

O EMPRÊGO DA D-CYCLOSERINA NO TRATAMENTO DA LEPROSA

(Resultados preliminares)

ESTÊVAM DE ALMEIDA NETO
JOSÉ PAREJA REVELLES*

Decorridos onze anos de vulgarização e prática rotineira da terapêutica sulfônica, encontramos-nos já bem longe de um julgamento distante da realidade, seja pelo entusiasmo exagerado, seja pelo cepticismo. Milhares e milhares de lepromatosos branqueados desfilam pelos Dispensários, parcial ou totalmente restituídos à sociedade, e devem êste estado à maravilhosa atividade antileprótica das sulfonas. Reconhecendo-se um saldo imensamente positivo, alguns fatos desfavoráveis podem ser apontados: os acidentes terapêuticos específicos ou inespecíficos (relativa toxicidade), tratamento por tempo muito longo e indefinido para as formas lepromatosas, recidiva da moléstia quando o tratamento é interrompido, impossibilidade de se evitar a marcha evolutiva das lesões conseqüentes ao comprometimento dos troncos nervosos e a existência de casos de resistência ao tratamento sulfônico. Êstes não devem ser confundidos com a reativação da moléstia por tratamento interrompido, irregular e inconstante. Os casos verdadeiramente sulfônio-resistentes são em número reduzido, menos de 1% dos casos tratados segundo nossa experiência, mas constituem um problema sem solução e se comportam como os doentes antes da era sulfônica, isto é, vão piorando progressivamente, quer se lhes administre sulfona-mãe, ou qualquer sulfona substituída ou mesmo associações de sulfonas com outros medicamentos reconhecidos até então como dotados de atividade antileprótica.

As investigações no campo da terapêutica em lepra são ainda de grande oportunidade, mórmente com o elevado número de doentes que estão matriculados em nossos Dispensários, exigindo-se um arsenal antileprótico variado e poderoso para melhor contrôlo e manejo do doente, adaptando-se, no que fôr possível, às peculiaridades evolutivas dos casos.

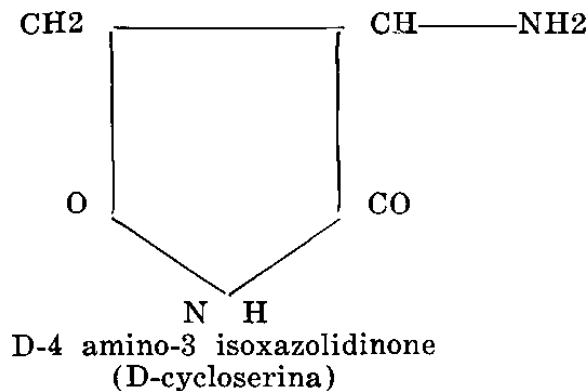
Os medicamentos que têm revelado atividade na tuberculose são experimentados em lepra. Isto ocorreu com as próprias sulfonas, com as hidrazidas, TBI, PAS, Estreptomina e mais recentemente com a D-cycloserina. Êste último medicamento é um antibiótico extraído do *Streptomyces orquidaceus*, descoberto em 1955 por Harned e seu grupo (3) é dotado de largo espectro de ação, agindo sôbre germes Gram-negativos e Gram-positivos, sôbre bacilos álcool-ácido-resistentes conforme os trabalhos de Epstein que revelou resultados favoráveis na tuberculose humana. Êste foi o ponto de partida para nossos trabalhos que procuram inicialmente verificar si a D-cycloserina é dotada de atividade terapêutica anti-leprótica.

Recebemos para experimentação a D-cycloserina obtida sinteticamente pela Casa Roche (***) e apresentada em comprimidos de 250 mg.

A presente comunicação consta dos resultados obtidos com o tratamento de vinte casos, sendo um do grupo limítrofe e 19 lepromatosos.

* Médicos do D. P. L. do Estado de São Paulo.

** A D-cycloserina foi gentilmente oferecida pela firma F. Hoffman-La Roche & Cia., por intermédio dos Drs. Frey e Herrero, a quem consignamos nossos agradecimentos.



MATERIAL E MÉTODO

Na escolha de casos para observações, seguimos a mesma orientação de nossa primeira comunicação (1), isto é, doentes lepromatosos sem tratamento antileprótico anterior, de preferência avançados. Foi incluído um caso limítrofe e, num segundo bloco, incluímos casos sulfono-resistentes, cêrca de seis casos. Para a maioria dos casos administramos somente D-cycloserina e para os restantes estabelecemos esquemas de associação, tendo-se em vista a possibilidade de sinergismos.

O bloco de casos sulfono-resistentes foi de grande valor, em primeiro lugar por melhor se prestarem para avaliação de atividade antileprótica da nova droga e em segundo lugar, por se submeterem mais docilmente às prescrições médicas, talvez por desespero de causa. Ficou pois implícito neste último conceito, que os doentes internados em geral não se submetem facilmente à orientação médica, julgando-se em geral auto-suficientes em questões terapêuticas. Não cabe aqui analisar os motivos desta atitude, mas, tão somente, relatar que nos valem de subterfúgios e de uma severa vigilância, a fim de nos precavermos de causas de erros.

Damos a seguir a relação alfabética dos casos que fazem parte do grupo experimental.

	Prontuário	Nome		Prontuário	Nome
1	—	17.509 A. L. M.	11	—	46.010 I. D. B.
2	—	45.991 A. G. F.	12	—	45.917 I. F. M.
3	—	45.463 A. R. F.	13	—	44.320 I. B.
4	—	15.665 A. S. S.	14	—	19.769 J. C. S.
5	—	3.685 A. B.	15	—	45.610 J. J. N.
6	—	15.948 A. D.	16	—	14.642 J. V.
7	—	45.604 B. L. G.	17	—	21.474 M. M.
8	—	45.937 C. P.	18	—	44.361 M. R.
9	—	44.420 C. A. T.	19	—	46.158 P. M. R.
10	—	45.998 F. M. J.	20	—	45.913 S. R. L.

A D-cycloserina foi administrada via oral, 250 mg por dia nos sete primeiros dias, aumento de 1 comprimido por semana até quatro por dia, repartidos em cada seis horas. Em apenas um caso (caso 4) atingimos seis comprimidos diários e em vista dos sintomas suspeitos de intolerância, retornamos a quatro por dia.

Procuramos como se vê tatear a sensibilidade do paciente o que era muito justo, por se tratar de uma medicação sobre a qual não tínhamos nenhuma informação sobre a toxicidade para o doente de lepra. Tínhamos notícia de fenômenos de intolerância, que se passam na esfera do sistema nervoso central e manifestam-se por vertigem, cefaléia, agitação, insônia ou sonolência, oftalmoplegia e convulsões, segundo os relatos de Robinson (6). As doses foram norteadas pelos trabalhos de Welch (9) e Epstein (2), que empregaram doses de 400 a 1.500 mg por dia.

Realizamos revisões clínico-dermatológicas semanalmente no primeiro mês e depois mensalmente; baciloscopia mensal de mucosa nasal e lesão cutânea; o material para baciloscopia foi colhido segundo os preceitos da técnica, sendo as lesões de aspecto clínico mais ativo as escolhidas; as biópsias foram retiradas cada dois meses; foram feitos exames laboratoriais de rotina: contagem de glóbulos vermelhos, dosagem de hemoglobina, dosagem de uréia no sangue, exame de urina tipo 1, exame de fezes, alguns deles repetidos periodicamente.

A baciloscopia e histopatologia foram realizadas no Instituto de Pesquisas Científicas do Departamento de Profilaxia da Lepra do Estado de São Paulo, a cargo respectivamente dos Drs. Murillo Paca Azevedo e Paulo Rath de Souza, ressaltando-se alguns exames baciloscópicos feitos no Laboratório do Sanatório Santo Ângelo.

RESULTADOS GERAIS

Vamos apresentar os resultados gerais obtidos nos dois grupos, discriminando na observação de cada caso as peculiaridades evolutivas. O primeiro grupo é constituído por doentes sem tratamento antileprótico anterior, exceto dois casos; o segundo grupo é constituído pelos casos sulfono-resistentes, havendo três casos de associação D-cycloserina e Sulfona e um caso de associação D-cycloserina e Tbl.

PRIMEIRO GRUPO

(Casos 13, 18, 9, 3, 15, 8, 20, 12, 2, 11, 19, 10, 7, 14.)

CASO 13

I. B. Pr. 44.320. Fem., br., solt., 31 anos, internada em 17 de janeiro de 1957, 58 k.

Antecedentes: Doente há mais ou menos 8 anos, sem nunca ter feito tratamento antileprótico.

Ficha dermatológica: "Lesões difusas de eritema e infiltração, generalizadas, mais acentuadas na região frontal e bochechas, nos membros superiores e inferiores, individuando-se tubérculos salientes, hemisféricos na coxa esquerda, joelhos e pernas. Ausência de manifestações reacionais e de lesões neurotróficas.

Baciloscopia: Mucosa nasal: —; lesão cutânea: ++.

Histopatologia: 37.003 — Leproma em regressão. Bacilos: ++ (em parte de aspecto granuloso).

Classificação: Lepra lepromatosa cutânea em estágio avançado."

Início de tratamento: Fevereiro de 1957.

REVISÕES

Fevereiro e março: "Melhorias subjetivas, parada da marcha evolutiva e ao fim do segundo mês, já se observava início de marcha regressiva dos lepromas e lesões difusas: desinfiltração parcial e amolecimento dos tubérculos. Boa tolerância medicamentosa. Aumento de 4 k no peso. Mucosa nasal: +, —, —; lesão cutânea: +++, raros bacilos, ++".

Abril e maio: "As lesões específicas continuam em marcha regressiva. *Baciloscopia:* mucosa nasal: —, —; lesão cutânea: —, —. *Histopatologia:* 37.612: leproma de aspecto regressivo; bacilos: +++ (em parte de aspecto granuloso). Nota: comparando com a biópsia anterior, verifica-se que aquela apresenta aspecto regressivo mais acentuado e menor riqueza em bacilos."

Junho e julho: "Ótima tolerância medicamentosa e bom estado geral. Aumento ponderal de 10 k. Lesões lepromatosas em regressão: aplainamento progressivo dos lepromas e desinfiltração progressiva das lesões difusas. *Baciloscopia:* mucosa nasal: —, —; lesão cutânea: ++, +++".

Agosto e setembro: "Continua mantendo o estado regressivo já assinalado. Boa tolerância ao medicamento e bom estado geral. Peso: 70 k. *Baciloscopia:* mucosa nasal: —, —; lesão cutânea: +; —. *Histopatologia:* 38.367 — No córion

infiltração lepromatosa de intensidade média, em parte de aspecto regressivo. Bacilos: ++ (em parte de aspecto granuloso, sendo de notar que no interior de células endoteliais de um pequeno vaso há numerosas formas típicas de bacilos) ".

Outubro e novembro: "Eclosão do primeiro surto reacional constituído por nódulos disseminados, obrigando a doente a acamar-se durante quase dois meses. Teve febre alta, intermitente, com ascensão vespertina. Icterícia na fase final da reação, cuja etiologia não foi devidamente esclarecida. O tratamento pela D-cycloserina foi interrompido durante esta fase. Comprometimento sensível do estado geral, tendo perdido cerca de 10 k. As lesões específicas continuam em fase regressiva: desinfiltração parcial e progressiva de tôdas as lesões; lepromas na perna aplainados. *Baciloscopia:* mucosa nasal: —; —; raros bacilos (RB); lesão cutânea: —; —; R. B. *Histopatologia:* número 38.695. córion, infiltração lepromatosa de grau médio e de aspecto regressivo. Bacilos: ++ (em sua maior parte de aspecto granuloso)".

Dezembro de 1957 e janeiro de 1958: "Estado geral comprometido; tonalidade subictérica do tegumento e perda de 15 k de pêso; inapetência e mal estar. Acusou obnubilação e agitação. Fígado aumentado de volume. Desinfiltração progressiva das lesões específicas. Atrofia cutânea no rosto e eritema marmóreo no tronco e membros. Teve novo surto, desta vez fugaz, de eritema nodoso. *Baciloscopia:* mucosa nasal: —; lesão cutânea: R. B. *Histopatologia:* número 38.858: no córion infiltração lepromatosa de intensidade média e aspecto regressivo, semelhante à da biópsia anterior. Bacilos: ++ (de aspecto granuloso). Nota: tem-se a impressão de que muitos bacilos são mais fragmentados do que pròpriamente granulosos."

