



Talidomida no tratamento de pacientes com Dermatite Atópica Grave: Estudo retrospectivo de 14 casos

Thalidomide in the treatment of patients with severe atopic dermatitis: retrospective study of 14 patients

Aline I. S. Mendes, Carla R. C. de Souza, Márcia C. Mallozi,
Charles K. Naspitz, Dirceu Solé

Resumo

Introdução: A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea crônica recidivante, caracterizada clinicamente por lesões de distribuição e morfologias típicas, prurido (sintoma principal e primário) e antecedente pessoal e/ou familiar de atopia, entre outras. Além do tratamento convencional que inclui afastamento dos fatores desencadeantes; hidratação da pele; antihistamínicos orais; corticosteróides tópicos; outras terapias têm sido propostas e entre elas: a talidomida.

Objetivo: avaliar a ação da talidomida como tratamento opcional para o controle do prurido de pacientes com DA grave.

Pacientes e Métodos: por análise de prontuários médicos, foram avaliados 14 pacientes (3 a 30 anos de vida) acompanhados na Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia por diagnóstico de DA grave, (critérios de Hanifin e Rajka).

Resultados: observou-se melhora do prurido em 10/14 pacientes com a talidomida. Todos toleraram bem o medicamento e nenhum apresentou efeito adverso.

Discussão: a talidomida foi efetiva no controle do prurido de pacientes com DA grave de difícil tratamento.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(5):245-248 dermatite atópica, talidomida, eczema atópico, prurido

Introdução

A Dermatite Atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea, de curso crônico e recidivante, que ocorre principalmente na infância. Inicia-se durante o primeiro ano de vida em 60% das crianças afetadas e até o 5º ano em 85%, sendo que sua gravidade diminui com o avanço da idade dos pacientes. Usualmente, ocorre em pessoas que têm história familiar e/ou pessoal de atopia^{1,2}. No Brasil a prevalência média de eczema flexural é de 8,2% entre escolares de seis e sete anos e com grande proporção de formas graves (5,0%). Entre adolescentes essa prevalência atinge cifras de 5,0% sendo a maioria de formas graves³.

A DA parece ser resultado de susceptibilidade genética, associada a disfunção imunológica e da barreira epidérmica². O mecanismo inflamatório da DA é complexo. O extrato córneo mostra alteração na sua composição lipídica, contendo menor quantidade de ceramida, principal molécula que retém água no espaço extracelular, dando-lhe o aspecto xerótico¹. Alimentos, produtos químicos e aeroalérgenos estão envolvidos na patogênese e exacerbação da DA.

Abstract

Introduction: Atopic dermatitis (AD) is a chronic cutaneous inflammatory disease, clinically characterized by distribution of lesions and typical morphologies, itchy (main and primary symptom) and personal and/or familiar history of allergy. Besides conventional treatment that includes: to remove aggravating/inductor factors; hydrate the skin; oral antihistamines; topical corticosteroids; others therapies have been proposed, such as: thalidomide.

Objective: we evaluate thalidomide as an anti-pruritic drug in the treatment of AD.

Patients and Methods: It was a retrospective study of 14 patients followed at the Division of Allergy, Immunology and Rheumatology (UNIFESP-EPM) aged from 3 to 30 years of age, all diagnosed with severe AD (Hanifin and Rajka criteria).

Results: 10 patients (71%) reported improvement in the control of itchy. No patients had adverse effects with thalidomide that was well tolerated by all of them. There were no changes in the lab tests.

Conclusion: thalidomide was an effective drug in controlling pruritus in difficult-to-treat severe AD.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(5):245-248 atopic dermatitis, thalidomide, atopic eczema, pruritus

O sintoma mais importante na DA é o prurido que é conseqüente à liberação dos mediadores inflamatórios e do ressecamento da pele. Sendo o ato de coçar responsável pela maioria das lesões da pele nestes pacientes^{1,4,5}. No seu esquema de tratamento, além da identificação e eliminação dos fatores predisponentes (irritantes, alérgenos e agentes infecciosos) fazem parte a hidratação da pele, controle do ambiente, cuidados com o vestuário e o controle do prurido. Na formas graves e de difícil controle a talidomida tem sido fármaco prescrito por sua ação anti-pruriginosa⁶.

A talidomida, sintetizada primeiramente como sedativo em 1953, causou um dos mais dramáticos episódios da história da medicina, quando utilizada para tratamento dos enjôos matinais em grávidas⁷. Foi comercializada inicialmente como sonífero pela empresa alemã Grünenthal (Contergan[®])^{7,8} e a seguir na Inglaterra (Distaval[®]) e nos Estados Unidos da América (Kevadon[®])⁹. A partir de 1958 começaram as notificações de neuropatia periférica (dores nas pernas e nos pés, câibras, fraqueza muscular, perda de coordenação motora e diminuição de reflexos) durante o seu uso.

