

Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações*

*Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum (ENL): systematic review of clinical trials and prospects of new investigations**

Gerson Oliveira Penna¹
Vanize O. Macedo⁴

Celina M. T. Martelli²
Maria de Fátima Maroja⁵

Mariane M. A. Stefani³
Aíçar Chaul⁶

Resumo: FUNDAMENTOS - A Hanseníase persiste como problema de saúde pública, e episódios de ENH são eventos agudos que ocorrem antes, durante e após PQT. Na última década, o uso da talidomida como agente imunomodulador foi expandido a outras doenças.

OBJETIVOS - realizar revisão sistemática dos ensaios clínicos publicados sobre a eficácia e efeitos colaterais da talidomida no ENH. Descrever metodologia e resultados da triagem para recrutamento de ensaio clínico visando avaliar dose-resposta da talidomida seguida de desmame no ENH moderado e grave, realizado no Brasil.

MÉTODOS - Analisaram-se ensaios publicados sobre talidomida no ENH. Foi delineado um ensaio clínico duplo-cego randomizado para avaliar dose de 100 versus 300mg/dia de talidomida durante fase aguda de ENH, seguida de desmame da talidomida, versus placebo. Para este ensaio clínico descreve-se metodologia e dados de recrutamento de pacientes, com ênfase na gravidade dos episódios de ENH.

RESULTADOS - Os seis ensaios clínicos publicados nas décadas de 1960 e 1970 apontam para o benefício da talidomida no ENH, embora diferenças metodológicas dificultem a comparação. Na fase de recrutamento do ensaio brasileiro, dos 143 pacientes de ENH triados, 65% eram potencialmente elegíveis. A associação com neurite em 56,4% dos ENH moderados e graves exigiu co-intervenção com corticosteróide.

CONCLUSÃO - O padrão de recrutamento dos pacientes evidenciou alta frequência de neurite nos episódios de ENH. O esquema de talidomida isolada no ENH foi avaliado como infrequente na prática clínica brasileira. O desafio atual é acumular evidências sobre a eficácia e efeitos colaterais da talidomida em associação com corticosteróides.

Palavras-chave: Eritema nodoso; Hanseníase; Neurite; Talidomida; Ensaio clínico [Tipo de publicação]

Abstract: BACKGROUND - Leprosy remains a public health problem. Episodes of erythema nodosum leprosum (ENL) are acute events that occur before, during and after polychemotherapy. In the last decade, the use of thalidomide as an immunomodulating agent was expanded to other diseases.

OBJECTIVES - To perform a systematic review of published clinical trials on efficacy and side effects of thalidomide in ENL. To describe the methodology and screening results of recruiting for a clinical trial performed in Brazil, which aimed to assess the dose-response of thalidomide followed by tapering regimen in severe and moderate cases of ENL.

METHODS - Published clinical trials on the use of thalidomide in ENL were analyzed. A randomized, double-blind clinical trial was designed to evaluate the doses of 100mg versus 300mg/day thalidomide during the acute stage of ENL, followed by thalidomide tapering regimen versus placebo. For this clinical trial, the methodology and data for enrollment of patients were described, with an emphasis on severity of ENL episodes.

RESULTS - Six clinical trials published in the 1960's and 1970's indicated the benefits of thalidomide in ENL, although methodological differences made comparison difficult. In the enrollment stage of the Brazilian trial, 65% of patients were potentially eligible out of 143 ENL patients screened. The association with neuritis in 56.4% of moderate and severe cases of ENL required the co-intervention with steroids.

CONCLUSION - The patients' enrollment pattern demonstrated high frequency of neuritis in ENL episodes. The treatment regimen with thalidomide in monotherapy for ENL was considered infrequent in the clinical practice in Brazil. The current challenge is to accumulate evidence about efficacy and side effects of thalidomide in combination with steroids.

Keywords: Erythema nodosum; Leprosy; Neuritis; Thalidomide; Clinical Trial [Publication Type]

Recebido em 22.02.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 08.09.2005.

* Trabalho realizado no Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, no Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (UFG) - Goiânia (GO), na Fundação Alfredo da Matta - Manaus (AM) e no Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia (GO), Brasil.

¹ Doutor pesquisador associado, Núcleo de Medicina Tropical - Universidade de Brasília (UnB) - Brasília (DF), Brasil.

² Professora Doutora - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - Universidade Federal de Goiás (UFG) - Goiânia (GO), Brasil.

³ Professora Doutora - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - Universidade Federal de Goiás (UFG) - Goiânia (GO), Brasil.

⁴ Professora Doutora - Núcleo de Medicina Tropical - Universidade de Brasília (UnB) - Brasília (DF), Brasil.

⁵ Médica - Fundação Alfredo da Matta - Amazonas (AM), Brasil.

⁶ Médico - Professor do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - Universidade Federal de Goiás (UFG) - Goiânia (GO), Brasil.

INTRODUÇÃO

No Brasil, a hanseníase persiste como problema de saúde pública com coeficientes de detecção crescentes na última década e prevalência de 4,4 por 10.000 habitantes no ano de 2003, superior, portanto, a um caso por 10.000 habitantes, meta de eliminação em saúde pública.^{1,7} Apresenta um espectro de formas clínicas polares, tuberculóide e lepromatosa, e intermediárias, *borderline*, determinadas pela resposta imune do paciente. As reações tipo 1 e tipo 2 são eventos inflamatórios agudos que ocorrem no curso crônico da doença,^{8,9} podendo afetar pele e nervos, devido ao tropismo do *Mycobacterium leprae* por células de Schwann e macrófagos.^{10,11}

A manifestação clínica da reação tipo 2 mais frequentemente relatada é o eritema nodoso hansênico (ENH) e pode ocorrer antes, durante e após o tratamento quimioterápico, principalmente em pacientes virchowianos.¹² O ENH é comumente associado a sintomas sistêmicos, constituindo-se em emergência médica com imediata necessidade de antiinflamatório e imunomodulador, devido a seu potencial de causar incapacidades. As incapacidades são consequência do dano neural com diminuição da função dos nervos periféricos por perda motora e sensorial.¹³⁻¹⁵ Em publicação anterior, foram focalizados os aspectos epidemiológicos, clínicos e imunopatológicos do ENH, e discutiu-se a recomendação brasileira do uso da talidomida (α -N-phtali-midoglutarimide) como droga de eleição no tratamento do ENH. O uso de corticosteróides é mandatório quando há envolvimento neural associado, mão e pé reacionais, neurite, irite, iridociclite, orquite, nefrite e ENH necrotizante.^{16,17} Atualmente o uso da talidomida em mulheres na idade fértil está regulamentado pela Lei 10.651, de 16 de abril de 2003.

