

Talidomida no tratamento das úlceras orogenitais resistentes da Doença de Behçet – grupo de casos clínicos

Thalidomide in severe and resistant orogenital ulcers in Behçet Disease – a group of case reports

Luisa Carvalho^{*}, Andrea Mateus^{*}, António Marinho^{**}, Carlos Vasconcelos^{***}, João Correia[§]

Resumo

A Talidomida começou a ser comercializada em 1956 como fármaco sedativo e anti-emético, mas rapidamente foi removido do mercado após ter sido associado a casos graves de deformidades dos recém-nascidos. Actualmente as únicas indicações aprovadas pela FDA são o mieloma múltiplo e o *eritema nodosum leprosum*. As suas propriedades anti-inflamatórias, anti-angiogénicas e anti-TNF alfa levaram a um contínuo interesse e investigação destas actividades imunomoduladoras. Existem vários estudos clínicos e muitos casos reportados do uso de Talidomida no tratamento das úlceras orogenitais na Doença de Behçet (DB), com a sua rápida cicatrização e resolução mas com recidiva após a sua suspensão. Apesar dos potenciais benefícios, a Talidomida é difícil de obter, está disponível apenas como droga investigacional (na maioria dos países), com um risco significativo de neuropatia, apenas indicada para os casos de resistência às terapêuticas clássicas e em doentes sem risco de gravidez. O uso da Talidomida na DB é restrito, devendo ser usada apenas por médicos experientes.

Reportamos um grupo de 7 doentes com DB com aftas orais dolorosas que tiveram rápida melhoria (2 a 4 semanas), completa e sustentada com a Talidomida, após tratamento prolongado com corticosteróides e/ou colchicina, sem resposta adequada. Não houve registo de qualquer efeito lateral, excepto sonolência em dois doentes. Três doentes recidivaram após a suspensão da Talidomida e tiveram necessidade de tratamento de manutenção em doses mais baixas.

No nosso grupo de doentes pudemos confirmar o benefício da Talidomida na DB com aftas orais resistentes às drogas clássicas, e sem efeitos laterais major. A Talidomida é eficaz e potente mesmo em doses baixas, mas o tratamento deve ser contínuo, em doses baixas, porque novas lesões surgem algumas semanas após a suspensão do tratamento, mesmo que sob terapêutica com drogas clássicas.

Palavras chave: talidomida, doença de Behçet, aftas orais, úlceras orogenitais.

Abstract

Thalidomide was commercialized in 1956 to be used as a sedative and anti-emetic drug, but was rapidly removed from the market after it had been linked to cases of severe birth defects. Nowadays the only approved FDA indications for the use of Thalidomide are in Multiple Myeloma and Erythema Nodosum Leprosum. The anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-TNF alpha effect of the drug has led to continued interest and research about Thalidomide's immunomodulatory activities. There are several clinical studies and many case reports of Thalidomide treatment for Behçet Disease (BD), with rapid healing of the orogenital ulcers while patients are on Thalidomide but with relapse after its discontinuation. Despite possible benefits, Thalidomide is difficult to obtain, available as an investigational agent only (in most countries), carries a significant risk of neuropathy, and is generally reserved for resistant disease in patients who will not become pregnant. So, the use of Thalidomide in the management of BD is restricted to experienced physicians.

We report a group of seven patients with BD with painful oral aphthae who experienced rapid (2 to 4 weeks) complete and sustained improvement with Thalidomide after a prolonged but ineffective treatment with steroids and/or colchicine. No major side-effect were experienced (somnolence in two). Three patients who relapsed after withdrawal of Thalidomide, needed maintenance therapy at a lower dose, to prevent relapse.

In our group of 7 patients we confirm the benefit of Thalidomide in recurrent mucocutaneous aphthae and BD resistant to classic drugs, without major side-effects. The effectiveness of Thalidomide is present even with low dosages, but treatment must be continuous because new lesions usually appear a few weeks after the end of treatment.

Key words: thalidomide, Behçet disease, orogenital ulcers, oral aphthae.

