

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A ATIVIDADE TERAPÊUTICA DA IMIDA FTÁLICA DO ACIDO GLUTÂMICO E A ATIVIDADE TERAPÊUTICA DA TRIANCINOLONA NO TRATAMENTO DA REAÇÃO HANSÊNICA DA HANSENIASE VIRCHOWIANA

Estevam de ALMEIDA NETO

RESUMO — O Autor estuda comparativamente a atividade de Imida ftálica do ácido glutâmico e da Triancinolona no tratamento da reação hansênica da hanseníase virchowiana (síndromes do eritema nodoso ou polimorfo), em vinte pacientes internados no Hospital das Clínicas da F.M.U.S.P. (São Paulo), a curto prazo, observando, nessas condições, perfeita equivalência nas atividades terapêuticas, que se mostraram insofismáveis, permitindo a baixa média de 8,3 dias de internação hospitalar por paciente.

Palavras chave: Hanseníase virchowiana. Reação hansênica. Atividade terapêutica-comparativa. Talidomida. Triancinolona.

1 INTRODUÇÃO

O tratamento da reação hansênica da hanseníase virchowiana caracterizada pelos quadros dermatológicos das síndromes Eritema polimorfo e Eritema nodoso, ganhou na década de 50 novo impulso, quando da introdução dos asteróides por Roche *et al.*¹⁰ Lowe⁹ Haeusler⁶ e muitos outros. Mas as contra-indicações e principalmente o fenômeno do "rebound", seriam os mais sérios e intransponíveis obstáculos da corticoterapia. Então, na década de 60, vulgarizou-se o emprego de um hipnótico, a Talidomida, que não obstante sua atividade teratogênica, responsável por aquilo que Cheymol³ iria chamar o *drama da Talidomida*, se constituiria numa das maiores conquistas no campo da terapêutica anti-hansênica, pelo espírito arguto de um eminente observador, Sheskin¹².

Aos trabalhos originais de Roche¹⁰ e Sheskin^{12, 13, 14, 15, 16}, seguiram – se numerosas observações médicas e investigações, abordando o problema sobre os

mais variados ângulos, mas que, em última análise não vieram senão confirmar, com raras exceções, os trabalhos pioneiros.

No presente trabalho pretendeu-se comparar, em amostras reunidas ao acaso, a atividade terapêutica da Talidomida (imida ftálica do ácido glutâmico) em relação à atividade terapêutica da triancinolona.

2 MATERIAL E MÉTODO

Seriam observados vinte pacientes virchowianos em estado reacional, na fase aguda, de preferência em início de tratamento específico.

Dez pacientes receberiam Ifag e placebo de triancinolona; dez outros pacientes receberiam triancinolona e placebo de Ifag. Destarte cada paciente receberia dois tipos de medicamento simultaneamente: o real (triancinolona ou Ifag) e o placebo (respectivamente de Ifag ou triancinolona). Os medicamentos seriam fornecidos em compri-

midos, todos com as mesmas características físicas, numerados de A 1 até A 20 e de B 1 até B 20. Tudo se passaria como se cada paciente fosse tratado simultaneamente com Ifag e com Triancinolona, mas na realidade, cada paciente receberia apenas um medicamento e o placebo do outro.

O medicamento foi produzido e fornecido pela Paraquímica S.A. Indústria e Comércio e as siglas utilizadas foram lacradas em envelope fechado, devendo ser aberto no fim da experimentação, sendo portanto ignorada pelo Autor, durante toda fase experimental. Estabelecer-se-ia desta maneira a condição de duplo teste cego.

Os comprimidos de Ifag continham cada um 50 mg do produto ativo, e os de corticoide, 2 mg de triancinolona cada um.

Os casos escolhidos seriam caracterizados clínica e laboratorialmente. As revisões e as documentações fotográficas seriam realizadas amiudadamente, de acordo com as características evolutivas dos casos.

