

Ação terapêutica das drogas anti hansênicas e evidências de persistência microbiana nos casos paucibacilares

Editorial

Hoje há várias drogas com atividade anti-hansênica reconhecida. Além da sulfona, clofazimina e rifampicina, há outras inclusive com ação bactericida, como minociclina, fluorquinolonas, alguns macrolídeos etc. Elas têm comprovado sua ação contra o *Mycobacterium leprae* através das experimentações na pata do camundongo (modelo de Shepard) e sua confirmação feita nas fases 2 e 3 em seres humanos, em grupos piloto e nos trabalhos de campo^{1,2}.

A ação terapêutica de cada uma dessas drogas não deixa dúvidas quando se observa a sua ação em pacientes multibacilares, principalmente virchovianos. Apesar de os bacilos mortos não serem eliminados rapidamente, porque isso depende da imunidade celular, que nesses casos está prejudicada, a resposta ao tratamento é de certa forma proporcional ao tempo em que a droga está sendo utilizada e que é suficiente para a destruição dos bacilos.

Poder-se-ia dizer que nos casos virchovianos as drogas ativas agem de maneira esquemática. Nas primeiras semanas de tratamento melhoram as lesões mucosas. A obstrução nasal diminui progressivamente, cessam as epistaxes, e o paciente passa a dormir com mais tranqüilidade. Depois as ulcerações cicatrizam, isto é, os hansenomas e as infiltrações que ulceraram regredem; é verdade que as úlceras que se instalaram nos membros inferiores levam mais tempo para cicatrizar devido a outros componentes como a estase. Em seguida se observa, com nitidez, a regressão das lesões cutâneas mais recentes, menores, menos infiltradas, seguindo-se as outras maiores e mais antigas. Depois de 8 meses mais ou menos a melhora do caso é bastante evidente, e aí dependendo da carga bacilar e da destruição dos germes, o resultado terapêutico se torna menos notável e mais lento, porque vai depender da rapidez de sua eliminação. O desaparecimento completo das lesões e dos bacilos depende da intensidade do processo. Nos casos avançados leva 4 a 5 anos³.

Na hanseniase indeterminada e nas formas em que existe algum grau de imunidade celular como nos tuberculóides e dimorfos a situação é completamente diferente. Não há proporcionalidade na resposta à terapêutica na maioria das vezes. É difícil avaliar a ação dos medicamentos nesses casos.

Boa parte dos casos indeterminados pode regredir

espontaneamente e os demais acabam evoluindo para outras formas clínicas dependendo das suas condições imunológicas. Souza Lima e Alayon⁴, observando crianças internadas em instituição especializada no tratamento da hanseniase (Sanatório Padre Bento) verificaram que essa evolução ocorria em média após 5 anos. O tempo de transformação tuberculóide era mais curta, cerca de 2 a 3 anos, e a transformação para a forma lepromatosa era de 5 anos ou mais. Além disso, cerca de 70% dos casos tuberculóides e vários dimorfos podem também regredir espontaneamente.

Então, a tendência de muitos desses casos de se curarem sem nenhum medicamento prejudica a avaliação terapêutica. Se acrescentarmos a isso, a pobreza de parâmetros nesses casos para se observar a regressão, a dificuldade aumenta mais ainda. Nos indeterminados só temos a presença da mácula para avaliar, não há bacilos observáveis pelos métodos de rotina, e a histopatologia mostra lesões muito discretas que não permitem sua quantificação. Por outro lado, uma mácula hipocrômica anestésica ou mesmo uma simples área anestésica sem alteração da cor da pele pode persistir anos sem se observar nenhum sinal de atividade, com ou sem tratamento.

Os problemas na avaliação terapêutica não terminam aí. Temos que levar em conta também o comportamento das reações tipo 1 e a ação de drogas sobre lesões dos nervos periféricos.