Inicialmente não se associou claramente o seu uso e o surgimento de focomelia nos filhos de mães que a tinham usado durante a gravidez⁷. Assim, apenas três anos após a sua comercialização ela foi retirada do mercado e deixou um saldo de 8000 crianças malformadas em 46 países, inclusive no Brasil.

Neste estudo apresentamos a experiência, de serviço especializado, com o uso de talidomida em pacientes com DA grave de difícil controle.

Pacientes e métodos

O estudo foi retrospectivo, transversal, e avaliou 14 pacientes (onze homens com idades entre 3 e 30 anos), matriculados e regularmente acompanhados no ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM) entre julho de 2001 e janeiro de 2006. Todos os pacientes tinham o diagnóstico de Dermatite Atópica Grave (DAG)⁶ com má resposta aos tratamentos habituais, e que receberam Talidomida (VO, dose: 3 a 5mg/kg/dia, máximo de 200 mg/dia) para o controle do prurido. Em todos os pacientes, o tratamento anterior ao início da talidomida foi mantido: hidratantes, corticosteróides tópicos, antibióticos e controle do ambiente.

Nenhum deles referiu história prévia de qualquer alteração renal, metabólica ou hepática, e apesar disto foram submetidos à avaliação laboratorial (transaminases, Gama GT, fosfatase alcalina, uréia e creatinina) antes e durante o período de tratamento. Após início do tratamento os pacientes foram reavaliados a intervalos variáveis de 15 a 30 dias sendo submetidos a exame clínico e inqueridos sobre a intensidade do prurido, aspecto das lesões, e possíveis efeitos adversos à droga. O prurido foi avaliado de maneira subjetiva pelo próprio paciente ou responsável.

Como parte da avaliação da DAG, os pacientes foram submetidos ao teste cutâneo de leitura imediata por punção (bateria padrão com alérgenos inalantes como *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *B. tropicalis*, cão, gato, fungos, graminha, pólen e barata e alimentares como leite de vaca, ovo, amendoim, trigo, soja, cacau, pescado, carne de porco, mexilhão), e/ou à pesquisa de IgE sérica específica (RAST) para alérgenos inalantes e alimentares. O teste cutâneo foi realizado na superfície volar do antebraço ou no dorso. A punção foi realizada através das gotas de alérgenos aplicados à pele, empregando-se punção num ângulo de inclinação de 45°-60°. Além de extratos, empregou-se um controle positivo (histamina, 10 mg/ml) e um negativo (excipiente). A leitura foi realizada 15 a 20 minutos após, sendo a medida expressa como o diâmetro médio da pápula (Pepys). Pápulas cujo diâmetro médio foi igual ou superior a 3 mm foram consideradas como positivas.

Todos os pacientes ou responsáveis assinaram o termo de consentimento pós-informado para uso da talidomida, após terem sido esclarecidos sobre sua ação e possíveis efeitos adversos.

Resultados

Foram analisados 14 prontuários de pacientes com Dermatite Atópica Grave de difícil tratamento, regularmente acompanhados em ambulatório especializado. Todos tinham antecedente pessoal positivo de atopia: 12/14 (86%) pacientes referiam história de asma, conjuntivite e/ou rinite alérgica e os restantes (14%) contavam história de reação à droga (AAS). História familiar positiva de atopia também foi relatada por 10/14 (71%) pacientes estudados. Destes, 90% tinham pai e/ou mãe com doença atópica. Doze pacientes (86%) eram do sexo masculino e a

média de idade foi 15 anos (3 a 30 anos). A DA iniciou em 11/14 pacientes antes dos dois anos de vida e nos restantes após os cinco anos de idade.

Os testes cutâneos de leitura imediata foram positivos em 10/11 (71%) pacientes avaliados. Em 8/11 (73%) pacientes a positividade foi a *D. pteronyssinus*; *D. farinae* e *B. tropicalis*. Em quatro (36%) houve também positividade a alimento (gema e/ou clara de ovo, trigo). A IgE sérica específica foi positiva em 6/7 (86%) pacientes, dentre os painéis de alérgenos pesquisados (poeira doméstica, fungos, alimentos e epitélio de animais). Apenas um paciente teve os dois testes negativos. A dose de talidomida utilizada variou entre 3 e 5 mg/kg/dia (máxima 200mg/dia). Preferencialmente o tratamento foi iniciado com a dose mínima que foi mantida em 12/14 (86%). Nenhuma reação adversa ou efeito colateral foi relatado durante a vigência do tratamento e após a sua interrupção. Não houve alterações significativas ao exame físico geral e aos exames laboratoriais realizados. Melhora significativa do prurido foi relatado por 10/14 (71%) pacientes e nos demais a melhora foi discreta.

