

LEVAMISOL NÃO PREVINE LESÕES DE ESTOMATITE AFTOSA RECORRENTE: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO

LUC LOUIS MAURICE WECKX*¹, CLEONICE HITOMI WATASHI HIRATA², MARILDA APARECIDA MILANEZ MORGADO DE ABREU*³, VILMA CIORLA FILLIZOLLA⁴, OLGA MARIA PANHOCA DA SILVA⁵

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, S. Paulo, SP

RESUMO

OBJETIVO. Avaliar a eficácia e a segurança do levamisol no tratamento profilático da afta recorrente, utilizando um protocolo de estudo duplo-cego.

MÉTODOS. Quatorze pacientes receberam doses decrescentes de levamisol por via oral por seis meses (dose inicial de 150mg três vezes por semana). Dez pacientes receberam placebo. As avaliações foram mensais.

RESULTADOS. Houve tendência à diminuição do número de crises nos dois grupos, mas sem diferenças entre ambos. O número de lesões diminuiu significativamente nos grupos levamisol e placebo, mas na comparação entre eles a diferença não foi significativa. A duração das lesões diminuiu significativamente no grupo placebo, porém ao compará-lo com o grupo levamisol a diferença não foi significativa durante todo o tratamento. A intensidade da dor foi significativamente menor nos dois grupos, mas ao compará-los a dor foi significativamente menor no grupo placebo. A avaliação global final mostrou melhora em 50% dos pacientes do grupo levamisol e em 70% do Placebo, sem diferença significativa entre os dois tratamentos. Não foi observada diferença na frequência de efeitos colaterais entre os grupos.

CONCLUSÃO. Levamisol, como usado nesse protocolo, é uma droga segura. Comparado ao placebo, levamisol não é efetivo no tratamento profilático da afta recorrente. O efeito placebo é importante em distúrbios nas quais fatores emocionais afetam a recorrência ou a expressão de sintomas.

UNITERMOS: Efeito placebo. Ensaio clínico controlado aleatório. Estomatite aftosa. Levamisol. Terapia.

*Correspondência:

Disciplina de
Otorrinolaringologia
Rua dos Otonis, 684
V. Clementino
CEP04025-001
(11) 5539-7723
lucweckx@uol.com.br

INTRODUÇÃO

Afta recorrente é uma doença comum que se caracteriza por episódios recorrentes de lesões ulcerativas na mucosa da cavidade oral. Embora seu curso clínico seja benigno, causa dor e desconforto, com comprometimento da qualidade de vida. Acomete homens e mulheres de todas as idades, raças e regiões geográficas, com uma prevalência estimada em até 25% da população. Embora se desconheça a causa exata da afta recorrente, é sugerido que muitos fatores locais e sistêmicos, tais como trauma local, estresse, ingestão de certos alimentos, drogas, alterações hormonais, deficiência de vitaminas e agentes infecciosos estejam associados à doença. Há suspeitas do envolvimento de fatores genéticos e imunológicos. Não há tratamento curativo preconizado; os corticosteróides levam à regressão da crise, mas todas as modalidades terapêuticas

disponíveis para a prevenção apenas reduzem a frequência ou a gravidade das lesões. Para isso, várias drogas (Colchicina, talidomida, pentoxifilina, dapsona, levamisol e outras) têm sido utilizadas, porém a maioria não demonstrou eficácia comprovada ou não foi avaliada por estudos clínicos controlados. O emprego da maioria dessas drogas é baseado nas suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, visto que a afta recorrente é uma doença inflamatória aparentemente relacionada a anormalidades do sistema imune¹⁻³.

O levamisol é um anti-helmíntico que possui propriedades imunomoduladoras, o que poderia justificar sua efetividade no tratamento da afta recorrente^{4,5-8}. Quando empregado intermitentemente, por dois a três dias, ou em concentrações baixas, estimula ou restaura a imunidade celular⁹⁻¹¹. Em concentrações altas, ou quando administrado por período prolongado, parece agir como imunossupressor^{12,13}. Normaliza a razão CD4/CD8, que se encontra

1. Professor titular do departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP
2. Professora assistente, chefe do setor de Estomatologia, departamentos de Dermatologia e Otorrinolaringologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP
3. Pós-graduanda, setor de Estomatologia, departamentos de Dermatologia e Otorrinolaringologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP; Chefe do Serviço de Dermatologia da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente, SP
4. Professora assistente, setor de Estomatologia, departamentos de Dermatologia e Otorrinolaringologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP
5. Professora de Epidemiologia, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Chapecó, SC

tra diminuída em pacientes com afta recorrente, e diminuí os níveis séricos de IgA, IgM, interleucina-6 e interleucina-8 que podem estar aumentados nesses pacientes¹⁴⁻¹⁶.

