

Esther Oliveira Xavier de Brito¹

Stella Maria Faco Queen²

Carla Andréa Avelar Pires³

Egon Luiz Rodrigues Daxbacher⁴

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM UM PACIENTE COM REAÇÃO HANSÊNICA EM USO DE TALIDOMIDA E CORTICÓIDE: UM RARO EFEITO ADVERSO?

Deep vein thrombosis in a patient with leprosy reaction in use of thalidomide and corticosteroids: a rare adverse effect?

RESUMO

Após re-introdução no mercado, a Talidomida tornou-se a droga mais eficaz no tratamento do eritema nodoso hansênico, além de opção terapêutica para diversas doenças, como mieloma múltiplo. Contudo, o crescente uso desta, associado a corticóides sistêmicos e quimioterápicos, resultou em aumento de efeitos adversos pouco reconhecidos, como trombose venosa profunda.

Palavras-chave: talidomida; eritema nodoso hansênico; corticóides; trombose venosa profunda

ABSTRACT

After being reintroduced in the market, thalidomide has become the most effective drug in the treatment of erythema nodosum leprosum and a therapeutic option for several diseases, such as multiple myeloma. However, its increasing use, combined with systemic steroids and chemotherapy has also increased little recognized adverse effects, such as deep vein thrombosis.

Key words: thalidomide; erythema nodosum leprosum; corticosteroids; deep vein thrombosis

Brito EOX, Queen SMF, Pires CAA, Daxbacher ELR. Trombose venosa profunda em um paciente com reação hansênica em uso de talidomida e corticóide: um raro efeito adverso? *Hansen Int.* 2010; 35(1), p. 53-56.

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, um parasita intracelular obrigatório de alta infectividade e baixa patogenicidade que apresenta afinidade pela pele e nervos periféricos, podendo gerar incapacidades físicas permanentes¹.

Antes, durante ou após o tratamento com a poliquimioterapia, podem ocorrer episódios reacionais, que são produzidos por diferentes mecanismos inflamatórios e imunológicos, estimulados por antígenos da micobactéria causadora da doença^{2,3}. Esses estados reacionais podem ser agudos ou subagudos¹ de acordo com a resposta imunológica do hospedeiro e sua carga bacilar².

A Reação tipo 2 que em geral apresenta quadro clínico de Eritema Nodoso Hansênico (ENH), é mediada por imunocomplexos, semelhante à reação de hipersensi-

Recebido em 30/08/2010.

Última correção em 10/09/2010.

Aceito em 20/09/2010.

1 Médica Estagiária do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

2 Médica Pediatra Hospital dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro (RJ), Brasil. - Pós-graduanda em Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

3 Especialista em Dermatologia pela SBD/AMB, Hansenóloga pela SBH/AMB, mestre em doenças tropicais pela UFPA e Professora de estágio em saúde coletiva da UFPA e UEPA - Belém (PA), Brasil.

4 Especialista em dermatologia pela SBD/AMB, hansenólogo pela SBH/AMB e Preceptor do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

bilidade tipo III de Gell e Coombs ^{2,4}, tendo também um componente celular. Acomete pacientes multibacilares, sendo a talidomida a droga de escolha em indivíduos do sexo masculino ^{5,6}.

Após sua re-introdução no mercado, na década de 90, a Talidomida tornou-se uma grande opção terapêutica para diversas doenças, com grande destaque para o ENH ⁷⁻¹¹.

Outras afecções dermatológicas, sobretudo as inflamatórias ⁸, tais como lúpus eritematoso, doença de Behçet, dermatite atópica ¹², entre outras, têm a talidomida como opção terapêutica, principalmente, quando os tratamentos tradicionais mostraram-se insuficientes ⁸. Além disso, outro destaque é o seu uso em casos de mieloma múltiplo refratário ^{9,11}, obtendo boa resposta terapêutica ¹³.

O crescente espectro do uso da talidomida nos remete para a discussão de seus efeitos adversos pouco conhecidos, como por exemplo, trombose venosa profunda (TVP), quando associada a agentes quimioterápicos e corticóides sistêmicos ^{5,7,14}.

Esse trabalho visa relatar o caso de um paciente com ENH tratado com talidomida e corticóide, que evoluiu para TVP e sua possível associação com a terapêutica anti-reacional.