^{*}Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

^{**}Assistente Hospitalar de Medicina Interna

^{***}Chefe de Serviço de Medicina Interna

[§]Assistente Hospitalar Graduado em Medicina Interna

Unidade de Imunologia Clínica – Departamento de Medicina

Hospital Geral de Santo António, Porto

Recebido para publicação a 28.03.07

Aceite para publicação a 16.10.07

Introdução

Mais de três décadas após a retirada do mercado mundial, a Talidomida está a atrair interesse crescente devido à descrição das suas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Evidências recentes indicam que a Talidomida reduz a actividade infla-

matória do factor de necrose tumoral alfa e também inibe a angiogénese.^{1,2}

Estudos recentes têm mostrado a eficácia da Talidomida na doença de Behçet (DB), nomeadamente no rápido controlo e prevenção das lesões muco-cutâneas, apesar de não ser um verdadeiro agente modificador da doença.^{2,3} Na prática clínica, o fármaco deve ser reservado para os doentes com sintomatologia oral e genital severa e resistente a outras terapias. Todos os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para potenciais toxicidades.⁴

O presente trabalho pretende reportar a experiência clínica do nosso grupo de trabalho com a Talidomida através da descrição e análise de 7 doentes com DB e lesões muco-cutâneas resistentes à terapêutica clássica.

Doentes e métodos

O grupo de doentes estudado pertence à casuística de DB seguida na consulta de Imunologia Clínica do Hospital Geral de Santo António, constituída por 77 doentes, (32 homens e 45 mulheres), com média de idades, na altura do diagnóstico, de 35 anos \pm 13 anos. Todos preenchem os critérios de diagnóstico segundo o grupo de estudo internacional de Doença de Behçet e todos têm aftas orais (AO). Deste grupo foram identificados 7 doentes que se encontram a fazer Talidomida. Quatro homens e 3 mulheres, com média de idades de 43 anos, e com diagnóstico de DB 3,6 anos antes do início de Talidomida. Em todos os doentes a Talidomida foi iniciada após a falência da terapêutica clássica (esteróides e colchicina) no tratamento de AO.

Descrição dos casos

Caso 1: doente do sexo feminino de 40 anos, com AO extensas e muito dolorosas, desde 1995, e com diagnóstico de DB em Fevereiro de 2005 (AO, úlceras genitais, uveíte, eritema nodoso e pseudo-foliculite, HLA-B51 negativo). Iniciou terapêutica com corticoterapia e colchicina sem melhoria significativa. Em Junho de 2006 iniciou Talidomida, 100mg/dia, com resolução completa das úlceras e das outras manifestações cutâneas em apenas 2 semanas. A doente referiu sonolência como efeito lateral associado ao fármaco. Mantém-se assintomática sob terapêutica.

Caso 2: doente do sexo masculino de 28 anos, com DB (AO, úlceras genitais, uveíte e pseudo-foliculite),

com AO incapacitantes desde 2000. Esteve sob corticoterapia durante 6 anos, sem grande melhoria. Em Novembro de 2005 iniciou colchicina sem qualquer resposta. Em Fevereiro de 2006 iniciou Talidomida, 50mg/dia, com resolução completa das úlceras orogenitais um mês após o início do tratamento. Não referiu qualquer efeito lateral associado à Talidomida.

Caso 3: doente do sexo masculino de 28 anos, com DB e AO muito dolorosas desde 1990 (AO e genital, eritema nodoso, pseudo-foliculite e artralguas, HLA-B51 não disponível). Esteve sob terapêutica com prednisolona e colchicina desde essa altura, sem melhoria significativa. Iniciou Talidomida em 1998, 100mg três vezes por semana, com resolução completa das úlceras orogenitais e das manifestações cutâneas, após um mês de tratamento. Em Março de 2004 houve interrupção do tratamento por falta de comercialização do produto, tendo havido recrudescimento das lesões, sobretudo das AO, com lesões incapacitantes e muito dolorosas, apesar de reintroduzida corticoterapia e colchicina. Em Março de 2006 retomou Talidomida, 50mg/dia, com total resolução das AO e das úlceras genitais. Não houve referência a qualquer efeito lateral associado.

Caso 4: doente do sexo feminino de 44 anos com DB desde 2000 (AO, úlceras genitais, eritema nodoso HLA-B51 positivo). Esteve 2 anos sob corticoterapia e colchicina. Houve agravamento das AO, pelo que iniciou Talidomida, 100mg três vezes por semana, com resolução completa das úlceras após 2 semanas de tratamento. O fornecimento de Talidomida foi suspenso em Janeiro de 2005, com necessidade de retomar prednisolona em associação com colchicina. Houve reaparecimento dos sintomas após nove meses da suspensão da Talidomida, apesar do tratamento continuado com a terapêutica clássica. Com o reinício da Talidomida, 50mg/dia, em Setembro de 2005, houve novamente resolução completa das úlceras. O único sintoma associado à Talidomida, referido pela doente, foi a sonolência diurna.