O levamisol, para prevenção da afta recorrente, é usualmente prescrito por um período de 2 a 12 meses, na dose de 150 mg por dia por um, dois ou três dias consecutivos, a cada uma ou duas semanas, ou no início de um novo episódio de aftas^{5,8,17-29}. Em vários estudos, alguns destes utilizando ensaios com controle de placebo e/ou análise estatística, levamisol mostrou resultados favoráveis com respeito à prevenção de novos episódios^{21,24,25,28,29}, diminuição do número das lesões^{17,21,24}, duração das crises^{17,21,24-26,28}, tamanho das lesões^{21,22,24,25}, intensidade da dor^{21,22,24,29}, ou resultando numa autoavaliação favorável do paciente²³. Numa revisão da literatura em 1980, Miller³⁰ relatou resultados favoráveis (62% a 100%) com levamisol nos estudos abertos ou em estudos sem placebo; mas nos estudos duplos-cegos com placebo, apenas 50% dos pacientes apresentaram melhora clínica contra os outros 50% que não relataram melhora.

O levamisol é uma droga segura. Seus efeitos colaterais são leves e ocorrem em cerca de 10% dos casos³⁰. Os mais frequentes são disgeusia, hiperosmia e náuseas; menos frequentemente os pacientes apresentam vômitos, diarreia, sonolência, *rash* cutâneo, cefaléia, insônia e excitação^{5,8,18,20,22,26-28}. Entretanto, o uso do levamisol se tornou restrito devido à possibilidade de causar neutropenia ou agranulocitose^{11,31}. Esse risco é muito baixo, mas aumenta em pacientes que recebem cursos prolongados de terapia diária e em pacientes com doença debilitante ou em uso concomitante de outras drogas tal como corticosteroides³²⁻³⁴. O objetivo deste estudo foi utilizar um protocolo duplo-cego para avaliar a segurança e a efetividade do levamisol no tratamento profilático da afta recorrente.

MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com uma amostra de 28 pacientes portadores de afta recorrente, atendidos consecutivamente no ambulatório do setor de Estomatologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina. Pacientes portadores de afta menor, de etiologia desconhecida, e com pelo menos um episódio mensal de afta durante os últimos 12 meses foram incluídos. Para tanto, foram formados dois grupos: o grupo A recebeu levamisol e o grupo B recebeu placebo. Cada grupo contou inicialmente com 14 pacientes alocados aleatoriamente por sorteio.

Os critérios de inclusão foram ser portador de afta recorrente da forma menor, de etiologia desconhecida, com pelo menos um episódio mensal de afta durante os últimos 12 meses e os de exclusão foram pacientes com contraindicações para o uso do levamisol³²⁻³⁴ e gestantes.

Durante os seis meses do período do estudo, os pacientes do grupo A receberam 150mg de levamisol por via oral às segundas, quartas e sextas-feiras nas primeiras quatro semanas; em semanas alternadas da 5ª à 12ª semana; e a cada três semanas da 13ª à 24ª semana. Os pacientes do grupo B receberam uma medicação placebo no mesmo esquema posológico do grupo A. Todos os pacientes eram cegos à droga utilizada e não apresentavam aftas no início do tratamento, assim como o médico

também não sabia para quais pacientes havia a prescrição de placebo. Um único médico, cego à composição dos grupos, avaliou os pacientes no início da 5ª, 9ª, 13ª, 17ª, 21ª e 25ª semana do tratamento.

Foram investigadas as seguintes variáveis: frequência dos episódios de aftas por mês; número de lesões por crise; duração em dias de cada episódio; dor; efeitos colaterais; e avaliação médica. Em cada avaliação os pacientes traziam anotações em um diário sobre a evolução de cada uma das variáveis estudadas. Para o critério da dor foi usado uma escala visual proposta por Souza e Silva em 2005³⁵. O médico investigador registrava os efeitos colaterais relatados pelos pacientes e a contagem de células sanguíneas foi realizada a cada oito semanas. Após a avaliação final, o médico investigador classificou a condição clínica de cada paciente como melhorada ou inalterada.

Os participantes deste estudo estavam cientes dos métodos, da sua liberdade de escolha e concordaram em participar.

