

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TIAGO DA SILVA FREITAS

NEUROMODULAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO PARA TRATAMENTO DA DOR
NEUROPÁTICA NA MONONEUROPATIA HANSÊNICA: SEGUIMENTO EM UM ANO

Tese apresentada para obtenção do Título de Doutor em Ciências
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade de Brasília

Orientadora : Profa. Dra. Monalisa Ferreira Azevedo

BRASÍLIA
2018

RESUMO

1) Objetivo: a Hanseníase afeta cerca de 10 a 15 milhões de pacientes em todo o mundo e continua sendo um importante problema de saúde pública. A dor crônica secundária à hanseníase é a principal causa de morbidade, e seu tratamento continua sendo um desafio. Avaliamos a viabilidade e segurança da estimulação de nervos periféricos para o tratamento da mononeuropatia dolorosa secundária à hanseníase que é refratária à terapia farmacológica e à intervenção cirúrgica (descompressão).

2) Métodos: Entre 2011 e 2013, 23 pacientes com mononeuropatia dolorosa secundária à hanseníase foram recrutados para este estudo prospectivo de casos. Todos os pacientes foram refratários ao tratamento conservador otimizado e à descompressão neurocirúrgica. A dor foi avaliada ao longo do estudo utilizando-se a escala de dor neuropática e a escala analógica visual para dor. Inicialmente, os pacientes foram submetidos a implante com um eletrodo temporário que estava conectado a um estimulador externo, sendo feito teste com estimulação do nervo periférico por sete dias. Pacientes com melhora de mais de 50% nas escalas de dor receberam um implante definitivo. Os seguimentos foram realizados aos 1, 3, 6 e 12 meses.

3) Resultados: após sete dias de teste, 10 pacientes apresentaram redução de dor de 50% ou superior. No acompanhamento de 12 meses, no segundo estágio, seis dos 10 pacientes submetidos à implantação permanente de dispositivo apresentaram redução de dor de 50% ou maior (redução de 75% em média) e dois pacientes apresentaram redução de dor de 30%. Dois pacientes apresentaram migração de eletrodos que exigiu o reposicionamento durante o período de seguimento de 12 meses.

4) Conclusões: a estimulação do nervo periférico pode ter utilidade significativa no tratamento da mononeuropatia dolorosa secundária à hanseníase, em longo prazo. Estudos futuros, em uma população maior, devem ser realizados para corroborar nossos achados e permitir a implementação clínica dessa técnica.

Palavras-chave: analgesia, dor crônica, lepra, dor neuropática, estimulação do nervo periférico, neuromodulação, neuropatia periférica.

ABSTRACT

Abstract

1) Objective: Leprosy affects approximately 10–15 million patients worldwide and remains a relevant public health issue. Chronic pain secondary to leprosy is a primary cause of morbidity, and its treatment remains a challenge. We evaluated the feasibility and safety of peripheral nerve stimulation for painful mononeuropathy secondary to leprosy that is refractory to pharmacological therapy and surgical intervention (decompression).

2) Methods: Between 2011 and 2013, twenty-three patients with painful mononeuropathy secondary to leprosy were recruited to this prospective case series. All patients were considered to be refractory to optimized conservative treatment and neurosurgical decompression. Pain was evaluated over the course of the study using the neuropathic pain scale and the visual analog scale for pain. In the first stage, patients were implanted with a temporary electrode that was connected to an external stimulator, and were treated with peripheral nerve stimulation for 7 days. Patients with 50% or greater pain relief received a definitive implantation in the second stage. Follow-ups in the second stage were conducted at 1, 3, 6, and 12 months.

3) Results: After 7 days of **trial** in the first stage, 10 patients showed a pain reduction of 50% or greater. At 12-month follow-up in the second stage, 6 of the 10 patients who underwent permanent device implantation showed a pain reduction of 50% or greater (75% reduction on average), and 2 patients showed a 30% reduction in pain. Two patients presented with electrode migration that required repositioning during the 12-month follow-up period.

4) Conclusions: Our data suggest that peripheral nerve stimulation **might have**

significant long-term utility for the treatment of painful mononeuropathy secondary to leprosy. Future studies should be performed in order to corroborate our findings in a larger population and encourage the clinical implementation of this technique.

Key words: analgesia, chronic pain, leprosy, neuropathic pain, peripheral nerve stimulation, neuromodulation, peripheral neuropathy.

LISTA DE ABREVIATURAS

M.Leprae- Mycobacterium leprae

M. Tuberculosis- Mycobacterium tuberculosis

T: Forma tuberculóide, representando o polo de alta resistência

BT: Forma tuberculóide borderline(ou dimorfa)

BB: Forma borderline, representando resistência intermediária

BL: Forma borderline lepromatosa(ou virchowiana)

L: Forma lepromatosa ou virchowiana, polo de resistência reduzida

I: Forma indeterminada

IASP: International Association for the Study of Pain

EDN: Escala de dor neuropática de Galen e Jensen

HUB: Hospital Universitário de Brasília

HBDF: Hospital de Base do Distrito Federal

MN: Estado de Minneápolis, EUA

PW: Largura de Pulso

F: Frequência

V: Voltagem

Useg: Microssegundos

ENMg: Eletroneuromiografia

SNC: Sistema nervoso central

PAC.: Paciente

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	7
1.1. Hanseníase.....	7
1.1.1. Aspectos gerais e epidemiológicos.....	7
1.1.2. Diagnóstico.....	8
1.1.3. Classificação da Hanseníase.....	11
1.1.4. A neuropatia hansênica: incidência, fisiopatologia da lesão neural e manifestações clínicas	12
1.2. Dor neuropática.....	19
1.2.1. Epidemiologia.....	20
1.2.2. Classificação da dor neuropática.....	23
1.2.3. Fisiopatologia da dor neuropática.....	23
1.2.4. Aspectos clínicos: semiologia, exames complementares e doenças associadas com a dor neuropática.....	31
1.2.5. Dor neuropática: tratamento.....	36
1.3. Neuromodulação invasiva no sistema nervoso periférico.....	39
1.3.1. Aspectos gerais.....	39
1.3.2. Indicações e contra-indicações da estimulação de nervos periféricos.....	44
1.3.3. Técnica cirúrgica.....	45
1.3.4. Implante de nervos periféricos na hanseníase : racionalidade	49
2. Objetivos.....	50
3. Métodos.....	50
4. Resultados.....	54
5. Discussão.....	58
6. Conclusões.....	59
7. Referências.....	60
8. Anexos.....	69
9. Artigo Publicado na revista Neuromodulation.....	71
10. Aprovação no comitê de ética.....	77
11. Termo de consentimento livre e esclarecido.....	78

1. INTRODUÇÃO

1.1- HANSENÍASE

1.1-1. Aspectos gerais e epidemiológicos

A Hanseníase é uma doença infecciosa crônica, lentamente progressiva, causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, identificado por G.H.A. Hansen em 1873. Constitui uma doença potencialmente mutilante e estigmatizante em diversas regiões do mundo, apresentando alta infectividade, baixa patogenicidade e baixa virulência, com um longo período de incubação. É também uma das mais comuns causas de neuropatia periférica tratável do mundo ^{1,2}.

A distribuição geográfica dessa doença tem variado com o passar dos anos, mas apresenta, atualmente, zonas endêmicas em regiões tropicais e subtropicais, como a Índia e o Brasil. A organização mundial de saúde (WHO) informou, em 2009, que 17 países demonstraram mais de 1000 casos novos de hanseníase, sendo responsáveis por cerca de 94% da incidência global³. A maioria dos casos ocorre em países em desenvolvimento e alguns casos esporádicos em países “desenvolvidos” que recebem imigrantes portadores da doença, por exemplo os Estados Unidos e a Espanha ³.

A hanseníase apresenta uma taxa de incidência no Brasil de 14,97 casos/100.000 habitantes, havendo um total de 151.764 novos indivíduos afetados pela hanseníase, segundo dados do Ministério da Saúde 2012 a 2016 ¹. O bacilo *M. leprae*, uma bactéria anaeróbica, que se multiplica intracelularmente, afeta predominantemente pele e nervos periféricos.^{4,5}

A Hanseníase constitui uma das maiores causas de neuropatia periférica em todo o mundo, com uma incidência estimada de 2,9 casos por 100.000 habitantes ¹. O tratamento da dor crônica secundária à lesão neural ainda constitui um desafio e grande causa de morbidade pela doença.

1.1.2- Diagnóstico

O diagnóstico da Hanseníase baseia-se na busca de sinais dermatoneurológicos, com a identificação de uma ou mais das seguintes características: lesões cutâneas com diminuição ou perda de sensibilidade; acometimento de nervo periférico com espessamento associado a alterações sensitivas, motoras ou autonômicas; e baciloscopia positiva no esfregaço de linfa ou em cortes histológicos.^{7,8,9} O período de incubação é estimado entre dois e cinco anos.⁴ Sendo suas possíveis complicações a desfiguração e o dano nervoso permanente.²

Garbino e cols.¹⁰ realizaram uma revisão sistemática dos atuais conceitos de neuropatia periférica pela hanseníase baseado em dados da literatura online. Eles selecionaram estudos classificados pelo grau de recomendação e níveis de evidência científica de acordo com a “Oxford centre for Evidence-based Medicine”. Para a maioria dos sintomas clínicos de hanseníase, as evidências variaram de C a D, sendo as manifestações neurológicas as únicas com alguns artigos mostrando evidência B. Eles concluíram que os dados existentes são contraditórios e que as metodologias e objetivos dos diferentes estudos são heterogêneos, dificultando conclusões sobre o diagnóstico clínico.¹⁰

Clinicamente, a maioria dos pacientes apresentam neuropatia periférica de predomínio sensitivo (sensibilidade para calor e dor geralmente alterada), sendo também usualmente assimétrica e caracterizada clinicamente como mononeurite assimétrica³.

Embora a maioria dos diagnósticos de hanseníase sejam clínicos, alguns casos demandam a realização de biópsia de nervos periféricos³. A eletroneuromiografia (ENMG) pode mostrar denervação muscular em alguns casos, bem como a desmielinização em fibras grossas pode ser revelada pelo exame, confirmando uma neuropatia periférica³.

O diagnóstico diferencial pode muitas vezes ser difícil. Em países endêmicos como o Brasil, sempre devemos suspeitar de neuropatia hanseníase em um paciente com quadro clínico de perda de sensibilidade cutânea e mononeuropatia única, múltipla ou polineuropatia periférica. Por outro lado, quando o paciente não apresenta lesões de pele e sem sinais clássicos de neuropatia periférica, o diagnóstico pode ser difícil. Usualmente, o acometimento nervoso caracteriza-se por

alterações nas fibras de dor e temperatura, com preservação das vias responsáveis pela vibração e pelo tato protopático. O aumento do volume dos nervos periféricos constitui outro sintoma diagnosticável nestes pacientes, sendo palpável, na maioria das vezes. As neuropatias periféricas mais similares à hanseníase são a diabética e a neuropatia amiloide. Os reflexos profundos, geralmente, estão preservados na neuropatia hanseniana, o que geralmente não ocorre nessas duas últimas condições citadas. Neuropatias compressivas de outras etiologias podem simular a neuropatia hanseniana e, muitas vezes, a realização de uma biópsia do ramo sensitivo deve ser realizada para a confirmação diagnóstica³.

Tabela 1. Taxa de incidência da hanseníase nos estados brasileiros. Fonte: Data SUS - 2012

TOTAL	17,39
Rondônia	51,32
Acre	23,85
Amazonas	18,66
Roraima	30,46
Pará	50,75
Amapá	21,19
Tocantins	73,50
Maranhão	56,91
Piauí	34,61
Ceará	24,99
Rio Grande do Norte	9,94
Paraíba	18,64
Pernambuco	27,70
Alagoas	14,63
Sergipe	22,60
Bahia	18,25
Minas Gerais	7,48
Espírito Santo	21,97
Rio de Janeiro	9,40
São Paulo	3,95
Paraná	9,42
Santa Catarina	3,24
Rio Grande do Sul	1,36
Mato Grosso do Sul	35,21
Mato Grosso	82,40
Goiás	36,26
Distrito Federal	7,14

Notas:

1. Taxa de incidência: casos por 100.000 habitantes.
2. Situação da base de dados em novembro/2013. Dados de 2001 a 2010 alterados em relação ao IDB anterior.
3. Informações apresentadas segundo local de residência e ano do diagnóstico; considerados os casos com modo de entrada igual a "caso novo" e com todos os tipos de saída, exceto erro diagnóstico.
4. Nas tabulações por faixa etária, estão suprimidos os casos com idade ignorada.
5. Informações por faixa etária disponíveis a partir de 1994; informações por sexo disponíveis a partir de 2001.
6. Informações por classificação (paucibacilar e multibacilar) disponíveis a partir de 2001. Os casos sem classificação estão somados nos totais.
7. Informações por capital e região metropolitana disponíveis a partir de 1999.

1.1.3- Classificação da Hanseníase

A classificação atual, e mais preconizada, da hanseníase foi feita por Ridley e Jopling em 1966 ³. Ela se baseia em aspectos clínicos, histológicos e de resposta imunológica. Utilizando-se estes critérios, a hanseníase foi dividida nos seguintes grupos principais:

- Forma tuberculoide (T): representando o polo de alta resistência
- Forma tuberculóide borderline - ou dimorfa: (BT)
- Forma borderline (BB): representando resistência intermediária
- Forma borderline lepromatosa - ou virchowiana: (BL)
- Forma lepromatosa ou virchowiana (L): polo de resistência reduzida
- Forma indeterminada (I)

Como dito anteriormente, as manifestações e classificação da hanseníase não dependem da lesão bacilar, mas sim da resposta imune do hospedeiro. Na hanseníase lepromatosa, por exemplo, os macrófagos do hospedeiro são incapazes de destruir os bacilos, enquanto que na forma lepromatosa borderline há uma intensa resposta de imunidade celular capaz de destruir o bacilo.

Focando nas lesões neurais, para cada tipo de hanseníase verifica-se uma forma de acometimento. Na hanseníase tuberculóide, não há localização preferencial e, quando múltiplas, as lesões cutâneas e nervosas são assimétricas e não muito numerosas. Por vezes, se pode palpar um espessamento nervoso em direção à placa. ¹

Na hanseníase virchowiana ou lepromatosa, a distribuição das lesões é simétrica, localizando-se preferencialmente em áreas de menor temperatura, como face, membros e regiões glúteas. Nessa forma, o dano nervoso é tardio e simétrico. Nas fases iniciais, ocorre hiper- ou hipoestesia sensitiva térmica, dolorosa e tátil por infiltração de terminações nervosas e plexo neurocutâneo, sendo iniciado nas áreas mais distais e frias, ou seja, pavilhões auriculares e dorso das mãos e dos pés. Verifica-se também a diminuição da sudorese, pelo comprometimento de ramos nervosos autônomos. Com o progredir da doença, nervos tronculares periféricos evidenciam sinais e sintomas de acometimento, mostrando-se espessamentos, irregularidades e dor. Os principais nervos acometidos são mistos, originando

distúrbios sensitivos e motores (paralisias e amiotrofias), destacando-se: cubital, ciáticos, poplíteo externo, mediano e radial e ramos do facial. ¹

Na hanseníase dimorfa, o quadro clínico é intermediário entre os dois tipos polares previamente descritos. Quanto aos nervos, são os periféricos os mais afetados e em grave intensidade, de modo assimétrico nos dimorfos tuberculóides e disseminado com tendência à simetria nos dimorfos virchowianos. ¹

Existe ainda a forma neural pura, caracterizada por comprometimento nervoso simétrico, com dor e edema de um ou mais nervos, seguido de anestesia ou fraqueza muscular na região correspondente, sem lesões cutâneas visíveis. Ao exame histopatológico, predominam os dimorfos tuberculóides. ¹

Por último, existe também uma forma denominada “neuropatia silenciosa”, caracterizada pelo piora progressiva das funções sensitivas e motoras, sem qualquer sinal de pele, dor, parestesias, sem nenhum sinal clínico de neurite.

1.1.4- Neurite hanseniana: incidência, fisiopatologia da Lesão Neural e manifestações clínicas

A- Infecção pelo *M. Leprae* e fisiopatologia da lesão neural

M. leprae é morfológicamente indistinguível do *Mycobacterium tuberculosis*. Ele pode causar lesões em fibras mielínicas e amielínicas e causando reação inflamatória com substituição do tecido lesado por tecido conjuntivo: fibrose local ⁶.

A fisiopatogenia da lesão neural deve-se à localização do *M. Leprae* e sua proximidade com o nervo, células de Schwann e resposta imune do hospedeiro, o que, por sua vez, depende da sua susceptibilidade genética⁶. Genes HLA podem influenciar no tipo de resposta que ocorre durante o processo infeccioso, sendo esta imunogenicidade fundamental para os tipos de manifestações clínicas da doença ⁷.

O envolvimento nervoso pode ser dividido em cinco estágios, sendo que os dois primeiros são identificados apenas pelo minucioso estudo histológico, enquanto os demais são verificados clinicamente ^{6,7}:

- 1) Estágio de Paralisação: O *M. leprae* encontra-se dentro do nervo, geralmente nas células de Schwann - ainda não se sabe a que se deve essa afinidade - e ainda não há resposta do hospedeiro contra o

patógeno. Essa fase pode ser tanto o estágio mais precoce, quanto o intermediário entre a "doença" e a "não-doença", uma vez que alguns contatos de indivíduos acometidos podem também exibir este fenômeno.

- 2) Estágio de Resposta Celular: A estimulação da resposta celular, a qual inicialmente é não-específica e indeterminada, ocorre pela persistência e provável multiplicação do bacilo. Posteriormente, torna-se específica, determinando o tipo de acometimento: tuberculóide, indeterminado e lepromatoso.
- 3) Estágio de Infecção Clínica: À medida que aumenta a resposta, o nervo torna-se espesso, sendo perceptível clinicamente. Contudo, não se evidenciam déficits funcionais nervosos, embora possa haver alguns fenômenos sensoriais positivos, como formigamento, dormência e parestesia.
- 4) Estágio de Lesão Neural: O déficit neural funcional torna-se eventualmente demonstrável clinicamente quando um número de fibras nervosas é danificado. Inicialmente, são afetadas as funções das fibras amielínicas e das levemente mielinizadas (sensibilidade térmica, percepção dolorosa e sudorese), sendo seguidas por perda das funções mediadas pelas fibras finas. A perda de sensibilidade precede à paresia motora ou paralisia. Nesse estágio, a lesão neural é reversível.
- 5) Estágio de Destruição Neural: É o último estágio da lesão neural desenvolvida pela hanseníase. Elementos de condução são totalmente destruídos e colagenizados. Caseificação e formação de abscessos frios podem ocorrer na lepra tuberculóide.

A neurite que ocorre na hanseníase é um processo inflamatório agudo ou crônico de nervos periféricos, que pode evoluir com ou sem dor e com ou sem déficit sensitivo ou motor. Sua etiopatogenia abrange vários fatores. Inicialmente, há um fator de natureza intrínseca (presença do bacilo e reação inflamatória), ao qual pode

se somar um fator extrínseco - a compressão do nervo edemaciado por estruturas anatômicas vizinhas (ossos, ligamentos, bandas fibrosas).

B- Manifestações Clínicas da Hanseníase

A hanseníase constitui talvez o melhor modelo de neuropatia inflamatória no ser humano. O envolvimento neural inclui lesão dos troncos nervosos bem como das terminações nervosas livres. Sintomas sensitivos, autonômicos e motores são vistos devido à inflamação ou como consequência de reação ao processo regenerativo tecidual local³. Os sintomas de sensibilidade são os mais comuns e, usualmente, abrem o quadro clínico. Sintomas de neuropatias de fibras finas predominam, principalmente, nos estágios iniciais da doença e sintomas de fibras grossas aparecem mais tardiamente com a evolução da doença e podem predominar em casos específicos. O comprometimento motor é menos comum mas também pode ocorrer. As manifestações neuropáticas da hanseníase incluem: mononeurite, mononeurite múltipla e polineurite.

B1- Mononeurites e mononeurites múltiplas

Mononeurite é a forma mais comum de apresentação da hanseníase e os nervos periféricos dos membros superiores são mais frequentemente acometidos que o dos membros inferiores. Os nervos mais comumente envolvidos são o ulnar, mediano, auricular posterior, radial superficial, fibular comum, fibular superficial e tibial posterior⁸. Nas formas neurais puras, as mononeurites são as formas de apresentação mais comuns, com algumas séries na literatura mostrando até 79% de incidência desta manifestação quando comparada com a mononeurite multiplex⁹.

O processo inflamatório geralmente causa um aumento no volume do nervo e em seu tamanho. Os nervos se tornam dolorosos à palpação, podendo apresentar sintomas de déficit sensitivo e motor. 60% dos casos de mononeuropatias isoladas acontecem no nervo ulnar e pode haver dificuldade na diferenciação de outras neuropatias deste nervo. O diagnóstico definitivo, muitas vezes, só pode ser alcançado com uma biópsia do ramo dorsal superficial do nervo ulnar⁸. A

ecografia/ultrassonografia e a ENMG são exames complementares que podem auxiliar no diagnóstico, especialmente a ultrassonografia que pode diferenciar uma neuropatia ulnar por aumento do volume do nervo de uma neuropatia compressiva local sem aumento do volume do mesmo⁸.

O acometimento do nervo tibial posterior na neuropatia hansênica pode causar perda da sensibilidade na região plantar e levar à úlcera, deformidades, podendo causar importante comprometimento dos ossos dos pés, o chamado pé neuropático.