Os pacientes seriam internados e observados na Clínica Dermatológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia, Serviço do Professor Sebastião A. P. Sampaio. Apenas uma das pacientes foi observada ambulatorialmente.

As doses de Ifag variavam de 100 mg a 400 mg/dia ; as de triancinolona de 4 mg a 16 mg diários.

3 RESULTADOS E COMENTÁRIOS

A "Leprareaktion" de Danielssen & Boeck⁴, as "Eruptions aiguës" descritas por Leloir⁸, a "Fièvre lépreuse ou fièvre de réaction" de Jeanselme⁷, "Poussées aiguës" de Gougerot⁵, a "Reação leprótica" do tipo virchowiano que se apresenta com manifestações

não específicas de eritema nodoso ou eritema polimorfo, segundo o conceito defendido por Souza Lima & Maurano¹⁷, designam o epifenômeno agudo, que se intercala no decorrer da evolução tórpida da hanseníase virchowiana. Exterioriza-se por fenômenos cutâneos que se enquadram principalmente nas síndromes denominadas Eritema nodoso e Eritema polimorfo, mas podem se manifestar por lesões semelhantes à Erisipela (reação erisipelóide) ou manifestações vasculares necrotizantes (tipo Shwartzman-Sanarelli).

Qualquer que seja o quadro clínico exteriorizado pela reação hansênica virchowiana, tudo leva a crer que na essência, o fenômeno reacional seja *vascular*, provavelmente uma vasculite alérgica. Com Calvo & Mückter² admite-se que haja deposição dos complexos antígeno-anticorpo na parede vascular e ao seu derredor, que provocariam lesões tissulares através da ativação do complemento. Haveria um como que consumo de complemento e, nesse particular, as investigações de Sagher & Sheskin¹¹ teriam dado suporte à hipótese formulada. Encontraram esses Autores taxas de complemento no soro, menores nos virchowianos reacionais não tratados, semelhantes às encontradas no Lupo eritematoso.

Firmados os conceitos clínicos e etiopatogênicos desse discutível fenômeno, considera-se de *suma importância*, para a judiciosa avaliação dos resultados obtidos nesta pesquisa, a consideração do fenômeno reacional quanto à sua variável — tempo —, isto é, duração. Neste particular, pode-se afirmar, sem incorrer em equívoco, que as variações são inúmeras, havendo nos extremos, casos caracterizados por apenas um epifenômeno reacional, opondo-se àqueles que, uma vez instalados, se arrastam em surtos subintrantes de máxima ou mínima

2.1 Casos observados

N.º de ordem	Iniciais	Triancinolona	Taldomida	Sem tratamento específico prévio	Tempo de duração do surto reacional			Tempo de regressão da reação (dias)	Bacterios-cópia BAAR (ZN)		Hemossedimentação em mm. — 1ª hora	Característica do hemograma — desvio à esquerda	Leucocitose	Histopatologia	Novos surtos reacionais					Observações	
					Leves	Médios	Intensos		Ausência	Sem informação											
1	A.G.	—	x	—	4	—	9	+++	+++	—	—	—	MHL	4							
2	A.B.S.	—	x	—	9	—	7	+++	+++	51	x	—	MHL		x						
3	A.D.	—	x	—	6	—	8	+++	+++	—	—	—	MHL	3	1						
4	C.M.N.	—	x	—	4	—	8	+++	+++	15	x	x	MHL	1							
5	D.A.P.	x	—	—	—	2	6	+++	+++	—	—	—	MHL							x	
6	F.S.	—	x	—	15	1	14	+	+	53	x	x	MHL							x	
7	J.G.	x	—	—	—	1	12	—	—	59	x	x	MHL							x	
8	J.N.F.	x	—	—	—	4	9	—	—	59	x	x	MHL							x	
9	J.R.F.	—	x	—	—	—	12	+	+	—	—	—	MHL	3							
10	J.B.N.	x	—	—	10	—	5	+	+	—	x	—	MHL	1							
11	J.B.K.	x	—	x	—	1	7	—	—	55	x	—	MHL	2							
12	J.M.	—	x	x	—	—	9	+	+	64	x	—	MHL							x	
13	L.J.A.	x	—	x	—	3	13	+	+	—	—	—	MHL							x	
14	L.H.P.	x	—	x	—	20	10	—	—	—	—	—	—							x	
15	L.F.	—	x	—	—	—	10	—	—	—	—	—	MHL	3							
16	L.T.	x	—	—	—	2	7	+++	+++	—	—	—	—	2							
17	M.H.	x	—	—	—	1	6	+	+	40	normal	—	MHL							x	
18	N.V.	x	—	x	—	2	5	+	+	—	—	—	MHL							x	
19	P.A.R.	—	x	—	7	—	7	—	—	—	x	x	MHL	1							
20	V.H.L.	—	x	—	10	—	5	+	+	52	x	x	MHL		2						
		80	86	Total dos dias para branqueamento do surto reacional para o grupo da triancinolona e taldomida																	