Para a análise estatística dos resultados foram usados testes não-paramétricos, levando-se em consideração a natureza das distribuições dos valores das variáveis com as seguintes escolhas:

- Análise de variância por postos de Friedman³⁶, para comparar, separadamente, para o grupo A e para o grupo B, os valores do número dos episódios mensais de aftas, o número de lesões por crise, a duração das lesões e a contagem de células sanguíneas nos diferentes períodos de tempo. Quando houve diferença estatisticamente significativa, a análise foi complementada pelo teste de comparações múltiplas³⁷.
- Teste de Mann-Whitney para duas amostras independentes³⁶, para comparar o grupo A com o grupo B, durante cada período do estudo, examinando os mesmos parâmetros citados no parágrafo anterior.
- Teste Exato de Fisher para 2 x 2³⁶, para comparar os efeitos colaterais dos dois grupos. Essa comparação foi feita em separado para a 5ª e 9ª semana do estudo. Foi usado o mesmo teste para comparar a intensidade da dor, nos grupos levamisol e placebo em cada período, e a avaliação final do médico investigador (percentagem de pacientes com melhora clínica).
- Teste G de Cochran³⁶, para estudar as discordâncias da intensidade da dor, em cada período do estudo. Esse teste foi aplicado separadamente para cada um dos dois grupos. Quando houve discordância significativa, complementamos com o teste de McNemar³⁸, para comparar a presença da dor em cada período em relação ao período inicial. A hipótese de nulidade em todos os testes teve como rejeição 0,05 (alfa < 0,05).

A preocupação inicial deste estudo foi demonstrar a hipótese da adequação da medicação à afta recorrente e, portanto, preocupamo-nos mais com a possibilidade do erro alpha.

RESULTADOS

Dos 28 participantes iniciais, o grupo A concluiu o estudo com 14 indivíduos e o grupo B com 10. O grupo A constituiu-se de nove homens e de cinco mulheres, com idade entre 17 e 83 anos (média de 39 anos). O grupo B constituiu-se de oito homens e de duas mulheres, entre as idades de 12 e 46 anos (média de 26 anos). Os dois grupos de pacientes tinham

padrão homogêneo das aftas antes de iniciar o tratamento, com diferença estatística apenas na duração das lesões, maior no grupo B (Tabelas 1 e 2; Quadro 1).

O número de episódios de aftas detectado nas avaliações mensais pós-tratamento dos grupos A e B são mostrados no Gráfico 1. Embora as médias sugiram tendência à diminuição do número de episódios mensais em ambos os grupos, a análise estatística não mostrou diferenças significantes ($p > 0,05$, Friedman), assim como não houve diferenças entre os grupos em cada período do tratamento.

O número de lesões em cada episódio de afta, durante os períodos de avaliação, para os grupos A e B, são mostrados no Gráfico 2. A análise estatística mostrou diminuição significativa no número de lesões em ambos os grupos ($p < 0,05$, Friedman). No grupo A isso foi evidente na 5ª, 9ª, 13ª e 17ª semana do tratamento, enquanto no grupo B ocorreu na 17ª, 21ª e 25ª semana. A análise estatística não revelou diferenças significantes na comparação entre os grupos, durante o mesmo período de tratamento ($p > 0,05$, Mann-Whitney).

A duração das lesões, durante os episódios de afta para os grupos A e B, nos vários períodos do estudo, são mostradas no Gráfico 3. Houve diminuição na duração das lesões em sete dos pacientes do grupo A (50%) e em oito dos pacientes do grupo B (80%). A análise estatística mostrou diferença significativa apenas no grupo B, no qual a duração das lesões foi significativamente menor na 17ª, 21ª e 25ª semana do tratamento ($p < 0,05$, Friedman). Na comparação dos dois grupos, durante o mesmo período de tempo, a diferença foi significativa apenas antes de iniciar o tratamento quando o grupo B mostrou maior duração das lesões ($p < 0,05$, Mann-Whitney). Embora tenha havido número médio menor de dias no grupo B comparado ao grupo A, durante o tratamento, a diferença não foi estatisticamente significativa.

O Gráfico 4 mostra os resultados da avaliação do parâmetro dor, durante as crises de afta, em cada período de avaliação para os dois grupos. Houve diminuição significativa na intensidade da dor em ambos os grupos: no grupo A, a diminuição da dor ocorreu na 9ª, 17ª e 25ª semana do tratamento, enquanto no grupo B ela ocorreu na 9ª, 13ª, 17ª, 21ª e 25ª semana ($p < 0,05$, Cochran). Na comparação dos dois grupos, durante o mesmo período de tempo, os níveis da dor no grupo B foram significativamente menor do que no grupo A, a partir da 13ª da semana do tratamento ($p = 0,0039$ na 13ª semana, $p = 0,0020$ na 17ª, 21ª e 25ª semanas, McNemar).

A Tabela 4 mostra os resultados da avaliação final do médico investigador na 25ª semana do tratamento. No grupo A, a melhora clínica ocorreu em 50% dos 14 pacientes, enquanto no grupo B a melhora ocorreu em 70% dos 10 pacientes; esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,289$, McNemar).