CASO 18

M. R., Pr. 44.361, masc., br., cas., 33 anos, internado no Sanatório Santo Ângelo em 4 de fevereiro de 1957.

Antecedentes: Moléstia atual iniciada há mais ou menos 10 anos, sob forma de mácula hipocrômica anestésica na coxa direita, algum tempo após um ferimento nas suas proximidades. A disseminação da moléstia teria se produzido a partir da mácula inicial e a generalização data de mais ou menos dois anos. Jamais fêz qualquer tratamento antileprótico anteriormente. Nunca teve lesões reacionais.

Ficha dermatológica: "Mancha hipocrômica e atrófica na coxa direita (lesão inicial) com intensa tuberização das bordas, individuando-se uma orla de lepromas salientes, túmidos, duros e de contôrno irregular e esmigalhado. Uma profusão de lepromas, de tamanhos diversos, de um grão de arroz até uma avelã, são vistos em tôdas as regiões do corpo com diferenças de grau de evolução. Nas coxas são mais salientes e evoluídos; no rosto predominam as lesões eritemato-infiltrativas e no tronco predominam manchas eritematopigmentares. O quadro dermatológico é de uma intensa lepromatização. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: ++; —; lesão cutânea: +++; +++. *Histopatologia:* 36.957. Infiltração lepromatosa em regressão. Bacilos: +++, em parte de aspecto granuloso. *Classificação:* Lepra lepromatosa cutânea em estágio avançado".

Início do tratamento: Iniciou a D-cycloserina em 7 de fevereiro de 1957.

REVISÕES

Março e abril de 1957: "No primeiro mês notamos parada da marcha evolutiva e melhoria subjetiva, seguindo-se no segundo mês a marcha involutiva das lesões específicas; início de pregueamento epidérmico por desinfiltração parcial dos lepromas e amolecimento destes. Boa tolerância medicamentosa e bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; —; lesão cutânea: +++; +++. *Histopatologia:* 37.611: Leproma de aspecto regressivo

Bacilos: +++ (em parte de aspecto granuloso). *Nota:* comparando-se com a biópsia anterior (36.967), verifica-se que a atual apresenta aspecto regressivo mais acentuado, bem como bacilos em número relativamente menor, com maior presença de bacilos de aspecto granuloso."

Maio e junho: "As lesões específicas continuam em marcha regressiva. Não há fenômenos reacionais. Boa tolerância e bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: — ; —; lesão cutânea: +; +."

Julho, agosto e setembro: "Aplainamento progressivo dos lepromas e desinfiltração parcial das lesões de espessamento difuso. Ausência de manifestações reacionais. Ótima tolerância medicamentosa e bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: +++; —; —; lesão cutânea: +++; —; +++. *Histopatologia:* 38.501. Lesão lepromatosa em regressão. Bacilos: ++ (de aspecto granuloso)".

Outubro e novembro: "Manchas eritemato-pigmentares em progressivo apagamento; lepromas diminuídos de volume com nítido pregameamento epidérmico; desinfiltração progressiva das lesões de infiltração difusa. Presença de nódulos reacionais, isolados em placas, nos membros inferiores, sem comprometimento do estado geral. Boa tolerância medicamentosa. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; —; —; lesão cutânea: ++; RB; +. *Histopatologia:* 38.694: No córion intensa infiltração lepromatosa de aspecto regressivo. Bacilos: +++ (em parte de aspecto granuloso)."

Dezembro de 1957 e janeiro de 1958: "Todos os lepromas estão aplainados a apenas na coxa direita alguns lepromas apresentam-se elevados pela presença de nódulos reacionais, situados em plena hipoderme, abaixo das lesões específicas. Outros nódulos, em pequeno número e dispersos, são vistos nas pernas e coxas. ótimo estado geral e nenhum sintoma de intoxicação pela medicação. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; RB; —; lesão cutânea: +; ++; +. *Histopatologia:* 38.853 — No córion intensa infiltração lepromatosa em regressão. Bacilos: +++ (em grande parte de aspecto granuloso)."

CASO 9

C. A. T., Pr. 44.420, masc., br., 21 anos, fichado em fevereiro de 1957 e internado no Sanatório Santo Ângelo.

Antecedentes: Os primeiros sintomas consistiram em áreas de adormecimento nas pernas, há mais ou menos cinco anos. Há dois anos teriam surgido as primeiras manchas eritemato-pigmentares e mais recentemente, há cinco meses, disseminação de lepromas pelo corpo. Nunca fez tratamento antileprótico anteriormente.

Ficha dermatológica: "Lesões eritemato-infiltrativas difusas no rosto, tronco e membros, com laivos fulvos em algumas zonas. Pequenas manchas difusas de tom ferruginoso no tronco e nádegas. Grande número de tubérculos, em vários estádios evolutivos e alguns em involução espontânea, de tamanhos variáveis, desde um grão de arroz até uma ervilha graúda, bem salientes, duros e hemisféricos, localizados de modo mais concentrado nas pernas e coxas, rareando no tronco e membros superiores. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: + ; lesão cutânea: +++. *Histopatologia:* 37.000. Lesão lepromatosa em regressão. Bacilos: ++ (em parte de aspecto granuloso). *Classificação:* Lepra lepromatosa cutânea em estágio avançado."

Início de tratamento: Fevereiro de 1957.

REVISÕES

Março e abril de 1957: "No primeiro mês, verificamos piora clínica, sem fenômenos de reação focal, seguindo-se parada da marcha evolutiva. Parece-nos que o doente vinha de ter lepromatização aguda, cuja marcha evolutiva apenas foi arrefecida no primeiro mês de tratamento, seguindo-se-lhe parada da marcha evolutiva. Estado geral melhorado e nenhum sintoma de intolerância medica-

mentosa. *Baciloscopia*: Mucosa nasal: —; —; —; lesão cutânea: ++; +++; —."

Mai e junho: "Regressão parcial de tôdas as lesões assinaladas na ficha inicial: diminuição volumétrica dos lepromas, amolecimento dêstes e início de pregueamento epidérmico em alguns. Lesões de espessamento difuso em regressão. *Baciloscopia*: Mucosa nasal: +; —; lesão cutânea: ++ ++; ++. *Histopatologia*: 37.610. Leproma em parte de aspecto regressivo. Bacilos: +++ (em parte de aspecto granuloso). Nota: comparando-se a atual biópsia com a anterior, verifica-se que esta última apresenta aspecto regressivo mais acentuado."

Julho e agosto: Lento processo regressivo; alguns lepromas das pernas permanecem salientes enquanto que outros tendem a ulceração. Boa tolerância medicamentosa e bom estado geral. Aumento ponderal de 4 k. *Baciloscopia*: Mucosa nasal: —; +; lesão cutânea ++; +++."

Setembro e outubro: "Alguns lepromas apresentam-se totalmente cicatrizados e outros em vias de cicatrização. Outros lepromas mostram-se ainda salientes e as lesões de espessamento difuso mostram-se parcialmente desinfiltradas. Não houve nenhum fenômeno reacional, quer focal, quer tipo eritema nodoso. *Baciloscopia*: Mucosa nasal: +; —; lesão cutânea: +; ++++. *Histopatologia*: 38.502. No córion infiltração lepromatosa de aspecto regressivo. Bacilos: +++ (em sua maior parte de aspecto granuloso)".

Novembro e dezembro: "Regressão lenta e progressiva das lesões assinaladas na ficha dermatológica inicial e pouca alteração em relação à revisão anterior. Bom estado geral e ótima tolerância ao medicamento. *Baciloscopia*: Mucosa nasal: —; —; lesão cutânea: RB; ++++. *Histopatologia*: 38.698. No córion infiltração lepromatosa de aspecto nitidamente regressivo. Bacilos: +++ (em parte de aspecto granuloso)."

Janeiro de 1958: "Aplainamento da quase totalidade dos lepromas; desinfiltração das lesões de espessamento difuso. Bom estado geral e ótima tolerância medicamentosa. Apenas um nódulo reacional na perna direita. *Baciloscopia*: Mucosa nasal: —; —; lesão cutânea: +. *Histopatologia*: 38.859. No córion intensa infiltração lepromatosa de aspecto nitidamente regressivo. Bacilos: +++ (de aspecto granuloso)."

CASO 3

A. R. F., Pr. 43.463, fem., br., 43 anos, cas. Fichada aos 14/VII/1956.

Antecedentes: Doença iniciada há cinco anos com áreas de insensibilidade nas pernas. Estava em tratamento de tuberculose muito avançada desde agosto de 1954, controlada por um dispensário especializado. O relatório do Tisiologista faz referências aos seguintes medicamentos: estreptomina 125,00 gr, associada à hidrazida e hidropas. Foi matriculada no Dispensário de Vila Mariana em agosto de 1956. Como nessa ocasião o estado geral da paciente fôsse precário, ficou sem tratamento sulfônico até julho de 1957, quando, por solicitação do Clínico geral do Dispensário, recebemos a incumbência de resolver o caso sob o ponto de vista leproológico. Nesta ocasião o estado geral da paciente continuava precário e foi-nos sugerido não indicar sulfonas, sobretudo pela taxa baixa de hemoglobina e contagem global de hemácias que se mantinha em níveis inferiores a 3.500.000/mm³. Resolvemos então, a título experimental, incluir a paciente no grupo da D-cycloserina.

Ficha dermatológica: Lesões eritemato-infiltrativas difusas no rosto e membros. Numerosos nódulos reacionais isolados e empastados nos membros inferiores. *Baciloscopia*: Mucosa nasal: —; —; lesão cutânea: +; —. *Classificação*: Lepra lepromatosa de grau moderado com reação leprótica. *Início de tratamento*: julho de 1957.

REVISÕES

Agosto de 1957: "Melhorias subjetivas. Quadro dermatológico inalterado. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: +.

Setembro: Lesões lepromatosas de aspecto regressivo. Cessaçãõ do surto reacional. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: +".

Outubro: "Mantém-se o aspecto regressivo das lesões cutâneas. Ausência de nódulos reacionais. Melhoria do estado geral e ótima tolerância medicamentosa. Aumentou 11 k de peso. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: —."

Novembro: Dia 16. "Lesões eritematosas em lençol, com aspecto infiltrado e edematoso, iniciando-se nos limites superiores das regiões glúteas e difundindo-se para as coxas. As bordas superiores são levemente elevadas em relação à pele circunvizinha. O rosto também apresenta lesões do mesmo tipo. Estado febril e sensação de queimação ao nível das lesões; queixa-se de mal estar. O estado cutâneo lembra o aspecto de uma piora aparente (pseudo-exacerbação?). *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: +. *Histopatologia:* 38.776. No córion infiltração inflamatória crônica, de grau moderado e aspecto involutivo, sem caráter histológico de especificidade. Raríssimos bacilos álcool-ácido-resistentes."

Novembro, dia 26: "O estado de aparente piora revelado na revisão anterior, consolida-se não como agravamento, mas como surto reacional do tipo limítrofe, caracterizado por placas infiltradas e edematosas (aspecto urticariano), bem delimitadas no tronco e cintura escapular, braços e nádegas. No rosto as lesões são semelhantes, mas as bordas são perceptíveis em poucos pontos. Pés e regiões maleolares edemaciados. Queixa-se de dôres nas extremidades e hiperestesia ao nível das lesões. O quadro dermatológico fala a favor de se tratar de um tipo limítrofe (mutação de forma clínica)."

Dezembro: "O surto de pseudo-exacerbação está em plena defervescência: as lesões já se apresentam parcialmente aplainadas e com atrofia residual em alguns pontos. ótima tolerância medicamentosa e bom estado geral. Aumento de 18 k desde o início (quatro meses de tratamento). *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: —."

Janeiro de 1958: "Esmacimento progressivo do eritema e desinfiltração parcial das lesões de pseudo-exacerbação. Queixa-se de dôres nas extremidades. ótima tolerância medicamentosa e bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: —."

CASO 15

J. J. N., prontuário 45.610, masc., br., 33 anos, solt., internado no Sanatório Santo Ângelo em setembro de 1957.

Antecedentes: Doente há mais ou menos oito anos.

Ficha dermatológica: Acentuada infiltração lepromatosa no rosto e individualização de numerosos lepromas, disseminados e de dimensões não maiores do que um grão de feijão. Lepromas e lesões de espessamento difuso nos membros e manchas infiltradas e difusas no tronco. Numerosos lepromas no penis. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: RB; lesão cutânea: +++. *Histopatologia:* 38.507. Leproma de aspecto regressivo. Bacilos de aspecto regressivo em parte: +++. *Classificação:* Lepra lepromatosa cutânea em estágio avançado."

