

INFLUÊNCIA DA MODERNA TERAPÊUTICA DA LEPROSA NA PROFILAXIA ESPECÍFICA*

LAURO DE SOUZA LIMA

1. INTRODUÇÃO

Não seria possível desenvolver o tema deste Relatório, que versa sobre a "influência da moderna terapêutica na profilaxia específica", antes de precisar a significação dos termos empregados em seu título, isto é, sem o prévio esclarecimento do que entendemos por "moderna terapêutica" e por "profilaxia específica". Depois disso, valendo-nos da experiência brasileira, no que for possível, e da de outras, sempre que necessário, tentaremos demonstrar a influência daquela nesta. Não será, portanto, para estranhar, a abundância de citações e transcrições, que aparecem neste Relatório.

Terapêutica moderna. A respeito do que se deva entender por "terapêutica moderna" não cabe controvérsia: no consenso unânime dos leprólogos, tal designação só se aplica à administração dos medicamentos sulfônicos, ou sulfonoterapia.

Iniciada em março de 1941, com o Promin, no Leprosário de Carville, com a experimentação de Faget e colaboradores, os primeiros resultados foram conhecidos em 1943²⁰; seu emprêgo logo se generalizou, e, como era de esperar-se, outros derivados surgiram, predominando, afinal, para fins de campanhas antileprosas, o uso do radical 4,4'-diamino-difenil-sulfona ou sulfona-mãe.

A aceitação, contudo, da sulfonoterapia como "moderna terapêutica" da lepra processou-se lenta e progressivamente, como se evidencia através do pronunciamento das Conferências e Congressos internacionais.

Na II Conferência Panamericana de Lepra, do Rio de Janeiro (1946), quando foram oficialmente relatados os primeiros resultados da sulfonoterapia em outros centros, o Comitê de Terapêutica manifestou-se, com aprovação do plenário, muito discretamente, limitando-se a declarar:

"Acha o Comitê que muito pouco tempo de observação contam as sulfonas e número relativamente pequeno de casos foram tratados, para aprová-las definitivamente como agente quimioterápico na lepra. Mas os resultados são, até agora, tão promissores, que devem ser consideradas como realmente ativas."⁸

Dois anos mais tarde, no Congresso de Havana (1948), a Comissão de Terapêutica, ainda timidamente, abalançou-se a afirmar:

"ser a terapêutica por excelência dos casos lepromatosos",
a que o plenário exigiu se acrescentasse:

"A opinião deste Congresso é que as sulfonas constituem, no momento atual, as drogas de eleição para o tratamento da lepra."⁹

* Relatório apresentado ao Simpósio sobre Profilaxia da Lepra, realizado de 23 a 29 de julho de 1962, no Rio de Janeiro.

Opinião decididamente confirmada, e reforçada, no Congresso de Madrid (1953), cuja Comissão de Terapêutica afirma:

"A comissão está de acôrdo que as sulfonas demonstraram em 12 anos de experimentação clínica ser mais eficiente que qualquer outro tratamento anteriormente empregado. Presentemente devem ser consideradas o tratamento básico de tôdas as formas de lepra."¹²

Mas, é no Congresso de Tóquio (1958) que fica assegurada definitivamente a supremacia da sulfonoterapia no tratamento da lepra, aprovado o relatório de sua Comissão de Terapêutica, que afirma:

"Descobriram os pesquisadores em lepra várias substâncias novas com atividade terapêutica na lepra, mas, até agora, nenhuma delas deslocou as sulfonas de sua posição de preeminência no tratamento da enfermidade."²⁸

Realmente, nenhum dos novos quimioterápicos utilizados no tratamento da lepra pode substituir as sulfonas, ou com elas competir, quando se fala em "moderna terapêutica", especialmente em relação à sua profilaxia. Todos eles, as tiosemicarbazonas, os derivados da tiuréia e os sulfoxidos, não passam de medicamentos utilizados como recurso de substituição, quando por alguma razão, em casos individuais, não é aconselhável o emprêgo das sulfonas. Haja vista, por exemplo, em relação ao TB1, como Lowe, de início entusiasta dêsse quimioterápico, resume sua enorme experiência:

"Por estas razões, considera-se que o tratamento da lepra pelo TB1 deve ser limitado: (a) aos pacientes que se tornam alérgicos às sulfonas, (b) aos pacientes que sofrem de sérios efeitos tóxicos das sulfonas, ex. psicose e (c) aos pacientes que por qualquer outra razão a administração das sulfonas apresenta dificuldades, ex., neurites severas ou repetidas, inflamação dos olhos, etc. Neste terceiro grupo de casos, quando o paciente melhora suficientemente com o tratamento pelo TB1, deve retornar-se ao tratamento pelas sulfonas, se possível."³⁸

b) Quanto à segunda parte do enunciado do tema, "profilaxia específica", o qualificativo empregado, se tomado em seu sentido estrito, restringiria o assunto a um único aspecto da profilaxia: aos métodos, ou procedimentos utilizados na prevenção em relação ao agente específico, no caso em apreço, à quimioprofilaxia dos contatos. Mas, é evidente, ao contrário, que a influência da moderna terapêutica (sulfonoterapia) se exerceu, praticamente, em todos os outros aspectos da profilaxia da lepra, enquanto que a quimioprofilaxia dos contatos ainda é assunto que apenas se recomenda para estudo, como se comprova no relatório da Comissão de Epidemiologia e Contrôlo do Congresso de Tóquio:

"Recomenda-se para estudo o valor dos medicamentos sulfônicos na profilaxia da lepra, especialmente para os indivíduos intimamente expostos."²⁵

Interpretamo-la, por isso, como equivalente à "profilaxia da lepra". Destarte, o tema dêste relatório será desenvolvido como se seu título fôsse "influência da sulfonoterapia na profilaxia da lepra".

2. INFLUÊNCIA DA SULFONOTERAPIA NA PROFILAXIA DA LEPROSA

Evidenciam-se os primeiros indícios de que os resultados da sulfonoterapia começavam a ter influência na orientação profilática sem, entretanto, ainda

modificar-lhe os conceitos clássicos, desde a primeira reunião dos peritos da Organização Mundial de Saúde, no Rio de Janeiro (novembro, 1952), se bem que leprólogos nacionais já o mencionassem. Assim, no relatório daquela comissão de peritos deparamos:

"Tratamento como medida de controle. Considera-se o tratamento moderno, que efetivamente reduz a infecção nos doentes de lepra, e, por isso, sua infeciosidade, como a mais potente arma, que se pode aplicar de modo geral, agora disponível, no controle da moléstia."¹⁹

E, mais adiante:

"O moderno tratamento pelas sulfonas, devidamente organizado e fiscalizado, constitui, agora, uma das mais importantes medidas de controle da moléstia."¹⁹

Já no Congresso de Madrid (1953), a Comissão de Epidemiologia e Profilaxia declara:

"Este relatório tem como principal objetivo fazer ressaltar alguns fatos ocorridos nos últimos cinco anos: 1.º) a influência que as novas medicações têm como medidas profiláticas."¹⁰

E recomenda como medidas profiláticas baseadas nesses fatos novos:

"Proteção e controle dos conviventes:

A) Tratamento preventivo dos conviventes, que permaneceram lepromino-negativos, apesar da vacinação pelo BCG, a partir da idade de 10 anos. Considera-se a possibilidade de aplicar este método a crianças de idade inferior."¹⁰

Acrescentando entre as recomendações:

"1. Devido à ação eficaz das novas medicações é razoável presumir que tais drogas reduzem consideravelmente o período de contagiosidade dos casos lepromatosos..."

"4. Recomenda-se, tendo em vista as conquistas obtidas com as novas medicações, a revisão da legislação vigente em cada país. Esta contemplará as modernas bases da profilaxia e assistência social que foram expostas neste Relatório."

