

## EFEITO DA TALIDOMIDA SOBRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE IMUNOGLOBULINAS IgM E IgA, FATOR REUMATÓIDE E ISOHEMAGLUTININA ANTI-A E ANTI-B EM PACIENTES COM LEPROMATOSA. UM ESTUDO DUPLO-CEGO

Walter Oteschko ARRUDA (1), Elisa HACBARTH (1), Elvira DÖI (1), Jesus R. SANTA-MARIA (2), Jânio BARBOSA (1) e André A. KAJDACSZY-BALLA (1)

### RESUMO

Um estudo duplo-cego foi conduzido em pacientes portadores de lepra lepromatosa estável, para avaliar a resposta a administração de talidomida 100 mg por dia, por 18 dias, dos níveis séricos de IgM e IgA e dos títulos de fator reumatóide e isohemaglutininas anti-A e anti-B. Nenhum efeito significativo foi detectado ao fim deste período.

UNITERMOS: Hanseníase Virchowiana — Sorologia — Imunoglobulinas IgM e IgA. Fator reumatóide — Isohemaglutininas Anti-A e Anti-B — Talidomida

### INTRODUÇÃO

A eficácia da talidomida no eritema nodoso leprótico e em certo número de outras condições inflamatórias sugere uma função imunomoduladora e/ou anti-inflamatória, decorrente de um ou mais modos de ação ainda não bem estabelecidos<sup>2</sup>. Um efeito depressor sobre a resposta de isoanticorpos contra antígenos eritrocitários *in vivo*, mas não *in vitro*<sup>8</sup> e a inibição da síntese "de novo" de imunoglobulina M (IgM)<sup>13</sup> apontam como sítio de ação relevante da talidomida a síntese de imunoglobulinas, em particular, IgM.

O fator reumatóide está presente em certo número de pacientes com lepra lepromatosa<sup>7</sup>, e embora não pareça exercer nenhum papel relevante no curso desta doença<sup>5</sup>, teria importante implicação patogênica em outras condições, como a artrite reumatóide<sup>10,11</sup>.

O presente estudo avalia o efeito da talidomida sobre os níveis séricos de imunoglobulinas IgA e IgM, de isohemaglutininas anti-A e anti-B e de fator reumatóide em pacientes com lepra lepromatosa.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo duplo-cego, randomizado, em 2 grupos de pacientes com lepra lepromatosa<sup>12</sup>, estável, com fator reumatóide sérico positivo pelos testes de látex e Waller-Rose, com pelo menos 3 meses sem surto de acutização, sem doenças associadas, fazendo uso somente de dapsona, 100 mg por dia (Fig. 1). Foram excluídas mulheres em idade fértil.

	Talidomida	Placebo
Homens	11	14
Mulheres	12	8
Total	23	22
Idade (anos)	64 ± 11	61 ± 11

Fig. 1 — Características dos grupos talidomida e placebo, de pacientes estudados.

O fator reumatóide foi medido pela técnica de Waller-Rose (O.M.S.) e pelo teste de látex (Latex RAPI TEX<sup>®</sup> RF Reagent Behringwerke AG, Marburg). O grupo talidomida recebeu 100 mg de talidomida por dia, e o grupo controle, placebo, por 18 dias. Este período foi baseado na vida média de IgA e IgM de aproximada-

(1) Laboratório de Imunopatologia, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil  
(2) Hospital Dermatológico-Sanitário São Roque, Fundação Caetano Munhoz da Rocha, Piraquara. PR, Brasil

mente 5 dias<sup>15</sup>. As isohemaglutininas anti-A e anti-B foram tituladas pela técnica de DACIE<sup>6</sup>, e as concentrações de imunoglobulinas foram realizadas pela técnica de imunodifusão radial (Imunodiagnóstico, Sistema RID, Boehringer-Ingelheim, Plate-PAC).

A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste de qui quadrado e de Wilcoxon, para os títulos de isohemaglutininas e de fator reumatóide, e o teste t de Student para as concentrações de imunoglobulinas<sup>9,14</sup>.

## RESULTADOS

A Fig. 2 mostra os resultados das variações de títulos de fator reumatóide e de isohemaglutininas anti-A e anti-B. Foram consideradas variações de duas diluições ou mais, dos títulos, como significativas para registro. Não houve alteração estatisticamente significativa.

	Talidomida	Placebo
Fator reumatóide	↑ 0	1
	— 24	24
	↓ 1	0
Isohemaglutininas anti-A	↑ 4	2
	— 10	11
	↓ 1	2
Isohemaglutininas anti-B	↑ 0	0
	— 17	17
	↓ 3	0

↑ Títulos aumentados  
 ↓ Títulos diminuídos  
 — Títulos inalterados

Fig. 2 — Variações dos títulos de fator reumatóide e isohemaglutininas anti-A e anti-B.

Os níveis séricos de IgM e IgA no grupo placebo, no 1.º dia, foi de 249,21 ± 113,57 mg/dl e 446,43 ± 241,84 mg/dl, não diferindo significativamente dos níveis do grupo talidomida, com IgM de 267,52 ± 82,31 e IgA de 440,96 ± 148,36 mg/dl. No 18.º dia os níveis de IgM e IgA foram de 266,56 ± 108,02 mg/dl e 411,78 ± 178,85 mg/dl respectivamente, no grupo placebo, e 261,16 ± 77,76 mg/dl e 423,36 ± 125,30 mg/dl no grupo talidomida.

Não houve qualquer alteração significativa entre os níveis de IgM e IgA do 1.º e 18.º dias, em ambos os grupos.