Início de tratamento: setembro de 1957.

REVISÕES

Outubro e novembro de 1957: "Início de desinfiltração parcial dos lepromas. Boa tolerância medicamentosa. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: +++; +; lesão cutânea: ++++; +++. *Histopatologia:* 38.693. No córion intenso infiltrado lepromatoso, de aspecto regressivo. Bacilos: +++ (os bacilos apre-

sentam-se esparsos, não se vendo globias, e em grande parte de aspecto granuloso)."

Dezembro de 1958: Desinfiltração parcial e progressiva dos lepromas e das lesões de espessamento difuso; esmaecimento do tom eritematoso. Boa tolerância medicamentosa. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: RB; —; lesão cutânea: +++; +++. *Histopatologia:* 38.857. Pequeno leproma "en nappe", de aspecto regressivo. Bacilos: +++ (em sua maior parte de aspecto granuloso)."

CASO 8

C. P., Pr. 45.937, masc., br., cas., fichado em outubro de 1957, matriculado no Dispensário de Vila Mariana.

Antecedentes: Moléstia datando de mais ou menos três anos, sem nunca ter feito tratamento antileprótico.

Ficha dermatológica: "Lesões eritemato-infiltrativas de grau médio em tôdas regiões da face; idem para os membros, sendo mais evidentes nas nádegas e coxas. No tronco as lesões dispõem-se sob forma petalóide, de bordas difusas e levemente mais elevadas que a pele circunvizinha. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: ++. *Histopatologia:* Infiltração lepromatosa do córion (de grau moderado e, na aparência, incipiente). Bacilos: ++. *Classificação:* Lepra lepromatosa cutânea de grau moderado."

Início do tratamento: Outubro de 1957.

REVISÕES

Novembro de 1957: Melhoria subjetiva. Parada da marcha evolutiva. Boa tolerância ao medicamento. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: +; lesão cutânea: +."

Dezembro: "Esmaecimento do tom eritematoso e desinfiltração parcial das lesões de infiltração difusa. ótima tolerância medicamentosa. Sensação de queimação ao nível das lesões das coxas. Sensações subjetivas de queimação, também ao nível das lesões do tronco. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: +."

Janeiro de 1958: As lesões das coxas apresentam-se com tonalidade eritematosa mais viva e com discreto grau de edema; continuam as sensações de queimação (reação focal?). As lesões petalóides do tronco apresentam-se aplainadas e bem envolvidas na parte central. Boa tolerância medicamentosa. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: +; lesão cutânea: +."

CASO 20

S. R. L., Pr. 45.913, fem., pr., 60 anos, solt., internada no Sanatório Santo Ângelo em outubro de 1957.

Antecedentes: Doente há mais ou menos oito anos. Sem tratamentos antilepróticos anteriores.

Ficha dermatológica: "Acentuado espessamento difuso no rosto, apenas interrompido pelos sulcos e rugas naturais, assumindo o conjunto aspecto aproximadamente cerebroide. Nos membros, nota-se infiltração difusa de grau médio. *Baciloscopia:* mucosa nasal: —; lesão cutânea: RB. *Histopatologia:* 38.849. Infiltração lepromatosa em parte de aspecto regressivo. Bacilos: ++ (em parte de aspecto granuloso). *Classificação:* Lepra lepromatosa cutânea, avançada.

Início do tratamento: Novembro de 1957.

REVISÕES

Dezembro de 1957 e janeiro de 1958: "Já no primeiro mês observa-se regressão parcial da infiltração difusa do rosto, que prosseguiu até a época atual. Boa tolerância medicamentosa e ótimo estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; RB; lesão cutânea: ++; ++, *Histopatologia:* 38.977. Infiltração lepromatosa em regressão. Bacilos: ++, de aspecto granuloso."

CASO 12

I. F. M., Pr. 45.917, fem., pr., cas., 25 anos, fichada aos 11 de outubro de 1957 e internada no Sanatório Santo Ângelo.

Antecedentes: Moléstia datando de pelo menos 8 anos. Nunca fez tratamento antileprótico anteriormente, nem relata ter tido surtos reacionais.

Ficha dermatológica: "Infiltração lepromatosa difusa e acentuada no rosto; manchas eritemato-pigmentares e hipocrômicas no tronco. Infiltração difusa nos membros; lepromas individuados nas pernas. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: ++. *Histopatologia:* 38.856. Leproma sem sinais nítidos de regressão. Bacilos: +++ (em grande parte esparsos, vendo-se poucas globias. Parece-nos também que o comprimento dos bacilos apresenta pouca uniformidade). *Classificação:* Lepra lepromatosa de grau acentuado (cutânea)."

Início de tratamento: novembro de 1957.

REVISÕES

Dezembro de 1957 e janeiro de 1958: Melhoria subjetiva. Parada da marcha evolutiva e início de fenômenos regressivos: reabsorção parcial das lesões específicas, sobretudo dos lepromas na perna direita. Não há fenômenos de intolerância pela medicação. Bom estado geral. Doente no terceiro mês de gestação. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; +; lesão cutânea: ++; RB; ++.

CASO 2

A. G. F., Pr. 45.991, fem., pr., 26 anos, cas., fichada em 23 de outubro de 1957 e internada no Sanatório Santo Ângelo.

Antecedentes: Faz referência ao aparecimento de "caroços" nas pernas e epistaxis há apenas dois anos. Nega surtos reacionais.

Ficha dermatológica: "Rosto infiltrado e eritematoso. Orelhas infiltradas. Tubérculo volumoso na asa do nariz. Eritema e infiltração difusos nos membros e tronco. Lepromas disseminados nos membros superiores e inferiores. Cubitais palpáveis. Ausência de elementos reacionais. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: ++; lesão cutânea: +++. *Histopatologia:* 38.846. Leproma. Bacilos: +++++. *Classificação:* Lepra lepromatosa generalizada de grau acentuado."

Início de tratamento: Dezembro de 1957.

REVISÕES

Dezembro, dia 20, após 16 dias de tratamento: Alguns lepromas apresentam-se amolecidos e o da asa do nariz está com tendência à fusão purulenta. Boa tolerância medicamentosa e o estado geral mantém-se em boas condições. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: ++; lesão cutânea: +++."

Janeiro de 1958: Desinfiltração parcial do espessamento difuso e dos lepromas. Início de fusão purulenta do leproma da asa do nariz. Boa tolerância ao medicamento e bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: +; lesão cutânea: ++."

CASO 11

I. D. B., Pr. 46.010, fem., br., 37 anos, viúva, fichada em 15 de novembro de 1957 e internada no Sanatório Santo Ângelo.

Antecedentes: Moléstia datando de mais ou menos seis anos, sem tratamento antileprótico anterior.

Ficha dermatológica: "Manchas róseas difusas no rosto; lóbulos auriculares infiltrados. No tronco: manchas eritemato-pigmentares discretas. Manchas eritemato-pigmentares isoladas e confluídas em placas nos membros, geralmente de contornos difusos. No cotovelo direito há uma lesão infiltrada de coloração acastanhada, delimitando em parte do contorno uma área de pele levemente

hipocrômica e de bordas nítidas, já o contôrno externo dessa lesão é completamente difuso. Nos membros inferiores predominam manchas eritemato-pigmentares sempre de bordas difusas e algumas nitidamente elevadas.

Baciloscopia: Mucosa nasal: +; lesão cutânea: +++. *Histopatologia:* 38.854. Lesão lepromatosa em regressão. Bacilos: ++ (em vez de bacilos granulosos encontramos bacilos curtos).

Classificação: Forma lepromatosa cutânea de grau moderado."

Início do tratamento: novembro de 1957.

REVISÃO

Janeiro de 1958: "Após dois meses de tratamento, as alterações regressivas já se fazem sentir, manifestando-se por desinfiltração parcial das lesões específicas, esmaecimento do tom eritemato-pigmentar de algumas lesões e melhoria do estado geral. Boa tolerância ao medicamento. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: +++."

CASO 19

P. M. R., Pr., 46.158, fem., 47 anos, br., internada em novembro de 1957 no Sanatório Santo Ângelo.

Antecedentes: Moléstia com mais ou menos 8 anos de evolução, sem ter antes feito tratamento antileprótico. Não há referências a surtos reacionais. *Ficha dermatológica:* "Eritema e infiltração difusos de grau acentuado na face; lesões da mesma natureza no tronco, menos intensas. Manchas ferruginosas e lesões eritemato-infiltrativas difusas nos membros. Lesões idênticas nos membros inferiores e individualização de lepromas esparsos. Pés edemaciados. Ausência de lesões reacionais. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: ++; lesão cutânea: +++. *Histopatologia:* 38.851. No córion intensa infiltração lepromatosa em parte de aspecto regressivo. Bacilos: +++ (esparsos, curtos e em parte, de aspecto granuloso). *Classificação:* Lepra lepromatosa cutânea de grau acentuado."

Início do tratamento: dezembro de 1957.

REVISÃO

Janeiro de 1958: "Melhoria subjetiva, parada da marcha evolutiva e início de fenômenos regressivos. Bom estado geral e boa tolerância medicamentosa. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: +++++; +++; ++; lesão cutânea: +++; ++; +++."

CASO 10

F. M. J., fem., pr., 33 anos, cas., fichada em novembro de 1957 e internada no Sanatório Santo Ângelo.

Antecedentes: Doença iniciada sob forma de manchas no tronco e nádegas há mais ou menos três anos, e no rosto há menos de um ano. Nunca fêz tratamento antileprótico.

Ficha dermatológica: "Numerosas lesões papuloides e manchas róseas infiltradas e parcialmente bem delimitadas, localizadas no rosto, deixando áreas de pele aparentemente indenes. Nas regiões glúteas e tronco as lesões se apresentam sob forma de manchas bem delimitadas, com as bordas mais salientes, mas nem sempre totalmente bem delimitadas. Nos membros as lesões idênticas às do tronco. De um modo geral as lesões do rosto apresentam um aspecto que se aproxima do lepromatoso e as do tronco são mais do tipo tuberculoide. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; —; —; lesão cutânea: +; —; RB. *Histopatologia:* 38.845. O quadro histológico fala a favor de lepra tuberculoide reacional. Bacilos: raríssimos bacilos A. A. R. no interior de filetes nervosos. *Classificação:* Clínicamente é um caso do grupo "limítrofe."

Início do tratamento: dezembro de 1957.

REVISÃO

Janeiro de 1958: "Após um mês e meio de tratamento, temos a assinalar a regressão generalizada das lesões papuloides do rosto e desinfiltração parcial das outras lesões específicas. Boa tolerância medicamentosa e bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: —."

CASO 7

B. L. G., Pr. 45.604, masc., br., solt., 29 anos, internado em setembro de 1957 no Sanatório Santo Ângelo.

Antecedentes: Moléstia datando de mais ou menos oito anos, sem ter nunca feito tratamento antileprótico anteriormente.

Ficha dermatológica: Lesões eritemato-infiltrativas difusas e de grau médio nos membros e rosto; lepromas individuados no rosto e aglomerados na região malar direita, e outros na região escapular esquerda. Cubitais espessados e amiotrofia da região hipotenar. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: ++++; lesão cutânea: ++++. *Histopatologia:* 38.509. Infiltração lepromatosa do córion. Bacilos: +++. *Classificação:* Lepra lepromatosa generalizada de grau intenso."

Início do tratamento: Caso de associação medicamentosa: Sulfona + D-cycloserina. Iniciou o tratamento associado em outubro de 1957.

REVISÕES

Novembro de 1957: "Lepromas amolecidos e parcialmente desinfiltrados; marcha involutiva de tôdas as lesões específicas. Boa tolerância medicamentosa e bom estado geral. *Baciloscopia.* Mucosa nasal: R. B.; lesão cutânea: +."

Dezembro: Surto reacional do tipo eritema nodoso, porém fugaz. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: ++."

Janeiro de 1958: "Ótima tolerância medicamentosa. Continuam os fenômenos regressivos. Lepromas já bem desinfiltrados e amolecidos. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: ++. *Histopatologia:* 38.847. Infiltração lepromatosa do córion, em parte de aspecto regressivo. Bacilos: +++ (em parte de aspecto granuloso)."