O acometimento de dois nervos diferentes, o que chamamos de mononeurite múltipla, também é relativamente comum na hanseníase. Nesses casos, a associação dos nervos ulnar e mediano é a mais vista clinicamente³. O acometimento do nervo ulnar, bilateralmente, é também a apresentação clínica mais comum, com o acometimento do nervo mediano bilateral mais rara³.

O envolvimento de nervos cranianos na neuropatia hansênica parece não ser tão raro. Relatos na literatura apontam para uma incidência de 18% de acometimento de nervos cranianos na neuropatia hansênica³, onde os mais acometidos seriam o V par (nervo trigêmeo) e o sétimo par (nervo facial). Numa série descrita por Gopinath e col.⁹, de 100 pacientes com sintomas de neuropatia hansênica, cerca de 22 tinham sintomas de acometimento de nervos cranianos, onde a maioria apresentou sintomas do nervo facial (10 dos 22), seguido do nervo olfatório (9 dos 22), trigêmeo (7 dos 22) e auditivo (3 dos 22). Existem também relatos na literatura de acometimento de diferentes nervos cranianos, como o VI par¹⁰ e mesmo acometimento de múltiplos nervos¹¹.

B2- Polineuropatia

Em alguns pacientes a doença pode se manifestar em forma de polineuropatia clássica, ou seja, acometimento de fibras finas distalmente e simetricamente, causando alterações de temperatura e dor (acometimento das chamadas fibras finas), sem comprometimento motor. Nesses casos, os exames de eletrodiagnóstico, como a eletroneuromiografia, podem ser normais ou, em casos mais avançados, mostrar comprometimento de fibras grossas. Vários pacientes

cursam sem lesões de pele, o que dificulta ainda mais o diagnóstico. Nesses casos apenas a biópsia pode confirmar a causa da polineuropatia hansênica.

Nos casos de polineuropatia, a perda proprioceptiva é rara, mas existem casos descritos na literatura. Van Barkel et al ¹² e Misra et al ¹³ descreveram uma pequena porcentagem de pacientes com alterações clínicas de vias proprioceptivas (anormalidades de posicionamento articular, alterações de reflexos profundos).

B3- Disfunções autonômicas na hanseníase

Lesões do sistema nervoso autônomo periférico são mais frequentes do que as lesões somato-motoras e estão diretamente relacionadas com a resposta imune ao *M. Leprae*³. Nesse sentido, as alterações autonômicas estão mais incidentes em pacientes multibacilares do que nos paucibacilares ³.

Vários autores descrevem alterações autonômicas nestes pacientes: Illaramendi et al ¹⁴ mostraram alterações de vascularização distais em membros superiores, em cerca de 43% de uma amostra de 76 pacientes hansênicos. Soysa et al ¹⁵ mostraram alterações na velocidade do complexo R-R em eletrocardiograma de 25 pacientes com hanseníase, onde essas alterações estavam presentes no repouso e durante atividade aeróbica com hiperventilação.

B4- Aumento da espessura dos nervos periféricos

Cerca de 40-75% dos pacientes portadores de hanseníase apresentaram aumento da espessura dos nervos periféricos em exame clínico. Alguns estudos demonstram cerca de 94% de acometimento¹². A maioria dos estudos também mostram associação do aumento da espessura com o quadro de neurite clinicamente¹⁶.

B5- Reações hansênicas

Os pacientes hansênicos podem desenvolver respostas auto-imunes agudas

de hipersensibilidade, interrompendo então a evolução classicamente crônica e estável de sua doença. Essas reações são chamadas de reações hansênicas. Existem dois tipos de reações hansênicas³.

A reação tipo 1 ou reação reversa consiste numa resposta de reação de hipersensibilidade celular tipo IV. Ocorre mais frequentemente nos tipo BL e L. A reação usualmente ocorre nos primeiros meses de tratamento e as lesões de pele prévias evoluem com piora clínica, apresentando mais edemaciadas, avermelhadas e, até mesmo, úlceras podem ocorrer, causando dor com o mínimo trauma local. Outros sintomas como febre e anorexia podem também estar presentes, bem como aumento da sudorese na face e em membros superiores e inferiores³.

A reação tipo 2, também chamada de eritema nodoso, consiste numa reação aguda anti-inflamatória envolvendo a liberação de fatores pró-inflamatórios como TNF-alpha e resposta imune com presença de células Th2. Ocorre mais frequentemente em paciente com a forma L e menos frequentemente na forma BL, apresentando maior incidência em pacientes com alta densidade bacteriana. Clinicamente, o paciente apresenta nódulos subcutâneos dolorosos e a presença de pápulas avermelhadas é característica dessa forma. Pode haver também manifestações do tipo uveíte, episclerite, neurite, artrite, dactilite, linfoadenite e orquite. Febre, astenia e anorexia são outros sintomas frequentes¹⁷.

B6- Neuropatias de início tardio

Raramente existem alguns pacientes que desenvolvem alterações neurológicas tardias, muitos anos após o tratamento da doença com a politerapia medicamentosa, que não podem ser explicadas por reação hansênica nem por recaída da doença³. Esses pacientes podem cursar com mononeuropatia aguda ou crônica ou forma progressiva crônica de polineuropatia ou mononeuropatia. Usualmente, não há sinais de atividade de hanseníase. Esses pacientes têm sido classificados como uma forma chamada de “Neuropatia hansênica de início tardio”¹⁸ e a principal hipótese diagnóstica é de que estes pacientes apresentam reação imune tardia devido à persistência de antígenos de bacilos mortos. A melhor compreensão dessa forma de apresentação tardia é necessária para o melhor manejo.

B7- Manifestações reumatológicas

A despeito de ser uma doença predominante em manifestações cutâneas e de nervos periféricos, a Hanseníase apresenta uma frequente incidência de manifestações reumatológicas, na maior parte das vezes pouco reconhecidas ³. Alguns estudos ¹⁹ mostram que a hanseníase pode se manifestar mimetizando algumas doenças reumatológicas como a artrite reumatóide, espondiloartropatias ou vasculites, onde, em alguns pacientes, os estudos sorológicos como FAN e Fator reumatoide podem mesmo estar positivos ²⁰.

1.2- DOR NEUROPÁTICA

A IASP (International Association for the Study of Pain) é a instituição utilizada como referência nos conceitos de dor crônica em todo o mundo. O conceito inicial de dor neuropática divulgado por essa instituição foi de que dor neuropática seria uma “dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção do sistema nervoso central ou periférico”²¹. Com o passar dos anos, essa definição recebeu algumas críticas, a primeira delas de que o termo “disfunção” era muito impreciso e poderia confundir doenças causadoras de dor neuropática pura com doenças que levem a disfunções temporárias do sistema nervoso, que pudessem simular sintomas de dor neuropática. Outra crítica era que o termo sistema nervoso era um termo muito genérico, que poderia misturar condições que levem à dor neuropática com doenças que causem lesão do sistema nervoso e evoluam com outro tipo de dor (por exemplo a dor nociceptiva da contratura na espasticidade por lesão de sistema nervoso central).

Em 2011, a definição foi reestruturada como o conceito de que dor neuropática seria uma “dor devido à lesão ou doença que afete o sistema somato-sensitivo”²². Nessa nova definição, a mudança mais significativa é a de que o termo disfunção foi retirado, sendo o mesmo associado a doenças que não são propriamente causadoras de dor neuropática pura, mas que apresentem algum componente neuropático de dor (por exemplo a fibromialgia, dor facial atípica e a síndrome de dor complexa regional)²².

A partir desta nova definição, novas diretrizes foram elaboradas para se diagnosticar o quadro clínico como dor neuropática²⁴ (tabela 2).

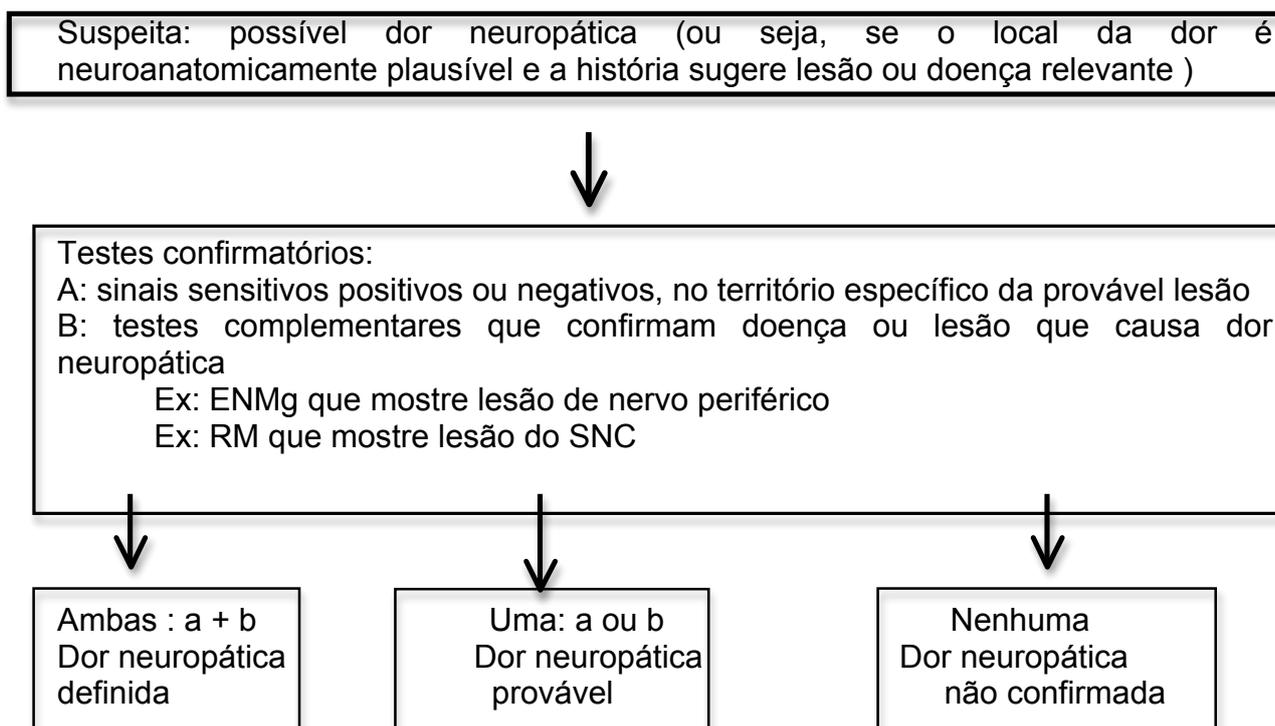


Tabela 2. Novas diretrizes utilizados na definição da dor neuropática(Fonte: De [Haanpää M](#) et al. ²⁴)

1.2.1- Epidemiologia

A dor neuropática apresenta prevalência variável no mundo e mesmo em diferentes regiões de nosso país²³. Estudos realizados em países europeus e Israel revelaram que a prevalência de dor crônica de uma maneira geral foi em torno de 19%²⁵. Já a prevalência de dor neuropática apresenta uma média de 7-8% na população em geral²⁶.

No Brasil, existem alguns estudos que mostram a incidência de dor crônica em nossa população²⁷⁻³² (gráfico abaixo).

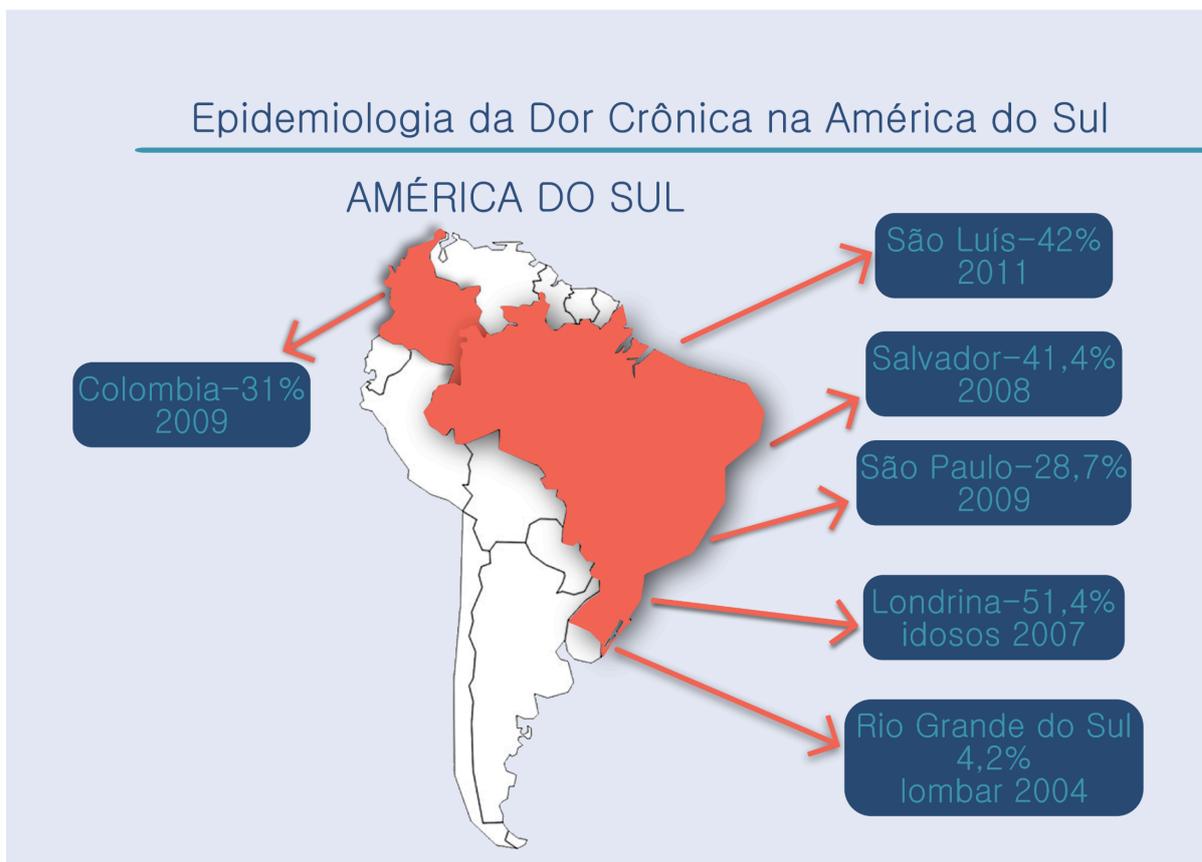


Figura 1. Epidemiologia da dor na América do Sul segundo os maiores estudos realizados até o momento²⁷⁻³². (FONTE: adaptado de Silva et al. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2004, Dellaroza et al. *Cad Saude Publica*. 2007, Sá et al. *Rev Bras Ortop*. 2008, Cabezas et al. *Acta Med Colomb* [online]. 2009, Lima et al. *Rev Panam Salud Pública* 2009, Vieira et al. *Brasil*. 2011.)

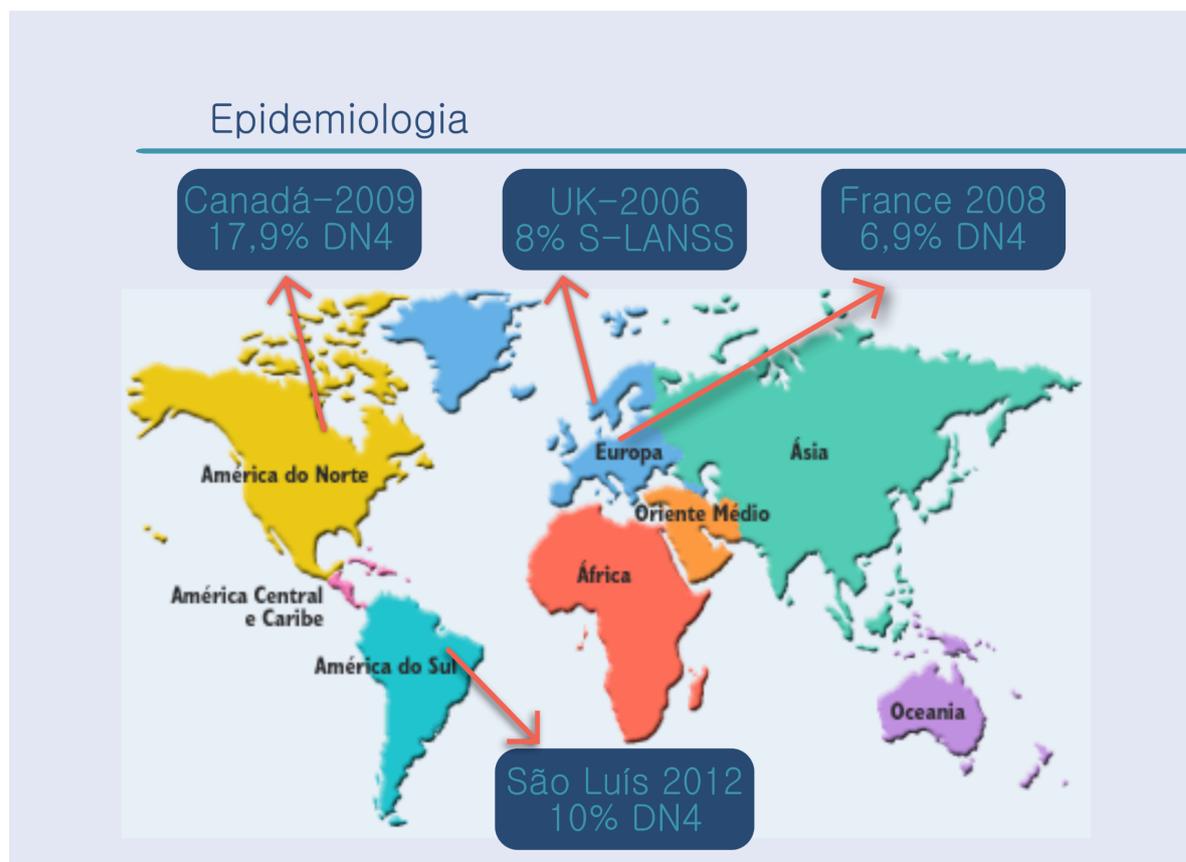


Figura 2. Epidemiologia da dor neuropática no mundo³³⁻³⁵ (Fonte: adaptado de de Moraes Vieira EB et al. J Pain Symptom Manage. 2012 ;Bouhassira D et al.Pain. 2008 ; Torrance N et al.J Pain. 2006). DN4: questionário para diagnóstico de dor neuropática. LANSS: escala de LEEDS de sintomas e sinais neuropáticos.

Importante ressaltar que existem ainda poucos estudos relacionados com os aspectos epidemiológicos da dor neuropática. Outro fator confusional do estudo é que diferentes doenças relacionadas com a dor neuropática apresentam diferentes incidências e prevalências, como por exemplo herpes zoster³⁶, neuropatia diabética³⁷⁻³⁸ ou dor lombar de caráter neuropático³⁹⁻⁴⁰.

Além dos dados sobre a incidência e prevalência dessa doença, salientamos que estudos sobre o impacto da mesma na qualidade de vida dos pacientes por ela acometidos são também escassos²³. Alguns estudos demonstram piora na qualidade de vida com pacientes, apresentando depressão grave, ansiedade, insônia, perdas laborais significativas, necessidade de auxílio nas atividades de vida diária^{41,42}.

1.2.2- Classificação da dor neuropática

Existem diversas classificações para a dor neuropática. As mais comumente utilizadas incluem a classificação baseada na etiologia e na divisão anatômica do sistema nervoso (Tabela 3).

Anatomia	Etiologia
Periférica	<p>Lesões neurais de origem traumática, isquêmica, compressiva, hereditária, metabólica, tóxica, inflamatória, infecciosa, paraneoplásica, carencial, amiloidótica e vasculítica</p> <p>Lesão de plexo</p> <p>Compressão de raízes</p> <p>Amputação(membro fantasma)</p> <p>Neuralgias</p> <p>Neuropatias de origem oncológica ou terapias associadas</p>
Central	<p>Isquemia encefálica</p> <p>Esclerose múltipla</p> <p>Lesão medular</p> <p>Siringomielia/Siringobulbia</p>

Tabela 3. Classificação anatomoetiológica da dor neuropática ²³ .

1.2.3- Mecanismos/fisiopatologia da dor neuropática

Os mecanismos responsáveis pelo sintomas de dor neuropática são complexos e fundamentais para o direcionamento do tratamento desta condição de dor crônica . Apesar de não completamente conhecidos, sabemos que todo processo de dor neuropática começa com uma lesão do sistema nervoso, seja ela periférica ou central . A partir desta lesão inicial, inúmeros mecanismos celulares e

moleculares irão influenciar o funcionamento das vias dolorosas responsáveis pela transmissão da sensação de dor. Estes mecanismos são classificados didaticamente em periféricos e centrais.

Mecanismos periféricos

Após a lesão inicial, que pode ser mecânica, química, metabólica, radioativa, ocorre uma resposta aumentada nos terminais nervosos dos nociceptores, que é secundária à resposta inflamatória exacerbada pela lesão neural. Essa resposta inflamatória anormal periférica causada pelos mediadores inflamatórios, já está vinculada com alguns sintomas clássicos da dor neuropática: alodinia (sensação de dor com estímulo não doloroso, como o tátil), hiperalgesia (diminuição do limiar ao estímulo doloroso)²³.

Em nível molecular, sabemos que os nociceptores evoluem com diminuição do seu limiar de ativação, aumento da atividade neuronal espontânea (aumento do “firing” espontâneo), aumento da resposta aos estímulos externos, descargas ectópicas, sensibilização de outros nociceptores que estavam silenciados e aumento da quantidade de canais de sódio que são ativados⁴³.