Na mesma época Bechelli, em um Simpósio sobre a epidemiologia e profilaxia da lepra (1953), escrevendo a respeito dos progressos realizados na leprologia e que vieram influenciar a profilaxia, inclui o advento da terapêutica sulfônica:

"Advento da terapêutica sulfônica: as experiências de Faget, Pogge, Johansen, Dinam, Prejean e Eccles (1943), seguidas de outras, em todos os países onde a lepra era endêmica, destacando-se as de Souza Lima no Brasil, interferiram de modo importante na profilaxia da lepra. Nos sanatórios os doentes lepromatosos tornaram-se em número apreciável, clínica e bacterioscopicamente negativos e puderam então afluír para os dispensários; estes ampliaram ainda mais suas atribuições e puderam controlar a moléstia nos casos I, impedindo sua evolução para o tipo L, fazendo o que claustração não fazia."³

Mas, é no Seminário de Belo Horizonte (1958), sob os auspícios da Repartição Sanitária Panamericana, que esta influência se manifesta decisiva-

mente e define-se uma nova política profilática, quando os participantes recomendam:

"A abolição do isolamento compulsório e sua substituição pelo controle efetivo dos focos, logrado através do tratamento de todos os doentes e da vigilância de seus comunicantes."

deslocando dessa forma o eixo de todo o sistema profilático do isolamento para o tratamento ambulatorio, ou seja do leprosário para o dispensário, e, mais ainda, opinando pela integração das atividades profiláticas nos órgãos gerais de saúde.

Finalmente este conceito é definitivamente consagrado pelo Congresso de Tóquio (1958), que reafirma a importância do tratamento sulfônico nas campanhas antileprosas, quando sua Comissão de Epidemiologia e Controle estatui:⁴⁴

"A arma principal da moderna campanha antileprosa é a quimioterapia. Se bem se necessite urgentemente de uma droga bactericida rapidamente eficiente, o tratamento sulfônico prolongado reduzirá a infeciosidade. Segue-se que se é tratada uma considerável proporção de pacientes bacteriológicamente positivos, a moléstia declinará. Por isso, o problema primário torna-se, em grande parte, administrativo: descobrir e tratar os pacientes que são bacteriológicamente positivos e os que provavelmente se tornarão positivos."²

No Brasil, Diniz (1960) define os novos rumos da campanha contra a lepra, orientada pelo Serviço Nacional de Lepra, então sob sua direção, em sua monografia:

"ORGANIZAÇÃO DA CAMPANHA — A Campanha tem como objetivo genérico transferir a maior parte da luta contra a lepra, dos órgãos estáticos onde estava sendo realizada, principalmente leprosários e dispensários, para os locais onde se encontram os enfermos, quebrando o velho e ilógico tabu de que a segregação era medida essencial de profilaxia.

Assim, ao invés de recolher-se o doente, técnica só aparentemente eficiente, preferiu-se deixá-lo onde for encontrado, submetendo, no entanto, o foco pelo qual ele é responsável a controle sanitário conveniente que pode ser esquematizado:

- a) tratamento sulfônico do doente;
- b) controle de seus comunicantes: exame clínico periódico, classificação imunológica (lepromino-reação), calmetização, tratamento preventivo, quando for necessário;
- c) educação sanitária do doente, dos comunicantes e da população em geral."¹⁵

E, logo adiante:

"Troca-se, pois, desse modo, o isolamento físico pelo isolamento químico que pode ser atingido paulatinamente, à medida que as doses sulfônicas usadas se elevem."

É evidente, do que deixamos exposto, síntese da opinião da maioria dos leprólogos, expressa individual ou coletivamente em reuniões internacionais, a enorme influência da moderna terapêutica na orientação profilática. Justificada ou injustificadamente, desde o advento da sulfonoterapia os conceitos em relação à profilaxia da lepra vêm sofrendo transformações progressivas na maioria das grandes áreas endêmicas, conseqüentes aos resultados dessa tera-

pêutica e, talvez, também, ao malogro indistigável da orientação clássica. Culmina esta profunda modificação da profilaxia clássica com as recomendações do Congresso de Tóquio, onde se advoga a "mais íntima integração das atividades antileprosas nos serviços gerais de saúde" e na "abolição da segregação compulsória", orientação parcialmente posta em prática em nossa área endêmica desde a experiência piloto de Rossas no Estado do Rio de Janeiro e transformada em programa nacional por Diniz.