Discussão

O tratamento da DA tem por objetivo a melhora dos sinais e sintomas, prevenção e controle das exacerbações da doença. Por ser uma afecção cutânea, o aspecto da pele destes pacientes pode gerar um problema de ordem psicossocial. Daí, a importância de terapêuticas alternativas para formas refratárias aos tratamentos usuais. No presente estudo, relatamos a experiência clínica da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia da UNIFESP-EPM com o uso da talidomida na redução do prurido em pacientes com DA bem como sobre a sua segurança.

A talidomida (N-alfa-ftalimido-glutarimida) é um derivado sintético do ácido glutâmico que decorre da condensação deste com o anidrido ftálico, seguida pela segunda etapa de condensação do intermediário ftalimídico com amônia em temperatura elevada^{7,9}. A talidomida é pouco hidrossolúvel e quando solubilizada sofre rápida e hidrólise enzimática espontânea, resultando em doze produtos que sofrem metabolização adicional (oxidação microssomal ou hidroxilação hepática pela P450) e resultam em outras centenas de metabólitos¹⁰. Tem baixa absorção após administração oral e sua meia vida é em média seis horas^{7,11}. Em pH fisiológico e em soluções alcalinas sofre rápida degradação e apenas a forma racêmica tem utilidade clínica⁷. Tem sido recomendada na dose de 3 a 5 mg/kg/dia (máximo 200mg/d) para crianças e 200mg/dia por três meses com manutenção de 50 a 100mg/dia para adultos⁴.

A talidomida possui atividade imunomoduladora e anti-inflamatória^{7,10} sendo utilizada para o tratamento de várias condições como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), onde atua por interferir na produção de TNF, indutor direto da expressão do HIV da célula infectada por estimulação do fator NFkB, em neoplasias como agente immunossupressor no tratamento de pacientes transplantados, na doença enxerto *versus* hospedeiro (GVHD)¹⁰, na artrite reumatóide⁴, na tuberculose crônica, vasculites, doença de Behcet e doença de Crohn^{7,10}. Por suas propriedades anti-angiogênicas, a talidomida foi usada com sucesso em câncer de próstata e foi considerada a droga com maior atividade antimieloma dos últimos 30 anos^{7,10}.

Em dermatologia a talidomida tem sido utilizada no controle do eritema nodoso linfóide (ENL) associado à Hanseníase⁷. Especula-se que ela possa exercer sua ação sobre as dermatoses inflamatórias por suprimir a liberação de radicais livres de oxigênio pela supressão da fagocitose de monócitos e macrófagos⁸. Na dermatite atópica (DA) tem sido utilizada com intuito de atenuar o prurido a ela associado.