A talidomida foi sintetizada na Alemanha em 1954, a partir do ácido glutâmico, como antiemético sedativo e hipnótico, e indicada para tratamento das náuseas matinais do primeiro trimestre da gravidez. Chegou a ser comercializada em 46 países, sem circular no mercado norte-americano. No início da década de 1960, foram descritos na Alemanha, Reino Unido e Austrália os primeiros casos de malformações congênitas associadas ao uso de talidomida durante a gravidez, sendo retirada do mercado, em 1962, quando já havia mais de 10.000 casos de defeitos congênitos a ela associados em todo o mundo.^{18,19} Quase 40 anos após ser banida do mercado internacional, a talidomida ressurgiu como um potente agente para várias situações clínicas de base auto-imune e inflamatória.²⁰ A ampliação de seu uso inclui diversas doenças, como Aids, doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD), artrite reumatóide, lúpus e mieloma múltiplo, entre outras.^{16,21,22} Nos anos 90 foi descrito o potencial antiangiogênico da talidomida, abrindo a possibilidade

de seu uso potencial no tratamento de diversos tipos de câncer. Seu mecanismo teratogênico é parcialmente conhecido e parece envolver a inibição da angiogênese e ou geração de radicais livres que levariam a dano oxidativo no DNA.^{20,23,24}

O mecanismo de ação antiinflamatória da talidomida envolve a inibição da expressão gênica seletiva do TNF- α e, consequentemente, de suas funções.²⁴ O TNF- α é uma potente citocina pró-inflamatória e imunoestimulatória de efeitos pleiotrópicos, podendo causar efeitos benéficos ou lesivos, dependendo da quantidade e do tempo de produção. O efeito inibitório parece envolver maior taxa de degradação do RNA mensageiro para TNF- α .²⁹⁻³¹ O TNF- α tem sido implicado no mecanismo de patogênese do dano neural na hanseníase.²⁵

O potencial terapêutico da talidomida na dermatologia foi demonstrado em 1963 a partir de relato de um caso de prurigo nodular de Hyde, publicado em 1973.³² Posteriormente Jacob Sheskin, dermatologista israelense, demonstrou sua eficácia no tratamento de casos de ENH.³³ Em seguida, o benefício clínico no ENH foi demonstrado no Brasil.³⁴ Data de 1971 a publicação do ensaio clínico, patrocinado pela WHO, para avaliar a eficácia da talidomida *versus* ácido acetilsalicílico no ENH, com centros de recrutamento na Índia, Espanha, Mali e Somália.³⁵ Em conjunto são seis ensaios diferentes, e seus resultados apontam para os benefícios do uso da talidomida no ENH, porém as evidências científicas são de difícil avaliação em virtude da diversidade de metodologias empregadas, dos critérios de definição de caso, das medidas de efeito e de co-intervenções.

Na década de 1960 o uso da talidomida no Brasil foi regulamentado pelo Ministério da Saúde (MS) e, mais recentemente, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).³⁶ Até o final da década passada, o Brasil figurava como único produtor de talidomida em escala comercial, com finalidade de suprir a demanda do Programa Controle de Hanseníase (PCH). Estima-se que, entre 1965 e 2001, cerca de 91.000 pacientes com ENH tenham recebido talidomida, fornecida pelo PCH (comunicação pessoal, 2002). Nos últimos cinco anos o Ministério da Saúde adquiriu cerca de quatro milhões de cápsulas de talidomida por ano para tratamento de ENH, fabricada por laboratório público nacional. A recomendação oficial de talidomida para ENH varia de 100 a 400mg/dia, sendo a dose adequada à gravidade do quadro clínico e não havendo indicação de desmame nas normas oficiais. Trata-se da maior utilização da talidomida em serviço de saúde pública no mundo, tendo-se em vista ser o Brasil o único país endêmico de hanseníase que dispõe dessa droga. Apesar de sua extensa utilização, não

há registro oficial sobre as características de gravidade do quadro clínico de ENH e associação de talidomida com corticosteróide. A Organização Mundial de Saúde não inclui a talidomida entre as drogas recomendadas para tratamento do ENH.

Pressionado pela comercialização ilegal da talidomida nos Estados Unidos da América do Norte (EUA) para uso em pacientes com Aids, o U. S. Food and Drug Administration (FDA) registra, em 1998, a talidomida fabricada nos EUA (Thalomid®) para uso em ENH.^{20,37} Antes desse registro para comercialização, inicia-se em 1996, nas Filipinas, um ensaio clínico aleatorizado para avaliar o uso de dois esquemas, 100mg versus 300mg/kg/dia, durante sete dias para tratar ENH,³⁸ sob o patrocínio da indústria farmacêutica norte-americana Celgene. Em 2000, os autores foram contatados pela indústria para avaliar possibilidade de realizar, no Brasil discussão de um protocolo visando comparar a segurança e eficácia de dois regimes terapêuticos de talidomida (Thalomid®) no tratamento do ENH, a ser desenvolvido no Brasil. O presente artigo contém revisão sistemática dos ensaios clínicos sobre a talidomida no ENH resumindo evidências publicadas. Enfoca delineamento, questões metodológicas, critérios de elegibilidade, dados de triagem para inclusão, bem como aspectos na preparação e condução de campo³⁹ referentes ao ensaio clínico de doses de 100 e 300mg/dia de talidomida no tratamento do ENH moderado grave.

ENSAIOS CLÍNICOS COM TALIDOMIDA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Realizou-se revisão sistemática da literatura, nas bases de dados Medline, Cochrane e Lilacs, entre janeiro de 1966 e outubro 2004, utilizando os descritores *Trial*, *Thalidomide*, *Erythema Nodosum Leprosum*, *ENL*, *Leprosy*, *Neuropathy*, *Nerve function Impairment* e *NFI*.

Oitenta e dois artigos foram identificados, englobando todas as publicações do Medline na combinação dos descritores *trial* e *thalidomide* em diferentes doenças, como, por exemplo, câncer, Aids, GVHD, artrite reumatóide, lúpus, síndrome de Behçet, mieloma múltiplo, entre outras. Desses 82 ensaios clínicos, 63 (77%) foram publicados nos últimos oito anos, o que indica o aumento do investimento em pesquisa com vistas à ampliação do uso terapêutico da talidomida para outras especialidades além da dermatologia. Na base de dados Cochrane, foram recuperadas apenas duas revisões, entre 1999 e 2002, enfocando o uso da talidomida na síndrome de Behçet⁴⁰ e na necrose epidérmica tóxica.⁴¹ Na base Lilacs nenhuma publicação foi recuperada pelos descritores selecionados.

Em relação ao uso da talidomida no ENH, seis ensaios clínicos foram publicados nas últimas quatro décadas, com tamanhos de amostra variando de 10 a

92 pacientes, totalizando 262 casos de ENH (Quadro 1). Um ensaio clínico, duplo-cego de curta duração, coordenado e patrocinado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), comparou a talidomida com o ácido acetilsalicílico no tratamento do ENH.³⁵ Em três ensaios clínicos de talidomida o grupo controle recebeu placebo.⁴²⁻⁴⁵ Em um ensaio foi administrada clofazimina ao grupo controle,⁴⁵ e em ensaio aberto não controlado todos os pacientes receberam corticosteróide, sendo estabelecida uma comparação interna entre os grupos com e sem talidomida.⁴⁶

Nesses ensaios a dosagem variou de 300 a 400mg/dia, e em apenas um estudo⁴⁶ foi cumprida a exigência, para estudos de eficácia, de tomada supervisionada da droga. Em três ensaios o tamanho da amostra foi superior a 50 pacientes, e homens constituíram a grande maioria dos pacientes recrutados. Os critérios de elegibilidade foram subjetivos, e os selecionados apresentavam diversidade de quadros clínicos, incluindo ENH "moderadamente grave" com ou sem neurite, eritema multiforme, orquites, irites, iridociclite e úlceras cutâneas. Essa heterogeneidade na definição de caso elegível entre os estudos torna difícil a comparação dos resultados. O uso concomitante de corticosteróides, paracetamol, anti-histamínicos e antimonialis nesses estudos configura, claramente, co-intervenção nos ensaios. Essas outras drogas, que sabidamente têm efeito imunomodulador e/ou antiinflamatório, concorrem para a melhora nas manifestações clínicas do ENH, impossibilitando distinguir se a eficácia terapêutica observada pode ser atribuída isoladamente à talidomida. O tratamento pela talidomida foi considerado bem tolerado, sem efeitos colaterais importantes e sem relato de neuropatia periférica pela droga. Além disso, as diferenças metodológicas dos estudos, particularmente no critério de elegibilidade dos pacientes, impossibilitam uma metanálise. Importante mencionar que todos os ensaios clínicos publicados foram conduzidos antes da introdução da poliquimioterapia (PQT).

