

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

ANDREA DE MARTINO LUPPI

**AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DE NERVOS PERIFÉRICOS DE
PACIENTES COM HANSENÍASE E CONTATOS DOMICILIARES**

UBERLÂNDIA

2022

ANDREA DE MARTINO LUPPI

**AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DE NERVOS PERIFÉRICOS DE
PACIENTES COM HANSENÍASE E CONTATOS DOMICILIARES**

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

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientadora: Prof^ª. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart

UBERLÂNDIA

2022

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

L965 2022	<p>Luppi, Andrea De Martino, 1987- Avaliação Ultrassonográfica de Nervos Periféricos de Pacientes com Hanseníase e Contatos Domiciliares [recurso eletrônico] : Avaliação Ultrassonográfica de Nervos Periféricos de Pacientes com Hanseníase / Andrea De Martino Luppi. - 2022.</p> <p>Orientadora: Isabela Maria Bernardes Goulart. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.te.2022.293 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> <p style="text-align: right;">CDU: 61</p>
--------------	--

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



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



DECLARAÇÃO

Processo nº 23117.042633/2022-05

Interessado: Yara Cristina de Paiva Maia, Membros da banca

Declaramos para os devidos fins que a Comissão Julgadora da Defesa da Tese de Doutorado da aluna **Andrea De Martino Luppi**, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, intitulada **"Avaliação ultrassonográfica de nervos periféricos de pacientes com hanseníase e contatos domiciliares"**; realizada no dia 06 de julho de 2022, na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, em sala virtual, em web conferência pela plataforma Teams, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, composta pelos seguintes professores:

TITULARES:

Isabela Maria Bernardes Goulart (UFU)

Helena Barbosa Lugão (USP/RP)

Jorge Elias Júnior(USP/RP)

Liliane Marques de Pinho Tiago (UFU)

Túlio Augusto Alves Macedo (UFU)

SUPLENTES:

Jamilly Gomes Maciel (USP/RP)

Yara Cristina de Paiva Maia (UFU)

Por ser verdade firmamos o presente.

YARA CRISTINA DE PAIVA MAIA
Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Portaria Rnº 3020/2021



Documento assinado eletronicamente por **Yara Cristina de Paiva Maia, Coordenador(a)**, em 06/07/2022, às 13:33, 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, informando o código verificador **3736925** e o código CRC **1457EAD9**.

Dedico este trabalho a todos os pacientes com diagnóstico de hanseníase, e desejo que a fé em Deus traga alívio e que a ciência possa contribuir para a detecção precoce do dano neural, prevenindo as deformidades, a exclusão social e o estigma relacionados à doença.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pela dádiva da vida, pela oportunidade de exercer uma profissão tão linda e gratificante, e por ter colocado tantas pessoas especiais no meu caminho.

Aos meus queridos pais, meus exemplos de força e dignidade, muito obrigada por estarem sempre ao meu lado, me incentivando a continuar estudando e a desempenhar com cuidado e amor tudo o que nos propomos a fazer. Vocês são minha inspiração! Muito obrigada pela luta diária para poder nos dar a melhor educação, pela dedicação e amor incondicional a nossa família!

Ao meu esposo, Fabrício, obrigado pelo amor, carinho, dedicação e companheirismo, principalmente nos momentos mais difíceis, sempre me fazendo acreditar que chegaria ao final desta difícil, porém gratificante etapa. Obrigada pela paciência e compreensão nos momentos em que eu precisei me ausentar durante estes últimos anos. Seu apoio e incentivo foram fundamentais nesta jornada! Que caminhemos sempre de mãos dadas na estrada da vida!

Ao meu irmão, Bruno, obrigada pela nossa amizade, mesmo distantes fisicamente, mas sempre unidos de coração. Obrigada por sempre me incentivar a lutar pelos meus sonhos e pela torcida pelo meu crescimento e felicidade.

À minha fiel companheira de todas as tardes de estudo, Meg.

Aos meus familiares e amigos, obrigada pelo incentivo e compreensão pelos momentos de ausência.

À Professora, orientadora e amiga Dra Isabela Maria Bernardes Goulart, que me mostrou com entusiasmo a nobre função da pesquisa: produzir novos conhecimentos e contribuir para a busca da cura e de uma melhor qualidade de vida aos doentes. Pesquisadora personificada, sempre disposta a me ajudar, a pensar criticamente e a lutar pela ciência e pela vida. Com certeza, seu exemplo de dedicação e cuidado aos pacientes com hanseníase é fonte de inspiração para muitos e será eternizado nas próximas gerações.

Ao co-orientador e amigo Dr. Diogo Fernandes dos Santos, por acreditar na minha experiência, por me encorajar a desenvolver este trabalho inédito na nossa instituição, e por todas as contribuições no desenho da pesquisa e na construção dos artigos.

Ao Professor e co-orientador Dr. Marcello Henrique Nogueira- Barbosa, obrigada pelos ensinamentos compartilhados referentes à Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Sistema Musculoesquelético.

A todos os profissionais do CREDESH, que trabalham diariamente para oferecer um serviço de excelência aos pacientes, especialmente a enfermeira Dulcinéa Oliveira Bernardes Souza, pela dedicação no acompanhamento dos contatos domiciliares, e pelas assistentes administrativas Daniela Luiza Silva e Maria Cristina Vilela Barbosa Alvim, pela atenção e carinho com os pacientes e com todos os funcionários do CREDESH, sempre buscando atender a todos da melhor forma possível.

Aos amigos residentes de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, especialmente Guilherme Emílio Ferreira, Pedro de Santana Prudente e André Freire, e aos colegas radiologistas Everaldo Grégio Junior e Gustavo Felix Marconi, pelo incentivo, pelas experiências compartilhadas e pela colaboração no desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Dr. Roberto Ranza, à Professora Juliana Markus e aos residentes do serviço de Reumatologia do HC-UFU por abrir as portas do setor para a realização dos exames de ultrassom e sempre me receber tão bem.

Aos médicos assistentes da residência médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HC-UFU, com os quais aprendi os fundamentos da minha especialidade.

Aos professores e médicos assistentes da residência médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem da USP-RP, especialmente do setor de Neurorradiologia, onde iniciei os primeiros passos na pesquisa científica, que me ensinaram a valorizar o detalhe, a importância da subespecialização, da discussão dos casos com as outras especialidades, e de sempre exercer minha profissão com excelência e competência.

Aos colegas e funcionários do setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HC-UFU, obrigada pela amizade, respeito e pelo conhecimento compartilhado no cotidiano da nossa profissão.

À Fundação de Apoio Universitário (FAU), pelo suporte financeiro e pelo interesse neste estudo.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,
mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre
aquilo que todo mundo vê.”
(Arthur Schopenhauer)

RESUMO

Introdução: A neuropatia hansênica é a neuropatia periférica de etiologia infecciosa mais comum em todo o mundo. Apesar dos avanços significativos no controle da hanseníase, ela continua sendo um problema de saúde pública e seu diagnóstico precoce representa um dos principais objetivos dos programas de saúde, especialmente nos contatos domiciliares (CD), os quais representam um grupo de alto risco para o desenvolvimento da doença. Recentemente, a ultrassonografia (US) surgiu como uma nova ferramenta para avaliação da neuropatia periférica. **Objetivos:** Esta tese foi subdividida em dois estudos, cujos objetivos foram identificar o comprometimento neural por meio da US em CD assintomáticos (estudo 1) e em pacientes com diagnóstico confirmado de hanseníase (estudo 2). **Materiais e métodos:** No primeiro estudo, foram recrutados 49 contatos domiciliares com sorologia positiva (CDSP) e 30 com sorologia negativa (CDSN) acompanhados em um centro de referência nacional em hanseníase, e um grupo controle composto por 53 voluntários saudáveis. No segundo estudo, 53 pacientes com hanseníase foram incluídos. Todos os participantes foram submetidos à técnica multissegmentar de US dos nervos periféricos, que consistiu na avaliação das medidas das áreas seccionais transversas (ASTs) dos nervos ulnar, mediano e tibial em dois pontos (no túnel e proximal ao túnel) e do nervo fibular comum (FC) ao nível da cabeça da fibula. As medidas das ASTs dos nervos periféricos dos CDSP e CDSN (estudo 1) e dos doentes (estudo 2) foram comparadas com as dos controles. Os dados ultrassonográficos dos CD e dos doentes também foram comparados com os resultados dos testes sorológico (ELISA anti-PGL-I) e molecular. **Resultados:** No estudo 1, a avaliação por US detectou espessamento neural em 26,5% (13/49) dos CDSP e apenas em 3,3% (1/30) entre os CDSN ($p = 0,0038$). Os valores médios de ASTs dos nervos FC e tibial foram significativamente maiores no grupo dos CDSP. Esse grupo também apresentou assimetria significativamente maior nos nervos FC e tibial (proximal ao túnel). Os CDSP apresentaram chance 10,5 vezes maior de comprometimento neural (OR = 10,48; $p = 0,0311$). Por outro lado, a presença de pelo menos uma cicatriz da vacina BCG conferiu proteção 5,2 vezes maior contra o envolvimento neural (OR = 0,19; $p = 0,0184$). No estudo 2, a US detectou espessamento neural em 71,1% (38/53) dos doentes, sendo o ulnar e o tibial os nervos mais acometidos. Entre os pacientes com mononeuropatia, a maioria apresentava parâmetros sorológicos e moleculares de alta carga bacilar. Todos os nervos apresentaram medidas significativamente maiores nos doentes em relação aos controles, e também maior assimetria entre os lados esquerdo e direito, com valores significativamente maiores para os nervos ulnar e tibial. Ademais, importante destacar as diferenças significativas encontradas nas medidas da AST entre os pontos túnel e pré-túnel para os nervos ulnar e tibial, com valores máximos proximais ao túnel. Todas as formas clínicas da hanseníase mostraram espessamento neural à US. **Conclusões:** No estudo 1, nossos resultados demonstraram maior prevalência de espessamento neural nos CDSP. A combinação de soropositividade e ausência de cicatriz de BCG pode identificar indivíduos com maiores chances de desenvolver neuropatia hansênica, reforçando a importância da inclusão de métodos sorológicos e de imagem na vigilância epidemiológica dos CD de hanseníase. No estudo 2, nossos resultados demonstraram que espessamento neural assimétrico e irregular, mais evidente acima do túnel osteofibroso, são característicos da neuropatia hansênica. Por fim, nossos resultados reforçam que a hanseníase é uma condição primariamente neural. Portanto, propomos o uso da US multissegmentar dos nervos periféricos dos membros superiores e inferiores na investigação dos CD e pacientes com hanseníase, a fim de melhorar o diagnóstico da neuropatia hansênica e prevenir incapacidades e deformidades estigmatizantes.

Palavras-chave: Hanseníase; Nervos periféricos; Ultrassonografia; Neuropatia; Sorologia.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy neuropathy is the most common infectious peripheral neuropathy worldwide. Despite significant advances in leprosy control, it remains a public health problem and its early diagnosis represents one of the main objectives of health programs, especially in leprosy household contacts (HHCs), which represent a high-risk group for the development of leprosy. Recently, ultrasonography (US) has emerged as a new tool for the evaluation of peripheral neuropathy. **Objectives:** This thesis was subdivided into two studies, whose objectives were to identify neural impairment through US assessment in asymptomatic leprosy HHCs (study 1) and in patients with a confirmed diagnosis of leprosy (study 2). **Materials and methods:** In the first study, 49 seropositive HHCs and 30 seronegative HHCs, followed at a national leprosy reference center, and a control group composed of 53 healthy volunteers (HVs) were recruited. In the second study, 53 leprosy patients (LPs) diagnosed with leprosy were included. All participants underwent the multisegmental peripheral nerve US technique, which consisted of evaluating the measurements of the cross-sectional areas (CSAs) of the ulnar, median and tibial nerves at two points (in the tunnel and proximal to the tunnel) and the common fibular (CF) nerve at the level of the fibular head. Peripheral nerve CSAs measurements of seropositive and seronegative HHCs (study 1) and LPs (study 2) were compared with those of HVs. US data from HHCs and LPs were also compared with the results of serological (anti-PGL-I ELISA) and molecular tests. **Results:** In study 1, US evaluation detected neural thickening in 26.5% (13/49) of the seropositive HHCs and only in 3.3% (1/30) among the seronegative ones ($p = 0.0038$). The mean values of CSAs of the common fibular and tibial nerves were significantly higher in seropositive HHCs. This group also had significantly greater asymmetry in the CF and tibial nerves (proximal to the tunnel). Seropositive HHCs presented a 10.5-fold higher chance of neural impairment ($OR = 10.48$; $p = 0.0311$). On the other hand, the presence of at least one scar from BCG vaccine conferred 5.2-fold greater protection against neural involvement ($OR = 0.19$; $p = 0.0184$). In study 2, US evaluation detected neural thickening in 71.1% (38/53) of LPs, and the ulnar and tibial were the most frequently affected nerves. Among LPs with mononeuropathy, most had serological and molecular parameters of high bacillary load. All nerves showed significantly higher measurements in LPs compared with HVs, and also greater asymmetry between left and right sides, with significantly higher values for ulnar and tibial nerves. Furthermore, it is important to highlight the significant differences found in CSAs measurements between the tunnel and pre-tunnel points for the ulnar and tibial nerves, with maximum values proximal to the tunnel. All clinical forms of leprosy showed neural enlargement through the US. **Conclusions:** In study 1, our results demonstrated a higher prevalence of neural thickening in leprosy-seropositive HHCs. The combination of seropositivity and absence of BCG scar can identify individuals with greater chances of developing leprosy neuropathy, reinforcing the importance of including serological and imaging methods in the epidemiological surveillance of leprosy HHCs. In study 2, our results demonstrated that asymmetry and irregular neural thickening, most evident above the osteofibrous tunnel, are hallmarks of the leprosy neuropathy. Finally, our results reinforce that leprosy is a primarily neural condition. Therefore, we propose the use of multisegmental US technique of the peripheral nerves of the upper and lower limbs in the investigation of HHCs and LPs, in order to improve the diagnosis of leprosy neuropathy and prevent stigmatizing deformities and disabilities.

Keywords: Leprosy; Peripheral nerves; Ultrasonography; Neuropathy; Serology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estratégia Global de Hanseníase no período de 2021 a 2030.....	22
Figura 2 - Classificação de Ridley & Jopling (1966).....	24
Figura 3 - Manifestações cutâneas nas diferentes formas clínicas da hanseníase.....	26
Figura 4 - Manifestações cutâneas nas diferentes formas clínicas da hanseníase.....	26
Figura 5 - Espessamento neural na neuropatia hansênica.....	28
Figura 6 - Reação hansênica tipo 1.....	30
Figura 7 - Reação hansênica tipo 2.....	30
Figura 8 - Teste de Mistuda.....	33
Figura 9 - Deformidades e sequelas nas mãos e pés de pacientes com diagnóstico de hanseníase.....	34
Figura 10 - Nervo mediano de voluntário saudável.....	46
Figura 11 - Estudo ultrassonográfico do nervo tibial esquerdo em paciente com hanseníase.....	47
Figura 12 - Estudo ultrassonográfico com Doppler do nervo ulnar esquerdo em paciente com hanseníase.....	48
Figura 13 - Avaliação ultrassonográfica do nervo ulnar no nível pré-túnel (Upt).....	55
Figura 14 - Avaliação ultrassonográfica do nervo ulnar no túnel cubital (Ut).....	55
Figura 15 - Avaliação ultrassonográfica do nervo mediano no nível pré-túnel (Mpt).....	57
Figura 16 - Avaliação ultrassonográfica do nervo mediano no túnel do carpo (Mt).....	57
Figura 17 - Avaliação ultrassonográfica do nervo fibular comum ao nível da cabeça da fíbula.....	58
Figura 18 - Avaliação ultrassonográfica do nervo tibial no nível pré-túnel (Tpt).....	59
Figura 19 - Avaliação ultrassonográfica do nervo tibial no túnel do tarso (Tt).....	60

Artigo 1: High-resolution ultrasonography for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts

Figure 1 High resolution ultrasonography of common fibular nerves (transverse view) in a seropositive contact (A), showing neural thickening, compared to normal nerve in a seronegative contact (B).....	69
Figura 2 High resolution ultrasonography of tibial nerves (transverse view) in a seropositive contact (A), showing neural thickening, compared to normal nerve in a seronegative contact (B).....	70

Artigo 2: Role of multisegmental ultrasonography of peripheral nerves in leprosy neuropathy with serological and molecular correlations

Figure 1	High resolution ultrasonography of ulnar nerves proximal to the cubital tunnel (transverse view) in a leprosy patient (A), showing neural thickening and enlarged fascicles, compared to normal nerve in a healthy volunteer (B)	88
Figure 2	High resolution ultrasonography of ulnar nerves at the cubital tunnel (transverse view) in a leprosy patient (A), showing neural thickening and hypoechogenicity, compared to normal nerve in a healthy volunteer (B)	88
Figure 3	High resolution ultrasonography of tibial nerves proximal to the tarsal tunnel (transverse view) in a leprosy patient (A), showing neural thickening, compared to normal nerve in a healthy volunteer (B)	88
Figure 4	High resolution ultrasonography of tibial nerves at the tarsal tunnel (transverse view) in a leprosy patient (A), showing neural thickening and fascicular pattern change, compared to normal nerve in a healthy volunteer (B)	89
Figure 5	High resolution ultrasonography of median nerves proximal to the carpal tunnel (transverse view) in a leprosy patient (A), showing neural thickening and hypoechogenicity, compared to normal nerve in a healthy volunteer (B)	89
Figure 6	High resolution ultrasonography of common fibular nerves at the level of the fibular head (transverse view) in a leprosy patient (A), showing neural thickening and heterogeneity, compared to normal nerve in a healthy volunteer (B)	89

LISTA DE TABELAS

Artigo 1: High-resolution ultrasonography for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts

Table 1 – Epidemiological, clinical and laboratory characteristics among leprosy household contacts	68
Table 2 – Distribution of peripheral nerves most involved in high-resolution ultrasonography evaluation of seropositive contacts	69
Table 3 – Cross-sectional area (CSA) measurements (mm ²) by high-resolution ultrasonography in healthy volunteers and leprosy household contacts	70
Table 4 – Absolute difference in cross-sectional area (Δ CSA) measurements (mm ²) between right and left sides by high-resolution ultrasonography in healthy volunteers and leprosy household contacts	72
Table 5 – Absolute difference in cross-sectional area (CSA) measurements (mm ²) between tunnel and proximal to the tunnel points on the same side by high-resolution ultrasonography in healthy volunteers and leprosy household contacts	73
Table 6 – Analysis of dependence relation between peripheral neural enlargement demonstrated by high-resolution ultrasonography and the variables ELISA anti-PGL-I, skin smear qPCR, skin biopsy qPCR and BCG scar, through multiple logistic regression	74

Artigo 2: Role of multisegmental ultrasonography of peripheral nerves in leprosy neuropathy with serological and molecular correlations

Table 1 – Clinical and laboratory characteristics among leprosy patients	86
Table 2 – Distribution of peripheral nerves most involved in multisegmental US evaluation of leprosy patients	87
Table 3 – Laboratory characteristics of leprosy patients with neural enlargement in multisegmental US evaluation according to the number of affected nerves	90
Table 4 – Cross-sectional area (CSA) measurements (mm ²) by multisegmental ultrasonography evaluation in healthy volunteers and leprosy patients	90
Table 5 – Absolute difference in CSA (Δ CSA) measurements (mm ²) between right and left sides by multisegmental US evaluation in study participants	91

Table 6 – Absolute difference in CSA measurements (mm ²) between tunnel and proximal to the tunnel points on the same side by multisegmental US evaluation in study participants	92
Table 7 – CSA measurements by multisegmental US evaluation in leprosy patients according to the Ridley-Jopling classification	93
Table 8 – Agreement between clinical thickening and thickening by high-resolution ultrasonography in peripheral nerves of leprosy patients	95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASTs	Áreas seccionais transversas
BAAR	Bacilo álcool-ácido-resistente
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
CDSN	Contato domiciliar soronegativo
CDSP	Contato domiciliar soropositivo
CMT	Charcot-Marrie-Tooth -
CREDESH	Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase
D	Dimorfa
DD	Dimorfa-Dimorfa
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DT	Dimorfa-Tuberculoide
DV	Dimorfa-Virchowiana
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
ENH	Eritema nodoso hansênico
ENMG	Eletroneuromiografia
FC	Fibular comum
HC	Hospital das Clínicas
HI	Hanseníase Indeterminada
HNP	Hanseníase Neural Primária
HNPP	Neuropatia hereditária suscetível a pressão -
IB	Índice Baciloscópico
IFN- γ	Interferon gama
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IMC	Imunidade mediada por célula
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MB	Multibacilares
mm	milímetros
Mpt	Mediano pré-túnel
Mt	Mediano túnel
OMS	Organização Mundial de Saúde

ONU	Organização das Nações Unidas
PB	Paucibacilares
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PGL-I	Glicolípídeo-Fenólico-I
PQT	Poliquimioterapia
qPCR	PCR em Tempo Real
RF	Retináculo dos flexores
RM	Ressonância magnética
RR	Reação reversa
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
T	Tuberculoide
Th1	Célula T auxiliar tipo 1
Th2	Célula T auxiliar tipo 2
Th17	Célula T auxiliar tipo 17
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
Tpt	Tibial pré-túnel
Treg	T-reguladora
Tt	Tibial túnel
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
Upt	Ulnar pré-túnel
US	Ultrassonografia
Ut	Ulnar túnel
V	Virchowiano
Vsp	Virchowiano subpolar

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
2.1	Aspectos históricos.....	19
2.2	Aspectos epidemiológicos.....	19
2.3	Vias de Transmissão de <i>Mycobacterium leprae</i>	22
2.4	Formas clínicas.....	24
2.4.1	<i>Hanseníase neural primária</i>	27
2.5	Estados reacionais	29
2.6	Espectro da resposta imune ao <i>M. leprae</i>	31
2.7	Hanseníase: uma doença primariamente neurológica.....	33
2.8	Diagnóstico da Hanseníase	37
2.8.1	<i>Histopatologia</i>	39
2.8.2	<i>Sorologia na Hanseníase</i>	40
2.8.3	<i>Detecção de Mycobacterium leprae</i>	41
2.8.4	<i>Eletrofisiologia</i>	43
2.8.5	<i>Avaliação ultrassonográfica na neuropatia da Hanseníase</i>	44
2.9	Tratamento da Hanseníase.....	48
2.10	Avaliação de contatos domiciliares como estratégia complementar de controle da Hanseníase.....	49
3	OBJETIVOS	51
3.1	Objetivo geral.....	51
3.2	Objetivos Específicos	51
3.2.1	<i>Estudo 1</i>	51
3.2.2	<i>Estudo 2</i>	51
4	MATERIAIS E MÉTODOS	53
4.1	Aspectos éticos.....	53
4.2	Ultrassonografia	53
4.2.1	<i>Nervo ulnar</i>	54
4.2.2	<i>Nervo mediano</i>	56
4.2.3	<i>Nervo fibular comum</i>	57
4.2.4	<i>Nervo tibial</i>	58
5	RESULTADOS	61

	Artigo 1 - High-resolution ultrasound assessment for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts	61
	Artigo 2 - Role of multisegmental ultrasonography of peripheral nerves in leprosy neuropathy with serological and molecular correlations”	80
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	102
	REFERÊNCIAS	103
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	115
	APÊNDICE B – PROTOCOLO DE ABORDAGEM E SEGUIMENTO DE CONTATO EM HANSENÍASE	117
	APÊNDICE C – FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA SIMPLIFICADA.....	119
	ANEXO A – PARECER DO CEP.....	121

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa, transmissível e de caráter crônico, que afeta predominantemente os nervos e a pele, e ainda persiste como problema de saúde pública no Brasil. Apesar de um aparente progresso observado nos últimos anos no controle da doença, a identificação precoce de casos continua sendo um dos objetivos primordiais dos programas de saúde. Além disso, as altas taxas de incidência da hanseníase demonstram que a eliminação da doença como problema de saúde pública, proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), depende de uma ação incisiva sobre a interrupção da sua cadeia de transmissão (BRASIL, 2022; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

O longo período de incubação da hanseníase, seus sintomas e sinais insidiosos promovem dificuldades no seu diagnóstico e classificação clínica correta (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011). Como não há prevenção primária, o Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase (CREDESH) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) tem trabalhado, desde o ano 2000, para possibilitar o diagnóstico precoce por meio do monitoramento dos contatos domiciliares, o que tem permitido analisar o eventual processo de adoecimento dos contatos.

A hanseníase representa a principal etiologia infecciosa de neuropatia periférica em todo o mundo. Seu agente etiológico, o *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) é um bacilo virulento, não porque é letal, mas porque afeta os nervos periféricos, podendo levar a deficiências, deformidades e estigmas sociais, com consequências graves e irreversíveis para o paciente. O reconhecimento precoce do comprometimento neural na hanseníase representa um grande desafio na prática clínica, tanto pela dificuldade em suspeição diagnóstica, como pela falta de métodos diagnósticos disponíveis durante a investigação, já que poucos centros dispõem de ultrassonografia, eletroneuromiografia, testes sorológicos, moleculares e biópsia de nervo periférico para auxiliar na comprovação diagnóstica (LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Dessa forma, considerando a hanseníase como uma doença primariamente neural, este estudo teve como objetivo a identificação precoce do comprometimento neural em contatos domiciliares e em pacientes com hanseníase por meio da avaliação ultrassonográfica dos nervos periféricos. Mesmo que essa proposta de investigação possa gerar maior custo de assistência à saúde, o benefício pode ser muito maior, tendo em vista os elevados custos de um programa de reabilitação, a fim minimizar os anos de vida perdidos devido a deficiências e incapacidades causadas pela doença.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Aspectos históricos

A hanseníase é uma doença crônica granulomatosa, que afeta primariamente os nervos periféricos e a pele, causada pelo *Mycobacterium leprae* e também pelo *Mycobacterium lepromatosis*, este último identificado recentemente (HAN et al., 2008). Trata-se de bacilo gram-positivo, álcool-ácido resistente (BAAR), parasita intracelular obrigatório, e que até hoje não é cultivável *in vitro* (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004). É considerada uma das mais antigas doenças da humanidade. Os primeiros relatos da ocorrência de hanseníase ocorreram há mais de 3000 anos, sendo a origem da doença ainda controversa, embora se acredite que tenha iniciado na África ou Ásia. A doença foi introduzida na América Latina durante o período de colonização espanhola e portuguesa, associado ao tráfico de escravos africanos, que constituiu a sua principal via de disseminação no continente (EIDT, 2004).

A hanseníase representa uma doença relacionada à discriminação e exclusão sociais, sendo que na Europa medieval os doentes eram considerados impuros e isolados da sociedade (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004). O norueguês Gerhard Armauer Hansen foi o primeiro pesquisador a identificar o bacilo *M. leprae* como causa da doença em 1873. A identificação do bacilo ajudou a reduzir o preconceito contra os pacientes com hanseníase, afastando a hereditariedade como causa da doença, porém mesmo nos tempos atuais, os pacientes são estigmatizados, sobretudo devido às deformidades neurológicas que a doença pode causar (NASCIMENTO, 2013).

2.2 Aspectos epidemiológicos

A hanseníase ainda é considerada um problema de saúde pública especialmente pelo seu potencial incapacitante e forte efeito de discriminação e estigma sociais. A doença atinge pessoas de ambos os sexos e de todas as faixas etárias, podendo apresentar evolução lenta e progressiva e, quando não tratada, é passível de causar deformidades e incapacidades físicas, muitas vezes irreversíveis. Além disso, a hanseníase representa a principal etiologia infecciosa de neuropatia periférica em todo o mundo (BRASIL, 2016, 2017, 2019, 2022).

A hanseníase faz parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública, e, portanto, é obrigatório que os profissionais de saúde reportem os casos do agravo no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Até o início da década de 1940, não existia tratamento efetivo, sendo o isolamento compulsório a única forma de controle da transmissão da doença. Com a introdução da monoterapia com dapsona ocorreu uma revolução no tratamento, porém a partir da década de 1960, observou-se resistência bacteriana à dapsona. Em 1982, a OMS passou a recomendar o tratamento de todos os pacientes com poliquimioterapia (PQT) (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1982).

Após o início do uso da PQT, a prevalência mundial da hanseníase caiu acentuadamente. Entretanto, a queda da prevalência mundial da hanseníase deveu-se exclusivamente a implementação dos esquemas de PQT e alta médica de todos os casos notificados após a conclusão do tratamento proposto. Apesar da queda na prevalência, a detecção de casos novos ainda é alta, indicando que há continuidade da transmissão da doença, que persiste como problema de saúde pública (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

No final de 2019, foram reportados à OMS 202.185 casos novos da doença no mundo, e identificada uma prevalência mundial de 177.175 casos registrados, com uma taxa de prevalência de 22,4 por um milhão de habitantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Já em 2020, foram reportados à OMS 127.396 casos novos da doença no mundo, uma prevalência mundial de 129.192 casos registrados, com uma taxa de prevalência de 16,6 por um milhão de habitantes. Vale ressaltar que, embora tenha se observado diminuição dos casos de hanseníase ao longo dos anos, a redução mais acentuada nos últimos dois anos está provavelmente relacionada a menor detecção de casos ocasionada pela pandemia de covid-19 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b).

Do total de casos novos registrados no mundo em 2019, 29.936 (14,8%) ocorreram na região das Américas e 27.864 foram notificados no Brasil, correspondente a 93,0% do número de casos novos das Américas. Nesse contexto, o Brasil ocupa o segundo lugar entre os países com maior número de casos no mundo, atrás apenas da Índia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). O número de casos em tratamento no Brasil no final de 2019 foi de 31.685 casos, com uma taxa de prevalência de 1,5 por 10.000 habitantes (BRASIL, 2021), sendo considerado país de média endemicidade. A taxa de detecção geral de casos novos apresentou uma redução de 25,0% entre 2011 e 2019, porém ainda continua alta, representada por 13,23 casos por 100.000 habitantes em 2019. O país se manteve no parâmetro de alta endemicidade, exceto nas regiões Sul e Sudeste, estados de média endemicidade. Já em 2020, a taxa de detecção geral de casos novos foi de 8,49 casos por 100.000 habitantes, porém esta maior redução da taxa de detecção geral dos casos neste ano está relacionada aos efeitos do

menor número de diagnósticos causado pela sobrecarga dos serviços de saúde e pelas restrições durante a pandemia da covid-19, seguindo uma tendência mundial (BRASIL, 2022).

Entre os anos de 2010 a 2019, foram diagnosticados 301.638 casos novos de hanseníase, sendo 20.684 casos novos de hanseníase em menores de 15 anos. Em relação à taxa de detecção de casos novos em menores de 15 anos, o país apresentou uma redução de 55,2% passando de 5,34 em 2010 para 3,44 em 2019, com mudança do parâmetro de “muito alto” para “alto”. Apesar da redução na taxa de detecção de casos novos nessa faixa etária, a ocorrência de casos nessa população indica focos de transmissão ativa, importante sinalizador para o monitoramento da endemia (BRASIL, 2019, 2021).

Além disso, a proporção de casos novos de hanseníase diagnosticados com grau 2 de incapacidade física apresentou um aumento entre 2010 e 2019, passando de 7,2 em 2010 para 10,0 em 2019, o que evidencia diagnóstico tardio da doença (BRASIL, 2019, 2021).

Ainda no período de 2010 a 2019, evidenciou-se um aumento na proporção de casos novos multibacilares (MB) no país, passando de 59,1% em 2010 para 78,4% em 2019, um incremento observado em todas as regiões durante o período analisado (BRASIL, 2021).

O predomínio dos casos novos nas formas MB, a presença de casos com maior grau de comprometimento físico ocasionado pela hanseníase e a notificação de novos casos em menores de 15 anos demonstram a realização do diagnóstico tardio, o despreparo no reconhecimento das consequências dessa doença, e o controle epidemiológico ineficiente da hanseníase, cuja transmissão ainda está ativa no país (BRASIL, 2022; CARNEIRO; POSSUELO; VALIM, 2011). As regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste são as mais afetadas, possivelmente devido a uma associação das condições socioeconômicas e de escassez de políticas públicas locais, o que pode dificultar o acesso aos serviços de saúde (ARAÚJO, 2003; BRASIL, 2022; KERR-PONTES et al., 2004; SOUZA; EL- AZHARY; FOSS, 2009).

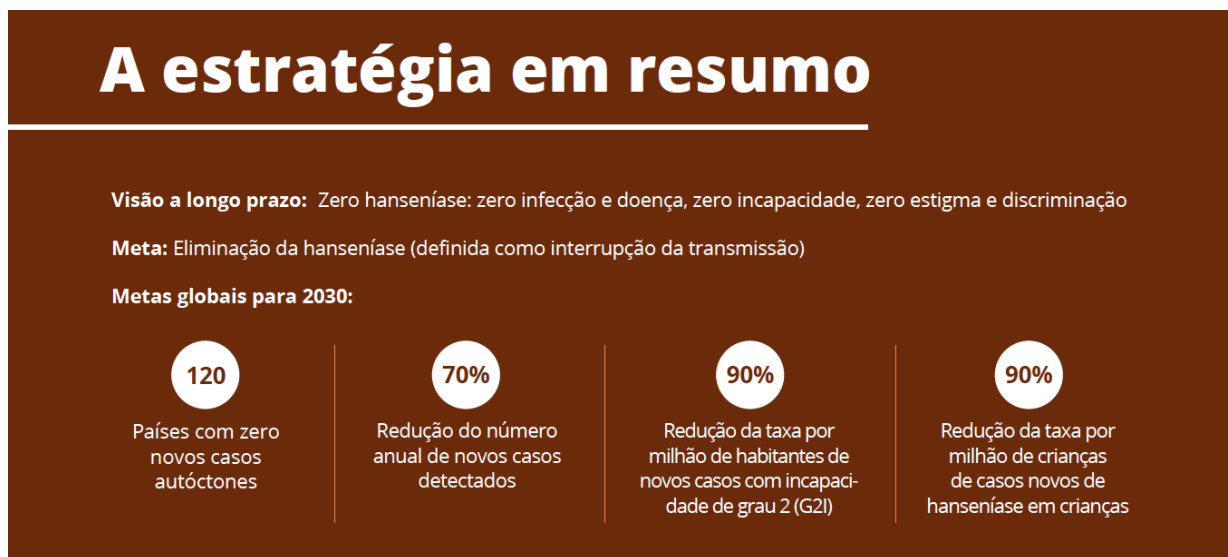
A hanseníase está inserida na agenda sanitária internacional da Organização das Nações Unidas (ONU) e um dos objetivos mundialmente assumidos visa promover o bem-estar e uma vida saudável, com a meta de combater as epidemias de aids, tuberculose, malária e outras doenças transmissíveis e tropicais negligenciadas até o ano de 2030 (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2017).

A Estratégia Global de Hanseníase, proposta pela OMS para o período de 2021 a 2030, traz uma mudança significativa na abordagem ao enfrentamento da hanseníase no mundo. As estratégias anteriores estavam pautadas na eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, tendo obtido avanços significativos na redução da carga global da doença nas últimas três décadas. Todavia, a nova estratégia tem como objetivo a interrupção da transmissão e a

eliminação dos casos autóctones, conforme ilustra a Figura 1, cujo objetivo em longo prazo é o conceito de zero hanseníase: zero infecção e doença, zero incapacidade, zero estigma e discriminação. A nova estratégia está fundamentada nos seguintes pilares: implementar, em todos os países endêmicos, um roteiro zero hanseníase do próprio país; ampliar a prevenção da hanseníase integrada com a detecção ativa de casos; controlar a hanseníase e suas complicações e prevenir novas incapacidades; combater o estigma e garantir que os direitos humanos sejam respeitados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021a).

No Brasil, a Estratégia Nacional para o Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022 traz a visão de um Brasil sem hanseníase. A Estratégia tem como objetivo geral reduzir a carga da doença no país ao fim de 2022, com as seguintes metas: 1) reduzir para 30 o número total de crianças com grau 2 de incapacidade física; 2) reduzir para 8,83/1 milhão de habitantes a taxa de pessoas com grau 2 de incapacidade física; e 3) implantar em todas as Unidades da Federação canais para registro de práticas discriminatórias às pessoas acometidas pela hanseníase e seus familiares (BRASIL, 2022).

Figura 1 - Estratégia Global de Hanseníase no período de 2021 a 2030



Modelo esquemático ilustrando os principais objetivos e metas para este período pela Organização Mundial de Saúde

Fonte: adaptado de World Health Organization (2021a).

2.3 Vias de Transmissão de *Mycobacterium leprae*

As vias de transmissão ainda não estão totalmente esclarecidas, porém a principal forma de contágio é através das vias aéreas superiores por gotículas nasais ricas em bacilos. Estudo recente publicado por Araújo et al. (2016) corroborou com esta afirmação, através da

avaliação de amostras de biópsias de concha nasal, swabs nasais e da sorologia de pacientes e contatos, comprovando a via aérea como a principal via de disseminação de *M. leprae*. Os contactantes domiciliares apresentam os maiores riscos de adoecimento, visto que a infecção decorre do contato íntimo e prolongado com indivíduos doentes (BAZAN-FURINI et al., 2011; GOULART et al., 2008).

