

O tratamento das reações na hanseníase

Editorial

Há dois tipos de reações na hanseníase, aquela denominada reação reversa ou reação tipo 1, que ocorre nos pacientes que apresentam algum grau de imunidade celular específica para o bacilo de Hansen, e o eritema nodoso hansênico (ENH) ou reação tipo 2, que incide em indivíduos com essa imunidade celular deprimida ou ausente e que é mediada pela imunidade humoral.

Essas reações podem comprometer os nervos periféricos, comprometimento esse que é responsável pela maior parte das deformidades e incapacidades causadas pela doença. Nas reações tipo 2, além dos nervos, as lesões podem ulcerar, há, As vezes, alterações do sistema osteo-articulo-muscular das mãos ("mão reacional") responsáveis por deformidades semelhantes As da artrite reumatóide, com certa frequência há lesões oculares agudas, pode ocorrer orquite levando A ginecomastia, e também outras manifestações com menor risco de incapacidades.

Por esse motivo, o tratamento desses fenômenos agudos é de fundamental importância.

Para as reações tipo 1, a única terapêutica realmente eficaz é aquela que utiliza os corticoesteróides. Esses, contudo, devem ter o seu uso, o mais possível restrito para os casos com neurites, e quando elas estão ocorrendo realmente, e não como profiláticos. Quando um paciente sofre uma reação tipo 1 e apresenta placas eritematosas em torno dos olhos e regiões malares e o ramo do facial que inerva o músculo orbicular das pálpebras for comprometido, irá ocorrer o lagofalmo durante o surto e não depois. Em minha opinião não há razão para utilizar os esteróides para evitar que esse comprometimento aconteça. O mesmo se poderá dizer quando as lesões cutâneas reacionais estão localizadas sobre áreas acometidas pelo ulnar, mediano e outras.

Outras situações em que se poderia usar corticoesteróides nas reações tipo 1, seriam quando houver edema muito importante das mãos e pés, limitando os movimentos, ou por questões sociais, devido As lesões localizadas na face. No restante, o tratamento deve ser somente sintomático, usando-se antiinflamatórios não hormonais por exemplo.

A talidomida não tem nenhuma atividade nas reações desse tipo. Naafs refere que a azotioprina poderia ser utilizada em pacientes que não toleram os corticoesteróides, mas ela substitui estas drogas apenas

parcialmente em uma fase tardia do tratamento e não tem nenhum efeito sobre o edema intraneural. Chin-A-Lien et al¹ consideram a ciclosporina A tab efetiva quanto os esteróides no tratamento da reação reversa. Teóricamente, a ciclosporina A seria uma droga ideal porque ela atua primariamente suprimindo as células CD4 Th1 auxiliaadoras. Seja como for, as drogas referidas não têm nenhum estudo controlado para confirmar sua atividade nas reações tipo 1.

As reações tipo 2, por outro lado, podem se manifestar com vários graus de atividade e, de acordo com os mesmos, teríamos algumas opções terapêuticas. Nos surtos discretos ou moderados, sem comprometimento do estado geral, o tratamento pode ser somente sintomático. Para os surtos de maior intensidade, a droga de escolha é a talidomida. Os corticoesteróides podem ser usados também nos casos em que a talidomida não pode ser utilizada, como mulheres em idade fértil e não laqueadas, mas sua indicação absoluta é nos casos com neurites, lesões agudas oculares e testiculares.

Infelizmente, não se dispõe de mais nenhuma outra droga realmente efetiva no tratamento desses estados reacionais.

Tem sido dito, que a clofazimina seria um outro medicamento para as reações tipo 2 devido a uma suposta ação antiinflamatória. Se nós nos ativermos às considerações da Comissão de Terapêutica do Congresso Internacional de Bergen" em 1973, vamos ver que se houver essa atividade anti-reacional da clofazimina, ela deve ser muito fraca. Nesse Congresso, chegou-se A conclusão de que a clofazimina poderia ser usada no eritema nodoso hansênico, na dose de 200 a 300 mg/dia, porém, se o efeito anti-reacional não fosse observado dentro de seis semanas, ela deveria ser associada talidomida ou aos corticoesteróides. Fd autores, inclusive, que acham que as reações tipo 2 diminuiriam depois da introdução da PQT/OMS devido A ação desse composto rimino, apesar dele ser administrado na dose de apenas 50mg diários⁴. Contudo, muitos hansenólogos acham até que as reações aumentaram em número com a poliquimioterapia.