FIGURA 1 --- Resumo dos casos observados

Legenda

- = negativo ou ausência
x = positivo ou presença
MHL = hanseníase virchowiana

intensidade, isto durante a longa evolução da moléstia. Entre esses dois extremos, situam-se os casos em que as reações sucedem-se cada mês, ou em períodos diferentes, às vezes, até cada ano, sempre na decorrência de múltiplas variáveis, o que vem tornar o problema ainda mais complexo. Quando os surtos reacionais sucedem-se periodicamente, cada surto, sem intervenção terapêutica, tem, em média, a duração de três semanas. Nos limites das considerações acima, pode-se analisar os resultados que foram obtidos nesta pesquisa, não só apresentando-os, como discutindo-os e estabelecendo os necessários comentários.

O primeiro ponto a ser abordado seria então do tipo reacional selecionado para o teste terapêutico comparativo. Num sentido ideal, todos os casos deveriam ser de características clínicas semelhantes quanto aos aspectos quantitativos e quanto à variável tempo (tipo de periodicidade e tempo de duração de cada surto). Também deveriam ser surtos reacionais iniciais ou em doentes sem intervenção terapêutica específica ou doentes em surto reacional sem nenhuma intervenção terapêutica sintomática. Hipoteticamente seriam escolhidos, v.g., doentes virgens em tratamento específico, que tivessem em início do estado reacional, que este fosse do tipo agudo, periodicidade mensal, fazendo surtos com três semanas de evolução. Em condições tão ideais, o observador teria elementos mais precisos para comparar atividades de terapêuticas anti-reacionais. Essas condições teóricas demandariam um enorme tempo de observação, para se conseguir colecionar um número de casos para uma observação válida. Dificilmente seria possível receber um caso sem intervenção terapêutica prévia, pois os estados reacionais, devido à agudicidade dos sintomas, comandam imediata intervenção terapêutica, começando,

não raro, com as medicações caseiras, depois semileigas e, finalmente, especializadas.

Em conclusão, o experimentador que enfrentar esse setor deve levar em conta todos esses percalços. Em relação aos vinte casos relatados neste trabalho, quanto aos fatores acima assinalados, apenas quatro casos foram arrolados quando do primeiro surto reacional, não estando sob influência de tratamentos específicos : casos 11, 12, 13 e 18. Quanto à duração dos surtos reacionais ou do surto reacional, os casos estudados forneceram os seguintes dados:

1.º — Casos com reação há menos de 10 dias : 1 — 2 — 3 — 4 — 19.

2.º — Casos com 10 — 20 dias de reação: 10 — 14 — 20.

3.º — Casos com reação há mais de um mês e menos de um ano : 6 — 7 — 8-11-17— 18.

4.º — Casos com um ano ou mais de reação: 5 — 9 — 12 — 13 — 15 -- 16.

