

TERAPÊUTICA

Vladimir Araujo Opromolla

As drogas de primeira linha no tratamento da hanseníase são a dapsona, clofazimina e a rifampicina.

1. Dapsona:

É a di-amino-difenil-sulfona (DDS). Ela é apresentada em comprimidos de 100 mg e, quando administrada por via oral, é quase completamente absorvida. Uma vez no organismo, ela é acetilada e há indivíduos que são geneticamente, rápidos ou lentos acetiladores.

É bem distribuída nos tecidos, tem uma vida média de cerca de 28 horas e é excretada pelo rim numa forma glicuronada. A DDS é uma droga essencialmente bacteriostática e o seu modo de ação é competir, com o ácido paraminobenzoico, por uma enzima, a di hidropterato sintetase, impedindo a formação de ácido fólico pela bactéria. Tem sido demonstrada em muitos países, e de maneira crescente, o aparecimento de resistência do *Mycobacterium leprae* ao medicamento, tanto inicial como secundária. A dapsona, de maneira geral, é bem tolerada, mas pode ocorrer um número grande de efeitos colaterais tais como queixas gastrointestinais, erupções cutâneas, neuropatias, anemia hemolítica, metahemoglobinemia, agranulocitose, hepatites tóxicas, síndrome nefrótica, a "síndrome da sulfona" e até psicoses. O efeito colateral mais comum é a anemia hemolítica que em geral é discreta e o número de hemácias tende a atingir os níveis normais no decorrer do tratamento. A anemia pode ser muito grave quando o indivíduo apresentar deficiência da enzima glicose-6-fosfato de desidrogenase. A anemia ocorre precocemente e, por isso, é aconselhável repetir os exames hematológicos cada 15 dias no início do tratamento e suspender a medicação se a hemoglobina atingir 9,0 g/ml e o hematócrito for inferior a 32-34%. A metahemoglobinemia, quando aparece, em geral é discreta e se caracteriza por acrocianose. Esse efeito pode ser eventualmente controlado com a administração de vitaminas do complexo B, juntamente com a DDS. A agranulocitose é rara. A "síndrome da sulfona" foi descrita por Lowe na década de 40, mas ela começou a chamar mais a atenção quando a dapsona passou a ser usada em outras doenças dermatológicas que não a hanseníase. Caracteriza-se, essa síndrome, por febre, uma eritrodermia que é acompanhada de aumento generalizado de linfonodos, hepatoesplemegalia com icterícia, e púrpura.

3. Clofazimina

É um corante rimino-fenazínico. É apresentado em cápsulas de 50 e 100 mg. É uma suspensão microcristalina dissolvida em óleo; 70% é absorvida após a administração oral e o restante é eliminado com as fezes. Sua meia vida é longa, cerca de 70 dias, e sua excreção pela urina é muito pequena, sendo a maior parte eliminada pelo suor, glândulas sebáceas e fezes. Ela tem ação bacteriostática com relação ao bacilo de Hansen e, também segundo alguns, uma ação antiinflamatória, tanto que é utilizada no tratamento das reações tipo 2. Ainda não foi demonstrada resistência do *Mycobacterium leprae* à clofazimina. A dose preconizada de clofazimina como monoterapia, no tratamento da hanseníase, é de 100 mg por dia, mas há relato recente sugerindo que uma dose única mensal de 1200 mg teria o mesmo efeito. É uma droga bem tolerada, mas ela apresenta

alguns efeitos indesejáveis e entre eles é a coloração que causa na pele, que adquire um tom cinza azulado e que desaparece somente depois de cerca de 1 ano após sua suspensão. Pode haver também um ressecamento muito grande do tegumento que adquire um aspecto ictiósico. Os efeitos colaterais mais sérios da clofazimina estão relacionados ao aparelho digestivo. O paciente pode apresentar dores abdominais, náuseas e diarreia, principalmente quando está ingerindo doses mais altas do que 100 mg por dia, o que acontece quando se procura tratar reações tipo 2. Esses sintomas podem se acentuar e aparecer vômitos, perda de peso e mesmo uma obstrução intestinal parcial ou completa. Isso está relacionado com o depósito maciço de cristais do medicamento na parede do intestino delgado.