CASO 14

J. C. S., Pr., 19.769, masc., br., cas., 40 anos, internado no Sanatório Santo Ângelo em 1942.

Antecedentes: Internado em 1942, fugiu um ano após, sendo já nessa época um lepromatoso moderado. Ficou sem tratamento até a reinternação, em fevereiro de 1957, apresentando-se nessa ocasião invulgarmente lepromatizado. Iniciou então a sulfonoterapia (Sulfenona) e, em vista dos resultados clínicos muitos lentos e verdadeiramente insatisfatórios, foi feita a terapêutica de associação da Sulfenona com a D-cycloserina.

Ficha dermatológica: "Lepromas gigantes, "en nappe", em placas, isolados e conglomerados, no rosto, tronco e membros; infiltração lepromatosa acentuada entre os tubérculos. Nos membros inferiores vários lepromas apresentam-se ulcerados, com infecção secundária e aspecto vegetaste e verrucoso. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: ++; lesão cutânea: ++++. *Histopatologia:* 37.901. Leproma. Bacilos: ++ ++. *Classificação:* Lepra lepromatosa generalizada e avançada."

Início de tratamento: Incluído na turma da D-cycloserina em dezembro; estava já tomando Sulfenona desde março.

REVISÃO

Diminuição volumétrica dos lepromas e desinfiltração parcial das lesões lepromatosas difusas. Os fenômenos regressivos estão se passando de modo

muito mais nítido e rápido do que antes, somente com a Sulfenona. Ausência de fenômenos reacionais. Ótima tolerância medicamentosa e bom estado geral.

Histopatologia: 38.852. Leproma. Bacilos: +++ (em parte de aspecto granuloso). *Nota:* Parece-me digno de nota o fato de se encontrarem bacilos álcool-ácido-resistentes de aspecto granuloso, em tal proporção, em lesão que histologicamente não apresenta aspecto regressivo.

SEGUNDO GRUPO
(Casos 16, 1, 6, 5, 17, 4.)

(Doentes sulfono-resistentes)

CASO 16

J. V., Pr. 14.672, masc., br., 33 anos, cas., internado no Sanatório Santo Ângelo em 1938.

Antecedentes: De 1938 até 1947 foi piorando, tendo nesta data iniciado o tratamento sulfônico. Em 1954 chegou a ser candidato à alta. Devido a uma baciloscopia positiva, embora o estado dermatológico fôsse de inatividade clínica, perdeu aquela oportunidade. Desde então, começou a apresentar de quando em vez baciloscopia positiva. Em 1955 surgiram manifestações clínicas de reativação. Apesar da continuidade e regularidade, intensidade e experimentação de novos radicais sulfônicos, não foi possível deter a evolução da moléstia e em 1957 apresentava grande número de lepromas, lesões mucosas e oculares.

Ficha dermatológica: "Acentuada infiltração e eritema difusos e volumosos lepromas disseminados no rosto, tronco e membros, sobretudo nestes. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: ++; lesão cutânea: +++++. *Histopatologia:* 32.635. No córion intensa infiltração lepromatosa, em parte de aspecto regressivo. Bacilos: +++++ (na maioria típicos, numerosas globias). *Classificação:* Lepra lepromatosa generalizada, caso de reativação por sulfono-resistência.

Início de tratamento: Incluído na turma da D-cycloserina em maio de 1957.

REVISÕES

Junho e julho de 1957: "Após a primeira semana de tratamento, apresentou fenômenos de reação focal: os lepromas apresentaram-se turgescerentes, amolecidos e com tendência à fusão purulenta. Seguiu-se a marcha regressiva das lesões específicas. Boa tolerância medicamentosa e bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: +++++; —; lesão cutânea: +++++; +++. *Histopatologia:* 37.787. Pequeno leproma. Bacilos: +++++ (a quantidade de bacilos é realmente invulgar)".

Agosto-setembro: "Continua melhorando; alguns lepromas apresentam-se já parcialmente aplainados. Melhoría rápida. Boa tolerância medicamentosa e bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: RB; —; lesão cutânea: +++; +++. *Histopatologia:* 38.500. Leproma. Bacilos: +++++ (em parte de aspecto granuloso)."

Outubro-novembro: "Aplainamento e emurhecimento de grande parte dos tubérculos; desinfiltração parcial das lesões de espessamento difuso. ótima tolerância medicamentosa. Bom estado geral. Ausência de fenômenos reacionais. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; —; lesão cutânea: +++; +++. *Histopatologia:* 38.697. No córion infiltração lepromatosa de intensidade média e de aspecto regressivo, apresentando invasão linfocitária e moderada eosinofilia. Bacilos: ++ (em parte de aspecto granuloso)."

Dezembro de 1957 e janeiro de 1958: "Confirma-se a marcha regressiva das lesões de espessamento difuso e dos lepromas. A maior parte dos tubérculos encontra-se aplainada e emurhecida. Ótima tolerância medicamentosa e bom estado geral. Regressão das lesões específicas oculares. Ausência de manifestações reacionais.

Baciloscopia: Mucosa nasal: RB; lesão cutânea: ++. *Histopatologia:* 38.848. Leproma. Bacilos: ++++ (de aspecto granuloso). *Nota:* Parece-digno de menção o fato de se encontrarem bacilos de aspecto granuloso em tal proporção em lesão que, sob o ponto de vista histológico, não apresenta, praticamente, sinais de regressão."

CASO 1

A. L. M., Pr. 17.509, fem., cas., br., 31 anos, matriculada no Ambulatório de Terapêutica Clínica do Instituto de Pesquisas Científicas em novembro de 1956, clínica e baciloscópicamente reativada.

Antecedentes: Trata-se de doente antiga, fichada em 1940, apresentando nessa ocasião manchas violáceas pré-lepromatosas; internada no Sanatório Pirapitingui em 1943, obteve alta em 1949. Estava então, clínica e baciloscópicamente negatizada, e tinha tomado sulfonas bi e monosubstituídas; continuou o tratamento em Dispensário, recebendo sulfonas e a julgar pelo prontuário da paciente e por suas informações o tratamento teria sido regular e de média intensidade. Apesar disto, surgiram lesões clínica e baciloscópicamente ativas, sendo por esta razão enviada a um de nós no ambulatório acima referido. Prescrevemos associação de Promin e Isorilone e, ao fim de um ano de tratamento, a paciente mantinha as mesmas condições clínicas e bacteriológicas, apesar do controle, intensidade e regularidade na administração do medicamento.

Ficha dermatológica: "Espessamento difuso de grau médio e eritema no rosto, membros superiores e inferiores; pequenas manchas eritemato-pigmentares esparsas nas regiões glúteas e coxas. Nódulos reacionais nas pernas e coxas. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: ++. *Histopatologia:* 36.125. No córion infiltração lepromatosa de certa intensidade e de aspecto regressivo. Bacilos: +++ (de aspecto granuloso). Classificação: Lepra lepromatosa reativada, sulfono-resistente.

Início de tratamento: outubro de 1957.

REVISÕES

Outubro de 1957: "O aspecto clínico é de aparente piora: as lesões especificadas apresentam-se eritematosas, inflamadas, turgescerentes, com sensação local de queimação. A paciente se queixa de astenia, mal estar e febre. Estas lesões nada têm de comum com a clássica reação leprótica, tipo eritema nodoso ou polimorfo, que incide em locais independentemente do grau de lepromatização. A reação que observamos é exatamente focal, incidindo com maior intensidade nas lesões específicas pré-existentes. Foram observadas cinco dias após o início do tratamento (22 de outubro)."

Novembro de 1957: Esmacimento do tom eritematoso e desinfiltração das lesões de reação focal. Boa tolerância medicamentosa e bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: +; ++."

Dezembro: "Desinfiltração parcial das lesões de infiltração difusa e esmacimento das manchas eritemato-pigmentares. Cessaçã dos fenômenos de reação focal. Bom estado geral e boa tolerância medicamentosa. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: +; lesão cutânea: +."

Janeiro de 1958: "Continua melhorando: desinfiltração lenta das lesões de espessamento difuso. Bom estado geral e boa tolerância à medicação. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: —. *Histopatologia:* 39.097. Lesão lepromatosa em regressão. *Baciloscopia:* ++, de aspecto granuloso."

CASO 6

A. D., Pr. 15.948, masc., br., cas., 38 anos, fichado em 1940 e internado no Sanatório Padre Bento.

Antecedentes: Fêz tratamento com as sulfonas e obteve alta sanatorial em 1948; continuou o tratamento em Dispensário até 1955, tendo nessa época sido

reinternado por reativação clínica e baciloscóptica. Foi tratado com sulfonas mono-substituídas, bi-substituídas e sulfona-mãe, sem que se conseguisse deter a marcha evolutiva.

Ficha dermatológica: "Lesões eritemato-infiltrativas acentuadas no rosto, tronco e membros, individuando-se numerosos lepromas, salientes, hemisféricos e duros ao tacto, de tamanhos que variam de uma pequena ervilha a uma avelã. Sem manifestações reacionais. *Baciloscopia:* Muco ++++. *Histopatologia:* 38.696 — Leproma. Bacilos: nasal: +; lesão cutânea: ++++. *Classificação:* Lepra lepromatosa cutânea avançada e reativada por sulfono-resistência."

Início de tratamento: Entrou num esquema de associação de Diazone, duas drágeas por dia e D-cycloserina (até quatro comprimidos diários), para verificação de sinergismo.

REVISÕES

Novembro de 1957: "Após o quinto comprimido de D-cycloserina teve fenômenos de reação focal: as lesões específicas apresentaram-se hiperemiadas, turgidas, edematosas e de tom eritematoso vivo, seguindo-se o amolecimento dos lepromas e parada da marcha evolutiva. Além dos fenômenos locais de queimação, houve manifestações gerais de mal estar, febre e astenia. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: ++++."

Dezembro: "Lepromas de aspecto regressivo. Persistência de algumas lesões de reação focal e involução das demais. Parada da marcha evolutiva. Boa tolerância medicamentosa e bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: ++."

Janeiro de 1958: "Cessaçã dos fenômenos de reação focal. Desinfiltração parcial e progressiva das lesões de infiltração difusa e dos lepromas; esmaecimento do eritema. Leve edema das mãos. Ausência de manifestações neurológicas e ausência de fenômenos de reação leprótica. Boa tolerância aos medicamentos associados e bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: ++++."

CASO 5

A. B., Pr. 3.865, masc., br., 35 anos, solt., internado no Sanatório Santo Ângelo em 1941.

Antecedentes: Trata-se de um doente antigo, que iniciara no ano de 1947 tratamento sulfônico, tendo-se variado os radicais administrados. Em 1952 estava com a baciloscopia negativa e estado clínico muito melhorado. A partir desta época começou a apresentar, de quando em vez, baciloscopia positiva, sem modificação aparente no estado clínico. Em 1955 começaram a surgir lepromas com nítida tendência ulcerativa, nas regiões maleolares, seguidos do aparecimento de outros nas pernas e membros superiores. Em 1957 apresentava-se notavelmente reativado, como si nunca tivesse recebido qualquer espécie de tratamento. Embora nos dois últimos anos não se submetesse a tratamento intensivo, de nada valeram os esforços no sentido de se deter a marcha evolutiva da moléstia.

Ficha dermatológica: "Disseminação de lepromas de dimensões variáveis, de uma ervilha graúda a uma avelã, nos membros superiores e inferiores; tendência espontaneamente ulcerativa dos tubérculos que vão se avolumando. Entre os tubérculos nota-se infiltração lepromatosa difusa. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: ++; lesão cutânea: ++++. *Histopatologia:* 38.860. Intensa infiltração lepromatosa do córion. Bacilos: ++++. *Classificação:* Lepra lepromatosa generalizada reativada (sulfono-resistente)."

Início do tratamento: Dezembro de 1957.

REVISÃO

Janeiro de 1958: Apenas assinalamos melhoria subjetiva; lesões dermatológicas inalteradas. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: ++; lesão cutânea: RB.