O mecanismo acima descrito é o mesmo que ocorre na dor nociceptiva aguda; entretanto, no caso da dor neuropática, há lesão neural associada ao fenômeno de inflamação periférica, com consequente degeneração walleriana do terminal nervoso e mudanças estruturais/anatômicas que, posteriormente, levarão a alterações de funcionamento do nociceptor..

Como exemplo de alteração da função do nociceptor, temos as descargas ectópicas, que são impulsos elétricos espontâneos e repetitivos que partem de diversos locais das terminações nervosas alteradas no processo de lesão periférica. Geralmente, as descargas ectópicas partem de neuromas, axônios lesados desmielinizados por traumas ou processos autoimunes e do gânglio da raiz dorsal⁴³.

Outro exemplo de alteração anatômica e funcional é a formação de neuromas periféricos. Esses são formados no coto proximal do axônio seccionado ou traumatizado, ocorrendo o brotamento de novas fibras envolvendo fibras mielinizadas (tipo A) e fibras desmielinizadas (tipo C). Os neuromas são importantes focos de atividade ectópica, ou seja, de descargas anormais espontâneas,

repetitivas, que causam ativação anormal do sistema de dor e também “bombardeiam” o sistema nervoso central (corno posterior da medula) e o gânglio da raiz dorsal de impulsos excitatórios, levando ao aumento do estímulo doloroso em nível central (sensibilização central) ⁴³.

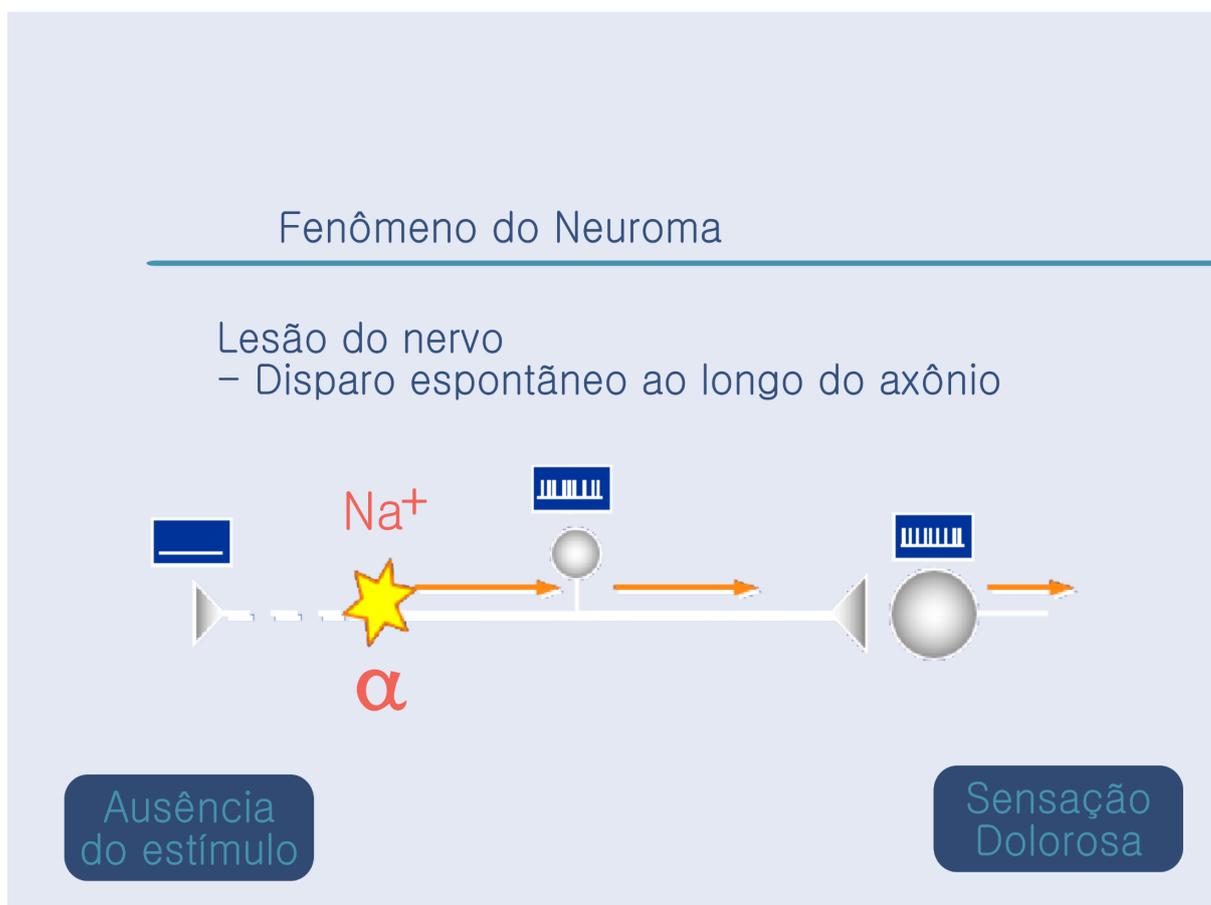


Figura 3. Ilustração do fenômeno do neuroma na fisiopatogenia da dor neuropática ²³. (Fonte: Dor: princípios e prática/Onofre Alves Neto(org.)...(et al.); Adriana Machado Issy...(et al.) – Porto Alegre: Artmed,2009.1440 p., 28 cm)

Outra modificação celular que ocorre na fisiopatologia da dor neuropática periférica é a participação do sistema nervoso autônomo. Ou seja, ocorre um recrutamento dos neurônios do sistema autônomo com maior expressão de adrenerreceptores na membrana neuronal e proliferação anatômica de terminais simpáticos em resposta ao processo inflamatório local ⁴³.

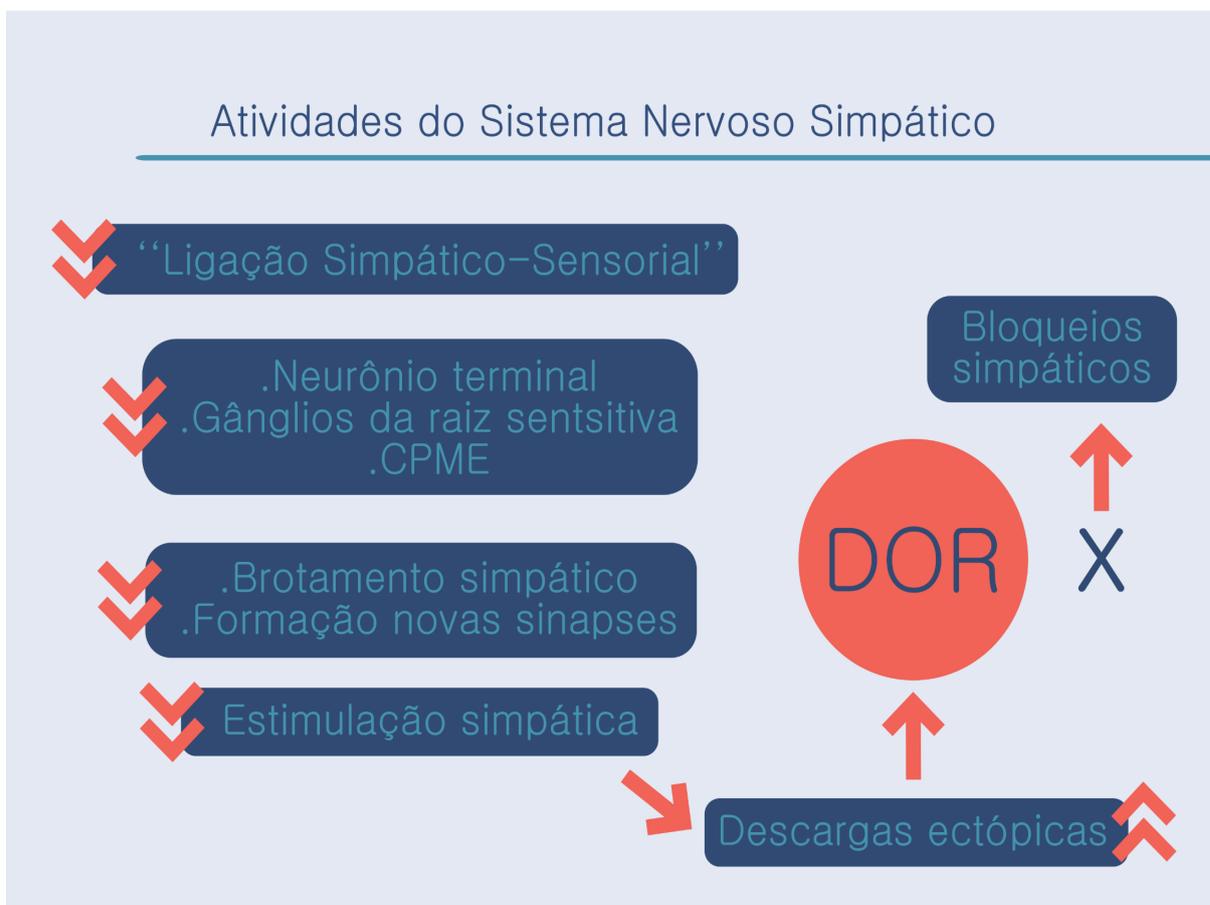


Figura 4. Diagrama mostrando a influência do sistema nervoso autônomo na gênese e manutenção da dor neuropática²³.(Fonte: Dor: princípios e prática/Onofre Alves Neto(org.)...(et al.); Adriana Machado Issy...(et al.) – Porto Alegre: Artmed,2009.1440 p., 28 cm)

Uma alteração fisiopatológica que explica alguns fenômenos clínicos da dor neuropática é a excitação cruzada efática. Nesse mecanismo, fibras nervosas danificadas se comunicam com fibras normais durante o processo de cicatrização neural⁴⁷. Esta mistura leva a um verdadeiro curto-circuito elétrico entre estas fibras, podendo explicar fenômenos como a alodinia de face na neuralgia trigeminal, pois, desta forma, teríamos atividade anormal em fibras amielínicas finas e fibras grossas mielinizadas, essas últimas estimuladas por correntes efáticas cruzadas⁴⁸(Figura 5).

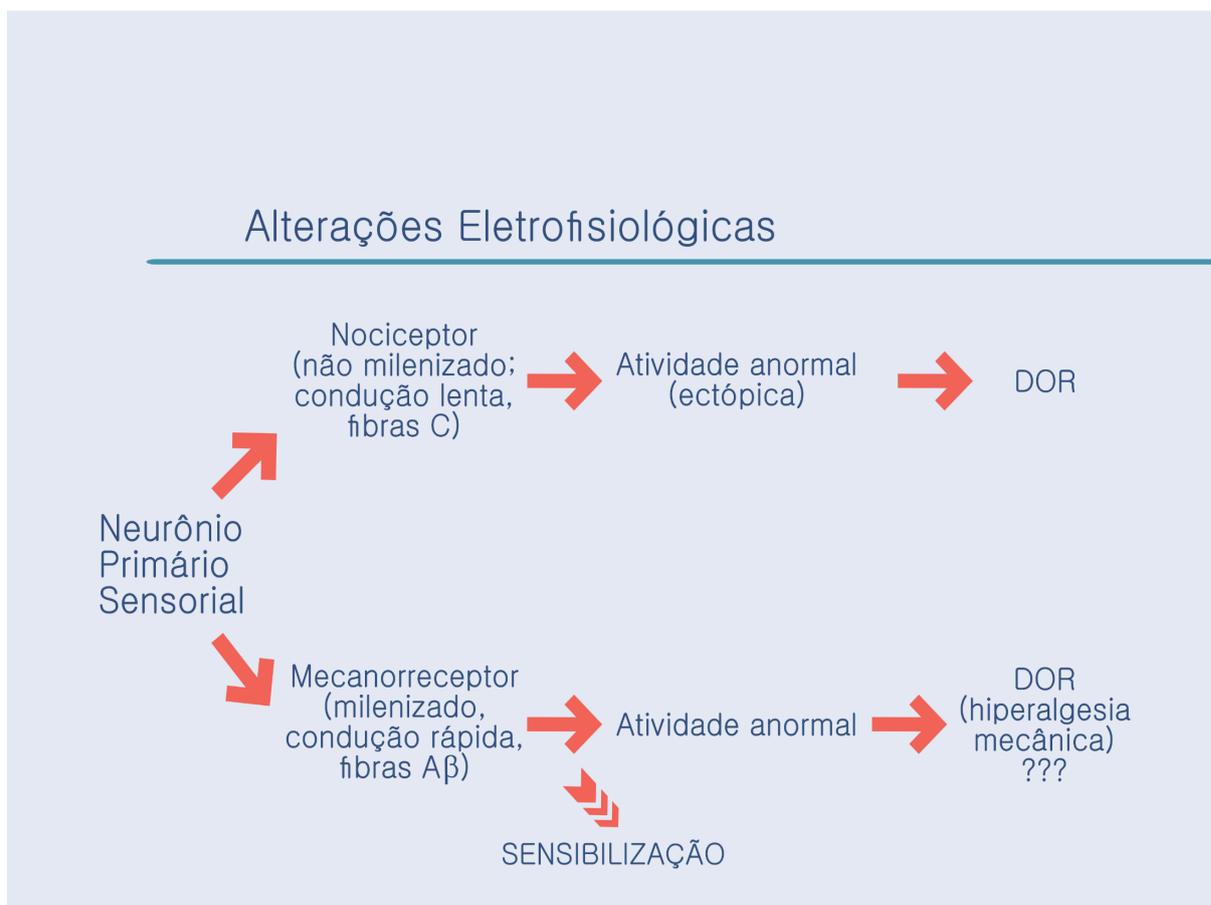


Figura 5. Alterações eletrofisiológicas na dor neuropática ²³. (Fonte: Dor: princípios e prática/Onofre Alves Neto(org.)...(et al.); Adriana Machado Issy...(et al.) – Porto Alegre: Artmed,2009.1440 p., 28 cm)

O processo de modificação anatômica e funcional pelas lesões periféricas leva a alterações de expressão e funcionamento gênico de neurônios no Gânglio da raiz dorsal e no corno dorsal da medula⁴⁹. Como consequência, há alterações relacionadas na produção de neuropeptídeos, neurotransmissores, frequência sináptica. Essas modificações podem explicar a perpetuação do quadro de dor na dor neuropática e a dificuldade do seu tratamento nestes pacientes.

Mecanismos centrais medulares

Conforme citado anteriormente, os mecanismos de alteração no sistema de dor em nível central medular são consequentes às alterações periféricas previamente descritas ou à presença de lesões diretamente na medular espinhal. Essas alterações cursam com sensibilização central local, alterações anatômicas

neurais e culminam com a perda do controle inibitório normalmente desempenhado pelos neurônios do corno posterior medular.

Quando a alteração medular central parte da lesão periférica, ocorre o que chamamos de sensibilização central. Ou seja, o aumento de atividade e excitação provocada pelos receptores periféricos de dor leva ao aumento da atividades dos neurônios excitatórios no corno posterior da medula espinhal. Essa sensibilização causa alterações em nível celular com modificação da expressão dos neuropeptídios envolvidos nas sinapses dos neurônios, com um desbalanço entre os mesmos (diminuição de aminoácidos inibitórios como substância P e aumento de aminoácidos excitatórios como glutamato e aspartato).

O aumento da atividade excitatória nesses neurônios leva à mudança no comportamento celular dos neurônios, uma vez que haverá maior excitação dos receptores NMDA e liberação de glutamato, aspartato e aumenta o influxo de cálcio excitatório nas sinapses⁵⁰. A exemplo do que ocorre nos mecanismos periféricos, ocorrem alterações de transcrição e funcionamento em nível genético.

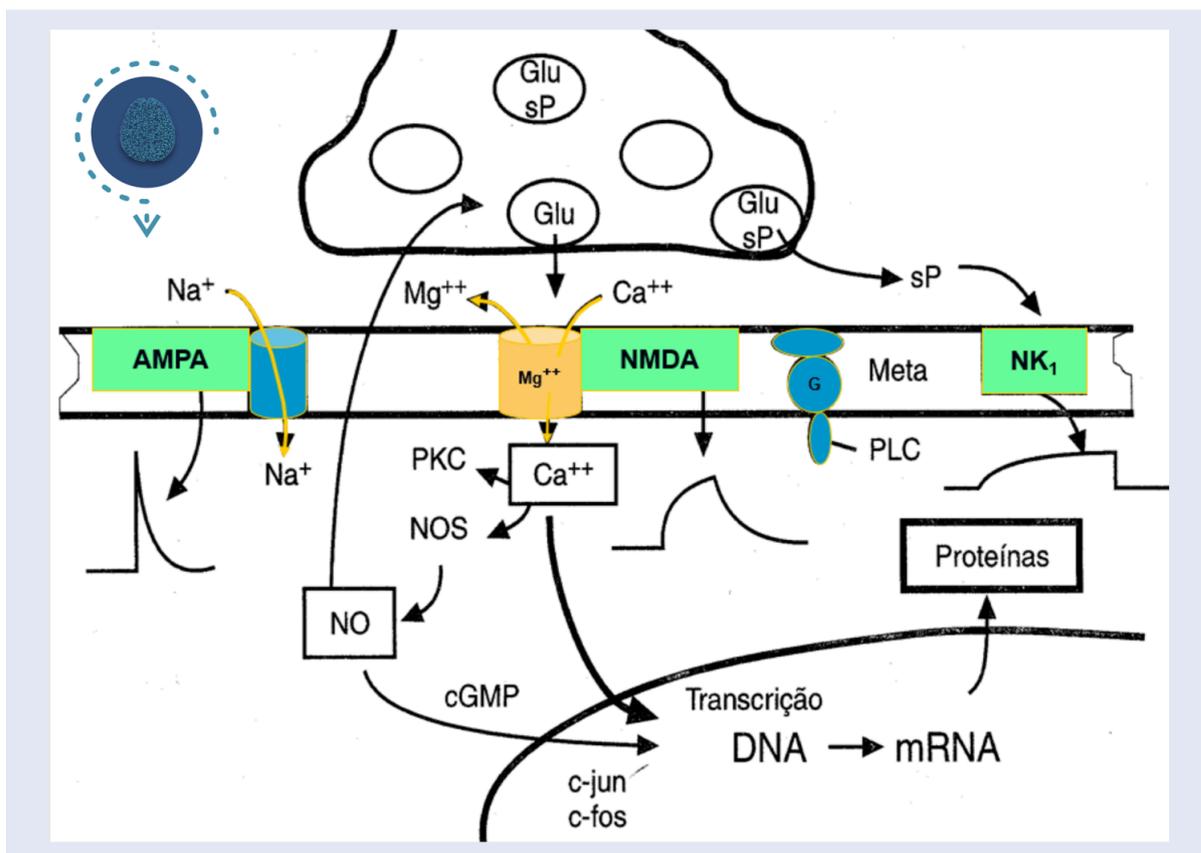


Figura 6. Esquema mostrando a relação das alterações nos canais excitatórios que ocorrem no fenômeno de sensibilização central ²³. (Fonte: Dor: princípios e prática/Onofre Alves Neto(org.)...(et al.); Adriana Machado Issy...(et al.) – Porto Alegre: Artmed,2009.1440 p., 28 cm)

Além das alterações funcionais, ocorrem também alterações microanatômicas de neuroplasticidade, ou seja, aumento dos terminais eferentes do gânglio da raiz dorsal, aumento de células da glia locais que respondem à lesão inflamatória inicial com aumento das citocinas pró-inflamatórias e perda de células no corno posterior da medula, especialmente as de caráter inibitório ^{51,52}.

Essas alterações anatômicas são melhor exemplificadas pelo brotamento das fibras A-beta da camada profunda do corno posterior medular para as camadas superficiais, causa uma retroalimentação e excitação dos neurônios da substância gelatinosa por estímulos táteis, o que também corrobora os sintomas de alodínea mecânica nestes pacientes(Figura 7).



Brotamento (“Sprouting”) de Fibras Tipo A-β

Lesão nervosa:

- atrofia de terminações das fibras C,
- terminais de fibras A-β “brotam” em direção a porções superficiais da raiz dorsal.

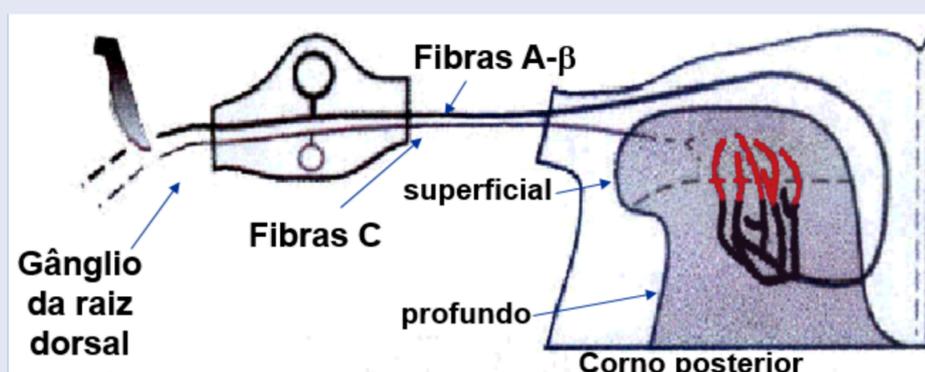


Figura 7. Fenômeno de brotamento na sensibilização central ²³. (Fonte: Dor: princípios e prática/Onofre Alves Neto(org.)...(et al.); Adriana Machado Issy...(et al.) – Porto Alegre: Artmed,2009.1440 p., 28 cm)

Por último, um importante mecanismo de modificação central medular é a perda ou redução do controle inibitório no corno posterior da medula. O corno posterior da medula possui em seu funcionamento fisiológico neurônios inibitórios gabaérgicos responsáveis por “balancear” o impulso doloroso com as vias excitatórias, no funcionamento fisiológico do sistema de dor. Além disso, existem também estímulos descendentes do sistema nervoso central encefálico que terminam no corno posterior medular.