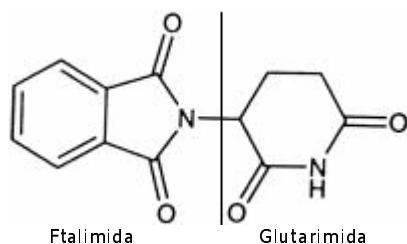


Figura 1 – Estrutura química da talidomida

O mecanismo exato de ação da talidomida ainda não é totalmente conhecido, mas as hipóteses incluem: a) *Down-regulation* da produção de TNF- α por macrófagos e monócitos ativadas¹. Esta redução decorre do bloqueio da síntese e aumento da degradação de RNA mensageiro que comanda a produção desta citocina^{7,9,10,12}; b) Efeitos inibitórios similares são vistos com a interleucina (IL) 6, e em menor proporção com INF- δ ¹⁰; c) Inibição da quimiotaxia de PMN⁴; d) A resposta proliferativa de linfócitos T parece não ser afetada pela talidomida, visto não haver efeito sobre a produção de IL-2 ou sobre os genes regulatórios destas células^{6,10}; e) Dois estudos independentes não mostraram alteração nas subpopulações de linfócitos T (CD4 e CD8), nem na expressão de MHC classe II, embora a expressão de integrinas seja aumentada em alguns casos¹⁰; f) Há relatos de inibição da IL-12, e indução de produção e ativação de linfócitos CD8⁷; g) Há dados sobre aumento da produção de citocinas padrão Th2 (IL-4, IL-5) e diminuição de citocinas padrão Th1 (INF- δ , TNF- α), o que pode explicar alguns dos efeitos clínicos da talidomida, porém ainda controverso^{7,9,10,13}; h) Alguns grupos ainda demonstram ação bidirecional dose-dependente, variando conforme o tipo celular e o método de ativação^{10,11}; i) Não parece haver um receptor específico para a talidomida, porém parece haver ligantes intracelulares para a droga, cuja proteína já foi sequenciada e identificada como uma alfa glicoproteína ácida que tem atividade intrínseca anti-TNF α . Parece provável que a própria talidomida ou seus metabólitos, alguns altamente reativos, liguem-se a um grande número de componentes intracelulares com conseqüências ainda não bem definidas¹⁰; j) Evidências recentes têm indicado que TNF α é ativado por uma combinação de fatores de transcrição que incluem o NF κ B e mais restritamente NFATp e AF-2/JUN (fatores de transcrição não associados à maioria das outras citocinas). Parece provável portanto, que uma única combinação de fator de ligação de transcrição, parte do qual é talidomida-sensível, possa justificar a ação sobre TNF α ¹⁰; l) A ação sobre fatores de transcrição pode ainda explicar os efeitos deletérios sobre o feto, se sua ativação for regulada por um fator de transcrição talidomida-sensível; m) A talidomida tem propriedades antiangiogênicas⁴ provavelmente por bloquear a ação de potentes fatores angiogênicos como o fator de crescimento fibroblástico (bFGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)⁷. Disto deriva seu uso em neoplasias com o intuito de diminuir o suprimento sanguíneo para o tumor; n) A citocina pró-inflamatória IL-1 β pode afetar diretamente as características de sono e nível de consciência por interação com receptores específicos nas terminações nervosas vagais. Hiperalgesia foi também induzida por TNF com indução de IL-1 β . É provável portanto, que a inibição da produção de TNF α possa suprimir a hiperalgesia e sugerir um método indireto pelo qual a talidomida possa suprimir a resposta vagal e contribuir para o efeito sedativo da droga¹⁰; e o) A ação antipruriginosa ocorre também em virtude da ação depressiva central, induzindo sonolência.

Entre os efeitos colaterais mais frequentes são apontados: sonolência, fadiga e tontura (33% a 100%)⁶. A maioria dos pacientes desenvolve tolerância a estes efeitos após

uma a três semanas. Além destes são relatados: constipação, erupção cutânea, xerostomia, diminuição da libido, edema de face e de extremidades, dor abdominal, reações de hipersensibilidade, hipotensão ortostática, neutropenia, hipotireoidismo freqüente em pacientes com mieloma múltiplo, trombose principalmente em pacientes oncológicos, alterações menstruais e cefaléia¹⁴⁻¹⁶.

A neuropatia periférica é irreversível em 20% a 50% dos casos se a droga não for suspensa imediatamente. Há evidências de que pacientes mais velhos e que doses mais altas aumentem o risco da neuropatia, principalmente sensorial, pode incluir fraqueza muscular em estágios mais tardios. Ocorre degeneração axonal e seletiva perda de fibras de grande diâmetro sem desmielinização segmentar, sugerindo tratar-se de degeneração neuronal primária^{6,9}.

A maioria dos dados sugere que os efeitos teratogênicos da talidomida ocorram entre o 38º e 50º dias após a concepção. Dentre os defeitos destacam-se a focomelia, malformações e até morte fetal, decorrente da ação de um metabólito tóxico da talidomida o óxido areno tóxico⁸. Em geral, os defeitos de membros são bilaterais e assimétricos, com predomínio em membros inferiores (MMII). Hipoplasia de polegares às vezes com três falanges, desaparecimento de dedos superiores e duplicação de dedos inferiores freqüentemente ocorrem. A pele e as unhas normalmente são normais. Outros defeitos menos comuns envolvem a coluna, hipoplasia de dentes, fâcies assimétrica, anormalidades nasais, defeitos de refração, defeitos cardíacos congênitos e atresias intestinais⁸. O efeito da talidomida sobre a regulação de certos receptores de adesão de superfície pode explicar parcialmente seus efeitos teratogênicos⁹.

O exato mecanismo de ação da talidomida no controle da DA ainda não é bem definido, podendo se dar sua ação antipruriginosa conseqüente ao seu efeito sedativo. Daly et al em estudo sobre ação antipruriginosa da talidomida, verificaram que a droga não promovia mudanças na doença de base e sim na melhora clínica, permitindo ação antipruriginosa primária⁴. Em nosso estudo, não documentamos ser a ação antipruriginosa relacionada à sedação.