RELATO DO CASO

Paciente, masculino, 75 anos, completou, de forma regular, esquema PQT-MB 12 doses para tratamento de hanseníase dimorfa-virchowiana e, após 8 meses da alta, retornou com lesões subitamente infiltradas e eritematosas em tronco e membros, sugestivas de Reação Reversa (RR), associadas à parestesia em região plantar. Iniciada prednisona (PDN) na dose de 1 mg/kg/dia (60mg) para neurite tibial e RR. No mês seguinte, já com a dose de PDN reduzida, durante avaliação sensitivo-motora, detectou-se neurite silenciosa (não-dolorosa à palpação do nervo) ulnar e mediana, aumentando-se novamente a dose de PDN para 60mg/dia e acrescentado amitriptilina 25mg/dia para dor neuropática de ambos os pés.

Após melhora da neurite, reduziu-se a PDN gradualmente, mas o paciente apresentou alucinações auditivas e alterações do comportamento, tendo sido interrogado o diagnóstico de psicose por corticóide e, assim, fez-se necessária redução mais rápida de PDN para 30mg/dia. Durante esse período, surgiram lesões típicas de Eritema Nodoso Hanseniano (ENH), sendo acrescentado talidomida 100mg/dia na conduta clínica.

Seis dias após início da talidomida associada ao corticóide prévio, o paciente retornou com edema frio, mole e indolor em membro inferior direito (MID) até altura do joelho, sinal de Homans positivo (dor na panturrilha à dorsiflexão do pé), sinal de Neuhof positivo (empasta-

mento das panturrilhas), sinal de Pratt positivo (dilatação das veias superficiais) e retificação do arco poplíteo. Pelos dados do exame clínico, foi interrogada trombose venosa profunda, sendo necessária a internação hospitalar para melhor investigação. Na internação, iniciou-se anticoagulação com heparina de baixo peso molecular e a ultra-sonografia com doppler revelou trombose venosa com aspecto levemente heterogêneo, estendendo-se da porção superior das veias fibulares e tibiais posteriores até a veia femoral comum, além de trombose na veia solear.

Os exames laboratoriais mostraram leucocitose, plaquetopenia e alteração do coagulograma. Não houve investigação hematológica por falta de recursos do hospital. Continuada anticoagulação com warfarin 5 mg, por via oral, uso contínuo.

Por falta de opções terapêuticas e em vigência do quadro agudo de ENH, foi mantida Talidomida 100mg/dia e realizada a retirada da PDN progressivamente, com rigoroso acompanhamento.

O edema do MID foi regredindo gradativamente e, após uma semana, paciente recebeu alta, em acompanhamento pelo serviço de dermatologia e clínica médica, em uso de talidomida 50mg/dia e continuada retirada de PDN até a completa regressão do quadro reacional, além de continuar o uso do warfarin.

DISCUSSÃO

A TVP é uma doença com elevada incidência no Brasil e no mundo, sendo a terceira doença cardiovascular mais freqüente nos EUA ¹⁵. Muitos estudos vêm sendo realizados, já que a TVP apresenta grande morbidade se não diagnosticada e tratada em tempo hábil ¹⁵. Os fatores tradicionalmente implicados na sua patogênese compõem a Tríade de Virchow, descrita em 1890, e caracterizada por estase, lesão endotelial e hipercoagulabilidade, podendo atuar de maneira isolada ou em conjunto na fisiopatologia da TVP. Além disso, há outros fatores de risco que, quando presentes, favorecem a ocorrência desta doença ¹³. Entretanto, a TVP também pode ocorrer em pacientes sem qualquer antecedente ou predisposição.

O relato de dor em membro inferior, tipo queimação ou sensação de peso, de caráter insidioso e que alivia com o repouso é a principal queixa do paciente com TVP. No exame físico, a presença de edema unilateral, aumento da temperatura, além de empastamento muscular com dor à palpação, como ocorreu no referido caso, são sugestivos de trombose, mas outros diagnósticos diferenciais não podem ser desprezados, já que 30 a 50% dos pacientes com sinais e sintomas de TVP não os possuem ¹⁵.

Sendo assim, durante a abordagem do paciente com suspeita de TVP, é preferível a confirmação do diagnós-

tico com exames complementares quando disponíveis. O Doppler ultra-som de ondas contínuas, por ser um exame não invasivo e de baixo custo, tem sido o exame mais valorizado na propedêutica da TVP¹⁵.