5. Rifampicina

É um derivado piperazínico da Rifamicina SV extraída do *Streptomyces mediterranei*, apresentado em cápsulas de 150 e 300 mg. É uma droga que é rapidamente absorvida principalmente quando ingerida em jejum, atinge um pico de 7 ug/ ml em 2 a 4 horas e tem uma vida média de 3 horas. Tem uma boa distribuição nos tecidos e apesar de ser eliminada também pela urina, a sua maior parte é eliminada pelo intestino. A rifampicina tem um efeito altamente bactericida contra o *Mycobacterium leprae* e atua inibindo a sua RNA polimerase dependente de DNA. Ela era administrada contra a hanseníase, como monoterapia, na dose de 600 mg/dia antes de ter sido demonstrada a resistência do bacilo de Hansen à mesma. É uma droga também bem tolerada e os seus efeitos mais graves ocorrem quando ela é administrada de maneira intermitente. Com a administração diária podem ocorrer erupções cutâneas, hepatite e trombocitopenia e quando administrada uma ou duas vezes por semana e possível o aparecimento de uma síndrome semelhante a Ilha gripe, flu *syndrome*, cola febre, coriza e dores no corpo, e também insuficiência respiratória, choque, anemia hemolítica e insuficiência renal por necrose tubular aguda. Na hanseníase, em que a droga é administrada mensalmente, pode ocorrer eventualmente a "síndrome gripal" e a insuficiência renal. A rifampicina pode interferir com o efeito de outras drogas quando são usadas de maneira concomitante. Assim, ela diminui os níveis plasmáticos da dapsona, corticoesteróides, cumarínicos e também estrógenos, com redução da atividade de contraceptivos orais. Os derivados da Rifamicina SV a rifabutina e a rifapentine não têm sido utilizados no tratamento de rotina da hanseníase.

7. Etionamida e protionamida.

Já foram drogas consideradas de primeira linha no tratamento da hanseníase e participavam de esquema alternativo para a poliquimioterapia preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Contudo, devido a sua toxicidade, principalmente quando associadas à rifampicina, o seu uso não é mais recomendado.

Todas essas drogas eram antes administradas isoladamente, mas logo se notou clinicamente e depois se provou experimentalmente a resistência do bacilo de Hansen à dapsona e erra seguida à rifampicina. Com relação à dapsona, o número de casos com bacilos

resistentes aumentou a ponto de assumir proporções alarmantes, passou-se a observar tanto resistência secundária, isto é, os pacientes começavam a piorar devido ao aparecimento de bacilos resistentes, como primária, em que os indivíduos já se contaminavam com bacilos resistentes. Essa situação fez com que a Organização Mundial da Saúde, em 1982, recomendasse esquemas terapêuticos associando as drogas de primeira linha. Isso se tornou viável porque se verificou que a que é uma droga cara, administrada na dose de 600 mg por mês, possuía quase o mesmo efeito que quando era utilizada nessa mesma dose, diariamente.

Os pacientes foram divididos em paucibacilares (PB), isto é, com a baciloscopia de rotina negativa, compreendendo basicamente todos os indeterminados e tuberculóides, e multibacilares (MB), aqueles com a baciloscopia positiva, nos quais se enquadravam a maior parte dos dimorfos e virchovianos.

Os esquemas recomendados pela OMS foram os seguintes

1. Paucibacilares

Dapsona 100 mg/dia — auto-administrada + Rifampicina 600mg/mês, supervisionada.
Duração do tratamento: 6 meses

Se houver recidiva, deve-se repetir o tratamento com o mesmo esquema, porém, se for constatada mudança para a forma multibacilar, o esquema deve ser o correspondente a essa forma.

2. Multibacilares

Dapsona 100mg/dia — auto-administrada + Clofazimina — 50 mg/dia auto-administrada + 300 mg/mês supervisionada + Rifampicina — 600 mg/mês supervisionada.
Duração do tratamento: 24 meses.

