threshold in individuals with knee osteoarthritis. *Reumat.* 2020;58(5):272–6.
12. Nahm FS. Infrared thermography in pain medicine. *Korean J Pain.* 2013;26(3):219–22.
13. Guimarães, CM, Balbinot LF, Brioschi, ML. " Neuropatia de Fibras Finas em um caso de Artrite Psoriásica." *Pan Am J Med Therm* (internet), 4 (2017): 33-37. Assessed january 11, 2020.
14. Budidha K, Kyriacou PA. Photoplethysmography for Quantitative Assessment of Sympathetic Nerve Activity (SNA) During Cold Stress. *Front Physiol.* 2019 Jan 9; 9:1863.
15. Silverthorn DU, Michael J. Cold stress and the cold pressor test. *Adv Physiol Educ.* 2013 Mar; 37(1):93-6.
16. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114(1–2):29–36.
17. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, et al. Translation to Portuguese and Validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. *J Pain.* 2010;11(5):484–90.
18. Zotter H, Kerbl R, Gallistl S, et al. Rewarming index of the lower leg assessed by infrared thermography in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Dec;16(9):1257-62.
19. Isii Y, Matsukawa K, Tsuchimochi H, Nakamoto T. Ice-water hand immersion causes a reflex decrease in skin temperature in the contralateral hand. *J Physiol Sci.* 2007 Aug;57(4):241-8.

20. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surg Clin North Am.* 1999;79(2):231–52.
21. Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous . *Brain.* 2010;133(10):2838–44.
22. Brasil. Ministério da Saude. *Manual de Prevenção de Incapacidades* (internet). Brasília: 2008. 1–141. Available at: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_prevencao\\_incapacidades.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_prevencao_incapacidades.pdf). Assessed January 6, 2021.
23. Santos DF, Mendonça MR, Antunes DE, et al. Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(11):1–14.
24. Hijazi MM, Buchmann SJ, Sedghi A, et al. Assessment of cutaneous axon-reflex responses to evaluate functional integrity of autonomic small nerve fibers. *Neurol Sci.* 2020 Jul;41(7):1685-96.
25. Sun PC, Lin H D, Jao SHE, et al. Relationship of skin temperature to sympathetic dysfunction in diabetic at-risk feet. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;73(1):41–6.
26. Wilder-Smith EP, Van Brakel WH. Nerve damage in leprosy and its management. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008 Dec;4(12):656-63.
27. Gelber RH, Balagon VF, Cellona RV. The relapse rate in MB leprosy patients treated with 2-years of WHO-MDT is not low. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2004 Dec;72(4):493-500.
28. Tiago LMP, Barbosa MFF, Santos DF, et al. Late follow-up of peripheral neural

- decompression in leprosy: functional and clinical outcomes. *Arq Neuro-psiq.* (serial online) 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0032>. article in press.
29. Mitchell LA, MacDonald RA, Brodie EE. Temperature and the cold pressor test. *The Journal of Pain.* 2004 May;5(4):233-237
  30. Tansey EA, Johnson CD. Recent advances in thermoregulation. *Adv Physiol Educ.* 2015;39(1):139–48.
  31. Schepers RJ, Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(3):205–12.
  32. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* (internet). 2010;9(8):807–19. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5). Assessed January 22, 2021.
  33. Hooshmand H, Hashmi M, Phillips E. Infrared thermal imaging as a tool in pain management-An 11 year study, Part II: Clinical Applications. *Thermol Int.* 2001;11(2):117–29.
  34. Uematsu S. Thermographic imaging of cutaneous sensory segment in patients with peripheral nerve injury. *J Neurosurg.* 1985;62(5):716–20.
  35. Diakides M; Bronzino JD, Peterson DR. *Medical infrared Imaging- principles and practicas.* Boca Raton: CR Press 2017.
  36. Sendowski I, Savourey G, Launay JC, et al. Sympathetic stimulation induced by hand cooling alters cold-induced vasodilatation in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2000 Mar;81(4):303-9.
  37. Sendowski I, Savourey G, Besnard Y, et al. Cold induced vasodilatation and cardiovascular responses in humans during cold water immersion of various



- upper limb areas. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1997;75(6):471-7.
38. Jarczewski J, Furgała A, Winiarska A, et al. Cardiovascular response to different types of acute stress stimulations. *Folia Med Cracov*. 2019;59(4):95-110.
  39. Soysal A, Atay T, Ozu T, et al. Electrophysiological evaluation of peripheral and autonomic involvement in leprosy. *Can J Neurol Sci*. 2004 Aug;31(3):357-62.
  40. Jacobson RR, Krahenbuhl JL. Leprosy. *Lancet*. 1999 Feb 20;353 (9153): 655-60
  41. Velasco M, Gómez J, Blanco M, et al. The cold pressor test: pharmacological and therapeutic aspects. *Am J Ther*. 1997 Jan;4(1):34-8
  42. Wirch JL, Wolfe LA, Weissgerber TL, et al. Cold pressor test protocol to evaluate cardiac autonomic function. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2006 Jun;31(3):235-43.
  43. Cabalar M, Yayla V, Ulutas S, et al. The clinical & neurophysiological study of leprosy. *Pak J Med Sci*. 2014 May;30(3):501-6.
  44. Ulvi H, Yoldaş T, Yiğiter R, et al. R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of the autonomic nervous system in leprosy patients. *Acta Neurol Scand*. 2003 Jan;107(1):42-9.
  45. Carod-Artal FJ. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. *Clin Auton Res*. 2018 Feb;28(1):67-81.
  46. Lovallo W. The Cold Pressor Test and Autonomic Function: A Review and Integration. *Psychophysiology*. 1975;12(3):268–82.

## Tables

**Table 1: Clinical and demographic characteristics of the study population.**

VARIABLES	PWP	PNP	CONTROL
	n=29	n=26	n=20
<b>AGE (years)</b>	46.3±11.64	48±13.44	43.05 ± 14.74
<b>GENDER</b>			
Male	17 (58.6%)	16 (61.5%)	8
Female	12 (41.4%)	10(38.5%)	12
<b>INTENSITY PAIN (CST)</b>			
No pain	20 (70%)	18 (69.2%)	0*
Mild	1 (3.5%)	1 (3.8%)	5 (25%) *
Moderate	5 (17.2%)	2 (7.7%)	10 (50%) *
Severe	3 (10.3%)	5 (19.3%)	5 (25%) *
<b>OPERATIONAL CLASSIFICATION</b>			
MB	23 (79.3%)	22 (84.6%)	-
PB	6 (20.7%)	4 (15.4)	-
<b>CURRENT CLINICAL FORM</b>			
Tuberculoid	1 (3.5%)	0	-
Borderline-tuberculoid	9 (31%)	10 (38.5%)	-
Borderline-borderline	6 (20.7%)	1 (3.8%)	-
Borderline-lepromatous	4 (13.8%)	0	-
Lepromatous	9(31%)	15 (57.7%)	-
<b>ELECTRONEUROMYOGRAPHY</b>			
Normal	0	6(23.1%)	-
Mononeuropathy	2(6.9%)	1(3.8%)	-
Multiple mononeuropathy	27(93.1%) *	19 (73.1%)	-
<b>SENSORY FUNCTION</b>			
Normal	3 (10.4%)	8 (30,8%)	20 (100%)
Abnormal	26 (89.6%)	18 (69.2%)	0
<b>MOTOR FUNCTION</b>			
Normal	9 (31%)	19 (73.1%)	20 (100%)
Abnormal	20 (69%) *	7 (26.9%)	0

PWP: patients with pain; PNP: patients no pai; MB: multibacillary; PB: paucibacillary; Intensity of pain in hands during the cold stress test (CST)

\* *p* was considered significant when  $p < 0.05$ .

**Table 2: Comparison of thermal recovery index between right and left sides of the neural areas of median, ulnar and radial nerves after cold stress test in study groups.**

Neural area	T1	T2	T3	T4
	Median (Q1-Q3)(%)	Median (Q1-Q3)(%)	Median (Q1-Q3)(%)	Median (Q1-Q3)(%)
<b>CONTROL (n=20)</b>				
Median R	66.13 (64.66 - 64.66)	79.58 (75.25 - 87.41)	90.21 (85.99 - 94.76)	97.93 (97.16 - 98.64)
Median L	65.56 (64.37 - 67.49)	79.54 (75.32 - 87.53)	89.91 (85.8 - 94.91)	97.96 (97.01 - 98.48)
Ulnar R	66.63 (64.45 - 69.84)	82.18 (79.32 - 87.37)	92.3 (86.36 - 96.08)	97.77 (96.49 - 98.65)
Ulnar L	66.69 (64.75 - 69.7)	81.92 (78.99 - 87.67)	92.14 (86.74 - 95.66)	97.85 (96.46 - 98.44)
Radial R	67.19 (64.19 - 68.87)	79.75 (76.25 - 84.61)	89.42 (84.97 - 93.16)	98.02 (95.39 - 98.73)
Radial L	67.07 (64.53 - 69.58)	79.66 (76.17 - 84.79)	87.43 (82.97 - 93.43)	97.96 (96.06 - 98.68)
<b>PWP (n=29)</b>				
Median R	68.49 (65.08 - 73.39)	83.82 (75.35 - 89.77)	90.13 (81.42 - 96.9)	95.83 (89.49 - 101)
Median L	76.04 (73.21 - 81.03) *	83.18 (75.51 - 94.6)	87.86 (81.03 - 97.26)	91.37 (85.76 - 99.05) *
Ulnar R	68.12 (65.51 - 73.27)	81.49 (76.79 - 88.55)	86.92 (82.09 - 94.13)	94.84 (89.07 - 99.85)
Ulnar L	69 (66.13 - 71.55)	84.19 (81.35 - 92.91)*	85.88 (80.98 - 95.75)	93.47 (87.07 - 99.45)
Radial R	68.5 (66.2 - 72.88)	80.95 (76.87 - 87.08)	86.2 (82.15 - 97.05)	95.29 (88.84 - 99.13)
Radial L	70.48 (67.39 - 73.97)*	81.83 (76.89 - 88.34)	87.94 (80.69 - 96.48)	92.84 (85.02 - 98.73)*
<b>PNP (n=26)</b>				
Median R	69.5 (64.51 - 77.78)	81.84 (75.46 - 91.47)	92.43 (83.55 - 98.54)	99.35 (92.93 - 100.9)
Median L	77.34 (72.17 - 84.74)*	81.29 (74.96 - 84.24)	87.58 (84.85 - 96.09)*	94.01 (88.57 - 97.34)*
Ulnar R	68.38 (64.03 - 76.31)	80.51 (76.45 - 86.5)	90.22 (85 - 97.07)	99.41 (90.15 - 100.4)
Ulnar L	69.38 (64.51 - 75.61)	81.91 (78.74 - 86.88)*	87.59 (82.25 - 91.71)*	95.08 (89.18 - 99.71)*
Radial R	68.5 (65 - 75.93)	79.39 (76.67 - 86.41)	86.17 (81.72 - 95.85)	97.79 (90.7 - 100)
Radial L	70.08 (65.21 - 75.31)*	80.6 (75.62 - 84.3)	87.91 (80.94 - 91.36)*	96.25 (90.41 - 97.85)*

PWP: patients with pain; PNP: patients in the father; T1; 1 minute time after cold test; T2: time 5 minutes after cold test; T3: time 10 minutes after cold test;

T4: time of 20 minutes after cold test. R: right; L: left; T; \* P was considered significant when  $p < 0.05$ ; Mann Whitney test.

