

3 CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de Pesquisa

Este experimento é um estudo de dose-resposta (Vieira; Hossne, 2001) aleatório, com pacientes de hanseníase (RT1 e RT2), com o comprometimento do nervo ou nervos ulnares, submetidos a dois regimes distintos de tratamento com esteróides.

3.2 Amostra

Os pacientes referenciados pela rede do SUS para o ambulatório de hansenologia do Instituto Lauro de Souza Lima foram triados por um dermatologista com experiência em hanseníase e enviados ao ambulatório de neuropatias periféricas da Divisão de Reabilitação do Instituto, onde foram examinados pelo médico responsável e pesquisador deste estudo. Os pacientes vindos diretamente do ambulatório de neuropatias periféricas também foram enviados ao dermatologista, para que este avaliasse os aspectos clínicos da pele e classificasse a forma da hanseníase.

Os sujeitos foram selecionados entre 188 pacientes (65,5% homens e 34,5% mulheres, com idade entre 14 a 75 anos, numa média de 43 anos) do ambulatório de Hansenologia do Instituto Lauro de Souza Lima, no período de setembro 2003 a julho 2005. Todos apresentavam suspeita de neuropatia, 163 por hanseníase (73,6% MB e 26,4% PB).

Entre os 163, foram selecionados para este estudo 21 pacientes: 17 homens e quatro mulheres, com idade entre 21 e 60 anos, com uma média de 41,5 anos.

Pacientes, Materiais e Método

Foram excluídos pacientes com doenças que pudessem causar neuropatias periféricas, como diabetes, alcoolismo, pacientes do grupo de risco para AIDS e com história familiar de neuropatia hereditária. Foram excluídos também pacientes com outras doenças que contra-indicavam o uso de esteróides e os pacientes com idade superior a 60 anos.

Somente os pacientes com neuropatia em atividade foram incluídos. Quando já estavam em tratamento com esteróides instituído em doses adequadas ou quando apresentavam clínica de dor neuropática crônica, não eram incluídos. Assim como os indivíduos com abscesso de nervo e anteriormente submetidos à neurolise do nervo ulnar também o foram.

Os pacientes com RT1 e RT2 foram designados aleatoriamente para os grupos Experimental (no qual foram tratados com doses iniciais mais elevadas de esteróides) e Controle (cujo tratamento foi feito com doses habituais de esteróides), ficando, assim, distribuídos em quatro grupos: GE1, GC1 e GE2, GC2.

3.3 Avaliação Clínica dos Pacientes

O diagnóstico clínico das reações foi realizado com base nos seguintes critérios:

- a) RT1: edema, sinais de inflamação e eritema em lesões de pele antigas e o aparecimento de novas lesões de pele; um ou mais nervos dolorosos ou espessados; edema abrupto de face e extremidades; dor aguda ou piora dos sintomas dolorosos; perda recente da sensibilidade, força muscular e sudorese nas áreas de inervação dos troncos nervosos.
- b) RT2: erupção aguda de nódulos e pápulas ou placas cutâneas; febre leve, mal estar geral, nervos dolorosos e espessados; artrites, linfadenites; epididimo-orquites; iridociclites ou

Pacientes, Materiais e Método

episclerites; edema de extremidades ou face; dor aguda ou piora dos sintomas dolorosos; perda recente da sensibilidade, força muscular e sudorese nas áreas de inervação dos troncos nervosos.

Para o diagnóstico de reação com envolvimento neural, foram considerados: a presença dos sinais clínicos neurológicos descritos e um sinal dermatológico. Nos casos em que a suspeita de reação era essencialmente neural, com menos fenômenos inflamatórios agudos visíveis, foram realizadas, além da hemossedimentação, outras provas mais específicas: de atividade inflamatória (PAI), mucoproteínas e proteína C reativa. Considerou-se também, nesses casos, a presença de alterações neurofisiológicas predominantemente mielínicas, com prognóstico de recuperação — ou seja, os bloqueios de condução, a diminuição da velocidade de condução focal e a dispersão temporal — como elegíveis ao tratamento com esteróides.