Caso ocorra recidiva após esse tratamento, o mesmo esquema deve ser repetido.

Dosagem para crianças

- Dapsona 1-2 mg/kg/dia
- Clofazimina 1 mg/kg/dia ou 2 mg/kg/dias alternados e 150 mg/ mês
- Rifampicina 10 mg/kg/mês

A Poliquimioterapia (PQT) preconizada pela OMS, tem como finalidade básica impedir a instalação da resistência bacteriana. A rifampicina, que é uma droga altamente bactericida, destrói a maior parte dos bacilos, inclusive as subpopulações de mutantes resistentes a dapsona e a clofazimina, restando a subpopulação mutante resistente a ela mesma. Essas bactérias resistentes à rifampicina seriam destruídas pela sulfona e clofazimina, após um período mais prolongado.

Outras finalidades seriam: a) limitar o tempo de tratamento; b) conseguir uma supervisão parcial do tratamento com a administração mensal das drogas na Unidade de Saúde; c) contatos mais frequentes do paciente com a equipe de saúde viabilizando as ações de

educação sanitária e de prevenção de incapacidades; e d) conseguir com tudo isso aumentar a adesividade do doente à terapêutica.

Com os novos esquemas, o tempo de tratamento ficou restrito a 6 meses para os pacientes paucibacilares, os quais, em grande parte, podem se curar espontaneamente, e 2 anos para os multibacilares. Esse tempo de tratamento para os MB se deve ao fato desses pacientes, na sua grande maioria, não apresentarem mais bacilos viáveis após esse período, o que foi demonstrado em pesquisas terapêuticas realizadas em muitos países. Ultimamente, vem se admitindo que doentes, que na ocasião do diagnóstico apresentam índices baciloscópicos muito altos precisam, às vezes, continuar o seu tratamento para além dos 2 anos, e por outro lado, aqueles com índices baixos e lesões incipientes podem parar com a medicação após 12 meses. Isso contudo fica a critério do médico assistente.

Os resultados terapêuticos com a PQT/OMS têm sido muito bons e foi observado que após 9 anos do uso desses novos esquemas, o índice de recidivas para os pacientes PB foi de 1,07% ao ano e para os MB foi de 0,72% ao ano.

Um problema importante é que um paciente MB que recebe alta após 2 anos de tratamento continua, muitas vezes, apresentando bacilos mortos no seu organismo os quais são eliminados muito lentamente, cerca de 0,6 a 1,0 unidade do 113 por ano. Desta maneira, a persistência de antígenos pode fazer com que os pacientes continuem tendo reações tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH) com todos os seus inconvenientes, inclusive ocorrência de neurites que podem levar a incapacidades. A hanseníase deixa de ser uma doença bacteriana para se tornar uma doença essencialmente imunológica. É importante assinalar que quase 60% dos pacientes MB podem apresentar ENH de vários graus de intensidade durante o seu tratamento.



Paciente Virchoviano antes do tratamento



Paciente Virchoviano após o término da terapêutica

Novas drogas

Um esquema ideal para o tratamento de hanseníase seria aquele em que todas as drogas que entram na sua composição fossem bactericidas. Há algum tempo, vêm sendo ensaiadas drogas que apresentam excelente atividade bactericida contra o *Mycobacterium leprae*. São elas:

a) Fluorquinolonas como o ofloxacin, pefloxacin e sparfloracin. ofloxacin é a droga que está sendo mais utilizada contra a hanseníase em experimentações terapêuticas. Ela está sendo empregada na dose de 400 mg/dia e é excretada pelo rim quase totalmente na forma não metabolizada. Os efeitos adversos são náuseas, diarreia, cefaléia, insônia e outros, que geralmente não impedem a administração da droga.

b) Claritromicina- é um inacrolídeo que é administrada na dose de 500 mg/dia. Os efeitos adversos são náuseas, vômitos e diarreia, que em geral não impedem a administração da droga.

