

- PASCHOA, A. F., et. al. Trombose venosa profunda como complicação da escleroterapia química no tratamento de telangiectasias dos membros inferiores. *J Vasc Br* v.4, n.4, p.383-6. 2005.
- RAMOS, S. P. Pílulas Anticoncepcionais. *Saúde da Mulher*, 2008. Disponível em URL: <http://www.gineco.com.br/pilula.htm>. Acesso em 28 março 2008.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. *Farmacologia*. 4.ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.p.371-373.
- ROSENDAAL FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* v.353, p. 1167-1173, 1999. apud FRANCO RF. Trombofilias hereditárias. *Medicina*, Ribeirão Preto, v.34, p.248-257, 2001.
- ROSENDAAL, FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, 9. and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. p.1-12, 2005.
- SANTOS, M. E. R. C. Terapia de reposição hormonal e trombose. *J Vasc Br* v.2, n.1, p.17-22, 2003.
- SBACV-RJ (Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular – Regional RJ). Trombose Venosa Profunda (TVP). Disponível em URL: <http://www.sbacvrj.com.br/aude-Vascular/TVP.htm>. Acesso em 28 março 2008.
- SILVERSTEIN MD; et all. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. v.158, p.585-93, 1998.
- SIQUEIRA, C. Trombose na mulher. *Rev. SOCERJ*, v.XV, n.1., p.34-38, 2002.
- SOUZA, M H L. & ELIAS, D O. *Fundamentos da circulação extracorpórea*. 2ª ed. Centro Editorial Alfa: Rio de Janeiro; 2006. p.666.
- STEVENS, A; LOWE, J. *Patologia*. 2 ed. Manole: Barueri, 2002, p.156.
- THOMPSON SG, KIENAST J, PYKE SDM et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Eng J Med* v.332, p.635-641, 1995.
- VIEIRA, C S; OLIVEIRA, L C; SA, M F S. Hormônios femininos e hemostasia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v.29, n.10, 2007.
- WANNMACHER, L. *Anticoncepcionais Oraís: o que há de novo*. OPAS: Brasília, 2003.

TALIDOMIDA: AÇÃO SOBRE A HANSENÍASE

NILSON MARQUES SILVA JUNIOR¹
RAQUEL JOANE RODRIGUES²

1. Farmacêutico-Bioquímico, discente de pós-graduação do curso de Farmacologia da Universidade Federal de Lavras, UFLA-MG.
2. Farmacêutica-Bioquímica, Mestre em Bioquímica e Imunologia, Curso de Farmacologia, Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Lavras, UFLA, Lavras, MG.

Autor responsável: N.M.S.Junior.
E-mail: nilsonmsj@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A hanseníase é doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, bactéria intra-celular obrigatória, com período de incubação prolongado, amplo espectro de manifestações clínicas de evolução crônica, afetando principalmente pele e nervos periféricos. Merecem menção as revisões recentes dos aspectos clínicos, da imunologia e de quimioterapia na hanseníase por especialistas nacionais.⁹

A endemia hanseníase apresenta-se, na virada do milênio, no limiar da sua eliminação como problema global de saúde pública. O Brasil é o único país da América Latina onde a doença não foi eliminada.⁹

Entre os 122 países considerados endêmicos na década de 80, a hanseníase permanece endêmica nesse final de

milênio em 24 países, tendo sido postergada para 2005 a eliminação global da hanseníase. A Índia e o Brasil encontram-se classificados entre os países com maiores prevalências da doença e, respectivamente, com 537.956 e 42.055 casos incidentes em 2000.⁹

A hanseníase persiste como problema de saúde pública, e episódios reacionais são vistos com frequência antes, durante e após a Poliquimioterapia. Entre os diversos medicamentos utilizados para o tratamento da hanseníase, destaca-se a talidomida. Esse fármaco foi utilizado por muitos anos como sedativo-hipnótico, tornando-se o mais vendido na Alemanha Ocidental para o tratamento da insônia.¹

A hanseníase ou lepra é uma infecção, causada pelo *mycobacterium leprae*, que acomete predominantemente a pele e os nervos periféricos e está dividida em três tipos:

tuberculóide, intermediária (borderline) e lepromatosa.³ A doença também é caracterizada por dois estados reacionais: reação reversa (tipo 1) e eritema nodoso hansênico (ENH) tipo II.¹²

Constatado toda a eficácia da talidomida, essa droga tornou-se fundamental na PQT da hanseníase e uma importante alternativa farmacêutica que de maneira direta, eleva a qualidade de vida do paciente hansenico.

