

## A TALIDOMIDA NO TRATAMENTO DA REAÇÃO LEPRÓTICA

M. B. MARQUES (\*)  
D. V. A. OPROMOLLA (\*\*)

A reação leprótica tipo eritema nodoso tem-se constituído em um dos maiores óbices da terapêutica anti-leprótica sendo uma das principais causas de mutilações e mesmo de morte nos portadores de hanseníase.

Os corticoesteróides atuam rapidamente nos surtos dessa reação mas exigem o grande inconveniente de escravizar os pacientes impedindo-os de suspender a terapêutica anti-reacional sob pena de uma recidiva rápida e mais violenta da RL e submetendo-os também aos perigos dos seus efeitos colaterais por todos sobejamente conhecidos.

Por serem considerados a terapêutica mais eficaz apesar dos seus inconvenientes, procurou-se estabelecer regras para a sua administração e têm sido experimentados novos derivados com menor número de efeitos colaterais. Foi porisso que despertou os resultados obtidos por Sheskin no tratamento de alguns casos de reação leprótica com a talidomida.

No princípio o seu emprêgo foi olhado com reservas por grande parte dos pesquisadores devido à sua ação teratogênica e muitos se quedaram perplexos ante aquêles primeiros resultados na reação leprática. Logo depois das primeiras comunicações daquele autor o Prof. Almeida Sampaio da Faculdade de Medicina de São Paulo introduziu o uso do medicamento no Brasil, em colaboração com Nelson Proença, apresentando seus primeiros resultados no tratamento de 5 pacientes com RL, do Sanatório Padre Pento. Logo depois apresentávamos as nossas observações em colaboração com Lauro de Souza Lima, em 43 pacientes lepromatosos reacionais do Sanatório Aimorés em Bauru. Nessa ocasião observamos excelentes resultados com o uso dessa droga o que nos incentivou a prosseguir as experimentações.

Depois dêstes primeiros trabalhos um número regular de pesquisadores tem manifestado sua opinião a respeito da talidomida.

De todos os trabalhos até hoje apresentados destacam-se os seguintes fatos:

---

(\*) Médica do Sanatório Aimorés, de Bauru, S. P.  
(\*\*) Médico do Sanatório Aimorés, de Bauru, S.F.

1 — A talidomida é uma droga eficaz no tratamento da reação leprótica.

2 — Os seus efeitos se fazem sentir em média ao redor do 5.º dia de sua administração.

3 — Tem-se mostrado eficaz em tôdas as manifestações das reações lepróticas inclusive nas neurites que tardam mais em desaparecer.

4 — A suspensão da droga faz recidivar a reação e o seu uso continuado impede a instalação de novos surtos ou se êles aparecerem serão de muito pouca intensidade.

5 — As doses eficientes não são concordantes entre a maioria dos autores, pois muitos preferem administrá-la em doses de 400 mg diários e até mais em alguns casos, e outros acham 100 mg diários suficientes.

6 — Os efeitos colaterais atribuíveis à droga são de pouca monta e compreendem ressecamento da boca, constipação intestinal, retenção de líquido com edema de mãos e pés, sonolência e reações cutâneas que parecem estar relacionadas às doses maiores.

7 — Os pacientes submetidos à ação da córtico-terapia podem suspender êsse tratamento quando administrada a talidomida.

8 — O seu efeito parece ser semelhante ao da cortisona sem os efeitos de rebote quando é suspensa, havendo evidências de uma ação imunossupressora evidenciável nos trabalhos de Hellman e colaboradores.

#### NOSSA EXPERIENCIA

Como lá dissemos, em 1966 apresentamos 43 observações sôbre portadores de hanseníase com reação leprótica evidenciando os bons resultados da talidomida no contrôle dessas reações. Naquele trabalho inicial utilizamos doses de 100 mg diários. A febre foi o primeiro sintoma a desaparecer após 24/48 horas de terapêutica e os nódulos e outras manifestações gerais regrediram em média ao redor do 5.º dia. Foi observada também regressão de neurites em alguns dos casos estudados. Notamos poucos efeitos colaterais, sendo os mais importantes a sonolência, o que nos fêz administrar a droga à noite; constipação intestinal que procuramos controlar com o uso de laxativos suaves, e edema das extremidades.