c) Minociclina- é uma tetraciclina que é administrada na dose de 100 mg/dia para o tratamento da hanseníase e possui propriedades lipofílicas que são responsáveis pela sua excelente ação terapêutica. Os efeitos adversos mais freqüentes são pigmentação da pele e mucosas, e distúrbios gastrointestinais. São relatadas, excepcionalmente, reações graves como: hepatite, pancreatite, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Com relação à atividade bactericida dessas drogas, pode-se dizer, de uma maneira geral, que o efeito de uma única dose de rifampicina equivale ao do ofloxacin administrado durante 30 dias e ao da claritromicina e da minociclina empregadas durante 3 meses. Entre outras drogas que têm sido experimentadas contra a hanseníase, como a pirazinamida, a amoxicilina mais o ácido clavulônico, o brodimoprim mais a dapsona e a tioacetazona, somente o ácido

fusídico poderá talvez ter a chance de compor novos esquemas para o tratamento da hanseníase no futuro.

A imunoterapia com o BCG e suspensões de outras micobactérias como o *Mycobacterium leprae* *Mycobacterium vaccae*, interferon gama e interleucina 2 tem mostrado resultados inconclusivos.

Esquemas alternativos

As novas drogas bactericidas, o ofloxacin, a minociclina e a claritromicina ainda estão em fase experimental e somente devem fazer parte de esquemas terapêuticos alternativos quando estes forem utilizados por médicos com experiência na área ou em Centros de Referência do Ministério da Saúde

Os esquemas alternativos utilizados oficialmente são

a) Na impossibilidade de usar a Dapsona
Pacientes PB- Rifampicina 600 mg uma vez por mês e supervisionada, e Clofazimina, 50 mg/dia ou 100 mg em dias alternados.

Pacientes MB- Rifampicina, 600 mg uma vez por mês, super-visionada e Clofazimina, 300 mg uma vez por mês, supervisionada, mais 50 mg/dia ou 100 mg em dias alternados, auto-administrada.

Para a alta utilizar os mesmos critérios de cura quando da utilização da PQT/OMS.

b) Na impossibilidade de se utilizar a rifampicina
Pacientes PB-Clofazimina, 300 mg uma vez por mês super-visionada e 50 mg/dia, ou 100 mg em dias alternados, auto-administrada, mais Dapsona, 100/dia auto-administrada. Para a alta, é necessário ausência de sinais de atividade clínica.

Pacientes MB- o mesmo esquema dos pacientes PB. Para a alta há necessidade de negatificação baciloscópica e ausência de sinais de atividade clínica.

c) Na impossibilidade de se usar clofazimina
Esta situação é bastante rara, e quando isso ocorrer, o paciente deve ser encaminhado para um Centro de Referência do Ministério da Saúde ou, a critério médico, utilizar uma das novas drogas que ainda estão em fase experimental.

d) Na impossibilidade de se usar a Rifampicina e a Dapsona
e) Utilizar tanto para pacientes PB como MB, a Clofazimina, 300

f) por mês supervisionada e 50 mg/dia ou 100 mg em dias alternados auto-administrada. Para a alta é necessário ausência de sinais de atividade clínica e para os MB, também a negatificação baciloscópica.

Tratamento de gestantes

Apesar de se procurar restringir a ingestão de drogas no primeiro trimestre da gravidez, a Rifampicina, Clofazimina e a Dapsona têm sido usadas no tratamento da hanseníase, sem relatos conclusivos acerca de complicações para o feto e a gestante.

Reativação e recidiva

Denomina-se reativação, a ocorrência de novos sinais clínicos durante o tratamento. Nesse caso, a terapêutica deve ser reavaliada e verificada a possibilidade de resistência medicamentosa. A recidiva corresponde ao aparecimento de sinais de atividade clínica da hanseníase após a alta por cura. Nessa situação, o paciente deve reiniciar o tratamento.

Tratamento dos estados reacionais

Reação tipo 1

Manter a medicação específica. Utilizar a prednisona na dose de 40 a 60 mg/dia (1mg/kg/dia) principalmente se houver neurite. A diminuição do corticóide deve ser bem lenta. Analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais podem eventualmente ser empregados.

Reação tipo 2

Manter a medicação específica. Reações leves: analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais.