O desbalanço de aumento desproporcional da excitação na fisiologia da dor neuropática causa redução da inibição pré e pós sináptica realizada pelo sistema inibitório, causando a diminuição da concentração de GABA no corno dorsal da medula ⁵³.

Mecanismos Centrais Encefálicos

As alterações centrais em nível encefálico, a exemplo das alterações em nível medular podem ser consequência da sensibilização central que se iniciou em nível

periférico a partir de lesão própria do sistema nervo central encefálico. Em ambas as condições, os sítios anátomo-funcionais responsáveis pelo balanço excitatório e inibitório do encéfalo são os alvos alterados na dor neuropática.

Neste sentido, há aumento da atividades excitatória anormal em nível talâmico envolvendo aminoácidos excitatórios e receptores NMDA⁵⁴. Há também uma hiperexcitabilidade das vias leminiscais laterais e mediais, diminuição da inibição dos núcleos reticulares ventroposterior e dorso medial do tálamo, diminuição dos mecanismos inibitórios corticais parietais e do córtex motor⁵⁴⁻⁵⁸ e aumento da memória de dor cortical e potenciação da mesma a longo prazo⁵⁴⁻⁵⁸.

1.2.4- ASPECTOS CLÍNICOS: SEMIOLOGIA, EXAMES COMPLEMENTARES E DOENÇAS RELACIONADAS À DOR NEUROPÁTICA

Avaliação Semiológica

O diagnóstico de dor neuropática, assim como outras variedades de dor crônica, é difícil e extremamente relacionado com a experiência do examinador e a realização de um exame neurológico minucioso. Apesar de inúmeros avanços em termos de exames complementares, a história clínica e o exame físico ainda são ferramentas fundamentais na identificação da dor crônica neuropática²³. Sendo assim, de uma forma didática, as características de que devemos examinar são as seguintes:

- 1- Semilogia detalhada na história clínica, identificando aspectos de início, aspectos temporais, etiológicos, características psicológicas e aspectos de descrição da dor .
- 2- Dentro dos aspectos descritivos da dor podemos objetivar nossa história com as seguintes qualidades²³:
 - a. Como o paciente relata o quadro de dor e se há presença de sensações neurológicas associadas;

Com relação aos descritores verbais utilizados pelos pacientes acometidos por dor neuropática, existem termos que frequentemente são melhor relacionados com o diagnóstico de dor neuropática, sendo inclusive já descritos por alguns autores ⁶⁰, como por exemplo: choque elétrico(53%), queimação(54%) e formigamento(48%), lancinante (parece estar relacionado com dor de origem central) ⁶¹.

Os pacientes podem relatar sensações anormais espontâneas ⁶², tais como coceira, formigamento, dormência e latejamento, que constituem maneiras de expressão das alterações parestésicas e disestésicas .

- b. Impacto da dor na qualidade de vida;
- c. Localização da dor e se ocorre irradiação;
- d. A intensidade da dor relatada pelo paciente com auxílio de escalas específicas de medida.

Existem escalas específicas na avaliação da dor neuropática, validadas com estudos estatísticos e aprovadas para diferentes países. Além de mensurar a intensidade da dor neuropáticas, estas escalas também têm a função de fazer o diagnóstico diferencial da dor neuropática com a dor não-neuropática , dentre estas podemos citar:

- Escala de Galen e Jensen(ANEXO 1), também conhecida como Escala de Dor neuropática(EDN) ou em inglês Neuropathic Pain Scale(NPS) ⁶⁵.

Essa escala apresenta 10 itens com pontuação de 0 a 10 em cada item, que avaliam diferentes qualidades descritas para a dor neuropática na literatura . Sete itens caracterizam a dor do paciente com os descritores aguda, intensa, quente, surda , fria e pruriginosa, utilizando a palavra sensível para se referir à sensação dolorosa do paciente ao estímulo tátil leve (alodínea mecânica). Os outros três itens analisam a questão temporal, o aspecto desagradável de dor e a intensidade de dor profunda e superficial.

Além de avaliar os sintomas de dor neuropática e sua intensidade, esta escala pode ser utilizada como medidora de resposta aos tratamentos, uma vez que, estatisticamente, utiliza descritores contínuos.

- Inventário de Sintomas de dor Neuropática (ISDN)⁶⁶: também possui 10 itens relacionados aos descritores sintomáticos de dor neuropática e possui dois itens adicionais que avaliam a questão temporal dos sintomas . Essa escala também varia de 0 a 10 em seus descritores, somando-se todos na avaliação da intensidade da dor neuropática.

- Escala de Leeds de sintomas e sinais neuropáticos⁶⁷: essa escala visa diferenciar sintomas de dor neuropática versus dor não neuropática . Apresenta sete itens, relacionados a sintomas de sensibilidade descritos pelo paciente e pelo exame físico do examinador. Apresenta pontuação máxima de 24 pontos, onde uma pontuação maior que 12 pontos indica dor neuropática e uma pontuação inferior a 12 pontos indica dor não-neuropática. Essa escala possui sensibilidade de 82 a 91% , e especificidade de 80 a 94% ⁶⁸, com o valor preditivo de 82%.

- Escala de dor neuropática de Krause e Backonja⁶⁹ : essa escala apresenta 12 itens, relacionados com alterações de sensibilidade e influência do afeto na qualidade da dor. Apresenta 66% de sensibilidade e 74% de especificidade . Há também a forma reduzida, com três itens: dormência, formigamento e aumento de dor em resposta ao toque .

- DN 4- Questionário diagnóstico de dor neuropática⁷⁰ : essa escala possui 10 itens, sete relacionados com sintomas relatados pelo paciente e três verificados no exame clínico. A pontuação total: de quatro ou mais sobre 10 sugere dor neuropática . Apresenta sensibilidade de 82% , especificidade de 89,9% e valor preditivo positivo de 86%.

- Inventário Pain detect ⁷¹ : Apresenta nove itens, sendo sete sensitivos e dois relacionados a características de tempo e espaço relacionadas com o sintoma de dor neuropática . Essa escala apresenta sensibilidade de 85% e especificidade de 80%.

- Inventário ID-pain de Portenoy⁷² : Apresenta seis itens, cinco sensitivos e um item identificador de dor nociceptiva na articulação.

- e. Avaliar aspectos de tempo: início, frequência, continuidade;
- f. Citar fatores de piora e melhora;
- g. Quais os tratamentos realizados e se houve resposta;
- h. Expectativas pessoais no tratamento da dor

Exames complementares

Exames complementares podem auxiliar no diagnóstico da dor neuropática, desde que feitos por profissionais competentes e experientes e analisados, conjuntamente, com os achados de anamnese e exame físico. Dentre os possíveis de auxílio semiológico, podemos enumerar : a eletroneuromiografia, ressonância magnética, , potencial evocado e a termografia .

A eletroneuromiografia geralmente pode mostrar lesões de fibras grossas mielinizadas, apresentando importante limitação para a lesão de fibras finas, que são as principais fibras envolvidas nos mecanismos de dor neuropática. O uso de técnicas específicas, como a microneurografia, pode auxiliar na identificação das lesões das fibras finas.

O uso da termografia, feita por profissional experiente, em condições adequadas e com interpretação correta, pode auxiliar no diagnóstico de lesão de fibras finas e conseqüentemente, ajudar na confirmação diagnóstica.

O potencial evocado auxilia na análise da normalidade das vias somatosensitivas no sistema nervoso central e pode mostrar também lesões que justifiquem as queixas de dor neuropática.

A ressonância magnética oferece informações sobre lesões que podem estar relacionadas ou justificar os sintomas e sinais de dor neuropática.

Doenças mais frequentemente associadas à dor neuropática ²³

Podemos dividir as doenças relacionadas com os sintomas de dor neuropática em periféricas e centrais . Dentre as de causa periférica podemos citar:

- Neuropatias de nervos periféricos causadas por :

- Doenças metabólicas: diabetes;
- Doenças auto-imunes: LES, AR, Sd. de Sjogren;
- Doenças infecciosas: herpes, bacilo de hansen;
- Traumas de nervos periféricos;
- Dor no paciente amputado;
- Neuralgia de nervos cranianos; mais frequentes trigeminal e glossofaríngea;
- Síndrome de dor complexa regional (antiga algoneurodistrofia ou causalgia);
- Radiculopatias de origem diversa (hérnia discal, estreitamento degenerativo foraminal,etc);
- Aracnoidites químicas ou por manipulação cirúrgica.

Doenças de origem no sistema nervoso central:

- Dor encefálica:
 - Causas vasculares: Acidente vascular cerebral de múltiplas etiologias;
 - Auto-imunes : Esclerose múltipla;
 - Infecciosas : meningoencefalites, abscessos cerebrais, empiemas;
 - Neoplásicas: tumores;
 - Neurodegenerativas: doença de parkinson.
- Dor medular :
 - Infecciosas: neurosífilis , neurocisticercose, fungos;
 - Trauma medular;
 - Siringomielia por causas múltiplas de disfunção líquórica.

Dor Neuropática – Tratamento

O tratamento da dor neuropática, assim como para a maioria das condições relacionadas com dor crônica, é difícil, complexo e, frequentemente, envolve a necessidade de abordagem multiprofissional. Na verdade, o tratamento sem a presença multidisciplinar limita-se apenas ao sintoma clínico e todos os profissionais que trabalham comprometidos com o tratamento da dor crônica concordam que o tratamento do paciente envolve a tentativa de melhora de sua qualidade de vida e dos sintomas psicológicos advindos do sofrimento causado pela dor neuropática ²³ .

Sendo assim, um grande arsenal é necessário e apresenta-se disponível no tratamento da dor neuropática: medicamentos (terapia farmacológica), terapias psicológicas, terapias físicas, procedimentos minimamente invasivos e, em alguns casos, procedimentos cirúrgicos no sistema nervoso central e periférico ²³ .

É importante a identificação das diferentes etiologias de dor neuropática , isso porque, além do tratamento dito “padrão “, ou seja, com todas as possibilidades anteriormente descritas, muitas vezes o tratamento etiológico colabora com o controle do quadro de dor neuropática, uma vez que a intervenção sobre a etiologia , tal como o controle do diabetes, uso de antivirais no herpes–zoster, descompressão cirúrgica de nervos ou raízes e controle do HIV, são elementos importantes para se evitar a progressão da lesão neural relacionada com o quadro de dor crônica ²³ .

Com relação ao tratamento medicamentoso, podemos citar inúmeras classes farmacológicas utilizadas na tentativa de controle da dor neuropática disponíveis no Brasil ²³:

Anticonvulsivantes	Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenitóina, Gabapetina, Pré-gabalina, lamotrigina
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina, Nortriptilina, clomipramona, Imipramina, Desimipramina
Antidepressivos duais	Duloxetina , Venlafaxina
Opióides	Codeína, Morfina, Oxiconona, Metadona, Tramadol, Buprenorfina tópica
Agentes tópicos(antiarrítmicos)	Lidocaína, Capsaicina, Metilexina
Gabaérgicos	Baclofeno
Antagonistas NMDA	Ketamina endovenosa
Outros	Levodopa, Anti-inflamatórios, Neurolépticos

Tabela 4: lista das medicações mais frequentemente utilizadas no Brasil.(Fonte Dor: princípios e prática/Onofre Alves Neto(org.)...(et al.); Adriana Machado Issy...(et al.) – Porto Alegre: Artmed,2009.1440 p., 28 cm)

Com relação às terapias físicas, existem inúmeras modalidades de terapias físicas que auxiliam na dessensibilização do quadro de dor neuropática. Notadamente as terapias de descompressão neural em patologias de nervos periféricos e de medula espinhal, bem como terapias motoras em doenças do sistema nervoso que combinem alterações musculares com dor neuropática são as mais comumente utilizadas. Entretanto, existem inúmeras correntes dentro da terapia física que não são o escopo de nossa descrição no momento .

O mesmo se aplica para a influência dos aspectos comportamentais e psicológicos dentro da dor neuropática. Esses aspectos são de fundamental importância e deverão ser abordados paralelamente às outras estratégias, incluindo avaliação e métodos de tratamento psicológico específicos

Com relação aos procedimentos minimamente invasivos, existem inúmeras terapias já consagradas e outras emergentes que podem auxiliar no tratamento da dor crônica de difícil controle. Dentre estes podemos citar: bloqueios de nervos periféricos, bloqueios de sistema nervoso autônomo, radiofrequência pulsada destes sítios de lesão, bloqueios radiculares, lesões de nervos periféricos feitas com glicerol, técnicas mecânicas ou radiofrequência, tratamento de neuralgias craniofaciais com uso de bloqueio, radiofrequência ou técnicas de microcompressão, dentre outras.

A neuromodulação (uso de corrente eletromagnética ou substâncias químicas no sistema nervoso central para tratamento de diversas doenças neurológicas, incluindo a dor crônica), constitui uma das terapias mais eficazes e promissoras no tratamento da dor neuropática. Existem modalidades não invasivas de tratamento ainda em investigação, como a estimulação magnética transcraniana e a estimulação elétrica (TDCs), bem como técnicas de neuromodulação invasiva no sistema nervoso central (estimulação medular, estimulação cerebral profunda e estimulação de córtex motor) e periférico . Essa última mais explicitada em capítulo específico desta tese .

1.3 – NEUROMODULAÇÃO INVASIVA NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA PERIFÉRICA

1.3.1- ASPECTOS GERAIS:

O uso da estimulação elétrica de nervos periféricos para o tratamento da dor crônica constitui um armamentário terapêutico utilizado há bastante tempo, sendo uma modalidade indicada principalmente no tratamento das síndromes dolorosas de caráter neuropático, juntamente às outras formas de neuroestimulação: Estimulação Elétrica da Coluna Dorsal (SCS) e a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) e também no tratamento de inúmeras síndromes de cefaleia crônica.

Historicamente, o uso da estimulação elétrica do sistema nervoso periférico no tratamento da dor data da antiguidade. Os egípcios utilizavam corrente elétrica do “peixe-gato” do Nilo no tratamento de síndromes dolorosas⁷³. No século XVIII, a corrente elétrica foi utilizada por Benjamin Franklin (chamado de Frankilnismo) para o tratamento de dor lombar e gota⁷³. No início do século XIX, inúmeras formas de uso da eletricidade se tornaram corriqueiras e de duvidosa eficácia e foram reprimidas após a adoção da doutrina Flexneriana, em 1910, pelas escolas de medicina dos Estados Unidos⁷⁴.

Com a publicação da Teoria do Portão por Melzack e Wall em 1965, surgiu uma nova ideia de funcionamento da circuitaria periférica, e vários experimentos com estimulação elétrica se tornaram viáveis para o tratamento das síndromes dolorosas crônicas. Embora vários aspectos de fisiopatologia da teoria do portão tenham sido modificados, essa teoria forneceu a base científica da estimulação em nervos periféricos para tratamento da dor crônica: estimulação de fibras de largo diâmetro ativadas com limiar mais baixo do que as pequenas fibras, a uma intensidade suficiente para produzir parestesias, deveria produzir também o alívio do quadro doloroso⁷⁵.

Os primeiros experimentos com o uso da estimulação nervosa periférica foram publicados por Wall e Sweet em 1967^{76,77}, quando realizaram a estimulação via forâmen infra-orbitário em oito pacientes, que cursaram com significativa melhora da dor enquanto a estimulação estava funcionando. Os autores também sugeriram neste trabalho a ideia de um estimulador implantável. Ao mesmo tempo, Shealy et al

iniciaram o uso da neuroestimulação em coluna dorsal, com os resultados iniciais levando ao desenvolvimento de sistemas implantáveis, com o primeiro desses sistemas de bateria sendo desenvolvido por Cordis em 1976⁷³.

Nos anos seguintes, inúmeros estudos foram realizados com o uso da Estimulação Nervosa Periférica⁷⁸⁻⁹³, os quais utilizavam diferentes materiais e técnicas de abordagem cirúrgica, mas possuíam a característica comum de ter o implante em contato direto com um nervo periférico específico responsável pela região dolorosa neuropática devido à injúria direta ou iatrogênica ou como parte de uma síndrome de dor complexa regional. Infelizmente, os resultados iniciais desses trabalhos não foram muito animadores: em 1976, Sweet⁸² relatou uma taxa de melhora global de 26%; Nashold⁸⁶, em 1982, relatou uma taxa de sucesso de 53%.

Devido aos resultados acima citados, aos relatos de injúria do nervo periférico pela colocação do eletrodo e à disseminação mais ampla do uso da Estimulação da Coluna Dorsal no tratamento das síndromes dolorosas crônicas de caráter neuropático, o uso da estimulação de nervos periféricos tornou-se menos atrativo. Isso refletiu, também, na elaboração de aparatos específicos para uso na estimulação de nervos periféricos, que estava muito restrita, com apenas um aparelho aprovado pelo FDA.

A ressurreição da estimulação do sistema nervoso periférico no tratamento da dor crônica aconteceu com o trabalho de Weiner e Reed⁹⁵, que descreveram a técnica de implante percutâneo de eletrodos no nervo occipital para tratamento da neuralgia occipital. Vários estudos se seguiram com o uso da estimulação tanto em nervos occipitais quanto com o uso combinado nos ramos supra-orbitais para o tratamento da cefaléia crônica de caráter migranoso e outras cefaleias de caráter autonômico⁹⁶⁻¹⁰². A partir daí, relatos do uso de implantes em nervo trigêmeo¹⁰³, uso no controle de dor crônica pós-herniorrafia (nervo inguinal), e uso de eletrodos para-espinais no tratamento da neuralgia pós-herpética, sacro-ileíte e coccidínea retomaram a estimulação do SNP no tratamento das síndromes dolorosas crônicas de caráter neuropático¹⁰⁴⁻¹⁰⁷.

O uso da estimulação de nervos periféricos no tratamento das síndromes dolorosas crônicas tem mostrado resultados consistentes. Com relação às síndromes dolorosas de caráter neuropático (síndrome de dor complexa regional, neuropatia traumática ou pós-operatória), a maioria dos trabalhos mostram melhora

de 50% nas escalas de dor em uma média de 60-70% dos pacientes submetidos ao procedimento, com follow-up de mais de três anos^{109,110}.

Na estimulação percutânea nas síndromes dolorosas da face, os resultados se assemelham aos anteriormente descritos. A principal indicação descrita na literatura é a Neuralgia Occipital. A maioria dos estudos relacionados com esta patologia mostra uma melhora de 50% nas escalas de dor em uma média de 65% dos pacientes em seguimento de um mês até três anos de seguimento (Tabela 4 abaixo).

Estudo	Ano	Formato	Diagnóstico	N teste	N Implantes	Seguimento	Resposta	Complicações
Chivukula et al	2014	R	NO	7	7	NI	NI	NI
Chaiban et al	2014	C	NO	1	1	1 ano	100%	0
Palmisani et al	2013	R	NO e CCD	4	3	28-31 m	100%,70% e 50%	0
Eldrige et al	2010	C	NO	1	1	5 m	NI	0
Skaribas et al	2010	T	NO e CC	6	6	NI	NI	NI
Magown et al	2009	T	NO	7	7	2-30 m	75-100%	0
Ghaemi et al	2008	C	NO	1	1	12 m	90%	0
Johnstone et al	2006	R	NO	8	7	25 m	5 com 50%	0
Slavin et al	2006	R	NO	14	10	22 m	8 mais de 50%	1 infecção
Kapural et al	2005	C	NO	6	6	3 m	> 70%	0
Rodrigo-Royo et al	2005	C	CC	4	4	9-16 m	100%,100% e 90%	0
Oh et al	2004	P,T	NO	10	10	4-6 m	50% em 9	0
Hammer et al	2001	C	NO	1	1	9 m	80-90%	0
Weiner et al	1999	R	NO	13	13	1,5-5.5 anos	2/3 com 75% de melhora	0

Tabela 4 : Sumários dos estudos de estimulação periférica para tratamento de Neuralgia occipital. (Fonte: Lui et al. Unilateral occipital nerve stimulation for bilateral occipital neuralgia: a case report and literature review. *Journal of pain Research* 2017;10,229-232.) Abreviações: R: estudo retrospectivo, C: relato de caso, T: relato de técnica, P: estudo prospectivo, NO: neuralgia occipital, CC: cefaleia cervicogênica, CCD: cefaleia crônica diária, NI: não informado, m: meses.

Ainda com relação à Neuralgia Occipital, uma revisão sistemática conduzida em 2015 mostrou nível de evidência tipo III para o uso desta forma de neuroestimulação periférica para o tratamento desta doença¹¹³.

Existem uma série de outras indicações na literatura para o uso da estimulação de nervos periféricos: cefaleias em salvas, migrânea e cefaleia crônica diária. Os resultados preliminares foram os seguintes:

Migrânea:

Uma série de casos envolvendo o uso de estimulação do nervo occipital ocorreram em 2003 ⁹⁶. Oitenta e oito por cento dos pacientes tiveram mais de 50% de redução nas escalas de dor e frequência de cefaleia.

Outra série de casos retrospectiva, descrita em 2007 ⁹⁷, mostra oito pacientes tratados com estimulação do nervo occipital em um seguimento de três anos. Houve melhora de mais de 50% das escalas de dor em metade dos pacientes.

O primeiro trabalho que incluiu grupo-controle foi descrito em 2010, no estudo ONSTIM ⁹⁸. O grupo com estimulação occipital apresentou melhora em 39% dos pacientes num seguimento de três meses.