Este 4.º grupo inclui casos com surtos reacionais subentrantes, não significando isto, que possam ter havido períodos de acalmia. Aliás, deve-se considerar que esses dados sobre a duração dos surtos até o momento do início de tratamento, são obtidos pela anamnese e, portanto, sujeitos a inexatidões, tendo valor relativo na apreciação geral. Também os outros grupos incluem casos que, eventualmente, poderiam ter tido outros surtos reacionais, separados por longos períodos de acalmia.

Mas importa muito chamar a atenção para o fato de os casos serem incluídos no grupo experimental, já com alguns dias de desenvolvimento do estado reacional. Tomando por base que a duração média de um surto reacional não tratado é de três semanas, quanto mais



FIGURA 2 — Lesões pápulo-nodulares reacionais disseminadas no tronco (7-6-74). Caso 13



FIGURA 3 — Regressão acentuada 72 horas após a instituição da terapêutica. Caso 13

próximo deste limite, maior seria a probabilidade de êxito de uma terapêutica, raciocínio válido apenas para os casos de surtos agudos intercalados por períodos mais ou menos longos de acalmia. No entanto, se levarmos em conta que essa causa de erro foi constante para o grupo tanto da triancinolona, como para o grupo da Talidomida, tendo os casos sido escolhidos ao acaso para os dois grupos, torna-se uma causa de erro constante, não comprometendo a avaliação final. Só seria possível surpreender os casos virchowianos no início do surto reacional, se eles estivessem internados em Hospitais de Dermatologia Sanitária, e só excepcionalmente em doentes de ambulatório.

Com as necessárias ressalvas que as considerações antecedentes permitem, pode-se entrar na apreciação direta dos resultados obtidos pelos tratamentos instituídos. O que chama a atenção inicialmente é que em todos os casos houve regressão do estado reacional, independentemente do medicamento, quer fosse Talidomida, quer fosse Triancinolona. Os fenômenos regressivos puderam ser apreciados pela observação clínico-evolutiva e pela documentação fotográfica. Figuras 2 e 3. As cartas térmicas acompanharam a regressão clínica, com exceção dos casos 4 e 9, nos quais já no início das aferições, os pacientes apresentavam-se subfebris. Isto pode ser explicado, porque havia sempre uma defasagem entre o início das aferições e o início da terapêutica, a favor desta, pois urgia que a terapêutica fosse iniciada imediatamente, não só pelos sintomas presentes, como pelo alto custo operacional do leito dia. Nos casos 1 — 2 — 3 — 5 — 7 — 8 — 11—13—16 — 17—18 — 20 — 19 a queda térmica corresponde ao tipo *em crise*; nos casos 6 — 10 — 12 — 14 — 15 a curva térmica caiu *em lise*.

Quanto ao número de dias para a regressão clínica dos fenômenos reacionais e branqueamento dos quadros de eritema polimorfo e eritema nodoso que os caracterizavam, verifica-se na Figura 1, que os dez casos tratados pela Talidomida conseguiram a cura clínica em 86 dias ao todo, com a média de 8,6 dias por caso ; no grupo de dez pacientes tratados pela triancinolona, o número total *de* dias necessários para a cura clínica foi de 80 dias, alcançando a média de 8 dias por caso. São cifras perfeitamente equivalentes, considerando-se as variedades reacionais, e o número relativamente pequeno das amostras. Houve, portanto, nas doses de triancinolona empregadas (16 mg por dia) e nas doses de Talidomida prescritas (400 mg/dia) equivalência de atividade terapêutica.

O tipo de pesquisa programada, a curto prazo, não permitiu nenhuma conclusão sobre efeitos colaterais das drogas empregadas.

O seguimento dos casos, posteriormente, no ambulatório, veio confirmar um fato verificado por numerosos observadores, de que a atividade terapêutica se dá apenas enquanto o paciente está sob ação das drogas. Depois de um período mais ou menos longo, os pacientes, de acordo com as peculiaridades reacionais do caso, apresentavam recidiva do pifenômeno.