Reações moderadas ou intensas: Talidomida administrada na dose de 100 a 400 mg/dia. Ela é uma droga teratogênica e não deve ser prescrita a mulheres em idade fértil. Quando houver neurite, comprometimento ósteo-artículo-muscular nas mãos devido ao ENH (mão reacional"), írido-ciclites e eventualmente orqui-epididimites, devem ser administrados os corticosteróides. Segundo alguns autores, a clofazimina teria uma atividade anti-inflamatória e seria útil no tratamento das reações tipo 2 na dose de 200 a 300 mg/dia. De qualquer modo, os seus efeitos anti-reacionais são muito menos evidentes do que com as demais drogas.

Ainda com relação às neurites, além da administração dos corticosteróides, o nervo comprometido deverá ser mantido em repouso e isso pode ser feito através do uso eventual de talas gessadas. Se a corticoterapia não for suficiente para tratar a neurite, o paciente deverá ser submetido a uma descompressão neuro-cirúrgica. Quando a dor tornar-se crônica e estiverem ocorrendo *deficits* sensitivos e motores que não estão sendo controlados pelos corticosteróides, está indicada também a descompressão neuro-cirúrgica e o uso de antidepressivos tricíclicos.

Outros aspectos da terapêutica

O tratamento da hanseníase tem uma conotação ampla.

Não basta curar o paciente do ponto de vista bacteriológico, pois o grande problema da doença é o comprometimento neural, relacionado, principalmente, por alterações imunológicas, que causam incapacidades e a maior parte das deformidades. Essas incapacidades podem ser evitadas e impedidas de progredir pelo diagnóstico precoce e pela orientação do paciente para as ações de prevenção de incapacidade por técnicas simples. Cuidados fisioterápicos, como

massagens e exercícios, confecção de fêrulas, de adaptações de calçados, órteses e próteses complementam as atividades que procuram evitar que as incapacidades se acentuem. Estas, uma vez instaladas, podem ser corrigidas cirurgicamente por várias técnicas que utilizam principalmente transferências tendinosas. Para casos de deformidades causadas exclusivamente pelo bacilo e a reação inflamatória que ele estimula, como madarose supraciliar, desabamento da pirâmide nasal, atrofias intensas da pele da face, a cirurgia plástica possui recursos que dão resultados bastante satisfatórios. A reabilitação do paciente com hanseníase, como um todo, segue os mesmos princípios que regem a daqueles indivíduos portadores de incapacidades devida a outras causas, inclusive a readaptação social e profissional.

Profilaxia

realizada através do diagnóstico precoce e o tratamento de todos os pacientes, principalmente os multibacilares, com a PQT/OMS.

A vigilância dos contatos que também tem uma importância profilática fundamental, nem sempre pode ser realizada a contento, pelas dificuldades operacionais. Ela consiste no exame dermatoneurológico de todos os contatos intradomiciliares e sua orientação sobre os vários aspectos da hanseníase. Considera-se contato intradomiciliar toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido nos últimos 5 anos com o doente. O teste de Mitsuda não tem sido mais realizado em contatos nas unidades de saúde, devido a impossibilidade de sua confecção em grandes quantidades e pela dificuldade de sua interpretação por profissionais não especialmente treinados.

Vacinas com diferentes antígenos, associadas ou não ao BCG, vêm sendo ensaiadas sem conclusões definitivas quanto aos seus resultados na profilaxia da doença. Apesar disso, admite-se que o BCG isolado confere um certo grau de proteção contra a hanseníase principalmente quando ele deixa cicatriz após sua administração. Por esse motivo o Ministério da Saúde recomenda a aplicação de duas doses dessa vacina a todos os contatos intradomiciliares dos casos novos de hanseníase, independentemente de sua forma clínica. Só deverão receber essas duas doses, os contatos que não apresentarem nenhuma cicatriz de BCG. Os contatos que apresentarem somente uma cicatriz deverão receber apenas a 2ª dose de BCG-intradérmico, independentemente do tempo decorrido desde a aplicação da 1ª dose.

