

Tratamento das reações hansênicas

Editorial

Este editorial é uma resposta à afirmação feita pelo Dr Pannikar de que “não há lugar para a talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico (ENH) feita no Pharmaceutical Newsletter da Organização Mundial de Saúde (OMS), de fevereiro deste ano.

A verificação feita por Sheskin (1965; 1970; Sheskin *et al.*, 1969) da ação da talidomida no eritema nodoso hansênico iniciou a redenção dessa droga. Depois de tantos danos causados pela sua ação teratogênica, sua atividade terapêutica tanto nas reações tipo II na hanseníase como em outros estados mórbidos, como lupus eritematoso fixo, discóide, síndrome de Behçet, prurigo actínico, prurigo nodular de Hyde, lesões aftosas em certas manifestações da AIDS, em neoplasias, e outras condições, veio demonstrar que a talidomida é um medicamento de um valor extraordinário (PENNA *et al.*, 1998). Além de tudo, ela também mostrou a necessidade de um maior cuidado na experimentação de drogas e a sua liberação para uso da comunidade.

Por isso foi com a maior perplexidade que se recebeu o artigo do Pharmaceutical Newsletter, da OMS (PANNIKAR, 2003), no qual um representante da OMS refere que a efetividade da talidomida em minimizar os sintomas do Eritema Nodoso Hansênico era principalmente devido à sua ação antipirética, e que estudos mostraram que a clofazimina é a droga de escolha para o controle das reações de ENH crônicas, recorrentes, tanto pelo seu efeito anti-hansênico como anti-reacional.

Quanto à talidomida, é do conhecimento de todos que realmente ela tem uma ação antitérmica que se manifesta nas primeiras 24 horas após sua administração a um paciente com ENH, mas o surto reacional desaparece nos três ou quatro dias que se seguem. Ela não tem um efeito tão nítido nas lesões neurais, e por isso no caso de neurites agudas somente os corticosteróides devem ser utilizados.

São inúmeros os trabalhos realizados mostrando a eficácia da talidomida na reação tipo II na hanseníase (OPROMOLLA *et al.*, 1966; PENNA *et al.*, 1998; RAMANUJAM *et al.*, 1975; SHESKIN, 1965; SHESKIN *et al.*, 1969; SHESKIN, 1970) e, no passado, a própria OMS realizou trabalho multicêntrico atestando essa atividade terapêutica (IYER *et al.*, 1971).

Com relação à clofazimina, o autor do artigo em pauta baseia sua afirmação de que esta droga é superior à

talidomida em 7 trabalhos. No primeiro, Browne (1965) refere o tratamento de 13 pacientes virchovianos tratados somente com clofazimina (B663), 7 durante 6 meses e 5 pacientes durante 12 meses, e conclui com este pequeno número de pacientes, neste curto espaço de tempo e sem um controle adequado, que a droga tem efeito antiinflamatório e que causa menos reações tipo ENH. O segundo é o resumo de um Simpósio realizado durante o 9º Congresso Internacional de Hanseníase realizado em Londres em 1968 (WATERS, 1968). Esta reunião sobre o “B 663” (Lampren, Geigy) in the Treatment of Leprosy and Leprosy Reactions” foi organizada por J.R.Geigy S.A. e Geigy (UK) Ltda., e teve como “chairman” o Dr. M.F.R. Waters. Nenhum trabalho formal foi apresentado e foi citada uma menor incidência de ENH, com o uso do B663, e que foi investigada por 11 pesquisadores usando uma variedade de métodos, incluindo estudos controlados internamente, pareados e não controlados. Não há contudo referências bibliográficas. Um outro trabalho é um estudo duplo cego coordenado pela OMS (IYER *et al.*, 1971) em que foi demonstrado que a talidomida foi superior ao ácido acetilsalicílico no tratamento do ENH não só quanto à diminuição da temperatura como na redução das lesões cutâneas. Neste trabalho não há nenhuma referência a clofazimina. O quarto e quinto trabalhos da referência do autor constituem praticamente o mesmo trabalho publicado em revistas diferentes, o primeiro em 1975 (RAMANUJAM *et al.*, 1975) com 61 pacientes e o segundo em 1976 (IYER *et al.*, 1976) com 72 pacientes. É interessante que entre as conclusões desse primeiro trabalho consta que: “devido ao fato de a clofazimina levar de 8 a 12 semanas para exercer seu efeito antiinflamatório, em reações muito graves ou quando manifestações dolorosas são predominantes, foi necessário suplementar a clofazimina inicialmente com corticosteróides para se obter uma melhora rápida”. No segundo destes dois trabalhos, há também uma outra citação digna de nota: “A talidomida foi escolhida como uma droga controle neste estudo porque em um estudo anterior ela se mostrou notavelmente eficaz nesses episódios reativos em pacientes que eram também dependentes dos corticosteróides”. Os outros dois trabalhos referidos pelo representante da OMS na sua apologia a clofazimina, relacionam-se com a presença desse medicamento no esquema poli quimioterápico e o seu papel de ter reduzido a freqüência e a gravidade das reações