**Table 3:** Mean temperature variation of the neural areas of hands in the basal time and after the cold stress test in study groups.

Neural area	TB	T1	T2	T3	T4	TB vs T1	TB vs T4
	Median (Q1-Q3)(°C)	Median (Q1-Q3)(°C)	Median (Q1-Q3)(°C)	Median (Q1-Q3)(°C)	Median (Q1-Q3)(°C)		
<b>CONTROL (n=20)</b>							
Median R	33.51 (31.81 - 34.28)	22.38 (20.43 - 24.43)	26.01 (23.67 - 30.90)	29.62 (25.47 - 33.16)	32.4 (31.42 -33.93)	<0.0001*	0.002*
Median L	33.46 (31.67 - 34.4)	22.78 (20.60 - 25.13)	25.82 (23.41 - 31.46)	27.97 (24.74 - 33.34)	32.31 (31.3 - 33.65)	<0.0001*	0.002*
Ulnar R	33 (31.21 - 34.1)	22.28 (20.70 - 23.94)	25.68 (24.13 - 29.41)	27.43 (25.79 - 32.14)	32 (30.9 - 33.42)	<0.0001*	0.002*
Ulnar L	32.86 (31.19 - 34.26)	22.55 (20.46 - 24.05)	25.62 (23.73 - 30.52)	27.62 (24.45 - 32.14)	32.03 (31.02 - 33.37)	<0.0001*	0.002*
Radial R	33.16 (31.86 - 33.74)	22.73 (20.73 - 24.19)	25.80 (24.12 - 28.70)	28.60 (25.69 - 32.01)	32.1 (31.22- 33.47)	<0.0001*	0.002*
Radial L	33.21 (31.78 - 33.96)	23.68 (20.78 - 24.58)	25.93 (24.28 - 29.09)	27.93 (25.29 - 32.54)	31.95 (30.92 - 33.27)	<0.0001*	0.000*
<b>PWP (n=29)</b>							
Median R	33.23 (31.32 -34.48)	22.38 (20.42 -24.42)	26.01 (23.67 - 30.89)	29.62 (25.46 -33.16)	32.29 (26.59 - 34)	<0.0001*	0.257
Median L	33.09 (30.65 - 34.24)	22.78 (20.59 - 25.13)	25.82 (23.4 - 31.45)	27.97 (24.74 - 33.33)	31.77 (26.26 - 34.14)	<0.0001*	0.008*
Ulnar R	32.33 (32.23 - 34.1)	22.28 (20.96 - 23.93)	25.68 (24.12 -29.4)	27.43 (25.79 - 32.14)	31.57 (26.85 - 33.06)	<0.0001*	0.002*
Ulnar L	31.9 (30.37 - 34.18)	22.55 (20.46 - 24.05)	25.62 (23.72 - 30.51)	27.62 (24.45 - 32.13)	31.3 (26.35 -33.56)	<0.0001*	0.131
Radial R	32.8 (30.81 - 34.09)	22.73 (20.73 - 24.19)	25.8 (24.11 - 28.7)	28.6 (25.69 - 32)	31.43 (26.87 - 33.83)	<0.0001*	0.002*
Radial L	32.53 (32.53 - 33.98)	23.68 (20.78 - 24.57)	25.93 (24.28 - 29.09)	27.93 (25.29 - 32.54)	31 (26.69 - 33.74)	<0.0001*	0.023*
<b>PNP (n=26)</b>							
Median R	33.55 (31.16 - 35.17)	23.09 (21.45 - 24.30)	26.21 (23.83 - 28.21)	29.88 (26.74 - 33.25)	31.88 (29.77 - 34.5)	<0.0001*	0.218
Median L	33.23 (31.02 - 34.61)	23.16 (21.52 - 24.0)	26.51 (24.12 - 28.2)	29.34 (25.67 - 32.92)	31.27 (27.6 - 34.35)	<0.0001*	0.127
Ulnar R	33.73 (30.8 - 34.54)	22.78 (20.77 - 23.57)	26.5 (24.85 - 28.2)	29.35 (26.6 - 32.02)	31.33 (29.12 - 34.12)	<0.0001*	0.026*
Ulnar L	33.38 (30.54 - 34.68)	22.62 (21.17 - 23.42)	25.93 (24.45 - 26.50)	28.6 (25.97 - 31.22)	30.68 (27.45 - 33.75)	<0.0001*	0.034*
Radial R	33.2 (31.46 -34.61)	22.96 (21.67 - 24.3)	26.88 (25.05 - 28.17)	29.18 (29.8 - 31.32)	31.37 (28.92 -33.87)	<0.0001*	0.004*
Radial L	33.42 (31.4 - 34.88)	26.37 (24.87 - 27.15)	26.56 (24.95 - 27.4)	28.7 (26.55 - 30.62)	30.95 (27.45 - 33.8)	<0.0001*	0.001*

PWP: patients with pain; PNP: patients without pain; TB: basal time; T1; 1 min after cold test; T2: 5 min after cold test; T3: 10 min after cold test; T4: 20 min after cold test. R: right; L: left; T; There was a significant difference between TB versus T2, TB versus T3 \* *P* was considered significant when  $p < 0.05$ ; Friedmann test.

**Table 4:** Mean temperature variation of the neural areas of feet in the basal time and after the cold stress test in study groups

Neural Area	TB	T1	T2	T3	T4	TB vs T1	TB vs T4
	Median (Q1-Q3) (°C)	Median (Q1-Q3) (°C)	Median (Q1-Q3) (°C)	Median (Q1-Q3) (°C)	Median (Q1-Q3) (°C)		
<b>PNP (n=26)</b>							
Tibial R	30.32 (29.23 - 31.34)	30.14 (28.92 - 31.43)	30 (28.54 - 31.75)	29.69 (28.53 - 31.28)	29.3 (28.47 - 31.38)	0.722	0.001
Tibial L	30.21 (28.35 - 31.93)	29.25 (28.14 - 31.96)	29.73 (28.15 - 31.95)	29.46 (27.92 - 31.43)	29.26 (28.05 - 31.41)	0.677	0.025
Fibular R	30.73(29.63 - 32.21) *	30.51 (29.38 - 33.01) *	30.36 (29.06 - 32.83) *	29.83 (28.8 - 32.27) *	29.91 (29.04 - 32.41) *	1.000	0.000
Fibular L	30.18 (28.30 - 31.43)	29.25 (28.14 - 31.96)	29.73 (28.12 - 31.95)	29.39 (27.86 - 31.43)	29.16 (28.01 - 31.45)	1.000	0.010
<b>PWP (n=29)</b>							
Tibial R	30.39 (28.22 - 32.19)	30.35 (28.23 - 31.75)	30.23 (27.66 - 31.57)	30.55 (27.24 - 31.76)	30.59 (27.20 - 31.49)	1.000	0.021
Tibial L	30.1 (28.17 - 32.52)	30.32 (27.86 - 31.8)	30.49 (27.84 - 31.72)	30.56 (27.68 - 31.88)	30.35 (27.49 - 31.61)	1.000	0.007
Fibular R	31.04 (29.5 - 32.91)	31.22 (28.71 - 32.56)	30.95 (28.43 - 32.65)	30.95 (28.22 - 32.73)	31.1 (28.07 - 32.36)	0.677	0.002
Fibular L	31.13 (29.1 - 32.98)	31.09 (28.71 - 32.77)	31.55 (28 - 32.6) *	31.31 (27.98 - 32.55) *	31.39 (28.38 - 32.69)	1.000	0.007
<b>Control (n=20)</b>							
Tibial R	30.38 (29.11 - 32.57)	29.57 (28.18 - 31.63)	29.33 (27.51 - 30.8)	28.9 (26.93 - 30.47)	28.5 (26.6 - 29.62)	0.455	0.000
Tibial L	30.29 (29.14- 32.5)	29.6 (28.19 - 31.56)	29.32 (27.45 - 30.72)	28.92 (29.96 - 30.39)	28.49 (29.65 - 29.62)	0.455	0.000
Fibular R	30.98 (29.93 - 33.22)	30.62 (28.8 - 32.54)	30.15 (28.46 - 31.99)	29.61 (27.97- 31.35)	29.09 (27.74 - 30.61)	0.404	0.000
Fibular L	31.01 (29.8 - 33.18)	30.63 (28.68 - 32.45)	30.22 (28.31 - 31.98)	29.61(27.92 - 32.23)	29.22 (27.7 - 29.62)	0.455	0.000

PWP: patients with pain; PNP: patients without pain; TB: basal time; T1; 1 min after cold test; T2: 5 min after cold test; T3: 10 min after cold test; T4: 20 min after cold test. R: right; L: left; T; There was a significant difference between TB versus T2, TB versus T3 \* P was considered significant when  $p < 0.05$ ; Friedmann test.