Concluindo, deve-se ter em mente, que apesar de todos os progressos tecnológicos adquiridos para o controle da hanseníase, ela ainda predomina em países com grandes problemas sócio-econômicos, cuja solução é indispensável para a erradicação da endemia. Não se deve esquecer que a Noruega - que no fim do século passado possuía um número de doentes quase tão grande como o Brasil tem hoje, guardadas as proporções territoriais, conseguiu acabar com a hanseníase muito antes que surgisse qualquer terapêutica eficaz, somente melhorando as condições de vida de sua população.

BIBLIOGRAFIA

- ALVARENGA, A.E. Report of the Joint Leprosy - Tuberculosis: Project in Paraguay. In: SYMPOSIUM ON MULTIDRUG THERAPY IN LEPROSY. Wurzburg, 1986. *Leprosy Rev.*, v.57, p.53-59, 1986. Suppl. 3.
- ARBISER, J.L., MOSCHELLA, S.L. Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action. *J. Amer. Acad. Derm.*, v.32, p.241-247, 1995.
- BAOHONG, J.I. et al. Powerful bactericidal activities of clarithromycin and minocycline against *Mycobacterium leprae* in the treatment of lepromatous leprosy. *J. Infect. Dis.*, v.168, p.188-190, 1993.
- CHEMOTHERAPY OF LEPROSY. Report of a WHO Study Group. 1994. (WHO Tech. Rep. Ser., 847).
- FAJARDO TRANQUILINO JR., T. et al. Minocycline in lepromatous leprosy. *Int. J. Leprosy*, v.63, p.8-17, 1995.
- GIRLING, D.J. Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens. *J. Antimicrob. Chemother.*, v.3, p.115-132, 1977.
- GROSSET, J.H. Recent developments in the field of multidrug therapy and future research in chemotherapy of leprosy. *Leprosy Rev.*, v.57, p.223-234, 1987. Suppl.3.
- GROSSET, J.H. et al. Clinical trial of Pefloxacin and Ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int. J. Leprosy*, v.58, p.281-295, 1990.
- JACOBSON, R.R., HASTINGS, R.C. Rifampicin resistance in leprosy. *Lancet*, v.2, p.1304-1305, 1976.
- KROMANN, N.P, WILHIELMSEN, R., STAHL, D. The dapsone syndrome. *Arch. Derm.*, v.118, p.531-532, 1982.
- LIMA, L. de S., ARANTES, ER. Resistência do Bacilo de Hansen a quimioterapia. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE LEPROLOGIA, 8., Rio de Janeiro, setembro, 1963. *Anais*. p.414-437.
- Lima, L.de S. *Estado atual da terapêutica da lepra*. São Paulo: Ministério da Educação e Saúde, 1953.
- McDERMOTT-LANCASTER, R.D., BANERJEE, D.K. Activity of sparfloxacin against *Mycobacterium leprae* measured by proportional bactericidal test. *Int. J. Leprosy*, v.61, p.605-608, 1993.
- NOORDEEN, S.K. Elimination of leprosy as a public health problem. *Int. J. Leprosy*, v.62, p.278-283, 1994.
- OPROMOLLA, D.V.A. Terapêutica da hanseníase. *Medicina, Ribeirão Preto*, v.30, p.345-350, jul./set., 1997.
- OPROMOLLA, D.V.A. Terapêutica multidroga. *An. bras. Derm.*, v.65, p.37-40, 1990.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Comité de Expertos de la OMS en la Lepra*. Genebra, 1977. (Série de Informes Técnicos, 607).
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Quimioterapia da hanseníase para Programas de Controle: relatório de um Grupo de Estudos. Genebra, 1982. (Série de Informes Técnicos, 607).
- PETTIT, J.H.S., REES, R.J., RIDLEY, D.S. Studies on sulfone resistance in leprosy. *Int. J. Leprosy*, v.35, p.373-390, 1966.
- ROLLIER, R., ROLLIER, M.T. Traitement de la lèpre par l'ethionamide. *Maroc. Med.*, v.52, p.148-166, 1972.
- SKINSNES, O.K. Origin of chalmogra oil - another version. *Int. J. Leprosy*, v.40, p.172-173, 1972.