3. FATOS DA SULFONOTERAPIA QUE POSSIBILITARAM A NOVA ORIENTAÇÃO PROFILÁTICA

Os resultados da sulfonoterapia, que servem de "base" à moderna orientação profilática, merecem análise minuciosa. Dentre eles dois são proeminentes e fundamentais,

I — A capacidade da sulfonoterapia de impedir a transformação dos casos do grupo Indeterminado, lepromino-negativos, matriz da endemia, fontes latentes de infecção, no tipo Lepromatoso, fonte ativa de infecção; agiria, assim, a sulfonoterapia, como verdadeira "terapêutica profilática", interrompendo a cadeia de contágio, que alimenta a endemia.

Este fato tem sido afirmado, repetidamente, pelos leprólogos nacionais, a partir de 1948. Assim, já no Congresso de Havana (1948) tivemos oportunidade, ao relatar os resultados da sulfonoterapia no Sanatório Padre Bento, de dizer:

"Entretanto, provada como está a atividade da sulfona nas formas já estabelecidas, tanto a lepromatosa como a tuberculóide, a solução do problema profilático da lepra poderá depender, nos países altamente endêmicos, dos resultados nessas formas (indeterminadas) em alta percentagem não contagiantes, mas que serão as futuras fontes de contágio."³²

Nessa ocasião tínhamos em tratamento um total de 145 casos do grupo Indeterminado (15 no Sanatório Padre Bento e 130 no Dispensário da Lapa), não se registrando entre eles nenhuma transformação no tipo Lepromatoso.

Nesse mesmo ano foi-nos dada oportunidade de reafirmar nossa convicção sobre a não transformação dos casos do grupo Indeterminado no tipo Lepromatoso, quando submetidos à sulfonoterapia, no relatório à Sociedade Mineira e Paulista de Leprologia sôbre o Estado Atual da Sulfonoterapia na Lepra.³⁶ Com mais dois anos de observação de casos tratados pelas sulfonas, ainda mais convencidos estávamos do acerto de nossas afirmativas anteriores e relatávamos na Sociedade Brasileira de Leprologia os resultados da sulfonoterapia nos Dispensários, declarando:

"Os efeitos da sulfonoterapia nos casos do grupo Indiferenciado (indeterminado) podem ser resumidos em duas proposições principais :

1 — A não transformação de nenhum deles no tipo Lepromatoso, até o presente;

2 — A regressão das manifestações cutâneas até o branqueamento total da pele, tornando-os em indivíduos aparentemente sadios, observando-se o mesmo processo regressivo, que se verifica na regressão espontânea."⁸⁰

Da mesma forma manifestam-se Stancioli e Salomão:

"Nas formas indeterminadas, principalmente nos casos incipientes, observa-se um rápido branqueamento das lesões, podendo

mesmo o tratamento sulfônico ser considerado como abortivo. Daí pode concluir-se do alto valor que a droga desfruta na campanha profilática. É principalmente nos Dispensários, durante os exames de comunicantes que deparamos com os casos iniciais, sendo, portanto, aí que mais necessário se faz a sulfonoterapia. Com o tratamento precoce podemos evitar que um caso não contagiante venha, no futuro, constituir-se num foco de contágio.