Como observação paralela, tendo em vista os exames laboratoriais auxiliares, dois fatos chamam principalmente a atenção: o acentuado desvio para a esquerda na contagem leucocitária, acompanhado geralmente pela leucocitose; a concomitância entre o primeiro fato e o aumento na velocidade de hemossedimentação, merece também destaque.

A observação da Figura 1 merece outros comentários: somente os casos 2-4-6-7-8-11-12-17-20 (nove ao todo)

apresentam resultados de hemossedimentação ; em dois casos, 14 e 16, não há informações sobre os resultados das biopsias. Sendo a experimentação programada a curto prazo, e, dispondo de 2 ou 3 leitos, a permanência dos pacientes era reduzida ao mínimo indispensável, acontecendo não raramente defasagem entre a colheita de material e a permanência do paciente no Hospital, e quando os técnicos vinham colher o material o paciente já tinha tido alta. Mas a ausência dos histopatológicos nos casos 14 e 16 não fere a classificação do caso, pois em ambos os casos clínicos eram, indiscutivelmente, virchowianos e a bacterioscopia revelou o *M. leprae* no seu típico arranjo em globias e agrupamentos esparsos.

Quanto à recidiva dos surtos reacionais, no seguimento, após a alta hospitalar, verificou-se :

1 — Fizeram novos surtos os casos 1 (três) ; 3 (três) ; 4 (um) ; 9 (três) ; 10 (um) ; 11 (dois) ; 15 (três) ; 16 (dois) ; 19 (um) ; 20 (dois).

2 — Não há registro de surtos reacionais no seguimento, para os casos 2 e 6.

3 — Não há informações, no seguimento, sobre novos surtos reacionais, seja por mudança de residência do paciente para o interior do Estado, seja por ter se matriculado nas Áreas de Dermatologia Sanitária e Hansenologia da Secretaria da Saúde fugindo destarte ao nosso controle, ou deve-se admitir também a hipótese de eles não terem feito outros surtos reacionais, para os casos: b — 7 — 8 — 12 — 13 — 14 — 17 e 18.

Ratifica-se desta forma as afirmações e observações de numerosos pesquisadores quando afirmam que tanto os corticóides como a Talidomida não impedem a recidiva do fenômeno reacional. O fenômeno do "rebound" após a

suspensão do corticóide, salientado por Baliña et al ¹ e outros observadores, não foi constatado nesta experimentação, quer pela Talidomida, quer pela Triancinolona, possivelmente por ter sido suspensa a medicação em doses progressivamente menores.

3 CONCLUSÕES

1.a — Os medicamentos fornecidos para experimentação revelaram-se ativos no tratamento do eritema nodoso e polimorfo hansênicos, em vinte casos estudados pelo Autor.

2.a — As atividades anti-reacionais reveladas pelos medicamentos empregados, correspondem às já assinaladas por numerosos observadores, quando utilizaram os corticóides e a Talidomida no tratamento do epifenômeno reacional da hanseníase virchowiana.

3.a — A comparação entre a atividade dos comprimidos fornecidos sob a sigla A 1 até A 10 e a atividade revelada pelos comprimidos fornecidos sob a sigla B 11 até B 20, isto é, respectivamente a Imidaftálica do ácido glutâmico (Talidomida) e a Triancinolona, nas condições da investigação realizada, permite concluir sobre a equivalência terapêutica de ambos os medicamentos.

4.a — A regressão obtida do fenômeno reacional da hanseníase virchowiana, independentemente do medicamento empregado, foi rápida, com a média de 8,3 dias de internação hospitalar por paciente.

Agradecimentos

Ao Sr. Gastone Sartori que por intermédio da ABIF, me confiou a realização desta pesquisa, os agradecimentos.

Ao Professor Sebastião de Almeida Prado Sampaio, do Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia, que tendo cedido três leitos da enfermaria, permitiu que esta pesquisa fosse realizada em Hospital de nível elevado.