Apesar do êxito das atuais estratégias de controle tem-se observado com preocupação a redução do interesse e do apoio financeiro em pesquisa na hanseníase e na desestruturação dos serviços de saúde frente ao atual cenário de eliminação. A exclusão da hanseníase da lista de doenças prioritárias é prematura, representando um perigo concreto de não se eliminar a doença, mas a pesquisa em hanseníase, agravando assim a saúde de toda a população vítima de hanseníase.⁵

Esse trabalho busca, através de uma revisão bibliográfica, relatar a importância da talidomida no tratamento da hanseníase, seu modo de ação e efeitos colaterais, desmistificando essa droga que ficou muito tempo estigmatizada por ser causadora de teratogenicidade no passado.

HANSENÍASE

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa de evolução lenta, que se manifesta principalmente através de sinais e sintomas dermatoneurológicos, lesões na pele e nos nervos periféricos são as principais características da doença dando-lhe um grande potencial para provocar incapacidades físicas que podem, inclusive, evoluir para deformidades.¹⁰

O agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*, ou bacilo de hansen, que é um parasita intracelular obrigatório, com afinidade por células cutâneas e por células dos nervos periféricos que se instala no organismo da pessoa infectada, podendo se multiplicar. O tempo de multiplicação do bacilo é lento podendo durar em média de 11 a 16 dias.¹²

O *Mycobacterium leprae* tem alta infectividade e baixa patogenicidade isto é infecta muitas pessoas, nas proporcionalmente um pequeno numero adoece. O aparecimento da doença na pessoa infectada pelo bacilo e suas diferentes manifestações clínicas dependem dentre outros fatores, da relação parasita/hospedeiro e pode ocorrer após um longo período de incubação, de dois a sete anos.¹²

A hanseníase pode atingir pessoas de todas as idades, de ambos os sexos, no entanto, raramente ocorre em crianças. Observa-se que crianças, menores de quinze anos, adoece mais quando há uma maior endemicidade da doença.¹²

Alem das condições individuais, outros fatores relacionados aos níveis de endemia e condições socioeconômicos desfavoráveis, assim como condições precárias de vida e de saúde e grande numero de pessoas vivendo no mesmo ambiente, influem no risco de adoece.¹²

A definição e classificação de casos utilizados atualmente baseiam-se em critérios clínicos e/ou bacteriológicos e distingue os pacientes em: multibacilares (MB), aqueles que apresentam baciloscopia positiva e/ou que apresentam mais de cinco lesões cutâneas; e paucibacilares (PB), aqueles com baciloscopia negativa com duas a cinco lesões ou PB com lesão única e sem acometimento de nervos periféricos.^{9,10}

Dentre as pessoas que adoecem, algumas apresentam resistência ao bacilo, constituindo os casos paucibacilares (PB). Abrigam um pequeno numero de bacilos no organismo, insuficiente para infectar outras pessoas. Os casos paucibacilares, não são considerados importantes fonte de transmissão da doença devido a sua baixa carga bacilar.^{10,12}

Os casos considerados *multibacilares* caracterizam-se por apresentarem grande quantidade de bacilos, que se multiplicam no organismo, passando a ser eliminados para o meio exterior, podendo infectar outras pessoas. Esses pacientes são fontes de infecção e manutenção da cadeia epidemiológica da doença.

Quando a pessoa doente inicia o tratamento quimioterápico, ela deixa de ser transmissora da doença, pois as primeiras doses de medicação matam os bacilos, eliminando a fonte de infecção. por isso a adesão ao tratamento e o acompanhamento do paciente pelo serviço público de saúde, é tão importante para o controle e possível eliminação da doença.

ESTADOS REACIONAIS OU REAÇÕES HANSÊNICAS

As reações hansênicas são quadros inflamatórios agudos que podem ocorrer no curso da doença crônica. A reação tipo 2 representa uma importante causa de morbidade e de incapacidade física em pacientes com hanseníase *borderline lepromatosa* (BL) e *lepromatosa lepromatosa* (LL), acometendo, principalmente, pacientes na faixa etária economicamente ativa.^{3, 11}

São episódios agudos, que surgem durante a evolução da doença, que traduzem a resposta imunológica do organismo do doente, frente às toxinas dos bacilos mortos (fragmentados). As reações hansênicas podem corresponder à exacerbação da imunidade celular, ou demonstrar efeitos de uma acentuada formação de imunocomplexos, que foram denominadas por Jopling, de reação hansênica tipo I (Reação Reversa – RR) e tipo II (Eritema nodoso hansênico).¹¹

Reação tipo I ou Reação Reversa

Surgem lesões que se tornam endematovioláceas, eritemonodossas, sensíveis, intumescidas, elevadas e máculas. É comum o comprometimento neural, levando a perda de função e paralisia súbita.