## Figures

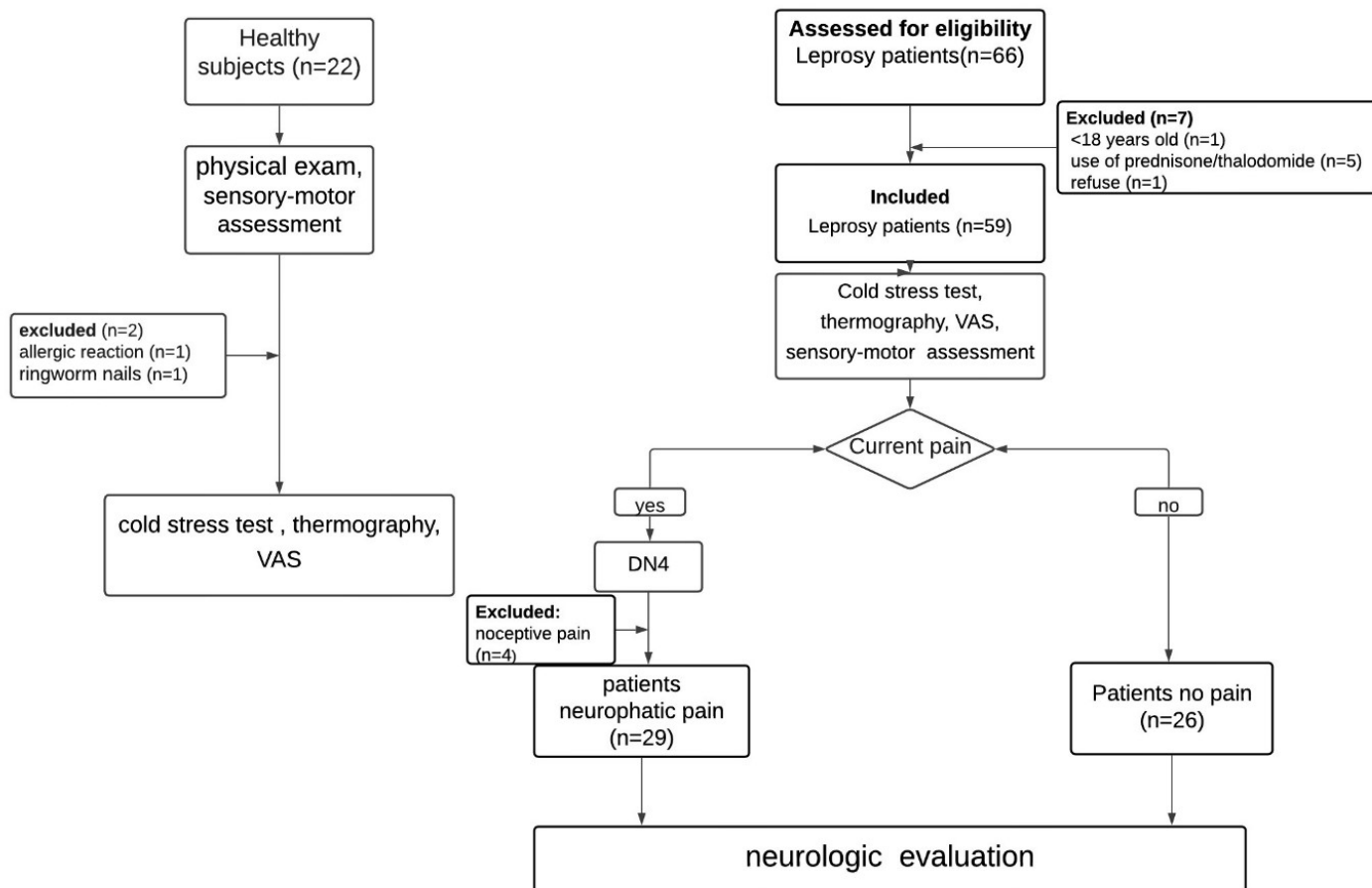


Figure 1: Flow diagram of data collection.

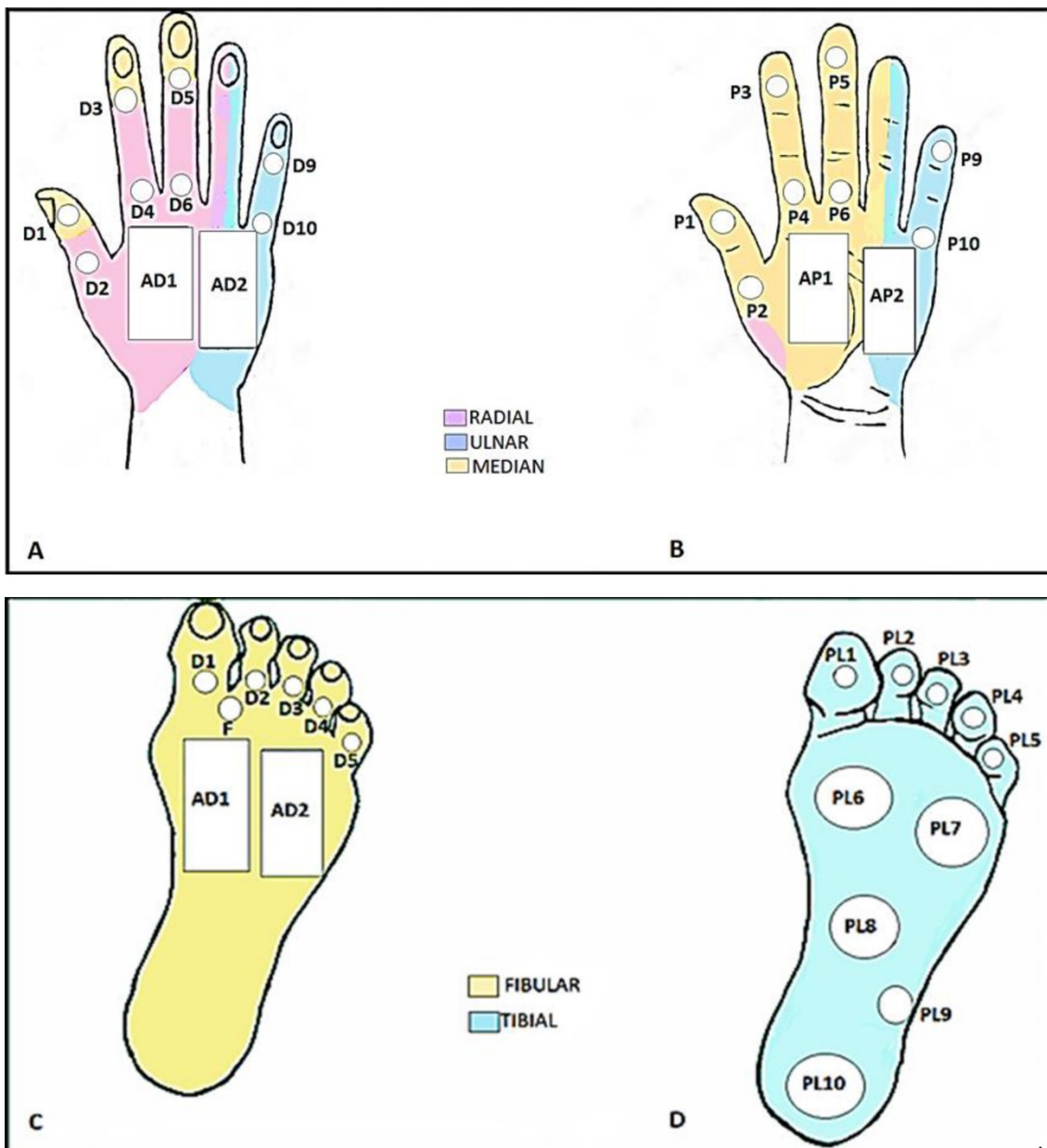
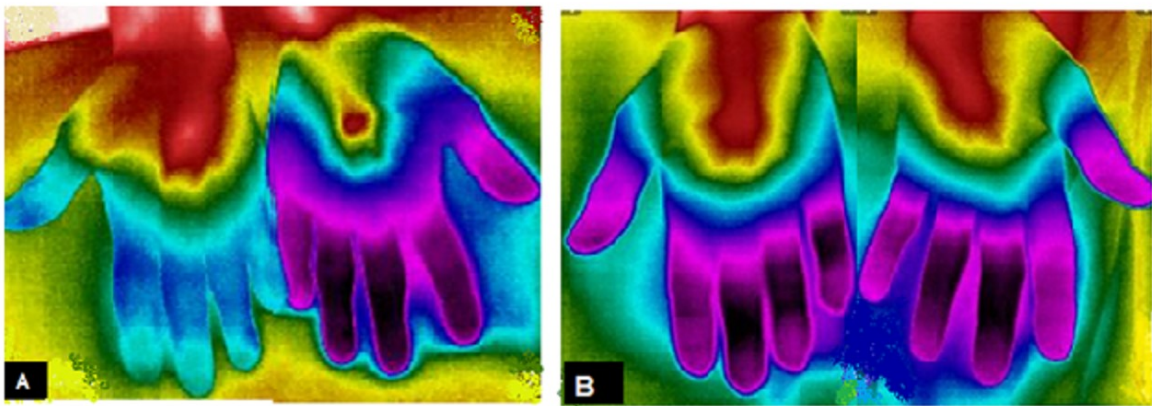
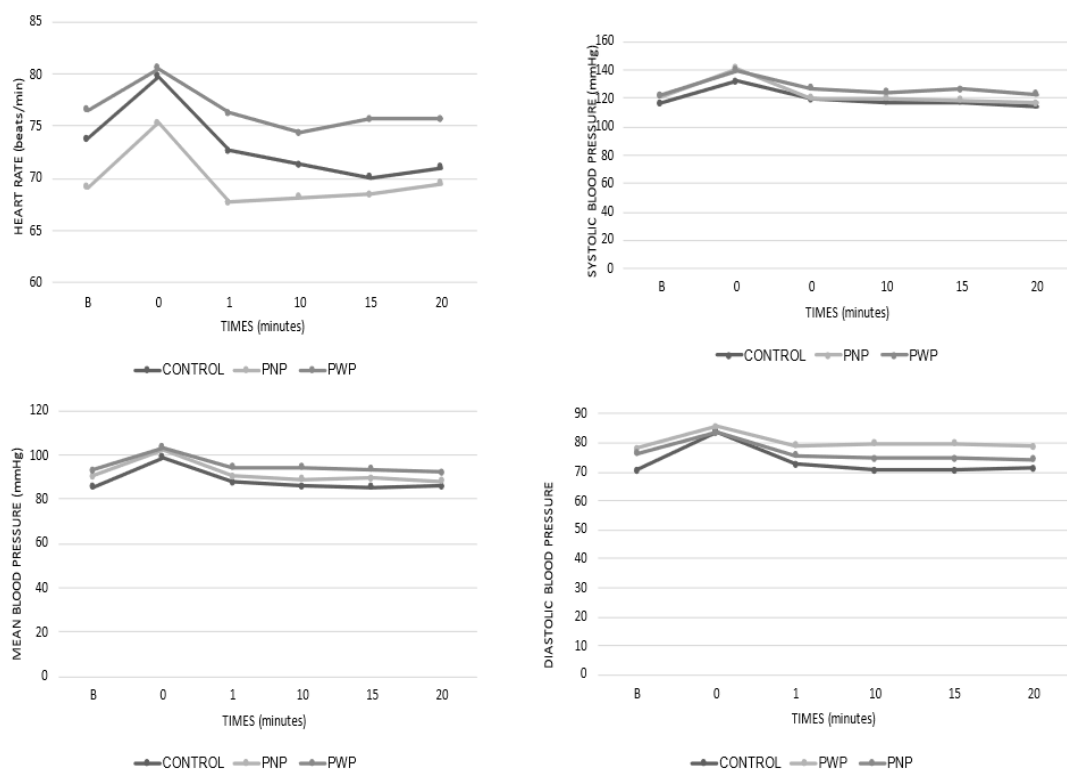