Na era da medicina baseada em evidência, o ensaio clínico randomizado e controlado é o delineamento de escolha para estabelecer a eficácia e segurança das intervenções para o uso de drogas em experimentos em humanos.⁴⁷⁻⁵² Em relação aos aspectos éticos nesses experimentos, as investigações em geral e particularmente os delineamentos experimentais envolvendo seres humanos estão sujeitos à legislação nacional e internacional sobre ética em pesquisa.⁵³⁻⁵⁵ Conforme as recomendações atuais,^{56,57} os ensaios clínicos com talidomida no ENH publicados não preenchem os critérios de qualidade estabelecidos para relato desse tipo de delineamento experimental.⁵⁷ Nesse sentido, os seis ensaios analisados poderiam ser classificados como nível de evidência científica B, isto é, estudos experimentais de menor consistência. No entanto, esses ensaios conduzidos na década

QUADRO 1: Ensaios clínicos publicados referentes ao uso da talidomida no eritema nodoso hansênico

Autor / Ano de publicação	Tipo de estudo / N	Talidomida Duração / Droga Controle / Supervisão da tomada da droga	Definição de caso	Co-intervenção
Cazort et al. ⁴⁶ 1966	Ensaio aberto não controlado não aleatorizado N=24	Talidomida 300mg/dia X corticosteróide Desmame do corticosteróide com supervisão	ENL recorrente com tratamento prévio de corticosteróide Hanseníase LL	Corticosteróide
Sheskin & Convit ⁴³ 1969	Ensaio duplo-cego controlado Alocação seqüencial N=52	Talidomida x PLB400mg/dia Sem supervisão	ENL - F. Lúcio Neurite - Irite e Orquite + sintomatologia sistêmica Hanseníase LL	Corticosteróide Paracetamol
Pearson & Vedagiri 1969	Ensaio duplo-cego controlado Alocação seqüencial N=12	Talidomida x PLB300mg/dia/6 sem.; <i>Cross over</i> Sem supervisão	ENH clínico "moderadamente grave" Hanseníase LL	Corticosteróide Paracetamol Antimonial
Iyer WHO / 1971 et al. ³⁵	Ensaio duplo-cego curta duração Controlado Alocação seqüencial N=92	Talidomida x AAS300 ou 400mg/dia Sem supervisão	ENL ou E multiforme, Neurite, irite, orquite Hanseníase LL	Sem corticosteróide com anti-histamínico
Walters / 1971 ⁴⁴	Ensaio duplo-cego <i>cross over</i> N=10	Talidomida x PLB300mg/dia Sem supervisão	ENL - Moderado e grave com confirmação histológica Hanseníase LL	Corticosteróide AAS Paracetamol
Iyer & Ramu 1976 ⁴⁵	Ensaio aberto sem aleatorização N=72	Talidomida x CLO100mg 3x dia 100mg 3 x dia Sem supervisão	ENL, neurite, artrite, irite, orquite Hanseníase LL	Corticosteróide

AAS: ácido acetilsalicílico

CLO: clofazimina

PLB: placebo

da de 1960 e 1970 foram fundamentais no processo de resgate da talidomida enquanto droga benéfica, precedendo, aliás, a descrição de sua ação imunomoduladora, que ocorreu na década de 1990.²⁵

Uma série de revisões sobre talidomida vem sendo publicadas em diversas áreas do conhecimento, entre elas (a) imunologia, biologia e genética molecular,^{31,58-66} (b) farmacologia,⁶⁷⁻⁶⁹ (c) clínica, terapêutica,⁷⁰⁻⁷⁴ (d) diversas doenças,⁷⁵⁻⁹² (e) teratogenicidade^{93,94,74} e (f) drogas análogas.²⁴ A discussão desses artigos está fora do escopo deste artigo que, apesar da extensa literatura existente, constitui a primeira revisão sistemática dos ensaios clínicos com talidomida no ENH, em conformidade às atuais recomendações metodológicas.⁹⁵

Uma avaliação das publicações sobre ensaios clínicos com talidomida para tratamento do ENH eviden-

cia grande número de questões que permanecem como lacunas no conhecimento, justificando a necessidade de serem conduzidos novos ensaios clínicos, aleatorizados e duplos-cegos; entre elas estão o manejo clínico de pacientes na fase aguda do ENH, dose terapêutica e duração recomendável para se observar eficácia clínica. Além dessas lacunas está a necessidade ou não de se fazer desmame da droga, à semelhança do que é feito com os corticosteróides. Resta ainda avaliar o efeito de uso concomitante da talidomida e corticosteróides com potencial sinergismo de ação. Outra questão relevante refere-se a uma avaliação objetiva dos principais efeitos colaterais decorrentes do uso da talidomida, entre eles, a neuropatia periférica, particularmente no ENH, e a sonolência, bem como a influência da dose e do tempo de tratamento na ocorrência dos efeitos adversos.

Sob essas premissas, o ensaio clínico denominado "Estudo controlado da segurança, eficácia e comparação de doses de talidomida administrada por duas semanas no tratamento do eritema nodoso da hanseníase (ENH)" foi desenhado com o objetivo de suprir algumas das lacunas existentes sobre o uso da talidomida no ENH, conforme discutido acima.

PACIENTES E MÉTODOS

Questões metodológicas do ensaio clínico de duas dosagens de talidomida no ENH

O principal objetivo do protocolo foi avaliar a dose-resposta da talidomida usada no tratamento agudo de manifestações cutâneas moderadas e graves no ENH (Quadros 2 e 3). Segurança e eficácia são avaliadas em doses de 100mg/dia e 300mg/dia, administradas diariamente por 14 dias (Quadro 2). Secundariamente objetivou-se comparar a retirada da droga com e sem desmame (retirada gradual), sendo o efeito final o tempo de recidiva do ENH. O estudo previu ainda uma avaliação criteriosa e padronizada de neuropatia periférica pré, durante e pós-intervenção. Essa avaliação compreende, além de exames clínicos, exame complementar de forma objetiva com o auxílio de um aparelho norte-americano, denominado Vibraton II, que quantifica a percepção da cap-

tação, pelo paciente, de impulsos elétricos no hálux (direito e esquerdo) e no indicador (direito e esquerdo). O evento final está definido como melhora ou piora objetiva do quadro. A resolução clínica completa, parcial ou falha terapêutica é categorizada pelo número de lesões cutâneas durante o período de tratamento agudo, sendo a resposta completa ao tratamento definida como a ausência de lesões inflamatórias agudas definidas como eritematosas e/ou dolorosas); a resposta parcial como redução de 50 a 99% do número de lesões; e a falha terapêutica corresponde à redução de menos de 50% ou nenhuma alteração no número de lesões agudas.

Em relação à retirada gradual da talidomida (desmame) a partir do 14^o dia, os pacientes que responderam completamente ao tratamento (Resposta Completa) deveriam ser submetidos a estudo duplo-cego, com redução gradual da dose, de acordo com o esquema descrito no quadro 3. Durante essa fase, os pacientes receberiam quatro cápsulas por dia. Pacientes que necessitassem de tratamento continuado, isto é, aqueles que tivessem resposta parcial ou falha terapêutica, participariam do protocolo de extensão com tratamento conhecido. Há pouca literatura sobre a necessidade de desmame da talidomida. Uma das hipóteses cientificamente aplicáveis é a de que pacientes predispostos geneticamente como

QUADRO 2: Esquema terapêutico da fase aguda, dias 1-14, com o número de cápsulas/dia por grupo de tratamento

Grupo de tratamento	Dose designada	Número cápsulas/dia	
		Talidomida	Placebo
A	100mg/dia	2 x 50mg cáps.	4 x cáps.
B	300mg/dia	6 x 50mg cáps.	0 x cáps.