Para fim de tratamento quimioterápico, casos com até cinco lesões são considerados paucibacilares. Multibacilares, são casos com mais de cinco lesões. A classificação operacional do paciente é importante para ser selecionado o esquema de tratamento mais adequado ao caso.

Reação tipo II ou Eritema Nodoso Hansênico

A reação tipo 2 tem sido definida como: uma complicação imunológica da hanseníase multibacilar que se apresenta como nódulos eritematosos subcutâneos dolorosos que podem ulcerar. Pode haver sinais de comprometimento sistêmico como febre, inflamação de linfonodos, neuropatia, envolvimento articular, testicular, ocular, de extremidades, entre outros.^{9,10}

O eritema nodoso hansênico caracteriza-se, do ponto de vista clínico, por ser um quadro sistêmico com erupção de nódulos eritematosos, dolorosos espontaneamente ou à palpação, em contraste com as lesões anestésicas da fase crônica da hanseníase. Essas lesões podem formar placas também eritematosas e dolorosas em áreas previamente normais da pele, entre lesões hansênicas pré-existentes que permanecem clinicamente inalteradas. As lesões surgem e se formam em algumas horas, persistindo por poucos dias. Durante seu processo de resolução, em geral descamam e deixam pigmentação residual. Lesões de eritema nodoso em atividade e em regressão podem estar presentes ao mesmo tempo, lado a lado. Essas lesões podem tornar-se hemorrágicas, pustulosas e até ulceradas (ENH ulcerado ou necrosante). Ocorre apenas em pacientes multibacilares.⁸

A reação tipo II reflete um processo inflamatório agudo envolvendo qualquer órgão ou tecido em que o bacilo ou seus antígenos estejam presentes.

A introdução da talidomida na poliquimioterapia só ocorre nas reações tipo II. Clinicamente, o ENH é caracterizado pelo aparecimento do nódulo dérmico ou subcutâneo, eritematoso, quente, móvel, por vezes doloroso. Ocorrem formações de vesículas, bolhas, evoluindo para ulcerações. Manifestações sistêmicas como febre, adenomegalia, perda de peso, artralgia, mialgia, dor e sensibilidade dos nervos podem ocorrer.⁴

Diversos estudos já demonstraram níveis elevados do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α) e interleucina1 (IL1), no curso da hanseníase. O TNF α , assim como IL1, são citocinas inflamatórias com ação sinérgica sobre o endotélio capilar, levando a um aumento na permeabilidade durante a reação inflamatória in vivo. A talidomida age reduzindo a produção de TNF α através do bloqueio do RNA mensageiro que comanda a produção desta citocina.⁴

O efeito da talidomida em reduzir os níveis séricos de TNF α ocasiona a melhora das manifestações locais e sistêmicas do ENH, inibindo a migração de células inflamatórias em direção às lesões.

O mecanismo de ação antiinflamatória da talidomida, envolve a inibição da expressão gênica seletiva da TNF α , que é uma potente citocina pró-inflamatória e imunoes timulatória, podendo causar efeitos benéficos ou lesivos, dependendo da quantidade e do tempo de produção. O efeito inibitório parece envolver maior taxa de degradação do RNAm para TNF α . O TNF α tem sido implicado no mecanismo de patogênese do dano neural na hanseníase.²

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA

Entre as pessoas que adoecem, o grau de imunidade varia e determina a clínica da hanseníase e a evolução da doença. As formas de manifestação clínica da hanseníase são quatro: *indeterminada*, *tuberculóide*, *virchowiana* e *dimorfa*. A partir da forma indeterminada, e dependendo do sistema imunológico da pessoa, a hanseníase pode evoluir para as demais formas de manifestação clínica.¹

A forma *indeterminada* caracteriza-se, clinicamente, por manchas esbranquiçadas na pele (manchas hipocrômicas), únicas ou múltiplas, de limites imprecisos e com alteração de sensibilidade. Pode ocorrer alteração apenas da sensibilidade térmica com preservação das sensibilidades dolorosa e tátil. Não há evidência de lesão nervosa troncular. A baciloscopia é negativa \Rightarrow a classificação operacional para fins de tratamento é paucibacilar (PB).⁵

A forma *tuberculóide* caracteriza-se, clinicamente, por lesões em placa na pele, com bordas bem delimitadas, eritematosas, ou por manchas hipocrômicas nítidas, bem definidas. Apresenta queda de pêlos e alteração das sensibilidades térmicas, dolorosa e tátil. As lesões de pele apresentam-se em número reduzido, podendo, também, como na forma indeterminada, ocorrer cura espontânea. A baciloscopia é negativa \Rightarrow a classificação operacional para fins de tratamento é paucibacilar (PB).⁵

A forma *virchowiana* caracteriza-se, clinicamente, pela disseminação de lesões de pele que podem ser eritematosas, infiltrativas, de limites imprecisos, brilhantes e de distribuição simétrica. Pode haver infiltração difusa da face e de pavilhões auriculares com perda de cílios e supercílios (madarose). A baciloscopia é positiva e apresenta um grande número de bacilos \Rightarrow a classificação operacional para fins de tratamento é multibacilar (MB).