SÚMULA DOS RESULTADOS CLÍNICO-DERMATOLÓGICOS

Ordem numérica dos casos estudados	Classificação dos casos observados	Tempo de tratamento sulfônico ou outros antilepróticos	Tempo de tratamento pela D-cycloserina	Quantidade de D-cycloserina em gramas	Antileprótico associado à D-cycloserina	Reação Focal	Eritema nodoso ou polimorfo	Acidentes terapêuticos	Conclusão
13 I. B.	Lepomatosa avançada sem tratamento anterior	—	11 meses	242,50	—	—	1 surto de dois meses	Icterícia	Melhoria moderada
18 M. R.	idem	—	11 meses	250,00	—	—	Lesões nodosas esparsas	—	Melhoria moderada
9 C. A. T.	Idem	—	11 meses	225,00	—	—	—	—	Melhoria moderada
3 A. R. F.	Lepomatosa moderada e tuberculose pulmonar	Fez durante 3 anos tratamento da tuberculose pulmonar	6 meses	140,00	Hidrazida para tratamento da tuberculose	—	—	—	Melhoria moderada. Mutação de lepromatosa p/ limítrofe
15 J. J. N.	Lepomatosa avançada sem tratamento anterior	—	4 meses	87,50	—	—	—	—	Melhoria discreta
8 C. P.	Lepomatosa moderado sem tratamento anterior	—	3 meses	75,00	—	Presente?	—	—	Melhoria discreta
20 S. R. L.	Lepomatosa avançada sem tratamento anterior	—	2 meses	42,50	—	—	—	—	Melhoria discreta
12 I. F. M.	Lepomatosa avançada sem tratamento anterior	—	2 meses	40,00	—	—	—	—	Melhoria discreta
2 A. G. F.	Idem	—	1 mês e meio	20,00	—	—	—	—	Melhoria discreta
11 I. D. B.	Idem	—	1 mês	32,00	—	—	—	—	Melhoria discreta
19 P. M. G.	Idem	—	1 mês	17,00	—	—	—	—	Melhoria discreta
10 F. M. J.	Limítrofe sem tratamento anterior	—	1 mês	26,00	—	—	—	—	Melhoria acentuada
7 B. L. G.	Lepomatosa avançada sem tratamento anterior	—	2 meses	40,00	Sulfenona 380 c. c.	—	Um surto de reação leprótica fugaz	—	Melhoria discreta
14 J. C. S.	Lepomatosa avançada sem tratamento anterior	8 meses e meio	1 mês	17,00	Sulfenona 962 c. c.	—	—	—	Melhoria discreta
16 J. V.	Lepomatosa avançada sulfono-resistente	8 anos	8 meses	195,00	—	Presente e intensa	—	—	Melhoria acentuada
1 A. L. M.	Lepomatosa moderada sulfono-resistente	8 anos	3 meses	78,25	—	Presente	—	—	Melhoria discreta
6 A. D.	Lepomatosa avançada sulfono-resistente	8 anos	2 meses e meio	62,50	Diasone 50,00	Presente	—	—	Melhoria discreta
5 A. B.	Idem	8 anos	1 mês	25,00	—	—	—	—	Inalterado
17 M. M.	Idem	8 anos	8 meses	200,00	TB1 31,50	—	—	—	Melhoria moderada
4 A. S. S.	Idem	8 anos	4 meses	87,50	Sulfoncilag 18,00	Presente e intensa	Raríssimos nódulos de E. N.	Cefaléia, vertigem, mal-estar (fugazes)	Melhoria acentuada

Nota: Os dados referentes às doses dizem respeito até o fim de dezembro de 1957.

CASO 17

M. M., Pr. 21.474, fem., br., 53 anos, viúva, internada no Sanatório Santo Ângelo em 1943.

Antecedentes: Piora progressiva até 1947, quando começou tomar sulfonas; em virtude de lesões neurotróficas continuou no Sanatório, embora estivesse com inatividade clínica e baciloscopia negativa. Em 1956 começou a apresentar baciloscopia positiva e individualização de lepromas e lesões de infiltração lepromatosa difusa, características de uma reativação franca. Submeteu-se então, a tratamentos sulfônicos, variando os radicais sulfônicos, sem nenhum resultado prático. Procurou-se contornar a situação com outros antilepróticos, Tbl, etc., sem resultados apreciáveis. Foi então incluída na turma experimental da Dcycloserina.

Ficha dermatológica: "Lepromas recém-surgidos, hemisféricos, do tamanho de uma ervilha média até uma cabeça de alfinete, nas regiões glúteas e membros superiores; zonas de infiltração lepromatosa difusa no rosto e membros. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: +; lesão cutânea: ++++. *Histopatologia:* 11.112 (1947). O quadro histológico corresponde ao das lesões lepromatosas em regressão. Bacilos: +++ (em parte de aspecto granuloso).

16.368 (1949) — Após dois anos de tratamento sulfônico. — "Lesão lepromatosa em regressão. Bacilos álcool-ácido-resistentes relativamente raros e, em parte, de aspecto granuloso."

22.142 (1951) — Após quatro anos de tratamento sulfônico. — "Lesão lepromatosa em regressão. Bacilos A. A. R. raros e em parte de aspecto granuloso."

37.788 (1957) — Em plena reativação, pouco antes de iniciar a D-cycloserina. — "Infiltração lepromatosa do córion, em parte de aspecto regressivo. Bacilos: +++ (em sua maior parte de aspecto granuloso)".

Classificação: Lepra lepromatosa generalizada reativada por sulfono-resistência."

Início de tratamento: Incluído em esquema de associação: D-cycloserina e TB1, em maio de 1957.

REVISÕES

Junho-julho de 1957: Ao fim do segundo mês de tratamento já se notava o amolecimento dos lepromas e desinfiltração parcial das lesões difusas. Ótima tolerância medicamentosa. Bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: RB; —; lesão cutânea: +++; —".

Agosto-setembro: "Continua melhorando. Bom estado geral e boa tolerância ao medicamento. *Histopatologia:* 38.368. Lesão lepromatosa em regressão. Bacilos: +++ (de aspecto granuloso). *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; —; lesão cutânea: ++++; —".

Outubro e novembro: "Pregueamento epidérmico e aplainamento dos lepromas assinalados na ficha dermatológica inicial; desinfiltração progressiva das lesões de espessamento difuso. Bom estado geral e boa tolerância medicamentosa. Suspensa a tiosemicarbazone. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; —; lesão cutânea: —; +."

Dezembro de 1957 e janeiro de 1958: "Inalterada quanto à revisão anterior. Sem manifestações reacionais, boa tolerância medicamentosa e bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: ++++. *Histopatologia:* 38.855. No córion infiltração lepromatosa de pequena intensidade e em regressão. Bacilos álcool-ácido-resistentes raros e de aspecto granuloso."

CASO 4

A. S. S., Pr. 15.665, masc., br., cas., 41 anos, fichado em 1939.

Antecedentes: Internado no Sanatório Pirapitingui em 1939. Após dois anos de tratamento sulfônico obteve alta sanatorial. Tratou-se em ambulatório e manteve as condições de inatividade clínica e baciloscópica até o ano de 1954-

55, quando passou por um período de reativação clínica e baciloscóptica, que foi dominado por maior vigilância no tratamento e associações com outros antilepróticos. Em 1956 teve complicação renal. O tratamento sulfônico foi temporariamente suspenso e retomado depois em doses mais fracas. Em revisão feita em setembro de 1957 apresentava-se totalmente reativado. Apesar de não se enquadrar bem nos casos sulfono-resistentes, não deixa de causar estranheza que houvesse terreno para uma reativação tão franca, uma vez que o paciente estava tomando sulfona, embora em doses fracas.

Ficha dermatológica: "Eritema e infiltração lepromatosa difusos no rosto, tronco e membros, individuando-se uma profusão de lepromas em vários estádios evolutivos no rosto, tronco e membros. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: +++; lesão cutânea: ++++. *Histopatologia:* Em 1947, quando iniciou o tratamento sulfônico: 10.490. "Infiltração lepromatosa perivascular e periglandular. Bacilos: +++". Em 1949, quando obteve alta sanatorial: 12.667. "Lesão lepromatosa em regressão. Bacilos A. A. R. raríssimos e de aspecto granuloso." Em 1957 em plena reativação: 38.427. "Infiltração lepromatosa. Bacilos: ++++."

Classificação: Lepra lepromatosa reativada, generalizada. Sulfono-resistência (?)."

Início de tratamento: Esquema de associação: Sulfoncilag e D-cycloserina. Setembro de 1957.

REVISÕES

Setembro de 1957: "Após o sexto dia de tratamento apresentou reação focal: as lesões difusas e sobretudo os lepromas mostraram-se mais vivamente eritematosos, turgescerentes, inflamados, com sensação local de queimação e agulhadas. Os sintomas gerais consistiram em astenia, mal estar e febre não superior a 38° C. *Baciloscopia:* Mucosa nasal +; lesão cutânea: +++."

Outubro, dia 6: "Descamação residual nas lesões de reação focal e ligeiro prurido. Lesões de espessamento difuso e lepromas parcialmente desinfiltrados. Boa tolerância medicamentosa e bom estado geral. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: +; lesão cutânea: ++ ++."

Outubro, dia 18: "Apresentou cefaléia, mal estar, agitação e sonolência quando passou a tomar 1.500 mg por dia de D-cycloserina."

Novembro e dezembro de 1957: "Aplainamento total de alguns lepromas do tronco e dos membros. Desinfiltração parcial e progressiva das zonas de infiltração difusa e esmaecimento do eritema difuso."

Baciloscopia: Mucosa nasal: +; +; lesão cutânea: +; ++++."

Janeiro de 1958: "Aplainamento total da grande parte dos lepromas, permanecendo ainda levemente infiltrados alguns tubérculos dos braços. As outras lesões estão também em marcha regressiva. Um nódulo reacional na perna direita. *Baciloscopia:* Mucosa nasal: —; lesão cutânea: ++. *Histopatologia:* 38.839. No córion intensa infiltração lepromatosa de aspecto regressivo. Bacilos: +++ (esparcos e em grande parte de aspecto granuloso).

RESULTADOS CLÍNICO-DERMATOLÓGICOS

Decorrido quase um ano para os casos 13, 18 e 9, e tempos variáveis de seis até um mês para os casos restantes, encontramos-nos em situação de estabelecer um apanhado de conjunto dos resultados clínico-dermatológicos. Instituída a terapêutica pela D-cycloserina, a marcha regressiva do processo específico se processa, em linhas gerais, segundo três etapas:

A) *Melhoria subjetiva:* Os pacientes acusam melhoria do estado geral, passam a executar esforços físicos que antes não eram capazes, melhoram do apetite e iniciam o aumento da curva ponderal.

B) *Parada da marcha evolutiva da moléstia:* Verifica-se o estacionamento no aspecto clínico das lesões. Surgem os fenômenos de reação focal, como se pode observar para os casos 16, 1, 6 e 4. A reação focal é precedida, antes de

MAPA BACILOSCÓPICO

		Baciloscopia inicial	1.º mês	2.º mês	3.º mês	4.º mês	5.º mês	6.º mês	7.º mês	8.º mês	9.º mês	10.º mês	11.º mês
13	M	—	+	— —	—	—	—	—	— —	— —	—	— RB	—
I. B.	P	++	+++	RB ++	—	—	++	+++	+ —	+ —	—	— RB	RB
18	M	++ —	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	RB —
M. R.	P	++++ +++	+++	++++	+	+	+++	—	+++	++	RB	+	++ +
9	M	+	— —	—	+	—	—	+	+ —	—	—	—	—
C. A. T.	P	++++	++ +++	—	++++	++	+	++++	+ +	+++	RB	+++	+
16	M	++	++++	— RB	—	—	—	RB					
J. V.	P	++++	++++	+++ — +++++	++	+++	+++	++					
17	M	+	RB	— —	—	—	—	—					
M. M.	P	++++	+++	— +++++	—	—	+	+++					
3	M	— —	—	—	—	—	—	—					
A. R. F.	P	— —	+	—	—	+	—	—					
15	M	RB	+++		+ RB	—							
J. J. N.	P	+++	++++		++++ +++	+++							
8	M	—	+ +	+	—	RB							
C. P.	P	++	+ +	+	+	+							
7	M	++++	++++	RB —	RB —	—							
B. L. G.	P	++++	++++	+	++++ ++	++							
4	M	+++ +	+	+	+	—							
A. S. S.	P	++++ +++	++++	+	++++	++							
6	M	+	—	—	—								
A. D.	P	+++	++++	++	++++								
1	M	—	— —	+	—								
A. L. M.	P	++	+ ++	+	—								
2	M	++	++	+									
A. G. F.	P	+++	+++	++									
12	M	—	— —	+									
I. F. M.	P	++	++ RB	++									
19	M	++	++++ +++	+++									
P. M. G.	P	+++	+++ ++	+++									
20	M	—	—	RB									
S. R. L.	P	RB	++	++									
11	M	+	—										
I. D. B.	P	+++	+++										
10	M	— — —	—										
F. M. J.	P	+ — RB	—										
5	M	++ +++	++										
A. B.	P	+++ +++	RB										
14	P	++											
J. C. S.	P	++++											

M: material de mucosa nasal
P: material de pele

sua exteriorização clínica, por sintomas gerais como astenia, mal estar e sensação de queimação ao nível das lesões. Na fase de estado, os sintomas gerais persistem, chegando a febre a 38°; as lesões específicas tornam-se turgescerentes, vivamente eritematosas, os doentes se queixam de queimação ou sensação de alfinetadas. Tanto as zonas de espessamento difuso como os tubérculos participam do estado de reação focal. Decorridos 15 a 20 dias cessam estes fenômenos, restando apenas um "reliquat" eritematoso; pode ocorrer recidiva, não tão intensa, seguida de regressão. Estes mesmos fenômenos parecem ter sido observados por Pestel & Chambon, que os denominou genêricamente de reação leprótica (5), conforme se verifica nos casos III e IV descritos por estes AA. A reação focal nos pareceu acelerar o processo regressivo, sendo portanto de bom prognóstico.