QUADRO 3: Esquema de desmame, dias 15-60, duplo-cego da talidomida após fase aguda

Grupo de tratamento	Dose inicial	Desmame		
		Semanas 3-4	Semanas 5-6	Semanas 7-8
A	100mg/dia Com desmame	50mg/dia (1x 50mg cápsula, 3 x cápsulas de placebo)	50mg/dia(1 x 50mg cápsula, 3x cápsulas de placebo)	0 (4 x cápsulas de placebo)
	100mg/dia Sem desmame	0 (4 x cápsulas de placebo)	0 (4 x cápsulas de placebo)	0 (4 x cápsulas de placebo)
B	300mg/dia Com desmame	200mg/dia (4 x 50mg cápsula)	100mg/dia (2 x 50mg cápsula, 2 x cápsulas de placebo)	50mg/dia (1 x 50mg cápsula, 3 x cápsulas de placebo)
	300mg/dia Sem desmame	0 (4 x cápsulas de placebo)	0 (4 x cápsulas de placebo)	0 (4 x cápsulas de placebo)

reatogênicos necessitem de uma "dose de manutenção" para manter níveis de TNF- α tão baixos que sejam incapazes de provocar repercussão clínica.^{28,31,64}

Delineamento do estudo

Trata-se de estudo duplo-cego, aleatorizado comparando grupos com doses fixas. Pacientes com eritema nodoso hansênico moderado e grave foram randomizados para um dos quatro grupos de tratamento. A randomização foi feita de forma que os pacientes recebessem na fase aguda do tratamento talidomida 100mg/dia por 14 dias, seguidos sem desmame (placebo) ou por desmame (talidomida) de quatro semanas, ou 300mg/dia por 14 dias, seguidos sem desmame (placebo) ou por desmame (talidomida) de seis semanas (Figura 1). Os esquemas terapêuticos propostos na fase aguda de tratamento (dias 1-14) e na fase de desmame (dias 15-60), para manutenção do duplo-cego, estão descritos no quadro 3 e na tabela 1. O monitoramento clínico de todos os participantes foi programado para 12 meses, no intuito de avaliar recidivas de ENH.

Considerações éticas

O projeto foi adequado às exigências científicas e éticas nacionais, com contrato de pesquisa entre a Celgene e o Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, assegurando independência na realização e apresentação dos resultados da pesquisa. O ensaio clínico foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) de cada centro de recrutamento (Fundação Alfredo da Matta - AM e Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás - GO), pelo Conep, pelo US FDA e pela Anvisa

para importação da droga.

Por recomendação do US FDA, os pacientes recrutados receberam, gratuitamente, preservativos e foram orientados a usá-los enquanto estivessem fazendo uso da medicação, e até quatro semanas após sua interrupção.⁷⁴ A presença de talidomida no sêmen de poucos pacientes em tratamento por HIV, evidenciada na literatura recente, foi o fundamento da recomendação,⁷⁴ embora esse aconselhamento não faça parte da rotina brasileira de uso da talidomida.

Citérios de elegibilidade e recrutamento

Foram recrutados homens com idade entre 18 e 65 anos; hanseníase grupo *borderline* (BB, BL) e forma lepromatosa (LL); lesões cutâneas características de ENH. O critério utilizado para alocar pacientes foi clínico confirmado por histopatologia. A classificação de gravidade foi objetiva, pela contagem de número de lesões cutâneas e avaliação do comprometimento sistêmico, classificado em: moderado (10 a 20 nódulos de ENH por segmento corporal) ou grave (mais de 20 nódulos de ENH por segmento corporal comprometido), conforme proposto por Penna e cols. em Guerra et al., 2002.¹⁷

Os critérios de exclusão foram: mulheres; manifestações cutâneas leves (menos de 10 nódulos de ENH por segmento corporal comprometido) tratáveis com aspirina ou drogas antiinflamatórias não esteroídeas (Aines); lesões graves que causam risco de vida; neurite requerendo corticosteróide; uso de talidomida nos últimos 30 dias ou intolerância prévia à talidomida; uso de clofazimina em dose superior a 50mg/dia no último mês; uso de corticosteróides nas duas últimas semanas; uso concomitante de medica-

FIGURA 1: Delineamento do ensaio clínico

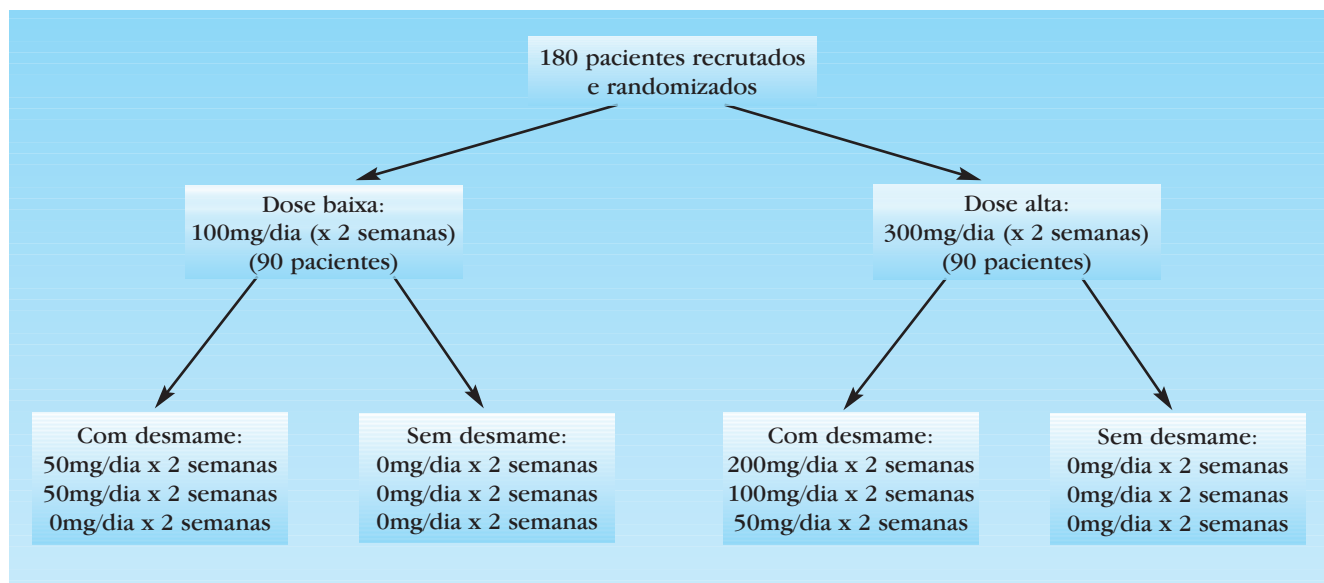


TABELA 1: Características dos pacientes com ENH triados na Fundação Alfredo da Matta, maio a outubro de 2002

Características	N = 143 (%)
Índice baciloscópio ao diagnóstico	
Mínimo - Máximo	1 - 6
Masculinos	119 (83,2)
Média de idade(dp) ^a	32,5 (13,8)
Residência	
Capital	117 (81,8)
Interior	25 (17,5)
Participação consentida	
Sim	132 (92,3)
Não	11 (7,7)
Número de retornos	
1	67 (46,8)
2	30 (21)
3 ou mais	13 (9,2)

ção potencializadora de sonolência; outras doenças associadas (HIV+). Adicionalmente, como o objetivo primário do estudo é avaliar a eficácia da dose de talidomida na fase aguda no ENH, estabeleceu-se um tempo mínimo de *wash out* para o corticosteróide, que poderia interferir na análise de eficácia da talidomida, configurando-se em co-intervenção. Para a clofazimina foi considerada aceitável a posologia padronizada do esquema padrão PQT.