Nessas primeiras observações organizamos grupos testemunhos que foram tratados com "Doriden" que é também uma glutarimida e com a terapêutica comum anti-reacional sem cortisona ficando evidenciados os notáveis efeitos da talidomida em 100% dos casos, contrastando com os grupos testemunhos que apresentaram índice de melhoras bastante baixo.

Depois desses resultados procuramos administrar aos nossos pacientes em tratamento antileprótico a talidomida continuamente, desde as primeiras manifestações reacionais. Depois de um período variável após o desaparecimento dos surtos de RL as doses eram administradas em dias alternados ou duas vezes por semana. Muitos pacientes foram controlados, verificando-se os índices de hemossedimentação das hemácias. Nas mulheres com vida sexual ativa e com surtos reacionais, a talidomida também foi administrada segundo esse mesmo esquema, acrescido porém do uso de anovulatórios.

No fim de um ano após o tratamento de 100 casos sujeitos a reações lepróticas, continuávamos com as mesmas impressões iniciais sobre a atividade da talidomida e sobre a incidência dos fenômenos colaterais e mais: a) que em alguns casos as doses precisavam ser aumentadas até a 3 comprimidos diários para que se debelassem os surtos de RL, principalmente naqueles que apresentavam neurites severas; b) com doses de manutenção de 100 mg em dias alternados ou 100 mg cada 2 dias, alguns pacientes podiam suspender a administração da droga sem recidiva da RL, e outros apresentavam recidivas quando essas doses eram atingidas e que eram debeladas com o aumento da medicação; c) a talidomida administrada segundo esse esquema, juntamente com o tratamento sulfônico, possibilitava a continuidade deste sem as freqüentes interrupções a que estavam sujeitos os pacientes reacionais; d) a hemossedimentação realizada rotineiramente nesses pacientes revelou-se um auxiliar útil no controle da terapêutica anti-reacional, principalmente ao determinar quais os pacientes com doses de manutenção em que a talidomida poderia ser suspensa.

Atualmente 425 pacientes já foram tratados pela talidomida em nosso Sanatório. O objetivo do presente trabalho é realizar um estudo retrospectivo dos resultados conseguidos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Compilamos os prontuários de todos os pacientes internados no Sanatório Aimorés desde 1965 tendo sido encontrados 425 que haviam se submetido ao tratamento pela talidomida, havendo ainda hoje cerca de 94 sob o controle dessa terapêutica.

Foram organizadas fichas nas quais foram incluídos os seguintes itens: a) identificação do paciente; b) início do tratamento com a talidomida; c) dose inicial; d) dose de manutenção; e) dose total; f) período de tratamento; g) instalação do efeito máximo; h) efeito sobre a sintomatologia; i) recidiva da RL; j) efeitos colaterais; l) tratamento anti-leprótico; m) hemossedimentação; n) uso de anovulatórios, seu tempo de tratamento e sua dose total.

Dos pacientes que ainda se achavam sob tratamento com a talidomida foram examinados 40, nos quais não se notava mais nenhuma

evidência de fenômenos reacionais e foi interrompida a administração da droga. Verificou-se em seguida a recidiva dos fenômenos da RL, a data de seu aparecimento, a sua intensidade e, em alguns, o comportamento da hemossedimentação antes e após a suspensão da droga.

### DISCUSSÃO

Desde 1965 foram internados no Sanatório Aimorés, em Bauru, 1686 pacientes dos quais cêrca de 1216 lepromatosos. Dêstes, 425 foram tratados com a talidomida na vigência dos surtos de reação leprótica. Constavam dêsse grupo, 321 homens e 104 mulheres.