As reações tipo 1 incidem sobre as lesões quiescentes, de evolução crônica das formas tuberculóides e dimorfos, as quais se tornam mais eritematosas e edematosas e há o aparecimento de novas lesões com características reacionais em número maior ou menor. Quando a atividade do surto cessa, o indivíduo doente está com um número maior de lesões do que apresentava antes, ele fica "mais tuberculóide", ou mais "dimorfo"^{5,6}. Em grande número de casos essas reações constituem as únicas manifestações da doença. O paciente apresentava uma simples área de anestesia no início, e subitamente essa área se torna eritemato-edematosa e surge um grande número de pápulas, nódulos e placas eritematosas que podem se distribuir por todo o tegumento. Essas reações podem ocorrer ao longo do espectro da hanseniase e são autolimitadas. Uma reação dessas desaparece espontaneamente, em cerca de 4 a 6 meses. A fase aguda regride em

menor tempo, mas a regressão total das lesões pode ultrapassar de muito esse tempo, até o estado de hipocromia e/ou atrofia.

Somente os corticosteróides, pela sua ação antiinflamatória, atuam nesses casos, durante o período agudo, o tratamento específico não altera sua evolução. Desta maneira, dependendo da ocasião em que o tratamento é instituído, poderá haver uma falsa impressão de que está havendo alguma ação terapêutica. Os casos que exibem mais de um surto reacional, em que um novo se instala antes do anterior ter regredido inteiramente, confundem muitas vezes a interpretação dos resultados. Nem sempre o tratamento impede o aparecimento de novos surtos.

Os hansenólogos da era pré-sulfônica tiveram a oportunidade de acompanhar a história natural desses surtos reacionais. Eles observaram, nos casos com essas reações, o desaparecimento das lesões e dos bacilos sem nenhuma influência de uma terapêutica realmente eficaz, e que acabavam ressurgindo após períodos prolongados, até de anos⁷. Isso acontecia como se os bacilos permanecessem metabolicamente inativos durante algum tempo, isto é, como persistentes, e que quando voltavam a se multiplicar desencadeavam o aparecimento de novas lesões. Se isso pode acontecer seria uma explicação para a recidiva das reações durante o tratamento atual, e mesmo após o seu término.

Seja como for, todos esses fatores prejudicam e muito a avaliação terapêutica dos casos de hanseníase com exceção dos lepromatosos.

Com relação aos nervos, essas observações então, fogem completamente ao controle. É possível avaliar a influência da corticoterapia até um certo ponto, quando há fenômenos agudos. O tratamento específico, porém, exige parâmetros que não existem. O processo inflamatório neural é compartimentalizado; o desaparecimento do infiltrado e dos bacilos que o mantém, que constitui a cura, nem sempre se traduz pela melhora das lesões neurais que objetivamente se constitui na regressão da anestesia, das alterações vegetativas e dos distúrbios motores. A fibrose, a cicatriz que substitui a inflamação pode causar danos iguais ou até mais acentuados que ela. Na maioria das vezes não há como avaliar o que está acontecendo, a não ser quando o processo estaciona e a sintomatologia se estabiliza.

Essas considerações têm que ser levadas em conta quando se avalia a ação de medicamentos ou se propõem novos esquemas terapêuticos.

Em suma, os bacilos parecem interromper sua atividade metabólica em determinadas fases do processo naqueles casos que apresentam algum grau de imunidade celular.

Nos casos indeterminados, tratados com o esquema PQT para PB da OMS, vêem-se com alguma frequência evidências desse comportamento. A rifampicina, que faz parte do

esquema, tem, como se sabe, ação bactericida muito intensa e capaz de destruir 99,9% dos bacilos em casos avançados de hanseníase. Em casos indeterminados com uma quantidade de bacilos infinitamente menor, sua atividade com uma dose de 600mg seria mais do que suficiente, para eliminar todos eles. Mas, são preconizadas seis dessas doses administradas mensalmente, e mesmo assim alguns casos mostram sinais de atividade após a alta. Da mesma forma os casos com lesão única tratados com ROM⁸. Apesar de ser uma associação poderosa, com três medicamentos bactericidas, deixando de lado os casos que se curam espontaneamente, alguns dos indeterminados que sobram voltam a ter lesões ativas depois de um tempo maior ou menor da administração dessas drogas.