O *M. leprae* já foi detectado em fontes ambientais, como solo, água e até mesmo em superfícies de áreas endêmicas, porém outras vias de infecção do bacilo não são relevantes do ponto de vista epidemiológico, já que o bacilo não atravessa a pele íntegra e a infecção não se dissemina pelo toque (ARAÚJO et al., 2016; JOB et al., 2008).

A infecção da mucosa nasal pelo bacilo desencadeia respostas imunes, tanto celulares quanto humorais e, quando a colonização é bem sucedida, o *M. leprae* é transportado pela corrente sanguínea para locais em que possa encontrar um crescimento favorável, como as células de Schwann (ARAÚJO et al., 2016; MARTINEZ et al., 2011; PATROCINIO et al., 2005; REIS et al., 2014).

Classicamente, considera-se que a transmissão do *M. leprae* se dê exclusivamente pelo contato de pessoas suscetíveis à doença através de doentes não tratados das formas MB: grupo dimorfo (D) e forma virchowiana (V), ou seja, com baciloscopia positiva. Entretanto, a presença de ácido desoxirribonucleico (DNA) em metade das amostras de swab nasal de contatos domiciliares, no estudo de Araújo et al. (2016) corrobora a teoria de que a transmissão por pessoas assintomáticas possa ocorrer (ARAÚJO et al., 2016; CHELH; JOB; HASTINGS, 1985; PATROCINIO et al., 2005).

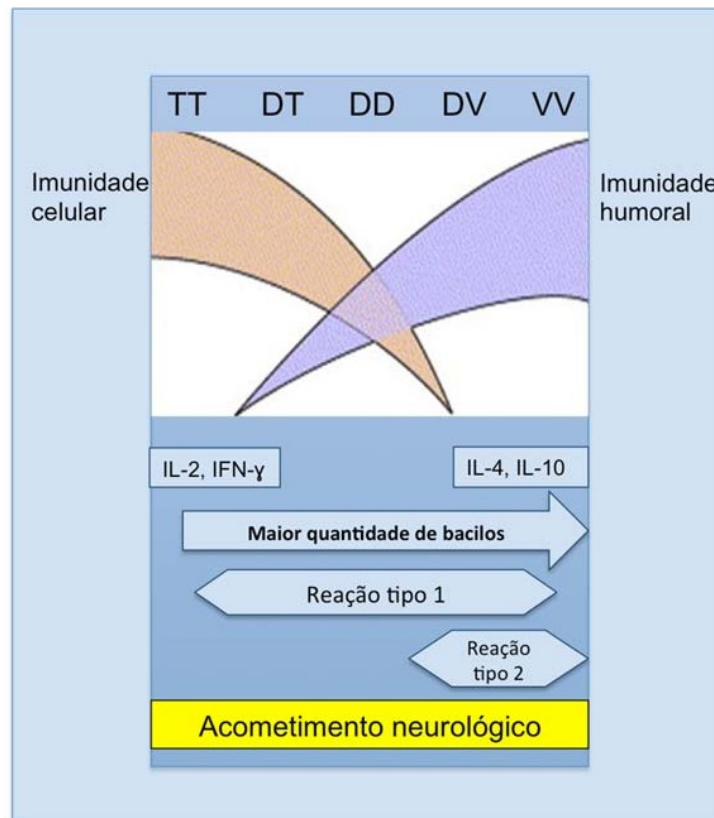
Embora esse agente possua capacidade de infectar um grande número de indivíduos (alta infectividade), poucos desenvolvem a doença (baixa patogenicidade). Dentre essas, algumas pessoas apresentam resistência ao bacilo, constituindo os paucibacilares (PB), teoricamente com carga bacilar insuficiente para infectar outras pessoas. Entretanto, um número menor de indivíduos não apresenta resistência ao bacilo, que se multiplica no organismo infectado, passando a ser eliminado e podendo infectar outras pessoas, constituindo os MB, que são a maior fonte de infecção e manutenção da cadeia de transmissão da doença (BRASIL, 2019; NOORDEEN, 1985).

A velocidade de multiplicação do bacilo é muito lenta e pode durar em média de 11 a 16 dias, permanecendo viável no meio ambiente por até 9 dias. O *M. leprae* apresenta o maior tempo de multiplicação entre as micobactérias patogênicas, o que reflete no tempo de incubação prolongado, geralmente variando entre 2 e 5 anos, e na cronicidade da doença (BRASIL, 2019; OPROMOLLA, 2000).

2.4 Formas clínicas

A hanseníase pode ser compreendida como uma doença espectral, cuja apresentação clínica depende da interação entre o parasita e a resposta imune celular do hospedeiro. A forma clínica inicial é chamada de indeterminada (BRASIL, 2017; LOCKWOOD, 2010) e pode ter remissão espontânea ou evoluir para alguma das formas clínicas descritas por Ridley e Jopling (1966). A classificação de Ridley-Jopling (Figura 2), proposta na década de 1960, baseia-se na resposta imunológica do hospedeiro, classificação histopatológica da lesão cutânea e na carga bacilar. O espectro clínico descrito por Ridley e Jopling varia entre dois polos estáveis e bem caracterizados: tuberculoide (T) e virchowiano (V). Nos pacientes T, observamos uma melhor resposta imunológica do tipo celular (mediada por linfócitos T), com formação de granulomas, restrição da infecção e eliminação do parasita.

Figura 2 - Classificação de Ridley & Jopling (1966)



T: hanseníase tuberculoide; DT: dimorfa-tuberculoide; DD: dimorfa-dimorfa; DV: dimorfa-virchowiana; V: virchowiana
 Fonte: adaptado de Lockwood e Saunderson (2012).

Já os pacientes do polo V apresentam uma deficiência importante deste tipo de resposta imune celular e, conseqüentemente, a disseminação do bacilo (RIDLEY; JOPLING,

1966). Entre estes dois extremos, há formas clínicas intermediárias com resposta imunológica variável, chamadas de formas dimorfas ou “borderlines”). Além disso, de acordo com a resposta imune destas formas intermediárias, podem ser classificadas como dimorfa-virchowiana (DV), dimorfa-tuberculoide (DT) ou mesmo dimorfa-dimorfa (DD). Deve-se ressaltar ainda que até em um mesmo indivíduo, estas formas clínicas podem sofrer variações, de acordo com o estado imunológico do doente (GOULART et al., 1996; HASTINGS, 1985; RIDLEY; JOPLING, 1962).

Por ser uma forma clínica inicial, a hanseníase indeterminada (HI) encontra-se fora do espectro clínico descrito por Ridley e Jopling, e frequentemente, não é diagnosticada. Na HI, o exame dermatológico pode mostrar mácula hipocrômica, por vezes com leve eritema, com alteração de sensibilidade. Acredita-se que a maioria dos casos evolui espontaneamente para cura, enquanto que alguns indivíduos podem passar por um período de incubação, que pode variar de um a cinco anos, o que confere à hanseníase características de uma doença infecciosa de evolução crônica, para então evoluir para as formas clínicas definitivas da doença, de acordo com a capacidade de resposta imune do hospedeiro contra o *M. leprae* (YAWALKAR, 2002).

A forma T é considerada o polo de resistência da hanseníase, com resposta imune celular acentuada e consequente produção de citocinas do padrão Th1 – interleucina-2 (IL-2) e interferon-gama (IFN- γ) (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012). Clinicamente, é caracterizada por uma ou poucas lesões hipocrômicas ou eritematosas, maculares ou infiltradas, com bordas bem definidas, de tamanhos diversos, com formas anulares ou circulares bem delimitadas, apresentando distúrbio de sensibilidade do tipo anestésico, redução de sudorese e pelos. Pode haver comprometimento de troncos neurais, inclusive com formação de abscessos em casos mais graves (GUNATILAKE; SETTINAYAKE, 2004; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011).

No centro do espectro, observamos as formas dimorfas, que são as formas de apresentação clínica mais comuns da doença, com manifestações clínicas variáveis. O quadro clínico é polimórfico, com lesões cutâneas assimétricas, geralmente com bordas eritemato-infiltradas e com o centro mais claro (lesões foveolares) (Figura 3). Pode haver rarefação de pelos e alteração das sensibilidades térmica, tátil e dolorosa, além de comprometimento neural variável (OPROMOLLA, 2000; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011; SOUZA, 1997).

Figura 3 - Manifestações cutâneas nas diferentes formas clínicas da hanseníase

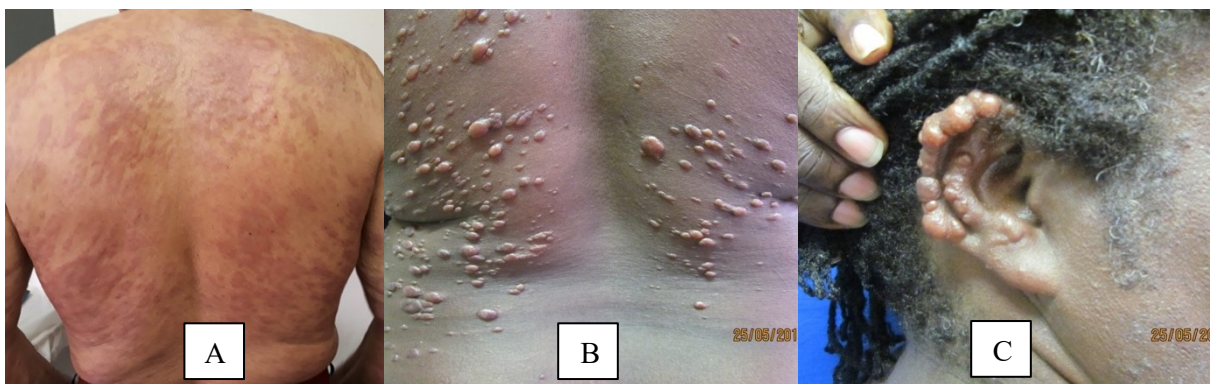


- A – Forma tuberculoide (T).
 B – Forma dimorfo-tuberculoide (DT).
 C – Forma dimorfo-dimorfo (DD).

Fonte: Imagens autorizadas pelos pacientes e cedidas pelo CREDESH/UFU.

Na outra extremidade do espectro clínico, encontra-se o polo V, com baixa resposta imune celular ao *M. Leprae*, exacerbação da resposta imune humoral (ineficaz para a eliminação do bacilo) e predomínio de citocinas do padrão Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-10) (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012). Nessa forma, ocorre multiplicação bacilar e disseminação da doença, podendo acometer múltiplos nervos e órgãos internos. Geralmente, manifesta-se como lesões difusas do tipo pápulas, tubérculos, nódulos (hansenomas), placas de aspecto ferruginoso, rarefação de pêlos, infiltração difusa da pele, perfuração do septo nasal, lesões osteoarticulares, lesões periodontais, laringite, acometimentos hepático, esplênico, testicular e dentre outros. As lesões de pele distribuem-se nas áreas mais frias do corpo, que são ricas em bacilos, incluindo cotovelos, joelhos, regiões frontal e central da face e os lóbulos das orelhas, as quais apresentam aspecto infiltrado, caracterizando a fâcies leonina (Figura 4) (OPROMOLLA, 2000; SOUZA, 1997).

Figura 4 - Manifestações cutâneas nas diferentes formas clínicas da hanseníase



- A – Forma dimorfo-virchowiana (DV).
 B e C – Forma virchowiana (V).

Fonte: Imagens autorizadas pelos pacientes e cedidas pelo CREDESH/UFU.

2.4.1 Hanseníase neural primária

A hanseníase pode se manifestar em alguns pacientes na ausência de quaisquer lesões de pele, definida como hanseníase neural primária (HNP) (JARDIM et al., 2004; NASCIMENTO et al., 2013; SANTOS et al., 2017). Esta forma clínica, classicamente reconhecida como HNP, tem uma nomenclatura variável na literatura, podendo ser referida como hanseníase neural pura, primariamente neural, forma neurítica, forma neurítica pura e até mesmo polineurítica (JARDIM et al., 2003). Nesses casos, o diagnóstico correto da etiologia da neuropatia é mais complexo, muitas vezes sendo necessários exames de imagem, neurofisiológicos e histopatológicos (JAIN et al., 2013).

O atraso no diagnóstico é comum especialmente nesta forma clínica, possivelmente em decorrência da falta de ferramentas diagnósticas disponíveis, corroborando para um subdiagnóstico e um maior comprometimento funcional. Quanto maior o tempo entre o início dos sintomas, mais grave é o comprometimento sensitivo-motor e, conseqüentemente, as incapacidades e deformidades decorrentes desta neuropatia (TOMASELLI, 2014; TOMASELLI et al., 2022).

Por definição, a HNP se refere aos casos em que se observa a presença de uma neuropatia periférica, na ausência de lesões cutâneas ao exame dermanerológico, e em que a baciloscopia do raspado intradérmico é negativa. A neuropatia pode se manifestar como uma mononeuropatia, mononeuropatia múltipla ou até mesmo uma mononeuropatia múltipla confluyente (GARBINO et al., 2011, 2013; SANTOS et al., 2017; TOMASELLI et al., 2022).

A classificação dos casos de HNP, para fins de definição do tratamento, é feita conforme orientação da OMS: em casos de acometimento de um único nervo, o paciente é classificado como paucibacilar, e se apresentar dois ou mais nervos acometidos é classificado como multibacilar (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Entretanto, esta classificação obedece apenas a critérios clínicos com baixa sensibilidade para avaliar adequadamente a extensão do comprometimento neural. Além disso, conforme demonstrado na literatura, casos de mononeuropatia podem apresentar um espectro multibacilar na avaliação sorológica e molecular. A indicação mais atual é que todos os casos primariamente neurais sejam tratados com esquema multibacilar, visando evitar falência terapêutica e recidivas neste grupo (SANTOS et al., 2017).

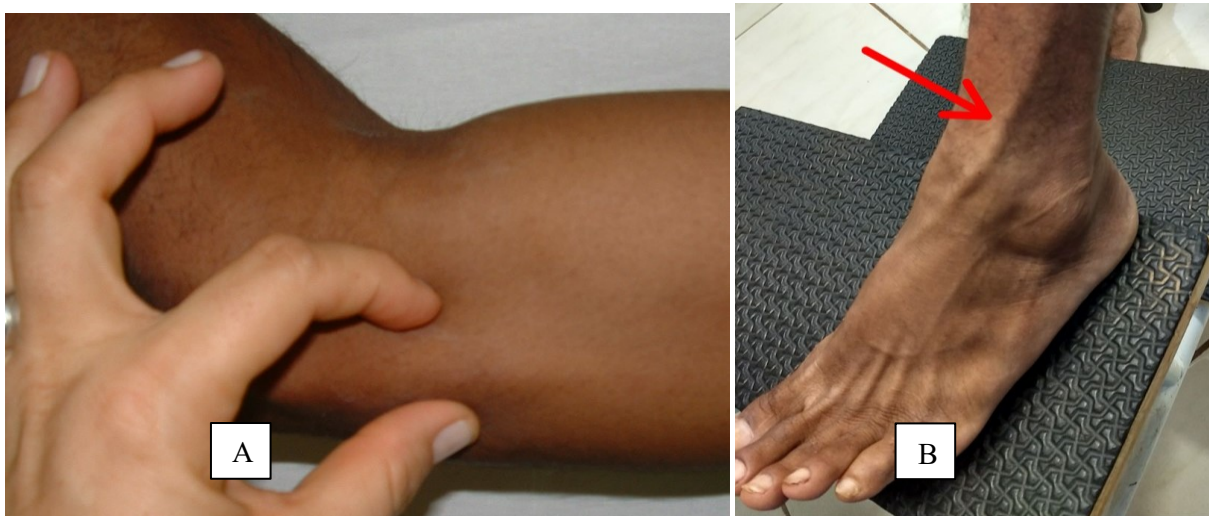
Clinicamente, a HNP cursa com um comprometimento predominantemente sensitivo e assimétrico (SANTOS, 2015; SANTOS et al., 2017; TOMASELLI et al., 2022). Um estudo recente realizado encontrou um predomínio sensitivo em 69,8% dos casos em relação às queixas

iniciais de pacientes com o diagnóstico de HNP, particularmente hipoestesia, parestesia e dor (SANTOS et al., 2017).

Na neuropatia hansênica, dor e temperatura são as modalidades sensitivas predominantemente alteradas ao exame físico, enquanto a sensibilidade vibratória, cinético postural, bem como os reflexos tendinosos profundos e a força muscular estão alterados geralmente nas fases mais avançadas da doença. Além disso, os sinais clínicos sugestivos de comprometimento autonômico são frequentes e podem ocorrer em qualquer fase da doença (SABIN; SWIFT; JACOBSON, 2005; SANTOS, 2015; SANTOS et al., 2017; TOMASELLI, 2014; TOMASELLI et al., 2022).

O espessamento neural, embora não seja um sinal clínico exclusivo da neuropatia hansênica, contribui com a suspeita diagnóstica, sobretudo na existência de um antecedente epidemiológico em regiões endêmicas. Santos et al. (2017) observaram a presença de espessamento neural ao exame físico em uma frequência de 58,6% dos casos de HNP, reforçando a importância deste achado em pacientes sob suspeita de HNP (Figura 5) (SANTOS, 2015; TOMASELLI, 2014; TOMASELLI et al., 2022).

Figura 5 - Espessamento neural na neuropatia hansênica



A – Palpação clínica do nervo ulnar no terço inferior do braço.

B – Espessamento do nervo fibular superficial (seta).

Fonte: Imagens autorizadas pelos pacientes e cedidas pelo CREDESH/UFU.

Além do comprometimento sensitivo truncal descrito na maioria dos trabalhos com pacientes com o diagnóstico de HNP, o dano neural periférico pode assumir uma forma exclusivamente intradérmica, reforçando o padrão temperatura dependente desta neuropatia. No acometimento intradérmico, a área sensitiva alterada não corresponde a um território de

inervação específico de um nervo, mas apresenta alterações multifocais, sobretudo em áreas frias do corpo, como a região anterior do joelho, face posterior do cotovelo e antebraço, lóbulos das orelhas e glabella (SANTOS et al., 2017; TOMASELLI, 2014; TOMASELLI et al., 2021).

O diagnóstico diferencial da HNP deve incluir outras causas de neuropatias, tais como inflamatórias (colagenoses e vasculites não-sistêmicas); metabólicas (diabetes, hipotireoidismo); traumáticas e posturais (compressões agudas e crônicas); congênitas e hereditárias (neuropatia hereditária suscetível a pressão - HNPP, neuropatias hereditárias sensitivo-motoras – Charcot-Marrie-Tooth - CMT e suas variantes) e tumorais (GARBINO et al., 2011, 2013).

2.5 Estados reacionais

Os estados reacionais podem ocorrer durante o curso natural da doença, durante o tratamento e mesmo após o tratamento. São classificados em reações tipo 1 (reação reversa) e tipo 2 (eritema nodoso hansênico). Podem acometer todas as formas clínicas da doença, com exceção da HI, e geralmente são precipitados pelo tratamento específico da hanseníase e redução da carga bacilar (BRASIL, 2017; FOSS et al., 2005; NAAFS, 1994).

As reações hansênicas podem ser definidas como manifestações clínicas agudas resultantes de alterações no balanço imunológico entre o hospedeiro e o *M. leprae* (SAMPAIO; SARNO, 1998), e afetam principalmente a pele e nervos, constituindo a principal causa de morbidade e incapacidades relacionadas à doença (BRASIL, 2019; FOSS et al., 2005).

Reação Tipo 1 ou reação reversa (RR), ocorre principalmente nas formas dimorfas (DT, DD, DV) e com menor frequência nas formas T e virchowianos- subpolares (Vsp), além de estar associada com um aumento abrupto da resposta imune celular contra antígenos do *M. leprae*. É uma reação de hipersensibilidade tardia, associada à redução da carga bacilar das lesões e ascensão no espectro em direção ao polo T, também denominado de *upgrading* (ANTUNES et al., 2016; FOSS et al., 2005). Clinicamente, cursa com uma piora acentuada e aguda das lesões de pele presentes previamente, tornando-se eritematosas e edemaciadas, e até mesmo surgimento de novas lesões. Pode haver edema de mãos e pés associado, bem como agressão a um ou mais troncos neurais, com conseqüente dor e/ou alterações sensitivo-motoras (Figura 6) (BHAT et al., 2012; FOSS et al., 2005).

Figura 6 - Reação hansênica tipo 1



Lesões eritematosas e edemaciadas no abdome e no dorso.

Fonte: Imagens autorizadas pelos pacientes e cedidas pelo CREDESH/UFU.

A reação Tipo 2 é caracterizada por uma reação inflamatória sistêmica e, normalmente ocorre em pacientes MB, V e DV. Nestas reações, existe uma associação com a resposta imune do tipo Th2, envolvendo a produção de fator de necrose tumoral (TNF- α), IL-6, IL-8 e IL-10 (ANTUNES et al., 2016; FOSS et al., 2005; NAAFS, 1994). Pode ocorrer o surgimento de pápulas ou nódulos subcutâneos eritematosos e dolorosos, reconhecidos como eritema nodoso hansênico (ENH). Pode ocorrer ainda a deposição de imunocomplexos em diversos órgãos, levando a quadros de artrite, glomerulonefrite, orquiepididimite, miosite, iridociclite, vasculites, hepatomegalia, assim como alterações hematológicas e laboratoriais. Além disso, podem ocorrer edema, dor e perda funcional dos nervos periféricos associados ao quadro clínico geral (Figura 7) (BHAT et al., 2012; FOSS et al., 2005).

Figura 7 - Reação hansênica tipo 2



Múltiplos nódulos subcutâneos compatíveis com eritema nodoso hansênico e inúmeras pápulas eritematosas.

Fonte: Imagens autorizadas pelos pacientes e cedidas pelo CREDESH/UFU.

As reações hansênicas constituem uma situação de urgência médica, com necessidade de intervenção medicamentosa e acompanhamento multiprofissional, já que sua evolução pode levar a grave dano neural, mesmo na ausência de lesão de pele, infecções secundárias, incapacidades físicas e deformidades, que perpetuam o estigma relacionado à hanseníase (BRASIL, 2016). Destaca-se a falta de consenso sobre o momento exato da realização da descompressão cirúrgica neural periférica para o tratamento da neurite hansênica, o que aumenta a chance de danos irreversíveis relacionados ao acometimento neural (TIAGO et al., 2021).

Por isso, o monitoramento dos estados reacionais ao longo do tratamento e mesmo após a alta é fundamental, já que dados clínicos e laboratoriais podem ajudar a identificar grupos de risco e criar protocolos de monitoramento, prevenindo sobretudo a ocorrência de lesões neurais (ANTUNES et al., 2013, 2016).

2.6 Espectro da resposta imune ao *M. leprae*

Embora a hanseníase seja uma doença infecciosa crônica, ela também pode ser considerada uma doença imunológica, uma vez que as reações do sistema imune são de grande importância na defesa contra a infecção (RIDLEY; JOPLING, 1966). A imunidade celular tem um papel primordial na hanseníase uma vez que ela protege o indivíduo contra a doença e contra a disseminação do bacilo (GODAL; NEGASSI, 1973; GOULART; MINEO; FOSS, 2000). Quando a micobactéria entra em contato com os macrófagos do hospedeiro, ele é fagocitado e o macrófago passa a produzir citocinas IL-1, TNF- α e IL-12 que atuam sobre linfócitos T, principalmente CD4+, tornando-os ativados e capazes de produzir suas próprias citocinas. Os linfócitos CD4+ são subdivididos em T-auxiliares 1 (Th1), que produzem as citocinas IL-2, IFN- γ e TNF- β , e em T-auxiliares 2 (Th2), que produzem as citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-10 (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; MODLIN, 2010; MONTROYA et al., 2009).

Na hanseníase, a ativação dos linfócitos Th1 produz IL-2 e leva à proliferação de elementos da imunidade mediada por célula (IMC) e da hipersensibilidade tardia. Através de fatores como o IFN- γ , os linfócitos Th1 ativam os macrófagos aumentando suas capacidades microbidas (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; GOULART; MINEO; FOSS, 2000; MODLIN, 2010).

Pacientes com hanseníase no polo T têm uma forte imunidade celular, mas apresentam baixa produção de anticorpos. Esse modelo de imunidade é refletido em granulomas que se formam em torno dos nervos e produzem dano neural sensitivo periférico e lesões de pele secundárias (FREITAS; NASCIMENTO; QUAGLINO, 2003). Nesses pacientes, observa-se

uma resposta imune celular específica com participação de linfócitos, principalmente do tipo TCD4+, típico do padrão Th1. Desse modo, *M. leprae* é raramente visto e a resistência ao patógeno é forte (MODLIN; REA, 1988). Portanto, as citocinas que predominam nas lesões da forma clínica T são típicas do padrão Th1 (IL-2 e IFN- γ) e atuam no sentido de aumentar a IMC (MODLIN, 2010).

Pacientes com hanseníase no polo V não apresentam resposta celular eficaz contra o *M. leprae*, e nas lesões de pele encontram-se macrófagos jovens pouco diferenciados e um pequeno número de células T, predominantemente do tipo CD8+ (GOULART et al., 1996). Nesse polo, predomina a imunidade humoral tipo Th2, a qual exhibe altos títulos de anticorpos específicos contra o glicolípido fenólico I (PGL-I), antígeno específico de *M. leprae*, presente nos tecidos e soro de pacientes DV e DD, sem, no entanto, conferir proteção efetiva contra o bacilo (SPENCER; BRENNAN, 2011).

Além do modelo bifásico de diferenciação das células T CD4+ nos subtipos Th1 ou Th2, diversas subpopulações de células T também estão envolvidas com a resposta imune e foram caracterizadas recentemente, de modo que os subtipos de células T são distinguidos não só pelas citocinas, mas também pela expressão de fatores de transcrição, incluindo os subtipos Th17, Th9 e as células T-reguladoras (Treg) (HIRAHARA; NAKAYAMA, 2016).

As células Treg suprimem ativamente a resposta imune a antígenos próprios e antígenos tumorais, além de inibir o desenvolvimento de doenças autoimunes, contribuindo para a persistência do agente infeccioso (KAUFMANN; KABELITZ, 2010). Pesquisas têm demonstrado um predomínio de células Treg nas formas do polo V da doença, indicando um papel supressor da resposta imune (FERNANDES et al., 2013) e eventual persistência da infecção pelo *M. leprae*. Também há evidências da relação das células Treg com as reações hansênicas, principalmente do tipo 1 (PARENTE et al., 2015). Os linfócitos Th17 são secretores da citocina IL-17, que tem ação pró-inflamatória, e estão envolvidos na defesa contra microrganismos e na mediação de inflamação, principalmente nos pacientes PB (SADHU et al., 2016).

A capacidade de o indivíduo gerar uma resposta imune celular específica contra o *M. leprae* podia ser mensurada através do teste de Mitsuda (Figura 8), porém este teste não está mais disponível atualmente. Consistia numa ferramenta que avaliava o prognóstico dos casos de hanseníase através de um teste intradérmico, no qual era injetada uma suspensão de bacilos mortos que desencadeava no local uma reação de hipersensibilidade tardia do tipo granulomatosa.

Figura 8 - Teste de Mitsuda



Realização da injeção intradérmica de suspensão de bacilos mortos, desencadeando uma reação local, considerada positiva (≥ 5 mm).

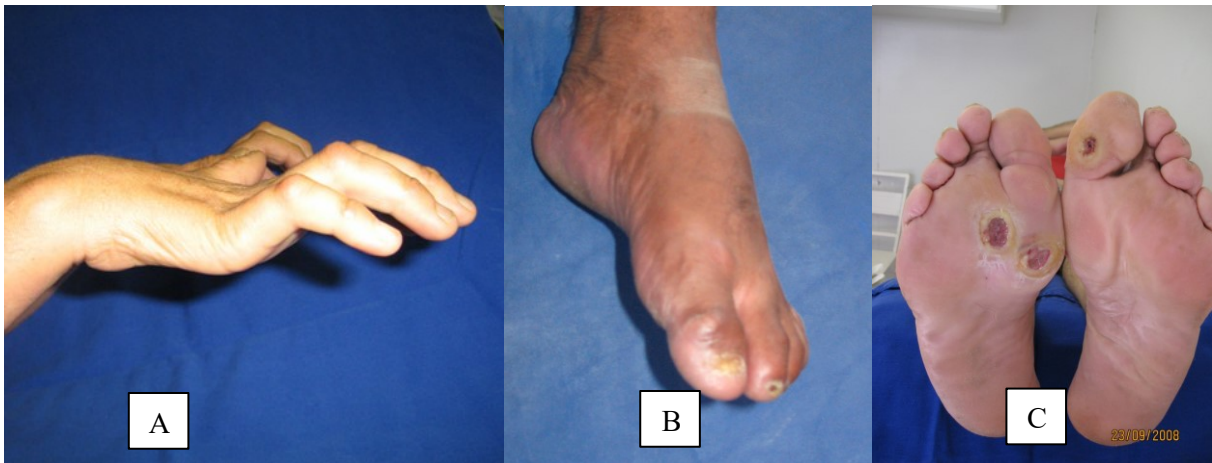
Fonte: Imagens autorizadas pelos pacientes e cedidas pelo CREDESH/UFU.

O resultado era obtido após 21 a 28 dias e graduado de acordo com a medida em milímetros (mm) do diâmetro da endureção (não do eritema) no local da injeção. Em geral, eram considerados positivos resultados maiores ou iguais (\geq) a 5 mm. Pacientes MB, especialmente aqueles com formas clínicas DV e V, com resposta imune celular pouco efetiva contra o *M. leprae*, apresentavam resultados negativos no teste de Mitsuda. Do outro lado, pacientes PB, particularmente T, eram reativos ao teste e apresentavam resultados positivos. Em pacientes dimorfos, verificava-se que a positividade da reação diminuía gradualmente a partir do polo T, à medida que a resposta imune celular diminuía em direção ao polo V (DHARMENDRA, 2012). Em indivíduos saudáveis, a positividade ao teste de Mitsuda associava-se a uma menor probabilidade de este desenvolver a doença posteriormente (GOULART; GOULART, 2008).

2.7 Hanseníase: uma doença primariamente neurológica

O comprometimento neural pode ocorrer em todas as formas clínicas da hanseníase, em grau e extensão variados, antes, durante ou após o tratamento antimicrobiano da doença. As consequências relacionadas ao dano neural periférico na hanseníase constituem a principal causa das incapacidades físicas e deformidades, conforme demonstrado na Figura 9 (GARBINO et al., 2011; LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012; NASCIMENTO, 2013).

Figura 9 - Deformidades e sequelas nas mãos e pés de pacientes com diagnóstico de hanseníase



- A – Mão em garra e amiotrofia dos interósseos devido à lesão do nervo ulnar.
 B – Pé caído devido a lesão do nervo fibular comum.
 C – Úlceras plantares devido à lesão do nervo tibial.

Fonte: Imagens autorizadas pelos pacientes e cedidas pelo CREDESH/UFU.

Entretanto, ainda há muita dificuldade no diagnóstico do comprometimento neural pelos profissionais de saúde, já que as manifestações cutâneas são mais conhecidas e mais facilmente reconhecidas na prática clínica. Muitos autores têm defendido a ideia de que a hanseníase deveria passar a ser encarada como uma doença primariamente neurológica, enfatizando a importância da detecção e tratamento precoces do dano neurológico para redução das incapacidades, e conseqüentemente, da discriminação (LOCKWOOD; SAUNDERSON 2012; LUGÃO et al., 2015; WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008).

Após a entrada dos bacilos no organismo humano pela via respiratória, ocorre uma especificidade imunológica pelos macrófagos e células de Schwann, com uma conseqüente infecção destes tipos celulares. O *M. leprae* compromete os nervos, deslocando-se nos linfáticos epineurais e vasos sanguíneos, invadindo o compartimento endoneural (SCOLLARD, 2008; SCOLLARD; TRUMAN; EBENEZER, 2015).

O neurotropismo do *M. leprae* pode ser atribuído à expressão do glicolípido fenólico-I (PGL-I) na sua parede celular, molécula presente apenas no bacilo de Hansen. O PGL-I é um trissacarídeo que se une à cadeia $\alpha 2$ da laminina presente na lâmina basal da célula de Schwann, garantindo a internalização do bacilo. Após a entrada do bacilo nas células de Schwann, ocorre deflagração da resposta imune, que tenderá para polos de maior ou menor resistência, dependendo das características individuais do paciente (RAMBUKANA, 2001; VINCENT et al., 2000).

A neuropatia hansênica pode decorrer de três mecanismos distintos relacionados à interação entre o *M. leprae* e o hospedeiro. O primeiro mecanismo compreende as lesões

decorrentes do efeito direto da infecção das células pelo *M. leprae*, como por exemplo dano aos neurofilamentos, alterações de células de Schwann e desmielinização por contato. O segundo mecanismo envolve lesões consequentes a processos inflamatórios e imuno-mediados, compreendendo a ligação de anticorpos aos neurofilamentos, citotoxicidade, ativação de linfócitos T e outros. Por fim, a degeneração neurológica pode decorrer de edema e processos mecânicos, determinando maior susceptibilidade das fibras neurais a efeitos mecânicos, podendo levar a compressão das fibras e isquemia (VAN BRAKEL et al., 2007).

Histopatologicamente, há um comprometimento das fibras mielinizadas e amielínicas, geralmente seguido por substituição do tecido nervoso por tecido conjuntivo e fibrose (FREITAS; NASCIMENTO; QUAGLINO, 2003; NASCIMENTO, 2013). Por vezes, como o *M. leprae* é muito bem adaptado, minimamente tóxico, é capaz de se multiplicar em várias células, porém sem causar uma disfunção importante nas fases iniciais (SCOLLARD; TRUMAN; EBENEZER, 2015).

O processo inflamatório descrito acima pode gerar espessamento dos nervos, que por vezes se tornam palpáveis e dolorosos. O espessamento neural pode ser observado em 40 a 75% dos casos (NASCIMENTO, 2013). É importante ressaltar que as anormalidades eletroneuromiográficas podem ser encontradas tanto em nervos espessados como naqueles sem espessamento, assim como a presença de espessamento neural pode ser observada em nervos sem anormalidades eletroneuromiográficas, evidenciando uma dissociação clínico-neurofisiológica em alguns casos (ELIAS et al., 2009; KUMAR, 2016; VAN BRAKEL; NICHOLLS; DAS, 2005).

As formas de apresentação clínica mais comumente citadas por alguns autores são: mononeurite, mononeurite múltipla e polineuropatia (mononeuropatia confluyente) (NASCIMENTO, 2013), sendo a mononeuropatia múltipla a principal forma de apresentação desta neuropatia (GARBINO et al., 2004; JARDIM et al., 2003; KUMAR et al., 2016; TOMASELLI, 2014;).

Nas formas iniciais da hanseníase (indeterminada), o acometimento de fibras neurais geralmente é limitado a ramos distais intradérmicos, com redução das sensibilidades térmica, dolorosa e tátil, inclusive em áreas sem lesões cutâneas visíveis, assim como em regiões mais frias do corpo, como na região posterior do cotovelo e do antebraço, joelhos e lóbulos das orelhas. Este padrão pode corresponder a um dos sinais mais precoces na doença, por vezes acompanhado por uma redução de sudorese e dos pelos locais, eventualmente apresentando um padrão em “ilhas” ou “em mosaico”, inferindo comprometimento de fibras finas autonômicas, nem sempre associado à lesão de troncos nervosos, justificando a normalidade do

estudo eletroneuromiográfico em alguns pacientes (BRITTON; LOCKWOOD, 2004; ROSA; FOSS; FRADE, 2012; SANTOS, 2010; TOMASELLI, 2014).

O comprometimento de nervos periféricos pode progredir atingindo troncos nervosos mais profundos. O bacilo causa uma neuropatia periférica de origem sobretudo imunológica, podendo resultar em comprometimento motor, sensitivo e autonômico (VAN BRAKEL; NICHOLLS; DAS, 2005). Os sintomas sensitivos geralmente correspondem às queixas iniciais e são mais prevalentes. O comprometimento de fibras finas (sensibilidade térmica e dolorosa) é predominante nos estágios iniciais, enquanto o comprometimento motor e de fibras grossas ocorre mais tardiamente (KUMAR et al., 2016; NASCIMENTO, 2013; TOMASELLI, 2014). As alterações de fibras motoras podem ser detectadas ao exame físico como redução de força muscular e atrofia muscular em graus variáveis, podendo levar a garras fixas e incapacidades irreversíveis (BRASIL, 2002).

Em um trabalho que investigou o comprometimento do nervo periférico em contatos domiciliares assintomáticos de pacientes com hanseníase por meio de exame clínico, ultrassonografia (US) e eletroneuromiografia (ENMG), foram detectadas alterações estruturais e funcionais dos nervos em uma parcela significativa dos participantes (BAZAN-FURINI, 2008). As alterações de imagem foram mais frequentes nos nervos fibular comum e ulnar. Em relação à avaliação eletrofisiológica, foi mais frequente o comprometimento sensitivo do nervo ulnar.