Analisando os dados fornecidos pelas fichas elaboradas para a execução dêste estudo verificamos que:

1 — o período de tratamento com a talidomida variou desde 6 dias até 1 ano e 9 meses;

2 — a dose inicial foi na maioria dos casos de 100 mg diários, sendo raros os que iniciaram o tratamento com 200 mg por dia;

3 — a dose de manutenção foi de 100 mg em dias alternados durante um período variável, seguido de 100 mg cada 2 dias até o final do tratamento;

4 — a quantidade de talidomida administrada variou desde 0,9 g até um máximo de 31 g durante todo o tratamento;

5 — a melhora ou desaparecimento da maioria dos sintomas ocorreu em lapso de tempo que variou de 2 a 20 dias com uma média de 5 dias;

6 — as recidivas da RL ocorreram de 2 a 3 meses após a interrupção da talidomida;

7 — a maior parte dos pacientes fêz contrôle do tratamento com a hemossedimentação, tendo sido realizado desde 1 exame apenas até cêrca de 42 em cada paciente;

8 — os efeitos colaterais atribuíveis à ação da droga foram poucos, tendo sido os mais freqüentes a constipação intestinal, edema de extremidades inferiores, sonolência. Raros casos apresentaram reações cutâneas;

9 — 80% das mulheres tratadas com a talidomida receberam anovulatórios porque se achavam em idade de procriar. A quantidade dêstes anovulatórios variou de 20 comprimidos apenas até 420.

Os dados fornecidos por êste estudo retrospectivo são praticamente idênticos aos que nós obtivemos em trabalhos anteriores.

A talidomida é realmente uma droga eficiente no tratamento da reação leprótica e de tolerância quase perfeita.

Em relação às doses iniciais discordamos da maioria dos autores porque em nossos casos foi suficiente a de 100 mg diários. Com esta dose conseguimos o contrôle da RL em um período médio de 5 dias.

Se considerássemos os casos que melhoraram somente após 10 dias de tratamento como tendo assim se comportado por insuficiência da droga, o pequeno número deles não justificaria o início da terapêutica com doses maiores. Parece-nos mais lógico, baseados em nossos resultados, que as doses devam ser de 100 mg diários até o 5.º dia e se não houvesse uma resposta satisfatória aí então as doses deveriam ser aumentadas. Além disso, levando em consideração os poucos casos em que tivemos que utilizar doses maiores, a experiência de outros autores que obtiveram praticamente os mesmos resultados que os nossos, empregando doses maiores e com um período médio de melhoras que se compara com os que obtivemos, parece-nos duvidoso que o aumento das doses seja proporcional ao aumento da eficiência terapêutica além de trazer os inconvenientes de apresentar maior incidência de efeitos colaterais.

Quanto às recidivas verificamos neste estudo, como no de outros pesquisadores, que elas ou não ocorrem ou aparecem depois de um período variável. Em nossos variou desde 2 dias até 3 meses.

Observando-se o aparecimento das RL e o seu comportamento em relação às recidivas em um paciente lepromatoso submetido a tratamento sulfônico verifica-se em primeiro lugar que há pacientes que já apresentaram RL antes do tratamento ou logo no seu início, mas a maioria a apresenta depois de um período mais ou menos longo de tratamento, em geral ao redor de 6 meses, quando suas lesões já apresentam sinais regressivos evidentes. Ai então as primeiras manifestações reacionais se instalam e são em geral discretas. As vezes somente se observa febre e enfartamento ganglionar com nenhum ou raros nódulos de EN. Estas primeiras manifestações em geral regredem rapidamente para recidivar após certo período de tempo, ainda de maneira discreta mas com maior intensidade que a primeira. Os períodos entre as recidivas são variáveis também, se bem que em alguns casos eles possam ser bastante regulares. Os surtos já plenamente constituídos e com todo o seu cortêjo de manifestações se repetem a princípio bem individualizados com uma fase de instalação, um período de estado e um de defervescência em que o estado do paciente volta à normalidade. Numa fase mais tardia êstes surtos já não chegam a regredir completamente e um novo surto se superpõe ao anterior. O paciente entra então no chamado estado de "mal reacional" que pode ter duração variável e dependendo da intensidade dos sintomas levá-lo ao enfraquecimento progressivo inclusive à morte. Depois dêste período as manifestações vão diminuindo progressivamente de intensidade que coincidem em geral com o desaparecimento das lesões lepróticas chegando o paciente à cura clínica.