de ENH em todo o mundo. No primeiro deles, Becx Bleumink et al. (1992) referem que há poucos relatos na literatura sobre o número de reações durante a terapêutica e que, nos pacientes que estudaram, em 405 reações somente 9,9% eram ENH, e que são de opinião que a atividade antiinflamatória da dose diária de 50mg de clofazimina parece adequada para impedir reações tipo ENH em muitos pacientes. É bom ressaltar, contudo, que foram os surtos graves de ENH uma das causas para o encaminhamento dos pacientes ao hospital. No segundo, Willcox (1997) refere que a incidência de ENH diminuiu desde que a PQT substituiu a monoterapia e cita uma comunicação pessoal de Diana Lockwood de que essa reação vem ocorrendo em cerca de 20% e 10% dos pacientes "BL" e "LL" respectivamente. Salienda, porém, que é uma pena que a única experimentação comparando monoterapia com a PQT não utilizou o PQT da OMS. Esse autor também enfatiza a atividade antiinflamatória e bactericida da clofazimina e faz referência ao trabalho de Birte et al. (apud WILLCOX, 1997), no qual todos os sintomas de neurite com exceção da anestesia mostraram melhora completa em 15 dos 20 pacientes tratados do seu ENH com esse fármaco e que a gravidade da reação foi reduzida nos outros cinco. Finalmente, citando uma outra comunicação pessoal de Diana Lockwood de que se acredita que a clofazimina seja responsável pela diminuição do risco de ENH observado desde a introdução da PQT/OMS, ela comenta que infelizmente não há nenhuma experiência com suficiente qualidade que tenha sido conduzida para provar isso.

Desta maneira, observa-se que os trabalhos em que o representante da OMS se baseia para considerar a clofazimina como a droga de escolha para o tratamento do ENH, em detrimento da talidomida, não provam coisa alguma. Na verdade, eles citam uma atividade antiinflamatória do medicamento que não convence e, se existir alguma, ela deve ser muito baixa. O seu efeito na reação tipo II da hanseníase está baseado mais em opiniões pessoais do que em trabalhos bem conduzidos, e essa afirmação de que os 50mg diários de clofazimina na PQT são

os responsáveis pela diminuição da incidência do ENH não tem a mínima consistência, pelo menos se considerando os dados que se tem até agora.

Vale a pena lembrar novamente aqui as conclusões da Comissão de Terapêutica do Congresso Internacional de Bergen (1973), nas quais a clofazimina poderia ser usada no eritema nodoso hansênico, na dose de 200 a 300mg por dia, porém, se o efeito anti-reacional não fosse observado dentro de seis semanas ela deveria ser associada à talidomida ou aos corticóides. Essa conclusão baseada na opinião de técnicos reconhecidos mostra por um lado que a talidomida é eficaz, e por outro que a clofazimina, quando age, a sua ação é lenta e não é constante, precisando ser associada a outras drogas quando essa ação não se fizer sentir dentro de um mês e meio. Ressalte-se ainda que, para exercer essa possível atividade anti-reacional, necessitam-se doses acima de 100mg diários e não se deve olvidar que essa conclusão foi tirada em uma época em que ainda se usava a monoterapia com sulfona, quando, na opinião de alguns, o ENH era muito mais freqüente.