A forma *dimorfa*, clinicamente, oscila entre as manifestações da forma tuberculóide e as da forma virchowiana. Pode apresentar lesões de pele, bem delimitadas, sem ou com raros bacilos, ao mesmo tempo em que aparecem lesões infiltrativas mal delimitadas, com muitos bacilos. Uma mesma lesão pode apresentar borda interna nítida e externa difusa. O comprometimento neurológico troncular e os episódios reacionais são freqüentes, dando a esses pacientes um alto risco de desenvolver incapacidade e deformidades físicas. A baciloscopia pode ser positiva ou negativa \Rightarrow a classificação operacional para fins de tratamento é multibacilar (MB).

EVOLUÇÃO CLÍNICA

A manifestação clínica inicial da doença se dá através da Forma I (indeterminada). Os doentes que têm maior imunidade para o bacilo evoluem para a Forma T (tuberculóide), e os que não têm imunidade desenvolvem a Forma V (virchowiana). Existem, porém, doentes que possuem um grau de imunidade instável e que desenvolvem uma forma intermediária: a Forma D (dimorfa).⁵

TRATAMENTO DA HANSENÍASE

O tratamento de hanseníase é fundamental na estratégia de controle da doença enquanto problema de saúde pública, e tem o propósito, não somente de interromper a transmissão da doença, quebrando a sua cadeia epidemiológica, como de curar e reabilitar física e socialmente o doente.⁵

O tratamento integral dos casos de hanseníase compreende:

- O tratamento quimioterápico específico: a poliquimioterapia padrão OMS (PQT/OMS), e
- O acompanhamento do caso, visando à prevenção e tratamento das incapacidades físicas do paciente, bem como a identificação e tratamento das intercorrências, que podem ocorrer durante e após o tratamento PQT.

Tratamento poliquimioterápico – PQT

O tratamento específico da hanseníase, indicado pelo Ministério da Saúde, é a poliquimioterapia padronizada pela OMS, conhecida como poliquimioterapia padrão OMS (PQT/OMS). A PQT destrói o bacilo, tornando-o inviável, isto é, incapaz de infectar outras pessoas, rompendo assim a cadeia epidemiológica da doença. Evita a evolução da hanseníase, prevenindo incapacidades e deformidades físicas, levando o paciente à cura e diminuindo o número de casos de recidivas da doença.⁵

A PQT é constituída pela combinação de medicamentos, com administração associada: a rifampicina, a dapsona e a clofazimina. A administração associada de medicamentos evita a resistência medicamentosa do bacilo, comum quando se utiliza apenas um medicamento.

Esquemas-padrão

Existem esquemas-padrão para a administração da PQT específicos para casos paucibacilares e multibacilares.⁵

Esquema paucibacilar padrão

Neste caso é utilizada uma combinação de rifampicina e dapsona. Estes dois medicamentos são acondicionados numa cartela, para administração mensal (de 28 em dias) no seguinte esquema:

- Medicação:
 - Rifampicina – dose mensal com administração supervisionada: 600mg (2 cápsulas de 300mg).
 - Dapsona: dose diária auto-administrada: 100mg
- Total de medicação:
 - 6 cartelas contendo – 2 cápsulas de 300mg de rifampicina, e 28 comprimidos de 100mg de dapsona.
- Duração do tratamento – de 6 a 9 meses.
- Critério de alta – 6 doses em até 9 meses

Esquema multibacilar padrão

Neste caso é utilizada uma combinação de rifampicina, dapsona e clofazimina. Estes três medicamentos são

acondicionados numa cartela, para administração mensal (de 28 em 28 dias) no seguinte esquema:

- Medicação
 - Rifampicina – dose mensal com administração supervisionada – 600mg (2 cápsulas de 300mg).
 - Clofazimina – dose mensal com administração supervisionada – 300mg (3 cápsulas de 100mg), e dose diária auto-administrada – 50mg.
 - Dapsona – dose diária auto-administrada – 100mg.
- Total de medicação
 - 12 cartelas contendo – 2 cápsulas de 300mg de rifampicina, 3 cápsulas de 100mg e 27 cápsulas de 50mg de clofazimina, e 28 comprimidos de 100mg de dapsona.
- Duração do tratamento – de 12 a 18 meses.
- Critério de alta – 12 doses em até 18 meses.