Um grande número de análogos da talidomida foram sintetizados usando-se essa droga como estrutura líder⁵. Alguns deles são inibidores potentes da fosfodiesterase tipo IV, são altamente ativos na inibição da

produção de TNF-a em PBMCs humanos e em proteger camundongos da letalidade induzida por LPS. Se esses análogos tiverem o mesmo efeito da talidomida sem os efeitos terapêuticos, o nosso arsenal terapêutico contra esses estados reacionais iria melhorar muito.

Há algum tempo, foi verificado que, durante as reações tipo 2, havia um aumento do TNF-a e foi sugerido que a talidomida, pelo fato de inibir a formação dessa citocina, agiria dessa forma no tratamento dessas reações^{10,11}. Contudo, há trabalhos que mostraram níveis normais ou diminuídos de TNF-a durante as reações tipo 2, que a talidomida, mesmo exercendo sua ação terapêutica de maneira positiva em outras entidades mórbidas, chega até a aumentar os níveis do fator de necrose tumoral¹, e que essa droga "in vitro" não é particularmente um potente inibidor do TNF-a⁵.

Apesar do TNF-a provavelmente não ser o único fator na patogênese do eritema nodoso hansênico, a procura de drogas, que pudessem inibir esse fator para o tratamento desse tipo de reação, tem sido grande.

Quando surgiu, então, a pentoxifilina, como um potente inibidor do TNF-a⁹, isso fez com que, imediatamente, alguns pesquisadores se pusessem a campo, para experimentá-la no tratamento do ENH. Não se tem notícias de estudos controlados com essa droga na reação tipo 2, mas alguns resultados foram apresentados em correspondências ao "International Journal of Leprosy"^{7,13}, em uma carta ao editor para o "Leprosy Review"¹⁵, e em um trabalho no "Clinical Experimental Immunology". Eles perfazem um total de 25 pacientes que receberam pentoxifilina para o tratamento do ENH, mas os resultados foram muito pobres. Em um desses trabalhos, grupos de pacientes foram tratados respectivamente com pentoxifilina, talidomida e prednisona. No grupo de seis pacientes que recebeu talidomida 300 mg/dia, três pacientes entraram direto no tratamento com essa droga e os demais eram pacientes que não haviam respondido satisfatoriamente ao tratamento com a pentoxifilina. É digno de nota que 5/6 pacientes mostraram remissão clínica após o 14º dia.

Na experiência de Naafe, a pentoxifilina também não mostrou efeitos satisfatórios. Por outro lado, em um trabalho recente, Welsh et al." relatam os resultados do tratamento de quatro casos com reação tipo 2 com a associação da clofazimina (100 mg cada 8 horas) com a pentoxifilina (400 mg cada 8 horas). Esses autores referem que já haviam usado essas drogas isoladamente anteriormente e a resposta terapêutica era muito baixa, mas, com a utilização concomitante de ambas, o resultado ao tratamento foi rápido e os pacientes estavam assintomáticos em 7 a 10 dias.

Uma outra droga capaz de reduzir o TNF-a, o zafirlukast, foi ensaiada no tratamento das reações na hanseníase por Vides et al.". Esses autores citam Calhoun, et al. que mostraram ser essa droga um inibidor

de receptor de leucotrieno e que ela reduz as concentrações de TNF-a e do Anion superóxido no líquido de lavagem brônquio-alveolar de pacientes asmáticos estimulados por antígenos.

Vides et al¹⁹ trataram reações tipo 1 e tipo 2 e referem bons resultados, mas o fato de eles terem sido satisfatórios em manifestações agudas mediadas por fenômenos imunológicos diferentes, não os torna convincentes. Além disso, o estudo não foi controlado.

Segundo Naafs⁸, os antimoniais podem interferir com a ativação do complemento e podem ser usados nas reações tipo 2, juntamente, com inibidores das prostaglandinas. A clorpromazina também pode ser útil e tem mostrado inibir reações mediadas por complemento em coelhos e na inibição do dano tecidual. A prometazina, por sua vez, inibe a cascata do complemento e interfere com mediadores liberados pelos mastócitos, podendo também aliviar os sintomas. Quando o ENH ainda não apresenta uma evidente deterioração da função neural, esse autor acredita que possa ser utilizada para o seu tratamento uma combinação de antiinflamatórios não hormonais e antimaldricos como a cloroquina e hidro- xicloroquina. Os antimaldricos estabilizam a membrana lisosomal, impedindo a destruição tecidual e inibindo a ativação do complemento por complexos antígeno- anticorpo.

Outras drogas que têm sido consideradas no tratamento do ENH, são a colchicina que inibe o dano vascular nas reações de Arthus experimentais impedindo a quimiotaxia de neutrófilos, e a ciclosporina A que tem sido considerada efetiva no ENL grave^{17,18}.