O acometimento de troncos nervosos ocorre principalmente nos segmentos em que o nervo segue trajeto mais superficial, com temperaturas mais baixas. Estes locais mais frios (joelho, cotovelo e face) são adequados para a proliferação do *M. leprae*, cujo crescimento é extremamente influenciado pela temperatura corporal (AGRAWAL et al., 2005). As áreas próximas a túneis osteofibrosos, como as regiões proximais ao túnel cubital e ao túnel do carpo, são particularmente propensas ao espessamento de nervos em pacientes com hanseníase (MARTINOLI et al., 2000). Os troncos nervosos mais frequentemente acometidos são: ulnar na região do cotovelo, mediano, radial, fibular comum, tibial posterior, sural, facial e auricular posterior (BRITTON; LOCKWOOD, 2004; OOI; SRINIVASAN, 2004; WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008). Estudos prévios indicam acometimento frequente e intenso do nervo fibular comum em formas precoces e PB da hanseníase (BECHELLI; ROTBERG, 1956; SANTOS et al., 2018); já nos pacientes MB, é descrito o envolvimento mais frequente do nervo ulnar (VAN BRAKEL et al., 2005).

Em relação ao comportamento da neuropatia hanseníase nas diferentes formas clínicas, na forma T, o comprometimento dos nervos periféricos ocorre de forma mais restrita, geralmente com um ou poucos nervos alterados, inicialmente restrita aos ramos intradérmicos,

levando à hipostesia térmica e dolorosa nas fases iniciais do quadro em áreas circunscritas do corpo, em especial áreas de temperatura inferior ao da temperatura central do paciente. Porém, com a progressão da doença, a resposta inflamatória mediada por linfócitos T pode levar à lesão neural exuberante, acometendo nervos de maior calibre, como os nervos mistos (compostos de fibras sensitivas e motoras) subjacentes à lesão de pele (SABIN; SWIFT; JACOBSON, 2005). Na forma V, o acometimento dos nervos ocorre de forma mais difusa, com múltiplos nervos comprometidos pelo bacilo. Apesar da extensão do quadro, a resposta inflamatória do hospedeiro é fraca, preservando relativamente a arquitetura e função dos nervos mistos, até mesmo nas fases mais avançadas da doença. É muito comum a palpação de nervos espessados pela doença nesta forma clínica, mas com preservação funcional dos mesmos (SABIN; SWIFT; JACOBSON, 2005). Nas formas dimorfas, o envolvimento de nervos periféricos é variável e pode resultar em deformidades graves, já que o acometimento é mais rápido do que nas formas V e pode ocorrer destruição irreversível do nervo (LOCKWOOD; SAUNDERSON, 2012; NASCIMENTO, 2013; OOI; SRINIVASAN, 2004; WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008).

É interessante destacar que estudo recente de Lugão et al. (2015), identificou que o padrão assimétrico de acometimento dos nervos periféricos detectado pelo exame ultrassonográfico é uma característica da neuropatia hansênica, tanto nas formas PB como nas MB.

As reações tipo 1 e 2 podem vir acompanhadas de neurites agudas, mesmo sem lesões cutâneas reacionais. As neurites agudas são frequentemente caracterizadas por edema, dor espontânea ou à palpação do nervo, além de perda funcional de evolução aguda, com redução de força muscular e alterações da sensibilidade (BRASIL, 2017; LOCKWOOD, 2010).

2.8 Diagnóstico da Hanseníase

Por se tratar de uma doença infectocontagiosa e de grande potencial incapacitante, o diagnóstico precoce deve ser o primeiro objetivo das ações de controle da hanseníase. O diagnóstico clínico é baseado na presença de alguns sinais cardinais da doença, sendo necessária a presença de um ou mais dos critérios abaixo: lesões de pele com hipoestesia termo-analésica, espessamento de nervos periféricos e presença do bacilo em esfregaços dérmicos, biópsia de pele ou nervo. Na presença destes três sinais, a sensibilidade diagnóstica é de até 97% e o valor preditivo positivo de 98% para o diagnóstico de hanseníase (BRITTON; LOCKWOOD, 2004; OOI; SRINIVASAN, 2004; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Até os dias atuais, a classificação de Ridley e Jopling continua sendo a mais usada em pesquisas. O espectro clínico de Ridley e Jopling não contempla a forma inicial da hanseníase, chamada de indeterminada. Dessa forma, foi proposta a classificação de Ridley-Jopling modificada, com inclusão dos pacientes com hanseníase indeterminada, totalizando seis grupos de classificação: hanseníase indeterminada (HI), tuberculoide (T), dimorfo-tuberculoide (DT), dimorfo-dimorfa (DD), dimorfo-virchowiana (DV) e virchowiana (V) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Para fins de tratamento, foi proposta a classificação operacional, que subdivide os pacientes em PB ou MB de acordo com o índice baciloscópico (IB), o número de lesões cutâneas e a quantidade de nervos acometidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Os pacientes classificados como PB apresentam baciloscopia negativa, no máximo cinco lesões de pele e/ou apenas um tronco nervoso acometido; já os MB apresentam baciloscopia positiva, mais de cinco lesões de pele e/ou dois ou mais troncos nervosos acometidos. Fazendo uma analogia entre as classificações de Ridley-Jopling modificada e operacional, podemos agrupar no grupo PB as formas HI, T e DT, e no grupo MB, as formas DT, DD, DV e V (BRASIL, 2019).

O padrão ouro de diagnóstico em hanseníase, considerado ainda hoje, são o exame clínico dermato-neurológico e a baciloscopia (coloração para BAAR) do esfregaço dérmico e da biópsia de lesão de pele, porém, as formas PB, por terem poucos bacilos, não são detectadas por este método convencional. Como na coloração de BAAR são necessários no mínimo 10.000 bacilos por grama de tecido para detecção confiável, a sensibilidade é baixa, principalmente em pacientes com características tuberculoideas da doença, onde os bacilos são raros ou ausentes (SHEPARD; McRAE, 1968).

O exame baciloscópico deve ser feito idealmente através da coleta de material nos lóbulos auriculares, cotovelos e joelhos. O resultado é considerado negativo quando nenhum bacilo é encontrado em cem campos e positivo quando encontra-se mais de 10 bacilos em 100 campos (SHEPARD; McRAE, 1968).

A baciloscopia do esfregaço dérmico é um dos parâmetros integrantes da definição de caso segundo a OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012), porém o “Guia para o Controle da Hanseníase” (BRASIL, 2002) ratifica que o diagnóstico é clínico e mesmo quando a baciloscopia estiver disponível, não se deve esperar seu resultado para iniciar o tratamento do paciente.

Caso o indivíduo apresente apenas espessamento de nervos periféricos, deverá ser realizada investigação mais minuciosa através de exames complementares. Dessa forma, observamos a importância fundamental do acometimento neurológico no diagnóstico da hanseníase, ressaltando a necessidade de investigação detalhada do possível dano neurológico

em pacientes com suspeita clínica de hanseníase.

Como o diagnóstico da hanseníase é baseado principalmente em manifestações clínicas, a escassez de sintomas no início da doença pode contribuir para erros no diagnóstico ou para o subdiagnóstico. Por isso, com o avanço tecnológico, inúmeras ferramentas laboratoriais vêm sendo desenvolvidas na investigação da hanseníase, tais como os testes sorológicos e moleculares, bem como os métodos de imagem (principalmente o ultrassom).

2.8.1 Histopatologia

Os exames histopatológicos de pele e nervos possuem papel complementar no diagnóstico de hanseníase, contribuindo na classificação da doença, principalmente nos casos de baciloscopia negativa, bem como para excluir possíveis diagnósticos diferenciais. Além da coloração usual de hematoxilina-eosina, deve ser realizada a coloração de Fite-Faraco para evidenciar BAAR.

Nas manifestações iniciais da forma indeterminada, os achados histopatológicos são inespecíficos, com infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário de localização perianexial e perineural, o que é bastante sugestivo da doença. Os bacilos estão escassos ou ausentes (LOCKWOOD, 2010).

No polo T, há macrófagos e histiócitos diferenciados em células epitelioides formando granulomas próximos à pele e aos nervos. A pesquisa de bacilos também é quase sempre negativa (LOCKWOOD, 2010; OOI; SRINIVASAN, 2004).

No polo V, o infiltrado inflamatório é extenso e encontramos os macrófagos carregados de bacilos e globias (células de Virchow), pois não têm capacidade de destruí-los. Os bacilos são vistos também nos filetes nervosos, endotélio e parede de vasos, bainhas e músculos eretores dos pelos (FLEURY, 2000; LOCKWOOD, 2010; OOI; SRINIVASAN, 2004; RIDLEY, 1990).

Nas formas dimorfas, as alterações histológicas podem variar conforme o espectro clínico do paciente, assumindo características similares as do polo T, com granulomas epitelioides menos delimitados, ou se aproximar do polo V, com macrófagos com discreta vacuolização. A pesquisa de bacilos pode ser positiva em quantidades variáveis ou mesmo negativa (LOCKWOOD, 2010; OOI; SRINIVASAN, 2004).

A descrição histopatológica das alterações encontradas nos nervos periféricos comprometidos na hanseníase tem grande valor no diagnóstico da HNP através da demonstração das principais alterações morfológicas, sobretudo nos casos em que a

baciloscopia do nervo é negativa, contribuindo com o diagnóstico diferencial com outras neuropatias periféricas (GARBINO et al., 2004).

Antunes et al. (2012) avaliou 144 biópsias de HNP, apenas 24.3 % destes apresentaram quadro histológico definitivo de HNP, definido pela demonstração do *M. leprae* nos macrófagos e/ou células de Schwann do nervo. Outros achados foram encontrados nestas amostras, embora não sejam patognomônicos de HNP, tais como presença de infiltrado epineural, perineural e endoneural, constituído por células mononucleares, granuloma epitelióide e macrófagos; edema subperineural, espessamento perineural e presença de fibrose epineural, perineural e endoneural; além de redução na proporção de fibras mielinizadas, presença de microfasciculação e sinais de remielinização.

Além disso, a avaliação da biópsia de pele da área suprajacente ao nervo comprometido também pode contribuir com o diagnóstico. Estima-se que em até 30% dos casos é possível encontrar alterações histológicas compatíveis com o diagnóstico de hanseníase, ainda que clinicamente o paciente não apresente lesões cutâneas características (SUNEETHA et al., 2001).

2.8.2 Sorologia na Hanseníase

No início dos anos 1980, o pesquisador Patrick Brennan, da Universidade Estadual do Colorado (EUA), descreveu o PGL-I, uma molécula da parede celular do *M. leprae* altamente antigênica, principalmente na estimulação da produção de imunoglobulina do tipo M (IgM) (HUNTER; BRENNAN, 1981). Além de antigênica, esta molécula também está envolvida no processo patogênico da invasão de células de Schwann (HUNTER; FUJIWARA; BRENNAN, 1982; NG et al., 2000) e na regulação negativa da resposta imune inflamatória, o que permite a persistência de *M. leprae* no organismo (SPENCER; BRENNAN, 2011).

A titulação dos anticorpos anti-PGL-I é diretamente proporcional à carga bacilar do doente, de modo que a soropositividade em pacientes com hanseníase em sua forma clínica MB é praticamente universal, ao contrário de pacientes PB, que geralmente são soronegativos (CHO et al., 2001; LOBATO et al., 2011; SPENCER; BRENNAN, 2011).

A avaliação sorológica também é de extrema importância nos pacientes com o diagnóstico de HNP, já que embora o padrão ouro para o diagnóstico desta forma clínica seja a avaliação histopatológica e a baciloscopia do nervo periférico, métodos não invasivos podem corroborar com este diagnóstico. No estudo de Jardim, Antunes e Simons (2005), foram avaliados 67 pacientes com diagnóstico de HNP, os quais 21% foram soropositivos ao teste

Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) anti-PGL-I. Dentre os pacientes com baciloscopia positiva incluídos neste trabalho, 63% foram soropositivos.

Os testes sorológicos anti-PGL-I são capazes de detectar anticorpos não só entre os pacientes de hanseníase, já que muitos estudos relatam a detecção de anticorpos específicos contra o *M. leprae* em população sadia e em contatos domiciliares de pacientes com hanseníase (ARAÚJO et al., 2012; 2016; DOUGLAS et al., 2004; ILANGUMARAN et al., 1996; MENZEL et al., 1987). Esta positividade indica que estas pessoas foram expostas ao bacilo, e que este conseguiu infectar uma célula fagocítica e posteriormente estimular uma resposta imune humoral com produção de anticorpos pelos linfócitos B, caracterizando assim, em um indivíduo assintomático, uma infecção subclínica (LOBATO et al., 2011).

Por isso, os testes sorológicos como o ELISA anti-PGL-I tem sido utilizados em pesquisas de investigação populacional, os chamados *screenings*, e podem ser importantes ferramentas para auxiliar no diagnóstico precoce de novos casos, principalmente dos pacientes com hanseníase MB (ARAÚJO et al., 2012; 2016; GOULART; GOULART, 2009). A detecção de anticorpos específicos contra o PGL-I apresenta positividade de 13% a 25% no grupo dos contatos de pacientes com hanseníase, além de estudos já terem demonstrado uma associação entre a soropositividade anti-PGL-I em contatos e um risco maior de adoecer, reforçando a importância da utilização da sorologia ELISA anti-PGL-I como uma estratégia de monitoramento da doença (GOULART et al., 2008; MOURA et al., 2008; PENNA et al., 2016).

Ainda hoje, o maior desafio de um teste sorológico para o diagnóstico específico da hanseníase é a identificação de antígenos que diferenciem entre a exposição e a doença; e naqueles indivíduos soropositivos, diferencie com alta sensibilidade e especificidade o estágio e a forma clínica da doença (LOBATO et al., 2011).

2.8.3 Detecção de *Mycobacterium leprae*

O *M. leprae* é um microrganismo do reino Monera, filo e classe Actinobacteria, ordem *Actinomycetales*, família *Mycobacteriaceae* composta pelo único gênero *Mycobacterium*. Possui divisão binária muito lenta, são Gram-positivo e bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR).

Na avaliação da baciloscopia do raspado intradérmico, o resultado é negativo quando nenhum bacilo é encontrado em cem campos e é positivo quando se encontra pelo menos um bacilo em cem campos examinados. Por isso, como na coloração de BAAR são necessários no mínimo 10.000 bacilos por grama de tecido para detecção confiável (SHEPARD; McRAE, 1968), a sensibilidade deste método é baixa, principalmente em pacientes com hanseníase PB,

na qual os bacilos são raros ou indetectáveis. Apesar da baixa sensibilidade, o exame de baciloscopia ainda é considerado o padrão ouro para o diagnóstico laboratorial em hanseníase (BRASIL, 2016).

Uma das grandes limitações no estudo da hanseníase sempre foi a incapacidade do cultivo de *M. leprae* em meio de cultura artificial, fato que motivou novas pesquisas sobre o agente causador da doença, sobretudo no final da década de 1980, quando alguns autores demonstraram a possibilidade do uso da reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) para detecção específica do DNA de *M. leprae* (HARTSKEERL; DE WIT; KLATSER, 1989; WILLIAMS et al., 1990; WOODS; COLE, 1989).

A PCR tornou-se uma técnica com múltiplas aplicações visto que constitui uma técnica rápida, específica e sensível, permitindo a amplificação e identificação do DNA de *M. leprae* em amostras contendo pequenas quantidades de bacilos. Dessa forma, o uso de ferramentas moleculares se tornou útil não só na pesquisa, mas também para auxiliar no diagnóstico de hanseníase, na classificação dos pacientes e no monitoramento do tratamento com a PQT (GOULART et al., 2007).

O desenvolvimento da técnica de PCR em tempo-real quantitativa (qPCR) melhorou a sensibilidade e a especificidade na detecção do DNA de *M. leprae*. Um estudo particular que descreveu a técnica de qPCR para detecção do gene repetitivo RLEP do genoma de *M. leprae*, por meio da amplificação e hibridização de sonda específica, indicou o potencial de detecção de aproximadamente 10 bacilos em uma amostra, com quantificação da carga bacteriana pela interpolação com o número de moléculas de DNA de um controle padrão conhecido (TRUMAN et al., 2008).

Nas fases iniciais da doença, em virtude da dificuldade de se encontrar BAAR, através de métodos histopatológicos, a PCR tem sido usada com sucesso na detecção de BAAR presentes em pequenas quantidades nos tecidos. A técnica de PCR torna possível detectar com alta sensibilidade e especificidade o bacilo de Hansen, quantificar e determinar a viabilidade do bacilo em sítios específicos (através da detecção do seu DNA), dando valiosas informações a respeito da infecção e transmissão do *M. leprae* (ARAÚJO et al., 2016; DONOGHUE; SPIGELMAN; HOLTON, 2001; GOULART et al., 2007; PATROCINIO et al., 2005; REIS et al., 2014).

A avaliação da PCR também pode contribuir com o diagnóstico definitivo da hanseníase em sua forma neural, principalmente nos casos com baciloscopia negativa e com achados histopatológicos inconclusivos na biópsia de nervo periférico (MARTINEZ; TALHARI; MORAES, 2014).

Além disso, estudos relatam o uso da PCR para determinar a presença do DNA de *Mycobacterium leprae* em swabs nasais de pacientes, contatos e população endêmica (DE WIT et al., 1993; PATROCÍNIO et al., 2005), podendo estar relacionada com a dispersão do bacilo em regiões endêmicas. Outros estudos inferem a existência de portadores sadios ou infecção subclínica com presença transitória de bacilos na secreção nasal (ARAÚJO et al., 2016; JOB et al., 2008), indicando que esses indivíduos podem exercer um papel ativo na transmissão para pessoas susceptíveis.

2.8.4 Eletrofisiologia

Os estudos eletrofisiológicos contribuem para a compreensão da patogênese da doença e são essenciais para o diagnóstico dos casos de HNP. Os exames eletrofisiológicos também são úteis no seguimento terapêutico, já que fornecem informações sobre o padrão basal de acometimento neurológico do paciente, permitindo a diferenciação entre neuropatia ativa, neurite reacional e complicações secundárias ao tratamento (OOI; SRINIVASAN, 2004).

A ENMG é o estudo da velocidade e amplitude da condução de nervos e dos potenciais de ação musculares. Os padrões eletrofisiológicos mais frequentes na hanseníase são mononeurite, mononeurite múltipla e polineuropatia (NASCIMENTO, 2013).

O padrão neurofisiológico mais encontrado em estudos prévios é de neuropatia sensitivo-motora assimétrica, com alentecimento focal de condução (SANTOS et al., 2017). A diminuição das amplitudes de condução sensitiva e motora indicam dano axonal e parecem ser as modificações mais precoces detectadas pelos exames eletrofisiológicos. A redução da velocidade de condução indica desmielinização e pode também ser uma manifestação inicial da neuropatia hanseníase (MARQUES et al., 2003). Estudos confirmam um componente desmielinizante nesta neuropatia, que é predominantemente axonal para a maioria dos autores (ANDRADE, 2010; BATHALA et al., 2012; KUMAR et al., 2016; NASCIMENTO, 2013; TOMASELLI, 2014).

A avaliação eletroneuromiográfica pode detectar a disfunção neural mesmo antes do aparecimento dos sintomas (CHAURASIA et al., 2011; VITAL et al., 2012). Estudos apontam que até 47% dos pacientes já apresentam algum comprometimento neural no momento do diagnóstico, 12% cursam com esta injúria após o início do tratamento e apenas 33% não apresentam indícios de comprometimento neural em nenhum momento da doença (SAUDERSON et al., 2000).

A realização da ENMG nos pacientes com diagnóstico de hanseníase apresenta grande importância, pois possibilita não somente a estratificação da gravidade e padrão de comprometimento neural periférico, mas também a detecção de formas iniciais, contribuindo com o diagnóstico precoce. Muitos pacientes apresentam uma neuropatia subclínica, de modo que a avaliação eletroneuromiográfica, sobretudo com um estudo da condução sensitiva e motora detalhado é superior à avaliação quantitativa da sensibilidade térmica, vibratória, força muscular e, também, à avaliação sensitiva por meio de monofilamentos, conforme recomendado atualmente (BATHALA et al., 2012; KHAMBATI et al., 2009; VAN BRAKEL et al., 2008).

Em relação ao estudo neurofisiológico em contatos domiciliares assintomáticos de pacientes com o diagnóstico de hanseníase, existem poucos estudos na literatura sobre o tema. Estudo recente publicado por Santos et al. (2018) detectaram alterações funcionais na ENMG de 31,4% dos contatos soropositivos e em 13,3% dos contatos soronegativos, reforçando a possibilidade de comprometimento neural subclínico nesta população, o que poderia contribuir com o diagnóstico precoce, embora mais estudos sejam necessários para corroborar estes achados.

2.8.5 Avaliação ultrassonográfica na neuropatia da Hanseníase

Recentemente, a técnica ultrassonográfica de alta resolução surgiu como uma nova ferramenta para avaliação das neuropatias periféricas, permitindo o estudo do nervo ao longo do seu trajeto de um ponto de vista anatômico. O estudo do sistema nervoso através da obtenção de dados morfológicos pode ser usado para correlacionar com informações clínicas e auxiliar no diagnóstico precoce e no tratamento adequado (CHADUVULA et al., 2018; ELIAS et al., 2009; JAIN et al., 2009; LUGÃO et al., 2016; SREEJITH et al., 2021).

A detecção precisa do espessamento do nervo é muito importante na classificação e no tratamento da hanseníase. Estudos mostram que o exame de US acrescenta maior detalhamento das alterações anatômicas de nervos periféricos em pacientes com hanseníase em relação à palpação, permitindo a avaliação de nervos periféricos em áreas mais extensas e incluindo mais nervos do que a avaliação clínica é capaz de identificar (JAIN et al., 2009). Vários estudos concordam que a palpação de nervos periféricos é subjetiva, de baixa acurácia e que, mesmo entre profissionais experientes no atendimento de pacientes com hanseníase, a concordância entre os grupos quanto ao espessamento à palpação é insatisfatória (CHEN et al., 2006; NAGAPPA; VISSER; BATHALA, 2021; VAN BRAKEL et al., 2007).

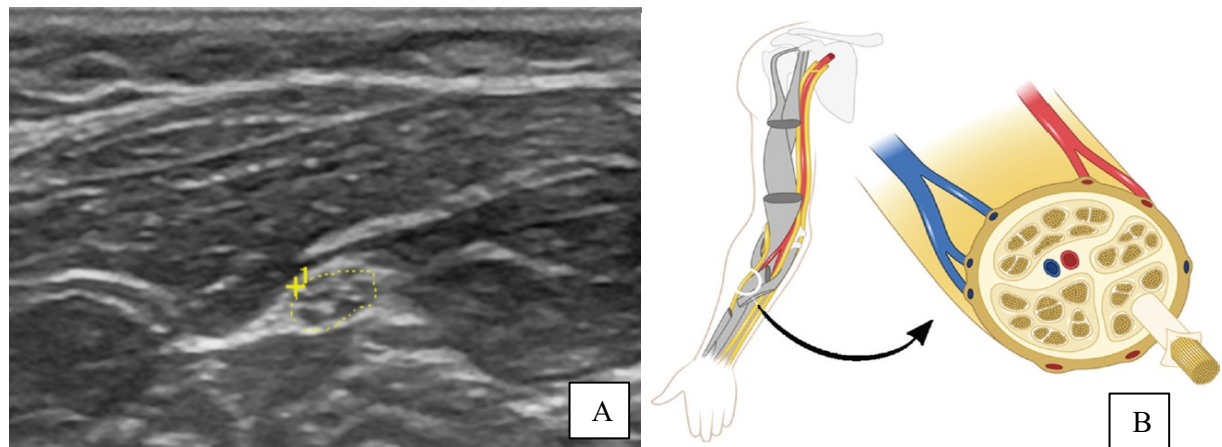
Além disso, dois estudos prévios demonstraram que, em pacientes com hanseníase, é possível encontrarmos anormalidades ultrassonográficas com achados neurofisiológicos normais e vice-versa (BATHALA et al., 2012; ELIAS et al., 2009). Neste sentido, tem ganhado força o conceito de que as avaliações funcional (por estudo eletrofisiológico) e anatômica (por métodos de imagem) tem papéis complementares na investigação de neuropatias periféricas (GOEDEE et al., 2013; LUGÃO et al., 2015).

No contexto da neuropatia hansênica, um estudo comparou os achados da ressonância magnética (RM) e US e concluiu que ambas as técnicas têm boa sensibilidade para detecção das alterações (MARTINOLI et al., 2000). Apesar da RM ser considerada uma técnica superior à US na avaliação de partes moles, constitui um exame de custo elevado, pouco disponível e que pode consumir grande período de tempo. Além disso, a US é capaz de estudar o nervo por um comprimento maior do que a RM e permite detectar alterações estruturais em locais do nervo que não podem ser biopsiados para histopatologia (FRADE et al., 2013). O US é considerado um método mais eficiente, seguro e econômico, quando comparado à RM na avaliação dos nervos periféricos (BATHALA et al., 2017; GARBINO; HEISE; MARQUES, 2016).

A evolução tecnológica disponibilizou transdutores de alta frequência (acima de 12 MHz) para melhor detalhamento de estruturas superficiais, sendo denominados de aparelhos de US de alta resolução. Estudos anteriores mostraram que o espessamento de nervos periféricos é um achado frequente em pacientes com hanseníase, o qual pode ser objetivamente medido pelas áreas seccionais transversas correspondentes na avaliação por US (ELIAS et al., 2009; FRADE et al., 2013; JAIN et al., 2009; LUGÃO et al., 2015, 2016; MARTINOLI, 2000). Os nervos periféricos, em especial os acometidos pela hanseníase, seguem em sua maioria trajeto superficial, sendo, portanto, facilmente avaliados por US (GOEDEE et al., 2013).

Os nervos periféricos normais apresentam uma imagem característica nos cortes transversais denominada de aspecto em favo de mel (*“honey comb pattern”*). Esse aspecto é caracterizado por múltiplas áreas arredondadas hipoecoicas, correspondendo aos fascículos neurais, separadas por bandas hiperecoicas que correspondem ao perineuro, constituído por tecido conjuntivo e colágeno, agrupados pelo epineuro (GOEDEE et al., 2013; SREEJITH et al., 2021) (Figura 10).

Figura 10 - Nervo mediano de voluntário saudável



A – Aspecto ultrassonográfico habitual do nervo mediano no corte transversal (aspecto em favo de mel).
 B – Ilustração de um nervo periférico em corte transversal, composto por múltiplos fascículos individuais circundados por colágeno, agrupados pelo epineuro

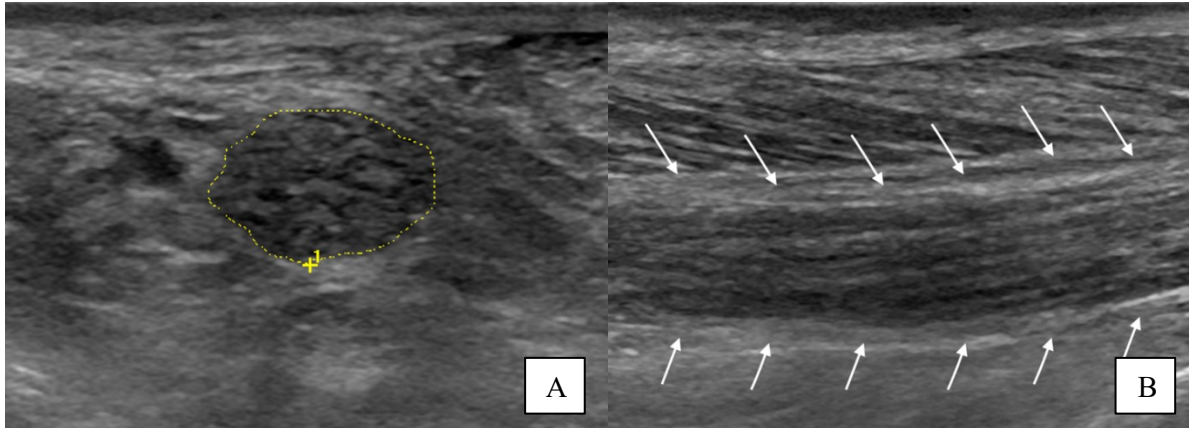
Fonte: adaptado de Brown et al. (2016).

A US é capaz demonstrar cinco principais alterações patológicas nas neuropatias periféricas em geral: espessamento de nervos, alterações de ecogenicidade, alterações do padrão fascicular, aumento da espessura do epineuro e aumento do fluxo sanguíneo endoneural e/ou perineural (GOEDEE et al., 2013; MARTINOLI et al., 2000; REDDY et al., 2021). Em pacientes com hanseníase é possível detectar graus variáveis das alterações descritas acima, que por si só não são específicas para o diagnóstico. No entanto, algumas características ultrassonográficas podem sugerir o diagnóstico de hanseníase.

As alterações de ecogenicidade que podem ser detectadas na US de nervos periféricos de pacientes com diagnóstico de hanseníase são hipoeogenicidade (que pode representar edema intraneural) ou hipereogenicidade (associada a focos de calcificação ou fibrose) (GOEDEE et al., 2013). As alterações do padrão fascicular que podem ser observadas na neuropatia hanseniana são fascículos individualmente espessados e globosos, e em casos de hanseníase de longa evolução, o padrão fascicular pode sofrer alterações profundas, perdendo completamente suas características habituais (MARTINOLI et al., 2000).

O espessamento dos nervos periféricos detectado na US pode ser quantificado por medidas da área de secção transversa (também conhecida por “*cross sectional area*”, em inglês). Em pacientes com hanseníase, é possível observar espessamento geralmente de aspecto fusiforme e que ocorre predominantemente nas porções proximais aos túneis osteofibrosos, podendo comprometer uma grande extensão do nervo, o que não é comum em outras neuropatias compressivas (JAIN et al., 2009, 2013; MARTINOLI et al., 2000) (Figura 11).

Figura 11 - Estudo ultrassonográfico do nervo tibial esquerdo em paciente com hanseníase



A – Corte ultrassonográfico transversal do nervo tibial esquerdo na região acima do túnel do tarso (pré-túnel), evidenciando acentuado espessamento da sua área seccional transversa, hipocogenicidade difusa e perda do padrão fascicular habitual.

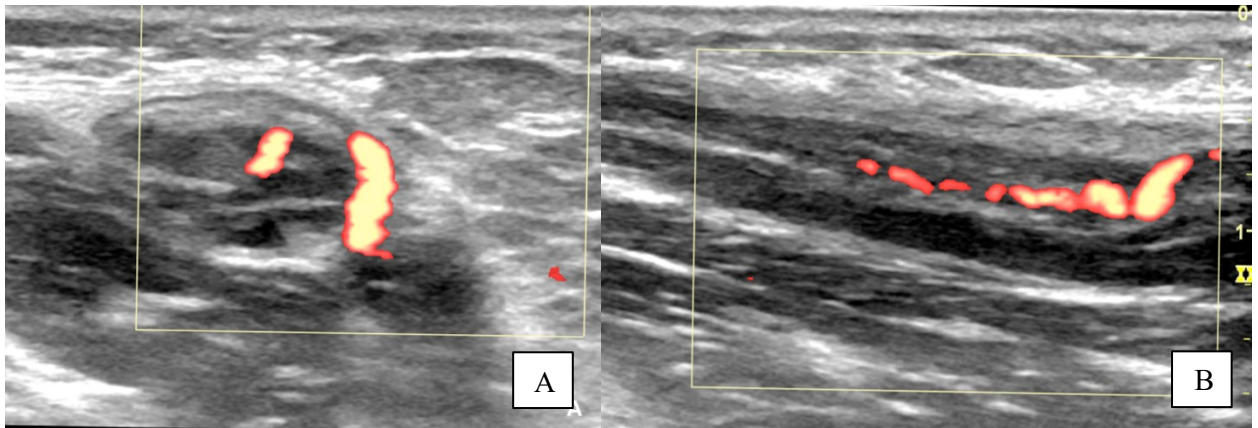
B – Corte longitudinal do mesmo nervo, mostrando espessamento ao longo do trajeto do nervo (setas).

Fonte: Arquivos da autora.

O padrão assimétrico de comprometimento neural na hanseníase já foi descrito em estudos anteriores (BATHALA et al., 2012; ELIAS et al., 2009; FRADE et al., 2013; LUGÃO et al., 2015). O exame de US pode detectar medidas objetivas de assimetria através do cálculo de dois índices: Δ CSA (diferença absoluta entre os valores de CSA dos nervos nos lados direito e esquerdo) e Δ tpt (diferença absoluta entre os valores de CSA do nervo nos pontos túnel e pré-túnel). Altos valores de Δ CSA refletem assimetria do nervo em relação ao seu correspondente contralateral e altos valores de Δ tpt refletem espessamento não uniforme e irregular do nervo nas regiões pré-túnel e túnel. Os autores concluíram que os Δ CSA e Δ tpt são significativamente maiores em pacientes com hanseníase do que em indivíduos saudáveis e que essas novas medidas de assimetria podem contribuir com o diagnóstico da neuropatia da hanseníase

Alguns trabalhos investigaram a presença do sinal Doppler em nervos de pacientes com hanseníase (BATHALA et al., 2012; JAIN et al., 2009; MARTINOLI et al., 2000; VISSER et al., 2012) e identificaram que este pode ser um indicador confiável de neurite ativa associada a reações (Figura 12). O sinal Doppler foi detectado mesmo em nervos distantes dos locais de reação clinicamente identificados e também em nervos que não apresentavam alterações no exame físico, indicando que ele pode ser um sinal precoce de dano aos nervos periféricos, detectando reações ainda subclínicas (JAIN et al., 2009; MARTINOLI et al., 2000).

Figura 12 - Estudo ultrassonográfico com Doppler do nervo ulnar esquerdo em paciente com hanseníase



A – Corte ultrassonográfico transversal do nervo ulnar esquerdo na região acima do túnel cubital (pré-túnel), evidenciando presença de fluxo endo e perineurais ao estudo *power* Doppler, acentuado espessamento da sua área seccional transversa, perda do padrão fascicular habitual com folículos globosos de permeio e espessamento do epineuro.
 B – Corte longitudinal do mesmo nervo, mostrando presença de fluxo endoneural ao estudo *power* Doppler.

Fonte: Arquivos da autora.

2.9 Tratamento da Hanseníase

O Ministério da Saúde do Brasil, em cumprimento às recomendações da OMS, regulamenta o tratamento ambulatorial da hanseníase através de esquemas terapêuticos padronizados de acordo com a classificação operacional do paciente. Os casos PB devem ser tratados com regime de 6 doses: rifampicina (600mg) com administração supervisionada mensal e dapsona (100mg mensal e dose diária autoadministrada de 100mg). Na sexta dose, os pacientes PB devem ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica e do grau de incapacidade física e receber alta por cura. Os casos MB devem ser tratados com regime de 12 doses: rifampicina (600mg), dapsona (100mg) e clofazimina (300mg) com administração supervisionada mensal, e dose diária com dapsona (100mg) e clofazimina (50mg) autoadministrada. Na décima segunda dose, os pacientes MB devem ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica e do grau de incapacidade física e receber alta por cura (BRASIL, 2016).

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. Em crianças ou adultos com peso inferior a 30 kg, deve-se ajustar a dose de acordo com o peso. Em casos de intolerância ou contraindicação, esquemas terapêuticos substitutivos com a combinação de ofloxacina e/ou

minociclina são recomendados (BRASIL, 2016).

Em relação ao tratamento da forma HNP, existem algumas dificuldades na classificação operacional destes doentes. Entretanto, desde 1998, a OMS propôs critérios clínicos que levam em consideração o número de nervos acometidos, classificando como PB aqueles que apresentam apenas um nervo e como MB aqueles que apresentam dois ou mais nervos alterados (BRASIL, 2016). Essa classificação é questionável por não levar em consideração fatores como o tempo de evolução da doença e o momento do diagnóstico, podendo resultar em tratamento insuficiente.

2.10 Avaliação de contatos domiciliares como estratégia complementar de controle da Hanseníase

Embora a PQT tenha reduzido a infectividade dos pacientes, ela parece não ter efeito sobre o aparecimento de novos casos. Especula-se que este efeito seja devido ao diagnóstico tardio ou ainda pela incapacidade, pelos métodos atuais, de detecção de infecção subclínica entre os comunicantes de pacientes com hanseníase (GOULART; GOULART, 2008).

A vigilância de contatos tem como objetivo a descoberta de casos novos entre aqueles que convivem ou conviveram, de forma prolongada com o caso novo de hanseníase diagnosticado (caso índice). Além disso, visa também descobrir suas possíveis fontes de infecção no domicílio (familiar) ou fora dele (social), independentemente de qual seja a classificação operacional do doente (BRASIL, 2016).

Considera-se contato domiciliar toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente de hanseníase. Contato social é qualquer pessoa que conviva ou tenha convivido em relações familiares ou não, de forma próxima e prolongada. Os contatos sociais, que incluem vizinhos, colegas de trabalhos e de escola, entre outros, devem ser investigados de acordo com o grau e tipo de convivência, ou seja, aqueles que tiveram contato muito próximo e prolongado com o paciente não tratado (BRASIL, 2016).