A talidomida é indicada para manifestações cutâneas moderadas a grave no eritema nodoso hansênico. Não é recomendado como monoterapia no tratamento da reação tipo 2 na presença de neurite moderada a grave.

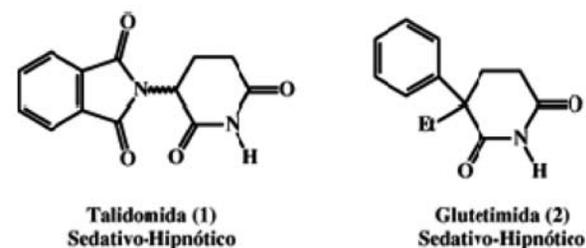
FÁRMACO USADO NO ERITEMA NODOSO HANSÊNICO

TALIDOMIDA – Alfa ftalimidoglutarimida

Propriedades estruturais e farmacocinéticas

A talidomida, ou alfa ftalimidoglutarimida, é um derivado do ácido glutâmico, quimicamente relacionado com a bemegrada, porém com diferentes propriedades farmacológicas.^{4,5}

Figura 1. Estrutura da Talidomida (1) e Glutetimida (2)

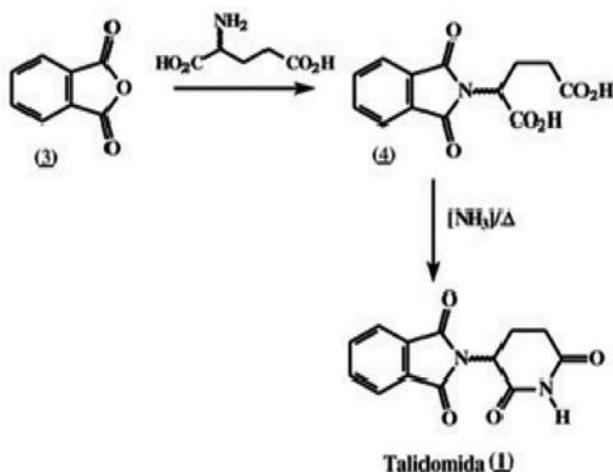


Existem nas formas opticamente ativas R e L isoméricas, como também na forma de mistura racêmica opticamente inativa, usada clinicamente. A excreção urinária é de aproximadamente 0,6% em 24 Hs, indicando predominantemente excreção não renal. Não são encontradas metabólitos na urina ou no plasma por mais de 24 horas após única dose.⁵

O carbono 3 na estrutura da glutarimida é assimétrico e, por isso, pode existir nas formas opticamente ativas D(+) ou L(-). A mistura racêmica é a forma comercialmente utilizada e pode haver diferença na terapêutica ou nos efeitos adversos entre as formas D(+) e L(-).⁴

A metodologia sintética empregada na obtenção da (*R,S*)-talidomida (1) explorou, numa primeira etapa, a condensação do (*R,S*)-ácido glutâmico com anidrido ftálico (3), seguida da etapa chave da estratégia sintética, que consistiu na condensação do intermediário ftalimídico (4) com amônia em temperatura elevada (Figura 2).

Figura 2. Esquema da metodologia empregada na obtenção da (*R,S*)-talidomida (Fonte: Lima et al. 2001).



Quiralidade

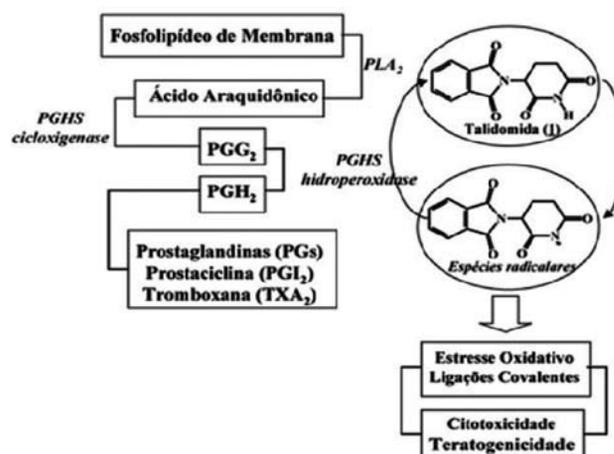
A constatação no início da década de 1960, dos efeitos teratogênicos provocados pela (\pm)talidomida em gestantes, nos três primeiros meses de gravidez^{7,8}, representou um marco na conscientização do risco da administração de um fármaco em sua forma racêmica, quando a razão entre os dois enantiômeros é desconhecida.²