A anamnese clínica foi realizada nos aspectos: doenças pregressas e familiares, estado geral, forma da hanseníase, identificação clínica e laboratorial da presença de comprometimento neurológico nos ulnares, o início e progressão dos sintomas e caracterização do tempo de evolução. Quanto ao tempo de evolução, foram adotados os seguintes critérios: menor que três meses, casos agudos; mais de três meses e menos que seis meses, subagudos; e, mais de seis meses, crônicos.

Foram colhidos dados clínicos sobre a sintomatologia dolorosa classificando-a em dois tipos: dor contínua (aguda ou crônica) e dor paroxística.

Embora só os nervos ulnares tenham sido avaliados pela neurofisiologia, os outros nervos (dos membros superiores, membros inferiores e face) foram acompanhados pelo exame clínico, TST-SW e TMV, com a finalidade de se avaliar a extensão do comprometimento e auxiliar a classificação clínica em MB e PB.

3.3.1 Intensidade da dor

A intensidade dos sintomas dolorosos foi documentada aplicando-se a Escala Visual da Dor (EVD), na forma de Escala Visual Analógica.

A opção pela Escala Visual Analógica embasou-se na prática de sua aplicação no ILSL (Garbino; Opromolla, 2003b; Stump et al., 2004), que evidencia uma resposta mais fluente dos pacientes. A Escala Visual Analógica é composta de 11 desenhos de recipientes (copos), que vão desde o copo vazio até o cheio, dando uma seqüência progressiva de volumes, idéia de intensidade, sendo a máxima dor o copo cheio, a transbordar. Na cultura popular brasileira, a idéia do pote cheio está relacionada a intenso incômodo, insuportável mal-estar físico e psicológico (Figura 1).

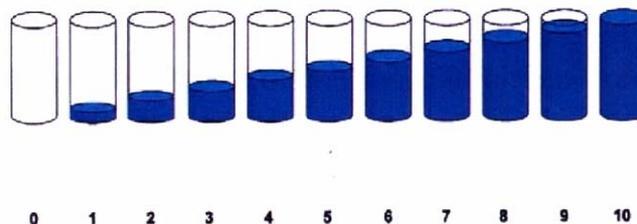


Figura 1 — Escala Visual da Dor empregada na avaliação da intensidade dos sintomas dolorosos

3.3.2 Palpação dos nervos

O exame do nervo foi realizado pela palpação, registrando-se: a sensação dolorosa à palpação, dor ao movimentar-se a articulação por onde atravessa

Pacientes, Materiais e Método

o nervo, a consistência, alterações de sua forma e o tamanho em relação ao seu diâmetro.

O calibre do nervo reflete a intensidade de edema que está ocorrendo no local da palpação. Costuma-se graduá-lo em cruzes (+/++++) ou em uma escala numérica de 0 a 5, exceto 2 e 4, em que zero é o nervo sem espessamento; 1 é o espessamento mínimo; 3 é espessamento moderado e 5, espessamento pronunciado (Garbino; Opromolla, 2003b).

Neste trabalho foi escolhido o emprego da graduação numérica para servir de tratamento estatístico, comparando-se com as demais variáveis em estudos de correlação linear durante o seguimento.

3.3.3 O mapeamento sensitivo

Para avaliar a sensação cutânea dos membros superiores e inferiores, foi utilizado um conjunto de seis monofilamentos de náilon de Semmes-Weinstein. Os monofilamentos são constituídos por fios de náilon de 38 milímetros de comprimento e diâmetros diferentes, com uma variação de força de 0,05g, 0,2g, 2,0g, 4,0g, 10,0g e 300g (Lehman et al., 1993). Quando aplicado perpendicularmente à pele, no momento em que se curva levemente, cada monofilamento exerce uma força específica na área testada, o que permite avaliar e quantificar o limiar de percepção do tato e pressão, estando cada um deles associado a um nível funcional.

A graduação do conjunto de monofilamentos, neste estudo, foi transformada em números que variaram de 0 a 6, assim, 0 é sentir (0,05g), ou seja, normal; e, 6, não sentir a pressão com o monofilamento de 300g.

O teste foi realizado nos quatro membros, na distribuição sensitiva dos nervos mediano, ulnar, radial, tibial posterior, fibular e sural. Foram consideradas como variáveis, os achados nos ulnares em dois pontos: na extremidade do V dedo e na região hipotênar, na região da cabeça do V

metacarpiano.