C) *Marcha regressiva das lesões específicas*: Esta sucede quase que imperceptivelmente às duas primeiras e começa a ser observada, em média, após dois meses de tratamento. Nem sempre essas três etapas podem ser observadas distintamente, havendo mesmo um entrelaçamento entre elas ou simultaneidade parcial. Os fenômenos regressivos têm se processado de modo análogo aos da involução sulfônica:

a — diminuição progressiva do volume dos tubérculos ou lesões papuloides, traduzidos clinicamente pelo emurhecimento com pregueamento epidérmico, seguido do seu aplainamento com pigmentação permanente ou branqueamento — êste é o processo involutivo lento;

b — fusão purulenta dos tubérculos com perda de substância, ulceração e cicatrização em baixo relêvo — êste é o processo involutivo rápido;

c — esmaecimento progressivo do tom eritemato pigmentar das manchas fulvas até o branqueamento;

d — reabsorção parcial e progressiva das lesões de espessamento difuso.

No caso 3, os fenômenos de reação focal ou pseudo-exacerbação foram sucedidos pelo aparecimento de lesões que clinicamente se identificaram como do grupo limítrofe e estão evoluindo progressivamente para o branqueamento. O caso 10 inicialmente classificado como limítrofe teve rápida involução das lesões papuloides e placas infiltradas, apesar de apenas decorrido um mês de tratamento; involução rápida para casos dêste grupo já foram assinaladas por Pestel & Chambom.

Quanto aos fenômenos de reação leprótica, tipo eritema nodoso ou polimorfo, que costumam ser tão freqüentes em lepromatosos avançados nos primeiros seis meses de tratamento sulfônico, não foram, senão raramente, observados em nosso grupo experimental. Apenas o caso 13 teve um surto agudo, com pouco mais de um mês de duração, seguido de novo surto, desta vez fugaz. Para os outros casos ou não houve manifestação de R. L. ou esta se limitaram a pouquíssimos nódulos.

Vejamos uma sùmula dos resultados dermatológicos: tivemos melhorias acentuadas, melhorias moderadas, melhorias discretas e um caso inalterado, com apenas um mês de tratamento.

A melhoria acentuada, observada nos casos 10, 4, 3, 16, consistiu em desinfiltração pronunciada do espessamento difuso, aplainamento e pregueamento dos tubérculos, esmaecimento do eritema difuso e apagamento do tom fulvo das manchas eritemato pigmentares. A melhoria moderada, constatada nos casos 9, 13, 17 e 18, exteriorizou-se pela desinfiltração parcial do espessamento difuso e dos lepromas que se apresentam parcialmente emurchecidos, parcialmente aplainados, sendo o pregueamento epidérmico já visível. A melhoria discreta foi encontrada nos casos 8, 20, 12, 2, 11, 19, 7, 1, 6, 14 e 15. Caracterizou-se pelo início dos fenômenos regressivos acima assinalados, porém de modo discreto.

No caso 5, que consideramos inalterado, houve apenas parada da marcha evolutiva.

Como se vê não houve branqueamento total em nenhum dos casos estudados, o que é explicável pelo escasso tempo decorrido, e também, pelo estado clínico dos pacientes, que na maioria são lepromatosos avançados.

Verifica-se pela análise dos resultados que foi o caso 10 o que mais rapidamente se beneficiou com o tratamento, considerando-se o tempo decorrido (um mês!) ; em seguida vem o caso 3 em que se verificou mutação de forma clínica (seis meses) ; depois temos os casos 4 e 16, sulfono-resistentes, que também apresentaram fenômenos regressivos acentuados em 4 e 8 meses respectivamente (tratamento associado com sulfonas no caso 4). Os casos mais antigos em tratamento, 9, 13 e 18, (onze meses), tiveram melhorias clínicas evidentes, classificadas por nós de moderadas.

Tomando-se por base o tempo de tratamento e o grau de intensidade da moléstia, verifica-se que são sulfono-resistentes os casos que pareceram responder melhor à terapêutica.

Quanto aos casos de associação terapêutica, casos 6, 14, 7, 4, baseados nos resultados clínicos, bacteriológicos e histopatológicos, que nos permitem supor a ação direta da D-cycloserina sobre o *Mycobacterium leprae* e na ação das sulfonas sobre a célula de Virchow, isto é, ação indireta, de acordo com os trabalhos de Rath de Souza e M. Souza Lima (8), poder-se-ia supor na grande vantagem das ações combinadas dessas duas drogas. O caso 4 vem falar a favor dessa associação. Seria necessário a experimentação dirigida nesse sentido e num número muito maior de casos.

Em resumo podemos concluir que a D-cycloserina é dotada de atividade antileprótica, sendo até o presente, o medicamento de escolha para os casos sulfono-resistentes.

D-CYCLOSERINA E LESÕES DOS NERVOS PERIFÉRICOS

Em nenhum dos casos observamos piora sob o ponto de vista neurológico. Os casos que apresentaram fenômenos de reação focal ou reação leprótica não tiveram complicações nos troncos nervosos. Também não tivemos casos de algias lepróticas. Um estudo considerando somente este ângulo do problema é de alto interesse, pois sabemos não ser assunto transposto pela terapêutica antileprótica sulfônica.

RESULTADOS BACTERIOLÓGICOS

O critério de avaliação bacteriológica de uma droga antileprótica esbarra logo de início com sérias dificuldades. De um lado é a invulgar concentração bacilar, cerca de um bilhão por centímetro cúbico de leproma, a responsável pela impossibilidade de se aferir convenientemente a diminuição numérica. Queremos dizer que feita a colheita de material cutâneo, o resultado positivo de três cruces será anotado, quer haja aquela quantidade astronômica de bacilos, quer haja uma quantidade significativamente inferior. Não há um sistema de contagem que permita evidenciar, de um modo rigoroso, a diminuição numérica. Desta forma, si um medicamento antileprótico, por hipótese, provocar uma diminuição de 50% no número total de bacilos, os resultados expressos em cruces manter-se-ão inalterados. É óbvio que esta argumentação tem maior valor para as observações a curto prazo, como ocorre com as nossas que datam de apenas onze meses. Já para os casos tratados a longo tempo, como ocorre com a experiência sulfônica, os resultados baciloscópicos são mais expressivos e tendem para a negatificação, ainda que o façam tardiamente.

Vejamos a este respeito o parecer judicioso de Johansen e Erikson (cit. Sousa Lima) (8).

"... a deficiência mais séria do tratamento sulfônico é a taxa excessivamente baixa pela qual o germe da lepra é eliminado do seu habitat normal, na pele e nos nervos. Pode não existir qualquer evidência clínica da moléstia e a despeito disso, é possível encontrar bacilos nas áreas de pele previamente comprometidas, durante *muitos anos* depois do branqueamento das lesões." (o grifo é nosso).

Outra grande dificuldade, possivelmente muito mais significativa, é a da inexistência de um critério de vitalidade do *Mycobacterium leprae*. O ideal seria, sem dúvida, a existência de um meio de cultura, que infelizmente ainda não foi conseguido; nem tão pouco existe animal que possa servir para inoculações. A êste propósito lembramos que no antígeno de Mitsuda o bacilo de Hansen está presumivelmente morto pelos próprios métodos de preparação e nem porisso perde suas propriedades tintoriais. Estas conjeturas levam-nos a pensar que si surgir uma terapêutica capaz de provocar morte maciça dos bacilos de Hansen, faltarão meios laboratoriais de comprovação, pelo menos até que êles sejam eliminados, o que ocorre paulatina e tardiamente.

A avaliação baciloscóptica se fará pois, dentro de certos limites, no que concerne ao critério quantitativo.

Comparando-se os resultados da baciloscopia cutânea com os provenientes da mucosa nasal para os doentes submetidos ao tratamento sulfônico, sabe-se que os segundos mais cedo se negativam. Isto no entanto só ocorre em geral após dois anos de tratamento para os lepromatosos avançados.

Vejamos agora a análise dos resultados baciloscópicos obtidos em nosso grupo experimental. Veja-se o mapa baciloscópico anexado. Vamos considerar apenas em primeiro lugar o aspecto quantitativo. No início, antes de instituída a terapêutica pela D-cycloserina, tínhamos uma percentagem de 14 baciloscopias negativas ou 28% e o restante positivas; já a partir do primeiro mês de tratamento, os resultados globais mostram que houve um aumento de baciloscopias negativas para oitenta e duas ou 42%. É evidente que se o medicamento não tivesse ação antileprótica a baciloscopia tenderia a uma positividade maior, pois então, os casos estariam abandonados a si mesmos, em plena marcha progressiva. Não negamos que a baciloscopia que primeiro tem tendência a se negativar é a do material proveniente da mucosa nasal. De outro lado verifica-se também, que há uma queda sensível no número de cruces, evidenciando uma diminuição quantitativa, de certa forma expressiva.

Quanto ao critério qualitativo, foram assinaladas pelo Dr. Paca Azevedo, alterações que podem ser resumidas como segue:

1 — granulação do corpo bacteriano; 2 — polimorfismo bacteriano; 3 — raridade de globias; 4 — alterações nas propriedades tintoriais.

De tôdas estas, as duas primeiras foram as mais freqüentemente assinaladas. De um modo geral podemos dizer que as alterações morfológicas indicam sofrimento bacilar.

Em resumo, podemos dizer, que os exames bacteriológicos ao evidenciar alterações quantitativas e qualitativas, vieram dar comprovação aos resultados clínicos observados.

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

As alterações clínicas observadas em tempo relativamente curto, consistindo em desinfiltração parcial do granuloma leprótico, deveriam, como é lógico, ser acompanhadas por alterações histológicas da mesma ordem. Si admitirmos que um determinado leproma tenha por hipótese um milhão de células de Virchow, sua diminuição volumétrica deverá ser acompanhada por uma proporcional diminuição numérica dêstes elementos. No entanto, os métodos histopatológicos não estão capacitados para informações desta ordem. A célula em regressão descrita em magnífico trabalho por Rath de Souza e Alayon (7) é que orienta o histopatologista na definição do estágio lepromatoso involutivo. Estes AA. ensinam não ser a estrutura lepromatosa em regressão apanágio dos doentes lepromatosos em tratamento sulfônico, mas também ser encontrada em doentes sem tratamento específico. Na verdade, a evolução e involução de lepromas são fatos normalmente observados em casos plenamente evolutivos. A diferença é que a estrutura lepromatosa em regressão extraordinariamente mais freqüente em doentes submetidos à sulfonoterapia, tornando-se um elemento de alto valor para comprovação de efeito terapêutico dessas drogas. Seria necessário, para

se ter um conceito evolutivo de um caso lepromatoso, a prática de um certo número de biópsias tiradas na mesma ocasião. Por razões óbvias isto não pode ser feito rotineiramente e, assim, ficamos na "chance" de uma determinada lesão conter ou não, em número maior ou menor, as chamadas células em regressão.

Queremos salientar um fato nessas considerações gerais: em uma lesão clinicamente de aspecto evolutivo, tirada de doente virgem de tratamento antileprotico e com a moléstia plenamente evolutiva, *muitas vezes* a histopatologia revela estrutura em parte de aspecto regressivo; de outro lado, uma lesão clinicamente de aspecto regressivo, em doente tratado ou não, *sempre* apresenta estrutura lepromatosa em regressão.

Feitas essas considerações gerais que julgamos oportunas para interpretação dos fatos, analisemos os resultados histopatológicos dos casos por nós observados. Inicialmente vejamos qual a percentagem de resultados histopatológicos iniciais, antes de iniciado o tratamento, em que se verificou a presença de estado regressivo e a percentagem em que foi verificado estado plenamente evolutivo: aspectos regressivos, 11 casos, 64%; aspecto evolutivo, 6 casos, 36%.