Ao Dr. Miguel Dias Jorge pela colaboração preciosa prestada em inúmeros momentos desta pesquisa.

A Srta. Nilce Gibertone Stanoga pelo trabalho de Secretária no desenvolvimento do trabalho.

Ao pessoal todo da Biblioteca do Instituto de Saúde, que sob a eficiente Direção da Srta. Vera Maria R. Pacheco, sempre presta inestimável colaboração a quem quer que se dedique à pesquisa, principalmente no setor de Hansenologia.

ABSTRACT — A study was made in twenty inpatients of the "Hospital das Clínicas" of the "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo" in order to compare the short-term activities of the Brazilian made imidphtalic glutamic acid and of the triancinolone in the therapy of the hansenic reaction of the Virchowian hanseniasis (in the erythema nodosum and in the erythema multiform syndromes as well). In this research it was observed that the therapeutic activities of both drugs present a perfect and undeniable equivalence and that their use have reduced the period of hospitalization to 8,3 days per each patient.

Key words: Virchowian hanseniasis. Hansenic reaction. Comparative therapeutic activity. Thalidomide. Triancinolone.

REFERENCIAS

- 1 BALIÑA, L.M.; GATTI, J.C.; CARDA- MA, J.E.; AVILA, J.J. La talidomida en loa episodios reaccionales de la lepra. *Leprolgia*, 14(2):189-193, 1969.
- 2 CALVO, R. ,& MÜ CKTER, H. Sur le mécanisme d'action de la thalidomide et autres imides cycliques dana la réaction lépreuse. *Acta Leprol.*, (48/ 49) :27-29, 1972.
- 3 CHEYMOL, J. Le drame du thalidomide. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 11(4) : 123-134, 1965.
- 4 DANIELSSEN, D.C. & BOECK, W. *Traité de la spédalskhed ou élephantiasis des grecs*. Paris, Bailliére, 1848. 535p.
- 5 GOUGEROT, H. *Lèpre*. In: DARIER, J. et al. *Nouvelle pratique dermatologique*. Paris, Masson, 1936. v. 3, p. 841-921.
- 6 HAEUSLER, E.V. ACTH y cortisona. *Antióquia Med.*, 8(2) :45-96, 1952.
- 7 JEANSELME, E. *La lèpre*. Paris, Doin, 1934, 679p.
- 8 LELOIR, H. *Traité pratique of théorique de la Lèpre*. Paris, Progrès Medical, 1886. 359p.
- 9 LOWE, J. A.C.T.H. and cortisone in leprosy. *Brit. Me00d. J.*, (4758) :601, 1952.
- 10 ROCHE, M.; CONVIT, J.; MEDINA, J.A.; BLOMENFELD, E. The effects of the adrenocorticotropic hormone (ACTH) in lepromatous lepra reaction. */nt. J. Lepr.*, 19(2): 137-145, 1951.
- 11 SAGHER, F. & SHESKIN, J. Réaction lépreuse et thalidomide — Etude des immunologiques. *Acta Leprol.*, (48/ 49) :11-25, 1972.
- 12 SHESKIN, J. Influencia de la talidomida en la reaction leprosa. *Dorm. Vence.*, 4(3/4) :210-221, 1964/1965.
- 13 SHESKIN, J. Further observation with thalidomide in lepra reactions. *Lepr. Rev.*, 86 (4) :183-187, 1965.
- 14 SHESKIN, J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 6:303, 1965.
- 15 SHESKIN, J. Fifty months' use of thalidomide in leprosy reaction. *Star*, 28 (6) :3, 1969.
- 16 SHESKIN, J. Incorporación de la talidomida al arsenal terapéutico del mal de Hansen. *Actas Dermosifiliogr.*, 60(3/4):57-72, 1969.
- 17 SOUZA LIMA, L. & MAURANO, F. *Reação leprótica*. Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra, 1949. 157p.