Para o tratamento estatístico, os resultados nos dois pontos foram somados, ficando zero quando ambos foram normais e 12 quando, em ambos, não foram obtidas respostas.

3.3.4 0 Teste Voluntário Motor

Ao aplicar o teste voluntário motor, o examinador testa manualmente a força de contração de um determinado músculo, graduando-a de 0 a 5:

- Grau 0: ausência de contração muscular, isto é, paralisia completa;
- Grau 1: quando se constata a contração somente pela palpação;
- Grau 2: quando há contração e um movimento articular incompleto;
- Grau 3: contração, com movimento articular completo contra a gravidade;
- Grau 4: movimento articular completo antigravidade e força manual moderada contrária ao movimento. Os graus de 1 a 4 constituem as paresias;
- Grau 5: o músculo terá capacidade de oposição à força máxima e é considerado normal. Os músculos *I interóssei dorsalis* e o *abductor digiti minimi* foram avaliados (Baccarelli; Marciano, 2003).

Os exames TST-SW e TMV foram realizados pelos Fisioterapeutas e Terapeutas Ocupacionais da Divisão de Reabilitação, com longa experiência nestes testes com os pacientes hansenianos. Quando houve dúvidas, o teste foi repetido por outro profissional, que não tinha visto o teste anterior.

Os resultados nos dois músculos somados ficaram em 10 quando ambos foram normais e zero (0) quando ambos não apresentaram contração, ou seja, paralisia. Para se compor um escore clínico junto com os demais dados clínicos e posterior tratamento estatístico, somente nesta variável, a soma

dos resultados foi invertida, ficando da seguinte forma: 10 para as paralisias e zero (0) para a força normal.

3.3.5 Exame neurofisiológico

Os exames neurofisiológicos foram realizados no Laboratório de Medicina Física do Instituto Lauro de Souza Lima. O equipamento utilizado foi um eletromiógrafo modelo Keypoint, marca Dantec-Medtronic®, ano 1997. Os eletrodos usados foram também da Medtronic® e as técnicas de neurocondução descritas por Stalberg e Falck (1993). Todos os pacientes tiveram os membros aquecidos em forno de Bier, para evitar os efeitos da temperatura sobre a velocidade de condução nervosa (Stalberg; Falck, 1993).

A condução motora foi escolhida pela sua aplicabilidade em exames de rotina em um número grande de pacientes. A condução motora no nervo ulnar é usualmente realizada em três segmentos: a latência motora distal, padronizada a 8 cm entre o cátodo do eletrodo estimulador e o eletrodo ativo de captação; segmento punho-músculo; depois, ao longo do antebraço e através do cotovelo, com o ponto de estímulo distal 1 a 2 cm abaixo do epicôndilo medial e, proximalmente, 11 cm acima sobre o nervo ulnar no braço, face medial. No segmento do cotovelo, a distância foi medida com o cotovelo em flexão de 30 graus. Os eletrodos de captação são colocados sobre o músculo *Abductor Digiti Minimi*, na maneira clássica: o eletrodo ativo no ventre muscular e o eletrodo referência no tendão ou osso. As variáveis analisadas foram: as amplitudes do potencial de ação motor composto (PAMC) — ondas M — nos três pontos da condução de rotina (punho, cotovelo e acima do cotovelo); a latência motora distal; as velocidades de condução motoras no antebraço e através do cotovelo; as ondas F.

Todos os pacientes com bloqueios de condução foram submetidos ao

Pacientes, Materiais e Método

teste neurofisiológico para investigar a Anastomose de Martin-Gruber entre o ulnar e mediano, no antebraço, visando afastar falsos diagnósticos (Almeida, 1996; Almeida *et al.*, 1999).

Cada grupo foi submetido a todos os testes na periodicidade descrita a seguir: ^{a)} antes do início do tratamento (de um a sete dias); ^{b)} no final da primeira semana, após 6-8 dias de iniciado o tratamento; ^{c)} no final do primeiro mês, e, mensalmente, durante o período de seis meses, tempo do experimento.