A meta de recrutamento foi de 180 pacientes (90 em cada grupo) com os parâmetros de elegibilidade descritos acima, no período de um ano. Esse tamanho de amostra foi considerado suficiente para detectar uma diferença de 20% de cura entre o grupo tratado com 300mg de talidomida/dia (80%) e o grupo tratado com 100mg de talidomida/dia (60%) com poder estatístico de 80% e erro alfa de 0,05.

Os centros de recrutamento de pacientes selecionados foram Goiânia e Manaus, ambas de alta endemicidade de hanseníase. O primeiro local de recrutamento foi Goiânia, no Hospital de Doenças Tropicais e Centro de Referência em Diagnóstico e Terapêutica.

RESULTADOS

Entre junho e outubro de 2001, sete pacientes haviam preenchido os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo em Goiânia. Embora a previsão inicial de recrutamento fosse de pelo menos cinco pacientes/semana, em estudo de demanda baseado no número de registros de episódios de ENH em anos anteriores nessas unidades, a velocidade de inclusão dos pacientes foi muito inferior à esperada. Os maiores entraves no recrutamento foram o uso de cor-

ticosteróide, comcomitante à talidomida, em pacientes com ENH moderado e grave e tempo de *wash-out* de corticosteróide e talidomida exigidos pelo protocolo. Em recente série de casos de ENL registrou-se que a indicação de corticosteróide associado à talidomida foi frequente,⁹⁶ com escassez de dados sobre as rotinas terapêuticas no Brasil para comparação.

Levando-se em conta que o padrão de recrutamento no início de estudo tem sido considerado um importante indicativo/preditor do cumprimento da meta de inclusão de pacientes nos ensaios,⁹⁷ optou-se pela abertura do segundo centro de recrutamento na Fundação Alfredo da Matta (Fuam), em Manaus, já previsto no protocolo de pesquisa. Estabeleceu-se um formulário padronizado com o objetivo de caracterizar os pacientes com ENH atendidos. Essa avaliação possibilitou analisar, entre os pacientes triados ambulatorialmente, o potencial de elegíveis para recrutamento. Essa ficha padronizada foi preenchida com dados relativos aos critérios de inclusão, exclusão, local de residência. Foi realizado também exame clínico pelo investigador principal em colaboração com a equipe local, previamente treinada. Dados sobre data do início da PQT e número de episódios reacionais prévios de ENH foram coletados retrospectivamente, pela revisão das fichas clínicas dos pacientes pela mesma equipe.

Duzentos e cinquenta e três diagnósticos de ENH foram feitos no ambulatório de dermatologia da Fuam entre os meses de maio e outubro de 2002. Foram 253 episódios de ENH em 143 pacientes, indicando cerca de duas consultas por indivíduo. Os pacientes com ENH eram majoritariamente homens (83,2%) e adultos com média de idade de 32,5 anos (dp=13,8). Mais de 80% dos pacientes moravam na capital, e 77% tiveram consultas de retorno nesse período (Tabela 2). A tabela 2 apresenta as características clínicas dos pacientes com ENH atendidos no ambulatório. O diagnóstico de ENH foi detectado predominantemente durante o uso de PQT, em 21,4% dos casos após PQT e em 9,8% no momento do diagnóstico de hanseníase. Cerca de 98% dos pacientes apresentaram episódios recorrentes de ENH, e em apenas três pacientes o atendimento médico foi devido ao primeiro episódio reacional, evidenciando o aspecto recidivante desse evento. Aproximadamente 65% dos pacientes apresentavam ENH considerados moderados e graves. Cerca da metade daqueles com ENH tinha prescrições de talidomida e corticosteróides, indicando a alta frequência de associação medicamentosa, também, neste ambulatório. Talidomida como medicação isolada correspondia a 32,0% das prescrições, e uso de corticosteróides isolado, a apenas 7%. Em relação ao período de *wash-out* só 22,4% e 17,5% dos pacientes estavam sem medicação antiinflamatória, fosse corticosteróide ou talido-

TABELA 2: Características clínicas dos quadros de ENH triados na Fundação Alfredo da Matta, maio a outubro de 2002

Características	N = 143 (%)
ENH	
Primeiro episódio	3 (2,1)
Episódio recorrente	140 (97,9)
Gravidade do ENH	
Leve	45 (31,5)
Moderada	48 (33,6)
Grave	43 (30,1)
Diagnóstico do ENH	
Diagnóstico de MH	14 (9,8)
Durante PQT	98 (68,5)
Pós PQT	26 (21,4)
Uso de medicação	
Talidomida e corticosteróide	73 (51)
Talidomida	47 (32,9)
Corticosteróide	10 (7)
Sem medicação	6 (4,2)
Indicação do uso do corticosteróide	
Neurite	69 (48,2)
Eritema polimorfo	5 (3,5)
Vasculite	4 (2,8)
Reação tipo 1	3 (2,1)
ENH ulcerado	1 (0,7)
Orquite	1 (0,7)
Tempo sem medicação	
Corticosteróide > 30 dias	32 (22,4)
Talidomida > 30 dias	25 (17,5)

mida nos últimos 30 dias.

A figura 2 apresenta o fluxograma de triagem de pacientes de ENH no ambulatório da Fuam entre maio e outubro de 2002. Os critérios estabelecidos no protocolo de gravidade de ENH, sexo masculino e faixa etária de 18 a 65 anos, foram considerados de possível preenchimento. Morar na capital e consentir em participar do estudo, condições essenciais para inclusão de pacientes no ensaio clínico, também foram avaliadas como adequadas para o recrutamento de pacientes. No entanto, os dados de triagem clínica e caracterização de pacientes de ENH dos centros de recrutamento evidenciaram que quadros moderados e graves de ENH estão freqüentemente associados à neurite e a eventos clínicos que demandam a introdução terapêutica com corticosteróides, tornando essa co-intervenção mandatória. Entre os critérios de exclusão de pacientes especificados no protocolo que inviabilizam o recrutamento, podem ser citados a neurite e eventos associados ao ENH moderado e grave, que requerem o uso de corticosteróide, bem como o tempo de *wash-out* de drogas antiinflamatórias.

DISCUSSÃO

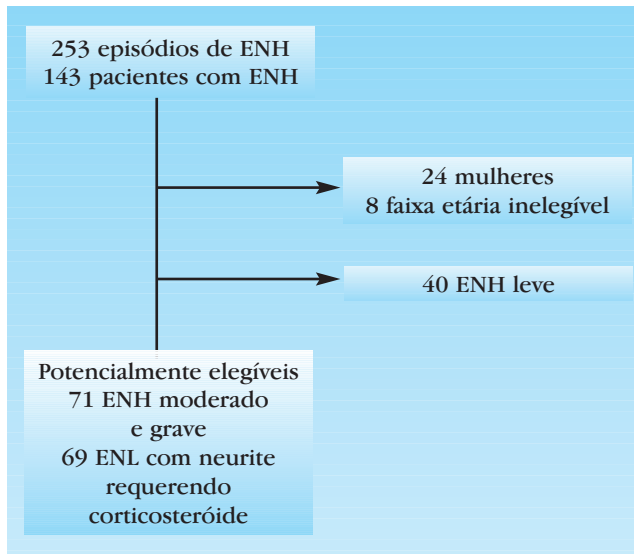
O principal objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de duas diferentes doses de talidomida sem a co-intervenção de corticosteróides. A maioria dos pacientes com ENH recrutados apresentou sinais/sintomas de neurite periférica, confirmada por especialistas, e foi submetida à corticoterapia sistêmica. De acordo com as normas brasileiras, todo paciente com neuropatia periférica deve, obrigatoriamente, ser submetido à corticoterapia sistêmica, em adição à talidomida.⁴ Por esse motivo, o critério de elegibilidade não pôde ser observado, mesmo em dois centros de recrutamento localizados em duas áreas altamente endêmicas de hanseníase, sendo freqüentes pacientes com episódios de ENH na demanda ambulatorial dessas unidades. Embora a talidomida seja recomendada como primeira opção para o tratamento de ENH e esteja disponível nas unidades de saúde do Brasil, seu uso associado com corticoterapia é praticamente universal nesses centros de recrutamento.