Portanto, a terapêutica sulfônica não é contra-indicada conforme quer Cochrane nos casos tuberculóides e indeterminados, constituindo, sim, a base da moderna profilaxia.⁴⁵

No Simpósio de Belo Horizonte (1952) a respeito da experiência brasileira com a sulfonoterapia, Bechelli traz valiosa contribuição no que se refere ao tratamento dos casos indeterminados e sua importância na profilaxia:

"O grupo Ic ou Cn — dentro dos casos fechados — é o que melhor se presta para esta observação, sobretudo os Mitsuda negativos e duvidosos. Aliás, já em 1947 (Rev. Brasil. Leprol., 15(2):125, 1947) chamamos a atenção para a necessidade de se apurar cuidadosamente o resultado da sulfonoterapia nos casos indeterminados, especialmente nos Mitsuda negativos em que a moléstia tendia para o tipo L. Se as sulfonas conseguissem sustar essa evolução, grande seria o progresso obtido na terapêutica e profilaxia da lepra.

Por outro lado, observa-se que apenas 3,33% dos casos permaneceram inalterados e caso algum evoluiu para o tipo L. Deve ressaltar-se este fato, pois na vigência da terapêutica chaulmúgrica era relativamente elevado o número de casos que evoluíam para a lepra lepromatosa.

Ainda para permitir melhor julgamento da sulfonoterapia, no quadro abaixo demonstramos a evolução de casos I e T em relação com a lepromino-reação e com a terapêutica chaulmúgrica e sulfônica:

R. de Mitsuda	Terapêutica chalm. (Rotberg, 1944 — Obs.: de 5 a 6 anos)		Sulfonoterapia Obs.: de 1 a 4 anos	
	N.º de casos	Lepromatização	N.º de casos	Lepromatização
/—/				
±	192	86 (44,8%)	40	0 (0,0%)
+				
++				
+++	253	0 (0,0%)	53	0 (0,0%)
Total	445	86	93	

É evidente que os doentes Mitsuda /—/ e ± tratados com o chaulmugra evoluem para o tipo L em quase 50% dos casos, evolução essa que não ocorre em caso algum submetido à sulfonoterapia. Estes fatos sugerem que os resultados obtidos não se devem ao acaso ou apenas ao próprio curso evolutivo da moléstia e que teria havido interferência da terapêutica sulfônica."

E o Prof. Rabelo, na qualidade de coordenador desse Simpósio, assinala os seguintes pontos como os mais importantes e capazes de definir a média geral dos achados:

"I — Em primeiro lugar, aquilo que provavelmente constitui o ponto mais alto, isto é, a regressão e cura clínica das formas indeterminadas sem nenhuma falha no que se refere à até agora clássica progressão a L (a despeito do Mitsuda manter-se negativo em muitos casos);

— a importância deste fato é óbvia, pois indica que o Dispensário, doravante a unidade profilática por excelência, conta com uma arma segura para liquidar a endemia em suas formas basais."⁴¹

De nossa parte, ao estudarmos a influência da sulfonoterapia nos fenômenos de mutação de forma, na monografia "Estado Atual da Terapêutica da Lepra", assinalamos:

"A) no grupo Indiferenciado verifica-se um fato de importância capital: é a redução a zero da mutação de casos deste grupo no tipo lepromatoso; isto significa a eliminação pelo tratamento de 70% das futuras fontes de contágio, o que é da maior importância do ponto de vista profilático, vindo assegurar à sulfonoterapia papel preponderante nas campanhas de combate à lepra."³³

Ainda Bechelli e Rotberg (1951) no Compêndio de Leprologia, tratando da terapêutica sulfônica na lepra indeterminada, ressaltam:

"Grande é a importância da experimentação da sulfona nos doentes deste grupo, principalmente nos Mitsuda negativos. Conseguindo sustar a evolução destes casos para o tipo lepromatoso, a droga já terá proporcionado sensível avanço no campo da terapêutica e da profilaxia da lepra.

Em cerca de duzentos doentes de leprosários tratados em períodos de 6 meses a 2 anos, nenhum caso indeterminado evoluiu para o tipo lepromatoso."⁵

Ainda é, de novo, o Prof. Rabelo que em sua conferência "A profilaxia da lepra: o passado, o presente e o futuro" (1959), assinala:

"Impunha-se uma transformação tal na técnica profilática, que levasse em consideração os fatos positivos — descoberta precoce e maciça dos casos I + tratamento profilático..."⁴³

Finalmente, Diniz (1960) na tese "Profilaxia da Lepra (Evolução e aplicação no Brasil)", insiste:

"Tanto os portadores de tipo lepromatoso, como os do tuberculóide, beneficiam-se enormemente por efeito dos medicamentos modernos, porém, o seu maior valor, do ponto de vista profilá-

tico, está na ação impeditiva da evolução para a malignidade daqueles casos ainda na fase indeterminada lepromino-negativos, que fatalmente caminhariam para a lepromatose.