Figure 2: Region of interest of hands and feet. (A) Dorsum of the hand; (B) Palm of the hand; (C) Dorsum of foot; (D) Plantar of foot.



**Figure 3:** Thermal image of the hands after 20 minutes of the cold test.

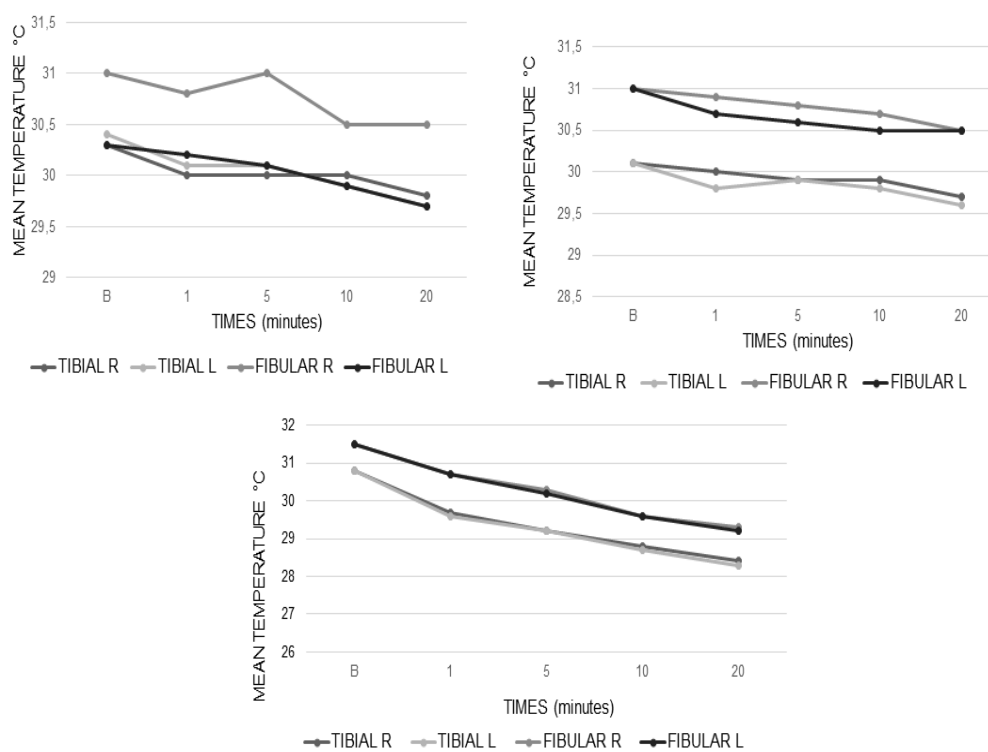
(A) patient with neuropathic pain (B) healthy control.



**Figure 4:** Heart rate, systolic, diastolic, and mean blood pressure between the group with pain patients (PWP), no pain patients (PNP) and healthy controls, before cold testing, during and up to 20 minutes after the cold stress test.



## Supplemental Digital Content 1



**Figure 5:** Average temperature in the neural areas of tibial and fibular nerves, in the right (R) and left (L) sides, before and after cold stimulation, in patients with neuropathic pain (A), patients without pain (B) and Healthy control (C).

## ***REFERÊNCIAS***

---

## REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, A. *et al.* Neurological manifestations of Hansen's disease and their management. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, Assen, v. 107, n. 6, p. 445–454, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.03.007>
- ALFIERI, F. M. *et al.* Cutaneous temperature and pressure pain threshold in individuals with knee osteoarthritis. **Reumatologia**, Poland, v. 58, n. 5, p. 272–276, 2020. DOI: <https://doi.org/10.5114/reum.2020.100195>
- ALVES, E. D.; FERREIRA, T. L.; FERREIRA, I. N. (org.). **Hanseníase: avanços e desafios**. Brasília, DF: Universidade de Brasília, 2014.
- ANDRADE A. R. C.; NERY, J. A. C. Episódios reacionais da hanseníase. *In*: ALVES, E. D.; FERREIRA, T. L.; FERREIRA, I. N. (org.). **Hanseníase: avanços e desafios**. Brasília, DF: Universidade de Brasília, 2014. p. 189-213.
- ANDRADE, V. Implementação da PQT/OMS no Brasil. **Hansenologia Internationalis**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 23–31, 2006.
- ANDRADE, V. L. G. de; SABROZA, P. C.; ARAÚJO, A. J. G. de. Fatores associados ao domicílio e à família na determinação da hanseníase, Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 10, p. S281–S292, 26 jul. 1994. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1994000800006>
- ANDRADE FILHO, A. C. de C. Teletermografia: princípios físicos, fisiológicos e fisiopatológicos da produção da imagem e suas indicações na clínica de dor e reabilitação. **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v. 6, n. 2, p. 55–59, 1999.
- ANTUNES, D. E. *et al.* Differential Expression of IFN-  $\gamma$ , IL-10, TLR1, and TLR2 and Their Potential Effects on Downgrading Leprosy Reaction and Erythema Nodosum Leprosum. **Journal of Immunology Research**, Cairo, 3405103, Nov. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3405103>
- ARAUJO, S. *et al.* Molecular Evidence for the Aerial Route of Infection of Mycobacterium leprae and the Role of Asymptomatic Carriers in the Persistence of Leprosy. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 63, n. 11, p. 1412–1420, 1 Dec. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw570>
- ARAUJO, S. *et al.* Risk-benefit assessment of Bacillus Calmette-Guérin vaccination, anti-phenolic glycolipid I serology, and Mitsuda test response: 10-year follow-up of household contacts of leprosy patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 48, n. 6, p. 739–745, Dec. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0245-2015>
- ARAUJO, S. *et al.* qPCR-High resolution melt analysis for drug susceptibility testing of Mycobacterium leprae directly from clinical specimens of leprosy patients. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 11, n. 6, p. 1–18, 2017. DOI:

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005506>

ARMAUER Hansen. Bethesda: National Library of Medicine, [19--]. 1 fotografia. Disponível em: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101417857-img>. Acesso em: 10 jul. 2021.

ASSEMBLY, W. H.; STRAT, L.; GLOBAL, T. W. H. O. **Weekly Epidemiological Record**: Relevé Épidémiologique Hebdomadaire, Geneva, v. 95, n. 36, p. 417–440, 2020.

BALBINOT, L. F. *et al.* Plantar thermography is useful in the early diagnosis of diabetic neuropathy. **Clinics**, São Paulo, v. 67, n. 12, p. 1419–1425, 2012. DOI: [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(12\)12](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(12)12)

BARON, R. Neuropathic Pain: A Clinical Perspective. **Handbook of Experimental Pharmacology**, Berlin, n. 194, p. 3-30, 2009. DOI: 10.1007/978-3-540-79090-7\_1

BARON, R.; BINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. **The Lancet Neurology**, London, v. 9, n. 8, p. 807–819, 2010. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)

BEIGUELMAN, B. Genética e hanseníase. **Ciencia & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 117–128, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232002000100011>

BOUHASSIRA, D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. **Revue Neurologique**, Paris, v. 175, n. 1–2, p. 16–25, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.09.016>

BRAIAN, M. B. *et al.* Human Physiology in Extreme Heat and Cold. **International Archives of Clinical Physiology**, [s. l.]: v. 1, n. 1, 2018. DOI: <https://doi.org/10.23937/iacph-2017/1710001>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia prático sobre a hanseníase**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de reabilitação e cirurgia em hanseníase**. Cadernos de prevenção e Manual de reabilitação e cirurgia em hanseníase. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa nº 51, de 2015 CGHDE/DEVIT/SVS/MS**. Nota Informativa sobre recidiva, insuficiência, falência e resistência medicamentosa na hanseníase. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota técnica Nº 4/2020-CGDE/.DCCI/SVS/MS**. Ampliação de uso da clofazimina para hanseníase paucibacilar no âmbito do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.125, de 7 de outubro de 2010**. Aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica de hanseníase**: aspectos clínicos e laboratoriais. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009. p. 1–28.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019.

BREEN, D. P. *et al.* Leprosy: A 'common' and curable cause of peripheral neuropathy with skin lesions. **Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh**, v. 45, n. 1, p. 38–42, 2015. DOI: <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2015.109>

BRIOSCHI, M. L. A história da Termografia. **Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo**, Edinburgh, v. 91, n. 92, p. 11, 2008.

BRIOSCHI, M. L. Introducing Brazilian Thermology Society, ICGMT, and PAJMT. **Pan American Journal of Medical Thermology**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 55-57, Dec. 2015. DOI: <https://doi.org/10.18073/2358-4696/pajmt.v2n2p55-57>

BRIOSCHI, M. L. **Metodologia de normalização de análise do campo de temperaturas em imagem infravermelha humana**. 2011. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

BRIOSCHI, M. L. *et al.* O uso da termografia infravermelha na avaliação do retorno ao trabalho em programa de reabilitação ampliado (PRA). **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 87–92, 2009.