Os pacientes recrutados para este estudo apresentaram características demográficas semelhantes aos pacientes ambulatoriais de outros serviços de saúde brasileiros.¹⁶ Houve predominância de homens, adultos, e episódios de ENH recorrentes.^{6,9,15} Adicionalmente, pacientes multibacilares têm alto risco de desenvolver neurites com potencial para incapacidades, como tem sido demonstrado em grandes estudos de coorte.¹⁴

O tratamento rotineiro com talidomida no manejo de ENH é bem conhecido pelos médicos do Programa de Controle brasileiro. Entretanto, as neurites concorrentes em pacientes com ENH não são freqüentemente descritas, registradas ou reportadas por clínicos brasileiros. Os achados dos autores de alta freqüência de neurites entre pacientes com ENH moderado e grave e o período de *wash out* necessário foram considerados as principais limitações no recrutamento de pacientes.

Classicamente, neurites com ou sem outros sinais de reação devem ser tratadas com corticosteróides. Essa é, também, a recomendação oficial da OMS e do Ministério da Saúde. Esses resultados trazem importantes reflexões para a prática clínica e para o Programa de Controle: (a) a urgente necessidade de avaliar a freqüência e a gravidade de neurites entre aqueles pacientes com ENH, usando critérios padronizados e objetivos; (b) a pertinência do uso isolado de talidomida em ENH; e (c) a avaliação de neurite periférica como efeito colateral da talidomida entre pacientes com ENH. Nesse sentido, os dados obtidos permitem formular a pergunta: poderiam os corticosteróides prevenir a neuropatia pela talidomida? A medida de sinais eletrofisiológicos da neuropatia é a mais confiável medida de incidência desse efeito colateral sobre a talidomidaterapia.⁹¹ A despeito disso, neuropatia pela talidomida em pacientes com hanseníase não tem sido descrita, porque as medidas clí-

FIGURA 2: Fluxograma da triagem de pacientes com eritema nodoso hansênico (ENH), maio a outubro de 2002



nicas usuais no acompanhamento de pacientes com ENH no campo não são capazes de mostrar diferenças entre neuropatia provocada por talidomida e a provocada por ENH. Relatos de casos isolados têm descrito a perda sensorial devido à talidomida (comunicação pessoal), porém persiste uma lacuna para distinguir entre neuropatia do ENH e aquela considerada efeito adverso da talidomida.

Outra importante consideração é o fato de o critério de elegibilidade adotado neste protocolo ter sido cientificamente rigoroso no recrutamento de pacientes mesmo em regiões altamente endêmicas. Adicionalmente, se pacientes pudessem ser recrutados, eles não seriam representativos da maioria dos quadros de ENH moderado e grave. Estes dados sugerem que na prática clínica poucos pacientes com ENH são elegíveis para receber tratamento anti-reacional com talidomida, como medicação única, não associada a corticosteróide.

Os seis ensaios clínicos com talidomida publicados nas décadas de 1960 e 1970, sugeriram algum resultado benéfico da droga em tratamento de ENH moderado e grave.^{35,41-45} Entretanto, esses estudos são de difícil interpretação, levando em consideração as regras atuais para ensaios clínicos.⁵⁶ As principais limitações são a grande variedade de manifestações da doença dos pacientes envolvidos e a ausência de critérios padronizados para definir gravidade e a resposta clínica à droga, além de diferentes doses de medicamentos e tomada não supervisionada. Na maioria desses estudos, houve uso concomitante de corticosteróides e outras drogas anti-inflamatórias que podem interferir na res-

posta clínica, alterando potencialmente as taxas de cura, além do pequeno tamanho das amostras, comuns nesses ensaios controlados publicados. A exceção é um ensaio clínico duplo-cego controlado (N=92), patrocinado pela OMS, comparando talidomida (300mg) versus ácido acetilsalicílico (AAS) que foi usado em substituição ao placebo com efeitos antipiréticos analgésicos.⁴⁵ Atualmente, o AAS só é recomendado para pacientes com ENH leve. A heterogeneidade de pacientes recrutados, a ausência de critérios padronizados para cura e o pequeno tamanho das amostras tornam difícil a comparação de eficácia e efeitos colaterais nesses prévios estudos que, é necessário mencionar, foram conduzidos antes da implementação da multidrogaterapia. Adicionalmente, a natureza recorrente dos episódios de ENH constitui-se em outro entrave quando se avaliam os desfechos nos ensaios clínicos.

No Brasil, o desmame tem sido uma prática clínica, e seu uso racional tem sido justificado por recentes achados laboratoriais.^{28,31,63}

Permanece o desafio de acumular evidências científicas suficientes em relação à eficácia da talidomida em dose ótima, à necessidade de desmame e à frequência da neuropatia como efeito colateral entre pacientes com ENH.

Nota: Em 2005, após o aceite do presente artigo, foi publicado um ensaio randomizado duplo-cego, para comparação de duas doses fixas de talidomida seguida de desmame no tratamento do ENL moderado, conduzido em Cebu-Filipinas (1996-1998). O protocolo, um requisito do FDA para aplicação da talidomida nos Estados Unidos, foi financiado pela Celgene e similar ao estudo brasileiro. Incluiu 22 pacientes, não sendo possível avaliar a eficácia devido ao pequeno tamanho da amostra e à falta de poder estatístico do estudo, conforme explicitado pelos autores.⁹⁸

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esses resultados, da triagem clínica, apresentados mostram que os ENH moderado e grave cursam, em geral, em associação com neurites e outros eventos que exigem o uso de corticosteróide. Isso explica a impossibilidade de cumprir as metas de recrutamento, estabelecidas no protocolo de pesquisa. Diante dessas evidências, algumas questões científicas e éticas merecem discussão. Seriam os pacientes selecionados a partir dos critérios de elegibilidade adotados pelo presente protocolo, representativos da demanda de ENH moderado a grave dos serviços de saúde brasileiros e até de outros países? Estes resultados apontam que é extremamente reduzido o número de pacientes de ENH moderado e grave para o qual o uso exclusivo da talidomida pode ser recomendado. Portanto, o critério de elegibilidade adotado com-

preende um subgrupo restrito de pacientes. Mesmo que o período de recrutamento para incluir o número necessário de casos elegíveis fosse prorrogado por anos, as evidências obtidas não poderiam ser generalizadas para a maioria dos pacientes acometidos por ENH moderado e grave. A presença de neurite em quadro inflamatório exacerbado, como os descritos para a maioria dos ENH, é compatível com a imunopatogênese da doença, uma vez que o dano neural parece ser um evento precoce em hanseníase.¹¹

Nesse contexto, uma pergunta diferente deve ser formulada. Quais as possíveis combinações terapêuticas entre talidomida e os corticosteróides e outros antiinflamatórios disponíveis para o tratamento do ENH seriam mais eficazes, no menor tempo possível e com um mínimo de efeitos colaterais? Assim sendo, uma alteração dos critérios de elegibilidade dos pacientes a serem incluídos neste ensaio clínico poderia atender à representatividade dos pacientes, acumulando evidências sobre dose-resposta e co-intervenções. □

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Steve Thomas, da empresa Celgene Corporation, financiadora do Ensaio Clínico brasileiro; à Dra. Karin Kook; às dermatologistas Dra. Jackeline Guerra e Dra. Marilene Silvestre, do Hospital de Doenças

Tropicais em Goiânia; à pós-graduanda Gisner Pereira, do Instituto de Patologia Tropical de Saúde Pública; à Dra. Ilma Mondnez, do CRDT-SES-GO; a Emília Pereira e Valderiza Pedroza, da Fundação Alfredo da Mata - AM, pelo apoio técnico e operacional.