Posterior tentativa de resolução cromatográfica e administração das espécies enantiomericamente puras, *i.e.*, (*R*) e (*S*)-(1), demonstrou que o efeito teratogênico da talidomida era proveniente do emprego do enantiômero de configuração absoluta (*S*), enquanto seu antípoda era desprovido de ação teratogênica.²

Teratogenicidade

Dentre as diversas hipóteses relatadas na literatura para explicar o mecanismo de teratogenicidade da talidomida, encontra-se a hipótese descrita por Arlen & Wells, que sugere o envolvimento da enzima prostaglandina endoperóxido sintetase (PGHS) na bioativação do grupamento toxicofórico de (1) [Figura 3]. A PGHS é uma enzima bifuncional com atividades cicloxigenase e hidroxidase, que catalisa a formação do hidropéroxido de prostaglandina G₂ (PGG₂), a partir de ácido araquidônico, e a subsequente biorredução da PGG₂ à prostaglandina H₂ (PGH₂), precursora de uma família de eicosanóides com propriedades inflamatórias, hiperalérgicas e trombogênicas²⁸.

Figura 3. Representação ilustrativa da participação da PGHS na formação de espécies radicais reativas de (1). (Fonte: Arlen & Wells, 1996 adaptado por Lima et al. 2001).



Esta hipótese fundamenta-se na atividade catalítica hidroxidase da PGHS. É amparada em observações experimentais, evidenciando que o tratamento de cobaias com ácido acetilsalicílico (Aspirina), um conhecido inibidor pseudo-irreversível da PGHS, é capaz de prevenir, *in vivo*, as manifestações dos efeitos teratogênicos.

Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação antiinflamatória da talidomida envolve a inibição da expressão gênica seletiva do TNF α e, conseqüentemente de suas funções. O fator de necrose tumoral alfa – TNF α é uma potente citocina pró-inflamatória e imunoestimulatória de efeitos benéficos ou lesivos dependendo da quantidade e do tempo de produção. Sofre rápida degradação em pH fisiológico e em soluções Alcalinas.⁴

O mecanismo de ação da talidomida ainda não é totalmente conhecido, mas as hipóteses incluem uma diminuição dos níveis do fator de necrose tumoral (TNF), a inibição da interleucina 12 e produção e co-estimulação de linfócitos CD8 (Figura 4).⁴

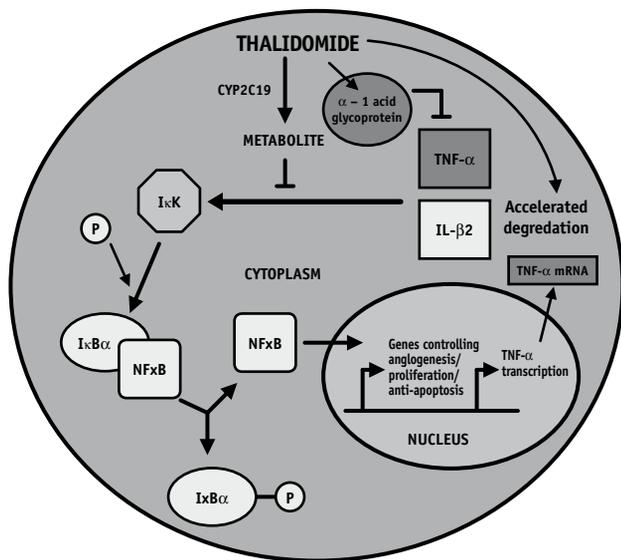
Efeito hipnosedativo

Provavelmente são indicadas por seu anel glutarimida. Agem envolvendo ativação do centro do sono no cérebro. Mesmo em grandes doses, não causa incoordenação ou depressão respiratória.⁵

Efeito imunomodulador

Imunomoduladores são substâncias que alteram o tipo, a velocidade, a intensidade ou a duração da resposta imune. Existem adjuvantes como citocinas que são mensageiros biológicos secretados por macrófagos (monocinas) ou linfócitos (linfocinas) e que influenciam a dinâmica do sistema imune celular.

Figura 4. Mecanismo de ação da talidomida, relação entre o metabolismo pelo CYP2C19, IL-2 e NF Kb (Fonte: Cerny, 1987 citado por Teixeira et al. 2005).



Exemplos de citocinas são interferons, interleucinas fator inibidor de migração dos macrófagos e fator neutrófilo quimiotático.³

Em 1984, foi provado que a talidomida inibe a fagocitose em polimorfonucleares em cultura e a quimiotaxia de monócitos, sugerindo explicação para suas propriedades antiinflamatórias.