Finalmente, na avaliação terapêutica, tem que ser levado em consideração como as drogas atuam, se bactericidas ou bacteriostáticas e o tempo que levam para iniciar sua atividade. Um exemplo disso é a experimentação terapêutica subvencionada pela OMS em que um esquema com rifampicina e ofloxacim durante um mês está sendo comparado com outros esquemas terapêuticos. A razão desse esquema é que a rifampicina, extremamente potente, destrói a maior parte dos bacilos, e o ofloxacim durante um mês, com uma ação tão boa quanto a rifampicina, destruiria o restante. O que se está vendo, porém, é um número grande de reativações quando esse esquema curto é interrompido. O que estaria ocorrendo? Talvez a ação extremamente intensa e rápida da rifampicina destrua uma grande parte dos bacilos sensíveis e induza o restante ao fenômeno da "lag-fase". Nesta situação então, os germes não seriam sensíveis ao ofloxacim. Após a interrupção do esquema os bacilos que permaneceram viáveis voltariam a se multiplicar e não encontrariam nenhuma droga que agisse neles.

Por isso, nesse caso e em outras situações, a rapidez com que as drogas iniciam sua atividade terapêutica também tem que ser observada com cuidado. Na tuberculose, a ação da rifampicina se faz sentir em 15 minutos e a isoniazida leva 12 horas para iniciar sua ação⁹. Diante de subpopulações bacterianas persistentes cujo tempo de multiplicação leva cerca de 20 minutos, após o qual os bacilos voltam a uma fase de quiescência, só atuaria uma droga como a rifampicina. Isso poderia acontecer na hanseníase e explicaria, talvez, uma maior incidência de reações tipo 1 durante o tratamento quando este era realizado somente com a sulfona como monoterapia.

Por isso a avaliação do tratamento dos pacientes paucibacilares tem então que levar em conta o conhecimento de como a doença evolui, o comportamento dos bacilos como persistentes e o modo pelo qual as drogas exercem sua atividade, mas isso, infelizmente, nem sempre é observado.

DVA Opromolla

Referências Bibliográficas

- 1 Xiong JH, Ji B, Perani EG, Pétonon C, Grosset JH. Further study of the effectiveness of single doses of clarithromycin and minocycline against *Mycobacterium leprae* in mice. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994;62(1):37-42.
- 2 Traore I, Ji B, Lienhardt C, Bobin P, Grosset J. Determination of the minimal effective dosages of ofloxacin and sparfloxacin against *M. leprae* in the mouse foot pad system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996;64(2):142-5.
- 3 Opromolla DVA. Noções de Hansenologia. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000.
- 4 LIMA LS, ALAYON FL. Sobre a significação patológica das lesões incaracterísticas (maculares simples). São Paulo:Revistas dos Tribunais; 1941.
- 5 Opromolla DVA, Ura S, Ghidella CC. Os tuberculóides reacionais. *Hansen Int* 1994;19(2):26-33.
- 6 Pfaltzgraff RE, Ramu G. Clinical leprosy. In: Hastings RC. *Leprosy*. 2 ed. Edinbugh: Churchil Livingstone; 1994.
- 7 Wade HW, Rodriguez JN. Borderline tuberculoid leprosy. *Int J Leprosy* 1940;8(3):307-332.
- 8 Ghidella CC. Experiência com lesão única e ROM no município de ROO MT. Caderno de Resumos do 16^o Congresso Internacional de Hanseníase, 2002, 4 a 9 de setembro, Salvador; Bahia. p. 343.
- 9 Rosemberg J. Quimioterapia da tuberculose. I – Princípios fundamentais. *Rev Ass Med Brasil* 1983;29(5/6):90-94.