Como a clofazimina conseguiu mudar tanto o seu comportamento, diminuindo a incidência de ENH com somente 50mg diários na PQT/OMS, atuando junto com a rifampicina que dizem aumentar a incidência de reação tipo II

Esse trabalho no "OMS - Pharmaceutical Newsletter" é preocupante. Procura denegrir a imagem de um medicamento grandemente ativo nas reações tipo II da hanseníase e dar ênfase a ação duvidosa nesses fenômenos agudos, de uma droga como a clofazimina que ainda necessita de estudos experimentais sérios para comprovar se existe alguma.

Trata-se de um comportamento semelhante ao que tem motivado a recomendação das alterações na duração dos esquemas terapêuticos atuais para 12 meses e 6 meses sem estudos suficientes que comprovem sua eficácia.

Essas atitudes, em minha opinião, constituem um abuso de autoridade.

Diltor V.A. Opromolla

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BECX-BLUEMINK, M.; BERHE, D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the Leprosy Control Programme of All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Centre (ALERT) in Ethiopia. *International Journal of Leprosy*, v. 60, n.2, p.173-184, 1992.
2. BROWNE, S. G. B663 – possible anti-inflammatory action in lepromatous leprosy. *Leprosy Review*, v.36, p.9-11, 1965.
3. CONVIT, J.; SOTO, J. M.; SHESKIN, J. Thalidomide therapy in the lepra reaction. *Int. J. Leprosy*, v.35, p.446-451, 1967.
4. 10th CONGRESO INTERNACIONAL DE LA LEPRO. Therapeutic Commission. Bergen-Noruega, 13-18 de agosto, *Anais*, 1973.
5. IYER, C. G. et al. WHO coordinated short term double blind trial with thalidomide on the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous cases. *Bull World Health Org.*, v.45, p.719-732, 1971.

6. IYER, C. G.; RAMU, G. An open trial with clofazimine in the management of recurrent lepra reaction using thalidomide as a control drug. *Leprosy in India*, v. 48, p.690-702, 1976.
7. OPROMOLLA, D.V.A.; LIMA, L.S; MARQUES, M.B. Thalidomide in acute symptoms in leprosy (erythema nodosum or multiforme). *Hospital*, Rio de Janeiro, v.69, n.4, p.827-44, 1966.
8. PANNIKAR, V. The Return of thalidomide: new uses and renewed concerns. *WHO Pharmaceutical Newsletter*, n. 2, february, 2003. p.11-12.
9. PENNA, G. O.; PINHEIRO, A. M. C.; HAJJAR, L. A. Talidomida: mecanismo de ação, efeitos colaterais e uso terapêutico. *An. bras. Dermatol.*, v.73, n.6, p.501-514, 1998.
10. RAMANUJAM, K.; IYER, C.G.; RAMU, G. Open trial with clofazimine in the management of recurrent lepra reaction anf of sulphone sensitive cases: a preliminary report. *Leprosy Review*, v. 46(supplement), p.117-120, 1975.
11. SHESKIN, J. Further observation with thalidomide in lepra reactions. *Leprosy Rev.*, v.36, n.4, p.183-7, 1965.
12. SHESKIN, J.; CONVIT, J. Results of a double blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. *Int. J. Leprosy*, v.37, n.2, p.135-46, 1969.
13. SHESKIN, J. Recent experience with thalidomide in Hansen's disease. *Int. J. Dermatol.*, v.9, n.1, p.56-8, 1970.
14. WATERS, M. F. R. Transactions of the Ninth International Leprosy Congress. *International Journal of Leprosy*, v.36, p.560-561, 1968.
15. WILLCOX, M. L. The impact of multidrug therapy on leprosy disabilities. *Leprosy Review*, v. 68, p.350-366, 1997.