BRIOSCHI, M. L.; MACEDO, J. F.; MACEDO, R. de A. C. Termometria cutânea: novos conceitos. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 151–160, 2003.

BRIOSCHI, M. L.; YENG, L.; TEIXEIRA, M. J. Diagnóstico avançado em dor por imagem infravermelha e outras aplicações. **Prática Hospitalar**, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 93-98, 2007.

BRITTON, W. J.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy. **The Lancet**, London, v. 363, n. 9416, p. 1209–1219, Apr. 2004. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15952-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15952-7)

BÜHRER, S. S. *et al.* A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-I of *Mycobacterium leprae*. **American Journal of Tropical**

**Medicine and Hygiene**, Mclean, v. 58, n. 2, p. 133–136, 1998. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1998.58.133>

CAMBON, L. *et al.* Borderline lepromatous leprosy. **European Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 533–534, 1997.

CAPADIA, G. D. *et al.* Effect of corticosteroid usage combined with multidrug therapy on nerve damage assessed using nerve conduction studies: A prospective cohort study of 365 untreated multibacillary leprosy patients. **Journal of Clinical Neurophysiology**, New York, v. 27, n. 1, p. 38–47, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3181cb426d>

CASTRO, S. M. S. de; WATANABE, H. A. W. Isolamento compulsório de portadores de hanseníase: memória de idosos. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 449–487, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702009000200010>

CAVALHEIRO, A. L. *et al.* Thermographic analysis and autonomic response in the hands of patients with leprosy. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 3, p. 274–283, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164612>

CHACHA, J. J. *et al.* Sistema nervoso periférico e pressupostos da agressão neural na hanseníase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 5, p. 495–500, out. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000500008>

CHARKOUDIAN, N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: How it works, when it does not, and why. **Mayo Clinic Proceedings**, Oxford, v. 78, n. 5, p. 603–612, 2003. DOI: <https://doi.org/10.4065/78.5.603>

CHEN, S.; QU, J.; CHU, T. Prevalence and characteristics of neuropathic pain in the people affected by leprosy in China. **Leprosy Review**, London, v. 83, n. 2, p. 195–201, 2012. DOI: <https://doi.org/10.47276/lr.83.2.195>

CHENG, T.-Y.; HERMAN, C. Motion tracking in infrared imaging for quantitative medical diagnostic applications. **Infrared Physics & Technology**, Exeter, v. 62, p. 70–80, Jan. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2013.10.009>

CHIUCHETTA, F. A.; GIUBLIN, M. L. Neuropatia hansênica . Relatos de casos e revisão de literatura. **Revista Dor**, São Paulo, v. 11, n. 4, p. 343–346, 2010.

CHO, S. N. *et al.* Serological specificity of phenolic glycolipid I from Mycobacterium leprae and use in serodiagnosis of leprosy. **Infection and Immunity**, Washington, v. 41, n. 3, p. 1077–1083, 1983. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.41.3.1077-1083.1983>

COLE, S. T. *et al.* Massive gene decay in the leprosy bacillus. **Nature**, London, v. 409, n. 6823, p. 1007–1011, 2001.

COLLOCA, L. *et al.* Neuropathic pain. **Nature reviews. Disease primers**, London, v. 16, n. 3, p. 17002, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>

CONCEIÇÃO, R.; PENNA, M. L. F. History and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 92, n. 6, p. 761–773, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20176724>

CÔRTE, A. C. R. E.; HERNANDEZ, A. J. Termografia médica infravermelha aplicada à medicina do esporte. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 315–319, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/1517-869220162204160783>

COSTIGAN, M.; SCHOLZ, J.; WOOLF, C. J. Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. **Annual Review of Neuroscience**, Palo Alto, v. 32, p. 1–32, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135531>

CROFT R.P. *et al.* Incidence rates of acute nerve function impairment in leprosy: A prospective cohort analysis after 24 months The Bangladesh Acute Nerve Damage Study. **Leprosy Review**, London, v. 71, p.18-33, 2000. DOI: <https://doi.org/10.5935/0305-7518.20000004>

CUNHA, A. C. S. R. **Termografia para avaliação do acometimento neural das mãos de pacientes com hanseníase**. 2016. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2016.

DANTAS, C. A. *et al.* Lucio's Phenomenon: Response to Alternative Treatment with Multibacilar Polychemotherapy. **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**, [s. l.], v. 76, n. 2, p. 185–188, Apr./June 2018. DOI: <https://doi.org/10.29021/spdv.76.2.804>

DAVISON, A. R.; KOOIJ, R.; WAINWRIGHT, J. Classification of leprosy. 1. Application of the Madrid classification of various forms of leprosy. **International Journal of Leprosy**, Washington, v. 28, p. 113–125, 1960.

DEGANG, Y.; NAKAMURA, K.; AKAMA, T. Leprosy as a model of immunity. **Future Medicine**, Tokyo, v. 9, n. 1, p. 43–54, 2014. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb.13.140>

DIAKIDES, M.; BRONZINO, J. D.; PETERSON, D. R. **Medical infrared Imaging: principles and practicas**. Boca Raton: CRC Press, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1201/b12938>

DIÓRIO, S. M. Aspectos microbiológicos e moleculares do Mycobacterium leprae. *In*: ALVES, E. D.; FERREIRA, T. L.; FERREIRA, I. N. (org.). **Hanseníase: avanços e desafios**. Brasília, DF: Universidade de Brasília, 2014. p. 67-79.

DOUGLAS, J. T. *et al.* Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, Washington, v. 11, n. 5, p. 897–900, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1128/CDLI.11.5.897-900.2004>

DUBIN, A. E.; PATAPOUTIAN, A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 120, n. 11, p. 3760–3772, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI42843>

ECKELI, F. D.; TEIXEIRA, R. A.; GOUVÊA, Á. L. Neuropathic pain evaluation tools. **Revista Dor**, São Paulo, v. 17, suppl 1, p. 20–22, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160041>

EIDT, L. M. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 76–88, ago. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902004000200008>

FAUST, O. *et al.* Application of infrared thermography in computer aided diagnosis. **Infrared Physics & Technology**, Exeter, v. 66, p. 160-175, Sept. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2014.06.001>

FELDMAN, F.; NICKOLOFF, E. L. Normal thermographic standards for the cervical spine and upper extremities. **Skeletal Radiology**, Heidelberg, v. 12, n. 4, p. 235–249, 1984. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00349505>

FITNESS, J.; TOSH, K.; HILL, A V. S. Genetics of susceptibility to leprosy. **Genes and Immunity**, Basingstoke, v. 3, n. 8, p. 441–453, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363926>

FLEURY, R. N. Hanseníase Difusa e fenômeno de Lúcio, um novo enfoque etiológico. **Hansenologia Internationalis**, Bauru, v. 33, n. 2, p. 5-6, 2008.

FLEURY, R. N. Patologia da neurite hansênica. *In*: FLEURY, R. N. **Cirurgia reparadora e reabilitação em hanseníase**. Rio de Janeiro: Palavra e Ação, 1997. p. 69-74.

FLEURY, R. N. **Patologia e manifestações viscerais**. Noções de hansenologia. Bauru: Centro de Estudos Reynaldo Quagliato, 2000.

FONSECA, A. B. de L. *et al.* The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. **Infectious Diseases of Poverty**, London, v. 6, n. 1, p. 1–8, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0229-3>

FOSS, N. T. Episódios reacionais na hanseníase. **Medicina (Ribeirão Preto)**, Ribeirão Preto, v. 36, n. 2/4, p. 453-459, 2003. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v36i2/4p453-459>

GALVÃO, A. C. R. **Dor neuropática**: tratamento com anticonvulsivantes. São Paulo: Segmento Farma, 2005.



GARBINO, J. A. Eletroneuromiografia em hanseníase. *In*: GARBINO, J. A. **Cirurgia reparadora e reabilitação em hanseníase**. Rio de Janeiro: Palavra e Ação, 1997. p. 93-103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.10.018>

GARBINO, J. A.; HEISE, C. O.; MARQUES, W. Assessing nerves in leprosy. **Clinics in Dermatology**, Philadelphia, v. 34, n. 1, p. 51–58, 2016.

GARBINO, J. A.; MARQUES JÚNIOR, W. A neuropatia da hanseníase. *In*: ALVES, E. D.; FERREIRA, T. L.; FERREIRA, I. N. (org.). **Hanseníase: avanços e desafios**. Brasília, DF: Universidade de Brasília, 2014. cap. 11, p. 215-229.

GARBINO, J. A.; OPROMOLLA, D. V. A. Monitoração da neuropatia da hanseníase. *In*: OPROMOLLA, D. V. A.; BACCARELLI, R. (ed.). **Prevenção de incapacidades e reabilitação em hanseníase**. Bauru: Instituto Lauro de Souza Lima, 2003. p. 33–36.

GARBINO, J. A *et al.* Association between neuropathic pain and A-waves in leprosy patients with type 1 and 2 reactions. **Journal of Clinical Neurophysiology**, New York, v. 28, n. 3, p. 329–332, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31821c3ac1>

GARBINO, J. A. *et al.* **Hanseníase: diagnóstico e tratamento da neuropatia**. Brasília, DF: Sociedade Brasileira de Hansenologia; Conselho Federal de Medicina, 2003. (Projeto diretrizes).

GARBINO, J. A *et al.* Neurophysiological patterns of ulnar nerve neuropathy in leprosy reactions. **Leprosy Review**, London, v. 81, n. 3, p. 206–215, 2010. DOI: <https://doi.org/10.47276/lr.81.3.206>

GARBINO, J. A. *et al.* Primary neural leprosy: systematic review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 71, n. 6, p. 397–404, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130046>

GELUK, A. Biomarkers for leprosy: would you prefer T (cells)? **Leprosy Review**, London, v. 84, n. 1, p. 3–12, 2013. DOI: <https://doi.org/10.47276/lr.84.1.3>

GIESEL, L. M. *et al.* Clinical and neurophysiological features of leprosy patients with neuropathic pain. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Mclean, v. 98, n. 6, p. 1609–1613, 2018. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0817>

GIRACH, A. *et al.* Quality of life in painful peripheral neuropathies: A systematic review. **Pain Research and Management**, Oakville, v. 2019, 2091960, 23 May 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/2091960>

GOULART, I. M. B. **Detecção de TGF- $\beta$ 1 em lesões cutâneas de diferentes formas clínicas de hanseníase**. 1995. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 1995.