3.3.6 Exames laboratoriais

Investigou-se a crase sangüínea, provas de atividade inflamatória, glicemia, exame das vias urinárias, função renal e hepática para se afastar possíveis predisposições aos efeitos adversos dos esteróides. Foram realizados previamente os seguintes exames: hemograma; velocidade de hemossedimentação; proteína C reativa e mucoproteínas; uréia e creatinina; glicemia de jejum; função hepática — γ -GT (gama glutamil transferase), TGO (transaminase glutâmico oxalacética), TGP (transaminase glutâmico pirúvica), fosfatase alcalina e bilirrubinas totais e frações; e urina de rotina.

Todos os pacientes selecionados e incluídos na pesquisa foram tratados com Albendazol 400 mg, 1 cp/dia durante 5 dias, para se evitar o agravamento de verminoses durante o tratamento.

3.4 Graduação do Comprometimento Neurológico

Para graduar o comprometimento, tomou-se como base os seguintes resultados das avaliações clínica e neurofisiológica:

Pacientes, Materiais e Método

- a) Comprometimento leve: a perda sensitiva ao TST-SW; a diminuição da sensibilidade protetora; sentir somente sob pressão de 2,0 g; perda motora de grau 3 a 4, não maior que grau 3 no TMV e com velocidade de condução motora somente diminuída através do cotovelo.
- b) Comprometimento moderado: perda sensitiva, sentir somente com 4,0 g; perda motora maior que grau 3 e com velocidades diminuídas através do cotovelo e ao longo do antebraço. Neste grupo o espessamento do nervo não pode ser duvidoso.
- c) Comprometimento pronunciado: com alterações sensitivas e motoras iguais ou acima das encontradas no grau moderado, e alterações neurofisiológicas pronunciadas, como: reduções da amplitude do PAMC, sem dispersão temporal; reduções das velocidades de condução no antebraço e através do cotovelo.
- d) Paralisias completas: sem respostas aos TST-SW, TMV e neurofisiológicos, concomitantemente.

3.5 Procedimentos Terapêuticos e Estratégia de Comparação

O grupo experimental, na RT1, recebeu o tratamento proposto sob internação, para uma maior segurança dos pacientes e pesquisadores. Na primeira semana de tratamento, período crucial para o controle do edema do nervo, os pacientes deste grupo receberam uma dosagem média de prednisona de 1,76 mg/kg/dia, que foi ministrada da seguinte maneira: nos três primeiros dias foram mantidos os 2 mg/kg/dia e, nos quatro restantes, a dosagem foi reduzida em 10 mg/dia. A partir da segunda semana a dose ministrada foi de 1 mg/kg e, até o final do tratamento, a redução se fez conforme a Figura 2.

Pacientes, Materiais e Método

Dia	Grupos Experimentais		Grupos de Controle											
	GE1 (mg/dia)	GE2 (mg/dia)	GC1 (mg/dia)		GC2 (mg/dia)									
1°	120	120	60	60	60	60								
2°	120	120												
3°	120	120												
4°	110	110					60	60	60					
5°	100	100												
6°	90	90												
7°	80	80												
8°	60	60								60	60	60		
9°		60												
10°		50												
11°		50												
12°		40												
13°		40												
14°		35												
15°		35												
16°		30												
17°		30												
18°		25												
19°		25												
20°		20												
21°		20												
22°	20													
23°	50	20	50	50	20-30									
24°		20												
25°		20-30												
26°						20-30								
27°							20-30							
28°								20-30						
29°									20-30					
30°										20-30				
		mg/dia									Dias	mg/dia	Dias	mg/dia
		40				15-30					20-30		40	15-30
	30-40	60			30-40	60								
	20-30	60			20-30	60								
	10-20	30			10-20	30								
Total	6 meses		Após o 1° mês conforme a clínica		6 meses		Após o 1° mês conforme a clínica							

Figura 2 — Esquema de tratamento dos Grupos Experimentais (1 e 2) e de Controle (1 e 2), considerando um paciente com 60 kg

Como a RT2 tem duração mais curta, no grupo experimental (GE2), a prednisona foi reduzida a doses mínimas de 20 mg em 30 dias, e suspensa quando foi possível. Quando houve o fenômeno rebote da RT2 durante a suspensão da prednisona (Theophilus, 1980), com envolvimento neural, o medicamento foi mantido em doses de 20 a 30 mg/dia. A talidomida foi

Pacientes, Materiais e Método

também utilizada nesses momentos, após o primeiro mês do tratamento, em doses de 100-300 mg, para controlar a RT2. Na primeira semana, o esquema foi o mesmo do GE1 e, a seguir, reduziu-se 10 mg/dia, a cada dois dias, até 40 mg; e 5 mg/dia a cada dois dias, até a suspensão ou até 20 a 30 mg/dia, quando não foi possível a suspensão (Figura 2).