Em 2015, Dodick et al ¹¹⁵ conduziram um estudo prospectivo e randomizado com 157 pacientes num seguimento de três meses, mostrando uma melhora média nas escalas de dor específicas para migrânea de 66,7% em mais de 50% dos pacientes

Em 2016, Yang et al ¹¹⁶ realizaram uma revisão sistemática envolvendo os resultados do uso da estimulação de nervos periféricos(occipitais) no tratamento da migrânea crônica. Neste estudo, levantou-se cinco estudos randomizados, quatro retrospectivos e um prospectivo(estudo de Dodick et al. acima referido). A conclusão dos autores é a de que ainda necessitamos de mais estudos randomizados para se comprovar a real eficácia deste método no tratamento da migrânea.

Hemicrânia contínua:

Uma série de casos de seis pacientes submetidos à estimulação do nervo occipital foi descrita. Quatro dos seis pacientes apresentaram melhora de mais de 50% nas escalas de dor⁹⁹.

Cefaleia em salvas:

Um estudo prospectivo, envolvendo oito pacientes foi publicado em 2010. Nesse estudo¹⁰⁰, a estimulação foi unilateral e cinco dos oito pacientes obtiveram mais de 50% de redução na frequência de crises.

Uma série de casos de quatro pacientes foi descrita com uso de estimulação occipital bilateral para o tratamento de cefaleia em salvas¹⁰¹. Esses pacientes foram seguidos por seis meses, e dois obtiveram melhora de mais de 50% da severidade e número de crises de cefaleia.

Em 2016, Leone et al.¹¹⁷ realizaram estudo prospectivo com cerca de 35 pacientes utilizando estimulação do nervo occipital para tratamento de cefaleia em salvas. Mais de 60% desses pacientes obtiveram melhora de mais de 50% na frequência e intensidade das crises num seguimento de seis anos.

Estimulação combinada dos nervos supra-orbital e occipital:

Migrânea:

Uma série de casos de sete pacientes foi descrita na literatura¹⁰². Seis dos sete pacientes relataram redução das escalas de dor de 90 a 100% e cinco não necessitaram do uso de medicação, num tempo de seguimento de até 35 meses.

1.3.2- INDICAÇÕES DA ESTIMULAÇÃO DE NERVOS PERIFÉRICOS:

Seguem os mesmos padrões do uso da neuromodulação espinhal, tendo como indicação principal a dor neuropática crônica, severa, que afeta a funcionalidade do paciente e é refratária ao tratamento conservador (medicações, fisioterapia, bloqueios anestésicos locais e bloqueios simpáticos, TENS, toxina botulínica, etc.). Apresenta, entretanto, a necessidade da área dolorosa acometida ter uma distribuição anatômica bem definida e relacionada ao nervo periférico que se deseja realizar a estimulação. Devem-se perceber também sinais de comprometimento objetivo do nervo periférico (hipoestesia, hiperpatia, hiperestesia, alodinia, etc.).

A confirmação do comprometimento do respectivo nervo “alvo” através do bloqueio anestésico local é uma etapa frequentemente recomendada na literatura⁹³; entretanto, não existem evidências de que este parâmetro signifique um fator de melhor prognóstico.

A realização de teste de neuroestimulação precedendo o implante definitivo, através da externalização dos eletrodos é feita de forma rotineira. A mesma é realizada num período de tempo específico (entre 7 a 10 e até 14 dias em alguns casos) e deve-se obter melhora de pelo menos 50% do quadro doloroso em escalas de avaliação específicas de dor.

Indicações específicas:

- A- Neuralgia pós-herpética
- B- Dor neuropática pós-traumática
- C- Dor neuropática pós-operatória
- D- Dor neuropática facial
- E- Neuralgia occipital ou dor cervicogênica occipital intratáveis clinicamente
- F- Migrâneas transformadas, com presença de dor occipital e hemicrania contínua.
- G- Síndrome de dor complexa regional
- H- Cefaleia em salvas

1.3.3- CONTRAINDICAÇÕES:

Englobam: uso de anticoagulantes ou pacientes com distúrbios de coagulação, pacientes com infecção ativa de provável sítio cirúrgico, pacientes com problemas cognitivos importantes, depressão intratável ou com avaliação neuropsicológica que indique transtorno de personalidade importante.

Outra contraindicação são pacientes que necessitem de seguimento rotineiro com ressonância magnética, devido às limitações do uso desses exames com esses materiais .

1.3.4- TÉCNICA CIRÚRGICA:

Aspectos gerais:

O implante de eletrodo segue recomendações bem definidas. Existem, basicamente, duas formas de implante em nervos periféricos: a abordagem cirúrgica direta, que envolve a exposição direta do nervo e colocação de eletrodos tipo “placa” sobre o nervo em um lado, ou em ambos os lados (técnica em “Sanduiche”). Como opção, o eletrodo pode ser colocado pela técnica percutânea, através de uma agulha inserida perpendicularmente ao trajeto do nervo.

Os tipos de eletrodos utilizados são:

- Para a técnica percutânea utiliza-se eletrodos cilíndricos de quatro , oito ou 16 polos . Essa técnica é utilizada principalmente na neuroestimulação periférica no tratamento das cefaleias crônicas(figura abaixo)

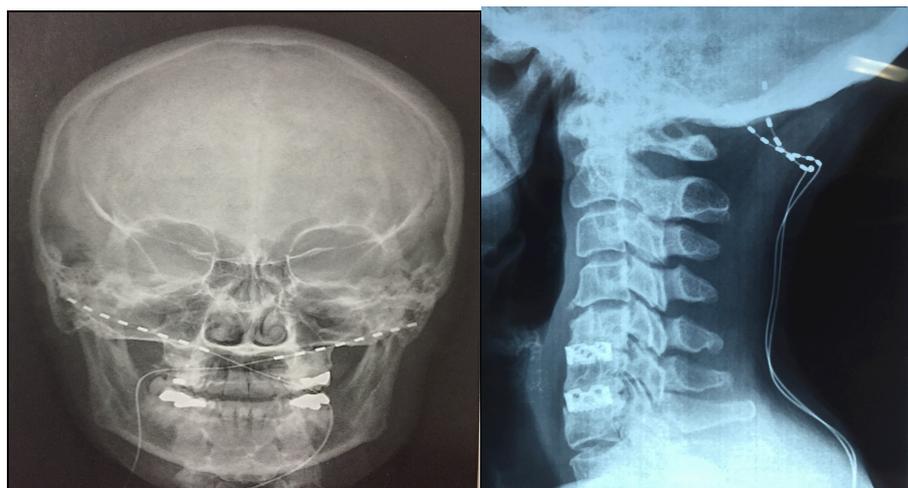


Figura 9. Exemplo de colocação de eletrodo em nervo occipital(Fonte: acervo pessoal do autor)

- Para a técnica cirúrgica aberta utiliza-se os eletrodos em placa de quatro, oito ou 16 polos e até sistemas de 32 polos de estimulação

Em ambas as técnicas, é fundamental o correto ancoramento do eletrodo visando-se prevenir migrações e deslocamento dos mesmos. Dependendo da técnica escolhida, isso pode ser feito na área de entrada do eletrodo (por exemplo, pela técnica percutânea de estimulação do nervo occipital), pela fixação à distância (técnica de fixação dos nervos supra e infraorbitários) ou através da fixação direta do eletrodo em planos subcutâneos e fascial / periosteal nas incisões abertas.

O protocolo de implante geralmente exige a realização de um teste de eficácia no controle do quadro doloroso. Assim, após o implante, o eletrodo deve ser tunelizado e ligado a um extensor de testes externos associados a um gerador externo. É importante garantir antes da análise da dor que exista, cobertura da área dolorosa com a sensação de parestesias/dormência. A cobertura da área dolorosa pode ser testada em intra-operatório ou em pós-operatório imediato. Durante o período de testes, os pacientes são usualmente cobertos com antimicrobianos (embora o uso dos mesmos não diminua a chance de infecção comprovadamente).

Após o teste ser completado (média de sete a dez dias), é realizado o implante do sistema de gerador permanente em centro cirúrgico, sob anestesia geral, pois a passagem dos tunelizadores em subcutâneo é dolorosa. Os locais mais utilizados para o implante do gerador são a região glútea, parede abdominal ou a região infraclavicular. Independentemente da região escolhida, o local do implante do gerador definitivo deve ser profundo o suficiente para se evitar escaras e ser localizado em regiões de pouca mobilidade.

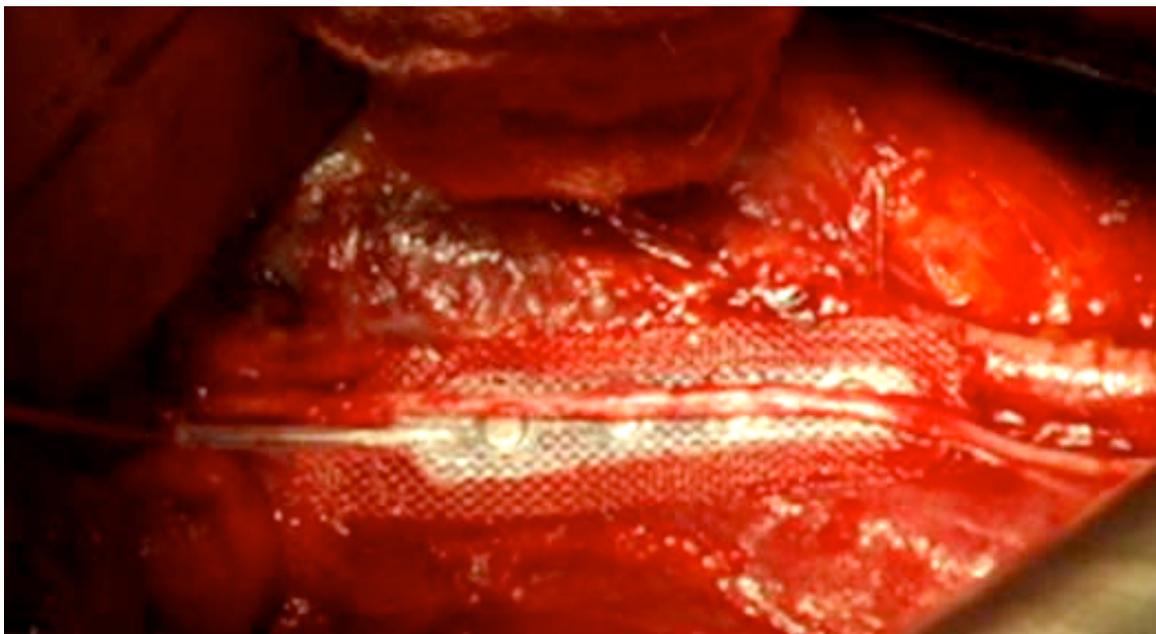


Figura 10. Exemplo de colocação de eletrodo em placa.(Fonte: acervo pessoal do autor)

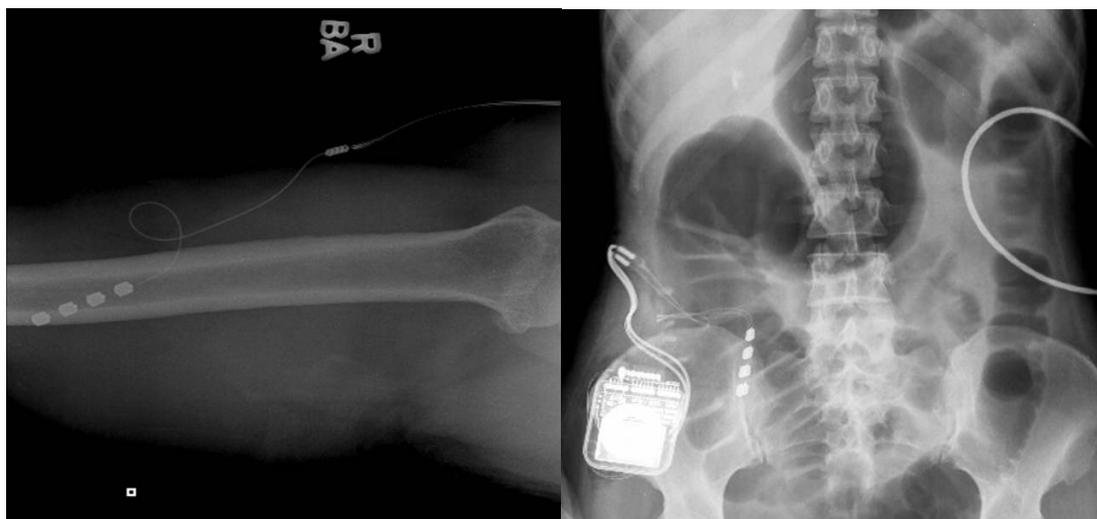


Figura 11. Eletrodo em nervo radial e nervo femoral tipo placa.(Fonte: acervo pessoal do autor)

Aspectos particulares de implante percutâneo:

1- Implante de nervo occipital, supraorbitário e infraorbitário:

Os eletrodos são quase que, rotineiramente inseridos sob radioscopia. Existem parâmetros utilizados na colocação dos implantes: o forâmen infra-orbitário

e a base da órbita para o nervo infraorbitário, o limite e o forâmen supraorbitário para o nervo supraorbitário, o arco de C1 e a linha média para o nervo occipital.

A direção de colocação do eletrodo pode ser de medial para lateral ou vice-versa, dependendo da experiência do cirurgião. Eletrodos de 4, 8 ou 16 contatos podem ser utilizados, passando pelo plano epifascial, em baixo, mas acima dos músculos. O padrão de colocação do eletrodo deve cruzar o sentido do nervo, para que ele possa ser estimulado por pelo menos dois contatos do eletrodo.

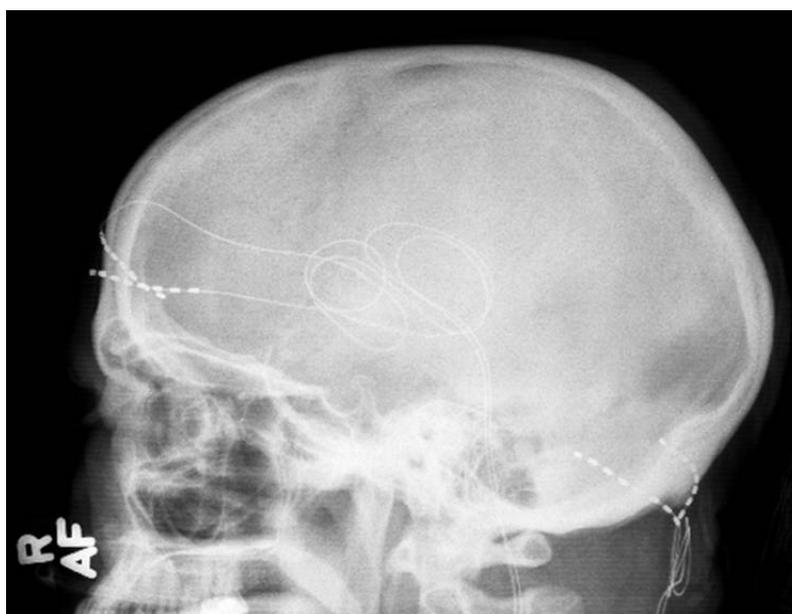


Figura 12: estimulação de nervos supraorbitário e occipital.(fonte: acervo pessoal do autor)

2- Implante de nervo trigêmeo:

O eletrodo é inserido passando pelo forâmen oval, sob radioscopia. O mesmo é posteriormente tunelizado e fixado pelo seu orifício de entrada na pele, sendo levado subcutaneamente até a região de masseter e sub-auricular.

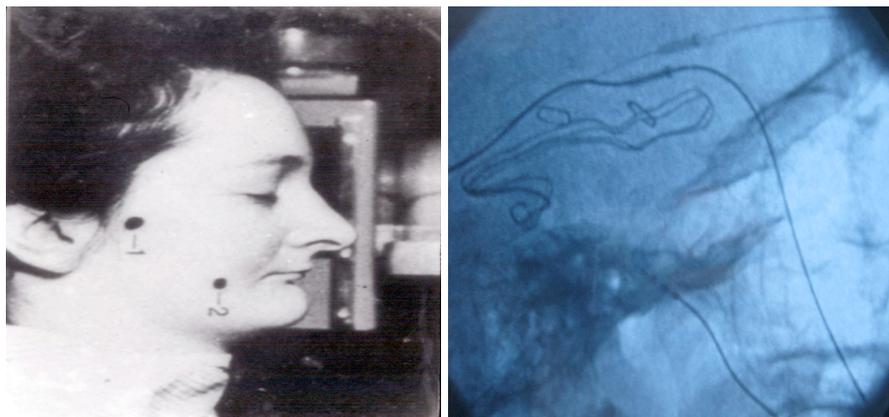


Figura 13: exemplo de punção de gânglio de gasser no tratamento da neuropatia trigeminal.(Fonte: acervo pessoal do autor)

1.3.5- ESTIMULAÇÃO DE NERVOS PERIFÉRICOS NA HANSENÍASE: RACIONALIDADE

A hanseníase é uma doença infecciosa que possui inúmeras manifestações neurológicas: polineuropatia, mononeuropatia simples e mononeurite múltipla.

Os pacientes que cursam com mononeuropatia simples e até mesmo os de mononeurite múltipla com sintomas de dor neuropática parecem ser bons candidatos à neuromodulação do sistema nervoso periférico, uma vez que a doença engloba geralmente o trajeto de um nervo específico e o implante periférico é factível do ponto de vista técnico-cirúrgico, apresentando vantagens tanto do ponto de vista de riscos quanto da possibilidade de cobertura da estimulação sobre a área dolorosa do nervo acometido.

2- OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta à estimulação de nervos periféricos em pacientes com mononeuropatia dolorosa secundária à hanseníase considerados refratários ao tratamento conservador e ao procedimento de descompressão neurocirúrgica.

3- MÉTODOS

Entre 2011-2013 foi realizado um estudo longitudinal do tipo prospectivo de uma série de casos acompanhados no Hospital Universitário de Brasília (HUB) e no Hospital de Base do Distrito Federal(HBDF), em Brasília. Os pacientes incluídos nestes estudos foram pacientes portadores de mononeuropatia hansênica dolorosa crônica, nos quais houve falha do tratamento conservador otimizado (Tabela 5) e também à descompressão nervosa periférica.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
1. Pacientes com mononeuropatia crônica dolorosa secundária à hanseníase com falha no tratamento conservador otimizado(medicamentoso) e com falha na descompressão cirúrgica	1. Pacientes com alto risco cirúrgico: coagulopatias, cardiopatias severas; 2. Pacientes com outras possíveis causas de mononeuropatias: diabetes, drogas, deficiência de vitaminas; 3. Pacientes com outros tipos de neuropatias hansênicas(polineuropatias,etc.).

Tabela 5. Critérios de inclusão e exclusão

Os pacientes seguiram a análise de um protocolo previamente estabelecido, sendo avaliados pelos instrumentos de Escala de Dor Neuropática (NPS) (Tabela 10- Anexos) e Escala Visual Analógica para Dor (VAS). Inicialmente, foram selecionados os pacientes hansênicos portadores de dor crônica neuropática de difícil controle. Os pacientes foram encaminhados principalmente dos ambulatórios de dermatologia do HUB e do centro de saúde especializado em tratamento de Hanseníase da Secretaria de saúde do Distrito Federal(SES-DF). Esses pacientes foram inicialmente submetidos à tratamento conservador otimizado com uso de medicações para tratamento da dor neuropática (tabela 6). Posteriormente, os pacientes que não responderam ao tratamento conservador foram submetidos à cirurgia descompressiva no sítio responsável pela provável compressão nervosa.

Em nossa instituição (HUB) o procedimento de descompressão nervosa em pacientes com esta doença apresenta uma efetividade de 60% .

MEDICAÇÃO	DOSE (mg)
AMITRIPTILINA	25–100
NORTRIPTILINA	25–100
GABAPENTINA	900–2700
CARBAMAZEPINA	400–1200
OXCARBAZEPINA	300–1500
PREGABALINA	225–450
CODEÍNA	60–120
TRAMADOL	100–400
MORFINA	20–150
METADONA	20–100
PREDNISONA	60–120
DEXAMETAZONA	4–16

Tabela 6. Medicamentos utilizados no tratamento dos pacientes com dor neuropática secundária à hanseníase selecionados em nosso estudo.

Os pacientes submetidos à descompressão e que permaneceram com dor importante, classificada como forte ou moderada a partir de ao menos uma das escalas supracitadas, apesar da cirurgia foram, então, selecionados para passar por um teste com a estimulação do nervo periférico .

A neuromodulação foi realizada em duas etapas. Inicialmente, os pacientes foram submetidos a teste com eletrodo temporário em nervo periférico (nervo responsável pelo sintoma doloroso) e uso de um estimulador externo. A abordagem cirúrgica foi feita pela mesma incisão utilizada na descompressão (Figura 14), sendo feito uso de um eletrodo bipolar de teste fixado (eletrodo teste cardíaco de 16F e 2 pólos, liberado pela ANVISA par uso cardíaco) ao nervo alvo responsável pelo sintoma da mononeuropatia dolorosa. O eletrodo foi então posteriormente conectado a um estimulador externo de teste (modelo Dualscreen 3628 Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA) e os pacientes submetidos à estimulação tradicional tônica (baixa frequência) para teste com a terapia de neuromodulação, com os seguintes parâmetros: Largura de pulso (PW) de 180 useg, frequência de 40 a 60 Hz e amplitude de 0,5 a 2 Volts.



Figure 14: Ilustração de procedimento de teste com eletrodo bipolar e o neuroestimulador externo modelo Dualscreen Medtronic, no paciente numero 14 do presente estudo.