A incidência de efeitos colaterais na 5ª semana foi de 14% no grupo A (um paciente com azia e um com fraqueza) e de 20% no grupo B (um com azia e um com epigastria). Na 9ª semana do tratamento, um paciente relatou diarreia no grupo A. A partir da 9ª semana, nenhum efeito colateral foi relatado nos dois grupos. Na comparação entre os grupos, pelo teste Exato de Fisher, a análise estatística não mostrou diferença significativa na frequência de efeitos colaterais ($p = 0,5632$ na 5ª semana; $p = 0,5833$ na 9ª semana). Não ocorreu neutropenia ou

Tabela 1 - Distribuição dos tratamentos segundo o sexo

Sexo/tratamento	Levamisol	%	Placebo	%	Total
Masculino	5	35,7	2	20	7
Feminino	9	64,3	8	80	17
Total	14	100	10	100	24

Tabela 2 - Medidas descritivas da idade segundo a droga

Droga	N	Média	Desvio-padrão
Levamisol	14	39,1	15,6
Placebo	10	25,9	7,6
Total	24		

Tabela 3 - Avaliação final do médico investigador na 25ª semana do tratamento dos grupos levamisol e placebo

Grupo	Melhora clínica	Inalterado	Total	% Melhora clínica
Levamisol	7	7	14	50,0
Placebo	7	3	10	70,0
Total	14	10	24	58,3

Teste exato de Fisher (Levamisol x Placebo) $p = 0,2896$ ou 28,96%

agranulocitose, e a análise estatística não revelou diferenças significantes na contagem de células sanguíneas nos dois grupos durante todo o tratamento, nem na comparação entre ambos em cada período estudado.

DISCUSSÃO

Inúmeras drogas têm sido utilizadas para o tratamento da afta recorrente. Entretanto, até o presente, faltam resultados consistentes que indiquem um medicamento efetivo e seguro, principalmente no que se refere à sua prevenção. O levamisol, por ser um eficiente restaurador da resposta imunológica celular, tem sido utilizado na prevenção da afta recorrente^{5,10,11,17-29}.

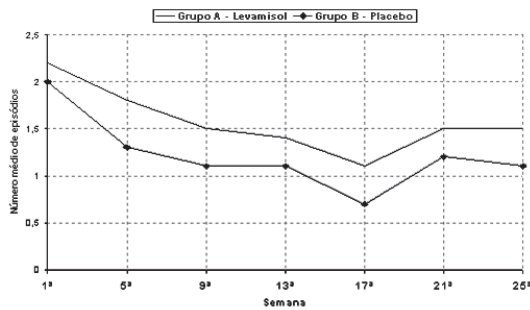
Todos os estudos que utilizaram levamisol para tratamento da afta recorrente foram revisados, observando-se, entre eles, diversidade dos desenhos de estudo, da posologia e da dosagem. Devido a isso, para a realização deste estudo, foram elencados os trabalhos que apresentam metodologia similar, apresentados no Quadro 2. Foi feita uma sistematização dos achados em relação às variáveis que foram apresentadas nos resultados deste estudo, para facilitar a discussão.

Na metanálise dos estudos duplos-cego com uso de placebo de Lehner et al.¹⁷(1976), Meyer et al.²¹(1977), Van de Heyning (1978)²⁴ e De Cree et al.²⁸(1978), incluindo este estudo, pode se observar que existe homogeneidade nos resultados obtidos em relação à duração das lesões, comprovando que não existe diferença significativa no tempo de duração das lesões com o uso do levamisol ($p = 0,1324$ para G). Para o número de lesões, a metanálise dos estudos de Weckx et al.(2008) e Meyer et al.(1977)²¹, mostra também igualdade de resultados no uso do placebo e do levamisol ($p = 0,2292$).

Quadro 1 - Características clínicas dos pacientes antes do tratamento

Aspecto observado	Levamisol	Placebo	
Média do número de episódios mensais de aftas	2,2	2	Teste de Mann-Whitney p=0,9068
Média do número de lesões	2,9	2,9	Teste de Mann-Whitney p=0,9068
Media do tempo de duração das lesões (dias)	12,5	16,4	Teste de Mann-Whitney p=0,8606
Paciente com dor moderada ou intensa	12	9	Teste Exato de Fisher p=0,7852

Gráfico 1 - Episódios mensais de aftas durante o tratamento



Análise de variância por postos de Friedman
(0 x 5ª x 9ª x 13ª x 17ª x 21ª x 25ª)
 $\chi^2_{\text{calc}} = 12,59$

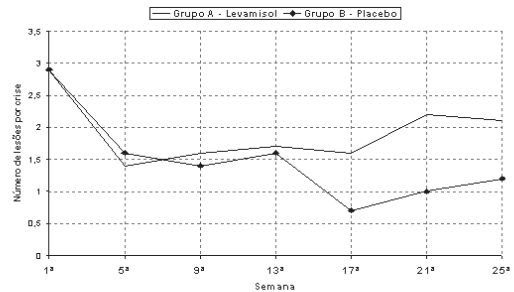
Levamisol
 $\chi^2_{\text{calc}} = 9,31$