Caso 5: doente do sexo masculino de 22 anos, com DB desde 2002 (AO, úlceras genitais e pseudo-foliculite, HLA-B51 positivo), com AO muito dolorosas, encontrava-se sob terapêutica analgésica local e corticoterapia sem qualquer melhoria das AO. Iniciou terapêutica com Talidomida em Julho de

2005, 100mg em dias alternados. Dois meses depois já apresentava diminuição do número de AO, com rápida cicatrização, melhoria da pseudo-foliculite e desaparecimento das úlceras genitais. Em Novembro de 2005 apresentava-se com resolução completa das manifestações muco-cutâneas, mantendo-se assintomático desde então. Não houve referência a qualquer efeito lateral.

Caso 6: doente do sexo feminino de 72 anos com DB diagnosticada em 2000 (AO, úlceras genitais, pseudo-foliculite, monoartrite e tromboflebite, HLA-B51 negativo), mantendo corticoterapia para controlo de AO dolorosas sem qualquer melhoria até Setembro de 2002, altura em que iniciou Talidomida, 100mg três vezes por semana. Houve melhoria franca das manifestações muco-cutâneas após 15 dias do seu início. Auto-suspensão em Junho de 2003, com reaparecimento das úlceras 4 meses depois. Retomou Talidomida em Dezembro de 2003 e houve resolução completa dos sintomas. Em Fevereiro de 2004 houve suspensão do fornecimento do fármaco, pelo que retomou tratamento com corticosteróides, havendo reaparecimento de AO e das úlceras genitais 6 meses depois. Reiniciou Talidomida em Fevereiro de 2005, 100mg/dia, mantendo-se assintomática desde essa altura e sem referência a qualquer efeito lateral. Realizou EMG que foi normal.

Caso 7: doente do sexo masculino de 64 anos, com diagnóstico de DB desde 2002 (AO, úlceras genitais e pseudo-foliculite, HLA-B51 negativo) com AO dolorosas refractárias a doses elevadas de esteróides, iniciou Talidomida 100mg/dia em Setembro de 2005, com regressão completa das AO e de todas as outras manifestações muco-cutâneas, mantendo-se assintomática e sem registo de efeitos laterais.

Discussão

A Talidomida tem sido usada nos doentes com DB com algum sucesso.

No nosso grupo de doentes, todos tiveram rápida melhoria (2 a 8 semanas), completa e sustentada das AO, assim como das outras manifestações muco-cutâneas associadas à DB. Não houve registo de qualquer efeito lateral, excepto sonolência em dois doentes. Em nenhum doente houve registo de neuropatia periférica. Foi feita vigilância apertada deste

efeito com realização periódica de EMG, apesar da ausência de sintomas suspeitos. Três doentes suspenderam o tratamento transitoriamente e tiveram recidiva alguns meses após a sua suspensão, o que indica que o efeito da Talidomida é apenas transitório. Todos se encontram em tratamento de manutenção com dose baixa.

No nosso grupo de doentes pudemos confirmar o benefício da Talidomida na DB com aftas orais resistentes às outras drogas clássicas, assim como nas outras manifestações cutâneas da DB, e sem efeitos laterais major.

Apesar dos efeitos laterais bem conhecidos (teratogenicidade e neuropatia periférica), que podem ser evitados através de guidelines estritas, a Talidomida representa uma droga alternativa em algumas doenças, particularmente naqueles em que há resistência, contra-indicações ou toxicidade aos outros tratamentos convencionais.⁵

A vigilância clínica e, nalguns doentes, a monitorização electrofisiológica da neuropatia periférica está indicada. Outros efeitos laterais incluem a sedação e a obstipação. Com apropriada segurança e vigilância, a Talidomida pode beneficiar doentes com DB nos quais a terapêutica clássica é insuficiente,¹ estando recomendada a restrição da sua prescrição a médicos experientes no tratamento da Doença de Behçet.⁶ ■

Bibliografia

1. L. Calabrese, AB. Fleischer. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med* 2000; 15; 108 (6):487-495.
2. V. Hamuryudan, C. Mat, S. Saip, Y. Ozyazgan et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128 (6):443-450.
3. JM. Gardner-Medwin, NJ. Smith, RJ. Powell. Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behçet's disease: use of neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 828-832.
4. M. Leiba, M. Ehrenfeld. Behçet's disease: current therapeutic perspectives. *Curr. Treat. Options Cardiovasc Med* 2005; 7 (2): 139-148.
5. A. Ossandon, EA. Cassara, R. Priori, G. Valesini. Thalidomide: focus on its employment in rheumatologic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (5): 709-718.
6. G. Ehrlich. Behçet disease and the emergence of thalidomide. *Ann Intern Med* 1998; 128:494.