Neste relato de caso, o paciente com ENH, seis dias após iniciar talidomida, em uso prévio e concomitante de PDN, apresentou edema em MID até altura do joelho. Juntamente com a realização de exame físico detalhado, obtendo sinais clínicos positivos, mesmo esses sendo de baixa acurácia, nos levou a suspeitar de TVP, já que segundo Sharma et al.⁸, em um estudo com 25 pacientes apresentando diversas afecções dermatológicas inflamatórias tratadas com talidomida, 20% dos pacientes apresentaram TVP como efeito adverso.

Contudo, devemos sempre considerar outras possíveis causas de edema e até freqüentes⁵, como o edema inflamatório (dor, calor, rubor e edema) chamado mãos e pés reacionais que podem acompanhar a reação tipo 2, independente da magnitude das lesões cutâneas^{16,17}.

Não podemos esquecer ainda, o edema neurovascular, causado por disautonomia e degeneração vascular, que ocorre em casos de neurite, caracterizado como edema frio, mole e indolor, piorado pela gravidade, associado também à piora da função neural, importante sinal para a suspeita de neurite silenciosa¹⁶. Por essas características suspeita-se de dano no nervo tibial posterior que deve ser monitorizado com mais freqüência¹⁶.

O mecanismo de ação da talidomida permanece ainda parcialmente indefinido⁸ e varia dependendo da afecção clínica tratada⁹. Sabe-se que ela exerce potente atividade anti-angiogênica^{3,7}, modulação da atividade das células T e efeitos diretos em células tumorais. Por conta da sua atividade antiinflamatória, principalmente devido a inibição da produção de TNFalfa^{3,5,7,10,12,16}, esse agente é usado no tratamento do ENH. A atividade anti-angiogênica da talidomida, sugere seu uso para o tratamento tanto de doenças malignas sólidas quanto hematológicas¹², como o mieloma múltiplo^{13,18}.

A introdução da talidomida no arsenal terapêutico do MM, assim como no ENH, determinou um significativo aumento na resposta terapêutica dessas afecções¹⁹. Entretanto, observou-se maior incidência de eventos trombóticos nesses pacientes tratados, sobretudo quando a talidomida é associada a outros medicamentos^{9,13}. A talidomida foi associada a episódios de TVP até 2 meses após sua introdução⁷⁻⁹, o que sugere que esses eventos trombóticos não tenham relação com a dose utilizada¹³. Esses episódios não são observados quando a talidomida é administrada isoladamente^{5,14}, sugerindo que seu uso associado a agentes quimioterápicos e/ou corticóides sistêmicos possam justificar os quadros de TVP observados^{5,7,14,19}.

Contudo, o exato mecanismo fisiopatológico dessa co-administração de medicamentos que justifique a ocorrência de trombose ainda não esta completamen-

te esclarecido^{9,18}. Sabe-se que a talidomida, os quimioterápicos e glicocorticóides induzem apoptose de células tumorais *in vitro* e essas células apoptóticas podem ser trombogênicas^{7,11}.

Vetrichevel et al.⁵ questionou a ocorrência de TVP em um estudo realizado por 12 anos, no qual nenhum dos pacientes com ENH acompanhados e tratados com talidomida, apresentaram esse efeito adverso, podendo essa associação ser co-acidental. Entretanto, excluindo-se poucos países endêmicos de hanseníase que dispõe dessa droga, dentre eles o Brasil, a talidomida não é largamente utilizada por não ser considerada de primeira escolha. Isso pode contribuir para poucos achados de TVP. Além disso, existe descrição da ocorrência de TVP quando a talidomida é introduzida após já instituído o corticóide⁵, como neste caso. Em pacientes tratados para mieloma múltiplo, já foram descritos vários casos de TVP^{9,12,18}, chamando atenção para esse possível mecanismo de trombose em uso de talidomida e corticóide associados.

O corticóide, assim como a talidomida, diminui a produção de TNFalfa, desse modo, essas duas drogas exercem efeito sinérgico e supressivo sobre as trombo modulinas^{5,20}. Mas esse efeito não é suficiente para explicar a trombose⁵, podendo haver influência multifatorial⁹ ou até mesmo existir predisposição, além do efeito das drogas.

Segundo von Lilienfeld-Toal M et al¹⁹, a TVP é o único efeito adverso que apresenta aumento de sua incidência quando a talidomida é usada com corticóide no tratamento do MM, de 3% para 14%.