Durante essa fase inicial, os pacientes foram avaliados com uso das escalas de dor neuropática e escala analógica e visual de dor, sendo comparadas as médias pré e pós-estimulação pelo teste. Após sete dias de teste, os pacientes que apresentaram ao menos 50% de melhora nas escalas de dor foram submetidos à segunda etapa: o implante definitivo do eletrodo com o neuroestimulador.

O procedimento cirúrgico do implante definitivo foi realizado em sítio diferente do teste de estimulação. Para esta etapa, utilizamos o implante de eletrodos em placa sobre o feixe do plexo braquial em nível de braço (Figura 15). Optamos por esta topografia para diminuir a dificuldade de cicatrização gerada pela descompressão prévia, uma vez que esses pacientes se submetem a uma média de três procedimentos de descompressão para o tratamento da dor e, também, por este sítio propiciar menor chance de deslocamento do eletrodo, pois nesta topografia podemos realizar um melhor ancoramento do eletrodo nas estruturas vizinhas ao plexo braquial.

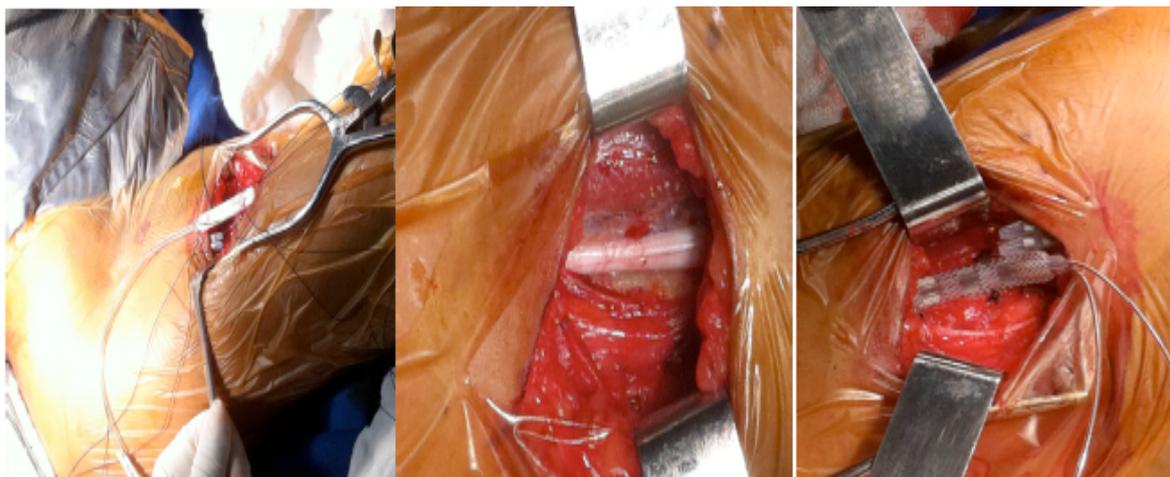


Figura 15: Ilustração de procedimento de implante permanente de eletrodo em placa no plexo braquial no paciente de número 4 do presente estudo.

No grupo submetido ao implante definitivo, foram realizadas avaliações pré-operatórias e seguimento pós-operatório, usando os mesmos instrumentos para avaliação da dor. Os dados (escalas de dor) foram coletados previamente ao procedimento de neuromodulação por um avaliador independente da equipe cirúrgica, e foram repetidos nos períodos de seguimento de 3,6,9 e 12 meses após o procedimento de implante definitivo(Figura14-anexos).

Foram considerados critérios de exclusão para participação no estudo aqueles com risco cirúrgico alto, portadores de coagulopatias ou qualquer outra contraindicação para o procedimento cirúrgico.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DE SAÚDE DO DF), registro número 44/2015 (Item 10-Página 77).

Todos os pacientes participantes do estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) versando sobre o a pesquisa e sobre os riscos e benefícios do procedimento cirúrgico(Item 11-página 78).

Análise Estatística

Nós realizados teste-t com as escalas de dor neuropática e escala analógica e visual de dor comparando os resultados de antes da estimulação com o nosso seguimento de 12 meses (Figura 17). Os dados foram analisados utilizando o

software STATA 13.0 para MAC e um valor de $p < 0.05$ foi considerado de significância estatística.

4- RESULTADOS

A amostra inicial do estudo foi composta de 23 pacientes com dor neuropática crônica secundária à hanseníase, resistentes aos tratamentos clínicos e cirúrgicos convencionais, sendo assim eleitos para o tratamento com neuroestimulação periférica (tabela 7). Depois de 7 dias de teste de neuroestimulação, 10 pacientes (pacientes 1,2,4,5,10,13,14,18,19 e 23) demonstraram redução de ao menos 50% da dor quando avaliados, 7 dias após o tratamento, através da Escala de Dor Neuropática (NPS) e Escala Visual Analógica para Dor (VAS). Esses pacientes receberam um dispositivo permanente (Figura 15) e foram reavaliados, com as mesmas escalas de dor já referidas, com 3, 6,9 e 12 meses após o procedimento cirúrgico (Figura 16).

Topografia do nervo periférico (N:23)	
- Ulnar :	5
- Mediano:	4
- Radial:	3
- Tibial:	6
- Peroneal :	5
<hr/>	
Idade(anos)	32 ± 8.3
Sexo (M:F)	10:13

Table 7. Características dos 23 pacientes com dor crônica neuropática secundária à hanseníase selecionados para o teste com eletrodo externo .

PACIENTE	CAUSA DA FALHA NO TESTE
3	Paciente não confortável com a estimulação
6	Muitas migrações durante o teste
7	Paciente considerou 60% de melhora não suficiente para o implante definitivo
8	Muitas migrações durante o teste
9	Paciente considerou 50% de melhora não suficiente para o implante definitivo
11	Baixo limiar entre a estimulação sensitiva e motora
12	Menos de 50% de melhora no teste
15	Muitas migrações durante o teste
16	Baixo limiar entre a estimulação sensitiva e motora
17	Menos de 50% de melhora no teste
20	Paciente não confortável com a estimulação
21	Baixo limiar entre a estimulação sensitiva e motora
22	Menos de 50% de melhora no teste

Tabela 8. Pacientes que falharam no teste com eletrodo periféricos e razões para a sua falha.

Dois pacientes faleceram durante o seguimento (pacientes 13 e 19), um de infarto agudo do miocárdio e outro de acidente vascular cerebral. Ainda dentro do período de acompanhamento dos pacientes, houve dois deslocamentos dos eletrodos implantados, sendo necessário realização de procedimento cirúrgico para reposicioná-los (paciente 1 e 2) . Não houve constatação de infecção nesse período.

Após 12 meses de acompanhamento dos pacientes que realizaram o implante do dispositivo permanente, seis dos oito pacientes acompanhados (75%) apresentaram manutenção da melhora de mais de 50% da dor (em média 75% de redução nas escalas de dor) quando avaliados com as escalas VAS e NPS, enquanto 2(dois) apresentaram melhora de 30% durante a avaliação com as mesmas escalas.

12 meses de seguimento																
EDN	A (pac.1)		B (pac.2)		C (pac.4)		D (pac.5)		E(pac.10)		F(pac.14)		G(pac.18)		H(pac.23)	
	Pre	Pos														
Intensidade (VAS)	9	4	8	6	10	4	8	3	9	3	10	5	9	4	9	3
Dor aguda	8	3	8	6	9	4	8	3	9	3	9	5	9	3	9	3
Dor quente	8	3	8	5	9	4	9	3	9	4	9	5	9	3	9	3
Dor pesada	9	3	9	6	8	4	9	3	9	4	10	7	8	3	8	4
Dor Fria	8	4	9	6	9	4	9	4	9	3	9	5	8	3	8	4
Dor sensível	8	4	10	6	10	4	8	4	8	3	9	6	9	3	9	3
Dor pruriginosa	9	4	7	6	9	3	8	4	8	2	9	7	9	4	9	3
Dor desagradável	8	3	8	6	9	3	8	4	8	2	10	7	9	4	9	3
Dor profunda	8	4	9	6	8	3	9	4	8	3	9	7	8	4	8	3
Dor superficial	8	4	8	6	9	4	9	3	8	3	9	7	8	3	8	4
EDN FINAL	83	36	84	59	90	37	85	35	85	30	103	61	86	34	86	33

Tabela 9. Resultados da Escala de Dor Neuropática(EDN) e Escala Analógica e Visual de dor(EVA) num período de 12 meses de seguimento em pacientes submetidos à implante definitivo. Pacientes A,C,D,E,G e H apresentaram melhora de mais de 50% , enquanto pacientes B e F apresentaram 30% de manutenção de melhora nas escalas de dor .

A análise estatística mostrou um t-test com valor de $p = 0.0001$, com valor de intervalo de confiança de 95% entre -6.095 a -3.905 (Figura 17).

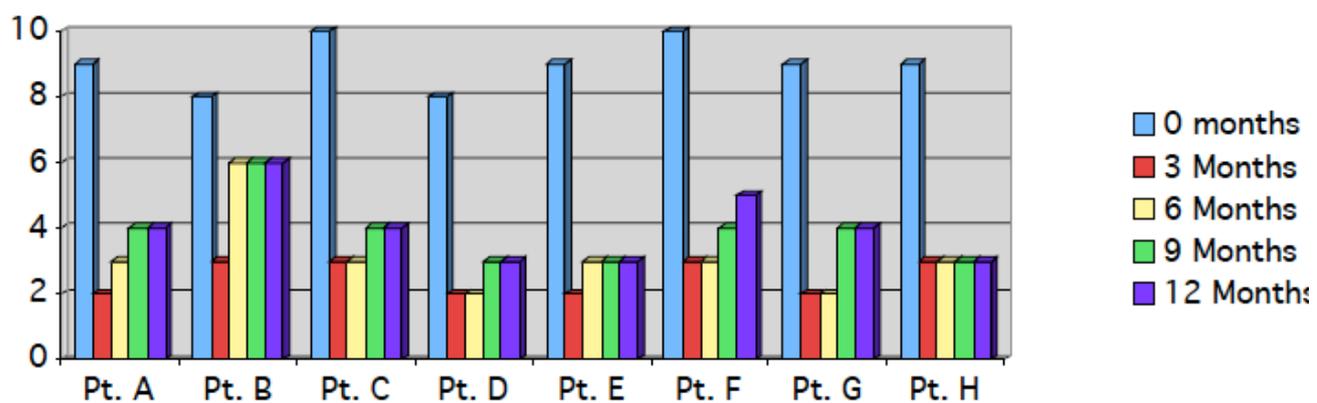


Figura 16. Gráfico mostrando a evolução da escala analógica e visual de dor nos 8 pacientes submetidos ao implante definitivo com seguimento de 12 meses.

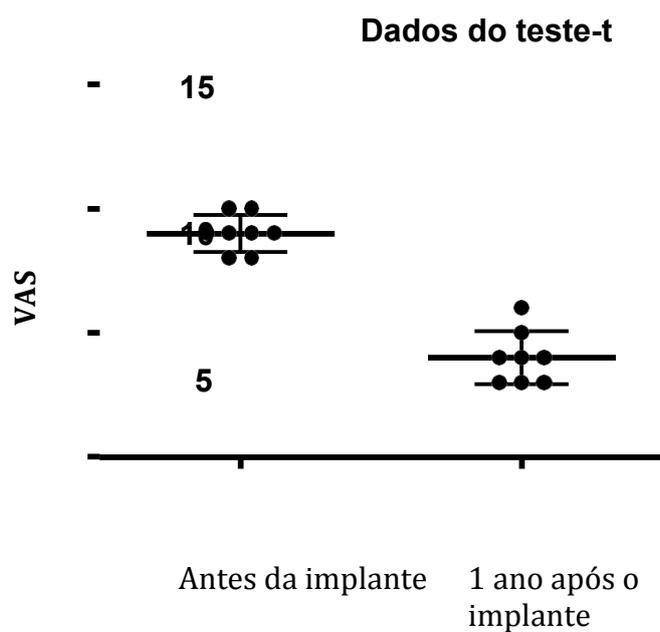


Figura 17. Análise estatística dos 8 pacientes submetidos ao implante definitivo. O teste $-t$ bipareado usando os valores da escala analógica e visual de dor (EAV) mostrou um $p=0.0001$.

5- DISCUSSÃO

A hanseníase persiste como problema de saúde pública nos países em desenvolvimento e, em especial, no Brasil. É uma das principais causas de neuropatia periférica em todo o mundo. Foi apresentada uma série de casos de 10 pacientes inicialmente submetidos à estimulação do nervo periférico que não obtiveram alívio ao tratamento convencional para a dor neuropática periférica secundária à hanseníase. Este estudo constitui o primeiro da literatura a utilizar esta terapia para tratamento destes pacientes, com baixo índice de complicações.

Os resultados do estudo avaliados pelas escalas de dor elucidadas na metodologia mostraram que dentre os 23 pacientes avaliados e selecionados para o teste com eletrodo, 10 obtiveram uma boa resposta com melhora de mais de 50% da dor após 7 dias de teste, sendo submetidos à implantação de um neuroestimulador definitivo. Durante o seguimento tardio, foi observado que seis pacientes mantiveram melhora acima de 50% e dois deles relataram manutenção de melhora de 30%. Os pacientes apresentaram, associados à melhora da dor, melhora da qualidade de vida, voltando a exercer funções cotidianas.

Baseado em nossos resultados e na possibilidade de melhor controle de um sintoma incapacitante (dor neuropática), a estimulação de nervos periféricos pode representar um importante fator impactante social em nosso país e especialmente em nossa região centro-oeste, onde apesar dos avanços no sistema de saúde pública, ainda mantém uma incidência e prevalência importantes de neuropatia hanseniana. A doença encontra-se intimamente ligada a fatores sociais e econômicos e nossa terapia pode significar um alento e melhora de qualidade de vida para estes pacientes que são em sua maioria atendidos no sistema único de saúde de nosso país.

Uma discussão interessante é sobre os pacientes que falharam na resposta ao teste inicial. Nós encontramos quatro diferentes razões para esse fato: pacientes que não gostaram da “sensação” da estimulação tônica (dois pacientes); pacientes que tiveram um baixo limiar entre a estimulação sensitiva e motora (três pacientes); pacientes que tiveram muitas migrações de eletrodo durante o teste (três pacientes) e pacientes que tiveram mais de 50% de melhora, mas que consideraram essa melhora não suficiente para o implante definitivo (dois pacientes). Estas causas de “falha” no teste são potencialmente contornáveis e representam mais de 80% dos

pacientes que falharam no teste. Nesses casos, poderíamos ter melhores taxas de resposta caso tivéssemos sistemas que realizam estimulação em salvas ("BURST) ou em alta frequência, e se dispuséssemos de sistemas mais adaptados aos nervos periféricos e que possam prevenir migração dos mesmos.

Dois pacientes com implantes definitivos apresentaram migração dos eletrodos, sendo necessário reposicionamento. Como dito anteriormente, o alto índice de migração dos eletrodos demonstra que os sistemas disponíveis no mercado ainda não são específicos para a estimulação nervosa periférica, sendo adaptações dos sistemas de neuromodulação espinhal. Há a necessidade de desenvolvimento de novas tecnologias específicas para a melhoria desta complicação (migração). A curva de aprendizado no que diz respeito à técnica de implante de nervo periférico pode também ser um fator que influencie na incidência de migração dos eletrodos.

Uma outra particularidade vantajosa da estimulação periférica é que devido à proximidade com o nervo periférico, os parâmetros de estimulação utilizam baixíssimas amperagens e larguras de pulso, o que leva à grande economia de bateria.

Convém destacar a perda de 2 pacientes durante o seguimento que obtiveram boa resposta ao teste inicial mas que faleceram de causas não relacionadas ao procedimento (acidentes vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio). Não houve nenhum caso de infecção demonstrando então baixo índice de complicações e possibilidade de melhora da qualidade de vida de pacientes com dor crônica.

6- Conclusão

Este estudo revela que a estimulação do nervo periférico é uma importante ferramenta adicional no tratamento da dor neuropática crônica secundária à hanseníase. Mais estudos necessitam ser realizados para corroborar nossos achados e estimular o uso desta terapia no tratamento destes pacientes.

7. REFERÊNCIAS

1. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Hanseníase. Boletim Epidemiológico.2018;49(4).
2. Vyas JM, Zieve D. Leprosy [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2018 [update 2017 Sep 27; cited: 2018 jul 08]. Medline Plus; [about 3p].
3. Nascimento OJM. Leprosy neuropathy: clinical presentations. Arq Neuro-psiquiatr. 2013 Sep;71(9-B):661-666. doi: 10.1590/0004-282X20130146.
4. Calux MJF. Hanseníase e Micobacterioses em Dermatologia. In: Lopes AC. Tratado de Clínica Médica. 2ª Edição. São Paulo: Roca;2009. p. 4850-4863.
5. Van Veen NHJ, Nicholls PG, Smith WCS, Richardus JH. Corticosteroids for treating nerve damage in leprosy [review]. Lepr Rev. 2009 Jun 2;79(4):361–371.
6. Jardim MR, Antunes SLG, Santos AR, Nascimento OJM, Nery JAC, Sales AM, et al. Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. J Neurol. 2003 Jan 28; 250(7):806-809. doi: 10.1007/s00415-003-1081-5.
7. Blackwell JM. Modern genetics and leprosy susceptibility. Lepr Rev. 2001 Sep 01;72(3):352-356.
8. Freitas MRG de, Nascimento OJM, Quaglino EAM, Oliveira A, Hahn MD. Polineuropatia de fibras-finas devido a lepra sem alterações cutâneas: estudo de 17 casos. Arq Neuro-psiquiatr. 2003 Sep;61(3-A):542-546. doi:10.1590/S0004-282X2003000400003.
9. Gopinath DV, Thappa DM, Jaishankar TJ. A clinical study of the involvement of cranial nerves in leprosy. Indian J Lepr. 2004 Jan 01;76(1):1-9.
10. Vaishampayan S, Borde P. An unusual case of isolated sixth cranial nerve palsy in leprosy. Dermatol Online J. 2012 Aug 15;18(8):16.
11. Subbarao NT, Jaiswal AK. A case of leprosy with multiple cranial neuropathy mimicking Melkerson Rosenthal syndrome. Indian J Lepr. 2011 Apr 01;83(2):101-102.
12. Van Brakel WH, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, Suneetha SK, Jadhav RS, et al. The INFIR cohort study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy, methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in North India. Lepr Rev. 2005 Dec 07;76(1): 14-34.
13. Misra UK, Kalita J, Mahadevan A, Shankar SK. Pseudoathetosis in a patient with leprosy. Mov Disord. 2003 Apr 23;18(5):598-601.

14. Illarramendi X, Bühner-Sékula S, Sales AM, Bakker MI, Oliveira A, Nery JAC, et al. High prevalence of vasomotor reflex impairment in newly diagnosed leprosy patients. *Eur J Clin Invest*. 2005 Sep 22;35(10):658-665.
15. Soysal A, Atay T, Ozu T, Arpacı B. Electrophysiological evaluation of peripheral and autonomic involvement in leprosy. *Can J Neurol Sci*. 2004 Aug;31(3):357-362.
16. Salvi S, Chopra A. Leprosy in a rheumatology setting: a challenging mimic to expose. *Clin Rheumatol*. 2013 Oct;32(10):1557-1563.
17. Van Brakel W, Cross H, Declercq E, Deepak S, Lockwood D, Saunderson P, et al. Review of leprosy research evidence (2002-2009) and implications for current policy and practice. *Lepr Rev*. 2010;81:228-275.
18. Nascimento OJM, Freitas MRG de, Escada T, Junior WM, Cardoso F, Pupe C, et al. Leprosy late-onset neuropathy: an uncommon presentation of leprosy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012 Jun ;70(6):404-406.
19. Prasad S, Misra R, Aggarwal A, Lawrence A, Haroon N, Wakhlu A, et al. Leprosy revealed in a rheumatology clinic: a case series. *Int J Rheum Dis*. 2013 Aug 31;16(2):129-133.
20. Salvi S, Chopra A. Leprosy in a rheumatology setting: a challenging mimic to expose. *Clin Rheumatol*. 2013 May 7;32(10):1557-1563.
21. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2th ed. Seattle: IASP;1994.
22. Attal N, Bouhassira D. Can pain be more or less neuropathic?. *Pain*. 2004;110(3):510-511.
23. Neto OA. Dor: princípios e prática. 1º Edição. Porto Alegre: Artmed; 2009. p. 1440.
24. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan;152(1):14-27.
25. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May; 10(4):287-333.
26. Bennett MI, Bouhassira D. Epidemiology of neuropathic pain: can we use the screening tools?. *Pain*. 2007 Nov;132(1):12-13.
27. Silva MCD, Fassa AG, Valle NCJ. Dor lombar crônica em uma população adulta do Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. *Cad Saúde Pública*. 2004;20(2):377-385.