Estima-se que os contatos domiciliares de pacientes MB têm um risco relativo de desenvolvimento de hanseníase 5 a 10 vezes maior do que o da população em geral. A magnitude deste risco está relacionada à carga bacteriana do caso índice, sendo até duas vezes maior nos contatos de pacientes MB quando comparados aos PB (DOUGLAS et al. 2004; MOET et al., 2004; PENNA et al., 2016). A investigação epidemiológica de contatos consiste em uma anamnese dirigida aos sinais e sintomas da hanseníase, exame dermatoneurológico de todos os contatos dos casos novos e vacinação com Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para os contatos sem presença de sinais e sintomas de hanseníase no momento da avaliação. A aplicação da vacina BCG depende da história vacinal e/ou da presença de

cicatriz vacinal, de forma que os contatos com ausência ou apenas uma cicatriz, devem receber uma nova dose da BCG (BRASIL, 2016).

A vacinação com BCG tem sido usada como estratégia de prevenção contra a hanseníase desde 1960 (YANAGISAWA, 1960). Desde então, alguns trabalhos têm corroborado com este efeito protetor, com uma redução de até 95% do risco de adoecimento nos contatos com duas ou mais cicatrizes vacinais (ARAÚJO et al., 2015; CONVIT et al., 1992, 1993; MULIYIL; NELSON; DIAMOND, 1991; SETIA et al., 2006).

Devido às relações complexas entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, a maioria dos contatos não serão infectados nem irão desenvolver a hanseníase (GOULART; GOULART, 2009). No entanto, eles podem disseminar o *M. leprae* para indivíduos susceptíveis, contribuindo para o mecanismo de transmissão da doença. Estudos na literatura demonstraram que a soropositividade no teste ELISA anti-PGL-I é um fator de risco elevado para o desenvolvimento de doença em contatos assintomáticos, principalmente diante de um caso índice MB. A soropositividade do teste anti-PGL-I indica que bacilos entraram com êxito no sistema circulatório, o que pode indicar uma infecção subclínica, além de representar um risco relativo de quase seis vezes maior para o aparecimento da doença. Entretanto, o número de pacientes soropositivos não indica a verdadeira prevalência de contatos infectados, já que os pacientes PB raramente produzem anticorpos específicos, de modo que o número de contatos infectados pode ser subestimado (DOUGLAS et al., 2004; GOULART et al., 2008; GOULART; GOULART, 2008; PENNA et al., 2016).

A existência de portadores assintomáticos e infectados subclínicos tem sido observada após a realização destes estudos sorológicos e moleculares em nosso serviço, embora o papel desses indivíduos e as condutas neste grupo não estejam bem definidas. Sabe-se que este grupo é constituído por pessoas infectadas, porém sem nenhum sintoma clínico muito evidente, apesar da presença do bacilo na pele e/ou na mucosa nasal, o que os leva inclusive a ser uma fonte de disseminação da doença (ARAÚJO et al. 2012, 2016; GOULART et al., 2008; PATROCÍNIO et al., 2005). Além disso, considerando-se a ideia de que a hanseníase é uma doença primariamente neural, esses indivíduos podem apresentar alterações neurológicas periféricas ainda não identificadas pelo exame físico (SANTOS et al., 2018).

A investigação da transmissão e infectividade do *M. leprae* por meio das ferramentas moleculares e imunológicas, assim como o diagnóstico do comprometimento neural subclínico neste grupo é fundamental, pois tomará possível discutir a quimioprofilaxia ou mesmo o tratamento precoce, como estratégia complementar ao controle da hanseníase (GOULART; GOULART, 2008; SANTOS et al., 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho foi detectar a presença de comprometimento neural em pacientes com diagnóstico de hanseníase e em contatos domiciliares assintomáticos por meio da avaliação ultrassonográfica de nervos periféricos.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Estudo 1

- Detectar comprometimento neural subclínico em contatos domiciliares assintomáticos de pacientes com hanseníase por meio da avaliação ultrassonográfica de alta resolução.
- Avaliar a área seccional transversa dos nervos periféricos mais comumente acometidos na neuropatia hansênica, a presença de assimetria entre os lados direito e esquerdo, e o padrão de acometimento dos nervos ao longo do seu trajeto.
- Determinar os nervos mais comprometidos em contatos domiciliares pela técnica ultrassonográfica.
- Correlacionar a presença de comprometimento neural pela ultrassonografia com outros exames complementares relacionados à doença (ELISA anti-PGL-I, qPCR de raspado intradérmico, qPCR da biópsia de pele) e medidas adicionais (presença de cicatriz vacinal pelo BCG) realizados em contatos de casos de hanseníase, identificando fatores de risco para a neuropatia hansênica.

3.2.2 Estudo 2

- Detectar comprometimento neural nos pacientes com diagnóstico de hanseníase por meio da avaliação ultrassonográfica de alta resolução.
- Avaliar a área seccional transversa dos nervos periféricos, a presença de assimetria entre os lados direito e esquerdo, e o padrão de acometimento dos

nervos ao longo do seu trajeto.

- Determinar os nervos periféricos mais acometidos nos pacientes com diagnóstico de hanseníase.
- Verificar a presença de diferença entre as formas clínicas da hanseníase em relação ao espessamento neural.
- Correlacionar a presença de espessamento neural pela ultrassonografia com o espessamento detectado pela palpação clínica.
- Caracterizar os aspectos clínicos, sorológicos e moleculares nos pacientes com diagnóstico de hanseníase.
- Comparar a positividade nos exames complementares com o padrão de acometimento neural (mononeuropatia e mononeuropatia múltipla).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto foi realizado por meio da avaliação de pacientes com diagnóstico de hanseníase e de contatos domiciliares de pacientes com hanseníase acompanhados regularmente no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase (CREDESH) do Hospital de Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de Uberlândia (UFU).

Mais informações sobre a metodologia utilizada, sobretudo referentes à casuística, critérios de seleção dos pacientes e dos contatos domiciliares, critérios de inclusão e de exclusão, instrumentos de avaliação clínica/laboratorial e análise estatística utilizada em cada trabalho, estão descritos separadamente em cada um dos estudos apresentados.

A seguir, serão descritos detalhadamente apenas o método ultrassonográfico utilizado em ambos os estudos.

4.1 Aspectos éticos

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) (CAEE 23136419.3.0000.5152) (Anexo A). Os contatos e pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram um termo de consentimento esclarecido (Apêndice A) e foram submetidos aos protocolos de avaliação clínica já realizados de rotina no serviço (Apêndices B e C).

4.2 Ultrassonografia

Os exames ultrassonográficos foram realizados por uma profissional especialista (radiologista), em um aparelho de ultrassom modelo Esaote MyLab™50 XVision (ESAOTE LATINOAMÉRICA, Huixquilucan, México) no estudo 1, e modelo LOGIC P6 PRO (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, U.S.A) no estudo 2, usando um transdutor linear de alta frequência (12-15 MHz).

Para medir as áreas seccionais transversas do nervo (ASTs), o feixe de US foi mantido perpendicular ao nervo para minimizar a anisotropia. As ASTs foram medidas por delimitação à mão livre nas bordas internas das bordas ecogênicas dos nervos, utilizando-se o cursor eletrônico no momento do exame. As medidas das ASTs foram avaliadas no ponto de espessura máxima do nervo em cada caso (LUGÃO et al., 2015).

Os participantes foram examinados na posição sentada com o braço em abdução e cotovelo fletido a 45° para avaliação dos nervos ulnares, e com joelhos fletidos a 90° para avaliação do nervo fibular comum. Para o exame do nervo mediano, os braços do participante foram posicionados ao lado do corpo e em supinação. Para avaliação do nervo tibial, os pacientes foram examinados em decúbito dorsal, com rotação medial dos membros inferiores. O posicionamento dos participantes durante o exame ultrassonográfico foi mantido uniforme durante todo o estudo (LUGÃO et al., 2015; SREEJITH et al., 2021).

As medidas de US foram realizadas em locais de compressão frequentemente afetados na neuropatia da hanseníase. Abaixo, encontra-se uma descrição do trajeto e inervação de cada um desses nervos, bem como da técnica empregada na sua avaliação.

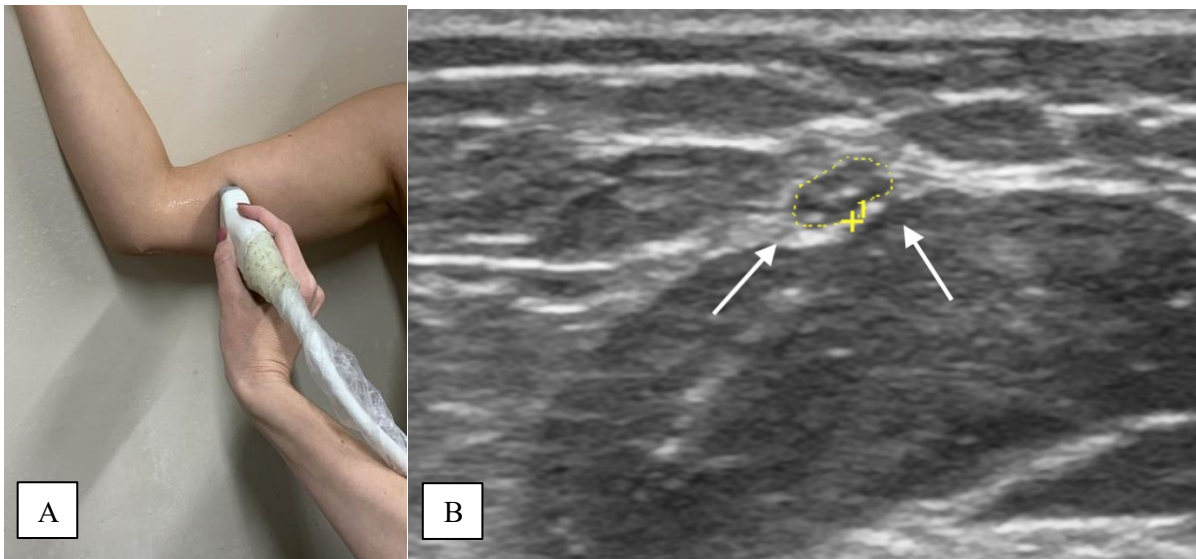
4.2.1 Nervo ulnar

O nervo ulnar origina-se do fascículo medial do plexo braquial e recebe inervação das raízes nervosas de C8 e T1. É o maior nervo desprotegido no corpo; é inteiramente subcutâneo e carece de estruturas ósseas ou musculares protetoras sobrejacentes. Os marcos anatômicos importantes são a artéria braquial na região superior do braço, o epicôndilo medial no cotovelo e o osso pisiforme no punho (BROWN et al., 2016).

O nervo ulnar não fornece nenhuma função sensitiva ou motora no cotovelo. Pode ser identificado posteriormente ao epicôndilo medial ao se aproximar do túnel cubital. A fásia da cabeça medial do músculo tríceps braquial une-se ao septo intermuscular para formar a fásia de Osborne, cobrindo o nervo ulnar imediatamente proximal ao túnel cubital. O túnel cubital é formado logo após o epicôndilo medial, onde o ligamento arqueado constitui o teto do túnel entre as cabeças umeral e ulnar do músculo flexor radial do carpo, formando o sulco ulnar. O epicôndilo medial e o túnel cubital são locais comuns de aprisionamento do nervo ulnar no cotovelo. Sintomas de aprisionamento ulnar incluem dor medial do cotovelo e déficits motor e sensorial do quarto e quinto dedos. É importante notar que a nervo ulnar demonstra um leve aumento de calibre habitual ao nível do epicôndilo medial (BROWN et al., 2016).

No exame ultrassonográfico, o nervo ulnar foi avaliado no túnel cubital (Ut), posterior ao epicôndilo medial, e 3 a 4 cm acima do epicôndilo medial, proximal ao túnel cubital (Upt) (BATHALA et al., 2017), conforme as Figuras 13 e 14.

Figura 13 - Avaliação ultrassonográfica do nervo ulnar no nível pré-túnel (Upt)

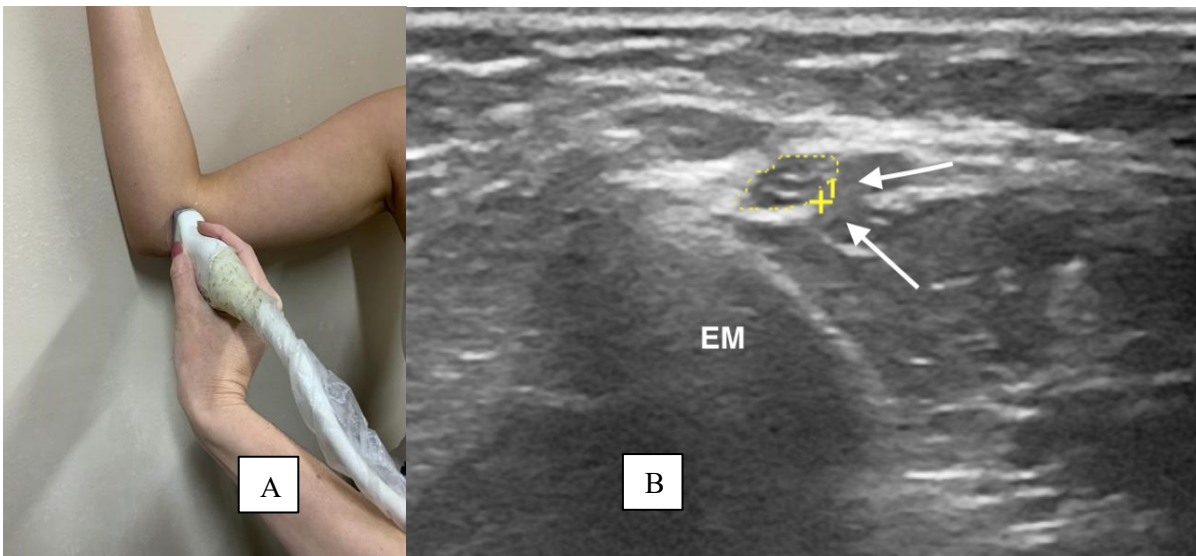


A – Posicionamento do transdutor.

B – Imagem em corte transversal no antebraço distal, correspondente à posição do transdutor, demonstra o nervo ulnar (setas) superficial à cabeça medial do músculo tríceps braquial, cerca de 3 a 4 acima do túnel cubital.

Fonte: Arquivos da autora.

Figura 14 - Avaliação ultrassonográfica do nervo ulnar no túnel cubital (Ut)



A – Posicionamento do transdutor.

B – Imagem em corte transversal no cotovelo, posterior ao epicôndilo medial do úmero distal, correspondente à posição do transdutor, demonstra o nervo ulnar (setas) dentro do túnel cubital, formado pelo ligamento arqueado, entre as cabeças umeral e ulnar do músculo flexor ulnar do carpo.

Fonte: Arquivos da autora.

4.2.2 *Nervo mediano*

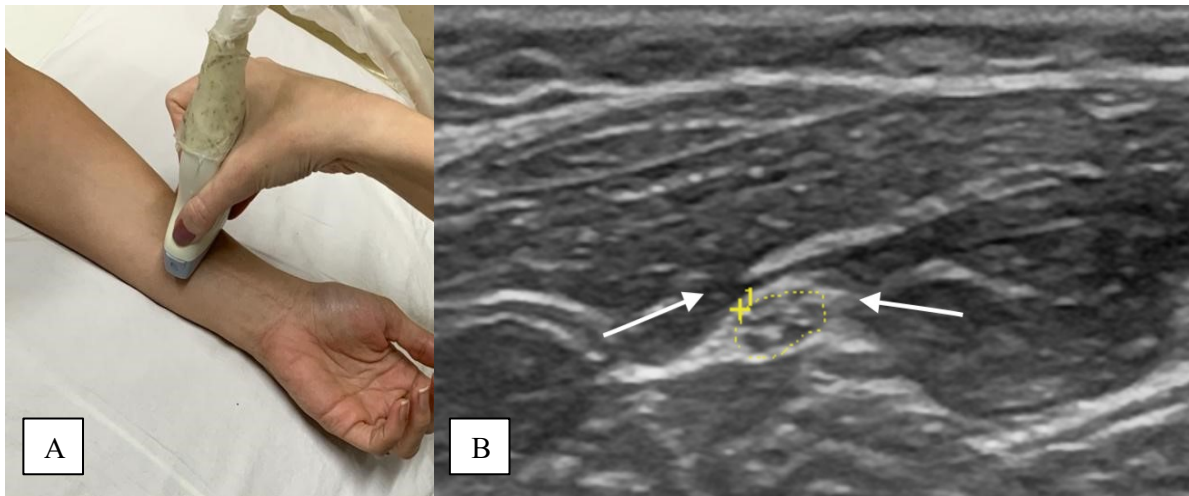
O nervo mediano origina-se dos fascículos medial e lateral do plexo braquial e é formado pelas raízes nervosas de C5-T1. Este nervo não fornece nenhuma função motora ou sensorial no braço. Ele apresenta função motora no antebraço, e funções motora e sensorial no punho e na mão. Os importantes pontos de referência úteis para a identificação do nervo mediano são a artéria braquial na parte superior do braço e cotovelo, os músculos flexores profundo e superficial dos dedos no antebraço, e o túnel do carpo no punho (BROWN et al., 2016).

No antebraço distal, o nervo mediano dá origem ao ramo cutâneo palmar, que fornece inervação sensorial para a pele na face radial da palma da mão. Distal ao túnel do carpo, o nervo mediano fornece inervação motora diretamente para o primeiro e segundo lumbricais e, através do ramo recorrente, para os músculos tênares. Pode ser seguido entre os músculos flexores profundo e superficial dos dedos no antebraço em direção ao túnel do carpo (BROWN et al., 2016).

No punho, está localizado superficialmente, apenas profundamente ao tendão palmar longo e ao retináculo dos flexores, lateral aos tendões do flexor superficial dos dedos e medial ao flexor radial do carpo. O teto do túnel do carpo é formado pelo retináculo dos flexores (ou, ligamento transverso do carpo). Proximalmente, o retináculo fixa-se ao tubérculo do escafoide na porção radial e no osso pisiforme na porção ulnar. Distalmente, o retináculo dos flexores fixa-se ao tubérculo trapezoidal no lado radial e ao gancho do hamato no lado ulnar. Dentro do túnel do carpo, o nervo mediano localiza-se superficial e lateral aos tendões flexores profundo e superficial dos dedos, e superficial e medial ao tendão flexor longo do polegar. Sintomas relacionados à síndrome do túnel do carpo incluem parestesia e dormência nos dedos polegar, indicador, médio e metade radial dos anelares (BROWN et al., 2016).

No exame ultrassonográfico, o nervo mediano foi avaliado no túnel do carpo no punho, e 3 a 4 acima do túnel do carpo (SREEJITH et al., 2021), conforme as Figura 15 e 16.

Figura 15 - Avaliação ultrassonográfica do nervo mediano no nível pré-túnel (Mpt)

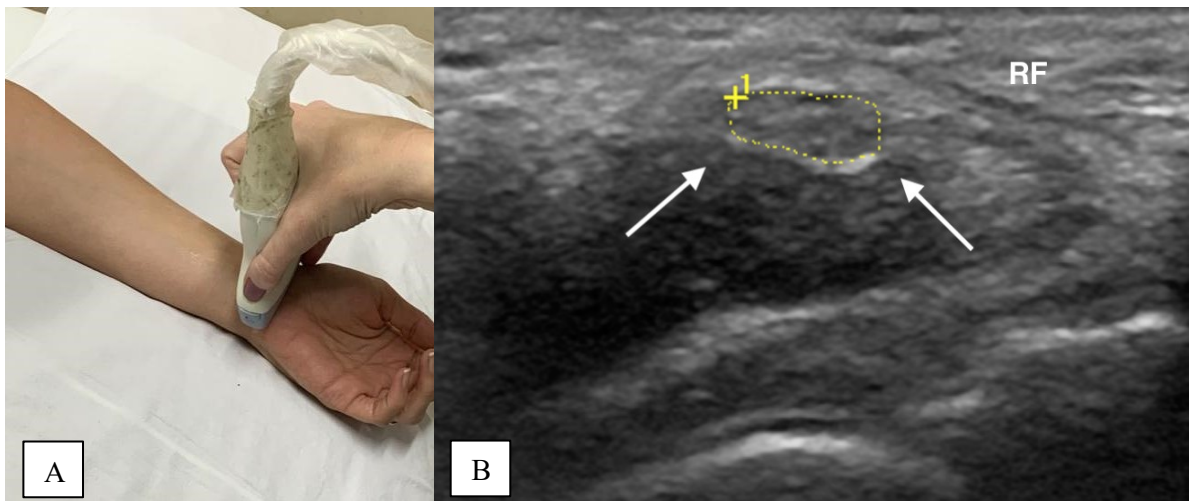


A – Posicionamento do transdutor.

B – Imagem em corte transversal no antebraço médio, correspondente à posição do transdutor, demonstra o nervo mediano (setas) entre músculos flexores profundo e superficial dos dedos, cerca de 3 a 4 acima do túnel do carpo.

Fonte: Arquivos da autora.

Figura 16 - Avaliação ultrassonográfica do nervo mediano no túnel do carpo (Mt)



A – Posicionamento do transdutor no punho.

B – Imagem em corte transversal no punho, correspondente à posição do transdutor, demonstra o retináculo dos flexores (RF) formando o teto do túnel do carpo, e posteriormente, o nervo mediano (setas).

Fonte: Arquivos da autora.

4.2.3 Nervo fibular comum

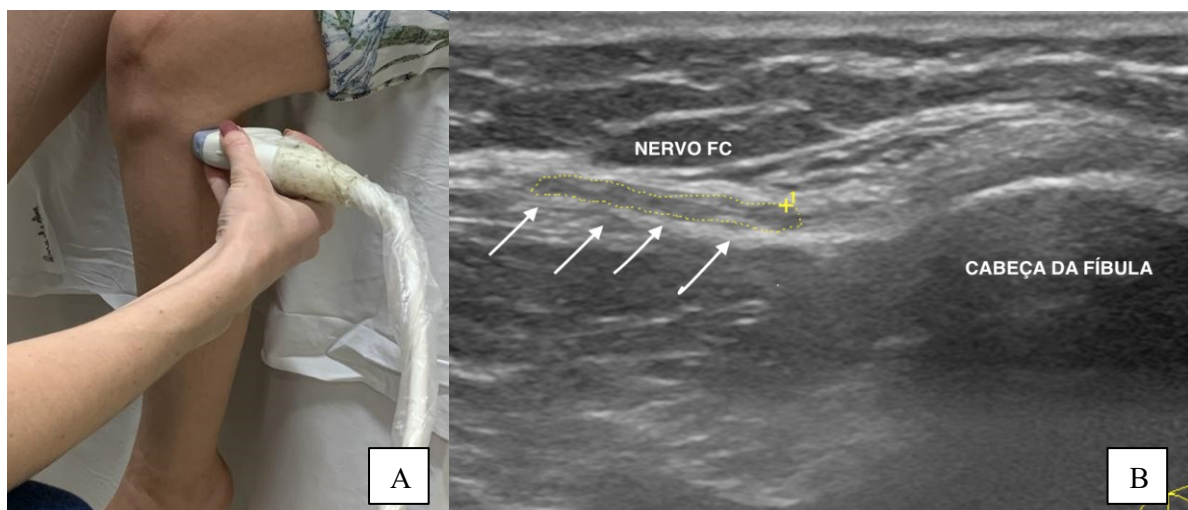
O nervo fibular comum (FC) surge das raízes nervosas de L4-S2. Antes de se dividir do nervo ciático, ele fornece uma ramificação motora para a cabeça curta do bíceps femoral (único músculo da coxa inervado pelo FC). Não fornece mais inervação motora na perna até se bifurcar nos nervos fibular profundo e fibular superficial. O FC fornece inervação sensorial

para a região lateral da perna através do nervo cutâneo sural lateral (YABLON et al., 2016).

Na fossa poplíteia, o nervo FC corre profundamente ao músculo bíceps femoral e, em seguida, apresenta trajeto lateral à cabeça da fíbula no joelho. Ele cursa superficialmente, de posterior para anterior, entre a gordura subcutânea e a cabeça da fíbula, e depois entra no túnel fibular, formado pela origem do músculo fibular longo e a cabeça da fíbula (Figura 17). Assim que emerge do túnel fibular, o FC trifurca nos nervos fibular profundo, fibular superficial e ramo articular recorrente. A cabeça da fíbula é um importante ponto de referência que ajuda a localizar o FC e consiste em um local comum de compressão ou aprisionamento devido à sua localização superficial. Pacientes com lesão do nervo FC apresentarão queda parcial ou completa do pé e fraqueza dos músculos dorsiflexores e eversores do tornozelo, além de déficits sensoriais na região anterolateral da parte inferior da perna e dorso do pé (YABLON et al., 2016).

No exame ultrassonográfico, o nervo FC foi avaliado ao nível da cabeça da fíbula, conforme demonstrado na Figura 17 (LUGÃO et al., 2015).

Figura 17 - Avaliação ultrassonográfica do nervo fibular comum ao nível da cabeça da fíbula



A – Posicionamento do transdutor.

B – Imagem em corte transversal, correspondente à posição do transdutor, mostra o nervo FC (setas), localizado superficialmente na gordura subcutânea, direcionando-se de posterior para anterior ao redor da cabeça da fíbula.

Fonte: Arquivos da autora.

4.2.4 *Nervo tibial*

O nervo tibial é composto pelas raízes nervosas de L4-S3. Fornece inervação motora para os compartimentos superficial e profundo da perna. O compartimento superficial compreende os músculos gastrocnêmio, sóleo e plantar. O compartimento profundo contém os músculos poplíteo e flexor. O nervo tibial também inerva o músculo poplíteo na fossa poplíteia.

O nervo tibial fornece inervação sensorial para o joelho através de um ramo articular, bem como inervação sensorial para a região pósterolateral da perna através do nervo sural medial (YABLON et al., 2016).

Na parte posterior do joelho, o nervo tibial está localizado entre as cabeças medial e lateral do músculo gastrocnêmio e acompanha a artéria tibial posterior entre os compartimentos superficial e profundo da panturrilha. O nervo segue distalmente até o pé, junto da artéria tibial posterior, posterior ao maléolo medial. Os marcos anatômicos importantes usados para localizar o nervo tibial na perna são as cabeças medial e lateral do gastrocnêmio na porção proximal da panturrilha, a artéria tibial posterior nas porções média e distal da panturrilha, e o maléolo medial no tornozelo (YABLON et al., 2016).

No tornozelo, o nervo tibial é encontrado posteriormente ao maléolo medial, juntamente com as artérias e veias tibiais posteriores, entre os tendões flexor longo dos dedos e flexor longo do hálux. Distalmente ao maléolo medial, o nervo tibial entra no túnel do tarso. O retináculo dos flexores forma o teto do túnel do tarso, e a parede medial do tálus e do calcâneo formam o assoalho. Os sintomas da síndrome do túnel do tarso consistem em dor que se origina atrás do maléolo medial, irradiando-se para o arco plantar, além de parestesias ao longo do aspecto plantar do pé e dos dedos (YABLON et al., 2016).

No exame ultrassonográfico, o nervo tibial foi avaliado no tornozelo, logo atrás do maléolo medial, ao nível do túnel do tarso e 3 a 4 cm acima do maléolo medial, proximal ao túnel do tarso (SREEJITH et al., 2021), conforme as Figuras 18 e 19.

Figura 18 - Avaliação ultrassonográfica do nervo tibial no nível pré-túnel (Tpt)

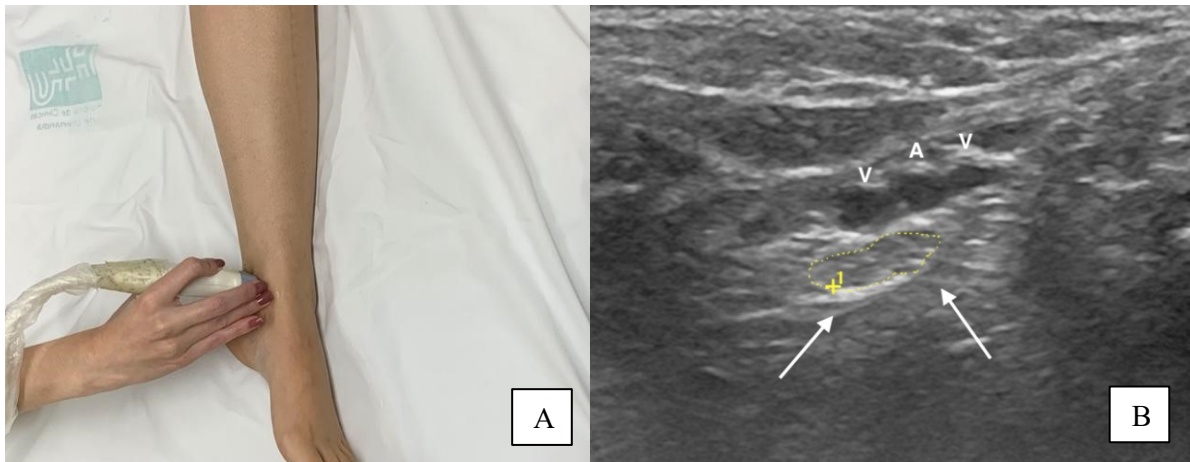


A – Posicionamento do transdutor.

B – Imagem em corte transversal na região distal da panturrilha (Tpt), 3 a 4 cm acima do maléolo medial, correspondente à posição do transdutor, mostra o nervo tibial (setas), localizado entre os compartimentos profundo e superficial da perna.

Fonte: Arquivos da autora.

Figura 19 - Avaliação ultrassonográfica do nervo tibial no túnel do tarso (Tt)



A – Posicionamento do transdutor.

B – Imagem em corte transversal no tornozelo, posterior ao maléolo medial, correspondente à posição do transdutor, mostra o nervo tibial (setas) junto da artéria (A) e veias tibiais posteriores (V)

Fonte: Arquivos da autora.

5 RESULTADOS

Artigo 1 - High-resolution ultrasound assessment for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts

High-resolution ultrasonography for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts

Subtitle: Ultrasonography for diagnosis of neural impairment in leprosy contacts

Andrea De Martino Luppi^{1,2,3}, Guilherme Emilio Ferreira², Denis Luiz Prudêncio¹, Douglas Eulálio Antunes^{1,3}; Lúcio Araújo⁴, Diogo Fernandes dos Santos^{1,3}, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa⁵, Isabela Maria Bernardes Goulart^{1,3} *

¹ National Reference Center for Sanitary Dermatology and Leprosy, Clinics' Hospital, School of Medicine, Federal University of Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brazil.

² Radiology Division, Clinics' Hospital, School of Medicine, Federal University of Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brazil.

³ Postgraduate Program in Health Sciences, School of Medicine, Federal University of Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brazil.

⁴ Department of Mathematics, Federal University of Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brazil.

⁵ Radiology Division, Department of Medical Imaging, Hematology and Clinical Oncology, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

***Corresponding Author:** imbgoulart@gmail.com (IMBG)

The authors have equally contributed equally to this work.

Abstract

Background

Leprosy household contacts (HHCs) represent a high-risk group for the development of the disease. Anti-PGL-I IgM seropositivity also increases the risk of illness. Despite significant advances in leprosy control, it remains a public health problem and early diagnosis of this peripheral neuropathy represents one of the main goals of leprosy programs. The present study was performed to identify neural impairment in leprosy HHCs by analyzing differences in high-resolution ultrasonographic (US) measurements of peripheral nerves between leprosy HHCs (seropositive and seronegative) and healthy volunteers (HVs).

Methodology/Principal findings

Seventy-nine leprosy HHCs (49 anti-PGL-I IgM seropositive and 30 seronegative) underwent dermatoneurological examination and molecular analysis, followed by high-resolution US evaluation of cross-sectional areas (CSAs) of the median, ulnar, common fibular and tibial nerves. In addition, 53 HVs

underwent similar US measurements.

The US evaluation detected neural thickening in 26.5% (13/49) of the seropositive contacts and only in 3.3% (1/30) among the seronegative ones ($p = 0.0038$). The mean values of CSAs of the common fibular and tibial nerves were significantly higher in seropositive contacts. This group also had significantly greater asymmetry in the common fibular and tibial nerves (proximal to the tunnel). Seropositive contacts presented a 10.5-fold higher chance of neural impairment ($p = 0.0311$). On the contrary, the presence of at least one scar from BCG vaccine conferred 5.2-fold greater protection against neural involvement detected by US ($p = 0.0184$).

Conclusions/Significance

Our findings demonstrated a higher prevalence of neural thickening in leprosy-seropositive HHCs and support the role of high-resolution US in the early diagnosis of leprosy neuropathy. The combination of positive anti-PGL-I serology and absence of BCG scar can identify individuals with greater chances of developing leprosy neuropathy, who should be referred for US examination, reinforcing the importance of including serological and imaging methods in the epidemiological surveillance of leprosy HHCs.

Author summary

Hansen's neuropathy represents the main etiology of non-traumatic peripheral neuropathy worldwide. The early identification of leprosy cases remains one of the main goals of public health programs promoted by the World Health Organization (WHO) in view of the failure of the current therapeutic scheme on the incidence of the disease. Several studies have shown that ELISA anti-PGL-I IgM seropositive contacts are more likely to become sick than seronegative ones. Recently, ultrasonography (US) has emerged as a new tool for the evaluation of peripheral neuropathy. Therefore, our question was: do seropositive contacts already have subclinical neural anatomical changes detectable by US? The current research was undertaken to identify neural thickening in leprosy HHCs by analyzing differences in US measurements of peripheral nerves between leprosy household contacts (HHCs) and healthy volunteers. We found that seropositive leprosy HHCs may have neural enlargement detectable by US and represent the population group with higher chances of neural damage. The implementation of US assessment of peripheral nerves is important in the epidemiological surveillance of leprosy contacts in an attempt to early detection of leprosy neuropathy in this population.

Introduction

Leprosy is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, an obligate intracellular parasite with a predilection to infect peripheral nerves and the skin. It represents the main etiology of non-traumatic peripheral neuropathy worldwide, and Brazil ranks second in the world in number of new cases [1,2].

Leprosy still represents a challenge for public health policies, since it continues to be the main cause of disability among infectious diseases, which mainly reflects the delay between the onset of symptoms

and diagnosis, which can consist of years, in which Hansen's neuropathy evolves slowly and progressively [3,4]. The predominance of multibacillary cases with neural impairment suggests failure in early diagnosis and indicates continuous transmission of the disease [5,6].

Household contacts (HHCs) of multibacillary patients have a 5 to 10 times greater risk of illness than the general population. In addition, the possibility of dissemination of the bacillus may be related to healthy carriers and individuals with subclinical infections (presence of anti-PGL-I IgM antibodies and PCR from nasal swabs positives) [7–10].

Therefore, it is important to emphasize the importance of investigating subclinical neural involvement in this group, which is still poorly understood in the literature. Such an investigation would enable the discussion on chemoprophylaxis and early treatment as a strategy for leprosy control [8,11–13].

Recently, the high-resolution ultrasonography (US) technique has emerged as a new tool for the assessment of peripheral neuropathy, allowing the study of the nerve morphology along its course. The most important sonographic parameter is the nerve cross sectional area (CSA), in order to assess the presence of nerve enlargement, observed in several types of polyneuropathies, such as chronic demyelinating inflammatory polyneuropathy (CIDP), hereditary motor sensory polyneuropathy (HMSN), and also in leprosy [14–19]. Neural thickening can be identified clinically by palpation, however this method is subjective and has low accuracy [17,20–22]. Although the literature points to the significance of high-resolution US in leprosy patients [14–17,21], there is no study available on the evaluation of peripheral nerve impairment by this technique encompassing leprosy HHCs.

Our study was carried out to identify subclinical neural impairment in leprosy HHCs by analyzing differences in US measurements of peripheral nerves between leprosy contacts (seropositive and seronegative) and healthy volunteers.

Materials and Methods

Ethics statement

We recruited leprosy household contacts from the National Reference Center of Sanitary Dermatology and Leprosy in Brazil, under the approval of the Ethics Committee of the Federal University of Uberlândia (CAAE: 23136419.3.0000.5152). A written informed consent was obtained from all participants for research participation. Some participants were minors and their parents provided written consent on behalf of them.

Type of study and subjects

This is a cross-sectional study composed of 3 groups, encompassing 49 seropositive HHCs, 30 seronegative HHCs and 53 healthy volunteers (HVs), enrolled by intentional sampling at the National Reference Center for Sanitary Dermatology and Leprosy – Clinical Hospital, Medical School, Federal University of Uberlândia, from September 2019 to March 2021.

As eligibility criteria, for the group of seropositive HHCs, the participants should have a history of domiciliary contact of a case of leprosy and positivity in ELISA anti-phenolic glycolipid I Immunoglobulin M (anti-PGL-I IgM) serology. For the group of seronegative HHCs, the participants should have a history of domiciliary contact of a case of leprosy and negativity in ELISA anti-PGL I IgM test. The group of healthy volunteers was composed of participants of the same population from an endemic region for leprosy, but without a history of domiciliary contact with cases of leprosy.

Participants who presented other possible etiologies of peripheral neuropathies, such as diabetes mellitus, hypothyroidism, hepatitis B or C, human immunodeficiency virus infection, hereditary neuropathies and chronic alcoholism were excluded from both groups.

Clinical and laboratorial characterization of leprosy household contacts

In Brazil, the epidemiological investigation of leprosy HHCs consists of anamnesis, dermatoneurological examination and vaccination with BCG for contacts without signs and symptoms of leprosy at the time of evaluation. A new dose of BCG is applied to contacts with no or only a vaccine scar [23]. They are classified in intra or extradomiciliary, and also in contact of pauci or multibacillary, according to the operational classification of the index case.