REFERÊNCIAS

- Noordeen SK. Elimination of leprosy as a public health problem: progress and prospects. *Bull World Health Organ.* 1995;73:1-6.
- Jacobson RR, Krahenbuhl JL. Leprosy. *Lancet.* 1999;353:655-60.
- Martelli CMT, Stefani MMA, Penna GO, Andrade ALSS. Endemias e Epidemias Brasileiras, Desafios e Perspectivas de Investigação Científica: Hanseníase. *Rev Bras Epidemiol.* 2002;5:273-85.
- Penna GO, Pereira G, Moreira M. A guide to leprosy control. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2002.
- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2002. vol. 1 e 2.
- Brasil. Ministério da Saúde. Guia para o controle da hanseníase. Brasília (DF), 2002 (Cadernos da Atenção Básica, 10).
- Report of the International Leprosy Association Technical Forum. Paris, France, 22-28 February 2002. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2002;70:S1-62.
- Modlin RL, Mehra V, Jordan R, Bloom BR, Rea TH. In situ and in vitro characterization of the cellular immune response in erythema nodosum leprosum. *J Immunol.* 1986;136:883-6.
- Croft RP, Richardus JH, Nicholls PG, Smith WC. Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Lepr Rev.* 1999;70:140-59.
- Ottenhoff TH. Immunology of leprosy. New developments. *Trop Geogr Med.* 1994;46:72-80.
- Sarno EN, Pessolani MC. Leprosy. Oldest and most feared disease. *Lancet.* 2001;358:S39.
- Goulart IM, Penna GO, Cunha G. Immunopathology of leprosy: the complexity of the mechanisms of host immune response to *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35:365-75.
- Talhari S, Neves RG. Hanseníase. 3. Manaus: Instituto Superior de Estudos da Amazônia; 1997.
- Croft RP, Nicholls PG, Steyerberg EW, Richardus JH, Cairns W, Smith S. A clinical prediction rule for nerve-function impairment in leprosy patients. *Lancet.* 2000;355:1603-6.
- Lockwood D. Leprosy. *Clin Evid.* 2002;709-20.
- Penna GO, Pinheiro AMC, Hajjar AL. Talidomida: mecanismo de ação, efeitos colaterais e uso terapêutico. *An Bras Dermatol.* 1998;73:501-17.
- Guerra JG, Penna GO, Castro LCM, Martelli CMT, Stefani MMA. Eritema nodoso hansênico: atualização clínica e terapêutica. *An Bras Dermatol.* 2002;77:389-407.
- Mellin GW, Katzenstein M. The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. *N Engl J Med.* 1962;267:1184-92.
- Lary JM, Daniel KL, Erickson JD, Roberts HE, Moore CA. The return of thalidomide: can birth defects be prevented? *Drug Saf.* 1999;21:161-9.
- Marriott JB, Muller G, Dalgleish AG. Thalidomide as an emerging immunotherapeutic agent. *Immunol Today.* 1999;20:538-40.
- Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:969-79.
- Penna GO, Ramos AMC, Proença N. Contribuição da SBD a revisão da Portaria 354 - Agosto 1997. *An Bras Dermatol.* 2001;76:632-33.
- Parman T, Wiley MJ, Wells PG. Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity. *Nat Med.* 1999;5:582-5.
- Sampaio EP, Hernandez MO, Carvalho DS, Sarno EN. Management of erythema nodosum leprosum by thalidomide: thalidomide analogues inhibit M. leprae-induced TNF α production in vitro. *Biomed Pharmacother.* 2002;56:13-9.
- Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J*

- Exp Med. 1991;173:699-703.
26. Neubert R, Nogueira AC, Neubert D. Thalidomide and the immune system. 2. Changes in receptors on blood cells of a healthy volunteer. *Life Sci.* 1992;51:2107-16.
 27. Neubert R, Nogueira AC, Neubert D. Thalidomide derivatives and the immune system. I. Changes in the pattern of integrin receptors and other surface markers on T lymphocyte subpopulations of marmoset blood. *Arch Toxicol.* 1993;67:1-17.
 28. Sarno EN, Santos AR, Jardim MR, Suffys PN, Almeida AS, Nery JA, Vieira LM, Sampaio EP. Pathogenesis of nerve damage in leprosy: genetic polymorphism regulates the production of TNF alpha. *Lepr Rev.* 2000;71:S154-S58.
 29. 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.
 30. Moraes MO, Sarno EN, Almeida AS, Saraiva BC, Nery JA, Martins RC, Sampaio EP. Cytokine mRNA expression in leprosy: a possible role for interferon-gamma and interleukin-12 in reactions (RR and ENL). *Scand J Immunol.* 1999;50:541-9.
 31. Moraes MO, Duppre NC, Suffys PN, Santos AR, Almeida AS, Nery JA, Sampaio EP, Sarno EN. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism TNF2 is associated with a stronger delayed-type hypersensitivity reaction in the skin of borderline tuberculoid leprosy patients. *Immunogenetics.* 2001;53:45-7.
 32. Mattos O. Prurigo Nodular de Hyde tratado com Talidomida. *Bol Div Nac Lepra.* 1973;32:71-75.
 33. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reaction. *Clin Pharmacol Ther.* 1965;6:303-06.
 34. Sampaio SAP, Proença NG. Tratamento da reação leprótica pela talidomida. *Revista Paulista de Medicina.* 1966;68:301.
 35. Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, De las Aguas JT, Bechelli LM, Uemura K, Martinez Dominguez V, Sundaresan T. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ.* 1971;45:719-32.
 36. Oliveira MA, Bermudez JA, Souza AC. Thalidomide in Brazil: monitoring with shared responsibility? *Cad Saude Publica.* 1999;15:99-112.
 37. Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed ME. S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther.* 1999;21:319-30.
 38. Kook K, Villaerrosa L, Downs M, Fajardo Jr. T, Walsh GST. A double blind, controlled, dose comparison study of thalidomide in the acute treatment of erythema nodosum leprosum ENL. 15th International Leprosy Congress. Abstracts of Congress Papers, Beijing; 1998.
 39. Powell RJ, Gardner-Medwin JM. Guideline for the clinical use and dispensing of thalidomide. *Postgrad Med J.* 1994;70:901-4.
 40. Saenz A, Ausejo M, Shea B, Wells G, Welch V, Tugwell P. Pharmacotherapy for Behcet's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD001084.
 41. Majumdar S, Mockenhaupt M, Roujeau J, Townshend A. Interventions for toxic epidermal necrolysis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD001435.
 42. Pearson JM, Vedagiri M. Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with thalidomide--a double-blind controlled trial. *Lepr Rev.* 1969;40:111-6.
 43. Sheskin J, Convit J. Results of a double blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1969;37:135-46.
 44. Waters MF. An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev.* 1971;42:26-42.
 45. Iyer CG, Ramu G. An open trial with clofazimine in the management of recurrent lepra reaction using thalidomide as a control drug. *Lepr India.* 1976;48:690-4.
 46. Cazort RJ, Ye Kun S. A trial of thalidomide in progressive lepra reactions. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1966;8:299-311.
 47. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J.* 1996;312:71-2.
 48. Knatterud GL, Rockhold FW, George SL, Barton FB, Davis CE, Fairweather WR, Honohan T, Mowery R, O'Neill R. Guidelines for quality assurance in multicenter trials: a position paper. *Control Clin Trials.* 1998;19:477-93.
 49. Palmer CR, Rosenberger WF. Ethics and practice: alternative designs for phase III randomized clinical trials. *Control Clin Trials* 1999;20:172-86.
 50. MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet.* 2001;357:455-62.
 51. Gibson JR, van Schie PM. Clinical Trial Measuring Systems in Dermatology. In: Bashir MC, Kibbon BC. Evidence Based Dermatology. Maibach: London; 2002.
 52. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet.* 2002;359:341-5.
 53. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução do Conselho Nacional de Saúde Nº 196. 1996
 54. Judge MR, Kobza-Black A, Hawk JL. Guidelines for the clinical use and dispensing of thalidomide. *Postgrad Med J.* 1995;71:123.
 55. Vieira CL. Brazil. Tough placebo rules leave scientists out in the cold. *Science.* 2002;295:264.
 56. Meinert CL. Clinical trials and treatment effects monitoring. *Control Clin Trials.* 1998;19:515-22; discussion 23-43.
 57. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet.* 2001;357:1191-4.
 58. Sampaio EP, Moreira AL, Sarno EN, Malta AM, Kaplan G. Prolonged treatment with recombinant interferon gamma induces erythema nodosum leprosum in lepromatous leprosy patients. *J Exp Med.* 1992;175:1729-37.
 59. Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, Nery JA, Miguel CP, Viana SM, Sarno EN. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis.* 1993;168:408-14.
 60. Gardner-Medwin JM, Powell RJ. Thalidomide - the way forward. *Postgrad Med J.* 1994;70:860-2.
 61. Zwingenberger K, Wnendt S. Immunomodulation by thalidomide: systematic review of the literature and of unpublished observations. *J Inflamm.* 1996;46:177-211.
 62. Sampaio EP, Sarno EN. Expression and cytokine secretion in the states of immune reactivation in leprosy. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31:69-76.
 63. Argiles JM, Carbo N, Lopez-Soriano FJ. Was tumour necrosis factor-alpha responsible for the fetal malformations associated with thalidomide in the early 1960s? *Med Hypotheses.* 1998;50:313-8.