Os relativos bons resultados atribuídos a essas últimas drogas, porém, estão mais relacionados experiência dos autores do que com trabalhos bem elaborados. É muito difícil comparar drogas como a talidomida e os esteróides, que começam a manifestar sua ação em algumas horas, com outras em que se afirma que tem efeitos, mas que os mesmos aparecem após vários dias ou mesmo semanas. Não se deve olvidar, também nesses casos, que o ENH, na maioria das vezes é um fenômeno auto-limitado, levando, em algumas ocasiões, 15 a 20 dias para desaparecer espontaneamente.

Realmente, não há ainda nenhum composto que possa substituir a talidomida e os corticoesteróides no tratamento das reações na hanseníase. Por esse motivo, é necessária muita cautela para recomendar o uso de drogas com efeitos duvidosos, sem estudos bem controlados, e que possam gerar falsas expectativas. Isso o que vem acontecendo, infelizmente.

D.V.A.Opromolla

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHIN-A-LIEN, R.A.M., FABER, W. R. and NAAFS, B. Cyclosporine A treatment in reversal reaction. *Trop. Geogr. Med.* v.46, p.123-124, (1994).
2. ELY, H. Is pentoxifylline the drug of the decade? *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 639-642.
3. JACOBSON, J.M. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*, v.336, n.21, p.1487-93, May, 1997.
4. MANANDHAR, R., LEMASTER, J.W., ROCHE, P.W. Risk Factors for Erythema Nodosum Leprosum. *Int. J. Leprosy*, v.67, n.3, p.270-278, September, 1999.
5. MARRIOT, J.B. Thalidomide as na emerging immunotherapeutic agent. *Immunology Today*, v.20, n.12, p.538-50, December, 1999.
6. MILLER, R.A. et al. Treatment of chronic erythema nodosum leprosum with cyclosporine A produces clinical and immunohis-tologic remission. *Int. J. Leprosy*, v.55, n.3, p.441-9, September, 1987.
7. MOREIRA, A.L., et al. Comparison of pentoxifylline, thalidomide and prednisone in the treatment of ENL (Letter). *Int. J. Leprosy*, v.66, n.1, p.62-64, March, 1998.
8. NAAFS, B. Treatment of reactions and nerve damage. *Int. J. Leprosy*, v.64, n.4, p.S21-S28, 1996. Supplement.
9. SAMLASKA, C. P., WINFIELD, E.A. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 603-621
10. SAMPAIO, E.P. et al. The influence of thalidomide on the clinical and immunological manifestation of erythema nodosum leprosum. *J. Infect. Dis.* 168 (1993) 408-414.
11. SAMPAIO, E. P et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor-a production by stimulated human monoc-ytes. *J. Exp. Med.*173 (1991) 699-703.
12. SAMPAIO, E.P. et al. Pentoxifylline decreases *in vivo* and *in vitro* tumour necrosis factor-alpha (TNFa) production in lepromatous leprosy patients with erythema nodosum leprosum (ENL). *Clin. Exp. Immunol.*, v.111, n.2, p.300-308, February 1998.
13. SARNO, E.N. et al. Is pentoxifylline a viable alternative in the treatment of ENL? (Letter). *Int. J. Leprosy*,v.63, n.4, p.570-1, December, 1995.
14. SARNO, E.N., GRAU, G. E., VIERRA, L. M. M. and NERY, J. A.C. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukine 1 *beta* during leprosy reactional states. *Clin. Exp. Immunol.* v.84, p.103-108, (1991).
15. TALHARI, S. et al. Pentoxifylline maybe useful in the treatment of type 2 leprosy reactions (Letter). *Leprosy Rev.*, v.66, n.1, p.261263, March, 1995.
16. TENTH INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, Bergen, 1973. Therapy - Committee 6.
17. UYEMURA, K. et al. Effect of cyclosporine A in erythema nodosum leprosum. *J. Immunol.*, v.137, n.11, p.3620-3, December, 1986.
18. VAN GOMPEL, A. et al. Cyclosporin A is not very effective in erythema nodosum leprosum (ENL). *Trop. Geogr. Med.*, v.46, n.5, p.123-4, 1994.
19. VIDES, LA. et al. Effect of zafirlukast on leprosy reaction (Letter). *Int. J. Leprosy*, v.67, n.1, p.71-74, March, 1999.
20. WELSH, O. et al. A new therapeutic approach to type II leprosy reaction. *Int. J. Derm.*, v.38, 12, p.931-833, December, 1999.