At this center, leprosy contacts are followed up for a period of at least 7 years, annually, when they are evaluated by a multidisciplinary team and submitted to clinical examination, serological and molecular analyses.

During dermato-neurological examination, each contact was carefully examined in order to inspect skin lesions (such as hypopigmented or erythematous patches, plaques, annular lesions, infiltrated plaques or nodules) and also to look for neurological impairment, through the presence of sensory symptoms or muscle weakness on clinical evaluation. Furthermore, the contact groups underwent clinical palpation of nerves, always by the same trained professional, to detect peripheral nerve thickening: ulnar nerve at the elbow, common fibular at the fibular head and tibial nerve at the ankle. Clinical palpation of the median nerve could not be performed due to its deeper location.

Bacilloscopy - Identification of acid-fast bacilli (AFB) analyses were performed on slit-skin smears from six sites (two ear lobes, two elbows, two knees), as well as skin biopsy samples. Sample collection was preceded by topical application of cream containing lidocaine (7%) and tetracaine (7%) at all sites. Tests were negative on all HHCs.

Skin Biopsy- Considering that none of the HHCs presented skin lesions, biopsies were performed on the small elbow skin fragment, which is the coldest region with a possible intradermal impairment, and a site often attacked in leprosy neuropathy.

ELISA anti PGL-I IgM serology-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed on all household contacts. Serum anti-PGL-I IgM antibodies were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) performed against the purified native PGL-I from the *Mycobacterium leprae* cell wall, according to a methodology previously described elsewhere. The reagent was obtained

from BEI Resources, NIAID, NIH: Monoclonal Anti-*Mycobacterium leprae* PGL-I, Clone CS-48 (produced in vitro), NR-19370 [24].

DNA Extraction and Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction (Real-Time PCR)—the DNA extraction from slit-skin smear (one sample) from six sites (two ear lobes, two elbows, two knees), and elbow skin biopsy were performed. To detect *M. leprae* DNA, a previously described quantitative real-time PCR (qPCR) primer/probe assay targeting the *M. leprae* species-specific genomic element of dispersed repeats (RLEP) was performed in the real-time PCR system ABI 7300 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) [25-27].

In summary, as exposure factors of the HHCs, we have epidemiological (age, gender, type of contact - intra or extradomiciliary), operational classification of the index case (pauci ou multibacillary), absence of scar or presence of at least one scar of BCG vaccine and the clinical variables (presence of skin lesions, sensory symptoms or muscular weakness on clinical evaluation, thickened nerve on clinical palpation). Regarding laboratory variables, we have the results for the following tests: skin biopsy, ELISA anti-PGL-I IgM and qPCR research in slit-skin smear and in skin biopsy.

Ultrasonography

All of the high-resolution US sessions were performed in leprosy HHCs and HVs by a Board certified radiologist, with experience in peripheral nerve imaging, using a broadband frequency of 6-18 MHz linear transducer model Esaote MyLab™50 XVision (ESAOTE LATINOAMERICA, Huixquilucan, México). In order to avoid verification bias, the investigator was blinded regarding leprosy HHCs classification, preventing interferences on US outcomes.

Participants were examined in a seated position with the arm in abduction and a 45° flexed elbow for assessment of ulnar nerves and 90° flexed knees for the common fibular. For median nerve examination, the arms of the study participant were positioned by the side and in supination. The tibial nerve was examined in minimal external rotation of the lower limb. Positioning of limbs of study participants during US were kept uniform throughout the study.

US measurements were performed at compression sites often affected in leprosy neuropathy. The ulnar nerve was evaluated at the ulnar sulcus in the cubital tunnel (Ut) and 3 to 4 cm above the medial epicondyle, proximal to the cubital tunnel (Upt) [14,15]. Median nerve was scanned at the wrist in the carpal tunnel (Mt) and 3 to 4 above the carpal tunnel (Mpt). Common fibular (CF) nerve was evaluated at the level of the fibular head. Tibial nerve was scanned at the ankle in the tarsal tunnel (Tt), behind the medial malleolus, and at 3 to 4 cm above the medial malleolus, proximal to the tarsal tunnel (Tpt) [22].

For measuring cross-sectional areas (CSAs) of the nerves, the US beam was kept perpendicular to the nerve to minimize anisotropy. CSAs were measured by freehand delimitation at the inner borders of the echogenic rims of the nerves, using the electronic cursor at the time of examination [28].

CSA measurements were used to determine the CSA index (Δ CSA), which was calculated as the absolute difference between CSAs for each nerve point from one side to the contralateral side. High

Δ CSA values reflect nerve asymmetry with the contralateral nerve [28].

Moreover, we also calculated the absolute difference between CSAs measurements of each nerve at the the tunnel and proximal to the tunnel points (Δ tpt): Mt-Mpt index (Δ Mtpt) of the median nerves, Ut-Upt index (Δ Utpt) of the ulnar nerves, and Tt-Tpt index (Δ Ttpt) of the tibial nerves. High Δ Mtpt, Δ Utpt and Δ Ttpt values reflect non-uniform enlargement of the nerves [20,28].

In summary, as outcome factors, we have the following variables: CSA and Δ CSA of each peripheral nerve, and Δ Mtpt, Δ Utpt and Δ Ttpt.

For the classification of the values of CSA, Δ CSA, Δ Mtpt, Δ Utpt and Δ Ttpt as normal or abnormal, the measurements obtained in the evaluation of the nerves of HVs were used, considering as abnormal values greater than the mean plus 3 standard deviations. We chose to use 3 standard deviations to increase the specificity of the US method and avoid false-positive cases, since leprosy is a chronic disease that evolves slowly and progressively [3,4].

Statistical analysis

The Shapiro Wilk test was used to test data normality within groups. As all ultrasound variables did not present normal probability distribution, we performed the Kruskal-Wallis test to analyze differences between the means of the three groups. The Chi-square test was applied for the study of dichotomous variables. For continuous variables, the Mann-Whitney was used. Simple and multiple logistic regression were used to verify the dependence relation between the presence of US abnormality (categorical variable) and the independent variables (ELISA anti-PGL-I IgM, slit-skin smear qPCR, skin biopsy qPCR and BCG scar), followed by the selection of variables by the *stepwise* method. Probability (*p*) values less than 0.05 were considered significant. The procedures were performed using the software Statistical Package for Social Sciences - SPSS version 20 (IBM, Armonk, NY, USA) for Windows.

Results

In our study, the total sample size was 132 participants, subdivided into 3 groups: 49 seropositive HHC, 30 seronegative HHC and 53 HVs, according to the eligibility criteria. In the group of HVs, there were 33 women and 20 men, with a mean age of 40.9 ± 12.0 years, while there were 39 women and 10 men, with a mean age of 42.57 ± 16.30 years in the group of seropositive HCCs, and 19 women and 11 men, with an mean age of 42.30 ± 15.36 in the group of seronegative HCCs. The comparison between the means of age and number of participants by gender between the groups did not show significant statistical differences.

Comparisons of other epidemiological characteristics between seropositive and seronegative HHCs did not show any significant difference, as presented in Table 1. The presence of neural thickening by nerve palpation was clinically observed in 2.0% (1/49) of seropositive and none of seronegative contacts. None of the evaluated contacts presented skin lesion and/or sensory symptoms or muscular weakness.

The mean ELISA anti-PGL-I IgM index was 2.02 in seropositive contacts and 0.37 in seronegative contacts ($p < 0.0001$). The positivity of skin biopsy and slit-skin smear qPCR analysis did not show any significant difference between these groups (Table 1).

Table 1 – Epidemiological, clinical and laboratory characteristics among leprosy household contacts.

Parameters	Seropositive HHCs (n=49)	Seronegative HHCs (n=30)	p value
Age	42.57 ± 16.30	42.30 ± 15.36	0.9476
Gender			0.1124
Male	20.4% (10/49)	36.7% (11/30)	
Female	79.6% (39/49)	63.3% (19/30)	
Type of contact			0.2595
Intradomiciliary	53.1% (26/49)	40% (12/30)	
Extradomiciliary	46.9% (23/49)	60% (18/30)	
BCG			0.6201
0 scar	20.4% (10/49)	13.3% (4/30)	
1 or 2 scar	79.6% (39/49)	86.7% (26/30)	
Index case			0.9232
Paucibacillary	6.1% (3/49)	6.7% (2/30)	
Multibacillary	93.9% (46/49)	93.3% (28/30)	
Clinical evaluation			
Neural thickening	2.0% (1/49)	0	0.3264
Skin lesions	0	0	-
Sensory symptoms	0	0	-
Muscular weakness	0	0	-
Laboratorial analyses			
ELISA index	2.02 ± 0.73	0.37 ± 0.21	0.0001*
Positivity skin biopsy qPCR	6.1% (3/49)	3.3% (1/30)	0.5723
Positivity slit-skin qPCR	12.2% (6/49)	6.6% (2/30)	0.4126
Abnormal US	26.5% (13/49)	3.3% (1/30)	0.0038*

HHCs = household contacts. n = number of contacts. BCG = Bacillus Calmette-Guérin. ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay. qPCR = Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction. US = Ultrasonography.

*Statistically significant.

A total of 392 nerves (ninety-eight each of ulnar, median, common fibular and tibial nerves) were assessed in seropositive HHCs, 240 nerves (60 nerves of each) in seronegative HHCs and 424 nerves (106 nerves of each) in 53 HVs. We excluded one measurement of the CF nerve of a participant with a

previous history of fibula fracture, which may be related to the injury of the respective nerve in this location [29]. In addition, we excluded eleven measurements of the Mt nerve due to suspicion of carpal tunnel syndrome, since its measurement corresponded to more than twice the measurement of the same nerve at the pre-tunnel level [30]. In our study, we investigated all participants for the presence of Doppler signal; however, none of them showed signs of intra and perineural hyperemia on Doppler.

US evaluation detected neural enlargement in 26.5% (13/49) of seropositive contacts. Among seronegative contacts, only one showed change in this examination ($p = 0.0038$) (Table 1). Among seropositive contacts with thickening detected by US, the mean number of nerves affected was 1.8 per contact. 53.8% (7/13) presented only one altered nerve (mononeuropathy) and 46.2% (6/13) two or more altered nerves (multiple mononeuropathy). The nerves most frequently affected were the common fibular (Fig.1) and the tibial (Fig.2) nerves, as described in Table 2.

Table 2 – Distribution of peripheral nerves most involved in high-resolution ultrasonography evaluation of seropositive contacts.

Affected nerves	n	%
Median	0	0
Ulnar	2	8.7 %
Tibial	9	39.1 %
Common fibular	12	52.2%
Total of affected nerves	23	100%

n = number of nerves

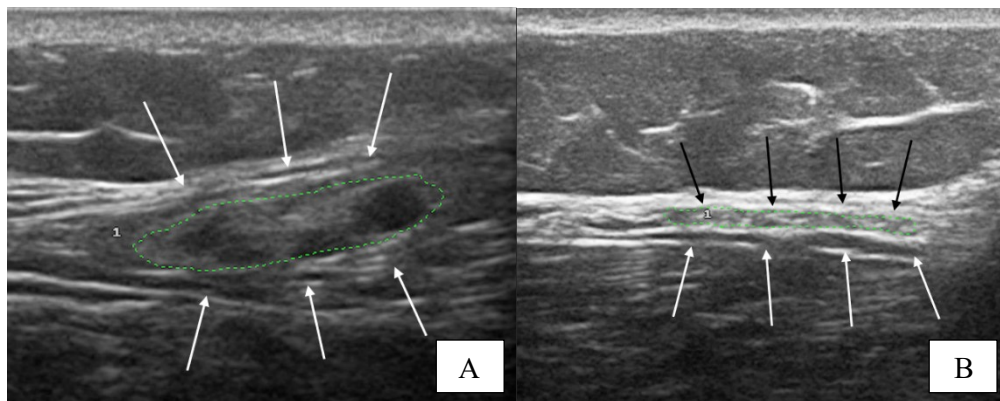


Fig 1 – High resolution ultrasonography of common fibular nerves (transverse view) in a seropositive contact (A), showing neural thickening, compared to normal nerve in a seronegative contact (B).

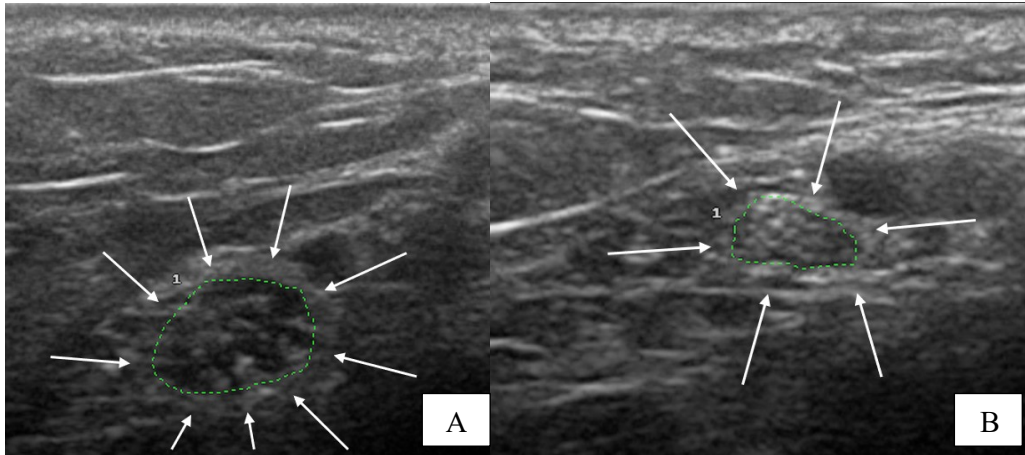


Fig 2 – High resolution ultrasonography of tibial nerves (transverse view) in a seropositive contact (A), showing neural thickening, compared to normal nerve in a seronegative contact (B).

The following tables show the mean \pm standard deviation for CSA, Δ CSA, Δ Mtpt, Δ Utpt and Δ Ttpt values of the nerves assessed on HVs, seropositive and seronegative HHCs.

The mean values of CSA of the common fibular, tibial at the tunnel (Tt) and tibial proximal to the tunnel (Tpt) nerves were significantly higher in seropositive contacts compared to the other groups, as described in Table 3. The other nerves did not present any significant difference between the groups.

Table 3 – Cross-sectional area (CSA) measurements (mm²) by high-resolution ultrasonography in healthy volunteers and leprosy household contacts.

Nerves		Healthy volunteers	Seropositive HHCs	Seronegative HHCs	<i>p1 value</i>	<i>p2 value</i>	<i>p3 value</i>
Median (Mpt)	n	106	98	60			
	Mean \pm SD	5.97 \pm 1.12	5.85 \pm 1.14	5.97 \pm 1.33	>0.9999	>0.9999	>0.9999
	95% CI	[5.69 - 6.25]	[5.56 - 6.17]	[5.49 - 6.45]			
	Abnormal (>9.33)	1 (0.94%)	0	1 (1.66%)			
Median (Mt)	n	106	90	57			
	Mean \pm SD	7.62 \pm 1.35	7,18 \pm 1.37	7,42 \pm 1.28	0.2174	>0.9999	0.4599
	95% CI	[7.28 - 7.97]	[6.83 - 7.58]	[6.99 - 7.98]			
	Abnormal (>11.67)	0	0	0			
Ulnar (Upt)	n	106	98	60			
	Mean \pm SD	4.81 \pm 1.09	5.0 \pm 1.36	4.56 \pm 0.96	>0.9999	0.8035	0.6542
	95% CI	[4.53 - 5.09]	[4.63 - 5.37]	[4.23 - 4.9]			
	Abnormal	0	2 (2.04%)	0			

(>8.08)							
Ulnar (Ut)	n	106	98	60			
	Mean ± SD	5.81 ± 1.24	5.88 ± 1.48	5.55 ± 1.14	>0.9999	>0.9999	>0.9999
	95% CI	[5.5 - 6.12]	[5.46 - 6.28]	[5.15 - 5.95]			
	Abnormal	0	2 (2.04%)	0			
(>9.53)							
Common	n	106	97	60			
Fibular	Mean ± SD	12,08 ± 2,15	14,14 ± 4,21	11,7 ± 1,97	0.0025*	0.8149	0.0002*
	95% CI	[11.5 - 12.65]	[13.11 - 15.36]	[10.97 - 12.43]			
	Abnormal	0	12 (12.37%)	0			
(>18.53)							
Tibial (Tpt)	n	106	98	60			
	Mean ± SD	8,47 ± 1,19	9,82 ± 2,66	8,6 ± 1,49	0.0003*	>0.9999	0.0212*
	95% CI	[8.18 - 8.77]	[9.11 - 10.57]	[8.05 - 9.15]			
	Abnormal	0	9 (9.18%)	0			
(>12.04)							
Tibial (Tt)	n	106	98	60			
	Mean ± SD	8,47 ± 1,26	9,77 ± 2,51	8,63 ± 1,54	0.0003*	>0.9999	0.0484*
	95% CI	[8.17 - 8.78]	[9.06 - 10.45]	[8.09 - 9.18]			
	Abnormal	0	8 (8.16%)	0			
(>12.25)							

HHCs = household contacts. n = number of nerves. SD = standard deviation. 95% CI – 95% confidence interval. Abnormal = number of nerves with abnormal measurements and percentages in parentheses. *p1 value* = healthy volunteers x seropositive HHCs. *p2 value* = healthy volunteers x seronegative HHCs. *p3 value* = seropositive HHCs x seronegative HHCs.

*Statistically significant.

Seropositive contacts showed significantly higher Δ CSAs compared to seronegative contacts at the common fibular and tibial proximal to the tunnel (Tpt) nerves, reflecting asymmetry with the contralateral side. We observed that seronegative HHCs presented significantly lower Δ CSAs compared to HVs for the CF nerve only. The other nerves did not present any significant difference between the groups (Table 4).

Table 4 – Absolute difference in cross-sectional area (Δ CSA) measurements (mm^2) between right and left sides by high-resolution ultrasonography in healthy volunteers and leprosy household contacts.

Nerves		Healthy volunteers	Seropositive HHCs	Seronegative HHCs	<i>p1 value</i>	<i>p2 value</i>	<i>p3 value</i>
Median (Mpt)	n	53	49	30			
	Mean \pm SD	0.66 \pm 0.71	0.63 \pm 0.64	0.47 \pm 0.57	>0.9999	0.6917	0.7506
	95% CI	[0.47 - 0.85]	[0.45 - 0.82]	[0.25 - 0.68]			
	Abnormal (>2.79)	0	0	0			
Median (Mt)	n	53	44	28			
	Mean \pm SD	0.72 \pm 0.79	0.75 \pm 0.81	0.57 \pm 0.57	>0.9999	>0.9999	>0.9999
	95% CI	[0.5 - 0.94]	[0.51 - 1.09]	[0.35 - 0.79]			
	Abnormal (>3.09)	0	0	0			
Ulnar (Upt)	n	53	49	30			
	Mean \pm SD	0.49 \pm 0.58	0.61 \pm 0.76	0.47 \pm 0.57	>0.9999	>0.9999	>0.9999
	95% CI	[0.33 - 0.65]	[0.39 - 0.83]	[0.25 - 0.68]			
	Abnormal (>2.23)	0	1 (2.04%)	0			
Ulnar (Ut)	n	53	49	30			
	Mean \pm SD	0.72 \pm 0.69	0.55 \pm 0.68	0.57 \pm 0.68	0.5250	0.8864	>0.9999
	95% CI	[0.53 - 0.91]	[0.36 - 0.75]	[0.31 - 0.82]			
	Abnormal (>2.79)	0	0	0			
Common Fibular	n	53	48	30			
	Mean \pm SD	0.87 \pm 0.68	1.60 \pm 3.21	0.33 \pm 0.66	>0.9999	0.0017*	0.0029*
	95% CI	[0.68 - 1.06]	[0.67 - 2.54]	[0.09 - 0.58]			
	Abnormal (>2.91)	0	4 (8.33%)	0			
Tibial (Tpt)	n	53	49	30			
	Mean \pm SD	0.83 \pm 0.64	1.16 \pm 1.20	0.47 \pm 0.51	>0.9999	0.0665	0.0168*
	95% CI	[0.65 - 1.01]	[0.83 - 1.54]	[0.28 - 0.66]			
	Abnormal (>2.75)	0	1 (2.04%)	0			
Tibial (Tt)	n	53	49	30			
	Mean \pm SD	0.94 \pm 0.79	1.02 \pm 0.95	0.73 \pm 0.74	>0.9999	0.7977	0.5653

95% CI	[0.72 - 1.16]	[0.77 - 1.35]	[0.46 - 1.01]
Abnormal	0	0	0
	(>3.31)		

HHCs = household contacts. n = number of nerves. SD = standard deviation. 95% CI – 95% confidence interval. Abnormal = number of nerves with abnormal measurements and percentages in parentheses. *p1 value* = healthy volunteers x seropositive HHCs. *p2 value* = healthy volunteers x seronegative HHCs. *p3 value* = seropositive HHCs x seronegative HHCs.

*Statistically significant.

Regarding the absolute difference in measurements between the two points of the nerve (Table 5), none of the nerves showed a statistically significant difference between the groups.

Table 5 – Absolute difference in cross-sectional area (CSA) measurements (mm²) between tunnel and proximal to the tunnel points on the same side by high-resolution ultrasonography in healthy volunteers and leprosy household contacts.

Nerves		Healthy volunteers	Seropositive HHCs	Seronegative HHCs	<i>p1 value</i>	<i>p2 value</i>	<i>p3 value</i>
Median (ΔMtpt)	n	106	90	57			
	Mean \pm SD	1.71 \pm 1.25	1.61 \pm 1.04	1.40 \pm 0.82	>0.9999	>0.9999	>0.9999
	95% CI	[1.47 - 1.95]	[1.4 - 1.85]	[1.25 - 1.66]			
	Abnormal	0	0	0			
	(>5.46)						
Ulnar (ΔUtpt)	n	106	98	60			
	Mean \pm SD	1.09 \pm 0.88	1.07 \pm 0.91	0.98 \pm 0.72	>0.9999	>0.9999	0.7345
	95% CI	[0.93 - 1.26]	[0.89 - 1.25]	[0.79 - 1.17]			
	Abnormal	0	1 (1.0%)	0			
	(>3.73)						
Tibial (ΔTtpt)	N	106	98	60			
	Mean \pm SD	0.8 \pm 0.60	0.60 \pm 0.71	0.47 \pm 0.60	>0.9999	0.8095	0.8005
	95% CI	[0.47 - 0.7]	[0.46 - 0.76]	[0.31 - 0.62]			
	Abnormal	0	0	0			
	(>2.38)						

HHCs = household contacts. SD = standard deviation. n = number of nerves. 95% CI – 95% confidence interval. *p1 value* = healthy volunteers x seropositive HHCs. *p2 value* = healthy volunteers x seronegative HHCs. *p3 value* = seropositive HHCs x seronegative HHCs.

*Statistically significant.

In order to further explore the complex interaction among results, a multivariate statistical method was conducted to confirm the dependence relation of variables elucidated above with the chance of

occurrence of US neural thickening, demonstrating that ELISA anti-PGL-I IgM positivity confers a 10.5-fold greater chance of neural damage (OR = 10.48; 95% CI: 1.24 to 88.61; $p = 0.0311$). The presence of at least one BCG vaccine scar demonstrated 5.2-fold greater protection against neural impairment (OR = 0.19; 95% CI: 0.05 – 0.75; $p = 0.0184$). There was no dependence relation with the variables slit-skin smear qPCR and skin biopsy qPCR (Table 6).

Table 6 – Analysis of dependence relation between peripheral neural enlargement demonstrated by high-resolution ultrasonography and the variables ELISA anti-PGL-I, skin smear qPCR, skin biopsy qPCR and BCG scar, through multiple logistic regression.

Predictor factors	Simple Logistic Regression			Multiple Logistic Regression			Dependence Relation
	<i>p</i>	ODDS	95% CI	<i>p</i>	ODDS	95% CI	
ELISA anti-PGL-I	0.0278*	10.48	(1.29 – 84.83)	0.0311*	10.48	(1.24 – 88.61)	Yes
Skin smear qPCR	0.5727	1.64	(0.29 – 9.12)	-	-	-	No
Skin biopsy qPCR	0.6979	1.59	(0.15 – 16.52)	-	-	-	No
BCG scar	0.0110*	0.19	(0.05 – 0.68)	0.0184*	0.19	(0.05-0.75)	Yes

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay. anti-PGL-I = anti-phenolic glycolipid I. qPCR = Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction. BCG = Bacillus Calmette-Guérin.

*Statistically significant.

Discussion

This is the first study to investigate neural thickening in leprosy HHCs through US assessment. Previous studies have documented neural involvement in leprosy contacts, but none have explored the possible morphological changes of nerves on US study in this population. In addition, several previous studies have shown the importance of US evaluation for the diagnosis of neuropathy in leprosy patients, however none have evaluated possible neural damage by US assessment in leprosy HHCs [13,14,20,31].

We observed that neural enlargement detected by high-resolution US in seropositive leprosy HHCs may precede the classic clinical symptoms of leprosy and indicate that subclinical neuropathy may be the first clinical manifestation of leprosy. Furthermore, previous studies have demonstrated that leprosy patients could show abnormal nerve anatomy with preserved nerve function and vice versa. Therefore, it is growing the idea that US should be performed in addition to the neurophysiological study during the investigation of peripheral neuropathies [19,32,33].

The US results, reported in this current research, have revealed anatomic changes in nerves, also pointed out in previous studies that investigated neuropathy using US in leprosy patients, reinforcing US as a useful tool for the diagnosis of peripheral nerve involvement in leprosy. Nerve palpation is considered a subjective and low-accuracy method. Furthermore, US may detect a greater extent of nerve thickening and a greater number of affected nerves when compared with clinical assessment [16,17,34].

In our study, the common fibular nerve was the most commonly involved nerve in seropositive

HHCs, presenting significantly higher values of CSA, in agreement with clinical studies that suggest that this nerve can be affected even in the early course of the disease. We also observed significantly greater values of CSA of tibial nerves in this group, a nerve rarely evaluated by US, even among leprosy patients. Thus, our findings suggest the importance of US evaluation of lower limb nerves, not only of the common fibular nerve, but also of the tibial nerve in this population [13,22,28].

We also found asymmetrical nerve involvement of the common fibular and tibial proximal to the tunnel (Tpt) between right and left sides (Δ CSAs), detected by US evaluation in seropositive HHCs compared to seronegative ones, consistent with results of previous studies that stated asymmetric neural impairment as a characteristic of leprosy neuropathy [14,20,28].

In our study, seronegative HHCs presented significantly lower Δ CSAs for the tibial proximal to the tunnel (Tpt) nerves compared to HVs. Perhaps, we have observed this because the number of common fibular nerves evaluated among the seronegative HHCs was much smaller than among the other groups, not reflecting the real difference that may exist between the common fibular on each side, as observed among the HVs.

Our results pointed ELISA anti-PGL-I as the most important screening test in defining the increased chance of neural enlargement in leprosy contacts, in agreement with prior studies. The use of the ELISA anti-PGL-I test is explained due to its high correlation with multibacillary clinical forms. Hence, this laboratory assay may help identify individuals with higher chances of developing leprosy neuropathy, not only justifying the treatment in those with confirmed diagnosis, but also indicating chemoprophylaxis for susceptible individuals [7,25,35–37].

Based on our results, the presence of one or more BCG scars provided protection against neural impairment, corroborating prior studies that showed an association between the vaccine and the prevention of leprosy, especially the multibacillary forms. Therefore, in order to protect against leprosy, it is suggested to maintain the booster dose in leprosy control programs [35,38].

Despite the positivity of the qPCR in slit-skin smear and in skin biopsy did not determine a greater chance of neural thickening in our study, these tools can contribute to the definition of the existence of healthy carriers and subclinical infection [12,25,27].

One limitation of our study is the difficulty of evaluating distal cutaneous branches by US, usually related to the initial sensory symptoms of leprosy neuropathy, as demonstrated before in several clinical studies [39-41]. Although this is the first study to evaluate and detect nerve thickening in leprosy HHCs using high-resolution US, the number of subjects in each group was small, and more studies need to be replicated to confirm our findings, aiming to improve the efficacy of high-resolution US diagnosis in the identification of subclinical neuropathy.

Finally, the present study was innovative, proving to be useful in the early detection of potential neural thickening in seropositive leprosy HHCs, especially in the common fibular and tibial nerves. Therefore, our findings highlight the relevance of using high-resolution US to assess peripheral nerves during the follow-up of leprosy HHCs with recurrent positive serology over the years and strengthen the

importance of epidemiological surveillance of this population.

Acknowledgments

We are grateful for the contribution of the staff of the National Reference Center for Sanitary Dermatology and Leprosy (CREDESH) in carrying out this research, ensuring excellent care for participants involved in this study.

Author Contributions

Conceptualization: Andrea De Martino Luppi, Diogo Fernandes dos Santos, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Data curation: Andrea De Martino Luppi, Guilherme Emilio Ferreira, Denis Luiz Prudêncio, Douglas Eulálio Antunes, Lúcio Araújo, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Formal analysis: Andrea De Martino Luppi, Guilherme Emilio Ferreira, Douglas Eulálio Antunes, Lúcio Araújo Isabela Maria Bernardes Goulart.

Funding acquisition: Isabela Maria Bernardes Goulart.

Investigation: Andrea De Martino Luppi, Diogo Fernandes dos Santos, Denis Luiz Prudêncio, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Methodology: Andrea De Martino Luppi, Douglas Eulálio Antunes, Denis Luiz Prudêncio, Lúcio Araújo, Diogo Fernandes dos Santos, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Project administration: Isabela Maria Bernardes Goulart.

Resources: Isabela Maria Bernardes Goulart.

Supervision: Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Validation: Andrea De Martino Luppi, Guilherme Emilio Ferreira, Denis Luiz Prudêncio, Douglas Eulálio Antunes, Lúcio Araújo, Diogo Fernandes dos Santos, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Visualization: Andrea De Martino Luppi, Guilherme Emilio Ferreira, Douglas Eulálio Antunes, Lúcio Araújo, Diogo Fernandes dos Santos, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Writing - original draft: Andrea De Martino Luppi, Guilherme Emilio Ferreira. **Writing - review & editing:** Andrea De Martino Luppi, Guilherme Emilio Ferreira, Douglas Eulálio Antunes, Diogo Fernandes dos Santos, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

References

1. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2003; 36(3):373–82.
2. World Health Organization. Global leprosy update, 2019: time to step-up prevention initiatives.

Weekly epidemiological record. 2020; 95(36):417–440.

3. Jaiswal N, Chakraborti S, Nayak K, Pai S, Shelley BP, Sreeram SP, et al. Hansen's Neuritis Revisited – A Clinicopathological Study. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2018; 09(01):042–55.
4. Rao Pn, Suneetha S. Pure neuritic leprosy: Current status and relevance. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016; 82(3):252.
5. Goulart IMB, Bernardes Souza DO, Marques CR, Pimenta VL, Goncalves MA, Goulart LR. Risk and Protective Factors for Leprosy Development Determined by Epidemiological Surveillance of Household Contacts. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2008; 15(1):101–5.
6. Rodrigues LC, Lockwood DN. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *The Lancet Infectious Diseases*. 2011; 11(6):464–70.
7. Araújo S, Lobato J, Reis É de M, Souza DOB, Gonçalves MA, Costa AV, et al. Unveiling healthy carriers and subclinical infections among household contacts of leprosy patients who play potential roles in the disease chain of transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012; 107(suppl 1):55–9.
8. Gama RS, Gomides TAR, Gama CFM, Moreira SJM, de Neves Manta FS, de Oliveira LBP, et al. High frequency of *M. leprae* DNA detection in asymptomatic household contacts. *BMC Infect Dis*. 2018; 18(1):153.
9. Job CK, Kearney M, Jayakumar J, Gillis TP. Transmission of Leprosy: A Study of Skin and Nasal Secretions of Household Contacts of Leprosy Patients Using PCR. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008; 78(3):518–21.
10. Fine PEM, Steme JAC, Ponnighaus JM, Bliss L, Saul J, Chihana A, et al. Household and Dwelling Contact as Risk Factors for Leprosy in Northern Malawi. *American Journal of Epidemiology*. 1997; 146(1):91–102.
11. Moet FJ, Meima A, Oskam L, Richardus JH. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. *Leprosy Review*. 2004; 75(4):310–326.
12. Reis EM, Araujo S, Lobato J, Neves AF, Costa AV, Gonçalves MA, et al. *Mycobacterium leprae* DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(5):447–52.
13. Santos DF dos, Mendonça MR, Antunes DE, Sabino EFP, Pereira RC, Goulart LR, et al. Molecular, immunological and neurophysiological evaluations for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts. Phillips RO, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(5):e0006494.
14. Bathala L, N. Krishnam V, Kumar HK, Neladimmanahally V, Nagaraju U, Kumar HM, et al. Extensive sonographic ulnar nerve enlargement above the medial epicondyle is a characteristic sign in Hansen's neuropathy. Small PLC, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(7):e0005766.
15. Suneetha S, Rao Pn. High-resolution ultrasonography in leprosy: Value and applications. *Indian Dermatol Online J*. 2021; 12(4):497.
16. Chaduvula M, Visser L, Suneetha S, Suneetha L, Devaraju B, Ellanti R, et al. High-Resolution

- Sonography as an Additional Diagnostic and Prognostic Tool to Monitor Disease Activity in Leprosy: A Two-Year Prospective Study. *Ultraschall in Med.* 2018; 39(01):80–9.
17. Jain S, Visser LH, Praveen TLN, Rao PN, Surekha T, Ellanti R, et al. High-Resolution Sonography: A New Technique to Detect Nerve Damage in Leprosy. Phillips R, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3(8):e498.
 18. Martinoli C, Derchi LE, Bertolotto M, Gandolfo N, Bianchi S, Fiallo P, et al. US and MR imaging of peripheral nerves in leprosy. *Skeletal Radiology*. 2000; 29(3):142–50.
 19. Elias J, Nogueira-Barbosa MH, Feltrin LT, Furini RB, Foss NT, Marques W, et al. Role of Ulnar Nerve Sonography in Leprosy Neuropathy With Electrophysiologic Correlation. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2009; 28(9):1201–9.
 20. Frade MAC, Nogueira-Barbosa MH, Lugao HB, Furini RB, Marques Junior W, Foss NT. New sonographic measures of peripheral nerves: a tool for the diagnosis of peripheral nerve involvement in leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013; 108(3):257–62.
 21. Lugão HB, Frade MAC, Marques-Jr W, Foss NT, Nogueira-Barbosa MH. High-resolution ultrasonography for leprosy neuropathy evaluation. *Leprosy*. 2017; 88(2):290–1.
 22. Sreejith K, Sasidharanpillai S, Ajithkumar K, Mani RM, Chathoth AT, Menon PS, et al. High-resolution ultrasound in the assessment of peripheral nerves in leprosy: A comparative cross-sectional study. *IJDVL*. 2021; 87:199–206.
 23. Goulart LR, Goulart IMB. Leprosy pathogenetic background: a review and lessons from other mycobacterial diseases. *Arch Dermatol Res*. 2009; 301(2):123–37.
 24. Lobato J, Costa MP, Reis É de M, Gonçalves MA, Spencer JS, Brennan PJ, et al. Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. *Leprosy Review*. 2011; 82(4):389–401.
 25. Araujo S, Freitas LO, Goulart LR, Goulart IMB. 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*. 2016; 63(11):1412–20.
 26. Goulart IMB, Araujo S, Filho AB, de Paiva PHR, Goulart LR. Asymptomatic Leprosy Infection among Blood Donors May Predict Disease Development and Suggests a Potential Mode of Transmission. Carroll KC, organizador. *J Clin Microbiol*. 2015; 53(10):3345–8.
 27. Truman RW, Andrews PK, Robbins NY, Adams LB, Krahenbuhl JL, Gillis TP. Enumeration of *Mycobacterium leprae* using real-time PCR. Small PLC, organizador. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2008; 2(11):e328.
 28. Lugão HB, Nogueira-Barbosa MH, Marques Jr. W, Foss NT, Frade MAC. Asymmetric Nerve Enlargement: A Characteristic of Leprosy Neuropathy Demonstrated by Ultrasonography. Franco-Paredes C, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(12):e0004276.
 29. Zhu J, Liu F, Li D, Shao J, Hu B. Preliminary study of the types of traumatic peripheral nerve injuries by ultrasound. *Eur Radiol*. 2011; 21(5):1097–101.