Placebo
 $\chi^2_{\text{calc}} = 9,29$

Teste de Mann-Whitney (Levamisol x Placebo)

Semana	Ucalc	Ucrítico
0	68,0	41
5ª	57,5	
9ª	56,0	
13ª	58,5	
17ª	55,0	
21ª	55,5	
25ª	58,5	

Gráfico 2 - Número de lesões por crise durante o tratamento



Análise de variância por postos de Friedman
(0 x 5ª x 9ª x 13ª x 17ª x 21ª x 25ª)
 $\chi^2_{\text{calc}} = 12,59$

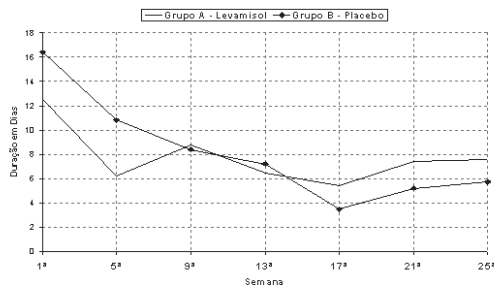
Levamisol
 $\chi^2_{\text{calc}} = 16,35^*$
Antes > 5ª, 9ª, 13ª, 17ª sem.

Placebo
 $\chi^2_{\text{calc}} = 21,60^*$
Antes > 17ª, 21ª e 25ª sem.

Teste de Mann-Whitney (Levamisol x Placebo)

Semana	Ucalc	Ucrítico
0	68,0	41
5ª	65,5	
9ª	63,0	
13ª	66,5	
17ª	44,5	
21ª	39,5	
25ª	44,0	

Gráfico 3 - Tempo de duração das lesões de aftas durante o tratamento



Análise de variância por postos de Friedman
(0 x 5ª x 9ª x 13ª x 17ª x 21ª x 25ª)
 $\chi^2_{\text{calc}} = 12,59$

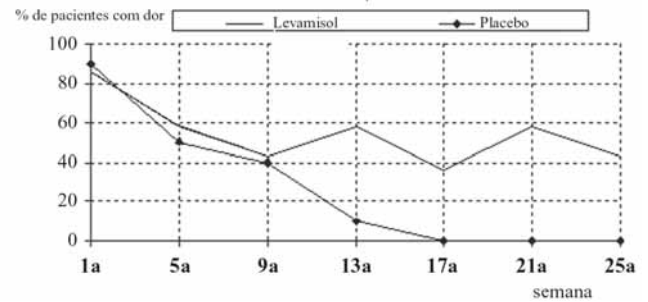
Levamisol
 $\chi^2_{\text{calc}} = 11,68$

Placebo
 $\chi^2_{\text{calc}} = 22,07^*$
Antes > 17ª, 21ª e 25ª sem.

Teste de Mann-Whitney (Levamisol x Placebo)

Semana	Ucalc	Ucrítico
0	35,5*	41
5ª	45,5	
9ª	70,0	
13ª	42,0	
17ª	65,0	
21ª	57,5	
25ª	50,5	

Gráfico 4 - Evolução da dor nas crises de afta



Teste G de Cochran

(0 x 5ª x 9ª x 13ª x 17ª x 21ª x 25ª semanas)

Levamisol
O calculado=12,69* O crítico=12,59

Placebo
O calculado=37,04* O crítico=12,59

Quadro 2 - Revisão dos estudos clínicos com levamisol no tratamento da afta recorrente, duplo-cegos com análise estatística

Autor e local	Ano de publicação	Nº de pacientes	Posologia	Seguimento (em meses)	Diferença significativa a favor do levamisol: Sim ou Não					
					Frequência das crises	Duração da crise	Intensidade da dor	Nº de lesões	Tamanho das lesões	Opinião do investigador
Lehner et al. (Londres)	1976	47	F 2 m	6	-	Sim	Não	Sim	-	-
Meyer et al. (Bélgica)	1977	62	A	4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-
	1977	13	4 m D	4	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	-
De Cree et al. (Bélgica)	1978	18	B	3	Sim	Sim	Não	-	-	-
Drinnan, Fischman (N. York)	1978	24	B	6	Não	Não	-	-	-	Não
Miller et al. (Pensilvânia)	1978	20	A 2 a 5 m	2 a 5	Não	Não	-	-	-	-
Olson, Silverman (Califórnia)	1978	48	B	6 crises	Não	Não	Não	-	-	Sim
Van De Heyning (Bélgica)	1978	13	A 2 m	4	Sim	Não	Não	Sim	-	-
Luderschmidt (Alemanha)	1979	17	E	?	Não	Não	Não	-	-	-
Zissis et al. (Grécia)	1983	33	F	4	Sim	Sim	Sim	-	-	-
	1983		4 m G	4	Sim	Sim	Sim	-	-	-
Weckx et al. (Brasil)	2008	14	H	6	Não	Não	Não	Não	-	Não

Posologia do Levamisol (m: meses)

A- 150 mg ao dia, por três dias, a cada duas semanas.