No Brasil a droga só pode ser indicada e utilizada no âmbito dos seguintes programas oficiais: Hanseníase (reação hansêmica tipo ENL), DST/AIDS (úlceras aftóides idiopáticas), Doenças crônicas degenerativas (Lupus Eritematoso Sistêmico, GVHD)⁷. Sempre que prescrita a talidomida, o paciente receberá um termo de esclarecimento e de responsabilidade assinado pelo médico que a prescreveu⁷.

Os pacientes em uso por tempo prolongado devem ser submetidos a exame neurológico mensal e eletroneuromiografia (ENMG) semestral para detecção de possíveis efeitos colaterais muitas vezes assintomáticos. Para mulheres em idade fértil, recomenda-se o uso de dois métodos anticoncepcionais associados, que devem ser mantidos até três meses após suspensão da droga. Testes para gravidez devem ser realizados mensalmente¹⁴. Caso a sonolência ocorra ela poderá ser minimizada administrando-se o comprimido à noite.

Ao avaliarmos nossos dados, devemos destacar que por se tratar de pacientes com DA grave, eles já vinham sendo acompanhados regularmente com visitas ambulatoriais freqüentes e medidas de suporte, incluindo dieta alimentar de exclusão na vigência de teste cutâneo e/ou RAST positivos e relevantes para alimentos, além dos cuidados gerais com a hidratação da pele. Desse modo não podemos atribuir a melhora clínica observada nestes pacientes apenas pelo seguimento regular e freqüente.

Apesar de terríveis conseqüências advindas do seu uso incorreto, a talidomida ressurgiu nas últimas décadas como uma droga com grande potencial imunossupressor, imunomodulador e antiinflamatório e seu benefício não pode ser

ignorado. Em nosso estudo pudemos observar ter a talidomida participação no alívio do prurido em pacientes com DA grave em 71% dos casos e com boa segurança. O número reduzido de pacientes e o curto período de observação apontam para a necessidade de mais estudos. Para o futuro fica a esperança de que a partir da estrutura da talidomida seja possível o desenvolvimento de fármacos mais seguros e mais efetivos para o tratamento de várias doenças humanas.

Referências

1. Marriott JB, Clarke IA, Dredge K, Muller G, Stirling D, Dalgleish AG. Thalidomide and analogues have distinct and opposing effects on TNF- α and TNFR2 during co-stimulation of both CD4 and CD8 T cells. *Clin Exp Immunol* 2002; 130:75-84.
2. Nijsten T, Meuleman L, Schroyens W, Lambert J. Thalidomide-induced morbilliforme rash: diagnosis and continuation of therapy, premedicated with methylprednisolone. *Dermatol* 2002; 204:365-367.
3. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC, Naspitz CK, Brazilian ISAAC's Group. Prevalence of atopic eczema and related symptoms in Brazilian schoolchildren: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three – submetido
4. Daly BM, Shuster S. Antipruritic action of Thalidomide. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 24-25.
5. Ehlers A, Stangier U, Gieler U. Treatment of dermatitis atopic: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol.* 1995; 63: 624-635.
6. Einchenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus on Pediatric Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1088-1095.
7. - Bielsa I, Teixeira J, Ribera M, Ferrandiz C. Erythroderma due to thalidomide: report of two cases. *Dermatol* 1994; 189: 179-81
8. - Borges LG, Fröhlich, PE. Talidomida: novas perspectivas para utilização como antiinflamatório, imunossupressor e antiangiogênico. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49: 96-102.
9. Clark TE, Edom N, Larson J, Lindsey LJ. Thalidomide capsules: a review of the first 18 months of spontaneous postmarketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. *Drug Saf.* 2001; 24: 87-117.
10. -Calderon P, Anzilotti M, Phelps R. Thalidomide in dermatology. New indications for an old drug. 1997, Blackwell Science 1997; 36:881-887.
11. Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics, 10th edition, 2001
12. - Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med.* 1993; 177: 1675-80.
13. Moraes M, Russo G. Thalidomide and its dermatologic uses. *Am J Med Sci* 2001; 321: 321-326
14. Jacobe Heidi. Thalidomide: An old drug with new tricks. *Lupus news Summer* 2002
15. McHugh SM, Rifkin IR, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ, Lockwood CM, Ewan PW. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Exp Immunol* 1995; 99:160-167.
16. Nijsten T, Meuleman L, Schroyens W, Lambert J. Thalidomide-induced morbilliforme rash: diagnosis and continuation of therapy, premedicated with methylprednisolone. *Dermatol* 2002; 204: 365-367.

Correspondência
Dirceu Solé
Rua dos Otônios 725
04025-002 - São Paulo - SP
Fone/fax: + 55-0XX-11-5579.1590