GOULART, I. M. B.; GOULART, L. R. Leprosy: Diagnostic and control challenges for a worldwide disease. **Archives of Dermatological Research**, Berlin, v. 300, n. 6, p. 269–290, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-008-0857-y>

GOULART, I. M.; PENNA, G. O.; CUNHA, G. Immunopathology of leprosy: The complexity of the mechanisms of host immune response to Mycobacterium leprae. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 35, n. 4, p. 365–375, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822002000400014>

GOULART, I. M. B. *et al.* Detection of Mycobacterium leprae DNA in skin lesions of leprosy patients by PCR may be affected by amplicon size. **Archives of Dermatological Research**, Berlin, v. 299, n. 5–6, p. 267–271, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-007-0758-5>

GOULART, I. M. B. *et al.* Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 35, n. 5, p. 453–460, out. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822002000500005>

GOULART, I. M. B. *et al.* Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. **Clinical and Vaccine Immunology**, Washington, v. 15, n. 1, p. 101–105, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1128/CVI.00372-07>

GOULART, L. R.; GOULART, I. M. B. Leprosy pathogenetic background: A review and lessons from other mycobacterial diseases. **Archives of Dermatological Research**, Berlin, v. 301, n. 2, p. 123–137, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-008-0917-3>

GRZYBOWSKI, A. Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841-1912): The 100th anniversary of the death of the discoverer of Mycobacterium leprae. **Clinics in Dermatology**, Philadelphia, v. 31, n. 5, p. 653–655, Sept./Oct. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2012.10.001>

GUIMARÃES, C. M. S.; BALBINOT, L.; BRIOSCHI, M. Neuropatia de fibras finas em um caso de artrite psoriásica: diagnóstico por imagem infravermelha. **Pan American Journal of Medical Thermology**, [s. l.], p. 33–37, 2017.

HAANPÄÄ, M.; LOCKWOOD, D. N. J. L.; HIETAHARJU, A. Neuropathic pain in leprosy. **Leprosy Review**, London, v. 75, n. 2, p. 7–18, 2004. DOI: <https://doi.org/10.47276/lr.75.1.7>

HALL, J. E. **Guyton & Hall**: tratado de fisiologia médica. Trad. da 13. ed. [S. l.]: Elsevier, 2017.

HARBOE, M.; ASEFFA, A.; LEEKASSA, R. Challenges presented by nerve damage in leprosy. **Leprosy Review**, London, v. 76, n. 1, p. 5–13, 2005. DOI: <https://doi.org/10.47276/lr.76.1.5>

HAROUN, O. M. O. *et al.* Investigation of neuropathic pain in treated leprosy patients in Ethiopia: A cross-sectional study. **Pain**, Amsterdam, v. 153, n. 8, p. 1620–1624, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.04.007>

HILDEBRANDT, C.; RASCHNER, C.; AMMER, K. An overview of recent application of medical infrared thermography in sports medicine in Austria. **Sensors**, Basel, v. 10, n. 5, p. 4700–4715, 2010. DOI: <https://doi.org/10.3390/s100504700>

HONAP, T. P. *et al.* Mycobacterium leprae genomes from naturally infected nonhuman primates. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 12, n. 1, p. 1–17, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006190>

HOOSMAND, H.; HASHMI, M.; PHILLIPS, E. Infrared thermal imaging as a tool in pain management-An 11 year study, Part II: Clinical Applications. **Thermology International**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 117–129, 2001.

HUNTER, S. W.; BRENNAN, P. J. A novel phenolic glycolipid from Mycobacterium leprae possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. **Journal of Bacteriology**, [Washington], v. 147, n. 3, p. 728–735, 1981. DOI: <https://doi.org/10.1128/jb.147.3.728-735.1981>

HUSAIN, S.; MALAVIYA, G. N. Early nerve damage in leprosy: An electrophysiological study of ulnar and median nerves in patients with and without clinical neural deficits *Neurol. India*. **Neurology India**, Bombay, v. 55, n. 1, p. 22-26, Jan./Mar. 2007. DOI: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.30422>

JACOBSON, R. R.; KRAHENBUHL, J. L. Leprosy. **The Lancet**, London, v. 353, n. 9153, p. 655–660, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06322-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06322-3)

JARDIM, M. R. *et al.* Leprosy neuropathy evaluated by NCS is independent of the patient's infectious state. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, Assen, v. 131, p. 5–10, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.01.008>

JIANG, L. J. *et al.* A perspective on medical infrared imaging. **Journal of Medical Engineering and Technology**, Abingdon, v. 29, n. 6, p. 257–267, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1080/03091900512331333158>

JOB, C. K. 13º Congresso Internacional sobre Hanseníase: o comprometimento neural na hanseníase. **Hansenologia Internationalis**, Bauru, v. 14, n. 1, p. 50–59, jun. 1989.

JOB, C. K. Nerve in reversal reaction. **Indian Journal of Leprosy**, New Delhi, v. 68, p. 43-47, 1996.

JOB, C. K.; PATH, F. R. O comprometimento neural na hanseníase: definição de neurite. **Hansenologia Internationalis**, Bauru, v. 14, n. 1, p. 50-59, 1989.

JOPLING, W. H.; McDOUGALL, A. C. **A doença**. Manual de hanseníase. 4th ed. São Paulo: Atheneu Editora, 1991.

KAHAWITA, I. P.; WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 1, p. 75–82, fev. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000100010>

KAIMAL, S.; THAPPA, D. Relapse in leprosy. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, Bombay, v. 75, n. 2, p. 126–135, 2009. DOI: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.48656>

KAR, S. *et al.* Nerve damage in leprosy: An electrophysiological evaluation of ulnar and median nerves in patients with clinical neural deficits: A pilot study. **Indian Dermatology Online Journal**, Mumbai, v. 4, n. 2, p. 97, 2013. DOI: <https://doi.org/10.4103/2229-5178.110625>

KRAYCHETE, D. C.; GOZZANI, J. L.; KRAYCHETE, A. C. Dor neuropática: aspectos neuroquímicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 58, n. 5, p. 492–505, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-70942008000500008>

LAHIRI, B. B. *et al.* Medical applications of infrared thermography: A review. **Infrared Physics and Technology**, Exeter, v. 55, n. 4, p. 221–235, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2012.03.007>

LASRY-LEVY, E. *et al.* Neuropathic pain and psychological morbidity in patients with treated leprosy: A cross-sectional prevalence study in Mumbai. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 5, n. 3, e981, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000981>

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Diagnóstico & Tratamento**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 173-179, 2012. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/137679>. Acesso em: 10 maio 2021.

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects: part 1. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 2, p. 205–218, Mar./Apr. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142450>

LIMA, R. P. S. *et al.* Análise termográfica de corpo inteiro: indicações para investigação de dores crônicas e diagnóstico complementar de disfunções secundárias. **Pan American Journal of Medical Thermology**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 70–77, 2015. DOI: <https://doi.org/10.18073/2358-4696/pajmt.v2n2p70-77>

LINDER, K. *et al.* Relapses vs. reactions in multibacillary leprosy: Proposal of new relapse criteria. **Tropical Medicine and International Health**, Oxford, v. 13, n. 3, p. 295–309, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2008.02003.x>

LOBATO, J. *et al.* Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. **Leprosy Review**, London, v. 82, n. 4, p. 389–401, 2011. DOI: <https://doi.org/10.47276/lr.82.4.389>

LOCKWOOD, D. N. Leprosy. **Medicine**, v. 33, n. 7, p. 26–29, July 2005. DOI: <https://doi.org/10.1383/medc.2005.33.7.26>

LOCKWOOD, D. N.; SAUNDERSON, P. R. Nerve damage in leprosy: a continuing challenge to scientists, clinicians and service providers. **International Health**, Oxford, v. 4, n. 2, p. 77–85, June 2012. DOI: DOI: <https://doi.org/10.1383/medc.2005.33.7.26>

LOCKWOOD, D. N. J.; SHETTY, V.; OLIVEIRA, G. Hazards of setting targets to eliminate disease: Lessons from the leprosy elimination campaign. **BMJ: British Medical Journal**, London, v. 348, p. 1–5, Feb. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.g1136>

LUGÃO, H. B. *et al.* Ultrasonography of Leprosy Neuropathy: A Longitudinal Prospective Study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 10, n. 11, p. 1–14, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005111>

LUND, C. *et al.* Histopathological and clinical findings in leprosy patients with chronic neuropathic pain: A study from Hyderabad, India. **Leprosy Review**, London, v. 78, n. 4, p. 369–380, 2007. DOI: <https://doi.org/10.47276/lr.78.4.369>

MACHADO, A. S. *et al.* Novel PCR primers for improved detection of *Mycobacterium leprae* and diagnosis of leprosy. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 128, n. 6, p. 1814–1819, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.14592>

MI, Z.; LIU, H.; ZHANG, F. Advances in the Immunology and Genetics of Leprosy. **Frontiers in Immunology**, [Lausanne], v. 11, p. 1–15, Apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00567>

MISCH, E. A *et al.* Leprosy and the human genome. **Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR**, New York, v. 74, n. 4, p. 589–620, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00025-10>

MODLIN, R. L. The innate immune response in leprosy Leprosy as a model. **Current Opinion in Immunology**, London, v. 22, n. 1, p. 48–54, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.12.001>

MOISSET, X. *et al.* Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. **Revue Neurologique**, Paris, v. 176, n. 5, p. 325–352, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.361>

MONOT, M. *et al.* On the origin of leprosy. **Science**, New York, v. 308, n. 5724, p. 1040–1042, May 2005. DOI: <https://doi.org/10.1126/science/1109759>

MORRISON, S. F.; NAKAMURA, K. Central Mechanisms for Thermoregulation. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v. 81, p. 285–308, Sept. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114546>

MOURA, R. S. de *et al.* Sorologia da hanseníase utilizando PGL-I: revisão sistemática. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, p. 11–18, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000700004>

MULVEY, M. R. *et al.* Neuropathic pain in cancer: Systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 119, n. 4, p. 765–774, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aex175>

NAHM, F. S. Infrared thermography in pain medicine. **Korean Journal of Pain**, Seoul, v. 26, n. 3, p. 219–222, 2013. DOI: <https://doi.org/10.3344/kjp.2013.26.3.219>

NAAFS, B. Treatment of reactions and nerve damage. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, Elmwood Park, v. 64, n. 4, p. S21-S28, Dec. 1996.