B- 150 mg ao dia, por três dias, a cada nova crise.

C- 150 mg ao dia, por dois dias, duas semanas sim, duas semanas não.

D- 150 mg ao dia, por três dias, a cada duas semanas, por dois meses e depois só na recidiva.

E- 150 mg ao dia, por três dias, durante seis semanas.

F- 150 mg ao dia, por dois dias, a cada semana.

G- 150 mg ao dia, por um dia, a cada semana, 4 meses.

H- 150 mg ao dia, por três dias nas primeiras 4 semanas; em semanas alternadas da 5ª à 12ª semana; e a cada três semanas da 13ª à 24ª semana.

A maioria dos autores (Quadro 2) observou frequência de efeitos colaterais em torno de 15% a 33%^{10,13,25-28}, porém os efeitos colaterais observados neste estudo foram raros e de intensidade leve, sem ocorrência de neutropenia, conforme observado por Graber et al.³³(1976), Vanholder, Van Hove (1977)³⁴, de Souza et al. (1980)³² e Machado et al. (1982)¹¹, não obrigando a interrupção do tratamento ou o parcelamento da dose, em concordância com os autores Verhaegen et al. (1973)⁵, Symoens, Brugmans (1974)²⁰, Carvalho et al. (1976)⁸, Meyer et al. (1977)²², Kaplan et al. (1978)¹⁸, Gier et al. (1978)²⁶, Drinnan, Fischman (1978)²⁷, De Cree et al. (1978)²⁸ e Zissis et al. (1983)²⁵, que empregaram levamisol para tratar pacientes com afta recorrente.

A literatura mostra resultados que divergem entre si. Assim, os estudos iniciais de Verhaegen et al. (1973)⁵, Carvalho et al.

(1976)⁸, Machado (1981)¹⁰, Machado et al. (1982)¹¹, Symoens, Brugmans (1974)²⁰ e Van de Heyning (1978)²⁴, que empregaram levamisol sem o controle de placebo, mostraram 62% a 100% dos pacientes tratados com melhora ou cura. Por outro lado, quando os estudos usam métodos mais rigorosos, como os duplos-cegos, e com análise estatística de resultados, comparando grupos com placebo, se revelam tanto resultados favoráveis^{17,21,24,25,28} quanto sem melhora significativa^{22,23,27}. Mesmo nos estudos duplos-cegos de Kaplan et al. (1978)¹⁸ e de Gier et al. (1978)²⁶, mas sem análise estatística para os resultados, pôde-se verificar conclusões divergentes frente ao levamisol. Quando Meyer et al. (1977)²¹ e Haneke (1979)²⁹ conduziram estudos clínicos, sem controle de grupo placebo, relata-se melhora ao final do tratamento com levamisol.

Assim, se forem comparados este estudo com os dados da literatura, há concordância com os estudos iniciais sem

placebo^{5,8,10,11,20,24}, com cura ou melhora praticamente para todos os pacientes. Esse efeito se dá, provavelmente, como observado no atual estudo, devido à notável interferência do efeito placebo nos desfechos³⁹. Esses estudos avaliaram casuísticas semelhantes à esta^{5,8,10,11,24}, exceto Symoens e Brugmans, em 1974²⁰, que em um estudo multicêntrico avaliou número maior, incluindo 82 pacientes.

Por outro lado, se forem comparados os resultados deste estudo a outros feitos com métodos semelhantes - esquemas posológicos, duplos-cegos e com análise estatística - encontram-se resultados concordantes com alguns^{22,23,27}, mas contrários a outros^{17,21,24,25,28}. Assim, Miller et al., em 1978²², observaram apenas melhora dos sintomas subjetivos com levamisol. De forma similar, Olson, Silverman, em 1978²³, observaram diferença significativa apenas no critério opinião do paciente, a favor da droga ativa. Drinnan, Fischman (1978)²⁷, ainda mais próximos aos achados deste estudo, obtiveram vantagem para o placebo, porém, seu método de administrar o medicamento foi somente a cada novo episódio de afta. Contrariando esses achados, os estudos duplos-cego com análise estatística de Lehner et al. (1976)¹⁷, Meyer et al. (1977)²¹, Van de Heyning (1978)²⁴, Zissis et al. (1983)²⁵ e De Cree et al. (1978)²⁸ mostraram que o levamisol é uma droga eficaz nos diversos esquemas posológicos, mesmo em doses mínimas.