Após o início do tratamento, as percentagens foram: aspectos regressivos, 21 casos, 84%; aspecto evolutivo, (?) 4 casos, 16%.

Houve portanto, maior freqüência de aspectos regressivos, dando testemunho histopatológico da atividade antileprotica da D-cycloserina.

Quanto aos casos que figuraram como aspectos evolutivos, a despeito da vigência do tratamento, biópsias número 37.787, 38.500, 38.484, do caso 16 (J. V.) e 38.582 do caso 14 (J. C. S.), em que se verifica infiltrado constituído p células de Virchow, ausência de células em regressão e presença, no interior dos histiocitos, de bacilos granulosos *álcool-ácido resistentes*, indicando sofrimento bacilar. Êste achado é bastante interessante, não tendo sido constatado nos casos tratados pelas sulfonas e parecendo indicar uma atividade direta do novo medicamento sôbre os bacilos de Hansen. Podem estes aspectos ser considerados como regressivos e neste caso, a estatística de aspectos regressivos para os casos em tratamento subira a 100%. De qualquer forma, é justo supôr, que se os doentes testados não tivessem recebendo medicamento dotado de atividade antileprotica, a percentagem de histopatologias evolutivas tenderia a aumentar e não a diminuir como foi observado. Outras considerações que poderiam ser feitas, como acentuação dos aspectos regressivos nos casos que no início apresentavam aspecto regressivo, os aspectos morfológicos e quantitativos apresentados pelos bacilos nos cortes corados pelo Ziehl-Neelsen, etc., mas deixamos para fazê-los em época oportuna, quando tivermos um maior número de resultados.

Em resumo, podemos concluir que a histopatologia parece, até o presente, confirmar os resultados clínicos, se bem que não de modo tão eloqüente, seja pelas dificuldades assinaladas no início dêstes comentários, seja pelo tempo relativamente curto de experimentação.

TOXICOLOGIA CLÍNICA DA D-CYCLOSERINA

Já vimos no início dêste trabalho qual a orientação seguida para estabelecermos os esquemas terapêuticos. Vejamos agora qual a tolerância manifestada pelos doentes às doses empregadas.

De um modo geral, podemos dizer, que a tolerância ao medicamento foi excelente; não houve, na realidade, fenômenos graves de intolerância, e os poucos sintomas observados foram de somenos importância, cederam com facilidade pela diminuição das doses diárias. O caso 4 (A. S. S.) quando atingiu 1.500 gr por dia, manifestou mal estar, cefaléia, vertigem, sonolência e períodos de agitação, sem maior gravidade, tendo estes sintomas cedido pelo retorno a doses de 1.000 gr por dia. O caso número 13 (I. B.) teve em concomitância com o surto reacional tipo eritema nodoso, icterícia, cuja etiologia não foi bem

Casos	EXAMES DE URINA																				EXAMES HEMATOLÓGICOS										DOSAGENS DE URÉIA NO SANGUE														
	DENSIDADE					ALBUMINA					P/H					GLICOSE					SEDIMENTO					Contagem de glóbulos vermelhos										Dosagem de Hemoglobina									
	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5					
1 A. L. M.	5					—					A					—					N										36														
2 A. G. F.	23					—					A					—					N										40	49				11,5	8,9				24	21			
3 A. R. F.																															39	39	38			76	74	72							
4 A. S. S.	20	4	5	5	2	P	P	P	P	P	A	A	A	A	A	—	—	—	—	—	g h	g h	g h H	g h H	g											44	45	36							
5 A. B.	14					—					A					—					OxP										38					27									
6 A. D.	5	22	11			—	—	—			A	A				—	—	—			N	N	N								39	44	38			10		10,5			35	25	30		
7 B. L. G.	5					—					A					—					N																								
8 C. P.	25	10				—	P				A	A				—					Ox	g H									43	49				96	100				36	45			
9 C. A. T.	20 17	9	18	22	19	— —	— —	— —	— —	— —	A A	A A	A A	A A	A A	— —	— —	— —	— —	— —	N N	N N	N N	N	N						46 46	49	50	47	47	15,8 11	17	17	11	11	25	27	28	28	36
10 F. M. J.	15					—					A					—					H Ox										48	46				8	9,3				25	18			
11 I. D. B.	14					—					A					—					Ox															27									
12 I. F. M.	20					—					A					—					Ox										39	41				46	43								
13 I. B.	13 15	9	16 10	10	25	— —	P —	— —	— —	— —	A A	A A	A A	A A	A	— —	— —	— —	— —	— —	N H	N Nr	H N	N	N						41 48	40 41	45 48	40 40	41	13 11	15 9	12 8	14	9	25 28	15 26	17 35	26	
14 J. C. S.	17					—					A					—					N										41					7,5					38				
15 J. J. N.	26		17			—	—	—	—		A	A	A	A		—	—	—	—		N	H	N								47	52	42	41	42	14	15	7,5	7,5			27	32	32	
16	25	27	10	10	20	—	P	—	—	—	A	A	A	A	A	—	—	—	—	—	H	H g h	g h	N	H						43	41	45			11	7,8	12			36	32	27		
17 M. M.	16	8	15			—	—	—	—		A	A	A	A		—	—	—	—		Ox	P	N	P							46	41	42	43		13	12	11	8		54	45	25	27	
18 M. R.	18 22	10	24	16	14	P —	—	—	—	—	A A	A	A	A	A	— —	—	—	—	—	H N		H		Ox						48 47	53	41	51	47	17 9	16	15	15	12, 3	15 31	30		32	36
19 P. M. R.																																													
20 S. R. L.																																													

- 1) Os números de 1 a 5 em cada coluna dizem respeito às sucessivas determinações.
- 2) P = presença; PH A = PH ácido; N = sedimento normal; H = hematúria; g = cilindros granulosos; h = cilindros hialinos; P = píocitos no sedimento; Ox = cristais de oxalato.
- 3) A densidade urinária é dada pelos últimos algarismos: Ex. 5 = 1.005.
- 4) Os glóbulos vermelhos são assinalados apenas pelos primeiros algarismos: Ex. 45 = 4.500.000 hemátias por mm³.
- 5) A hemoglobina é assinalada em percentagens (números altos) ou em gr. (números baixos).
- 6) A uréia é assinalada em mg. Por 100 ml.

esclarecida. Foi tratado pelas medicações clássicas e ao cabo de mais ou menos dois meses os sintomas foram se amainando. Retomada a terapêutica não houve recidiva do processo hepático, sendo indício de que a icterícia não tenha sido causada pela medicação. Nos casos em que empregamos associação de D-cycloserina e sulfona ou Tbl, também não observamos fenômenos de intolerância. Apesar de se tratar de um pequeno número de casos, tudo faz crer não haver incompatibilidades nessas associações. Para o lado do aparelho renal, não observamos nenhum fenômeno que pudesse contraindicar a D-cycloserina. Não houve queda na taxa de hemoglobina, nem tão pouco na contagem de glóbulos vermelhos. Esta vantagem é ponderável, si lembrarmos que não houve necessidade de se interromper o tratamento e também não foi necessário a administração de antianêmicos. O estado geral dos doentes não foi prejudicado, mas antes beneficiado: os pacientes sentiram-se mais dispostos e o peso estabilizou-se. Houve uma ascensão de 51 k para 69 k no caso 3. (A. R. F.).

Em conclusão podemos dizer que a tolerância dos doentes lepromatosos e limítrofe ao tratamento pela D-cycloserina foi muito boa, não se registrando nenhum fenômeno comprovadamente de intoxicação com as doses de 1.000 mg por dia.

CONCLUSÕES

1.^a — A D-cycloserina é um medicamento dotado de atividade no tratamento da lepra, devendo fazer parte do arsenal terapêutico antileprótico.

2.^a — Os resultados clínicos são observados precocemente no início, sobretudo quando acompanhados de reação focal, seguindo-se marcha involutiva das lesões específicas.

3.^a — As alterações bacteriológicas observadas falam a favor da atividade antileprótica da nova droga.

4.^a — As alterações histopatológicas encontradas, si bem que discretas, vêm confirmar a conclusão 1.^a.

5.^a — Até o presente, a D-cycloserina revelou ser o medicamento de escolha nos casos lepromatosos sulfono-resistentes.

6.^a — Há indícios de que a ação do medicamento se faz sentir diretamente sobre o *Mycobacterium leprae*.

7.^a — Novos esquemas de associação de D-cycloserina e Sulfona devem ser experimentados, em número maior de casos.

8.^a — Os doentes do grupo experimental revelaram tolerância muito boa com doses que não ultrapassaram 1.000 mg de D-cycloserina.

9.^a — A experimentação com o novo antibiótico, não obstante decorrido quase um ano, pode ser considerada como inicial e deve ser continuada para ulteriores conclusões.

RESUMO

Os AA. apresentam o relatório minucioso de vinte doentes tratados pela D-cycloserina, novo antibiótico extraído do *Streptomyces orquidaceus*. Os casos eram na maioria lepromatosos avançados sem tratamento anterior ou lepromatosos reativados sulfono-resistentes. As doses usadas não ultrapassaram de 4 a 6 comprimidos de 250 mg diariamente. Os casos foram sendo incluídos no grupo experimental de tal forma que os mais antigos estão com 11 meses de tratamento e os mais recentes com apenas um mês. Em quatro casos associou-se ao medicamento estudado a Sulfona e em um associou-se Tbl.

Os resultados clínicos observados foram precoces e evidentes. A melhoria foi de discreta a acentuada, não tendo havido nenhum caso de branqueamento até o presente. Não se observou também, até agora, piora ou indícios de resistência ao tratamento.

Os resultados baciloscópicos foram favoráveis, tendo sido registradas alterações qualitativas e quantitativas. Nenhum caso pode, no entanto, ser, considerado negativo, no sentido rigoroso das palavras.

Os resultados histopatológicos, si bem que discretos, falam a favor da ação do novo antibiótico na lepra.

A tolerância medicamentosa pode ser considerada boa, não tendo sido observadas alterações sanguíneas ou renais; os fenômenos de intolerância para o lado da esfera do sistema nervoso central foram leves e facilmente contornáveis.

Os clássicos fenômenos reacionais, tipo eritema nodoso ou polimorfo foram, raramente, observados e em apenas um caso teve duração de pouco mais de um mês. Foram observadas reações focais, de bom prognóstico, coincidindo em geral com o início do tratamento.

A ação do medicamento parece se fazer sentir diretamente sobre o bacilo de Hansen e julgam os AA. ser de grande interesse a associação com as sulfonas, sobretudo se considerarmos os mecanismos diversos de ação.

Em face dos resultados obtidos, concluem os AA. ser a D-cycloserina dotada de atividade no tratamento da lepra, ser o medicamento de escolha no tratamento dos casos reativados sulfono-resistentes, serem os resultados clínicos relativamente precoces. Terminam encarecendo a necessidade de se prosseguir a experimentação para conclusões ulteriores, baseadas em tempo mais longo, requisito absolutamente necessário quando se realiza uma investigação terapêutica em doentes lepromatosos avançados.

SUMMARY

The authors present the minute report of 20 patients treated with D-cycloserine, a new antibiotic extracted from *Streptomyces orquidaceus*. Most of the cases were untreated advanced or reactivated sulfone-resistant lepromatous forms of leprosy. The daily doses were no more than 4 to 6 tablets of 250 mg. The first cases have undergone 11 months of treatment and the most recent ones, one month only. In four cases, sulfone was associated to the referred antibiotic, while in one case Tbl was associated.

The clinical results were precocious and evident. The improvement was discreet in some cases but marked in others; no *full clinical cure* was observed up to now. On the other hand, no aggravation nor signs of drug resistance were observed, either.

The results of the bacterioscopic examinations were favorable, since both qualitative and quantitative alterations were observed. Rigorously speaking, however, no case can be considered negative yet.

Although the histopathological results are discreet, they speak in favor of the action of the new antibiotic in the treatment of leprosy.

The tolerance of D-cycloserine can be considered good; blood or kidney alterations are not noticed. Intolerance observed in the central nervous system is light and easily avoided.

The classical phenomena of reaction such like Erythema nodosum or Erythema polymorphos were hardly observed except in one case where they lasted a little over a month's time. Focal reactions, of good prognosis usually coinciding with beginning of treatment, were observed.

The drug seems to act directly upon the Hansen's bacillus and the authors attribute great advantage to the association of the drug with the sulfones, mainly because their mechanisms of action are different.