30. Billakota S, Hobson-Webb LD. Standard median nerve ultrasound in carpal tunnel syndrome: A retrospective review of 1,021 cases. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2017; 2:188–91.
31. Lugão HB, Frade MAC, Marques-Jr W, Foss NT, Nogueira-Barbosa MH. Ultrasonography of Leprosy Neuropathy: A Longitudinal Prospective Study. Small PLC, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(11):e0005111.
32. Bathala L, Kumar K, Pathapati R, Jain S, Visser LH. Ulnar Neuropathy in Hansen Disease: Clinical, High-Resolution Ultrasound and Electrophysiologic Correlations. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2012; 29(2):4.
33. Goedee HS, Brekelmans GJF, van Asseldonk JTH, Beekman R, Mess WH, Visser LH. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy - a review of the literature. *Eur J Neurol*. 2013; 20(10):1342–51.
34. Nogueira-Barbosa MH, Lugão HB, Gregio-Júnior E, Crema MD, Kobayashi MTT, Frade MAC, et al. Ultrasound elastography assessment of the median nerve in leprosy patients: Nerve Elastography in Leprosy. *Muscle Nerve*. 2017; 56(3):393–8.
35. Araujo S, Rezende MMF, Sousa DCR de, Rosa MR, Santos DC dos, Goulart LR, 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. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48(6):739–45.
36. Douglas JT, Cellona RV, Fajardo TT, Abalos RM, Balagon MVF, Klatser PR. Prospective Study of Serological Conversion as a Risk Factor for Development of Leprosy among Household Contacts. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2004; 11(5):897–900.
37. Penna MLF, Penna GO, Iglesias PC, Natal S, Rodrigues LC. Anti-PGL-1 Positivity as a Risk Marker for the Development of Leprosy among Contacts of Leprosy Cases: Systematic Review and Meta-analysis. Small PLC, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(5):e0004703.
38. Setia MS, Steinmaus C, Ho CS, Rutherford GW. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2006; 6(3):162–70.
39. Freitas MRG de, Nascimento OJM, Quaglino EAM, Oliveira A, Hahn MD. Small-fiber polyneuropathy in leprosy without skin changes: study of 17 cases. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2003; 61(3A):542–6.
40. Santos DF dos, Mendonça MR, Antunes DE, Sabino EFP, Pereira RC, Goulart LR, et al. Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. Small PLC, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(11):e0006086.
41. Van Brakel WH, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, Maddali P, Lockwood DNJ, et al. The INFIR Cohort Study: assessment of sensory and motor neuropathy in leprosy at baseline. *Leprosy*. 2005; 76(4):277–95.

Artigo 2 - Role of multisegmental ultrasonography of peripheral nerves in leprosy neuropathy with serological and molecular correlations”

Role of multisegmental ultrasonography of peripheral nerves in leprosy neuropathy with serological and molecular correlations

Subtitle: Role of multisegmental ultrasonography in leprosy neuropathy

Andrea De Martino Luppi^{1,2,3}, Guilherme Emilio Ferreira², Denis Luiz Prudêncio¹, Douglas Eulálio Antunes^{1,3}; Lúcio Araújo⁴, Diogo Fernandes dos Santos^{1,3}, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa⁵, Isabela Maria Bernardes Goulart^{1,3} *

¹ National Reference Center for Sanitary Dermatology and Leprosy, Clinics' Hospital, School of Medicine, Federal University of Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brazil.

² Radiology Division, Clinics' Hospital, School of Medicine, Federal University of Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brazil

³ Postgraduate Program in Health Sciences, School of Medicine, Federal University of Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brazil.

⁴ Department of Mathematics, Federal University of Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brazil.

⁵ Radiology Division, Department of Medical Imaging, Hematology and Clinical Oncology, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

***Corresponding Author:** imbgoulart@gmail.com (IMBG)

The authors have equally contributed equally to this work.

Abstract

Background

Leprosy is the most common treatable peripheral neuropathy worldwide. The detection of peripheral nerve thickening is essential for its diagnosis and treatment, in order to prevent stigmatizing deformities and disabilities. This study was performed to identify neural impairment through multisegmental US evaluation of peripheral nerves, examining differences in US measurements between leprosy patients (LPs) and healthy volunteers (HVs), as well as between different clinical forms of leprosy.

Methodology/Principal findings

We performed US measurements of the cross-sectional areas (CSAs) of ulnar, median and tibial nerves at two points (in the osteofibrous tunnel and proximal to the tunnel), and also of common fibular nerve at level of the fibular head in 53 LPs, and compared with those of 53 HVs. LPs also underwent serological and molecular analyzes.

Multisegmental US evaluation detected neural thickening in 71.1% (38/53) of LPs and a mean

number of 3.6 enlarged nerves per patient. The ulnar and tibial were the most frequently affected nerves. Among patients with mononeuropathy, most had serological and molecular parameters of high bacillary load. All nerves showed significantly higher measurements in LPs compared with HVs, and also greater asymmetry, with significantly higher values for ulnar and tibial nerves. We found significant differences of CSAs measurements between tunnel and pre-tunnel points for ulnar and tibial nerves, with maximum values proximal to the tunnel. All clinical forms of leprosy evaluated showed neural enlargement through the US.

Conclusions/Significance

Our findings support the role of multisegmental US as a useful method for the diagnosis of leprosy neuropathy, revealing that asymmetry and irregular thickening are characteristic of the disease. The results reported here also demonstrate that even patients with mononeuropathy can present high bacillary load and should be treated as multibacillary. Furthermore, we observed that neural involvement is common in different clinical forms of leprosy, reinforcing the importance of including US evaluation of peripheral nerves in the investigation of all leprosy patients.

Author summary

Leprosy neuropathy is the most common peripheral neuropathy of infectious etiology worldwide. The long incubation period, insidious symptoms and signs of leprosy make its diagnosis difficult. Ultrasonography is a new modality by which the morphology of peripheral nerves can be evaluated. As one of the characteristics of leprosy is neural thickening, the present study was performed to identify neural enlargement in leprosy patients through a multisegmental US assessment. Patients underwent bilateral US of the ulnar, median and tibial nerves (in the tunnel and proximal to the tunnel) and of the common fibular nerve, and their measurements were compared with those of healthy volunteers. We found the multisegmental US technique to be useful for detecting neural enlargement in leprosy neuropathy. Our results also demonstrated that asymmetry and irregular thickening are hallmarks of the disease. Furthermore, we noticed that even patients with mononeuropathy can present high bacillary load on serology and molecular analyses. Finally, we observed that neural thickening is common in different clinical forms, reinforcing that leprosy is a primarily neural disease. Therefore, we propose the use of multisegmental US technique in this group of patients, in order to improve the diagnosis of leprosy neuropathy and prevent stigmatizing deformities and disabilities.

Introduction

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* that mainly involves the nerves and skin. Its clinical forms are defined by the host immune response and bacillary load, resulting in a wide clinical spectrum [1,2]. Leprosy neuropathy is considered the most common peripheral neuropathy of infectious etiology worldwide, representing a public health problem, primarily due to its

incapacitating potential by functional impairments and deformities, leading to social discrimination and stigma [3,4]. Therefore, some authors advocate that leprosy should be regarded as a chronic neurological condition rather than a skin disease. [5,6].

Disability in leprosy is a direct consequence of damage to the peripheral nervous system, which may result in autonomic, sensory and motor dysfunction. Neurological involvement can begin before diagnosis, during or after treatment, and can include nerve trunks as well as distal cutaneous branches. Mononeuropathy, multiple mononeuropathy and confluent mononeuropathy are the most common clinical presentations. Sensory symptoms often correspond to the initial and most common complaints [7–10].

Leprosy is classified into five clinical forms according to the Ridley-Jopling, proposed in 1966 [11], which is based on skin lesion histopathology and bacterial load. According to this classification, patients are grouped into two polar forms: cases with cellular immune response mediated by T lymphocytes are classified as tuberculoid (TT), and cases of anergic patients with humoral response that are considered as lepromatous leprosy (LL). Patients between these two extremes are defined as borderline, presenting intermediate immune responses, depending on alterations of the level of immunity and the number of bacteria over time. For operational purposes aiming to achieve proper treatment regimens, patients are divided into paucibacillary (PB) or multibacillary (MB) forms, according to their bacilloscopic index (BI), the number of skin lesions and affected nerves [12,13].

Currently, nerve assessment in leprosy relies mainly on clinical palpation and on nerve conduction studies, but these techniques have limitations and may therefore lead to treatment delay. Although neurophysiology gives detailed information about dysfunction of affected nerves, it does not show anatomic changes, such as thickening and fascicular pattern changes. High-resolution ultrasonography (US) is an additional technique that enables assessment of multiple nerve trunks over a long course in a few minutes, and is considered an accessible and reasonably precise method [14-17]. Besides, it is reported that US is more accurate than clinical palpation for evaluation of peripheral nerve enlargement, providing objective measurements of peripheral nerve thickening and asymmetry [18-20].

The purpose of this study was to investigate neural impairment in leprosy patients by multisegmental US assessment of peripheral nerves, examining differences in US measurements between leprosy patients and healthy volunteers, as well as between leprosy types according to the Ridley-Jopling classification.

Materials and Methods

Ethics statement

The Ethics Committee of the Clinics Hospital of Uberlândia Medical School approved the study (process n°23136419.3.0000.5152). Written informed consent was obtained from all participants. Some participants were minors and their parents provided written consent on behalf of them.

Subjects

Fifty-three consecutive leprosy patients (LPs), attending the outpatient clinic of the National Reference Center of Sanitary Dermatology and Leprosy (CREDESH) at the Clinical Hospital, Medical School, Federal University of Uberlândia, from May to June 2021, diagnosed to have leprosy by the World Health Organization (WHO) criteria and who had not yet completed the fixed duration treatment were enrolled in the study.

Fifty-three healthy volunteers (HVs) were also included in the study. They underwent multisegmental US evaluation of peripheral nerves from September 2019 to March 2021, by the same investigator who performed the leprosy patient exams of the current study. They were selected from amongst the persons with no clinical evidence of leprosy and who worked in other care units at the Clinical Hospital of Uberlandia Medical School.

Participants with a history of chronic alcoholism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hepatitis B or C, human immunodeficiency virus infection and hereditary neuropathies were excluded from the study.

Clinical and laboratorial characterization of leprosy patients

Leprosy diagnosis was established based on clinical signs and symptoms, bacilloscopy, ELISA anti-PGL-1 serology and *M. leprae* DNA-PCR detection. Serological and molecular tests are routinely performed at this center.

Bacilloscopic analyses were performed on slit skin smears from six sites (two ear lobes, two elbows, two knees), as well as on skin biopsy samples, performed on a skin lesion.

ELISA anti PGL-I IgM serology-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed on all household contacts. Serum anti-PGL-I IgM antibodies were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) performed against the purified native PGL-I from the *Mycobacterium leprae* cell wall, according to a methodology previously described elsewhere. The reagent was obtained from BEI Resources, NIAID, NIH: Monoclonal Anti-*Mycobacterium leprae* PGL-I, Clone CS-48 (produced in vitro), NR-19370 [21].

DNA Extraction and Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction (Real-Time PCR) were performed from the following samples: 1- slit skin smear; 2- skin biopsies; 3- blood (500 µL). To detect *M. leprae* DNA, a previously described quantitative real-time PCR (qPCR) primer/probe assay targeting the *M. leprae* species-specific genomic element of dispersed repeats (RLEP) was performed in the real-time PCR system ABI 7300 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). The vials were always compared to two negative controls to ensure that the sample is not contaminated [22-24]. [35, 37].

Based on the clinical findings and laboratory analyses, LPs were classified according to the Ridley-Jopling classification in four groups [11]: borderline-tuberculoid (BT), borderline-borderline (BB), borderline-lepromatous (BL), and lepromatous (LL). We did not obtain patients from the tuberculoid (TT) group in our study.

The level of functional disability was assessed by experienced professionals in all LPs according

to the recommended protocol of the Ministry of Health [25], which evaluates the neural function integrity and the degree of physical disability, through muscle strength and sensoriality tests of the hands and feet. The grade 2 of disability was established based on the presence of visible deficiencies, such as claws (clawing of digits), bone resorption, muscular atrophy, contractures and wounds.

In addition, LPs underwent clinical palpation of peripheral nerves to detect neural thickening on the following sites: ulnar nerve at the elbow, common fibular nerve at the fibular head and tibial nerve at the ankle. The nerves were palpated at the same sites in all LPs and clinically classified in enlarged and not enlarged. Clinical palpation of the median nerve could not be performed due to its deeper location [18].

In summary, as exposure factors of the LPs, we have epidemiological (age, gender) and the clinical variables (clinical form according to the Ridley-Jopling classification, degree of disability, absence or presence of thickened nerve on clinical palpation). Regarding laboratory variables, we have the results for the following tests: slit skin smear, skin biopsy (Fite-Faraco), ELISA anti-PGL-I IgM and qPCR research in slit-skin smear, skin biopsy and blood.

Ultrasonography

All leprosy patients underwent multisegmental US of the peripheral nerves, performed by a Board certified radiologist, with experience in peripheral nerve imaging, using a 12-13 MHz linear transducer model LOGIC P6 PRO (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, U.S.A). The investigator who performed US sessions was blinded to the clinical and laboratory characteristics of the LPs, in order to avoid interference on US outcomes.

Participants were examined in a seated position with the arm in abduction and a 45° flexed elbow for assessment of ulnar nerves and 90° flexed knees for the common fibular. For median nerve examination, the arms of the study participant were positioned by the side and in supination. The tibial nerve was examined in minimal external rotation of the lower limb. Positioning of limbs of study participants during US were kept uniform throughout the study [14, 26].

US measurements were performed at compression sites often affected in leprosy neuropathy. The ulnar nerve was evaluated at the ulnar sulcus in the cubital tunnel (Ut) and 3 to 4 cm above the medial epicondyle, proximal to the cubital tunnel (Upt). Median nerve was scanned at the wrist in the carpal tunnel (Mt) and 3 to 4 above the carpal tunnel (Mpt). Common fibular (CF) nerve was evaluated from at the level of the fibular head [14]. Tibial nerve was scanned at the ankle in the tarsal tunnel (Tt), behind the medial malleolus, and at 3 to 4 cm above the medial malleolus, proximal to the tarsal tunnel (Tpt).

For measuring cross-sectional areas (CSAs) of the nerves, the US beam was kept perpendicular to the nerve to minimize anisotropy. CSAs were measured by freehand delimitation at the inner borders of the echogenic rims of the nerves, using the electronic cursor at the time of examination.

CSA measurements were used to determine the CSA index (Δ CSA), which was calculated as the absolute difference between CSAs for each nerve point from one side to the contralateral side. High

Δ CSA values reflect nerve asymmetry with the contralateral nerve [14].

We also calculated the absolute difference between CSAs measurements of each nerve at the the tunnel and proximal to the tunnel points (Δ tpt): Mt-Mpt index (Δ Mtpt) of the median nerves, Ut-Upt index (Δ Utpt) of the ulnar nerves, and Tt-Tpt index (Δ Ttpt) of the tibial nerves. High Δ Mtpt, Δ Utpt and Δ Ttpt values reflect non-uniform enlargement of the nerves [14, 27].

In summary, as outcome factors, we have the following variables: CSA and Δ CSA of each peripheral nerve, and Δ Mtpt, Δ Utpt and Δ Ttpt. For the classification of the values of CSA, Δ CSA, Δ Mtpt, Δ Utpt and Δ Ttpt values as normal or abnormal, we used the measurements obtained in evaluating the nerves of HVs from September 2019 to March 2021, by the same investigator who performed the leprosy patient exams, as explained before. It was considered as abnormal values that were greater than the mean plus 3 standard deviations. We chose to use 3 standard deviations to increase the specificity of the US method.

Statistical analysis

The Shapiro Wilk test was used to test data normality within groups. As all ultrasound variables did not present normal probability distribution, we performed the Mann-Whitney test to analyze differences between the means of two groups (LPs and HVs) and the Kruskal-Wallis test to verify differences between the four clinical forms of leprosy. The Chi-square test was applied for the study of dichotomous variables. For continuous variables, the Mann-Whitney was used. The agreement between neural thickening detected by clinical examination and through US exam was evaluated by the Kappa coefficient. Probability (p) values less than 0.05 were considered significant. The procedures were performed using the software Statistical Package for Social Sciences - SPSS version 20 (IBM, Armonk, NY, USA) for Windows.

Results

In the group of LPs, there were 32 men (60.4%) and 21 women (39.6%), with a mean age of 46.9 ± 15.3 years, while in the group of HVs, there were 33 women (62.3%) and 20 men (37.7%), with a mean age of 40.9 ± 12.0 years. The clinical data and laboratory characteristics of LPs are presented in Table 1.

Table 1. Clinical and laboratory characteristics among leprosy patients.

Parameters	Leprosy patients (n = 53)
Ridley-Jopling classification	
Lepromatous (LL)	39.6% (21/53)
Borderline-Lepromatous (BL)	13.2% (7/53)
Borderline-Borderline (BB)	17.0% (9/53)
Borderline-Tuberculoid (BT)	30.2% (16/53)

Degree of disability	
Grade 0	39.6% (21/53)
Grade 1	34.0% (18/53)
Grade 2	26.4% (14/53)
ELISA index (anti-PGL-I IgM)	1.7 ± 1.3 (mean ± SD)
ELISA anti-PGL-I IgM	
Negative	34.0% (18/53)
Positive	66.0% (35/53)
Positivity skin biopsy (Fite-Faraco)	54.7% (29/53)
Positivity skin biopsy qPCR	67.9% (36/53)
Positivity slit skin smear	47.1% (25/53)
Positivity slit skin smear qPCR	58.5% (31/53)
Positivity blood qPCR	5.7% (3/53)
Total of patients with enlarged nerves by US exam	71.7% (38/53)

n = number of leprosy patients. ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay. SD = standard deviation. qPCR = Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction. US = Ultrasonography.

A total of 424 nerves (one hundred and six nerves each of ulnar, median, common fibular and tibial nerves) were assessed in 53 leprosy patients. We excluded two measurements of the Mt nerve due to suspicion of carpal tunnel syndrome, since its measurement corresponded to more than twice the measurement of the same nerve at the pre-tunnel level [28].

Multisegmental US evaluation detected a total of 138 enlarged nerves, inferring neural impairment in 71.7% (38/53) of leprosy patients, and a mean number of 3.6 enlarged nerves per patient. US assessment detected only one thickened nerve per patient (mononeuropathy) in 23.7% (9/38), and two or more affected nerves (multiple mononeuropathy) in 76.3% (29/53) of LPs. The ulnar (Fig. 1 and 2) and tibial (Fig. 3 and 4) were the most frequently affected nerves by US assessment, followed by the median (Fig. 5) and common fibular (Fig. 6), as described in Table 2.

Table 2. Distribution of peripheral nerves most involved in multisegmental US evaluation of leprosy patients.

Enlarged nerves	N	%
Ulnar	54	39.1
Tibial	35	25.4
Median	25	18.1
Common fibular	24	17.4
Total of affected nerves	138	100%

n = number of nerves.

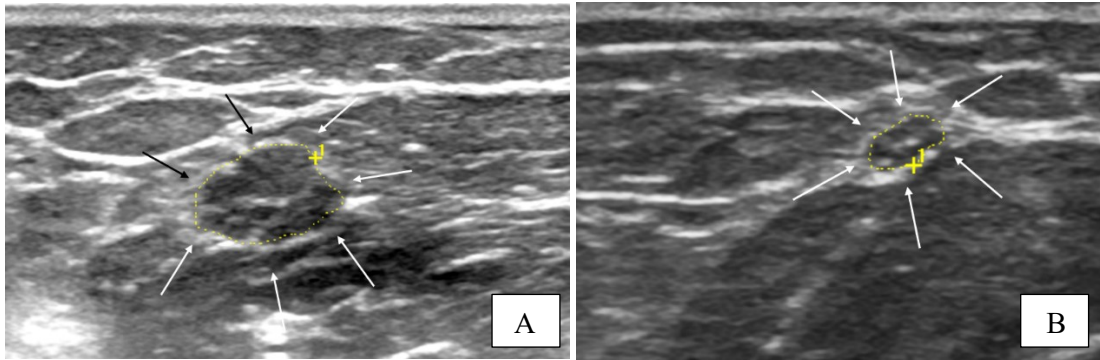


Fig 1 – High resolution ultrasonography of ulnar nerves proximal to the cubital tunnel (transverse view) in a leprosy patient (A), showing neural thickening and enlarged fascicles, compared to normal nerve in a healthy volunteer (B).

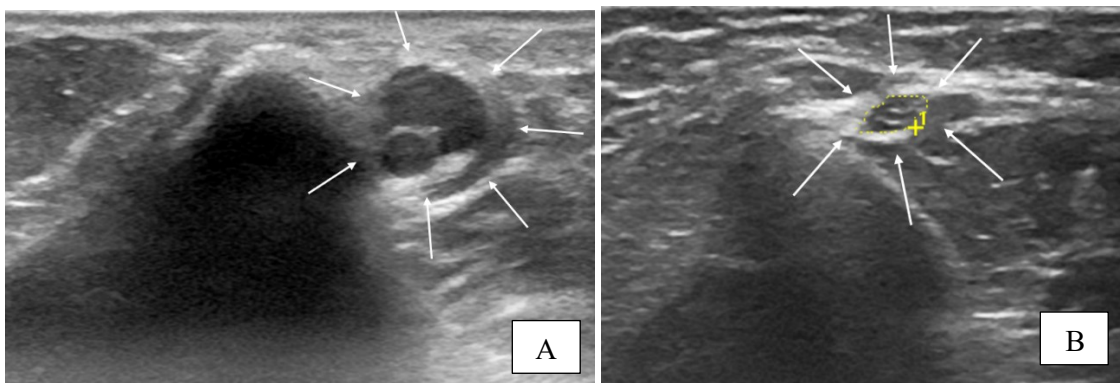


Fig 2 – High resolution ultrasonography of ulnar nerves at the cubital tunnel (transverse view) in a leprosy patient (A), showing neural thickening and hypoechogenicity, compared to normal nerve in a healthy volunteer (B).

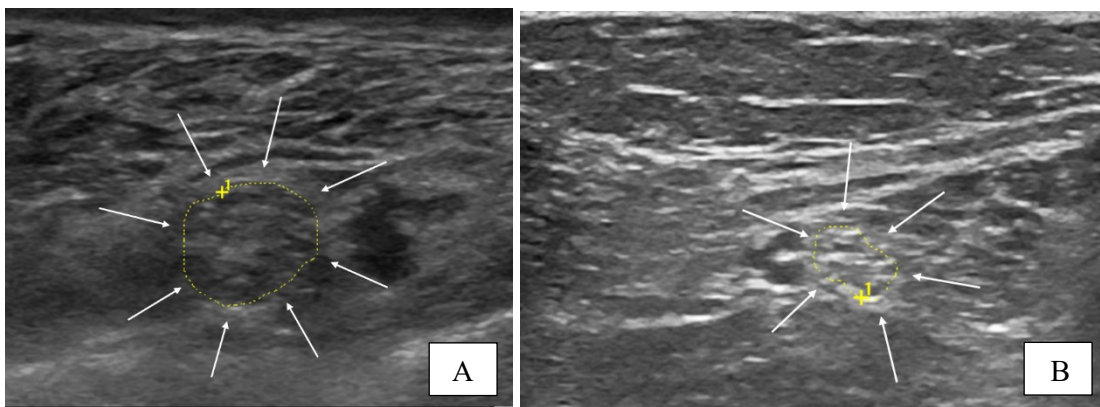


Fig 3 – High resolution ultrasonography of tibial nerves proximal to the tarsal tunnel (transverse view) in a leprosy patient (A), showing neural thickening, compared to normal nerve in a healthy volunteer (B).

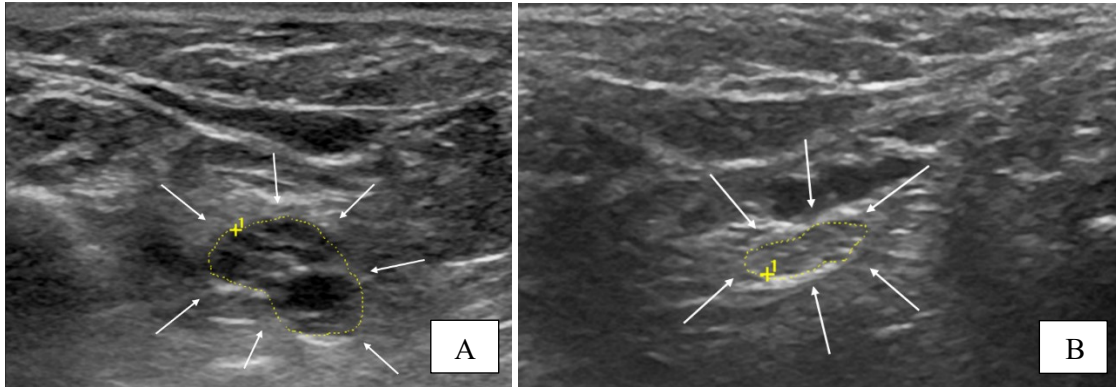


Fig 4 – High resolution ultrasonography of tibial nerves at the tarsal tunnel (transverse view) in a leprosy patient (A), showing neural thickening and fascicular pattern change, compared to normal nerve in a healthy volunteer (B).

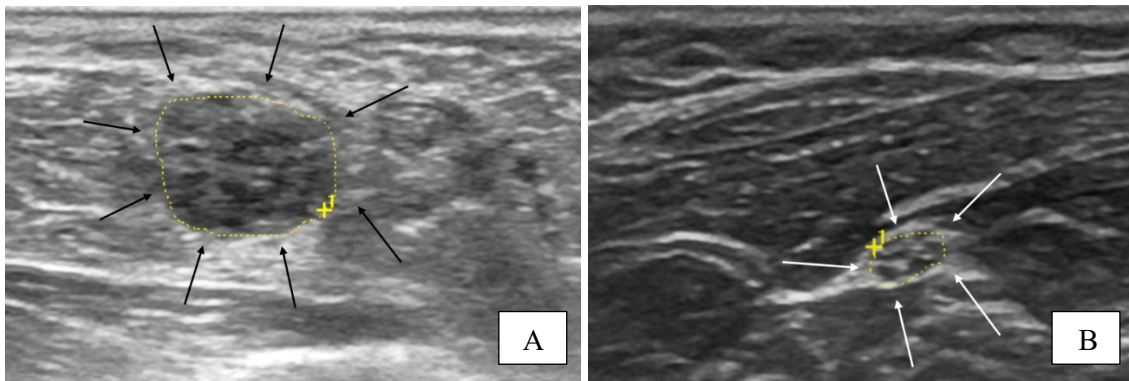


Fig 5 – High resolution ultrasonography of median nerves proximal to the carpal tunnel (transverse view) in a leprosy patient (A), showing neural thickening and hypoechoogenicity, compared to normal nerve in a healthy volunteer (B).

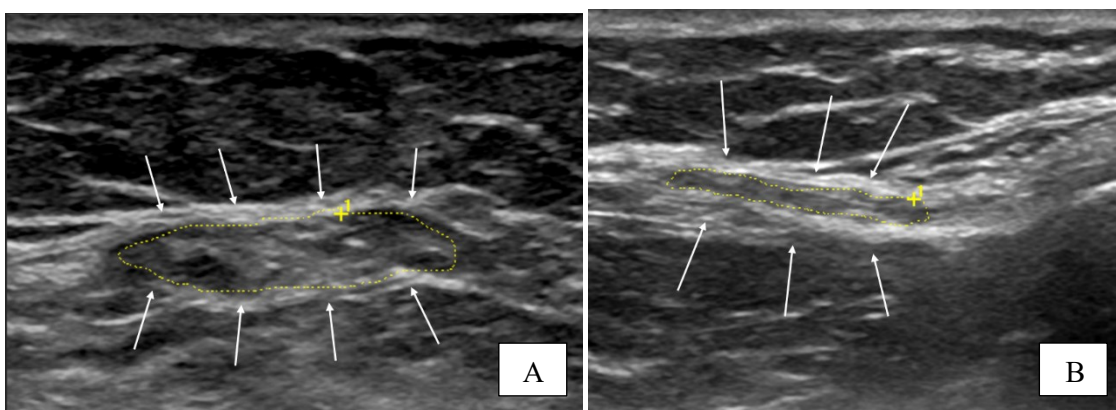


Fig 6 – High resolution ultrasonography of common fibular nerves at the level of the fibular head (transverse view) in a leprosy patient (A), showing neural thickening and heterogeneity, compared to normal nerve in a healthy volunteer (B).

The laboratory characteristics of LPs with neural enlargement in multisegmental US evaluation according to the number of affected nerves (mononeuropathy and multiple mononeuropathy) are described in Table 3. It is important to highlight that both groups showed positivity on the laboratory

analyzes, without statistically significant difference between them.

Table 3. Laboratory characteristics of leprosy patients with neural enlargement in multisegmental US evaluation according to the number of affected nerves.

Parameters	Mononeuropathy	Multiple Mononeuropathy	p value
Positivity ELISA anti-PGL-I IgM	55.5% (5/9)	75.8 % (22/29)	0.2406
Positivity skin biopsy (Fite-Faraco)	44.4 % (4/9)	62.0 % (18/29)	0.3495
Positivity skin biopsy qPCR	66.6% (6/9)	75.8% (22/29)	0.5842
Positivity slit skin smear	44.4 % (4/9)	55,2 % (16/29)	0.5734
Positivity slit skin smear qPCR	66.6% (6/9)	62.0 % (18/29)	0.8027

US = Ultrasonography. ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay. qPCR = Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction.

The following tables show the mean \pm standard deviation for CSA, Δ CSA, and Δ Mtpt, Δ Utpt and Δ Ttpt values of the nerves studied in LPs and HVs.

The mean values of CSA of all nerves evaluated were significantly higher in LPs, as described in Table 4. The percentage of enlarged Upt nerves was significantly greater in the group of LPs ($p = 0.0024$).

Table 4 – Cross-sectional area (CSA) measurements (mm²) by multisegmental ultrasonography evaluation in healthy volunteers and leprosy patients.

Peripheral nerves		Healthy volunteers	Leprosy patients	p value
Ulnar (Upt)	n	106	106	
	Mean \pm SD	4.81 \pm 1.09	11.3 \pm 10.62	0.0000*
	95% CI	[4.6 – 5.02]	[9.24 – 13.31]	
	Abnormal (>8.08)	0	47.2% (50/106)	0.0000*
Ulnar (Ut)	N	106	106	
	Mean \pm SD	5.81 \pm 1.24	9.68 \pm 5.7	0.0000*
	95% CI	[5.57 – 6.05]	[8.58 – 10.78]	
	Abnormal (>9.53)	0	33.0% (35/106)	0.0646
Median (Mpt)	N	106	106	
	Mean \pm SD	5.97 \pm 1.12	9.18 \pm 5.78	0.0000*
	95% CI	[5.76 – 6.19]	[8.08 – 10.32]	
	Abnormal (>9.33)	0	23.6% (25/106)	0.2169
Median (Mt)	n	106	104	

	Mean ± SD	7.62 ± 1.35	9.53 ± 3.48	0.0000*
	95% CI	[7.36 – 7.88]	[8.74 – 10.14]	
	Abnormal (>11.67)	0	12.5% (13/104)	0.5667
Common Fibular	n	106	106	
	Mean ± SD	12.08 ± 2.15	16.68 ± 8.55	0.0000*
	95% CI	[11.66 – 12.49]	[15.07 – 18.35]	
	Abnormal (>18.53)	0	22.6% (24/106)	0.2395
Tibial (Tpt)	n	106	106	
	Mean ± SD	8.47 ± 1.19	14.66 ± 9.17	0.0000*
	95% CI	[8.24 – 8.7]	[12.89 – 16.45]	
	Abnormal (>12.04)	0	32.1% (34/106)	0.0744
Tibial (Tt)	n	106	106	
	Mean ± SD	8.47 ± 1.26	13.72 ± 7.63	0.0000*
	95% CI	[8.23 – 8.71]	[12.24 – 15.18]	
	Abnormal (>12.25)	0	29.2% (31/106)	0.1105

n = number of nerves. SD = standard deviation. 95% CI – 95% confidence interval. Abnormal = number of nerves with abnormal measurements and percentages in parentheses.

*Statistically significant.

We also observed higher Δ CSA measurements for all studied nerves in LPs (Table 5), with significantly higher values for the ulnar and tibial nerves compared to HVs, both in the tunnel and proximal to the tunnel points.

Table 5. Absolute difference in CSA (Δ CSA) measurements (mm²) between right and left sides by multisegmental US evaluation in study participants.

Peripheral nerves		Healthy volunteers	Leprosy patients	p value
Ulnar (Upt)	n	53	53	
	Mean ± SD	0.49 ± 0.58	3.63 ± 4.88	0.0000*
	95% CI	[0.33 – 0.65]	[2.2 – 4.94]	
	Abnormal (>2.23)	0	37.7% (20/53)	0.1602
Ulnar (Ut)	N	53	53	
	Mean ± SD	0.72 ± 0.69	3.24 ± 4.77	0.0033*
	95% CI	[0.53 – 0.91]	[1.87 – 4.51]	
	Abnormal	0	35.8% (19/53)	0.1702

	(>2.79)			
Median (Mpt)	n	53	52	
	Mean ± SD	0.66 ± 0.71	1.9 ± 5.16	0.0571
	95% CI	[0.47 – 0.85]	[0.49 – 3.32]	
	Abnormal	0	9.4% (5/53)	0.8282
	(>2.79)			
Median (Mt)	n	53	53	
	Mean ± SD	0.72 ± 0.79	1.36 ± 1.53	0.0743
	95% CI	[0.5 – 0.94]	[0.89 – 1.8]	
	Abnormal	0	5.8 % (3/52)	0.9425
	(>3.09)			
Common Fibular (CF)	n	53	53	
	Mean ± SD	0.87 ± 0.68	3.12 ± 5.48	0.3242
	95% CI	[0.68 – 1.06]	[1.55 – 4.63]	
	Abnormal	0	26.41% (14/53)	0.3535
	(>2.91)			
Tibial (Tpt)	n	53	53	
	Mean ± SD	0.83 ± 0.64	3.08 ± 5.19	0.0023*
	95% CI	[0.65 – 1.01]	[1.59 – 4.49]	
	Abnormal	0	28.3% (15/53)	0.3108
	(>2.75)			
Tibial (Tt)	n	53	106	
	Mean ± SD	0.94 ± 0.79	2.77 ± 4.17	0.0133*
	95% CI	[0.72 – 1.16]	[1.58 – 3.89]	
	Abnormal	0	17.0% (9/53)	0.6028
	(>3.31)			

n = number of nerves. SD = standard deviation. 95% CI – 95% confidence interval. Abnormal = number of nerves with abnormal measurements and percentages in parentheses.

*Statistically significant.

Moreover, LPs showed greater differences of CSA measurements of ulnar, median and tibial nerves between tunnel and proximal to the tunnel points (Table 6), and statistically significant differences of ΔU_{tpt} and ΔT_{tpt} values compared to HVs.

Table 6. Absolute difference in CSA measurements (mm²) between tunnel and proximal to the tunnel points on the same side by multisegmental US evaluation in study participants.

Peripheral nerves		Healthy volunteers	Leprosy patients	p value
Ulnar (ΔU_{tpt})	n	106	106	
	Mean ± SD	1.09 ± 0.88	3.67 ± 8.45	0.0001*

	95% CI	[0.93 – 1.26]	[2.05 – 5.33]	
	Abnormal (>3.73)	0	21.7 % (23/106)	0.2635
Median (ΔMtpt)	n	106	104	
	Mean \pm SD	1.71 \pm 1.25	2.39 \pm 3.45	0.0649
	95% CI	[1.47 – 1.95]	[1.77 – 3.11]	
	Abnormal (>5.46)	0	2.9 % (3/104)	0.9590
Tibial (ΔTtpt)	n	106	106	
	Mean \pm SD	0.58 \pm 0.60	1.74 \pm 3.30	0.0001*
	95% CI	[0.47 – 0.7]	[1.1 – 2.38]	
	Abnormal (>2.38)	0	13.21 % (14/106)	0.5373

n = number of nerves. SD = standard deviation. 95% CI – 95% confidence interval. Abnormal = number of nerves with a abnormal measurements and percentages in parentheses.

*Statistically significant.

Although the mean values of CSAs presented variable results between different clinical forms of leprosy according to Ridley-Jopling classification (Table 7), a statistically significant difference was observed in relation to the CSAs measurements of the Upt, Ut and Tpt nerves. The LL patients showed higher mean values of CSAs of Upt and Ut and the highest percentages of altered ulnar nerves, reaching 61.9% of incidence of enlarged Upt and 42.9% incidence of Ut nerves. We also observed greater values of Tpt in BL group, as well as a higher percentage of abnormal nerves. Furthermore, the percentages of affected Tt nerves were significantly higher between the BL and BB. Regarding the CF nerve, the highest percentages of affected nerves were observed among the LL and BB groups. The median nerve did not show significant differences between the groups.

Table 7. CSA measurements by multisegmental US evaluation in leprosy patients according to the Ridley-Jopling classification.