Pode-se atribuir algumas explicações para essas diferenças de resultados, além da presença ou da ausência de um grupo controle, sendo salientados os objetivos diferentes de cada estudo, o caráter subjetivo da gravidade da úlcera ou as posologias diversas empregadas. Embora a dosagem diária aqui utilizada tenha sido equivalente a outros estudos, o tempo de emprego durante a semana diferiu de alguns autores^{5,10,17,25}, e a dose total semanal foi diferente da de todos os estudos revisados. Esta casuística incluiu somente casos de afta menor enquanto outros autores incluíram também afta maior^{5,10}.

É necessário enfatizar a melhora importante daqueles pacientes que receberam placebo, fato relatado na literatura, que pode ser explicado pela autossugestão e pela expectativa do paciente.³⁹ Isso ocorre porque os fatores emocionais podem interferir na evolução das aftas recorrentes, o que foi mencionado por muitos pacientes deste estudo e também é descrito na literatura^{22,23,25-28}.

Este estudo reforça o conceito de que quando há componentes psicossomáticos, a investigação terapêutica deverá utilizar um desenho de estudo controlado por placebo, já que o placebo pode muitas vezes causar efeitos benéficos.

CONCLUSÕES

Com base nos resultados desse estudo duplo-cego, controlado por placebo, de levamisol para tratamento da afta recorrente, concluiu-se que:

1. Levamisol, como usado nesse protocolo, é uma droga segura.
2. Comparado ao placebo, levamisol não é efetivo no tratamento profilático da afta recorrente.
3. O efeito placebo é importante em distúrbios nas quais fatores emocionais afetam a recorrência ou a expressão de sintomas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à enfermeira Laurentina Rodrigues Freitas pela sua ajuda na distribuição dos medicamentos aos pacientes.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

LEVAMISOLE DOES NOT PREVENT LESIONS OF RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS: A DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL

OBJECTIVE. to utilize a double-blind protocol to provide clarification about the safety and effectiveness of levamisole in the treatment of recurrent aphthous stomatitis.

METHODS. Fourteen patients took a decreasing dose of oral levamisole for six months (initial dose 150mg three times a week) and ten others were placebo control patients. All were evaluated monthly.

RESULTS. The number of crises had a tendency to decrease in both groups, but without a difference between groups. The number of lesions diminished significantly in the two groups, but upon comparison the difference was not significant. Duration of the lesions diminished significantly in the placebo, however when compared to the levamisole group, difference was not significant during treatment. The intensity of pain was significantly lower in the two groups, but upon comparison, pain was significantly lower in the placebo group. The final global evaluation showed improvement in 50% of patients of the levamisole group and in 70% of the placebo, without a significant difference between treatments. No difference in the frequency of collateral effects was observed between groups.

CONCLUSIONS. Levamisole, as used in this protocol, is a safe drug. When compared with the placebo, levamisole is not effective in the prophylactic treatment of recurrent aphthous stomatitis. The placebo effect is important in diseases where emotional factors affect recurrence or expression of symptoms.

[Rev Assoc Med Bras 2009; 55(2): 132-8]

KEY WORDS: Levamisole. Placebo effect. Randomized controlled trial. Aphthous stomatitis. Therapy.

REFERÊNCIAS

1. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996;81:141-7.
2. Zunt SL. Recurrent aphthous stomatitis. Dermatol Clin. 2003;21:33-9.
3. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. J Am Dent Assoc. 1996;127:1202-13.
4. Symoens J, Rosenthal M. Levamisole in the modulation of the immune response: the current experimental and clinical state. J Reticuloendothel Soc. 1977;21:175-221.
5. Verhaegen H, De Cree J, Brugmans J. Treatment of aphthous stomatitis [Letter] Lancet. 1973;2:842.
6. Renoux G, Renoux M, Teller MN, McMahon S, Guillaumin JM. Potentiation of T-cell mediated immunity by levamisole. Clin Exp Immunol. 1976;25:288-96.
7. Brugmans J, Schuermans V, De Cock W, Thienpont D, Janssen P, Verhaegen H, et al. Restoration of host defense mechanisms in man by levamisole. Life Sci. 1973;13:1499-504.
8. Carvalho CQ, Otuki TK, Poli ME, Nogueira JL, Guerrero J. Levamisole no tratamento da afta oral recidivante e do herpes simples recorrente. An Bras Dermatol. 1976;51:115-25.
9. Rytel MW. Can therapeutic considerations provide clues to the etiology of aphthous stomatitis and Behçets syndrome. J Oral Pathol. 1978;7:372-5.