Foi demonstrado que a talidomida é dotada de um forte poder inibidor sobre o fator de necrose tumoral (TNF α). O fator de necrose tumoral é uma citocina envolvida em inflamações sistêmicas e é um membro de um grupo de citocinas que estimulam a reação de fase aguda.⁵

O fator de necrose tumoral causa a morte apoptótica da célula, proliferação celular diferenciação, inflamação, origina tumores e replicação viral.⁵

O TNF α tem espectro de ação pleomórfico. Suas principais ações biológicas são: aumento da adesão de neutrófilos, monócitos e linfócitos ao endotélio, alteração dos mecanismos inflamatórios e microbicidas dos neutrófilos e macrófagos, estimulação dos fagócitos e outras células para produção de citocinas como IL1, IL6 e o próprio TNF α ; co-estimulação para ativação dos linfócitos T e produção de anticorpos pelos linfócitos B, atuação como prógenos endógenos induzindo o surgimento da febre.^{4,5} A produção de TNF α ocorre nos fagócitos mononucleares linfócitos T, células citotóxicas naturais, mastócitos, queratinócitos e macrófagos dérmicos.

A talidomida, em vários estudos experimentais e clínicos, concretiza-se como potente inibidora dessa citocina de amplo espectro de ação, o que pode explicar sua utilização

em várias doenças de etiopatogenia distintas, que tem em comum o envolvimento da TNF α .

Existem diversos estudos e tratamentos que utilizam a talidomida em doenças imunossupressoras, câncer, lupus eritematoso, artrite reumatóide, prurido urêmico, sarcoidose, tendo como principal mecanismo de ação a inibição o fator de necrose tumoral. Por isso a grande necessidade de novos estudos e aplicações da talidomida, ressaltando também o controle na produção e distribuição desse fármaco.¹

Uso terapêutico no eritema nodoso hansênico

A talidomida não tem efeito direto contra o *Mycobacterium leprae*, mas é atualmente a terapia de primeira linha no tratamento do ENH. A reação tipo II, contexto no qual surgiram lesões do eritema nodoso, é considerada uma síndrome de imunocomplexos, envolvendo intensa resposta inflamatória em nível celular e humoral resultando em intensa ativação de células e produção de anticorpos e citocinas inflamatórias, que precisam ter sua ativação interrompida para que haja controle da reação, impedindo que o paciente fique com deformidades físicas.⁵

Sheskin observou resolução das lesões de ENH em período de 24 a 48 horas após iniciar o tratamento com talidomida. Outros sinais e sintomas como cefaléia, anorexia, vômitos, otite, artralgia, mialgia e hepatoesplenomegalia também reduziram. Leucocitose e Volume de hemossedimentação retornaram aos níveis normais.^{1,3}

Níveis elevados da TNF α têm sido encontrados em pacientes com ENH sistêmico, com correlação positiva entre intensidade do estado inflamatório e nível TNF α . Após a terapêutica com a talidomida, os pacientes mostram redução dos níveis séricos de TNF α , redução do infiltrado dérmico de polimorfonucleares e de linfócitos T.

REAÇÕES ADVERSAS NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE

- **Clofazimina:** hipersegmentação das lesões, diminuição do suor e da secreção lacrimal, fotossensibilidade, reação gastrointestinal.⁷
- **Rifampicina:** icterícia assintomática, mal estar abdominal, dor muscular e articular, alteração da função hepática, erupção Cutânea.⁷
- **Talidomida:** albuminúria, Alopecia, Anorexia, Alteração das funções hepáticas, diminuição do magnésio e da glicemia. Edema periférico. Edema facial. Efeito teratogênico (mais grave): membros ausentes ou defeituosos, hipoplasia ou ausência de ossos, paralisia facial, orelhas ausentes ou pequenas, olhos ausentes ou retraídos, defeitos cardíacos congênitos e anormalidades gastrointestinais e renais; sendo o período gestacional de maior risco

entre os dias 35 e 50 de gestação. Fadiga, hipotensão ortostática e tontura. Falência renal. Faringite. Impotência. Infecção. Insônia. Mal-estar. Mialgia, miastenia, fragilidade óssea e câibras musculares. Monilíase oral.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante muitas décadas a hanseníase levou seus portadores ao isolamento. Após décadas de estudos, padronizou-se um esquema poliquimioterápico. Esse esquema é válido para ambos os casos, multibacilar ou paucibacilar. O tratamento dura 4 anos, até que a micobactéria tenha sido erradicada totalmente do organismo. Apesar de o tratamento apresentar efeito desejável, alguns pacientes apresentam complicações imunológicas durante ou depois do tratamento. Essas complicações, são ocasionadas pela reação dos bacilos mortos, que ativam grande número de células de defesa, formando o eritema nodoso. Essas complicações são tratadas pela Talidomida, droga de escolha para o surgimento dos eritemas.