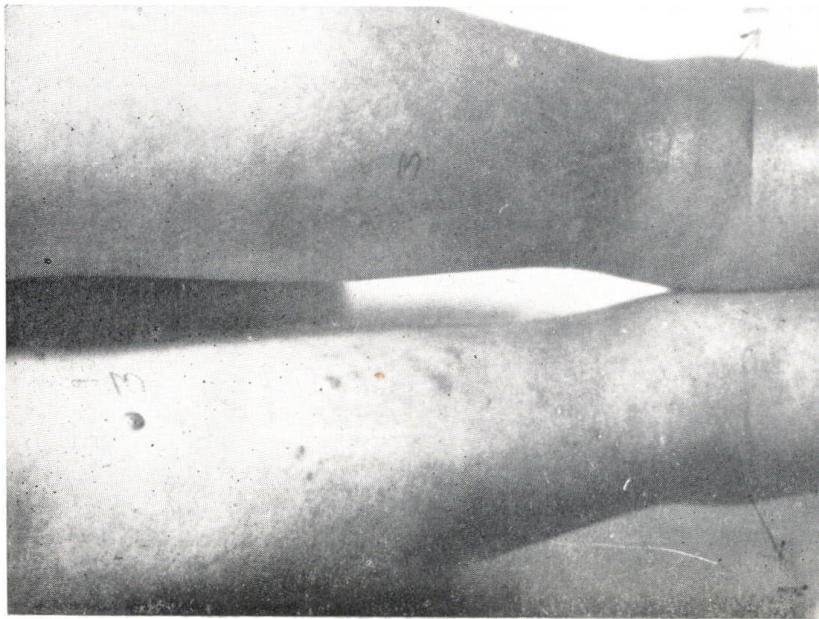
Facing the results already obtained, the authors conclude that D-cycloserine is active in the treatment of leprosy, that it is the choice drug in the treatment of reactivated sulfone-resistant cases, and that clinical results are relatively precocious. They conclude also that, for further conclusions, it is necessary to continue with experiments based on a longer period of time, which is an indispensable requisite in a therapeutical investigation among advanced lepromatous patients.

BIBLIOGRAFIA

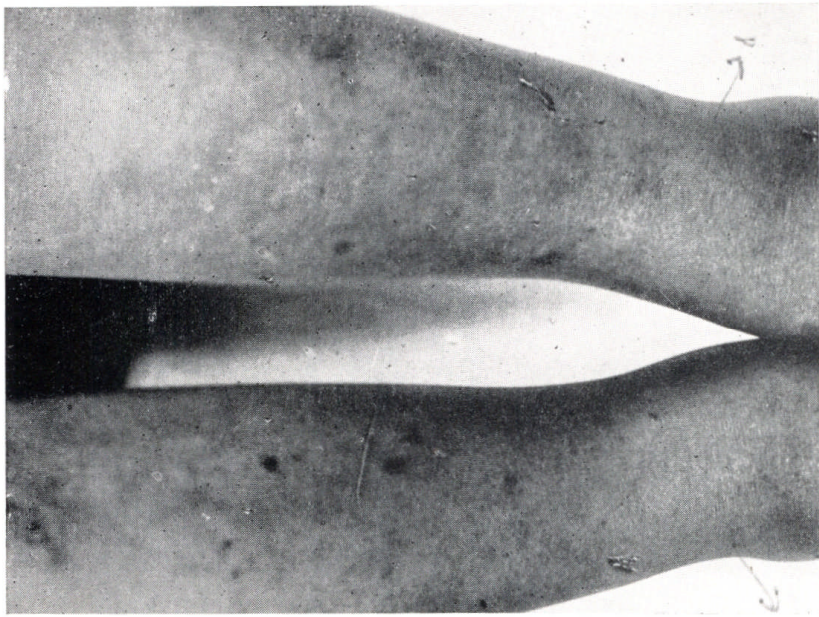
- 1 — ALMEIDA NETO, E. & PAULA e SILVA, D. — Resultados preliminares do emprêgo da D-4 amino-3 isoxazolidinone no tratamento de três casos lepromatosos (Nota Prévia). *Rev. Brasil. Leprol.*, 1957: 25 (2) 127-130.
- 2 — EPSTEIN, I.; G.; NAIR, K. G. S. & BOYD, L. J. — Cycloserine. A new antibiotic, in treatment of human pulmonary tuberculosis: a preliminary report. *Antibiotic Med.* 1955: 1 (2) 80-83.
- 3 — HARNED, R. L.; HIDY, P. H. & KROPP LA BAW, E. — Cycloserine. — Preliminary repport. *Antibiotics & Chemother.*, 1956: 5 (4) 204-205.
- 4 — LIMA, L. SOUZA — Estado atual da Terapêutica da Lepra. S. Paulo. S. N. L., 1953 p. 141.
- 5 — PESTEL, M. & CHAMBON, L. — Traitment de la lèpre par la D-Cycloserine. Premiers resultats. *Presse Med.*, 1957: 65 (80) 1791-1793.
- 8 — ROBINSON, H. J.; MORGAM, C.; RICHARDS, D. W.; FROST, B. M. & ALPERT, E. — Preliminary clinical observations on Oxamycin: a new antibiotic. *Antibiotic Med.* 1955: 1 (6) 351-357.
- 7 — SOUZA, P, RATH & ALAYON, F. L. — Sôbre a presença de lipídeos nas lesões cutâneas de lepra. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1942: 10 (4) 371.
- 8 — SOUZA, P. RATH & LIMA, M. SOUZA — Sôbre o mecanismo da ação terapêutica dos derivados sulfônicos na lepra lepromatosa. *Rev. Brasil. Leprol.* 1950: 18 (2).
- 9 — WELCH, H.; PUTNAM, L. E. & RANDALL, W. A. — Antibacterial activity and blood and urine concentration of Cycloserine. A new antibiotic following oral administration. *Antibiotic Med.*, 1955: 1 (1) 72-79.

Caso 13. I. B.

Em tratamento há onze meses; Tomou 242,5 gr de D-cycloserina.



I-A: — Fevereiro de 1957, lepromas e infiltração difusa nas pernas.



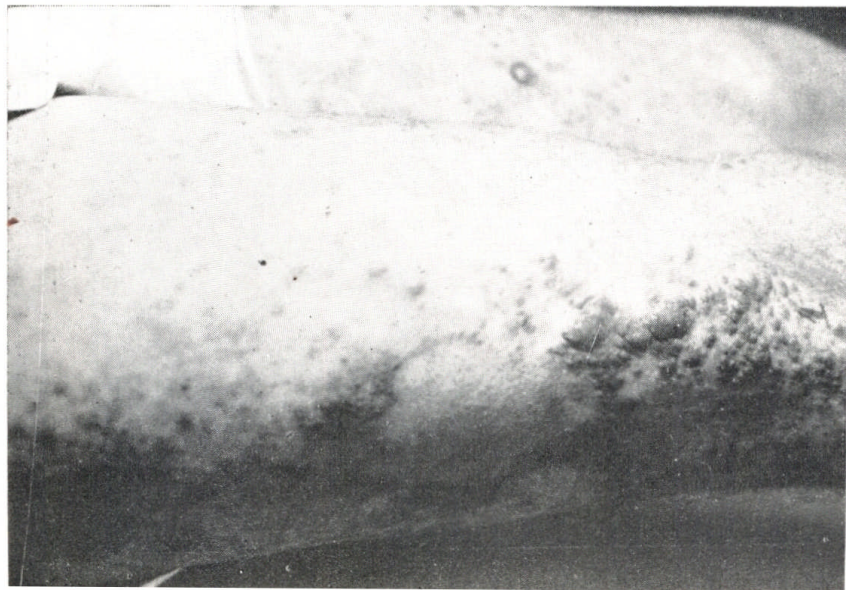
I-B: — Setembro de 1957, desinfiltração parcial das lesões de espessamento difuso e aplainamento parcial dos lepromas.



I-C: — Janeiro de 1958, aplainamento progressivo dos lepromas e desinfiltração das lesões difusas. As setas indicam nas três fotos o apagamento do edema e infiltração do colo do pé.

Caso 18 — M. R.

Onze meses de tratamento: 250 gr de D-cycloserina.



2-A: — Profusão de lepromas disseminados e bem salientes (excesso de iluminação na foto).
Fevereiro de 1957.



2-B: — Setembro de 1957: Desinfiltração e aplainamento parcial dos lepromas; presença de um aspecto epidérmico no local dos lepromas de aspecto regressivo.



2-C: — Janeiro de 1958. Desinfiltração mais acentuada que na foto anterior. A seta I indica a posição de uma lesão reacional, tipo eritema nodoso localizada em um leproma em involução.

Caso 9 — C. A. T.

Em tratamento pela D-cycloserina há onze meses (225 gr)



3-A: — Lepromas salientes disseminados nos membros inferiores. (Fev. de 1957)



3-B: — Desinfiltração parcial dos lepromas e pregueamento epidérmico. (Jan. de 1958)



3-C: — Lepromas regressados por fusão purulenta. (Indicados pelas setas), setembro de 1957. (Sete meses de tratamento).

Caso 20 — S. R. L.
Dois meses de tratamento e 42,5 gr de D-cycloserina



4-A: — *Acentuada infiltração difusa no rosto.*



4-B: — *Regressão parcial do infiltrado.*

Caso 2. A. G. F.

Tratamento: D-cycloserina há 45 dias, tendo tomado 80 comprimidos ou 20 gr do antibiótico.



5-B: — *Reabsorção parcial da infiltração difusa e leproma em início de fusão purulenta.*



5-A: — *Leproma na asa do nariz e infiltração lepromatosa difusa. Out. de 1957.*

Casa 10. F. M. J.

Tratamento : D-cycloserina há um mês. Tomou 104 comprimidos ou 26 gr de antibiótico.
Caso clinicamente limítrofe



6-A: — Lesões papulóides e placas infiltradas e edematosas. Foto tirada em fins de novembro de 1957.



6-B: — Regressão espetacular com apenas um mês de tratamento. Lesões papulóides aplainadas. Compare-se com as lesões 1 e 2, de nevus celular, que permanecem inalteradas no seu volume em ambas as fotografias.

Caso 14 — J. C. S.

Com 8 meses de tratamento sulfônico (962 cc de Sulfenona) e 40 dias de tratamento pela D-cycloserina (17 gr).



8-A: — Inicial, grande número de lepromas gigantes e acentuada infiltração lepromatosa difusa. Foto tirada em março de 1957. Foi associada a D-cycloserina em virtude dos resultados lentos obtidos só com sulfonas.



8-B: — Janeiro de 1958. Desinfiltração parcial dos lepromas e das lesões de espessamento difuso. Os fenômenos regressivos estão se processando em ritmo mais acelerado depois da associação medicamentosa.

Caso 15 — J. J. N.
Tratamento pela D-cycloserina há 4 meses, tendo tomado 350 comprimidos ou 87,5 gr



7-A: — Anterior ao início do tratamento, 7-B: — Após 4 meses de tratamento. Desin-
set. 1957, pequenos lepromas disseminados no filtração parcial dos lepromas e lesões difusas.
rosto e infiltração difusa bem evidente.

Caso 16 — J. V.

Caso 16 — J. V. Grupo sulfono-resistente. Tratamento pela D-cycloserina, 195 gr. até janeiro de 1958, após oito meses.



9-A: — Maio de 1957. Leptomas e infiltração difusa acentuada. Anterior ao início do tratamento.



9-B: — Setembro de 1957. Desinfiltração parcial das lesões, nitidamente visíveis.



9-C: — Janeiro de 1958. Aplainamento acentuado dos tubérculos e desinfiltração acentuada das infiltrações difusas. Veja-se regiões labiais e superciliares e note-se sobrancelhas e bigodes.

Caso 16 — J. V.

Grupo sulfono-resistente. Tratamento: D-cycloserina, 195 gr até janeiro de 1958. Oito meses de tratamento.



10-C: — Janeiro de 1958. Aplainamento de quase todos os lepromas.



10-B: — Setembro de 1957. Nitidas alterações regressivas.



10-A: — Maio de 1957. Profusão de lepromas.

Caso 16 — J. V.

Grupo sulfono-resistente. Tratamento: D-cycloserina. Dose total, 195 gr até janeiro de 1958. Oito meses de tratamento.



11-C: — Janeiro de 1958. Processo regressivo mais acentuado.



11-B: — Setembro de 1957. Aplainamento parcial dos lepromas.



11-A: — Maio de 1957, Lepromas bem evidentes no antebraço.