Evidentemente esta é uma maneira esquemática de observar o fenômeno reacional nas suas várias fases havendo inúmeras variações nessa seqüência. De qualquer modo é isto o que acontece em linhas gerais e é por isso, a nosso ver, que quando se experimenta uma droga

anti-reacional, êstes fatos têm que ser levados em conta sob pena de se falsearem os resultados. Isto explicaria então a variação no tempo de aparecimento das recidivas nos pacientes tratados com a talidomida.

Tudo dependeria da fase em que fôsse usada a droga. O tratamento instituído nas fases iniciais da reação em que os períodos de acalmia são mais ou menos longos, naturalmente proporcionaria recidivas depois de um tempo relativamente longo. Se o uso da droga se fizesse durante o período de "mal reacional" então teríamos recidivas mais precoces.

Não acreditamos por isso que a talidomida pudesse acabar definitivamente com as reações, funcionando como um "sintomático" tal como a cortisona, impedindo os fenômenos reacionais ou neutralizando-os somente durante a fase da RL em que foi utilizada.

Com relação à hemossedimentação parece-nos que ela pode ser utilizada como índice bastante fiel dessas várias fases reacionais, apesar de ser um teste inespecífico sujeito a uma série de interferências biológicas.

Nos casos "puros" em que a velocidade de hemossedimentação não parece estar sendo influenciada por nenhuma outra causa inter-corrente, os índices são normais inicialmente, aumentando durante as fases reacionais iniciais para depois voltar à normalidade com a defervescência dessa fase. A medida que essas fases vão se amiudando e se intensificando, a hemossedimentação se eleva e tarda mais em baixar. No estado de "mal reacional" os níveis de velocidade de sedimentação dos eritrócitos permanecem altos não retornando à normalidade durante esta fase, sómente o fazendo quando o paciente tende para a cura clínica. Desta forma, com o uso da talidomida, quando a RL foi debelada e os índices de hemossedimentação voltarem à normalidade, a droga poderá ser suspensa, pois as recidivas sobrevirão provavelmente mais ou menos em um tempo longo. E se pudermos seguir os casos sômente realizando êste exame, talvez possamos detectar o próximo surto antes de sua instalação clínica. Por outro lado, se com o contrôle da RL os índices de hemossedimentação permanecerem altos, será inútil a suspensão do medicamento pois provavelmente a recidiva reacional se instalará em curto prazo. Por último, é comum observar-se em pacientes lepromatosos, índices de hemossedimentação bastante altos de 100 mm ou mais na 1 hora, mas em nossa opinião êstes índices não estão relacionados com o fenômeno reacional em si, mas com outras causas concomitantes como insuficiência renal, neoplasias etc. havendo contudo necessidade de maiores estudos a respeito.

Com relação aos anovulatórios, consideramos um recurso útil para impedir o risco de uma gravidez durante o tratamento com a talidomida. A maior parte das mulheres tratadas com a talidomida em

nosso hospital estavam em idade de procriar e o uso dos anticoncepcionais orais permitiu que também elas se beneficiassem com o tratamento eficiente de suas reações.

Finalmente, como havíamos dito na proposição do presente trabalho, ainda se acham sob tratamento com a talidomida em nosso Sanatório cêrca de 100 doentes, sendo que 20 mulheres e 80 homens.

Essas 20 mulheres e mais 20 homens escolhidos ao acaso do grupo de 80, pararam de tomar a talidomida após terem sido examinados e constatado estarem livres de manifestações reacionais.

No grupo feminino 10 pacientes sofreram surtos de RL em um período que variou de 4 a 17 dias e no grupo de homens 13 apresentaram manifestações reacionais no 5.º dia da suspensão da terapêutica.