## DISCUSSÃO

O presente estudo revelou que a talidomida administrada a pacientes com lepra lepromatosa estável não exerce nenhum efeito detectável sobre os títulos de isohemaglutininas e de fator reumatóide e sobre os níveis séricos de IgM e IgA. Esta observação difere das observações experimentais prévias de GUSDON & col.<sup>8</sup> e da observação de SHANNON & col.<sup>13</sup> em pacientes com lepra lepromatosa ativa, também fazendo uso de dapsona. A dapsona não tem influência sobre a produção de imunoglobulinas<sup>1</sup>, não interferindo na interpretação destes resultados. O baixo índice bacteriológico dos nossos pacientes (1,1 ± 3,7), em comparação aos pacientes de SHANNON poderia ser citado como um possível fator determinante das diferenças de resposta à talidomida.

Observamos que mesmo com baixos índices bacteriológicos, e mesmo na ausência de bactérias detectáveis, pacientes com lepra lepromatosa apresentam hipergamaglobulinemia e fator reumatóide detectável. Outro mecanismo que não dependa da presença constante do *Mycobacterium leprae*<sup>3,4</sup> estaria envolvido na imunopatogênese desta doença.

Este trabalho não afasta completamente a possibilidade de que a talidomida possa exercer efeito sobre a síntese de imunoglobulinas em outras situações.

## SUMMARY

**Effect of thalidomide on serum levels of immunoglobulins IgM and IgA, rheumatoid factor and isohemaglutinins anti-A and anti-B in patients with lepromatous leprosy. A double-blind study**

A double-blind study was performed in a group of patients with lepromatous leprosy to evaluate the response of IgM and IgA serum levels and of serum titles of rheumatoid factor and isohemaglutinins anti-A and anti-B to administration of thalidomide 100 mg each day, for 18 days.

No significant effect was detected at the end of the study.

ARRUDA, W. O.; HARBARTH, E.; DÖI, E.; SANTA-MARIA, J. R.; BARBOSA, J. & KAJDACS-BALLA, A. A. — Efeito da talidomia sobre os níveis séricos de imunoglobulinas IgM e IgA, fator reumatóide e isohemaglutininas anti-A e anti-B em pacientes com lepra lepromatosa Um estudo duplo-cego. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 28:12-14, 1986.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON, R.; GATNER, E. M. S.; van RENSBURG, C. E.; GRABOW, G.; IMKAMP, F. M. G. H.; KOK, S. K. & van RENSBURG, J. — In vitro and in vivo effects of dapsone on neutrophil and lymphocyte functions in normal individuals and patients with lepromatous leprosy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19: 495-503, 1981.
2. BARNHILL, R. L. & McDUGALL, A. C. — Thalidomide: use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 7: 317-323, 1982.
3. BJUNE, G.; CLOSS, O. & BARNETSON, R. ST. C. — Early events in the host-parasite relationship and immune response in clinical leprosy: its importance for leprosy control. *Clin. Exp. Immunol.* 54: 289-297, 1983.
4. BULLOCK, W. E.; WATSON, S.; NELSON, K. E.; SHAU, V. I.; MAKONKAWAYON, S. & JACOBSON, R. R. — Aberrant immunoregulatory control of B lymphocyte function in lepromatous leprosy. *Clin. Exp. Immunol.* 49: 105-114, 1982.
5. CATHCART, E. S.; WILLIAMS, Jr., R. C.; ROSS, S. H. & CALKINS, E. — The relationship of the latex fixation test to the clinical and serologic manifestations of leprosy. *Am. J. Med.* 31: 758-765, 1961.
6. DACIE, J. V. & LEWIS, S. M. — *Hematología Práctica*. 2.ed. Barcelona, Toray, 1970, Cap. 15, p. 427.
7. ELLIS, B. P. B. — Leprosy and the rheumatoid factor. *Cent. Afr. J. Med.* 24: 8-10, 1978.
8. GUSDON, J. P. & COHEN, C. — Effect of thalidomide on the antibody response. *Am. J. Obst. Gynec.* 100: 952-955, 1968.
9. HILL, A. B. — *Principles of Medical Statistics*. 9.ed. New York, Oxford University Press, 1971.
10. INMAN, R. D. & DAY, N. K. — Immunologic and clinical aspects of immune complex disease. *Am. J. Med.* 70: 1097-1106, 1981.
11. MAINI, R. N. — The clinical and pathogenetic significance of rheumatoid factor. *Aust. N. Z. J. Med.* 8 (Supl. 1): 51-56, 1978.
12. RIDLEY, D. S. & JOPLING, W. H. — Classification of leprosy according to immunity. A five group system. *Int. J. Lepr.* 34: 255-273, 1966.
13. SHANNON, E. J.; MIRANDA, R. O.; MORALES, M. J. & HASTINGS, R. C. — Inhibition of de novo IgM antibody synthesis by thalidomide as a relevant mechanism of action in leprosy. *Scand. J. Immunol.* 13: 553-562, 1981.
14. SIEGEL, S. — *Estatística Não-paramétrica*. São Paulo, McGraw-Hill do Brasil, 1975.
15. WELLS, J. V. — Immunoglobulins: biosynthesis and metabolism. In: FUNDENBERG, H. H.; STITES, D. P.; CALDWELL, J. L. & WELLS, J. V. — *Basic and Clinical Immunology*. 3.ed. Los Altos, California, Lange Medical Publications, 1980, Cap. 7A, p. 72.

Recebido para publicação em 15/10/1984.