Nerve		LL 21 patients	BL 7 patients	BB 9 patients	BT 16 patients	p value
Ulnar (Upt)	n	42	14	18	32	
	Mean \pm SD	14.14 \pm 14.19	10.24 \pm 5.19	10.22 \pm 9.41	8.56 \pm 5.84	0.0198*
	95% CI	[9.68 – 18.57]	[7.27 – 13.21]	[5.56 – 14.97]	[6.50 – 10.65]	
	Abnormal	61.9 % (26/42)	57.14 % (8/14)	38.88 % (7/18)	34.37 % (11/32)	0.0841
Ulnar (Ut)	n	42	14	18	32	
	Mean \pm SD	11.03 \pm 6.56	9.31 \pm 3.02	9.45 \pm 6.38	8.21 \pm 4.72	0.0397*
	95% CI	[8.99 – 13.07]	[7.61 – 11.04]	[6.3 – 12.65]	[6.47 – 9.88]	

	Abnormal	42.9 % (18/42)	28.57 % (4/14)	33.33 % (6/18)	21.87 % (7/32)	0.2885
Median	n	42	14	18	32	
(Mpt)						
	Mean ±SD	9.26 ±4.76	10.28 ±9.92	8.37 ±4.18	9.07 ±5.59	0.4480
	95% CI	[7.79 – 10.77]	[4.51 – 15.98]	[6.27 – 10.55]	[7.05 – 11.11]	
	Abnormal	21.43 % (9/42)	28.57 % (4/14)	33.33 % (6/18)	18.75 % (6/32)	0.6446
Median	n	40	14	18	32	
(Mt)						
	Mean ±SD	9.58 ±3.63	8.61 ±1.85	9.64 ±3.05	9.81 ±4.08	0.9220
	95% CI	[8.09 – 10.55]	[7.58 – 9.65]	[8.12 – 11.12]	[8.37 – 11.33]	
	Abnormal	15.0 % (6/40)	7.14 % (1/14)	11.11 % (2/18)	12.5 % (4/32)	0.8901
CF	n	42	14	18	32	
	Mean ±SD	17.65 ±10.76	15.33 ±3.26	17.94 ±8.45	15.29 ±6.77	0.4801
	95% CI	[14.33 – 21.01]	[13.47 – 17.2]	[13.72 – 22.14]	[12.92 – 17.8]	
	Abnormal	28.57 % (12/42)	7.14 % (1/14)	33.33 % (6/18)	15.62 % (5/32)	0.0585
Tibial	n	42	14	18	32	
(Tpt)						
	Mean ±SD	14.44 ±7.1	18.3 ±11.74	12.89 ±5.39	14.36 ±11.69	0.0352*
	95% CI	[12.21 – 16.68]	[11.6 – 25.21]	[10.14 – 15.56]	[10.12 – 18.58]	
	Abnormal	25.57 % (12/42)	57.14 % (8/14)	38.88 % (7/18)	21.87 % (7/32)	0.1029
Tibial	n	42	14	18	32	
(Tt)						
	Mean ±SD	13.02 ±4.82	16.91 ±9.73	13.19 ±4.97	13.53 ±10.37	0.0861
	95% CI	[11.52 – 14.52]	[11.34 – 22.52]	[10.73 – 15.70]	[9.76 – 17.24]	
	Abnormal	21.43 % (9/42)	57.14 % (8/14)	50 % (9/18)	18.75 % (6/32)	0.0365*

LL: Lepromatous. BL: Borderline-Lepromatous. BB: Borderline-Borderline. BT: Borderline-Tuberculoid. n = number of nerves. SD = standard deviation. 95% CI – 95% confidence interval. Abnormal = number of nerves with abnormal measurements and percentages in parentheses. CF: common fibular nerve.

*Statistically significant.

In our study, we investigated all patients for the presence of Doppler signal; however, Doppler signals were detected only in a small number of them, probably because most of the patients with clinical signs of reactions were already receiving anti-reaction treatment at the time of the US exam.

Agreement between nerve thickening detected clinically and through US assessment in LPs varied from 0.07 for the common fibular nerve to 0.46 for ulnar nerve (Table 8), inferring the lack of

strong agreement on kappa statistics between the methods.

Table 8. Agreement between clinical thickening and thickening by high-resolution ultrasonography in peripheral nerves of leprosy patients.

Peripheral nerve	Absence of neural thickening on ultrasound		Presence of neural thickening on ultrasound		Agreement between thickening detected by clinical examination and high-resolution ultrasonography study (Kappa statistics)
	Not enlarged clinically	Enlarged clinically	Not enlarged clinically	Enlarged clinically	
Common fibular	30	52	6	18	K = 0.07 (p = 0.2918)
Tibial	30	40	5	31	K = 0.23 (p = 0.0027)
Ulnar	31	19	9	47	K = 0.46 (p < 0.0001)

Discussion

The present study systematically evaluated the measurements of the peripheral nerves of upper and lower limbs in LPs assisted in a leprosy national reference center in Brazil, using a multisegmental US method, and also investigated differences among their clinical forms according to the Ridley-Jopling classification. Several previous studies had already investigated the measurements of the nerves in leprosy neuropathy [15,17-20, 26-27, 29-30], but this was the first study that simultaneously evaluated the median, ulnar and tibial nerves in a multisegmental technique. Finally, for the first time, neural impairment detected by US evaluation was compared with serological and molecular aspects in LPs.

Recently, US has been described as a diagnostic tool for diseases of the peripheral nervous system [16]. US is non-invasive, usually painless and more cost-effective than other imaging methods, such as magnetic resonance imaging (MRI). Moreover, US is able to study the nerve for a longer length than MRI and detect structural changes in nerve sites that cannot be biopsied for histopathology [15,18-19,31]. Additionally, LPs can have nerve enlargement detected with US without functional abnormality identified in electroneuromyographic studies, corroborating the importance of performing US as a complementary exam to neurophysiological studies during the investigation of all patients [10,20,31]. The improvement in image quality and the reduction in the size and value of the devices will make US an accessible diagnostic tool in leprosy-endemic countries [18].

In our study, the prevalence of leprosy neuropathy was 71.7%, considering the 53 assessed cases during this period, and all the nerves studied showed significantly higher measurements in LP compared with HVs, in the tunnel and proximal to the tunnel, inferring the importance of US in detecting neural enlargement in leprosy. In a study by Elias Jr et al. [20], the US evaluation of three patients showed ulnar nerve thickening without electrophysiological nerve abnormalities, indicating that an enlarged peripheral nerve may present normal function. These results corroborate the idea that leprosy is primarily a neurological condition rather than a skin disease [2,5,10] and reinforce the usefulness of a multisegmentar US assessment of peripheral nerves for all patients.

Multisegmental US evaluation detected multiple mononeuropathy in the majority of the cases, corroborating previous studies that showed that multibacillary patients have a greater number of altered nerves [5,14,32]. Interestingly, a majority of LPs with mononeuropathy had positivity on anti-PGL-1 serology, slit skin smear qPCR and skin biopsy qPCR analyses, parameters of high bacillary load, which define them as multibacillary cases with a predominance of humoral immune response. The positivity of ELISA anti-PGL-I is considered an important screening and a risk indicator, representing an almost six times greater relative risk for the occurrence of the disease [33-36]. The use of polymerase chain reaction (PCR) to detect *M. leprae* DNA has been reported as a useful diagnostic tool for all clinical forms of leprosy and also for early diagnosis [37-40]. Taken together with a recent study of Santos et al. [10], patients with mononeuropathy at diagnosis should be treated as multibacillary. The chronic *M. leprae* nerve infection and its ability to cause inflammation and fibrosis can lead to thickening of several nerves in the long term. Lugão et al [14] showed that thickening of peripheral nerves was also frequent between PB patients and nerve asymmetry detected on US did not significantly differ between PB and MB, demonstrating that enlargement and asymmetry are a characteristic of leprosy neuropathy, regardless of its classification.

Ulnar nerve was the most commonly involved nerve, consistent with the results of previous analyses, including clinical studies [10,14,18,41]. The tibial nerve was the second most affected, a less common evaluated nerve in prior studies [14,27], followed by the median and the common fibular nerves. Lugão et al. [14] found that up to 81.3% of lepromatous patients showed abnormal CSA values of ulnar nerve in the cubital tunnel area. Previous studies have shown that peripheral nerve thickening is a highly characteristic finding in LPs, which can be objectively measured by the corresponding CSA in the US assessment [14,15,18,20].

We also found that the Δ CSAs for all studied nerves were higher in LPs compared with HVs, with significantly higher values for the ulnar and tibial nerves. Frade et al. [27] had already observed that LPs had greater Δ CSAs than the HVs proximal and at the cubital tunnel of the ulnar nerves and for the common fibular nerve. Therefore, our findings corroborate with previous analyses, which indicate that nerve asymmetry detected at US is a characteristic of leprosy neuropathy [14,27].

Furthermore, we observed greater differences of CSA measurements between tunnel and proximal to the tunnel points of ulnar, median and tibial nerves in LPs compared to HVs, reflecting non-uniform neural thickening in leprosy neuropathy. There were statistically significant differences of Δ Utpt and Δ Ttpt values, with higher measurements observed a few centimeters above the tunnel level. Although the median nerve did not show a statistically significant difference between the tunnel and pre-tunnel points, there was a greater number of thickened nerves above the tunnel level. Previous studies have shown that Δ Utpt possess high specificity for diagnosis of leprosy [14,20,31], however this is the first time this finding is described for the tibial nerve. Although nerve enlargement can be found in other types of neuropathy, this irregular pattern of neural thickening in leprosy, with maximum CSA values proximal to the osteofibrous tunnel, is another feature of leprosy neuropathy [31]. Therefore, our results

showed the importance of using a multisegmental US technique for the proper diagnosis of this characteristic of peripheral nerve enlargement in LPs, helping to discriminate leprosy from other etiologies of neuropathy.

Regarding the variability of mean values of CSAs of the peripheral nerves between the different types of leprosy according to Ridley-Jopling classification, we observed peripheral nerve involvement in all clinical forms evaluated, supporting the idea that leprosy is primarily a neurological disease [2,5,10,14]. Our findings showed a statistically significant difference of mean values of CSAs of the ulnar nerve (proximal and at the cubital tunnel) and tibial proximal to the tarsal tunnel. The LL group showed the maximum mean values of CSAs and percentages of abnormal ulnar nerves, and the BL group showed the highest mean values of CSAs and percentages of abnormal tibial nerves, corroborating a previous analysis [14].

Our study shows lack of strong agreement between clinical palpation and US assessment on the diagnosis of neural thickening. Neural palpation is considered subjective and imprecise, while US can provide an objective measurement and identify anatomical abnormalities over a greater length of the nerve. Additionally, some nerves are impossible to be evaluated by clinical palpation due to their deep location, such as the median nerve. Even among trained professionals, there is considerable interobserver variability in the assessment of nerves by clinical palpation, as demonstrated in previous studies [18,26,42].

One limitation of our study is the lack of neurophysiological correlation, which could provide useful information about nerve function abnormalities. Another limitation is the fact that we did not assess nerve echotexture, but this criterion requires higher resolution transducers for reliable results. However, our main objective was the evaluation of nerve thickening and asymmetry. Therefore, although we did not perform electrophysiological studies and nerve echotexture assessment, we consider that our results can improve the understanding of morphological changes in leprosy neuropathy.

Although this is the first study to evaluate nerve thickening in leprosy patients using the multisegmental US technique, the number of subjects was small, and more studies need to be replicated to confirm our findings, aiming to improve the effectiveness of US in identifying leprosy neuropathy.

In conclusion, we propose the multisegmental US technique for evaluation of the peripheral nerves of the upper and lower limbs in the investigation of leprosy neuropathy. Multisegmental US can help to discriminate leprosy from other etiologies of neuropathy, revealing that asymmetry and irregular thickening, most evident above the osteofibrous tunnel of the nerves, are characteristic of this condition. The US results reported here also demonstrate that even patients with mononeuropathy can present high bacillary load and should be treated as multibacillary. We observed that neural involvement is common in different clinical forms of the disease, supporting the idea that leprosy is primarily a neurological condition and reinforces the importance of including US evaluation of peripheral nerves in the investigation of all leprosy patients.

Acknowledgments

The authors express sincere gratitude to the staff of the National Reference Center for Sanitary Dermatology and Leprosy (CREDESH) for contributing to this research, in addition to providing excellent care to the patients with leprosy.

Author Contributions

Conceptualization: Andrea De Martino Luppi, Diogo Fernandes dos Santos, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Data curation: Andrea De Martino Luppi, Guilherme Emilio Ferreira, Denis Luiz Prudêncio, Douglas Eulálio Antunes, Lúcio Araújo, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Formal analysis: Andrea De Martino Luppi, Guilherme Emilio Ferreira, Douglas Eulálio Antunes, Lúcio Araújo Isabela Maria Bernardes Goulart.

Funding acquisition: Isabela Maria Bernardes Goulart.

Investigation: Andrea De Martino Luppi, Diogo Fernandes dos Santos, Denis Luiz Prudêncio, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Methodology: Andrea De Martino Luppi, Douglas Eulálio Antunes, Denis Luiz Prudêncio, Lúcio Araújo, Diogo Fernandes dos Santos, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Project administration: Isabela Maria Bernardes Goulart.

Resources: Isabela Maria Bernardes Goulart.

Supervision: Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Validation: Andrea De Martino Luppi, Guilherme Emilio Ferreira, Denis Luiz Prudêncio, Douglas Eulálio Antunes, Lúcio Araújo, Diogo Fernandes dos Santos, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Visualization: Andrea De Martino Luppi, Guilherme Emilio Ferreira, Douglas Eulálio Antunes, Lúcio Araújo, Diogo Fernandes dos Santos, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

Writing - original draft: Andrea De Martino Luppi, Guilherme Emilio Ferreira. **Writing - review & editing:** Andrea De Martino Luppi, Guilherme Emilio Ferreira, Douglas Eulálio Antunes, Diogo Fernandes dos Santos, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, Isabela Maria Bernardes Goulart.

References

1. Bhat RM, Prakash C. Leprosy: An Overview of Pathophysiology. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2012; 2012:1–6.
2. The Lancet Neurology. Leprosy as a neurological disease. *The Lancet Neurology*. 2009; 8(3):217. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70026-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70026-2)

3. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. *Weekly epidemiological record* 2020; 95(36):417–440.
4. Rodrigues LC, Lockwood DN. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *The Lancet Infectious Diseases*. 2011; 11(6):464–70.
5. Lockwood DN, Saunderson PR. Nerve damage in leprosy: a continuing challenge to scientists, clinicians and service providers. *International Health*. 2012;4(2):77–85.
6. Rao Pn, Suneetha S. Pure neuritic leprosy: Current status and relevance. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016; 82(3):252.
7. Freitas MRG de, Nascimento OJM, Quagliano EAM, Oliveira A, Hahn MD. Small-fiber polyneuropathy in leprosy without skin changes: study of 17 cases. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2003; 61(3A):542–6.
8. Jaiswal N, Chakraborti S, Nayak K, Pai S, Shelley BP, Sreeram SP, et al. Hansen's Neuritis Revisited – A Clinicopathological Study. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2018; 09(01):042–55.
9. Nascimento OJM. Leprosy neuropathy: clinical presentations. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2013; 71(9B):661–6.
10. Santos DF dos, Mendonça MR, Antunes DE, Sabino EFP, Pereira RC, Goulart LR, et al. Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. *Small PLC, organizador. PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(11):e0006086.
11. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. *Int. J. Lepr*. 1966; 34 (3):255–273.
12. World Health Organization. WHO Expert Committee on Leprosy: eighth report. 2012.
13. Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 35(4):363–75.
14. Lugão HB, Nogueira-Barbosa MH, Marques Jr. W, Foss NT, Frade MAC. Asymmetric Nerve Enlargement: A Characteristic of Leprosy Neuropathy Demonstrated by Ultrasonography. Franco-Paredes C, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(12):e0004276.
15. Martinoli C, Derchi LE, Bertolotto M, Gandolfo N, Bianchi S, Fiallo P, et al. US and MR imaging of peripheral nerves in leprosy. *Skeletal Radiology*. 2000; 29(3):142–50.
16. Goedee HS, Brekelmans GJF, van Asseldonk JTH, Beekman R, Mess WH, Visser LH. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy - a review of the literature. *Eur J Neurol*. 2013; 20(10):1342–51.
17. Bathala L, Kumar K, Pathapati R, Jain S, Visser LH. Ulnar Neuropathy in Hansen Disease: Clinical, High-Resolution Ultrasound and Electrophysiologic Correlations. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2012; 29(2):4.
18. Jain S, Visser LH, Praveen TLN, Rao PN, Surekha T, Ellanti R, et al. High-Resolution Sonography: A New Technique to Detect Nerve Damage in Leprosy. Phillips R, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3(8):e498.
19. Lugão HB, Frade MAC, Marques-Jr W, Foss NT, Nogueira-Barbosa MH. Ultrasonography of

- Leprosy Neuropathy: A Longitudinal Prospective Study. Small PLC, organizador. PLoS Negl Trop Dis. 2016; 10(11):e0005111.
20. Elias J, Nogueira-Barbosa MH, Feltrin LT, Furini RB, Foss NT, Marques W, et al. Role of Ulnar Nerve Sonography in Leprosy Neuropathy With Electrophysiologic Correlation. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2009; 28(9):1201–9.
21. Lobato J, Costa MP, Reis É de M, Gonçalves MA, Spencer JS, Brennan PJ, et al. Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. *Leprosy Review*. 2011; 82(4):389–401.
22. Truman RW, Andrews PK, Robbins NY, Adams LB, Krahenbuhl JL, Gillis TP. Enumeration of *Mycobacterium leprae* using real-time PCR. Small PLC, organizador. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2008; 2(11):e328.
23. Goulart IMB, Araujo S, Filho AB, de Paiva PHR, Goulart LR. Asymptomatic Leprosy Infection among Blood Donors May Predict Disease Development and Suggests a Potential Mode of Transmission. Carroll KC, organizador. *J Clin Microbiol*. 2015; 53(10):3345–8.
24. Araújo S, Freitas LO, Goulart LR, Goulart IMB. Molecular Evidence for the Aerial Route of Infection of *Mycobacterium leprae* and the Role of Asymptomatic Carriers in the Persistence of Leprosy. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(11):1412–20.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção em Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional. Brasília: Ministério da Saúde. 2016;58 p.
26. Sreejith K, Sasidharanpillai S, Ajithkumar K, Mani RM, Chathoth AT, Menon PS, et al. High-resolution ultrasound in the assessment of peripheral nerves in leprosy: A comparative cross-sectional study. *IJDVL*. 2021; 87:199–206.
27. Frade MAC, Nogueira-Barbosa MH, Lugao HB, Furini RB, Marques Junior W, Foss NT. New sonographic measures of peripheral nerves: a tool for the diagnosis of peripheral nerve involvement in leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013; 108(3):257–62.
28. Billakota S, Hobson-Webb LD. Standard median nerve ultrasound in carpal tunnel syndrome: A retrospective review of 1,021 cases. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2017; 2:188–91.
29. Reddy YM, Murthy JMK, Pidaparathi L, Jaiswal SK, Kiran ESS, Penneru A, et al. Sonographic characteristics of median nerve neuropathy in Hansen’s disease: a case-control study. *Leprosy*. 2021; 92(3):207–17.
30. Chaduvula M, Visser L, Suneetha S, Suneetha L, Devaraju B, Ellanti R, et al. High-Resolution Sonography as an Additional Diagnostic and Prognostic Tool to Monitor Disease Activity in Leprosy: A Two-Year Prospective Study. *Ultraschall in Med*. 2018; 39(01):80–9.
31. Bathala L, N. Krishnam V, Kumar HK, Neladimmanahally V, Nagaraju U, Kumar HM, et al. Extensive sonographic ulnar nerve enlargement above the medial epicondyle is a characteristic sign in Hansen’s neuropathy. Small PLC, organizador. PLoS Negl Trop Dis. 2017; 11(7):e0005766.
32. Wilder-Smith EP, Van Brakel WH. Nerve damage in leprosy and its management. *Nat Rev Neurol*. 2008; 4(12):656–63.
33. Araújo S, Rezende MMF, Sousa DCR de, Rosa MR, Santos DC dos, Goulart LR, 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. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48(6):739–45.

34. Goulart IMB, Bernardes Souza DO, Marques CR, Pimenta VL, Goncalves MA, Goulart LR. Risk and Protective Factors for Leprosy Development Determined by Epidemiological Surveillance of Household Contacts. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2008; 15(1):101–5.

35. Douglas JT, Cellona RV, Fajardo TT, Abalos RM, Balagon MVF, Klatser PR. Prospective Study of Serological Conversion as a Risk Factor for Development of Leprosy among Household Contacts. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2004; 11(5):897–900.

36. Santos DF dos, Mendonça MR, Antunes DE, Sabino EFP, Pereira RC, Goulart LR, et al. Molecular, immunological and neurophysiological evaluations for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts. Phillips RO, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(5):e0006494.

37. Goulart IMB, Cardoso AM, Santos MS, Gonçalves MA, Pereira JE, Goulart LR. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA in skin lesions of leprosy patients by PCR may be affected by amplicon size. *Arch Dermatol Res*. 2007; 299(5–6):267–71.

38. Bezerra Da Cunha FM, Werneck MCM, Scola RH, Werneck LC. Pure neural leprosy: Diagnostic value of the polymerase chain reaction. *Muscle Nerve*. 2006; 33(3):409–14.

39. Patrocínio LG, Goulart IMB, Goulart LR, Patrocínio JA, Ferreira FR, Fleury RN. Detection of *Mycobacterium leprae* in nasal mucosa biopsies by the polymerase chain reaction. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2005; 44(3):311–6.

40. Reis EM, Araujo S, Lobato J, Neves AF, Costa AV, Gonçalves MA, et al. *Mycobacterium leprae* DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(5):447–52.

41. Tomaselli PJ, dos Santos DF, dos Santos ACJ, Antunes DE, Marques VD, Foss NT, et al. Primary neural leprosy: clinical, neurophysiological and pathological presentation and progression. *Brain*. 2022; 145(4):1499–506.

42. Chen S, Wang Q, Chu T, Zheng M. Inter-observer reliability in assessment of sensation of skin lesion and enlargement of peripheral nerves in leprosy patients. *Leprosy*. 2006; 77(4):371–6.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A avaliação ultrassonográfica multissegmentar dos nervos periféricos consiste numa ferramenta útil no diagnóstico precoce da neuropatia da hanseníase;
- A avaliação por US dos nervos periféricos detectou uma proporção mais de 10 vezes maior de espessamento neural em contatos domiciliares com sorologia positiva do que a palpação clínica;
- Dentre os contatos domiciliares, os nervos fibular comum seguido pelo nervo tibial foram os mais afetados pela US;
- Foi observada maior positividade na pesquisa de qPCR de biópsia de pele e de esfregaço dérmico entre os contatos soropositivos, apesar de não estatisticamente significativa;
- O teste ELISA anti-PGL-I é um importante método diagnóstico complementar e confere uma maior chance de dano neural em contatos domiciliares soropositivos;
- A presença de pelo menos uma cicatriz vacinal de BCG confere um efeito protetor contra o comprometimento neural em contatos domiciliares;
- A neuropatia periférica é comum em diferentes formas clínicas da Hanseníase, reforçando a ideia de uma doença primariamente neurológica;
- Os nervos mais afetados à US nos pacientes com hanseníase foram os nervos ulnar e tibial;
- O padrão de acometimento assimétrico e não uniforme ao longo do trajeto do nervo são características da neuropatia da hanseníase;
- O espessamento dos nervos periféricos detectado pela US foi mais pronunciado em pacientes com as formas V, DV e DD, assim como a proporção de nervos afetados, inferindo que a avaliação por US é compatível com a classificação de Ridley-Jopling ou seja, quando maior a carga bacilar maior o acometimento neural;
- Cerca de metade dos pacientes com diagnóstico de hanseníase que mostraram padrão de mononeuropatia à US apresentaram alta carga bacilar nos testes sorológico e molecular, sugerindo que a quantidade de nervos comprometidos não define o perfil imune dos pacientes com hanseníase e, portanto, o tratamento não pode ser fundamentado apenas na quantidade de nervos alterados;
- A combinação de métodos complementares sorológicos, moleculares e de imagem por US é essencial para o diagnóstico precoce da neuropatia hanseníase, visando minimizar as incapacidades e deformidades relacionadas à doença.

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, Oct. 2005. DOI <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.03.007>
- ANDRADE, G. B. **Aspectos neurofisiológicos da hanseníase**. 2010. 85 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.
- ANTUNES, S. L. *et al.* Histopathological examination of nerve samples from pure neural leprosy patients: obtaining maximum information to improve diagnostic efficiency. . **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 2, p. 246-253, 2012. DOI <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000200015>
- ANTUNES, D. E. *et al.* Identification of clinical, epidemiological and laboratory risk factors for leprosy reactions during and after multidrug therapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 108, n. 7, p. 901-908, Nov. 2013. DOI <https://doi.org/10.1590/0074-0276130222>
- ANTUNES, D. E. *et al.* Number of leprosy reactions during treatment: clinical correlations and laboratory diagnosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 49, n. 6, p. 741-745, Nov./Dec. 2016. DOI <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0440-2015>
- ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 36, n. 3, p. 373-382, 2003. DOI <https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000300010>
- ARAÚJO, S. *et al.* Unveiling healthy carriers and subclinical infections among household contacts of leprosy patients who play potential roles in the disease chain of transmission. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, p. 55-59, Dec. 2012. Suplemento 1. DOI <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000900010>
- ARAÚJO, 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, 2015. DOI <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0245-2015>
- ARAÚJO, 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**, Chicago, v. 63, n. 11, p. 1412-1420, Dec. 2016. DOI <https://doi.org/10.1093/cid/ciw570>
- BATHALA, L. *et al.* Ulnar neuropathy in Hansen disease: clinical, high- resolution ultrasound and electrophysiologic correlations. **Journal of Clinical Neurophysiology**, Philadelphia, v. 2, p. 190-193, 2012.
- BATHALA, L. *et al.* Extensive sonographic ulnar nerve enlargement above the medial epicondyle is a characteristic sign in Hansen's neuropathy. **PLoS Neglected Tropical**

Diseases, San Francisco, v. 11, n. 7, p. e0005766, 28 July 2017. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005766>

BAZAN-FURINI, R. **Detecção precoce do comprometimento de nervo periférico em comunicantes intradomiciliares de pacientes com hanseníase**. 2008. 73 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

BAZAN-FURINI, R. *et al.* Early detection of leprosy by examination of household contacts, determination of serum anti-PGL-I antibodies and consanguinity. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 106, n. 5, p. 536-540, 2011. DOI <https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000500003>

BECHELLI, L. M.; ROTBERG, A. **Compêndio de leprologia**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Educação e Saúde; Departamento Nacional de Saúde; Serviço Nacional de Leprosia, 1956.

BHAT, R. M. *et al.* Leprosy: An Overview of Pathophysiology. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, [s. l.], v. 2012, p. 1-6, 2012. DOI <https://doi.org/10.1155/2012/181089>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Guia para controle da hanseníase**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção em Saúde. **para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Volume único. 4. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hanseníase**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRITTON, W. J.; LOCKWOOD, D. N. 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)

BROWN, J. M. *et al.* US of the Peripheral Nerves of the Upper Extremity: A Landmark Approach. **RadioGraphics**, Easton, v. 36, n. 2, p. 452-463, Mar. 2016. DOI <https://doi.org/10.1148/rg.2016150088>

CARNEIRO, M.; POSSUELO, L. G.; VALIM, A. R. M. Neuropatia por hanseníase: atraso no diagnóstico ou um diagnóstico difícil? **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 10, p. 2069-2070, 2011. DOI <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011001000020>

CHADUVULA, M. *et al.* High-Resolution Sonography as an Additional Diagnostic and Prognostic Tool to Monitor Disease Activity in Leprosy: A Two-Year Prospective Study. **Ultrasound International Open**, Stuttgart, v. 39, n. 1, p. 80-89, Feb. 2018. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-108430>

CHAURASIA, R. N. *et al.* Nerve conduction studies in paucibacillary and multibacillary leprosy: a comparative evaluation. **Indian Journal of Leprosy**, New Delhi, v. 83, p. 15-22, 2011.

CHELH, S.; JOB, C. K.; HASTINGS, R. C. Transmission of leprosy in nude mice. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, v. 34, n. 6, p. 1161-1166, 1985. DOI <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1985.34.1161>

CHEN, S. *et al.* Inter-observer reliability in assessment of sensation of skin lesion and enlargement of peripheral nerves in leprosy patients. **Leprosy Review**, London, v. 77, p. 371-376, 2006. DOI <https://doi.org/10.47276/lr.77.4.371>

CHO, S. N. *et al.* Detection of Phenolic Glycolipid I of *Mycobacterium leprae* in Sera from Leprosy Patients before and after Start of Multidrug Therapy. **Clinical and Vaccine Immunology**, Washington, v. 8, n. 1, p.138-142, Jan. 2001. DOI <https://doi.org/10.1128/CDLI.8.1.138-142.2001>

CONVIT, J. *et al.* Immunoprophylactic trial with combined *Mycobacterium leprae*/BCG vaccine against leprosy: preliminary results. **The Lancet**, London, v. 339, p. 446-450, 1992. DOI [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91056-E](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91056-E)

CONVIT, J. *et al.* BCG vaccination protects against leprosy in Venezuela: a case-control study. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, Washington, v. 61, p. 185-191, 1993.

FREITAS, M. R. G.; NASCIMENTO, O. J. M.; QUAGLINO, E. A. M. Small-fiber polyneuropathy in leprosy without skin changes: study of 17 cases. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 61, p. 542-546, 2003. DOI <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000400003>

DE WIT, M. Y. L. *et al.* Polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium leprae* in nasal swab specimens. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 31, n. 3, p. 502-506, 1993. DOI <https://doi.org/10.1128/jcm.31.3.502-506.1993>

DHARMENDRA, L. J. The immunological skin tests in leprosy. Part II. The isolated protein antigen in relation to the classical Mitsuda reaction and the early reaction to lepromin. 1942. **The Indian Journal of Medical Research**, New Delhi, v. 136, n. 3, p. 502-511, 2012.

DONOGHUE, H. D.; SPIGELMAN, M.; HOLTON, J. PCR primers that can detect low levels of *Mycobacterium leprae* DNA. **Journal of Medical Microbiology**, London, v. 50, n. 2, p.177-182, fev. 2001. DOI <https://doi.org/10.1099/0022-1317-50-2-177>

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, p. 897-900, 2004. DOI

<https://doi.org/10.1128/CDLI.11.5.897-900.2004>

EIDT, L. M. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, 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, maio/ago. 2004. DOI <https://doi.org/10.1590/S0104-12902004000200008>

ELIAS, J. *et al.* Role of Ulnar Nerve Sonography in Leprosy Neuropathy with Electrophysiologic Correlation. **Journal of Ultrasound in Medicine**, Oxford, v. 28, n. 9, p. 1201-1209, 2009. DOI <https://doi.org/10.7863/jum.2009.28.9.1201>

FERNANDES, C. *et al.* Increased frequency of CD4 and CD8 regulatory T cells in individuals under 15 years with multibacillary leprosy. **PloS one**, San Francisco, v. 8, n. 11, 2013. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079072>

FLEURY, R. N. Patologia e manifestações viscerais. *In*: OPROMOLLA, D. V. A. (ed.). **Noções de hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000. p. 63-71.

FOSS, N. T. *et al.* Hanseníase: episódios reacionais. *In*: JATENE, F. B. **Projeto diretrizes**. Brasília, DF: Associação Médica Brasileira: Conselho Federal de Medicina, 2005. p. 161-179.

FRADE, M. A. C. *et al.* New sonographic measures of peripheral nerves: a tool for the diagnosis of peripheral nerve involvement in leprosy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 108, n. 3, p. 257-262, 2013. DOI <https://doi.org/10.1590/S0074-02762013000300001>

GARBINO, J. A. *et al.* Clinical and diagnostic aspects of the primarily neural leprosy. **Hansenologia Internationalis**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 130-136, 2004.

GARBINO, J. A. *et al.* (colab.). **Hanseníase neural primária**: revisão sistemática. Brasília, DF: AMB/CFM, 2011. p. 1-26. Projeto Diretrizes.

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>

GARBINO, J. A.; HEISE, C. O.; MARQUES, W. J. R. Assessing nerves in leprosy. **Clinics in Dermatology**, Philadelphia, v. 34, n. 1, p. 51-58, 2016. DOI [10.1016/j.clindermatol.2015.10.018](https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.10.018). DOI <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.10.018>

GODAL, T.; NEGASSI, K. Subclinical infection in leprosy. **BMJ: British Medical Journal**, London, v. 3, p. 557-559, 1973. DOI <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5880.557>

GOEDEE, H. S. *et al.* High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy - a review of the literature. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 20, n. 10, p. 1342-1351, 2013. DOI <https://doi.org/10.1111/ene.12182>

GOULART, I. M. B. *et al.* Detection of transforming growth Factor-1 in dermal lesions of different clinical forms of leprosy. **The American Journal of Pathology**, Philadelphia, v. 148, n. 3, p. 911-917, 1996.

GOULART, I. M. B.; MINEO, J. R.; FOSS, N. T. Production of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) by blood monocytes from patients with different clinical forms of leprosy. **Clinical and Experimental Immunology**, Oxford, v. 122, n. 3, p. 330-334, 2000. DOI <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01376.x>

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, maio 2007. DOI <https://doi.org/10.1007/s00403-007-0758-5>

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. *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, p. 123-137, 2009. DOI <https://doi.org/10.1007/s00403-008-0917-3>

GUNATILAKE, S. B.; SETTINAYAKE, S. Leprosy. **Practical Neurology**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 194-203, 2004. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1474-7766.2004.03-235.x>

HAN, X. Y. *et al.* A New Mycobacterium Species Causing Diffuse Lepromatous Leprosy. **American Journal of Clinical Pathology**, Oxford, v. 130, n. 6, p. 856-864, Dec. 2008. DOI <https://doi.org/10.1309/AJCPP72FJZZRRVMM>

HARTSKEERL, R. A.; DE WIT, M. Y. L.; KLATSER, P. R. Polymerase Chain Reaction for the Detection of *Mycobacterium leprae*. **Journal of General Microbiology**, London, v. 135, n. 9, p. 2357-2364, Sept. 1989. DOI <https://doi.org/10.1099/00221287-135-9-2357>

HASTINGS, R. C. **Medicine in the tropics, leprosy**. London: Churchill Livingstone, 1985.

HIRAHARA, K.; NAKAYAMA, T. CD4+ T cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. **International Immunology**, Oxford, v. 28, n. 4, p. 163-171, 2016. DOI [10.1093/intimm/dxw006](https://doi.org/10.1093/intimm/dxw006). DOI <https://doi.org/10.1093/intimm/dxw006>

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>

HUNTER, S.W.; FUJIWARA, T.; BRENNAN, P. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of *Mycobacterium leprae*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 257, n. 24, p. 15072-5078, 1982. DOI [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)33395-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)33395-7)

ILANGUMARAN, S. *et al.* Immunological profiles of leprosy patients and healthy family contacts toward *M. leprae* antigens. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Washington, v. 64, n. 1, p. 6-14, 1996.

JAIN, S. *et al.* High-Resolution Sonography: A New Technique to Detect Nerve Damage in Leprosy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 3, n. 8, p. e498, 2009. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000498>

JAIN, S. *et al.* Use of high-resolution ultrasonography as an additional tool in the diagnosis of primary neuritic leprosy: a case report. **Leprosy Review**, London, v. 84, p. 161-165, 2013. DOI <https://doi.org/10.47276/lr.84.2.161>

JARDIM, M. R. *et al.* Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 250, n. 7, p. 806-809, 2003. DOI <https://doi.org/10.1007/s00415-003-1081-5>

JARDIM, M. R. *et al.* Clinical, electroneuromyographic and morphological studies of pure neural leprosy in a Brazilian referral centre. **Leprosy Review**, London, v. 75, p. 242-253, 2004.

JARDIM, M. R.; ANTUNES, S. L.; SIMONS, B. Role of PGL-I antibody detection in the diagnosis of pure neural leprosy. **Leprosy Review**, London, n. 76, p. 232-240, 2005. DOI <https://doi.org/10.47276/lr.76.3.232>

JOB, C. K. *et al.* Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, v. 78, n. 3, p. 518-521, mar. 2008. DOI <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2008.78.518>

KHAMBATI, F. A. *et al.* Sensitivity and specificity of nerve palpation, monofilament testing and voluntary muscle testing in detecting peripheral nerve abnormality, using nerve conduction studies as gold standard, a study in 357 patients. **Leprosy Review**, London, v. 80, p. 34-50, 2009. DOI <https://doi.org/10.47276/lr.80.1.34>

KAUFMANN, S. H.; KABELITZ, D. **Immunology of infection**. 3rd ed. [S. l.]: Academic Press, 2010.