Esta última observação confirma ainda mais a nossa opinião sobre a eficiência dessa droga na terapêutica da reação leprótica.

### CONCLUSÕES

1 — A talidomida é uma droga de grande eficácia no controle das reações lepróticas.

2 — As doses iniciais devem ser de 100 mg diários, podendo eventualmente ser aumentadas naqueles casos que não cedam com estas doses após o 5.º dia de terapêutica.

3 — As recidivas podem ocorrer em um prazo variável, dependendo da fase reacional em que a droga foi utilizada.

4 — A hemossedimentação é um recurso útil para o contrôle da administração do medicamento.

5 — É uma droga de tolerância quase perfeita, principalmente quando usada na dose de 100 mg diários, podendo sem nenhum inconveniente ser associada à medicação anti-leprótica, mesmo sem baixar esta dose para "doses de manutenção".

Sabemos que a talidomida é teratogênica, não se sabendo ainda se sua ação se faz diretamente sobre o feto ou se como droga imunossupressora que parece ser, atua ativando vírus "dormentes" do organismo materno que agiriam sobre o produto fetal. Mas esta ação teratogênica não deveria impedir que o seu uso se estendesse às mulheres em vida sexual ativa, porque outras drogas, como antibióticos e a própria cortisona, são comprovadamente teratogênicas tanto na experimentação animal como humana, além de muitos outros inconvenientes e nem por isso deixam de ser usadas largamente em terapêutica. Além disso, não podemos afirmar que a própria reação leprótica, incidindo nos primeiros meses de gestação, não traga nenhum prejuízo para o feto e ao que saibamos, nenhum estudo foi realizado a respeito.

Autor	Ano	N.º de casos	Resultados	Dose inicial	Dose manutenção	Efeitos colaterais	Melhoras
01 — J. Sheskin	1965	6	Bons	300 mg/dia	—	—	48 h
02 — J. Convit	1965	1	Bom	—	—	—	—
03 — D. V. A. Opromolla	1965	43	Bons	100 mg/dia	50-25 mg/dia	Edema dos membros inferiores, aumento de peso, constipação intestinal.	5 dias
04 — R. J. Cazort e col.	1966	24	—	—	—	—	—
05 — R. Degos e col.	1966	3	Bons	300-400 mg/dia	50-200 mg/dia	—	—
06 — J. T. de las Aguas e col.	1966	6	Bons	100 mg/dia	—	Sonolência, erupção urticariforme.	5 dias
07 — G. Trimigliozzi	1966	15	2 negativos 1 duvidoso	300 mg/dia	50 mg/dia	Inapetência, astenia sonolência.	48-11 dias
08 — A. Saul	1967	3	Bons	150 mg/dia	50-25 mg/dia	—	—
09 — R. Tamasini-Castellani	1967	63	Bons	75 mg/dia	37,5 mg/dia	—	—
10 — J. T. de las Aguas e col.	1967	39	Bons	100-200-300-400 mg/dia	200-100 mg/dia	Sonolência	24-48 h
11 — J. Languillon e col.	1967	33	Bons	400 mg/dia	—	—	24-48 h
12 — G. Prieto	1967	8	Bons	—	—	—	10 dias
13 — E. Jonquieres e col.	1967	7	—	400 mg/dia	50-100 mg/dia	Edema dos pés, dores nas pantorrilhas e planta dos pés.	3-7 dias
14 — P. la Rosa e col.	1968	15	Bons	300 mg/dia	—	+	—
15 — J. Convit e col.	1968	24	Bons	400-500 mg/dia	50 mg/dia	—	—
16 — W. Oswald	1968	1	Bom	600 mg/dia	—	Náuseas e sonolência.	—



Não queremos dizer com isso que esta ação nociva da talidomida deva ser relegada a um segundo plano e é por isso mesmo que preconizamos o uso de anticoncepcionais. A sua administração deve ser feita com cautela e com todos os cuidados que devem cercar o uso de qualquer droga terapêutica.