A utilização da talidomida no tratamento de diversas afecções representa um grande avanço na atualidade e, possivelmente, irão surgir novas indicações no futuro⁷, embora o mecanismo de ação da talidomida associada a outros medicamentos, sobretudo os corticóides, e suas possíveis complicações, como a TVP, ainda não tenham sido totalmente estabelecidos e aceitos.

Em pacientes com ENH tratados com talidomida e corticóide, a TVP ainda é uma complicação pouco valorizada e conseqüentemente pouco relatada, principalmente, pela ocorrência comum de edema de membros inferiores nesses pacientes com ENH^{5,16}, e, em geral, pode estar sendo subdiagnosticada, pela falta de avaliação clínica detalhada.

Desse modo, apesar de parecer evento adverso raro, é necessário que a TVP seja prontamente reconhecida e valorizada pelos médicos, para que seja diagnosticada e tratada adequadamente e principalmente em tempo hábil, por suas possíveis complicações.

Referências Bibliográficas

- 1 _____ . Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose; Série A Cadernos de Atenção Básica n. 21. Brasília. Ministério da Saúde; 2007.
- 2 Foss NT, Souza CS, Goulart IMB, Gonçalves HS, Virmond M. Hanseníase: Episódios Reacionais. Projeto Diretrizes AMB, 2003. Acessado em 14 de julho de 2010. Disponível no site: <http://www.projetodiretrizes.org.br/>
- 3 Penna GO, Martelli CMT, Stefani MMA, Macedo VO, Maroja MF, Chaul A. Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações. *An Bras Dermatol*. 2005;80(5):511-22.
- 4 Souza, CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. *Medicina, Ribeirão Preto* 1997; 30: 325-34.
- 5 Vetrachevvel TP, Pise GA, Thappa DM. A case report of venous thrombosis in a leprosy patient treated with corticosteroid and thalidomide. *Lepr Rev* 2008; 79: 193-5.
- 6 Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet* 2004; 363: 1209–1219.
- 7 Sharma, N. L., V. Sharma, et al. Deep vein thrombosis: a rare complication of thalidomide therapy in recurrent erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2004; 72(4): 483-85.
- 8 Sharma NL, Sharma VC, Mahajan VK, Shanker V, Ranjan N, Gupta M. Thalidomide: An experience in therapeutic outcome and adverse reactions. *Journal of Dermatological Treatment* 2007; 18: 335–40.
- 9 Fabi SG, Hill C, Witherspoon JN, Boone SL, West DP. Frequency of thromboembolic events associated with thalidomide in the non-cancer setting: a case report and review of the literature. *J Drugs Dermatol* 2009; 8(8):765-9.
- 10 Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, Nery JA, Miguel CP, Viana SM, Sarno EN. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis* 1993;168:408-14.
- 11 Bennett et al Thalidomide-Associated Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *The American Journal of Medicine* 2002; 113: 603-6.
- 12 Rodeghiero F, Elice F. Thalidomide and Thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thomb* 2003; (suppl 1):15-8.
- 13 D'Amico EA et al. Mieloma Múltiplo e distúrbios da hemostasia. *Rev. bras. Hematol hemoter* 2007; 29(1):92-7.
- 14 Zangari M, Anaissie E, Barlogie B et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614–5.
- 15 Rollo HA *et al*. Abordagem diagnóstica dos pacientes com suspeita de trombose venosa profunda dos membros inferiores. Artigo de Revisão. *J Vasc Br* 2005; 4(1):79-92.
- 16 Valentini A et al Edema na hanseníase: aspectos clínicos e terapêuticos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1999; 32(2):131-38.
- 17 Pfaltzgraff RE, Ramu G. *Clinical leprosy*. In: Hastings RC (ed) *Leprosy*. London, Churchill Livingstone, 2ª ed, p. 237-290, 1994.
- 18 Jeffrey Zonder, MD Charles A Schiffer, MD *Thrombotic complications following treatment with thalidomide and its analogues*, 2010. Acessado em 07 de agosto de 2010. Disponível no site: <https://www.uptodate.com>
- 19 Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; 132: 584–93.
- 20 Medeiros S et al. Hansen's disease in an HIV patient complicated by deep vein thrombosis: a rare complication of thalidomide therapy. *European Journal of Dermatology*. 2009; 19(3): 272-3.