Durante muitos anos foi discutido o uso dessa droga, visto que apresenta diversos efeitos colaterais, principalmente em gestantes. Atualmente, as gestantes estão proibidas de usar talidomida. Mulheres em idade fértil, é necessário associar um anticoncepcional, porém ainda assim não é totalmente seguro.

Toda essa preocupação é devido a droga causar efeitos teratogênico. Porém, após a década de cinquenta e sessenta não houve mais estudos para essa doença e esse tratamento ficou limitado. Mesmo assim a talidomida é de fundamental importância para o tratamento da hanseníase, e os seus benefícios superam os riscos, possibilitando a diminuição e regressão dos eritemas nodosos hansênicos.

A necessidade de um melhor acompanhamento desses pacientes por profissionais qualificados e capacitados, diminuiria bastante o índice de infectividade da doença. É necessário também conscientização dos portadores para o tratamento regular e em casos de surgimento de lesões ou efeitos colaterais do medicamento, procurar ajuda médica. Infelizmente a falta de investimento em pesquisa para a produção de novas drogas, inviabiliza a erradicação dessa endemia nacional.

Sendo assim, a talidomida é de fundamental importância para o tratamento da hanseníase, e os seus benefícios superam os riscos, possibilitando a diminuição e regressão dos eritemas nodosos hansênicos.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, professora Raquel Joane Rodrigues, a meus pais e a minha irmã pela força e confiança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BORGES, LARISSA DE GODOY; FROELICH, PEDRO EDUARDO. **Talidomida: novas perspectivas para utilização como antiinflamatório, imunossupressor e antiangiogênico.** Rev. Assoc. Med. Bras. http://www.scielo.br/cielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000100041&ing=pt&nrm=iso
2. BUCKLEY C, SARKANI I, BAYAUMI AHM. **Pyoderma gangrenosum with severe pharyngeal ulceration.** J Royal Soc Med. 1997;83:881-7.
3. GOODMAN e GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 10ª ed. Rio de Janeiro;Ed McGraw Hill. 2003.
4. GUERRA JG, PENNA GO, CASTRO LCM, MARTELLI CMT, Stefani MMA. Eritema nodoso hansenico: **Atualização clínica e terapêutica.** *Anais Brasileiros de Dermatologia* 77:389-407 2002
5. HANSENÍASE. **Atividades de Controle e Manual de Procedimentos/** elaboração: Área Técnica de Dermatologia Sanitária, 2001 178p
6. International Leprosy Association. Report of the – Thechnical Forum – Paris France. 22-28 February 2002. *Int J Leprosy* v.70, p.S1-S62, 2002.
7. KNOP J, BONSMANN G, HAPPLE R *et al.* Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Brit J Dermatol.* v.108, p.461-466, 1983.
8. LIMA, L.M.; FRAGA, C.A.M.; BARREIRO, E.J. The rebirth of a drug: thalidomide. *Quím. Nova,* v. 24, n. 5, p.683-688 2001.
9. MARTELLI, CELINA MARIA TURCHI *et al.* Endemias e epidemias brasileiras, desafios e perspectivas de investigação científica: hanseníase. *Rev. Bras. Epidemiol.,* v. 5, n3, p.273-285, 2002.
10. MAKONKAWKEYOON, S.; LIMSON-PROBRE, R. N.; MOREIRA AL SCHAUF, V. & KAPLAN, G. Thalidomide inhibits replication of human immunodeficiency virus type 1. *Proc. Nat. Acad. Sci.* v.90, p.5974-5978, 1993.
11. NOORDEEN SK. Elimination of leprosy as a public health problem: Progress and prospects. *Bull World Helth*
12. SALES, A.M. *et al.* Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. *Braz J Med Biol Res,* v.40, n.2, p. 243-248, 2007.
13. SCOLLARD DM, SMITH T, BHOOPAT L, THEETRANONT C, RANGDANG S, MORENS DM. Epidemiological characteristics of leprosy reactions. *Int J Leprosy* v.62, p. 559-567. 1994.
14. TEIXEIRA, Lúcia; FERREIRA, Luciana. Da Tragédia ao Futuro Promissor. Porto, 2005 (Monografia Graduação em Farmácia) – Laboratório de Toxicologia, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.
15. THOMAS L, DUCROS B, SECCHI T *et al.* Successful treatment of adults's Langerhans cell histiocytosis with thalidomide: report of two cases and literature review. *Arch Dermatol.* v.129, p.1261-4, 1993.
16. VALENTINI, ATTILIO *et al.* Edema na hanseníase: aspectos clínicos e terapêuticos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v. 32, n. 2, p.131-138, 1999.