Nos pacientes com RT1, o Grupo Controle foi submetido ao tratamento com a dose inicial de 1 mg/kg, durante as primeiras três semanas, com redução de 10 mg na quarta semana e, depois, redução mais lenta, de 10 mg, mensalmente (Figura 2).

Os pacientes do Grupo Experimental foram tratados sob internação durante a primeira semana de tratamento ou nos primeiros dez dias, período em que sua pressão arterial, peso, glicemia e sintomas digestivos foram monitorados. Os pacientes do Grupo Controle foram tratados ambulatorialmente, exceto aqueles com idades próximas ou iguais a 60 anos, com algum grau de hipertensão, que foram internados durante a primeira semana de tratamento ou nos primeiros dez dias.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo clínico e lhes foi apresentado o Termo de Consentimento, com os esclarecimentos sobre a pesquisa, os procedimentos que seriam realizados, o médico responsável, riscos, benefícios e seu vínculo com projeto, dando a eles total domínio sobre esta decisão, tanto no momento da escolha como durante o tratamento (Anexo B).

3.6 Variáveis Avaliadas Antes e Após Tratamento: Análise

3.6.1 Variáveis semiquantitativas ou ordinais

Conjunto de variáveis clínicas comparadas:

- a) EVD, registrada por números que variaram de 0 a 10, diretamente

Pacientes, Materiais e Método

proporcional à intensidade dos sintomas;

palpação dos nervos, em uma escala numérica de 0 a 5, diretamente proporcional à intensidade do espessamento;

TST-SW, de 0 a 6, diretamente proporcional à gravidade da perda sensitiva, foram somados os resultados nos dois pontos examinados; e,

d) TMV, de 0 a 5, inversamente proporcional à gravidade da perda motora, somados os resultados nos dois músculos, e depois invertidos para tornarem-se diretamente proporcionais à gravidade dos resultados.

Os resultados das avaliações clínicas, a EVD, TST-SW, TMV e PN, foram somados em um escore, cujo número maior é pior. O escore clínico total tem uma variação entre o máximo de 37 (EVD, 10 + TST-SW, 12 + TMV, 10 + PN, 5) e mínimo de 0 ponto, neste caso, quando não são encontradas alterações.

Foi analisada a evolução da média dos escores dos nervos nos GE versus GC e dos nervos com RT1 e RT2, comparando-se: as primeiras avaliações com as segundas (primeira semana); as primeiras com as terceiras (primeiro mês); e, as primeiras com as oitavas avaliações (sexto mês). As médias dos resultados dos escores clínicos, nos grupos com RT1 e RT2, em todas as avaliações, foram comparadas linearmente ao longo desta coorte.

3.6.2 Variáveis quantitativas

A condução motora no nervo ulnar foi avaliada nos três segmentos: a latência motora distal, que avalia o segmento punho-músculo; depois, ao longo do antebraço e através do cotovelo. Em cada ponto de estímulo (punho, cotovelo e acima), obteve-se um PAMC (Figura 3) e as suas amplitudes foram analisadas. As amplitudes dos PAMC(s), geradas com os estímulos no punho, cotovelo e acima, foram escolhidas para avaliar a quantidade de axônios motores presentes antes, durante e ao término do

Pacientes, Materiais e Método

tratamento. Entretanto, a relação da amplitude com a dispersão temporal do PAMC é necessária para essa avaliação, pois quanto maior a dispersão temporal menor será a amplitude, o que não significa necessariamente perda axonal: somente quando houver redução da amplitude do PAMC sem a dispersão temporal.