10. Machado JA. Levamisole - um novo tratamento para dois velhos problemas: ulceração aftosa recorrente e herpes simples recorrente labial. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 1981;35:20-6.
11. Machado JA, Moreira HW, Fonseca LM, Arantes JB. Avaliação clínica e hematológica do uso do levamisole no herpes simples recorrente e na afta oral recidivante. *Odontol Mod.* 1982;9:36-43.
12. Sampson D, Lui A. The effect of levamisole on cell-mediated immunity and suppressor cell function. *Cancer Res.* 1976;36:952-5.
13. Arnold HL Jr. Immunotherapy with levamisole [Letter] *N Engl Med.* 1976;294:447.
14. Sun A, Chiang CP, Chiou PS, Wang JT, Liu BY, Wu YC. Immunomodulation by levamisole in patients with recurrent aphthous ulcers or oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1994;23:172-7.
15. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Levamisole and chinese medicinal herbs can modulate the serum interleukin-6 level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.* 2003;32:206-14.
16. Sun A, Chang YF, Chia JS, Chiang CP. Serum interleukin-8 level is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.* 2004;33:133-9.
17. Lehner T, Wilton JM, Ivanyi L. Double blind crossover trial of levamisole in recurrent aphthous ulceration. *Lancet.* 1976;2:926-9.
18. Kaplan B, Cardarelli C, Pinnell SR. Double-blind study of levamisole in aphthous stomatitis. *J Oral Pathol.* 1978;7:400-4.
19. Tommasi AF. Lesões ulcerativas e véscico-bolhosas. In: Tommasi AF, editor. *Diagnóstico em patologia bucal.* São Paulo: Artes Médicas; 1982. p.111-33.
20. Symoens J, Brugmans J. [Letter] Treatment of recurrent aphthous stomatitis and herpes with levamisole. *Br Med J.* 1974;4:592.
21. Meyer JD, Degraeve M, Clarysse J, De Loose F, Peremans W. Levamisole in aphthous stomatitis: evaluation of three regimens. *Br Med J.* 1977;1:671-4.
22. Miller MF, Silvert ME, Laster LL, Green P, Ship II. Effect of levamisole on the incidence and prevalence of recurrent aphthous stomatitis. A double-blind clinical trial. *J Oral Pathol.* 1978;7:387-92.
23. Olson JA, Silverman S Jr. Double-blind study of levamisole therapy in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol.* 1978;7:393-9.
24. Van de Heyning J. Levamisole in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Laryngoscope.* 1978;88:522-7.
25. Zisis NP, Hatzioti AJ, Antoniadis S, Ninika A, Hatziotis JC. Therapeutic evaluation of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. Double-blind comparison of two dosage schedules of levamisole and placebo. *J Oral Med.* 1983;38:161-3.
26. Gier RE, George B, Wilson T, Rueger A, Hart JK, Quaison F et al. Evaluation of the therapeutic effect of levamisole in treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol.* 1978;7:405-13.
27. Drinnan AJ, Fischman SL. Randomized double-blind study of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol.* 1978;7:414-7.
28. De Cree J, Verhaegen H, De Cock W, Verbruggen F. A randomized double-blind trial of levamisole in the therapy of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;45:378-84.
29. Haneke E. Levamisol therapie bie verschiedenen dermatogischen indikationen. *Z Hautkr.* 1979;54:408-14.
30. Miller MF. Use of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. *Drugs.* 1980;20:131-6.
31. Bork K, Hoed N, Kortling GW. Aftas de origem não infecciosa. In: Bork K, Hoed N, Kortling GW, editors. *Doenças e sintomas da cavidade bucal e da região perioral. Atlas colorido.* São Paulo: Manole; 1988. p.48-53.
32. de Souza CA, Lorand IG, Teles CM, de Lucca RS, Struckel LC. Agranulocitose por levamisol. *Rev Assoc Med Brás.* 1980;26:307-8
33. Graber H, Takacs L, Vedrody K. Agranulocytosis due to levamisole. *Lancet.* 1976;2:1248.
34. Vanholder R, Van Hove W. Recurrent agranulocytosis after levamisole. *Lancet.* 1977;1:100.
35. Sousa, F. F.; Silva, J. A. A métrica da dor (dormetria): problemas teóricos e metodológicos; 2005. *Rev Dor.* 6:469-513.
36. Siegel S, editor. *Estadística no paramétrica.* México: Trillas; 1975.
37. Hollander M, Wolfe DA, editors. *Nonparametric statistical methods.* New York: Wiley & Sons; 1973.
38. Remington RD, Schork MA, editors. *Statistics with applications to the biological and health sciences.* New Jersey: Prentice Hall, INC, Englewood Cliffs; 1970.
39. Macedo A, Farre M, Banos JE. Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59:337-42.

Artigo recebido: 12/11/07
Aceito para publicação: 04/07/08