28. Dellaroza MSG, Pimenta CAM, Matsuo T. Prevalência e caracterização da dor crônica em idosos não institucionalizados. *Cad Saúde Pública*. 2007 mai;23(5):1151- 60.
29. Almeida ICGB, Sá KN, Silva M, Baptista A, Matos MA, Lessa I. Prevalência de dor lombar crônica na população da cidade de Salvador. *Rev Bras Ortop*. 2008;43(3):96-102.
30. Díaz R, Marulanda F, Sáenz X. Estudio epidemiológico del dolor crónico en Caldas, Colombia (Estudio DOLCA). *Acta Med Colomb [online]*. 2009; 34(3):96-102.
31. Lima MG, Barros MBA, César CLG, Goldbaum M, Carandina L, Ciconelli RM. Impact of chronic disease on quality of life among the elderly in the state of São Paulo, Brazil: a population-based study. *Rev Panam Salud Pública*. 2009;25:314-321.
32. Borges RG, Vieira A, Noll M, Bartz PT, Candotti CT. Efeitos da participação em um Grupo de Coluna sobre as dores musculoesqueléticas, qualidade de vida e funcionalidade dos usuários de uma Unidade Básica de Saúde de Porto Alegre - Brasil. *Motriz: Revista de Educação Física*. 2011;17(4):719-727.
33. Vieira EBM, Garcia JBS, Silva AA, Araújo RLTM, Jansen RCS. Prevalence, characteristics, and factors associated with chronic pain with and without neuropathic characteristics in São Luís, Brazil. *J Pain Symptom Manage*. 2012 Aug;44(2):239-251.
34. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008 Jun;136(3):380-387.
35. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 2006 Apr;7(4):281-289.
36. Oaklander AL, Rissmiller JG. Postherpetic neuralgia after shingles: an under-recognized cause of chronic vulvar pain. *Obstet Gynecol*. 2002 Apr;99(4):625-628.
37. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995 Jul;333(2):89-94.
38. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817-824.

39. Carey TS. Acute severe low back pain: a population-based study of prevalence and care-seeking. *Spine*. 1996;21(3):339-344.
40. Loney PL, Stratford PW. The prevalence of low back pain in adults: a methodological review of the literature. *Phys Ther*. 1999;79(4):384-396.
41. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett G J, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*. 2003 Nov;60(11):1524-1534.
42. Harden N, Cohen M. Unmet needs in the management of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(5):12-17.
43. Devor M. Responses of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and melzacks's textbook of pain*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 905-927.
44. Wall PD, Gutnick M. Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. *Exp Neurol*. 1974;43(3):580-593.
45. Baker M, Bostock H. Ectopic activity in demyelinated spinal root axons of the rat. *J Physiol*. 1992 Jun;451(1):539-552.
46. Wu G, Ringkamp M, Hartke TV, Murinson BB, Campbell JN, Griffin JW, et al. Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighboring nerve fibers. *J Neurosci*. 2001;21(8):RC140,2001.
47. Seltzer Z, Devor M. Ephaptic transmission in chronically damaged peripheral nerves. *Neurology*. 1979;29(7):1061-1064.
48. Amir R, Devor M. Chemically mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. *J Neurosci*. 1996;16(15):4733-4741.
49. Hökfelt T, Zhang X, Xu X, Wiesenfeld-Hallin Z. Central consequences of peripheral nerve damage. In: McMahon SB, Holtzenburg M, editors. *Wall and Melzacks's textbook of pain*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p.947-959.
50. Kawamata M, Omote K. Involvement of increased excitatory amino acids and intracellular Ca²⁺ concentration in the spinal dorsal horn in an animal model of neuropathic pain. *Pain*. 1996;68(1):85-96.
51. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci*. 2001;24(8):450-455.
52. Azkue JJ, Zimmermann M, Hsieh TF, Herdegen T. Peripheral nerve insult induces NMDA receptor-mediated, delayed degeneration in spinal neurons. *Eur J Neurosci*. 1998;10(6):2204-2206.

53. Laird MA, Bennet GJ. Dorsal root potentials and afferent input to the spinal cord rats with an experimental peripheral neuropathy. *Brain Res.* 1992;584(1-2):181-190.
54. Boivie J. Central Pain. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and melzacks` s textbook of pain.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p.1057-1074.
55. Craig AD, Bowsher D, Tasker RR, Lenz FA, Dougherty PM, Wiesenfeld-Hallin Z. A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. *Pain Forum.* 1998;7(1):1-4.
56. Gerke MB, Duggan AW, Xu L, Siddall PJ. Thalamic Neuronal activity in rats with mechanical allodynia following contusive spinal cord injury. *Neurosci.* 2003;117(3):715-722.
57. Hoogenraad TU, Ramos LM, Van Gijn J. Visually induced central pain and arm withdrawal after right parietal lobe infarctation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(7):850-852.
58. Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol.* 1994;4(3):389-399.
59. Lenz FA. Plasticity of pan-related neuronal activity in the human thalamus. *Prog Brain Res.* 2000;129:259-273.
60. Boureau F, Doubrère JF, Luu M. Study of verbal description in neuropathic pain. *Pain.* 1990;42(2):45-152.
61. Hansson P. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur J Pain.* 2002;6(SA):47-50.
62. Herr K. Neuropathic pain: a guide to comprehensive assessment. *Pain Manage Nurs.* 2004;5(4):9-18.
63. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain.* 2004;108(3):248-257.
64. Bouhassira D, Attal N. Novel strategies for neuropathic pain. In: Villanueva L, Dickenson AH, Ollat H, editors. *The pain system in homeland pathological states: a primer for clinicians.* Seattle: IASP; 2004. p.299-309.
65. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology.* 1997;48(2):332-338.
66. Benzon HT. The neuropathic pain scales. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30(5):417-421.

67. Bennett MI. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-157.
68. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007;127(3):199-203.
69. Krause SJ, Backonja MM. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain*. 2003;19(5):306-314.
70. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.
71. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-1920.
72. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(8):1555-1565.
73. Rossi U. The history of electrical stimulation of the nervous system for the control of pain. *Pain Resear Clinic Manage*. 2003;15:5-16.
74. Beck AH. The Flexner report and the standardization of American medical education. *JAMA*. 2004;291:2139-2140.
75. Melzack RA, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-979.
76. Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science*. 1967;155:108-109.
77. White JC, Sweet WH. Pain and the neurosurgeon: a forty-year experience. a. *CC Thomas*. 1969:894-899.
78. Cauthen JC, Renner EJ. Transcutaneous and peripheral nerve stimulation for chronic pain states. *Surg Neurol*. 1975;4(1):102-104.
79. Kirsch WM, Lewis JA, Simon RH. Experiences with electrical stimulation devices for the control of chronic pain. *Med Instrum*. 1975;9:217-220.
80. Picaza JA, Cannon BW, Hunter SE, Boyd AS, Guma J, Maurer D. Pain suppression by peripheral nerve stimulation: Part II Observations with implanted devices. *Surg Neurol*. 1975; 4(1):115-126.
81. Campbell JN, Long DM. Peripheral nerve stimulation in the treatment of intractable pain. *J Neurosurg*. 1976;45(6):692-699.

82. Sweet WH. Control of pain by direct stimulation of peripheral nerves. *Clin Neurosurg.* 1976;23:103–111.
83. Nashold BS Jr, Mullen JB, Avery R. Peripheral nerve stimulation for pain relief using a multicontact electrode system: technical note. *J Neurosurg.* 1979;51(6):872– 873.
84. Law JD, Sweet J, Kirsch WM. Retrospective analysis of 22 patients with chronic pain treated by peripheral nerve stimulation. *J Neurosurg.* 1980;52(4):482– 485.
85. Long DM, Erickson D, Campbell J, North R. Electrical stimulation of the spinal cord and peripheral nerves for pain control: a 10-year experience. *Appl Neurophysiol.* 1981;44(4):207–217.
86. Nashold BS Jr, Goldner JL, Mullen JB, Bright DS. Long-term pain control by direct peripheral nerve stimulation. *J Bone Joint Surg Am.* 1982;64(1):1–10.
87. Waisbrod H, Panhans C, Hansen D, Gerbeshagen HU. Direct nerve stimulation for painful peripheral neuropathies. *J Bone Joint Surg Br.* 1985;67(3):470–472.
88. Long DM. Stimulation of the peripheral nervous system for pain control. *Clin Neurosurg.* 1986;31:323–343.
89. Iacono RP, Linford J, Sandyk R. Pain management after lower extremity amputation. *Neurosurgery.* 1987;20(3):496 –500.
90. Racz GB, Browne T, Lewis JR. Peripheral stimulator implant for treatment of causalgia caused by electrical burns. *Tex Med.* 1988;84(11):45–50.
91. Heavner JE, Racz G, Diede JM. Peripheral nerve stimulation: current concepts. In: Winnie W. *Interventional pain management.* 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p.423– 425.
92. Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Schoppa D, Walsh JG, Covington EC. Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J Neurosurg.* 1996;84(3):415– 423.
93. Stanton-Hicks M, Salamon J. Stimulation of the central and peripheral nervous system for the control of pain. *J Clin Neurophysiol.* 1997;14(1):46–62.
94. Shetter AG, Racz GB, Lewis R, Heavner JE. Peripheral nerve stimulation. In: North RB, Levy RM, editors. *Neurosurgical management of pain.* New York: Springer; 1997. p. 261–270.
95. Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation.* 1999;2(3):217–221.

96. Popeney CA, Aló KM. Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine. *Headache*. 2003;43(4):369-75.
97. Schwedt TJ, Dodick DW, Hentz J, Trentman TL, Zimmerman RS. Occipital nerve stimulation for chronic headache--long-term safety and efficacy. *Cephalalgia*. 2007;27(2):153-7.
98. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011;31(3):271-85.
99. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):1001-1012.
100. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet*. 2007;369(9567):1099-1106.
101. Casajuana-Garreta E, Molet-Teixidó J, García-Bach M, Roig C, Clavel-Laria P, Rodríguez-Rodríguez R, et al. Stimulation of the occipital nerve in the treatment of drug-resistant cluster headach. *Rev Neurol*. 2010;51(1):19-26.
102. Reed KL, Black SB, Banta CJ, Will KR. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia*. 2010;30(3):260-71.
103. Slavin KV, Burchiel KJ. Use of long-term nerve stimulation with implanted electrodes in the treatment of intractable craniofacial pain. *J Neurosurg*. 2000;92:576.
104. Stinson LW Jr, Roderer GT, Cross NE, Davis BE. Peripheral subcutaneous electrostimulation for control of intractable postoperative inguinal pain: a case report series. *Neuromodulation*. 2001;4(3):99-104.
105. Paicius RM, Bernstein CA, Lempert-Cohen C. Peripheral nerve field stimulation for the treatment of chronic low back pain: preliminary results of long-term follow-up: a case series. *Neuromodulation*. 2007;10:279-290.
106. Yakovlev AE, Peterson AT. Peripheral nerve stimulation in treatment of intractable postherpetic neuralgia. *Neuromodulation*. 2007;10:373-375.
107. Kothari S. Neuromodulatory approaches to chronic pelvic pain and coccygodynia. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(1):365-371.
108. Hartel F. Die Leitungsanästhesie und Injektionsbehandlung des Ganglion Gasseri und der Trigeminalisstäne. *Arch Klin Chir*. 1912;100:193-292.

109. Campbell JN, Long DM. Peripheral nerve stimulation in the treatment of intractable pain. *J Neurosurg.* 1976;45(6):692-699.
110. Eisenberg E, Waisbrod H, Gerbeshagen HU. Long-term peripheral nerve stimulation for painful nerve injuries. *Clin J Pain.* 2004;20(3):143-146.
111. Thimineur M, De Ridder D. C2 area neurostimulation: a surgical treatment for fibromyalgia. *Pain Med.* 2007;8(8):639–646.
112. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol.* 2007; 6(4):314 –321.
113. Sweet JA, Mitchell LS, Narouze S, Sharan AD, Falowski SM, Schwalb JM, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of patients with medically refractory occipital neuralgia: congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline. *Neurosurgery.* 2015 Sep;77(3):332-341.
114. Liu A, Jiao Y, Ji H, Zhang Z. Unilateral occipital nerve stimulation for bilateral occipital neuralgia: a case report and literature review. *Journal of Pain Research.* 2017;10:229-232.
115. Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, Deer TR, Slavin KV, Huh B, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia.* 2015 Apr;35(4):344-358.
116. Yang Y, Song M, Fan Y, Ma K. Occipital nerve stimulation for migraine: a systematic review. *Pain Pract.* 2016;(4):509-517.
117. Leone M, Cecchini AP, Messina G, Franzini A. Long-term occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. *Cephalalgia.* 2017 Jul;37(8):756-763.
118. Chiuchetta FA, Giublin ML. Hansen's neuropathy: case reports and literature review. *Rev Dor.* 2010;11:343–346.
119. Gomes CCD, Pontes MADA, Gonçalves HDS, Penna GO. Clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with leprosy in a reference center in the northeast of Brazil. *A Bras Dermatol.* 2005;80:S283–288.
120. Araújo MG. Leprosy in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(3):373–382.
121. Fleury RN. Patologia da neurite hansênica. *Cir Rep Rea Han.* 1997;132:69–74.

8- ANEXOS

Tabela 10. Escala de dor neuropática de Galen e Jensen (NPS)

1. Qual número melhor descreve a intensidade da sua dor:													
Ausente imaginável	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mais intensa
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
2. O quanto é aguda a sua dor?(como uma facada)													
Ausente	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mais aguda possível
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
3. O quanto é pesada(como dor de dente,peso,dolorimento)													
Ausente	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mais pesada possível
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
4. O quanto é quente a sua dor?(como queimor ou em fogo)													
Ausente	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mais quente imaginável
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
5. O quanto é fria a sua dor?(como gelo ou congelante)													
Ausente	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mais fria imaginável
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
6. O quanto é sensível sua pele ao contato?(por exemplo: roupa)													
Ausente	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mais sensível imaginável
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
7. O quanto é pruriginosa a sua dor?(como coceira)													
Ausente imaginável	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mais pruriginosa
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
8. Qual das condições abaixo descrevem a qualidade da sua dor? Assinale apenas uma resposta													
<input type="checkbox"/> Eu sinto dor constante o tempo todo e muitas vezes dor explosiva em algum momento Descreva- a: _____ _____													
<input type="checkbox"/> Eu sinto um único tipo de dor o tempo todo													

<p>Descreva-</p> <p>a: _____</p> <p>_____</p> <p>() Eu sinto apenas um tipo de dor em alguns momentos. Em outros momentos eu fico sem dor</p> <p>Descreva-</p> <p>a: _____</p> <p>_____</p>																						
<p>9. O quanto é desagradável a dor que você sente ?</p> <p style="text-align: center;"> Ausente <table border="1" style="display: inline-table; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;">0</td><td style="width: 20px;">1</td><td style="width: 20px;">2</td><td style="width: 20px;">3</td><td style="width: 20px;">4</td><td style="width: 20px;">5</td><td style="width: 20px;">6</td><td style="width: 20px;">7</td><td style="width: 20px;">8</td><td style="width: 20px;">9</td><td style="width: 20px;">10</td> </tr> </table> Mais desagradável possível </p>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												
<p>10. Avalie a intensidade da dor profunda em relação à dor superficial</p> <p>O quanto é forte a sua dor profunda ?</p> <p style="text-align: center;"> Ausente <table border="1" style="display: inline-table; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;">0</td><td style="width: 20px;">1</td><td style="width: 20px;">2</td><td style="width: 20px;">3</td><td style="width: 20px;">4</td><td style="width: 20px;">5</td><td style="width: 20px;">6</td><td style="width: 20px;">7</td><td style="width: 20px;">8</td><td style="width: 20px;">9</td><td style="width: 20px;">10</td> </tr> </table> Pior dor profunda imaginável </p> <p>O quanto é forte sua dor superficial ?</p> <p style="text-align: center;"> Ausente <table border="1" style="display: inline-table; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;">0</td><td style="width: 20px;">1</td><td style="width: 20px;">2</td><td style="width: 20px;">3</td><td style="width: 20px;">4</td><td style="width: 20px;">5</td><td style="width: 20px;">6</td><td style="width: 20px;">7</td><td style="width: 20px;">8</td><td style="width: 20px;">9</td><td style="width: 20px;">10</td> </tr> </table> Pior dor superficial imaginável </p>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												

9- ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA NEUROMODULATION :

Neuromodulation: Technology at the Neural Interface

Received: June 23, 2017 Revised: August 22, 2017 Accepted: September 12, 2017

(onlinelibrary.wiley.com) DOI: 10.1111/ner.12714

Peripheral Nerve Stimulation for Painful Mononeuropathy Secondary to Leprosy: A 12-Month Follow-Up Study

Tiago da Silva Freitas, MD*[‡]; Erich Talamoni Fonoff, MD, PhD[†];
Oswaldo Ribeiro Marquez Neto, MD, PhD*[‡]; Iruena Moraes Kessler, MD, PhD*[‡];
Laura Mendes Barros, MD*[‡]; Ronan Wilk Guimaraes, MD*[‡];
Monalisa Ferreira Azevedo, MD, PhD[‡]

Objective: Leprosy affects approximately 10–15 million patients worldwide and remains a relevant public health issue. Chronic pain secondary to leprosy is a primary cause of morbidity, and its treatment remains a challenge. We evaluated the feasibility and safety of peripheral nerve stimulation (PNS) for painful mononeuropathy secondary to leprosy that is refractory to pharmacological therapy and surgical intervention (decompression).

Methods: Between 2011 and 2013 twenty-three patients with painful mononeuropathy secondary to leprosy were recruited to this prospective case series. All patients were considered to be refractory to optimized conservative treatment and neurosurgical decompression. Pain was evaluated over the course of the study using the neuropathic pain scale and the visual analog scale for pain. In the first stage, patients were implanted with a temporary electrode that was connected to an external stimulator, and were treated with PNS for seven days. Patients with 50% or greater pain relief received a definitive implantation in the second stage. Follow-ups in the second stage were conducted at 1, 3, 6, and 12 months.

Results: After seven days of trial in the first stage, 10 patients showed a pain reduction of 50% or greater. At 12-month follow-up in the second stage, 6 of the 10 patients who underwent permanent device implantation showed a pain reduction of 50% or greater (75% reduction on average), and two patients showed a 30% reduction in pain. Two patients presented with electrode migration that required repositioning during the 12-month follow-up period.

Conclusions: Our data suggest that PNS might have significant long-term utility for the treatment of painful mononeuropathy secondary to leprosy. Future studies should be performed in order to corroborate our findings in a larger population and encourage the clinical implementation of this technique.

Keywords: Analgesia, chronic pain, leprosy, neuromodulation, neuropathic pain, peripheral nerve stimulation, peripheral neuropathy

Conflict of Interest: The authors have declared that no conflict of interest exists.

INTRODUCTION

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* that affects the skin and peripheral nerves. The highest prevalence rates of leprosy occur in Southeast Asia, South America, and Africa, with India and Brazil having the highest number of cases globally. It is thought that acute neuritis leads to the development of leprosy mononeuropathy and associated chronic peripheral neuropathic pain (1,2). The pathogenesis of this disorder thus includes intrinsic factors such as inflammation resultant from the infection of Schwann cells by *M. leprae* and extrinsic factors such as nerve compression due to the thickening of adjacent anatomical structures (3–5).

Chronic peripheral neuropathic pain usually shows very little response to conventional analgesics; accordingly, tricyclic antidepressants and anticonvulsants are the first line therapy (6). The World Health Organization also recommends the administration of adjuvant analgesics such as opioids, corticosteroids, anxiolytics, and

neuroleptics in patients with chronic neuropathic pain (5). For cases of painful mononeuropathy secondary to leprosy that are resistant to pharmacological therapy, surgical intervention for the

Address correspondence to: Tiago da Silva Freitas, MD, Departamento de Neurocirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, SGAN Quadra 605, Asa Norte, Prédio Novo de Ambulatórios, 70840-901 Brasília-DF, Brazil. Email: tiagoneurofuncional@gmail.com

* Department of Neurosurgery, University Hospital of Brasília, Brasília, Brazil;
† Department of Neurology, Division of Functional Neurosurgery of Institute of Psychiatry of Hospital das Clínicas FMUSP, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; and
‡ Department of Endocrinology, University Hospital of Brasília, Brasília, Brazil

For more information on author guidelines, an explanation of our peer review process, and conflict of interest informed consent policies, please go to <http://www.wiley.com/WileyCDA/Section/id-301854.html>

Source of financial support: There has been no kind of financing or grants for this study.

decompression of the affected peripheral nerve(s) is indicated; however, results in the literature are varied regarding the efficacy of neurosurgical decompression in these patients (6–8).

Therefore, the aim of this study was to evaluate the feasibility and safety of peripheral nerve stimulation (PNS) in patients with painful mononeuropathy secondary to leprosy that were considered to be refractory to pharmacological therapy and surgical intervention.

MATERIALS AND METHODS

A prospective longitudinal case series study was conducted between 2011 and 2013 at the Hospital Universitário da Universidade de Brasília and at the Hospital de Base do Distrito Federal, in Brasília, Brazil. Patients included in the study had painful mononeuropathy secondary to leprosy and had failed to respond to optimized conservative treatment (Table 1) and/or peripheral nerve surgical decompression. Exclusion criteria comprised individuals with high surgical risk, coagulopathies, or any other contraindication for the surgical procedure. The study was approved by the Research Ethics Committee of Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências de Saúde.

Patients were evaluated according to a previously established protocol that included the neuropathic pain scale (NPS) (Table 2) and the visual analog scale (VAS) for pain. Initially, all the patients selected in our study followed the institution protocol in the treatment of Hansen mononeuropathy: first, optimized conservative treatment. Second, patients refractory to optimized conservative treatment were recommended for decompression surgery at the site responsible for nerve compression. In our institution, this procedure that has a good relief of pain in 60% of our patients.

Those patients who underwent decompression but still experienced significant pain (classified as strong or moderate according to the NPS and/or VAS) were then recommended for a trial with PNS in our study. The data (pain scales) was collected previously to the neuromodulation procedure by a different researcher from the surgical team, and was repeated after 3, 6, 9, and 12 months after the procedure of permanent implant.