64. Santos AR, Almeida AS, Suffys PN, Moraes MO, Mattos HJ, Nery JAC, et al. Tumor Necrosis Factor Promoter Polymorphism (TNF2) Seems to protect Against Development of Severe Forms of Leprosy in a Pilot Study in Brazilian Patients. *Int J Lepr.* 2000;68:325-27.
65. Shaw MA, Donaldson IJ, Collins A, Peacock CS, Lins-Lainson Z, Shaw JJ, et al. Association and linkage of leprosy phenotypes with HLA class II and tumour necrosis factor genes. *Genes Immun.* 2001;2:196-204.
66. Shannon EJ, Sandoval FG. Thalidomide can costimulate or suppress CD4+ cells' ability to incorporate [H3]-thymidine-dependence on the primary stimulant. *Int Immunopharmacol.* 2002;2:1143-53.
67. Hastings RC, Trautman JR, Enna CD, Jacobson RR. Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum. With a note on selected laboratory abnormalities in erythema nodosum leprosum. *Clin Pharmacol Ther.* 1970;11:481-7.
68. Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, Brundrett RB, Noe DA, Santos GW, et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos.* 1989;17:402-5.
69. Teo SK, Colburn WA, Thomas SD. Single-dose oral pharmacokinetics of three formulations of thalidomide in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:1162-8.
70. Levy L, Fasal P, Levan NE, Freedman RI. Treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide. *Lancet.* 1973;2:324-5.
71. Ochonisky S, Verroust J, Bastuji-Garin S, Gherardi R, Revuz J. Thalidomide neuropathy incidence and clinico-electrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol.* 1994;130:66-9.
72. Jacobson JM, Spritzler J, Fox L, Fahey JL, Jackson JB, Chernoff M, et al. Thalidomide for the treatment of esophageal aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Disease AIDS Clinical Trials Group. *J Infect Dis.* 1999;180:61-7.
73. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med.* 2000;108:487-95.
74. Neiger BL. The re-emergence of thalidomide: results of a scientific conference. *Teratology.* 2000;62:432-5.
75. Barnhill RL, McDougall AC. Thalidomide: use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7:317-23.
76. Naafs B, Faber WR. Thalidomide therapy. An open trial. *Int J Dermatol.* 1985;24:131-4.
77. Proença NG. Talidomida. Uma medicação eclética em dermatologia. *An Bras Dermatol.* 1990;65:11-14.
78. Williams I, Weller IV, Malni A, Anderson J, Waters MF. Thalidomide hypersensitivity in AIDS. *Lancet.* 1991;337:436-7.
79. Calderon P, Anzilotti M, Phelps R. Thalidomide in dermatology. New indications for an old drug. *Int J Dermatol.* 1997;36:881-7.
80. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;352:1586-9.
81. Stirling DI. Thalidomide and its impact in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17:231-42.
82. Quilitz R. Thalidomide in oncology: The Peril and the Promise. *Cancer Control.* 1999;6:483-95.
83. Kaplan G, Thomas S, Fierer DS, Mulligan K, Haslett PA, Fessel WJ, et al. Thalidomide for the treatment of AIDS-associated wasting. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2000;16:1345-55.
84. Molloy FM, Floeter MK, Syed NA, Sandbrink F, Culcea E, Steinberg SM, et al. Thalidomide neuropathy in patients treated for metastatic prostate cancer. *Muscle Nerve.* 2001;24:1050-7.
85. Rajkumar SV. Current status of thalidomide in the treatment of cancer. *Oncology (Huntingt).* 2001;15:867-74; discussion 77-9.
86. Yong-Gee SA, Muir JB. Long-term thalidomide for actinic prurigo. *Australas J Dermatol.* 2001;42:281-3.
87. Steins MB, Padro T, Bieker R, Ruiz S, Kropff M, Kienast J, et al. Efficacy and safety of thalidomide in patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2002;99:834-9.
88. Hwu WJ, Krown SE, Panageas KS, Menell JH, Chapman PB, Livingston PO, et al. Temozolomide plus thalidomide in patients with advanced melanoma: results of a dose-finding trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:2610-5.
89. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer: potential uses and limitations. *BioDrugs.* 2001;15:163-72.
90. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother.* 2002;56:4-12.
91. Proença NG. Emprego de talidomida em dermatologia. *An Bras Dermatol.* 1995;70:61-67.
92. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron.* 1994;67:270-3.
93. Crawford CL. Use of thalidomide in leprosy. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1994;13:177-92.
94. D'Arcy PF, Griffin JP. Thalidomide revisited. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1994;13:65-76.
95. Clark OA, Castro AA. Searching the Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saude (LILACS) database improves systematic reviews. *Int J Epidemiol.* 2002;31:112-4.
96. Guerra JG, Penna GO, Castro LCM, Martelli CMT, Stefani MMA, Costa MB. Avaliação da série de casos de eritema nodoso hansênico: perfil clínico, base imunológica e tratamento instituído nos serviços de saúde. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37:384-90.
97. Haidich AB, Ioannidis JP. Patterns of patient enrollment in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:877-83.
98. Villahermosa LG, Fajardo Jr. TT, Abalos RM, Balagon MV, Tan EV, Cellona RV, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 72: 518 -26.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Gerson Oliveira Penna
 SQN 112 Bloco J aptº 307
 70762-100 - Brasília - DF
 Tel: (61) 274-4941
 Fax: (61) 340-1670
 E-mails: gpenna@unb.br e gpenna@terra.com.br