NAAFS, B. *et al.* Diagnóstico clínico diferencial entre reações Tipo 1 e Tipo 2. **Hansenologia Internationalis**, Bauru, v. 30, n. 1, p. 28-31, 2005.

NASCIMENTO, A. C. M. do. **Recidiva em hanseníase após o término da poliquimioterapia padrão entre 2013-2018 em um centro de referência brasileiro**: introduzindo e atualizando conceitos. 2019. 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019. DOI: <https://doi.org/10.14393/ufu.di.2019.1358>

NASCIMENTO, O. J. M. Leprosy neuropathy: clinical presentations. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 71, n. 9B, p. 661–666, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130146>

NASCIMENTO, O. J. M. *et al.* Leprosy late-onset neuropathy : an uncommon presentation of leprosy. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 70, n. 6, p. 404–406, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2012000600004>

NG, V. *et al.* Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of Mycobacterium leprae. **Cell**, Massachusetts, v. 103, n. 3, p. 511–524, Oct. 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00142-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00142-2)

NUGRAHA, B. *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Functioning properties of chronic pain. **Pain**, Amsterdam, v. 160, n. 1, p. 88–94, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001433>

OBADIA, D. L.; ALVES, G. V. M. D. F. G. S. Hanseníase: correlação clínico-histopatológica. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 1, p. 20–23, 2011.

OOI, W. W.; SRINIVASAN, J. Leprosy and the peripheral nervous system: basic and clinical aspects. **Muscle & Nerve**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 4, p. 393–409, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.20113>

OPROMOLLA, D. V. A. Manifestações clínicas e reações. *In*: OPROMOLLA, D. V. A. (ed.). **Noções de Hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos “Dr. Reynaldo Quagliato”, 2000. p. 51–58.

OPROMOLLA, D. V. A.; BACCARELLI, R. (Ed.). **Fisioterapia após descompressão neural**. Prevenção de incapacidades e reabilitação em hanseníase. Bauru: Instituto Lauro de Souza Lima, 2003.

OPROMOLLA, D. V. A.; URA, S. **Atlas de hanseníase**. Bauru: Instituto Lauro de Souza Lima, 2002.

OSKAM, L.; SLIM, E.; BÜHRER-SÉKULA, S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. **Leprosy Review**, London, v. 74, n. 3, p. 196–205, 2003.

PÁL, E. *et al.* Small Fiber Neuropathy: Clinicopathological Correlations. **Behavioural Neurology**, London, v. 2020, 8796519, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8796519>

PARDILLO, F. E. F. *et al.* Methods for the classification of leprosy for treatment purposes. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 44, n. 8, p. 1096–1099, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1086/512809>

PONTES, A. R. B. *et al.* Detecção do DNA de *Mycobacterium leprae* em secreção nasal. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, DF, v. 61, p. 734–737, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672008000700013>. Acesso em: 1 ago. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672008000700013>

QUARESMA, M. V. History of leprosy in Rio de Janeiro. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 3, p. 515–518, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142781>

RAMOS, J. M. *et al.* Prevalence and characteristics of neuropathic pain in leprosy patients treated years ago. **Pathogens and Global Health**, London, v. 108, n. 4, p. 186–190, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1179/2047773214Y.0000000140>

RANQUE, B. *et al.* Genomewide linkage analysis of the granulomatous Mitsuda reaction implicates chromosomal regions 2q35 and 17q21. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 196, n. 8, p. 1248–52, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1086/521684>

REIBEL, F.; CAMBAU, E.; AUBRY, A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. **Médecine et Maladies Infectieuses**, Paris, v. 45, n. 9, p. 383–393, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2015.09.002>

RENERO-C, F.-J. The abrupt temperature changes in the plantar skin thermogram of the diabetic patient: looking in to prevent the insidious ulcers. **Diabetic Foot and Ankle**, Sweden, v. 9, n. 1, 1430950, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/2000625X.2018.1430950>

RESENDE M A. C. *et al.* Perfil da dor neuropática: a propósito do exame neurológico mínimo de 33 pacientes. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 2, p. 44–153, mar./abr. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-70942010000200006>

RESENDE, M. A. C.; NASCIMENTO, O.; RIOS, J. M. Neuropathic Pain Profile: the Basic Neurological Exam of 33 Patients. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 2, p. 144–153, Mar./Apr. 2010. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0034-7094\(10\)70019-2](https://doi.org/10.1016/S0034-7094(10)70019-2)

RIDLEY, D. S. **Skin biopsy in leprosy**. 3rd ed. Basel: Ciba-Geigy, 1990.

RIDLEY, D.S; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Washington, v. 34, n. 3, p. 255-273, July/Sept. 1966.

RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy now: Epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 11, n. 6, p. 464–470, 2011. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70006-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70006-8)

ROMANOVSKY, A. A. Skin temperature: Its role in thermoregulation. **Acta Physiologica**, Oxford, v. 210, n. 3, p. 498–507, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.12231>

SABINO, E. F. P. **Termografia infravermelha detecta assimetria de temperatura das mãos de pacientes com hanseníase e contatos assintomáticos indicando disfunção autonômica periférica**. 2019. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019.

SADHU, S.; MITRA, D. K. Emerging concepts of adaptive immunity in leprosy. **Frontiers in Immunology**, [Lausanne], n. 9, p. 604, Apr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00604>

SADHU, S. *et al.* Reciprocity between Regulatory T Cells and Th17 Cells: Relevance to Polarized Immunity in Leprosy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 10, n. 1, p. 1–16, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004338>

SANTIAGO, S.; FERREIRA, T.; ESPINOSA, M. L. Neurophysiological studies of thin myelinated (A delta) and unmyelinated (C) fibers: Application to peripheral neuropathies. **Neurophysiologie Clinique**, Paris, v. 30, n. 1, p. 27–42, 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(00\)88865-6](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(00)88865-6)



SANTOS, D. F. dos *et al.* Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 11, n. 11, p. 1–14, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006086>

SANTOS, J. G. *et al.* Translation to Portuguese and Validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. **Journal of Pain**, Philadelphia, v. 11, n. 5, p. 484–490, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.09.014>

SAUNDERSON, P. R. Leprosy elimination: Not as straightforward as it seemed. **Public Health Reports**, Rockville, v. 123, n. 2, p. 213–216, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1177/003335490812300214>

SAUNDERSON, P.; BIZUNEH, E.; LEEKASSA, R. Neuropathic pain in people treated for multibacillary leprosy more than ten years previously. **Leprosy Review**, London, v. 79, n. 3, p. 270–276, 2008. DOI: <https://doi.org/10.47276/lr.79.3.270>

SCHESTATSKY, P. *et al.* Brazilian Portuguese Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for Patients with Chronic Pain. **Pain Medicine**, Malden, v. 12, n. 10, p. 1544–1550, Oct. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01221.x>

SCOLLARD, D. M. *et al.* The Continuing Challenges of Leprosy. **Clinical Microbiology Reviews**, [Washington], v. 19, n. 2, p. 338–381, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.19.2.338-381.2006>

SENDOWSKI, I. *et al.* Cold induced vasodilatation and cardiovascular responses in humans during cold water immersion of various upper limb areas. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, Berlin, v. 75, n. 6, p. 471–477, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1007/s004210050191>

SENDOWSKI, I. *et al.* Sympathetic stimulation induced by hand cooling alters cold-induced vasodilatation in humans. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v. 81, n. 4, p. 303–309, Mar. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1007/s004210050047>

SILVERTHORN, D. U.; MICHAEL, J. Cold stress and the cold pressor test. **Advances in Physiology Education**, Bethesda, v. 37, n. 1, p. 93–96, Mar. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1152/advan.00002.2013>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HANSENOLOGIA; ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEUROFISIOLOGIA. **Hanseníase**: diagnóstico e tratamento da neuropatia. [S. l.]: AMB: CFM, 2003. p. 1–13. Projeto Diretrizes.

SOUZA, C. S. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico. **Revista de Medicina**, Ribeirão Preto, v. 30, n. 3, p. 325–334, 1997. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v30i3p325-334>

SPELLBERG, B.; EDWARDS, J. E. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 32, p. 76–102, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1086/317537>

STEFANI, M. M. D. A. Desafios na era pós genômica para o desenvolvimento de testes laboratoriais para o diagnóstico da hanseníase. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, suppl. 2, p. 89–94, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000700018>

STUMP, P. R. *et al.* Neuropathic pain in leprosy patients. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, Elmwood Park, v. 72, n. 2, p. 134–138, June 2004. DOI: [https://doi.org/10.1489/1544-581X\(2004\)072<0134:NPILP>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1489/1544-581X(2004)072<0134:NPILP>2.0.CO;2)

TAN, C. L.; KNIGHT, Z. A. Regulation of Body Temperature by the Nervous System. **Neuron**, Cambridge, v. 98, n. 1, p. 31–48, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.022>

TANSEY, E. A.; JOHNSON, C. D. Recent advances in thermoregulation. **Advances in Physiology Education**, Bethesda, v. 39, n. 1, p. 139–148, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1152/advan.00126.2014>

TAVARES, A. P. N.; MARQUES, R. D. C.; LANA, F. C. F. Space occupation and its relationship to the progression of leprosy in the Northeast of Minas Gerais, Brazil - 19th century. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 691–702, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902015000200023>

THAKUR, S. *et al.* Acute and chronic pain associated with leprosy. **Pain**, Amsterdam, v. 156, n. 6, p. 998–1002, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000178>

TIAGO, L. M. P. *et al.* Late follow-up of peripheral neural decompression in leprosy: functional and clinical outcomes. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0032>. Article in press.