PNS was performed in two stages. Initially, patients were implanted with a temporary bipolar test electrode at the peripheral nerve site thought to be responsible for symptoms of painful mononeuropathy using the same incision site as that in the

decompression procedure (Fig. 1). The electrode was later connected to an external test stimulator (Dualscreener model 3628, Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA) and patients were subjected to traditional low frequency tonic stimulation (Pulse Width: 180 μ sec, Frequency: 40 to 60 Hz and Amplitude from 0.5 to 2 V). After seven days of testing, patients who exhibited a 50% or greater improvement in symptoms as per the NPS and VAS were admitted to the second stage: definitive implantation of an electrode with a neurostimulator.

The surgical procedure for definitive implantation was performed at a different site from that of the temporary implantation procedure. A plate electrode was implanted on the brachial plexus at the level of the forearm (Fig. 2). We selected this topography in order to reduce the difficulty of surgical approach generated by previous decompression and by the first stage procedure. These patients usually were submitted to many decompression procedures in their site of mononeuropathy (the mean number of interventions were three in each nerve site). We decided to do the trial with a very small cylindrical electrode in the primary compression site, and thinking that a site with so many surgical manipulations could be difficult to implant the permanent electrode, and because of fibrosis, we chose a different one for permanent implant. In order to reduce migration, we tried to fasten the paddle leads in the connective tissue surrounding the permanent site (brachial plexus) using sutures.

This site was also selected to reduce the risk of electrode displacement. Following definitive implantation, patient follow-ups were performed at 1, 3, 6, and 12 months (Fig. 3).

Statistical analysis was performed in our case series. We submitted the NPS and VAS continuous data to a paired *t*-test comparing the scale results before peripheral neurostimulation and after one year of follow-up (Fig. 4). The data were analyzed using STATA 13.0 software for MAC. A *p* value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

The initial study sample included 23 patients with painful mononeuropathy secondary to leprosy that was refractory to optimized conservative treatment and surgical intervention (Table 3). These patients elected to undergo PNS. After the first seven days of treatment, 10 patients showed a pain reduction of 50% or greater as evaluated by the NPS and VAS. These patients received a permanent device (Fig. 2) and were re-evaluated using the same pain scales at 1, 6, and 12 months (Table 4).

Two patients died during follow-up, one from acute myocardial infarction and the second from ischemic stroke. Additionally, two other cases had implanted electrode displacement and required a surgical procedure for repositioning. There were no reports of infection during the follow-up period.

At 12-month follow-up, 6 of the 10 patients who underwent permanent device implantation showed a pain reduction of 50% or greater (75% reduction on average), and two patients showed a 30% reduction in pain. The mean reduction of medications used in the treatment of pain was 40% from the presurgical oral dose.

The statistical analysis showed a paired *t*-test with *p* value = 0.0001, with a 95% confidence interval between –6.095 to –3.905 (Fig. 3).

DISCUSSION

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *M. leprae*, a highly infectious intracellular parasite that has low pathogenicity. Its

Table 1. Drugs Used for the Conservative Treatment of Patients With Chronic Pain Secondary to Leprosy Previously to the Trial With Peripheral Nerve Stimulation.

Medication	Dose (mg)
Amitriptyline	25–100
Nortriptyline	25–100
Gabapentin	900–2700
Carbamazepine	400–1200
Oxcarbazepine	300–1500
Pregabalin	225–450
Codeine	60–120
Tramadol	100–400
Morphine	20–150
Methadone	20–100
Prednisone	60–120
Dexamethasone	4–16

Table 2. Neuropathic Pain Scale (NPS).

1. Please use the scale below to tell us how intense your pain is. Please place an "X" through the number that best describes the intensity of your pain

No pain 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 The most intense pain imaginable

2. Please use the scale below to tell us how sharp your pain feels. Words used to describe sharp feelings include "like a knife," "like a spike," "jabbing" or "like jolts"

Not sharp 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 The most sharp sensation imaginable (like a "knife")

3. Please use the scale below to tell us how hot your pain feels. Words used to describe very hot feelings include "burning" and "on fire"

Not hot 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 The most hot sensation imaginable (on "fire")

4. Please use the scale below to tell us how dull your pain feels. Words used to describe very dull pain include "like a dull toothache," "dull pain," "aching," and "like a bruise"

Not dull 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 The most dull sensation imaginable

5. Please use the scale below to tell us how dull your pain feels. Words used to describe very dull pain include "like ice" and "freezing"

Not cold 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 The most cold sensation imaginable ("freezing")

6. Please use the scale below to tell us how your skin is sensitive to light touch and clothing. Words used to describe sensitive skin include "like sunburned skin" and "raw skin"

Not sensitive 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 The most sensitive sensation imaginable ("raw skin")

7. Please use the scale below to tell us how itchy your pain feels. Words used to describe itchy pain include "like poison oak" and "like a mosquito bite"

Not Itchy 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 The most itchy sensation imaginable (like poison "oak")

8. Which of the following best describes the time quality of your pain? Please check only one answer

() I feel a background pain all of the time and occasional flare-ups (break-through pain) some of the time
Describe your background pain: _____
Describe your flare-up (break-through) pain: _____

() I feel a single type of pain all the time. Describe your pain: _____

() I feel a single type of pain only sometimes. Other times I am pain free
Describe this occasional pain: _____

9. Now that you have told us the different physical aspects of your pain, the different types of sensation, we want you to tell us the overall how unpleasant pain includes "miserable" and intolerable. Remember, pain can have a low intensity, but still feel extremely unpleasant, and some kinds of pain can have a high intensity but be very tolerable. With this scale, please tell us how unpleasant your pain feels

Not unpleasant 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 The most unpleasant sensation imaginable ("intolerable")

10. Lastly, we want you to give us an estimate of the severity of your deep vs. surface pain. We want you to rate each location of pain separately. We realize that it can be difficult to make these estimates, and most likely it will be a "best guess, but please give us your best estimate

HOW INTENSE IS YOUR DEEP PAIN?

No

Deep Pain 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 The most intense deep pain sensation imaginable

HOW INTENSE IS YOUR SURFACE PAIN?

No

Surface Pain 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 The most intense surface pain sensation imaginable

main transmission route is via the air; therefore, infection requires contact with infectious untreated patients (1). The diagnosis of leprosy is predominately based on common clinical manifestations including skin lesions, sensory loss, and neural thickening (2). During the development of leprosy and even after healing, acute phenomena known as reactions can occur. Among these, acute neuritis is the most frequent cause of disability and is capable of inducing episodes of intense pain, nerve hypersensitivity, edema, and sensory-motor deficits (1,2).

PNS as well as spinal cord stimulation and are indicated for the treatment of chronic pain syndromes of neuropathic character. The

first experiments investigating PNS were published by Wall and Sweet in 1967 (9); these authors evaluated stimulation of the infraorbital foramen in eight patients. Over the following years, numerous studies employed PNS (10,11), but the popularity of this method declined due to the innovation and favored use of spinal cord stimulation.

The reacceptance of PNS for the treatment of chronic pain was the result of research by Weiner and Reed in 1999, which described the successful implementation of a percutaneous electrode over the occipital nerve for occipital neuralgia (12). Several similar studies followed, and introduced new techniques such as the combined use of



Figure 1. Example of a TRIAL with an external electrode and the Dual-Screen stimulator. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]



Figure 2. Example of a permanent implant in the brachial plexus at the level of the forearm. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

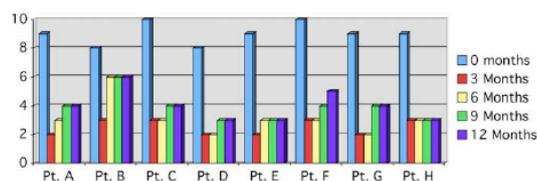


Figure 3. Graph showing the evolution of the analogue and visual pain scale in the eight patients submitted to permanent implant. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Table 3. Characteristics of 23 Patients With Chronic Pain Secondary to Leprosy Selected for Percutaneous TRIAL.

Age (Years): Range	32 ± 8.3
Sex (M:F)	10:13
Peripheral Nerve Topography (N:23)	
- Ulnar nerve:	5
- Median nerve:	4
- Radial nerve:	3
- Tibialis nerve:	6
- Peroneal nerve:	5

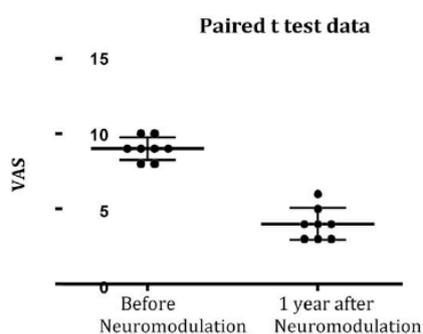


Figure 4. Statistical analysis in the eight patients submitted to peripheral neuromodulation for NP by leprosy. The paired t-test, two-tailed showed a p value = 0.0001.

Table 4. Inclusion and Exclusion Criteria.

Inclusion criteria	Exclusion criteria
1. Patients with painful mononeuropathy secondary to leprosy and had failed to respond to optimized conservative treatment (Table 1) and/or peripheral nerve surgical decompression	1. Individuals with high surgical risk: coagulopathies, or any other contraindication for the surgical procedure (cardiopathies, advanced age)
	2. Patients with any other disease that could cause mononeuropathy: diabetes, drugs, low Vitamin B)
	3. Patients with other types of Hansen neuropathy: polyneuropathy

Table 5. Results of the Neuropathic Pain Scale (NPS) and Visual Analogic Scale (VAS) for Pain at the 12-Month Follow-Up in Patients With a Permanent Implant

12-Month Follow-up																
NPS	A		B		C		D		E		F		G		H	
	Pre	Pos														
Intensity (VAS)	9	4	8	6	10	4	8	3	9	3	10	5	9	4	9	3
Sharp pain	8	3	8	6	9	4	8	3	9	3	9	5	9	3	9	3
Hot pain	8	3	8	5	9	4	9	3	9	4	9	5	9	3	9	3
Dull pain	9	3	9	6	8	4	9	3	9	4	10	7	8	3	8	4
Cold pain	8	4	9	6	9	4	9	4	9	3	9	5	8	3	8	4
Sensitive pain	8	4	10	6	10	4	8	4	8	3	9	6	9	3	9	3
Itchy pain	9	4	7	6	9	3	8	4	8	2	9	7	9	4	9	3
Unpleasant pain	8	3	8	6	9	3	8	4	8	2	10	7	9	4	9	3
Deep pain	8	4	9	6	8	3	9	4	8	3	9	7	8	4	8	3
Surface pain	8	4	8	6	9	4	9	3	8	3	9	7	8	3	8	4
FINAL NPS	83	36	84	59	90	37	85	35	85	30	103	61	86	34	86	33

Patients A, C, D, E, G, and H reported pain relief of 50% or greater; patients B and F reported 30% pain relief.

supraorbital branch stimulation for the treatment of chronic migraine and autonomic headache (13–26). Thereafter, reports on inguinal nerve stimulation for the control of postherniorrhaphy chronic pain, and paraspinal stimulation for the treatment of post-herpetic neuralgia, sacroiliitis, and coccydynia were published (11,27,28).

The objective of this study was to evaluate the utility of PNS in patients with painful mononeuropathy secondary to leprosy. This aims to be the first study to investigate peripheral neurostimulation therapy for the treatment of chronic neuropathic pain secondary to leprosy. Among 23 patients that elected to undergo PNS in our study, 10 obtained pain reduction of 50% or greater after seven days of treatment, and six of these patients maintained this level of pain reduction through the end of the 12-month follow-up period, and two patients showed a 30% reduction. In association with pain relief, patients indicated improvements in quality of life and a return to engagement in the activities of daily life.

PNS in our study showed same efficacy rate for limbs pain due leprosy mononeuropathy with inflammatory pathogenesis of chronic peripheral neuropathic pain compare to PNS efficacy of treatment of traumatic etiology of nerve injuries (21). Only 10 out 23 study subjects obtained 50% or more pain reduction more than seven days trial period and only half of them were able to maintain same level of pain control at 12 months follow-up (Table 5).

One interesting discussion is about the patients that failed in the trial test (Table 6). We had four different reasons besides the traditional failure (less than 50% improvement): patients did not “enjoyed” tonic stimulation (two patients), patients had low threshold between sensory and motor stimulation (three patients), patients had too many migrations during the trial (three patients) and patients that had successful response during the trial but considered improvement not sufficient for permanent implant (two patients). These reasons are all possible treatable and represent more than 80% from the patients that failed in trial phase. In this way we could have better conversion rates for permanent implants if we had systems that could do burst stimulation or high frequency stimulation and also if we had better systems that could prevent the migration

Table 6. Patients That Fail to the Initial Trial and Reasons for Trial Failure.

Patient number	Cause of failure
1	Patient did not liked low frequency stimulation
2	Too many migrations during the trial
3	Patients consider 60% improvement no sufficient to a permanent implant
4	Too many migrations during the trial
5	Patient consider 50% improvement no sufficient to a permanent implant
6	Low threshold between sensory and motor stimulation
7	Poor response: less than 50% improvement
8	Too many migrations during the trial
9	Low threshold between sensory and motor stimulation
10	Poor response: less than 50% improvement
11	Patient did not liked low frequency stimulation
12	Low threshold between sensory and motor stimulation
13	Poor response: less than 50% improvement

Two patients implanted with permanent system presented with electrode migration that required repositioning during the 12-month follow-up period. This relatively high rate of electrode migration reflects the fact that the stimulation systems that we had available in our institution for this study were not specifically designed for PNS, but are adaptations of spinal neuromodulation systems (paddle leads). The migration rate could be lower if we had access to new leads and needles specific designed for PNS. Still, there is thus a continuous need for the development of tailored technologies for PNS in order to reduce the likelihood of migration.

An important advantage of peripheral stimulation is that, given the proximity of the electrode to the peripheral nerve, very low amplitudes and pulse widths are required for stimulation and thus batteries are long-lasting. Furthermore, a lack of infection cases reported in this study demonstrates the low rate of complication associated with the implantation procedure.

CONCLUSIONS

Leprosy remains a public health problem in developing countries and is an important cause of peripheral neuropathy. Our data suggest that PNS is feasible in this population and is possibly long-term safe for the treatment of painful mononeuropathy secondary to leprosy. This study further suggests that pain may be sustainably alleviated by this technique. Future studies should be performed in order to corroborate our findings and encourage the clinical implementation of this technique.

Authorship Statement

Dr. Neto and Dr. Kessler helped in the design, data collection, and surgery procedures. Dr. Erich Fonoff offered important contributions in design, data analysis, data collection, and support in the revision of manuscript. Drs. Azevedo was the responsible for all the study design and collection of data. Drs. Guimaraes and Barros helped in data collection and analysis. Dr. Freitas organized and supervised all the phases of the manuscript, including the statistical planning, performing the surgeries, and also writing the manuscript. All authors approved the final manuscript.

How to Cite this Article:

Freitas T.S., Fonoff E.T., Marquez Neto O.R., Kessler I.M., Barros L.M., Guimaraes R.W., Azevedo M.F. 2017. Peripheral Nerve Stimulation for Painful Mononeuropathy Secondary to Leprosy: A 12-Month Follow-Up Study. *Neuromodulation* 2017; E-pub ahead of print. DOI:10.1111/ner.12714

REFERENCES

- Chiuchetta FA, Giublin ML. Hansen's neuropathy. Case reports and literature review. *Rev Dor* 2010;11:343–346.
- Fleury RN. Patologia da neurite hansênica. *Cir Rep Rea Han* 1997;132:69–74.
- Gomes CCD, Gonçalves HS, Pontes MAA, Penna GO. Clinical and profile of patients diagnosed with leprosy in a reference center in the northeast of Brazil. *An Bras Dermatol* 2005;80:5283–5288.
- Nascimento OJM. Leprosy neuropathy: clinical presentations. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:661–666.
- Rakher I, Stump PR, Baccarelli R et al. Neuropathic pain in leprosy. *Clin Dermatol* 2016;34:59–65.
- Schelestsky P. Definition, diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Rev HCPA* 2008;28:177–187.
- Van Veen NH, Schreuders TA, Theuvenet WJ, Agrawal A, Richardus JH. Decompressive surgery for treating nerve damage in leprosy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD006983.
- Nickerson DS, Nickerson DE. A review of therapeutic nerve decompression for neuropathy in Hansen's disease with research suggestions. *J Reconstr Microsurg* 2010; 26:277–284.
- Araújo MG. Leprosy in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36:373–382.
- Rossi U. The history of electrical stimulation of the nervous system for the control of pain. In: Simpson BA, ed. *Electrical stimulation and relief of pain*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier, 2003:5–16.
- Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2011;31:271–285.
- Racz GB, Browne T, Lewis R Jr. Peripheral stimulator implant for treatment of causalgia caused by electrical burns. *Tex Med* 1988;84:45–50.
- Heavner JE, Racz G, Diede JM. Peripheral nerve stimulation: current concepts. In: Waldman SD, Winnie AP, eds. *Interventional pain management*, 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996:423–425.
- Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Schoppa D, Walsh JG, Covington EC. Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J Neurosurg* 1996;84:415–423.
- Shetter AG, Racz GB, Lewis R, Heavner JE. Peripheral nerve stimulation. In: North RB, Levy RM, eds. *Neurosurgical management of pain*. New York: Springer, 1997:261–270.
- Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation* 1999;2:217–221.
- Popeney CA, Alo KM. Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine. *Headache* 2003;3:369–375.
- Schwedt TJ, Dodick DW, Hentz J, Trentman TL, Zimmerman RS. Occipital nerve stimulation for chronic headache—long-term safety and efficacy. *Cephalalgia* 2007;27: 153–157.
- Quintana-Schmidt C, Casajuana-Garreta E, Molet-Teixidó J et al. Stimulation of the occipital nerve in the treatment of drug-resistant cluster headache. *Rev Neurol* 2010; 51:19–26.
- Stinson LW Jr, Roderer GT, Cross NE, Davis BE. Peripheral subcutaneous electrostimulation for control of intractable postoperative inguinal pain: a case report series. *Neuromodulation* 2001;4:99–104.
- Eisenberg E, Waisbrod H, Gerbeshagen HU. Long-term peripheral nerve stimulation for painful nerve injuries. *Clin J Pain* 2004;20:143–146.
- Yakovlev AE, Peterson AT. Peripheral nerve stimulation in treatment of intractable postherpetic neuralgia. *Neuromodulation* 2007;10:373–375.
- De Agostino R, Federspiel B, Cesnulis E, Sandor PS. High-cervical spinal cord stimulation for medically intractable chronic migraine. *Neuromodulation* 2015; 18:289–296.
- Falowsky S, Wang D, Sabesan A, Sharan A. Occipital nerve stimulator systems: review of complications and surgical techniques. *Neuromodulation* 2010;13: 121–125.
- Zimmerman RS, Rosenfeld DM, Freeman JA, Rebecca AM, Trentman TL. Revision of occipital nerve stimulator leads: technical note of two techniques. *Neuromodulation* 2012;15:397–391.
- Son B, Yang SH, Hong JT, Lee SW. Occipital nerve stimulation for medically refractory hypnic headache. *Neuromodulation* 2012;15:381–386.
- Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study. *Lancet Neurol* 2008;7:1001–1012.
- Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 2007; 369:1099–1106.

10- APROVAÇÃO DA PESQUISA NO COMITÊ DE ÉTICA:

 <p>GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE ESTADO DE SAUDE DO DISTRITO FEDERAL HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA</p> 	
Conselho Consultivo de Pesquisa Clínica	Registro 44/2015
FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DE PROJETOS	
IDENTIFICAÇÃO	
Título do projeto: Estimulação Nervo Periférico para Dor Neuropática Causada por Hanseníase: 1 ano de follow-up	
Pesquisador responsável : Laura Mendes de Barros (Residente Neurocirurgia HBDF)	
Servidor do HBDF responsável: Dr. Tiago Freitas - Neurocirurgia	
AVALIAÇÃO DO PROJETO	
CONSELHO CONSULTIVO	Data da Reunião: 15/06/2015
<input checked="" type="checkbox"/> Aprovado	
<input type="checkbox"/> Aprovado com pendências	
<input type="checkbox"/> Reprovado	
Pendência a ser resolvida:	
Observação 1: Sugerimos que seja anexado ao projeto a aprovação pela FUB da aquisição dos equipamentos.	
Observação 2:	
Avaliadores: Laércio Luz, Max Sarmet , Joao Batista Tajra , Osório Luis , Carlos Tauil	
<p><i>Aprovado após recebimento de pendências em 03.08.15</i></p> <p><i>[Signature]</i> 137.227.2</p>	
<p>CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA - HBDF SMHS, Área Especial, Quadra 101, Brasília-DF CEP: 70.330-150 +55 61 3315-1544hbdf.pesquisa@gmail.com</p>	

11. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto **Estimulação de nervo periférico para tratamento de dor neuropática secundária a hanseníase**. O nosso objetivo é Avaliar a resposta ao procedimento de estimulação de nervo periférico de pacientes com hanseníase considerados refratários ao tratamento clínico.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

A sua participação será através de um questionário que você deverá responder no Hospital Universitário de Brasília, na data combinada, com um tempo estimado para seu preenchimento de: 10 minutos. Não existe obrigatoriamente, um tempo pré-determinado, para responder o questionário. Será respeitado o tempo de cada um para respondê-lo. Informamos que o(a) Sr.(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) Sr.(a).

Os resultados da pesquisa serão divulgados em revistas e jornais de neurocirurgia, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador.

Se o(a) Sr.(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: **Dr. Tiago Freitas, no Hospital Universitário de Brasília, telefone: 84879489, no horário de 8h à 12h e de 14h à 18h.**

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / Assinatura

Dr. Tiago Freitas
Pesquisador Responsável

Brasília, _____ de _____ de _____