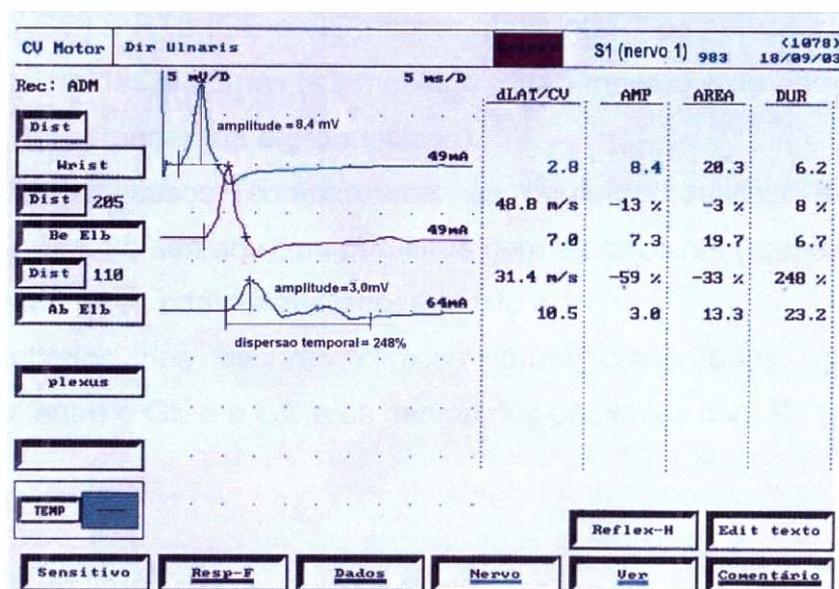


Figura 3 - Estudo de condução nervosa no ulnar, com os PAMC obtidos no punho, cotovelo e acima. Observam-se as medidas de amplitude e de duração (dispersão temporal — DTemp) no primeiro e no último traçado, mostrando as diferenças entre a onda normal e a patológica

As durações dos PAMC foram avaliadas no cotovelo e acima, em proporções comparadas à onda imediatamente distal; p.ex: o PAMC acima do cotovelo em relação ao PAMC no cotovelo e o do cotovelo ao PAMC no punho e, estas duas proporções, foram somadas. As VCM, no antebraço e através do cotovelo, foram analisadas, assim como as demais, ao longo da coorte em seis meses de tratamento. Tanto a duração, que mede a dispersão temporal do PAMC, quanto as VCM (s), quantificam a desmielinização segmentar no cotovelo.

As ondas F, respostas do neurônio motor no corno anterior da medula aos

Pacientes, Materiais e Método

estímulos retrógrados provocados no punho, pelo registro da latência mínima obtida, mostra o tempo de condução do punho à medula e medula ao punho, também refletindo o grau de desmielinização.

Foram comparados os resultados neurofisiológicos: ^{a)} dos nervos do GE com o GC, independentemente do tipo de reação; ^{b)} os nervos do grupo de pacientes com RT1 e RT2, sem considerar-se o tratamento; ^{c)} os nervos com RT1 (GE e GC) e RT2 (GE e GC), separadamente; ^{d)} os nervos conforme o tempo de início dos sintomas (<3 meses e >3< 6 meses) e de acordo com a gravidade (leve, moderada e pronunciada).

Em todos os casos, comparou-se: as primeiras avaliações com as segundas (primeira semana); as primeiras com as terceiras (primeiro mês) e as primeiras com as oitavas avaliações (sexto mês).

Os resultados dos escores clínicos foram comparados, quanto ao tratamento, entre o GE e o GC e os nervos dos pacientes com RT1 e RT2.

3.6.3 Métodos estatísticos

Para a verificação da significância das alterações nas variáveis, consideraram-se as diferenças obtidas para cada variável, em três momentos: inicial e primeira semana; inicial e final do primeiro mês; e, inicial e final do sexto mês. Para as comparações das alterações, duas a duas, utilizou-se o teste "t" de Student. Nas situações em que houve necessidade de se comparar mais do que dois grupos (a graduação do comprometimento neurológico em: leve, moderado e pronunciado), utilizou-se a técnica da Análise de Variância (ANOVA). A organização dos dados, construção de tabelas e gráficos e a aplicação dos testes foram realizadas, respectivamente, nos Softwares Excel e Minitab. O nível de significância adotado foi de 5%.