TOH, H. S. *et al.* Diagnosis and impact of neuropathic pain in leprosy patients in Nepal after completion of multidrug therapy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 12, n. 7, p. 1–15, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.1006488>

TROTTA, J.; ULBRICHT, L. Termografia no Diagnóstico Complementar de Doenças Músculo Esqueléticas. **Pan American Journal of Medical Thermology**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 7–13, 2015. DOI: <https://doi.org/10.18073/2358-4696/pajmt.v2n1p7-13>

TRUMAN, R. *et al.* Genotypic variation and stability of four variable-number tandem repeats and their suitability for discriminating strains of *Mycobacterium leprae*. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 42, n. 6, p. 2558–2565, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.42.6.2558-2565.2004>

UEMATSU, S. Thermographic imaging of cutaneous sensory segment in patients with peripheral nerve injury. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 62, n. 5, p. 716–720, 1985. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1985.62.5.0716>

UEMATSU, S. *et al.* Quantification of thermal asymmetry. Part 1: Normal values and reproducibility. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 69, n. 4, p. 552–555, 1988. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1988.69.4.0552>

VAN BRAKEL, W. H. *et al.* Early diagnosis of neuropathy in leprosy - Comparing diagnostic tests in a large prospective study (the INFIR Cohort Study). **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 2, n. 4, e212, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000212>

VAN BRAKEL, W. H. *et al.* The INFIR Cohort Study: assessment of sensory and motor neuropathy in leprosy at baseline. **Leprosy Review**, London, v. 76, n. 4, p. 277–95, 2005. DOI: <https://doi.org/10.47276/lr.76.4.277>

VISSA, V. D.; BRENNAN, P. J. The genome of *Mycobacterium leprae*: A minimal mycobacterial gene set. **Genome Biology**, London, v. 2, n. 8, p. 1–8, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-8-reviews1023>

WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy type 1 (reversal) reactions and their management. **Leprosy Review**, London, v. 79, n. 4, p. 372–386, 2008. DOI: <https://doi.org/10.47276/lr.79.4.372>

WOOLF, C. J. Review series introduction What is this thing called pain? **The Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 120, n. 11, p. 10–12, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI45178>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chemotherapy of Leprosy for Control Programmes** World Health Organization. [Geneva]: WHO, 1982. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/38984>. Acesso em: 10 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Expert Committee on Leprosy**. Geneva: WHO, 1988. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/37409>. Acesso em: 10 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Expert Committee on Leprosy, Seventh Report**. [Geneva]: WHO, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leprosy update, 2013; reducing disease burden. **Relevé épidémiologique hebdomadaire / Section d'hygiène du Secrétariat de la Société des Nations = Weekly Epidemiological Record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations**, Geneva, v. 89, n. 36, p. 389–400, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rumo à zero hanseníase**. Estratégia Global de Hanseníase. [Geneva]: WHO, 2021.

## ***APÊNDICES***

---

## APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “**Uso da termografia na avaliação da dor crônica em pacientes com recidiva de hanseníase**”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Isabela Maria Bernardes Goulart e Dr.<sup>a</sup> Liliane Marques de Pinho Tiago.

Nesta pesquisa nos buscamos entender se o exame de termografia pode ser utilizado para fazer o diagnóstico de dor crônica nos pacientes que tiveram hanseníase. Você fará uma consulta com a médica da pesquisa e depois realizará os exames para ver se os seus nervos estão doentes.

São exames seguros que já são feitos de rotina. Um exame será a termografia, onde você ficará em uma sala com ar-condicionado por 15 minutos para que a temperatura das mãos normalize e depois será realizado fotos das mãos e/ou dos pés que estiverem com doentes, a seguir será feito um teste de esfriamento do local que foi fotografado e novamente serão tiradas fotos. Não havendo o risco de lesão do nervo e nem mesmo de continuar com qualquer desconforto após a finalização do exame. Este estudo trará benefício as pessoas que sofrem com a Hanseníase, pois permitirá avaliar mais cedo o dano nos nervos inflamados.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com:

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Isabela Maria Bernardes Goulart:** Universidade Federal de Uberlândia – Faculdade de Medicina – CREDESH- Rua Capricórnio 93-Bairro Jardim Brasília- Uberlândia-MG- CEP: 38413-018- telefone: 34- 32391311.

**Dr.<sup>a</sup> Liliane Marques de Pinho Tiago:** Universidade Federal de Uberlândia – Faculdade de Medicina – Av. Pará nº 1470, Centro Cirúrgico, Campus Umuarama – Uberlândia – MG, CEP: 38405-320; Telefone: 34- 32182216.

Poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-3239-4131.

Uberlândia, ..... de ..... de 20.....

---

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

---

Participante da pesquisa

## APÊNDICE B: QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

### - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO MÉDICA

1) CI: \_\_\_\_\_ PRT: \_\_\_\_\_

2) IDADE: \_\_\_\_\_ 3) SEXO: [ ] F [ ] M 4) PROFISSÃO: \_\_\_\_\_

5) TIPO CLÍNICO:

[ ] VIRCHOWIANA [ ] TUBERCULOIDE [ ] DIMORFA-DIMORFA

[ ] DIMORFA- VIRCHOWIAN [ ] DIMORFA-TUBERCULÓIDE [ ] INDETERMINADA

6) TEMPO DE TRATAMENTO ANTERIOR:

\_\_\_\_\_

7) ESQUEMA DE PQT PRIMEIRO TRATAMENTO

( ) PB ( ) MB ( ) OUTROS

8) TRATAMENTO DE RECIDIVA:

INICIO: \_\_\_\_\_ TÉRMINO: \_\_\_\_\_

7) TRATAMENTO POLIQUIMIOTERAPICO:

[ ] ROM [ ] [ ] OUTROS

OBS \_\_\_\_\_

8) QUEIXA PRINCIPAL:

\_\_\_\_\_

9) NERVOS ACOMETIDOS:

[ ] ULNAR [ ] MEDIANO [ ] FIBULAR [ ] TIBIAL [ ] RADIAL

10) DOR ATUAL? SIM ( ) NÃO ( )

11) INTENSIDADE DE DOR NO NERVO ACOMETIDO (EVA):

ULNAR D ( ) E ( ) RADIAL D ( ) E ( ) MEDIANO D ( ) E ( )

TIBIAL D ( ) E ( ) FIBULAR D ( ) E ( )

12) MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA TRATAMENTO DA DOR:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**13) TEMPO DE TRATAMENTO DA DOR:**


---

**14) TESTE COLD STRESS :**

PARAMETROS	TEMPOS						
	ANTES	0'	CST 1	CST2	5'	10'	20'
TERMOGRAFIA							
FC							
P. ARTERIAL							
DOR (EVA)							

**15) ELETRONEUROMIOGRAFIA: ALTERAÇÃO: ( ) SIM ( ) NÃO**  
**LAUDO:** \_\_\_\_\_

---

**16) EXAMES LABORATORIAIS:**

ANTI PGL-1:

---

BIÓPSIA:

---



---

EXAME BACILOSCÓPICO:

---



---

OUTROS:

---



---



---

**17) OBSERVAÇÕES:**


---

PESQUISADOR: \_\_\_\_\_





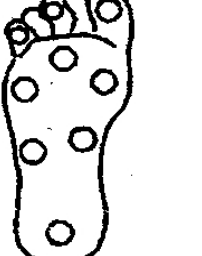
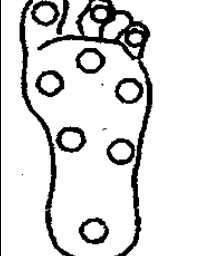


## ANEXO A: FICHA DE AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA SIMPLIFICADA

### FICHA DE AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA SIMPLIFICADA

Código de identificação: \_\_\_\_\_

Data Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: M -  F -

/ /		/ /	
D	E	D	E
			
<b>MEMBROS SUPERIORES</b>		1ª / /	
Queixa principal			
<b>Palpação de Nervos</b>		<b>D</b>	<b>E</b>
Ulnar			
Mediano			
Radial			
Radial cutâneo			

Graduação: 5 = Normal

		D	E
Ulnar	1º interósseo dorsal		
	Abdutor 5º dedos		
	Lumbrical/interósseos 4º/5º dedos		
Mediano	Lumbrical/interósseos 2º/3º dedos		
	Abdutor curto polegar		
Radial	Extensor comum dedos		
	Extensor radial carpo		

Legenda: F=Forte D=Diminuída P=Paralisado 0=Paralisado 1=Contração 2=Mov parcial 3=Mov completo  
4=Resist parcial 5=Forte

MEMBROS INFERIORES	1ª / /		2ª / /		3ª / /	
	D	E	D	E	D	E
Queixa principal						
<b>Palpação de Nervos</b>						
Fibular						
Tibial Posterior						

**FORÇA MUSCULAR**

Legenda: F=Forte D=Diminuída P=Paralisado 0=Paralisado 1=Contração 2=Mov parcial 3=Mov completo 4=Resist parcial 5=Forte

		D	E	D	E	D	E
Fibular:	Tibial anterior						
	Extensor próprio hálux						
	Extensor comum dedos						

**ESCORE**

Nervos	1ª				2ª				3ª				
	Escore Motor		Escore Sensitivo		Escore Motor		Escore Sensitivo		Escore Motor		Escore Sensitivo		
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
Ulnar													
Mediano													
Radial													
Radial cutânea													
Fibular Comum													
Tibial Posterior													

**CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE**

DATA DA AVALIAÇÃO	MÃOS		PÉS		MAIOR GRAU	OMP (0-12)	ASSINATURA
	D	E	D	E			
1ª / /							
2 / /							
3 / /							

## ANEXO B - QUESTIONÁRIO DE DOR NEUROPÁTICA

### Questionário Para diagnóstico De Dor Neuropática – DN4

#### QUESTIONÁRIO PARA DIAGNÓSTICO DE DOR NEUROPÁTICA – DN4

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:

#### ENTREVISTA DO PACIENTE

Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

1- Queimação

2- Sensação de frio dolorosa

3- Choque elétrico

Sim

Não

Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

4- Formigamento

5- Alfinetada e agulhada

6- Adormecimento

7- Coceira

Sim

Não

#### EXAME DO PACIENTE

Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

8- Hipoestesia ao toque

9- Hipoestesia a picada de agulha

Sim

Não

Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

10- Escovação

Sim

Não

#### SCORE

0 – Para cada item negativo 1 – Para cada item positivo

Dor Neuropática: Escore total a partir de 4/10.

( ) Dor Nociceptiva

( ) Dor Neuropática

(DN4)