KERR-PONTES, L. R. *et al.* Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. **International Journal of Epidemiology**, [London], v. 33, p. 262-269, 2004. DOI <https://doi.org/10.1093/ije/dyh002>

KUMAR, N. *et al.* Comprehensive electrophysiology in leprosy neuropathy. Is there a clinico-electrophysiological dissociation? **Clinical Neurophysiology**, Amsterdam, v. 127, p. 2747-2755, 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.05.002>

LOBATO, M. P. *et al.* Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. **Leprosy Review**, London, v. 82, p. 389-401, 2011. DOI

<https://doi.org/10.47276/lr.82.4.389>

LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy. *In*: BURNS, T. *et al.* (ed.). **Rook's Textbook of Dermatology**. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2010. p. 32.1-32.9. DOI <https://doi.org/10.1002/9781444317633.ch32>

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, 2012. DOI <https://doi.org/10.1016/j.inhe.2011.09.006>

LUGÃO, H. B. *et al.* Asymmetric Nerve Enlargement: A Characteristic of Leprosy Neuropathy Demonstrated by Ultrasonography. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 9, n. 12, p. e0004276, 2015. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004276>

LUGÃO, H. B. *et al.* Ultrasonography of Leprosy Neuropathy: A Longitudinal Prospective Study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 10, n. 11, p. e0005111, 16 Nov. 2016. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005111>

MARQUES JR., W. *et al.* Near-nerve potential in lepromatous leprosy. **Muscle Nerve**, Hoboken, v. 28, n. 4, p. 460-463, 2003. DOI <https://doi.org/10.1002/mus.10464>

MARTINEZ, T. S. *et al.* Oral mucosa as a source of *Mycobacterium leprae* infection and transmission, and implications of bacterial DNA detection and the immunological status. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, v. 17, n. 11, p. 1653-1658, Nov. 2011. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03453.x>

MARTINEZ, A. N.; TALHARI, C.; MORAES, M. O. PCR-based techniques for leprosy diagnosis: from the laboratory to the clinic. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, p. 2655, 2014. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002655>

MARTINOLI, C. *et al.* US and MR imaging of peripheral nerves in leprosy. **Skeletal Radiology**, Berlin, v. 29, n. 3, p. 142-150, 2000. DOI <https://doi.org/10.1007/s002560050584>

MENZEL, S. *et al.* Antibodies to a synthetic analog of phenolic glycolipid-I of *Mycobacterium leprae* in healthy household contacts of patients with leprosy. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Washington, v. 55, n. 4, p. 617-625, 1987.

MODLIN, R. L.; REA, T. H. Immunopathology of leprosy granulomas. **Springer Seminars in Immunopathology**, Berlin, v. 10, n. 4, p. 359-374, 1988. DOI <https://doi.org/10.1007/BF02053846>

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

MOET, F. J. *et al.* Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. **Leprosy Review**, London, v. 75, p. 310-26, 2004. DOI <https://doi.org/10.47276/lr.75.4.310>

MONTOYA, D. *et al.* Divergence of macrophage phagocytic and antimicrobial programs in

leprosy. **Cell Host & Microbe**, Cambridge, v. 6, n. 4, p. 343-353, 2009. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chom.2009.09.002>

MOURA, R. S. *et al.* Leprosy serology using PGL-I: a systematic review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 2, p. 11-18, 2008. DOI <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000700004>

MULIYIL, J.; NELSON, K. E.; DIAMOND, E. L. Effect of BCG on the risk of leprosy in an endemic area: a case-control study. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, Washington, v. 59, p. 229-236, 1991.

NAAFS, B. Leprosy reactions: new knowledge. **Tropical and Geographical Medicine**, Amsterdam, v. 46, n. 2, p. 80-84, 1994.

NAGAPPA, M.; VISSER, L. H.; BATHALA, L. Peripheral nerve sonography, a novel technique for improving the diagnosis of Hansen's neuropathy. **Leprosy Review**, London, v. 92, n. 3, p. 202-206, 1 Sept. 2021. DOI <https://doi.org/10.47276/lr.92.3.202>

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

NG, V. *et al.* Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. **Cell**, Cambridge, 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)

NOORDEEN, S. K. The epidemiology of leprosy. *In*: HASTINGS, R. C. (ed.). **Medicine in the tropics**. [Edinburgh: Churchill Livingstone], 1985. p. 15-30.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **Documentos temáticos: objetivos de desenvolvimento sustentável**. Brasília, DF: ONU, 2017.

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

OPROMOLLA, D. V. A. **Noções de hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000.

PARENTE, J. N. *et al.* T regulatory cells (TREG) (TCD4+CD25+FOXP3+) distribution in the different clinical forms of leprosy and reactional states. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Barcelona, v. 90, n. 1, p. 41-47, 2015. DOI <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153311>

PATROCINIO, L. G. *et al.* Detection of *Mycobacterium leprae* in nasal mucosa biopsies by the polymerase chain reaction. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, Oxford, v. 44, n. 3, p. 311-316, 2005. DOI <https://doi.org/10.1016/j.femsim.2005.01.002>

PENNA, M. L. *et al.* Anti-PGL-I positivity as a risk marker for the development of leprosy among contacts of leprosy cases: systematic review and meta-analysis. **PLoS Neglected**

Tropical Diseases, San Francisco, v. 10, p. 4703, 2016. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004703>

RAMBUKKANA, A. Molecular basis for the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. **Current Opinion in Microbiology**, New York, v. 4, p. 21-27, 2001. DOI [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(00\)00159-4](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(00)00159-4)

REDDY, Y. M. *et al.* Sonographic characteristics of median nerve neuropathy in Hansen's disease: a case-control study. **Leprosy Review**, London, v. 92, n. 3, p. 207-217, Sept. 2021. DOI <https://doi.org/10.47276/lr.92.3.207>

REIS, E. M. *et al.* *Mycobacterium leprae* DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, v. 20, n. 5, p. 447-452, 2014. DOI <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12349>

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. A classification of leprosy for research purposes. **Leprosy Review**, London, v. 33, p. 119-128, 1962. DOI <https://doi.org/10.5935/0305-7518.19620014>

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

RIDLEY, D. S. **Skin biopsy in leprosy**. Documenta Geigy. 3rd ed. Basle: CIBA-GEIGY, 1990.

RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 11, 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)

ROSA, D. J. F.; FOSS, N. T.; FRADE, M. A. C. Diagnóstico clínico da hanseníase: um enfoque na estesiometria. **Hansenologia Internationalis**, São Paulo, v. 37, n. 2, p. 36, 2012. Supplement 1.

SABIN, T. D.; SWIFT, T. R.; JACOBSON, R. R. Leprosy. *In*: DYCK, P. J.; THOMAS, P. K. **Peripheral neuropathy**. 4th ed. Philadelphia: Elsevier- Saunders, 2005. p. 2081-2108. DOI <https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-9491-7.50094-6>

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, e0004338, 2016. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004338>

SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N. Expression and cytokine secretion in the states of immune reactivation in leprosy. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 31, p. 69-76, 1998. DOI <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1998000100009>

SANTOS, A. C. J. dos. **Diagnóstico da hanseníase com base nas características da neuropatia hansênica**. 2015. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

SANTOS, C. B. A. **Estudo da distribuição da perda sensitiva na hanseníase**. Dissertação

(Mestrado em Clínica Médica) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

SANTOS, D. F. *et al.* Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 11, n. 11, p. e0006086, 27 Nov. 2017. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006086>

SANTOS, D. F. *et al.* Molecular, immunological and neurophysiological evaluations for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 12, n. 5, p. e0006494, 21 May 2018. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006494>

SAUDERSON, P. *et al.* The pattern of leprosy-related neuropathy in the AMFES patients in Ethiopia: definitions, incidence, risk factors and outcome. **Leprosy Review**, London, v. 71, n. 3, p. 285-308, Sept. 2000. DOI <https://doi.org/10.5935/0305-7518.20000033>

SCOLLARD, D. M. The biology of nerve injury in leprosy. **Leprosy Review**, London, v. 79, p. 242-53, 2008. DOI <https://doi.org/10.47276/lr.79.3.242>

SCOLLARD, D. M.; TRUMAN, R. W.; EBENEZER, G. J. Mechanisms of nerve injury in leprosy. **Clinics in Dermatology**, Philadelphia, v. 33, n. 1, p. 46-54, 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.07.008>

SETIA, M. S. *et al.* The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 6, n. 3, p. 162-170, 2006. DOI [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70412-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70412-1)

SREEJITH, K. *et al.* High-resolution ultrasound in the assessment of peripheral nerves in leprosy: A comparative cross-sectional study. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, Vellore, v. 87, p. 199-206, 23 Mar. 2021. DOI 10.25259/IJDVL_106_20. DOI https://doi.org/10.25259/IJDVL_106_20

SHEPARD, C. C.; McRAE, D. H. A method for counting acid-fast bacteria. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Washington, v. 36, n. 1, p. 78-82, 1968.

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

SOUZA A. D.; EL-AZHARY, R. A.; FOSS, N. T. Management of chronic diseases: an overview of the Brazilian governmental leprosy program. **International Journal of Dermatology**, Oxford, v. 48, p. 109-116, 2009. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.03918.x>

SPENCER, J. S.; BRENNAN, P. J. The role of *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid I (PGL-I) in serodiagnosis and in the pathogenesis of leprosy. **Leprosy Review**, London, v. 82, n. 4, p. 344-357, 2011. DOI <https://doi.org/10.47276/lr.82.4.344>

SUNEETHA, S. *et al.* Histological changes in the nerve, skin and nasal mucosa of patients with primary neuritic leprosy. **Acta Leprologica**, Genève, v. 12, n. 1, p. 11-18, 2001.

- 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, v. 79, n. 8, p. 716-723, 2021. DOI <https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2020-0032>
- TOMASELLI, P. J. **Hanseníase forma neural pura**: aspectos clínicos e eletroneuromiográficos dos pacientes avaliados no serviço de doenças neuromusculares do HCRP da USP no período de março de 2001 a março de 2013. 2014. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.
- TOMASELLI, P. J. *et al.* Primary neural leprosy: clinical, neurophysiological and pathological presentation and progression. **Brain**, Oxford, v. 145, n. 4, p. 1499-1506, 24 May 2022. DOI <https://doi.org/10.1093/brain/awab396>
- TRUMAN, R.W. *et al.* Enumeration of *Mycobacterium leprae* Using Real-Time PCR. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 2 n. 11, p. 328, 2008. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000328>
- VAN BRAKEL, W. H.; NICHOLLS, P. G.; DAS, L. The INFIR cohort study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reaction in leprosy. Methods and baseline of cohort of multibacillary leprosy patients in North India. **Leprosy Review**, London, v. 76, n. 1, p. 14-34, Mar. 2005. DOI <https://doi.org/10.47276/lr.76.1.14>
- VAN BRAKEL, W. H. *et al.* International workshop on neuropathology in leprosy-- consensus report. **Leprosy Review**, London, v. 78, p. 416-433, 2007. DOI <https://doi.org/10.47276/lr.78.4.416>
- 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, p. e212, 2008. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000212>
- VINCENT, Ng. *et al.* Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. **Cell**, Cambridge, v. 103, n. 3, p. 511-524, 2000. DOI [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00142-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00142-2)
- VISSER, L. H. *et al.* Morphological changes of the epineurium in leprosy: a new finding detected by high-resolution sonography. **Muscle & Nerve**, New York, v. 46, n. 1, p. 38-41, 2012. DOI <https://doi.org/10.1002/mus.23269>
- VITAL, R. T. *et al.* Progression of leprosy neuropathy: a case series study. **Brain and Behavior**, Hoboken, v. 2, n. 3, p. 249-55, 2012. DOI <https://doi.org/10.1002/brb3.40>
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chemotherapy of leprosy for control programmes**. Geneva: WHO, 1982. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38984/WHO_TRS_675.pdf;jsessionid=65398766459F189B22A38EB4A5BC13C3?sequence=1. Acesso em: 1 jun. 2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Expert Committee on Leprosy**: eighth report. Geneva: WHO, 2012. Disponível em:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75151/WHO_TRS_968_eng.pdf?sequence=1. Acesso em: 1 jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leprosy (Hansen disease) update 2019: time to step-up prevention initiatives. **Weekly Epidemiological Record**, Genebra, n. 36, p. 417-440, 4 Sept. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9536>. Acesso em: 1 jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Estratégia Global para a Hanseníase 2021-2030: rumo a zero hanseníase**. Nova Deli: WHO, 2021a. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208824/9789290225201-pt.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leprosy (Hansen disease) update 2020: impact of COVID-19 on global leprosy control. **Weekly Epidemiological Record**, Genebra, n. 36, p. 421-444, 10 Sept. 2021b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9636-421-444>. Acesso em: 1 jun. 2022.

WILDER-SMITH, E. P.; VAN BRAKEL, W. H. Nerve damage in leprosy and its management. **Nature Clinical Practice. Neurology**, London, v. 4, n. 12, p. 656-663, 2008. DOI <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0941>

WILLIAMS, D. L. *et al.* The use of a specific DNA probe and polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae*. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 162, n. 1, p. 193-200, 1990. DOI <https://doi.org/10.1093/infdis/162.1.193>

WOODS, S. A.; COLE, S. T. A rapid method for the detection of potentially viable *Mycobacterium leprae* in human biopsies: a novel application of PCR. **FEMS Microbiology Letters**, Amsterdam, v. 53, n. 3, p. 305-309, 1989. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1989.tb03678.x>

YABLON, C. M. *et al.* US of the Peripheral Nerves of the Lower Extremity: A Landmark Approach. **RadioGraphics**, Easton, v. 36, n. 2, p. 464-478, Mar. 2016. DOI <https://doi.org/10.1148/rg.2016150120>

YANAGISAWA, K. On the immunological relationship between tuberculosis and leprosy with special reference to the effect of BCG administration upon the prophylaxis of Leprosy. **La Lepra**, Tokyo, v. 26, p. 37-47, 1960.

YAWALKAR, S. J. **Leprosy for medical practitioners and paramedical workers**. 7th ed. Basle: Novertis Foudation for Sustainable Development, 2002.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “Avaliação ultrassonográfica dos nervos periféricos de pacientes com hanseníase e contatos domiciliares”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Isabela Maria Bernardes Goulart (Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia – CREDESH HC-UFU), Andrea De Martino Luppi (Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia – HC-UFU), Diogo Fernandes dos Santos (CREDESH HC-UFU), Douglas Eulálio Antunes (Faculdade de Medicina de Uberlândia - FAMED) e Dulcinéa de Oliveira Bernardes de Souza (CREDESH HC-UFU).

Nesta pesquisa nós estamos buscando identificar alterações iniciais nos nervos dos braços e das pernas, que podem ser causadas pela hanseníase, através do exame de ultrassom.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Andrea De Martino Luppi e será entregue antes da realização do exame de ultrassom no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), assim como antes da coleta de qualquer dado. Você terá o tempo que precisar para decidir se participará dessa pesquisa e poderá tirar todas as suas dúvidas antes de tomar sua decisão. Antes do início do exame, você será orientado sobre o objetivo do exame e a forma de sua realização.

Na sua participação, você será submetido a um exame de ultrassom dos nervos dos braços e das pernas, sendo dois nervos (nervos mediano e ulnar) em cada braço e dois nervos em cada perna (nervos fibular comum e tibial posterior). É um exame que utiliza ondas de ultrassom para a formação das imagens, sem a necessidade do uso de radiação. As imagens obtidas serão usadas apenas para a pesquisa e depois serão apagadas.

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 nem ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos consistem no fato de que você pode sentir algum desconforto, geralmente do tipo formigamento, durante a realização do exame, ou até mesmo se sentir constrangido. Caso você sinta qualquer tipo desconforto, seja ele físico ou psicológico, o exame será imediatamente interrompido e retomado somente após sua autorização ou até mesmo remarcado para um melhor momento. Além disso, durante todas as etapas da pesquisa, você será identificado por um número para manter sua identidade em sigilo, reduzindo assim o risco de identificação. Os benefícios serão a possibilidade de se fazer o diagnóstico precoce da hanseníase na forma neural e, dessa forma, proporcionar um tratamento adequado, evitando ou reduzindo possíveis sequelas, além de contribuir para a diminuição do risco de contágio da população. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem qualquer prejuízo ou coação. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Em caso de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Isabela Maria Bernardes Goulart pelo telefone do CREDESH HC-UFU: (34) 3239-1311, que está localizado na Rua Capricórnio, nº 94, bairro Jardim Brasília, Uberlândia/MG, CEP: 38401-404. Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade

Rubrica do Participante da pesquisa

Rubrica do Pesquisador

Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, *campus* Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, de de 20.....

Assinatura do(s) pesquisador(es)

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

Assinatura do participante da pesquisa

APÊNDICE B – PROTOCOLO DE ABORDAGEM E SEGUIMENTO DE CONTATO EM HANSENÍASE

Caso Índice: _____ Prontuário _____

Grau de Parentesco: _____

Tempo Exposição (meses): _____

Idade na Abordagem: _____

Tratou anteriormente: () Não () Sim ___/___/___ a

___/___/___ Local: _____

Tipo de Contato:

Intradomiciliar Extradomiciliar

Intradomiciliar-intimo Extradomiciliar-intimo

Ocupacional Ignorado

Forma Clínica:

I T Ts DT DD DV Vsp VV

TR DTR DDR DVR

HNPT HNPDT HNPDD

Cicatriz do BCG:

0 1 2 ___/___/___

Se 0 cicatriz aplica 1º dose;

Se 1 cicatriz aplica 2º dose;

Se 2 cicatriz não aplica .

Profílatia do BCG – Data da Administração da dose

1ª Dose ___/___/___

2ª Dose ___/___/___

Classificação Operacional: PB MB

1. Realização Exame Dermato Neurológico: Não Sim: ___/___/___

2. Realização Exame Dermato Neurológico: Não Sim: ___/___/___

3. Realização Exame Dermato Neurológico: Não Sim: ___/___/___

4. Realização Exame Dermato Neurológico: Não Sim: ___/___/___

5. Realização Exame Dermato Neurológico: Não Sim: ___/___/___

6. Realização Exame Dermato Neurológico: Não Sim: ___/___/___

7. Realização Exame Dermato Neurológico: Não Sim: ___/___/___

1. Mitsuda Aplicado ___/___/___ Leitura ___/___/___

Negativo ___mm Positivo ___mm

Perdeu Leitura Uso de corticóide Não fez

Flutuante Ulcerado

2. Mitsuda: Aplicado ___/___/___ Leitura ___/___/___

Negativo ___mm Positivo ___mm

Perdeu Leitura Uso de corticóide Não fez

Flutuante Ulcerado



1. Esfregaço – Baciloscopia: Data da Coleta ___/___/___ Data Resultado ___/___/___
 Resultado Baciloscópico: Neg. Pos. MIB: _____ **1. PCR de Esfregaço:** Neg. Pos CT: / /
 LD _____ CD _____ JD _____ L1 _____ Local: _____
 LE _____ CE _____ JE _____ L2 _____ Local: _____

2 Esfregaço – Baciloscopia: Data da Coleta ___/___/___ Data Resultado ___/___/___
 Resultado Baciloscópico: Neg. Pos. MIB: _____ **2. PCR de Esfregaço:** Neg. Pos CT: / /
 LD _____ CD _____ JD _____ L1 _____ Local: _____
 LE _____ CE _____ JE _____ L2 _____ Local: _____

1. Biópsia de Pele Data: ___/___/___ Baciloscopia: Neg. Pos. ___
1.PCR de Pele: Neg. Pos CT: / /
 Descrição: _____

2. Biópsia de Pele Data: ___/___/___ Baciloscopia: Neg. Pos. ___
2. PCR de Pele: Neg. Pos CT: / /
 Descrição: _____

Exames Sorológicos e Moleculares no Acompanhamento/Seguimento do Contato


Exames	Data	Resultado	Exames	Data	Resultado
01 ELISA	___/___/___	qNeg qPos _____	01 PCR Sangue	___/___/___	qNeg qPos _____
02 ELISA	___/___/___	qNeg qPos _____	02 PCR Sangue	___/___/___	qNeg qPos _____
03 ELISA	___/___/___	qNeg qPos _____	03 PCR Sangue	___/___/___	qNeg qPos _____
04 ELISA	___/___/___	qNeg qPos _____	04 PCR Sangue	___/___/___	qNeg qPos _____
05 ELISA	___/___/___	qNeg qPos _____	05 PCR Sangue	___/___/___	qNeg qPos _____
06 ELISA	___/___/___	qNeg qPos _____	06 PCR Sangue	___/___/___	qNeg qPos _____
07 ELISA	___/___/___	qNeg qPos _____	07 PCR Sangue	___/___/___	qNeg qPos _____
01 Teste Rápido	___/___/___	qNeg qPos _____			
02 Teste Rápido	___/___/___	qNeg qPos _____			
03 Teste Rápido	___/___/___	qNeg qPos _____			
04 Teste Rápido	___/___/___	qNeg qPos _____			
05 Teste Rápido	___/___/___	qNeg qPos _____			
06 Teste Rápido	___/___/___	qNeg qPos _____			
07 Teste Rápido	___/___/___	qNeg qPos _____			

Situação de Acompanhamento do Contato:

Data último comparecimento: ___/___/___ Data retorno próximo ano: ___/___/___
 qEm acompanhamento qÓbito qAbandono q Mudou-se
 q Adoeceu - PACIENTE ___/___/___ q Adoeceu – PACIENTE Co-prevalência ___/___/___
 qAcompanhado de 5 a 7 anos (alta) qNão compareceu ao acompanhamento anual

Observação:

APÊNDICE C – FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA SIMPLIFICADA.







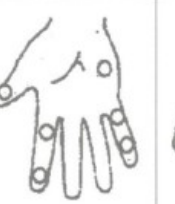

CREDESH
Compromisso, competência e compaixão

FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA SIMPLIFICADA

Prontuário: _____ Nome: _____ Data Nasc: ___/___/___
 Ocupação: _____ Sexo: MF Município: _____
 Classificação Operador PB / MB Data Início PQT: ___/___/___ Data Alta PQT: ___/___/___

FACE	1ª / /		2ª / /		3ª / /	
Nariz	D	E	D	E	D	E
Queixa principal						
Ressecamento (s/n)						
Ferida (S/N)						
Perfuração do septo (S/N)						
Olhos	D	E	D	E	D	E
Queixa principal						
Fecha olhos s/ força (mm)						
Fecha olhos c/ força (mm)						
Triquiase (S/N) / Ectrópio (S/N)						
Madarose						
Diminuição Sensibilidade Córnea (S/N)						
Opacidade Córnea (S/N)						
Catarata (S/N)						
Acuidade Visual						

INSPEÇÃO E AVALIAÇÃO SENSITIVA – MEMBRO SUPERIOR

1ª / /		2ª / /		3ª / /	
D	E	D	E	D	E
					

Garra Móvel = GM / Garra rígida = GR / Reabsorção = ■ / Ferida = □ / Calo = ▲ / Ressecamento = =

MEMBROS SUPERIORES	1ª / /		2ª / /		3ª / /	
Palpação de Nervos	D	E	D	E	D	E
Ulnar						
Mediano						
Radial						
Radial cutâneo						

Legenda: N = Normal / E = Espessado / D = Dor / C = Choque

FORÇA MUSCULAR

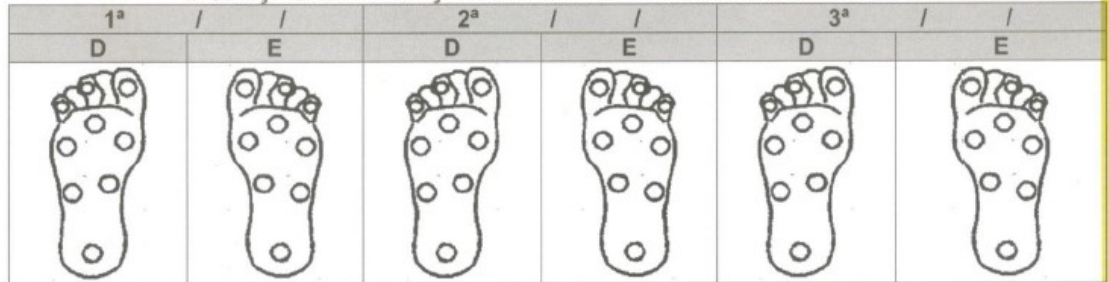
		D	E	D	E	D	E
Ulnar	1º interosseo dorsal						
	Abdutor 5º dedos						
	Lumbrical/interosseos 4º/5º dedos						
Mediano	Lumbrical/interosseos 2º/3º dedos						
	Abdutor curto polegar						
Radial	Extensor comum dedos						
	Extensor radial carpo						

Legenda: F= Forte / D=Diminuída / P=Paralisado/ 0=Paralisado/ 1=Contração/2=Mov. parcial/3=Mov. completo/4=Resis. Parcial /5= Forte
5-Normal / 3 A 4 = Paresia / 0 a 2 = Paralisia



FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA SIMPLIFICADA

INSPEÇÃO E AVALIAÇÃO SENSITIVA – MEMBRO INFERIOR



Garra Móvel = GM / Garra rígida = GR / Reabsorção = ■ / Ferida = □ / Calo = ▲ / Ressecamento = =

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

Legenda: N = Normal / E = Espessado / D = Dor / C = Choque

FORÇA MUSCULAR

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

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

CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE

DATA DA AVALIAÇÃO	OLHOS		MÃOS		PÉS		Maior Grau	Soma OMP (a+b+c+d+e+f)	ASSINATURA
	(a) D	(b) E	(c) D	(d) E	(e) D	(f) E			
1ª / /									
2 / /									
3 / /									

CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE

DATA DA AVALIAÇÃO	OLHOS		MÃOS		PÉS		Maior Grau	Soma OMP (a+b+c+d+e+f)	ASSINATURA
	(a) D	(b) E	(c) D	(d) E	(e) D	(f) E			
Diagnóstico / /									
Alta / /									

LEGENDA – CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE

GRAU	OLHOS	MÃOS	PÉS
0	Força muscular dos pálpebras e sensibilidade da córnea preservadas E Contra dedos a 6 metros ou acuidade visual > 0,1 ou 6/60	Força muscular das mãos preservada E Sensibilidade palmar: sente o monofilamento 2g (filas) ou o toque da ponta de caneta esférica	Força muscular dos pés preservada E Sensibilidade plantar: sente o monofilamento 2g (filas) ou o toque da ponta de caneta esférica
I	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	Diminuição da força muscular: mãos sem deficiências visíveis E/OU Alteração da sensibilidade palmar: sente o monofilamento 2g (filas) ou o toque da ponta de caneta esférica	Diminuição da força muscular: dos pé sem deficiências visíveis E/OU Alteração da sensibilidade plantar: não sente o monofilamento 2g (filas) ou o toque da ponta de caneta esférica
II	Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: lagofalmo, ectrópio, entropio, trapique, opacidade cornea central, iridociclite. não: Não conta dedos a 6 metros ou acuidade visual < 0,1 ou 6/60, excluídas outras causas	Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, mão caída, contractura, feridas	Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, pé caído, contractura, feridas

MONOFILAMENTOS E REGISTRO DA RESPOSTA

CÓDIGO DE REGISTRO	FILAMENTO	INTERPRETAÇÃO
Verde	0,5	Sensibilidade normal em mão e pé
Amarelo	0,2	Sensibilidade diminuída em mão e normal no pé
Lilaz	2,0	Sensibilidade protetora diminuída em mão e pé

Cor	Valor	Interpretação
Verde	4,0	Perda da sensibilidade protetora na mão e em algumas veses no pé
Verde	10,0	Perda da sensibilidade protetora em mão e pé
Verde	300,0	Presença da sensação de pressão profunda em mão e pé
Preto	s/resposta	Perda da sensação de pressão profunda em mão e pé

ANEXO A – PARECER DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação ultrassonográfica dos nervos periféricos de pacientes com hanseníase e contatos domiciliares

Pesquisador: ISABELA MARIA BERNARDES GOULART

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 23136419.3.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.750.979

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, da aluna Andrea de Martino Luppi, sob a orientação da Profa. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart.

Segundo os pesquisadores:

A hanseníase representa a principal etiologia infecciosa de neuropatia periférica em todo o mundo. O comprometimento neural na hanseníase pode ocorrer antes, durante ou mesmo após o tratamento da doença, resultando em incapacidade e mesmo contribuindo com os estigmas e deformidades relacionados à doença. Em relação ao acometimento dos nervos periféricos, há uma notória diferença de apresentação, conforme a forma da doença e também dependente da resposta imunológica do indivíduo. Recentemente, a técnica ultrassonográfica de alta resolução surgiu como uma nova ferramenta para a avaliação da neuropatia periférica, permitindo o estudo do nervo ao longo do seu trajeto de um ponto de vista anatômico. O estudo ultrassonográfico de alta resolução é considerado um método eficiente, prático e econômico e, portanto, mais popular e amplamente acessível. Esse fato tem aplicação clínica específica na forma neural primária, pois pode identificar alterações neurais precoces na ausência de outros sinais cutâneos de hanseníase.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 3.750.979

Objetivo:

O objetivo geral deste estudo é a avaliação ultrassonográfica dos nervos periféricos em pacientes com hanseníase e contatos domiciliares na tentativa de identificar dano neural precoce.

Método:

Estudo transversal (observacional analítico) em que serão convidados a participar do estudo pacientes com diagnóstico de hanseníase e os contatos domiciliares de pacientes com hanseníase, acompanhados regularmente no Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária (CREDESH) e no Hospital de Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de Uberlândia (UFU). Utilizando software estatístico para cálculo do tamanho amostral (G*Power 3.1.9.2) serão necessários 90 participantes, sendo 10 participantes em cada um dos grupos: doente (dimorfo-dimorfo); doente (dimorfo-tuberculoide); doente (dimorfo-virchoviano); doente (virchoviano); doente (tuberculoide); contato positivo; contato negativo; reacional e grupo controle. Todos os grupos serão compostos por indivíduos de ambos os gêneros, com faixa etária igual ou maior a 18 anos. Os contatos domiciliares de pacientes com o diagnóstico clínico de hanseníase já são regularmente acompanhados no serviço por pelo menos sete anos, anualmente, quando são submetidos a exame físico, avaliação e orientação por equipe multidisciplinar, exame físico dermatológico e neurológico e eletroneuromiografia. Além disso, também são submetidos a exames sorológicos em sangue periférico. A coleta de dados será dividida em duas etapas. A etapa 1, realizada no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, consistirá na realização de ultrassonografia (US) em que participantes da pesquisa serão submetidos ao exame de ultrassonografia dos nervos periféricos. O exame ultrassonográfico será realizado por uma neurorradiologista (pesquisadora principal) com aproximadamente 3 anos de experiência na área. A mesma não terá conhecimento da classificação dos participantes em relação aos grupos, do resultado da sorologia dos contatos domiciliares e nem das formas clínicas dos doentes. O protocolo de exame de será direcionado para avaliação dos seguintes nervos periféricos: ulnar e mediano (em cada braço), fibular comum e tibial posterior (em cada perna). Os nervos periféricos serão avaliados quanto aos aspectos: ecotextura; área seccional transversa máxima; preservação ou perda do padrão fascicular; presença ou ausência de vascularização ao estudo power Doppler. A etapa 2, realizada no ambulatório do CREDESH, consistirá na avaliação retrospectiva dos prontuários o que viabilizará a avaliação de dados epidemiológicos e clínicos, tais como: sexo; idade; forma clínica e classificação operacional do paciente com hanseníase e do caso índice do contato do paciente com hanseníase; grau de incapacidade e descrição dos nervos espessados;

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 3.750.979

alterações eletroneuromiográficas dos nervos periféricos; presença e tipo de estado reacional (se houver).

Crítérios de inclusão:

Os seguintes critérios serão adotados para inclusão dos participantes em cada grupo de

Voluntários:

Grupo Contato Positivo:

- ser considerado comunicante de paciente com diagnóstico de hanseníase e estar em acompanhamento pela equipe do CREDESH do HC-UFU;
- exame sorológico positivo.

Grupo Contato Negativo:

- ser considerado comunicante de paciente com diagnóstico de hanseníase e estar em acompanhamento pela equipe do CREDESH do HC-UFU;
- exame sorológico negativo.

Grupo Doente:

- possuir diagnóstico de hanseníase e estar em acompanhamento pela equipe do CREDESH do HC-UFU;

Grupo Controle

- não possuir diagnóstico de hanseníase;
- não ser considerado comunicante de paciente com diagnóstico de hanseníase.

Grupo Reacional:

- possuir diagnóstico de hanseníase;
- apresentar diagnóstico de reação hansênica, durante ou após o tratamento preconizado.

Crítérios de exclusão:

- os pacientes que apresentarem outras possíveis etiologias para uma eventual neuropatia periférica, sendo elas: etilismo crônico, diabetes melitus, tireoideopatia, desnutrição, neuropatia hereditária, hepatite B ou C, HIV, doenças reumatológicas (ex.: artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, Sjogren, sarcoidose).
- não conseguir realizar todo o experimento proposto;
- abandono do projeto de pesquisa.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 3.750.979

Análise Estatística:

Será realizada análise estatística descritiva dos grupos quanto aos dados epidemiológicos e clínicos. Será realizada uma análise qualitativa das seguintes características dos nervos estudados: ecotextura, padrão fascicular e vascularização ao estudo power Doppler. Além disso, será realizada uma análise quantitativa referente à área seccional transversa máxima dos nervos. Para avaliar as diferenças entre os grupos em relação às médias ou média da soma dos ranks da área seccional transversa máxima dos nervos periféricos avaliados será empregado o teste Anova um critério (paramétrico) ou teste de Kruskal-Wallis (não paramétrico). Considerando o paciente como próprio controle na pesquisa dos parâmetros citados anteriormente, quanto à assimetria dos nervos periféricos, poderá ser utilizado os testes t de Student pareado (paramétrico) ou Wilcoxon (não-paramétrico). Para comparar proporções (porcentagem de alterações), serão utilizado o teste Binomial. Para analisar a magnitude da associação entre variáveis eletroneuromiográficas e área seccional transversa máxima dos nervos será utilizada a correlação de Pearson, se distribuição de dados for paramétrica, ou de Spearman, caso o conjunto de dados seja não-paramétrico. Para todas as análises, adotaremos o nível de significância de 5%.

Objetivo da Pesquisa:

Nos termos do projeto

Objetivo Primário:

O objetivo geral deste estudo é a avaliação ultrassonográfica dos nervos periféricos em pacientes com hanseníase e contatos domiciliares na tentativa de identificar dano neural precoce.

Objetivos Secundários:

-Objetivo secundário 1: Determinar os nervos mais acometidos pelo método ultrassonográfico em pacientes com hanseníase e contatos domiciliares.

-Objetivo secundário 2: Caracterizar as alterações neurais observadas pelo método ultrassonográfico nestes grupos de pacientes.

-Objetivo secundário 3: Correlacionar as alterações neurais observadas pela ultrassonografia com as detectadas pela eletroneuromiografia nestes grupos de pacientes.

-Objetivo secundário 4: Associar os achados ultrassonográficos com as variáveis clínicas (forma

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4131 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 3.750.979

clínica do doente e do caso índice do controle e a respectiva classificação operacional) e correlacionar as variáveis ultrassonográficas com aquelas epidemiológicas (sexo, idade).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Nos termos do projeto

Riscos:

Dentre os exames listados na avaliação retrospectiva dos prontuários (etapa 1), todos com exceção da ultrassonografia (US), já são realizados de rotina nos contatos domiciliares de pacientes com hanseníase atendidos no serviço, independente da realização do protocolo de pesquisa proposto neste projeto. Durante todas as etapas do protocolo de pesquisa, os participantes de pesquisa serão identificados por um número para manter sua identidade em sigilo com o pesquisador principal, o que está de acordo com a Resolução 466/12. O US é um método de imagem complementar de fácil acesso e de baixo custo, frequentemente empregado para a avaliação dos nervos periféricos. Antes da realização do mesmo, todos os participantes serão orientados sobre os objetivos do exame e a forma de sua realização. O protocolo do exame consiste basicamente nas aquisições de imagens de forma não invasiva e sem a necessidade da utilização de radiação ionizante para a aquisição das imagens. Caso o paciente refira desconforto durante a realização da ultrassonografia, o exame será imediatamente interrompido e retomado somente após a autorização pelo paciente. Além disso, caso o participante refira qualquer desconforto, seja ele físico ou psicológico, poderá desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.

Benefícios:

O principal benefício desta pesquisa é a possibilidade de se identificar dentre os contatos dos pacientes com diagnóstico de hanseníase, os que apresentem eventuais alterações funcionais e morfológicas que sugiram neuropatia periférica e, conseqüentemente, estágio inicial da infecção, não diagnosticada pelas limitações dos métodos clínicos habitualmente disponíveis na investigação inicial da hanseníase. Dessa forma, essa pesquisa pode promover um diagnóstico precoce dessa neuropatia, proporcionando um tratamento adequado, evitando ou minimizando as deformidades e incapacidades que contribuam para o estigma da doença, além de contribuir para a diminuição do risco de contágio da população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" adiante.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121 - Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 3.750.979

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos no projeto de pesquisa.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: outubro de 2020.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: abril de 2021.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo Participante da pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O Participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 3.750.979

previsto ao participante da pesquisa ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1395926.pdf	07/10/2019 21:05:20		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECONSENTIMENTOLIVREEE SCLARECIDO.pdf	07/10/2019 21:03:27	ISABELA MARIA BERNARDES GOULART	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODEPESQUISA.pdf	04/10/2019 00:17:32	ISABELA MARIA BERNARDES GOULART	Aceito
Outros	Ficha_de_coleta_de_dados.xlsx	16/09/2019 17:12:10	ISABELA MARIA BERNARDES GOULART	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes.docx	16/09/2019 15:57:07	ISABELA MARIA BERNARDES GOULART	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_DO_GESTOR_ACADEMICO_DO_HCU_UFU.pdf	16/09/2019 15:50:24	ISABELA MARIA BERNARDES GOULART	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_da_equipe_executora.pdf	16/09/2019 15:47:03	ISABELA MARIA BERNARDES GOULART	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	16/09/2019 15:27:13	ISABELA MARIA BERNARDES GOULART	Aceito

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 3.750.979

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 08 de Dezembro de 2019

Assinado por:

Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br