A prática tem demonstrado que tais enfermos submetidos a regular e bem orientado tratamento, jamais seguem a evolução antes observada, apesar da falta de resistência à infecção evidenciada pela negatividade à reação de Mitsuda."¹⁴

É estranho, entretanto, que fato de tal importância e significação para a profilaxia da lepra, tão fartamente assinalado pela escola brasileira de leprologia, não tenha sido jamais mencionado nos relatórios e recomendações das reuniões e conferências internacionais; tão pouco se encontra nos estudos dos leprólogos anglo-saxões, japoneses e indus e na maioria dos latino-americanos, menção dos fenômenos de mutação de indeterminado para lepromatoso, que para nós é axiomática. Parece-nos, por outro lado, diferir amplamente o conceito de indeterminado defendido pela escola brasileira e o adotado por aqueles leprólogos; assim, é freqüente nos relatórios sobre resultados terapêuticos depararmos incluídos no mesmo total os registrados para os casos borderlines e indeterminados, como se se tratasse de casos idênticos.

Na extensa literatura compulsada sobre resultados da terapêutica sulfônica, apenas três vezes houve referência a esse aspecto: Floch, da Guiana Francesa, o menciona duas vezes (1954 e- 1958), e Aguirre, do Paraguai, registra-o no Seminário de Belo Horizonte (1958), como um dos fundamentos técnicos do programa de lepra daquele país.

Eis o que nos relata Floch (1954) em sua monografia sobre a lepra na Guiana Francesa:

"Um resultado, a nossos olhos, prima sobre todos os outros: enquanto que no tempo do chaulmugra, cada ano, algumas crianças da Escola Marchoux tornavam-se lepromatosas e deviam, por isso, ser excluídas da Escola, depois do início da era sulfônica este fato nunca mais se apresentou. Nisso vemos a possibilidade de uma "profilaxia" das formas contagiantes da lepra pelo tratamento sulfônico das formas benignas ou relativamente benignas (tuberculóides e indiferenciadas)."²¹

E, mais tarde (1958), como relator do tema Profilaxia da Lepra, no Seminário de Belo Horizonte informa:

"A experiência que adquirimos com dez anos de sulfonoterapia na Escola Marchoux, mostrou-nos, ademais, que o tratamento sulfônico das crianças pouco atingidas (formas tuberculóides e indiferenciadas não contagiantes) realiza uma verdadeira profilaxia das formas contagiantes (tuberculóides reacionais, dimorfas e lepromatosas). Ao tempo do tratamento pelo óleo de claulmugra e seus derivados, tínhamos todos os anos algumas crianças que deviam ser excluídas daquele estabelecimento porque se tornavam contagiantes; após a adoção da sulfonoterapia, entretanto, nem uma só vez registramos essa transformação desfavorável."²²

Ao expor, nesse Seminário, o Programa de Lepra no Paraguai, a Dra. Aguirre, chefe do Serviço de Lepra daquele país, assegura-nos:

"O programa de luta contra a lepra no Paraguai, baseia-se, conforme nossos conhecimentos, nos seguintes fundamentos técnicos, que se apresentam como fatos incontestáveis:

a) o tratamento sulfônico. A eficiência desse tratamento é, hoje em dia, inegável, especialmente nos casos indeterminados, sô-

bre os quais atua negativamente-os clínica e bacteriológicamente e evitando sua transformação em casos lepromatosos."¹

Por fim, a Comissão de Epidemiologia e Contrôlo do Congresso de Tóquio refere-se ao fato, ainda que não especificadamente, quando afirma:

"O problema primário, por isso, torna-se principalmente administrativo: descobrir e tratar os pacientes que são bacteriológicamente positivos e os que, provavelmente, tornar-se-ão positivos."²⁶

II — A capacidade da sulfonoterapia de diminuir, progressivamente, o potencial de infecciosidade dos casos contagiantes e, conseqüentemente, a potencial de difusão da endemia, admitida sem discrepância pelos leprólogos de tôdas as áreas endêmicas, dispensa, por isso mesmo, demonstração mais minuciosa. Basta assinalar ter sido esta propriedade, para nós de menor significação que a anterior, que levou, fora do Brasil, a adoção da moderna orientação profilática, transferindo o eixo das campanhas do leprosário para o dispensário, ou do isolamento para o tratamento ambulatório. Como conseqüência, a adoção do Seminário de Belo Horizonte (1958) da recomendação:

"...a abolição do isolamento compulsório e sua substituição pelo contrôlo efetivo dos focos, logrado através do tratamento de todos os doentes e da vigilância de seus comunicantes."⁴⁴

serviu, também para que o Congresso de Tóquio admitisse que:

"...do ponto de vista epidemiológico é mais vantajoso reduzir a infecciosidade de muitos pacientes, do que eliminar a infecciosidade de alguns."²⁷

É ainda, o reconhecimento desta propriedade que induz a Conferência Inter-regional Europa-Mediterrâneo Oriental sôbre a lepra, sob os auspícios da Organização Mundial de Saúde, adotando as conclusões do Seminário de Belo Horizonte e da Conferência Africana de Brazzaville (1959), a considerar:

"os processos mais eficazes de profilaxia antileprosa são a "despistage" sistemática e o tratamento regular de todos os doentes para diminuir o reservatório de vírus e estancar as fontes de infecção."¹⁸

4. LIMITAÇÕES DA SULFONOTERAPIA EM RELAÇÃO A PROFILAXIA

Apesar do valor desta moderna terapêutica na profilaxia da lepra unanimamente reconhecido, como já ficou demonstrado, seu emprêgo apresenta limitações e sofre restrições de parte de alguns centros de leprologia, especialmente na Índia, como procedimento exclusivo ou predominante nos programas de profilaxia da lepra. Tais restrições têm sido expostas nas sucessivas reuniões dos leprólogos, conhecidas por "All India Leprosy Workers", às quais nos referiremos oportunamente.

Vejamos em relação aos dois fatos predominantes dos resultados da sulfonoterapia, considerados como bases da moderna profilaxia, quais as limitações e restrições, que se lhes fazem.

I — Influência nos fenômenos de mutação de forma: Indeterminadas (lepromino-negativas) em Lepromatosas.

Êste é um fato positivo, como já o demonstramos, admitido sem restrições pela escola brasileira, se bem que escassamente mencionado fora de nossa área endêmica.

A limitação da sulfonoterapia dos casos indeterminados (lepromino-negativos) refere-se à duração do tratamento, que, evidentemente, não pode ser indefinida. Poucas são as referências sobre aspecto de tamanha importância e, nem sempre concordantes.

Assim, nas diretivas concernentes à luta contra a lepra publicadas pela Organização Mundial de Saúde deparamos como critério para determinar a duração do tratamento:

"Continuação do tratamento depois de verificações negativas de ordem clínica e bacteriológica (doentes branqueados). Sabe-se que nos casos indeterminados, tomados no início, raramente produz-se recidiva depois da inativação, mesmo se o tratamento não foi continuado durante muito tempo".²³

e aconselha:

"Casos indeterminados recentes, com resultados bacteriológicos negativos — durante seis meses."²³

A Conferência Inter-regional, por sua vez, recomenda:

"Os doentes branqueados devem continuar seu tratamento durante pelo menos um ano para os casos indeterminados e tuberculóides e dois anos para os lepromatosos."¹⁷

Baseados em nossas observações sobre a evolução dos casos indeterminados, reputamos indispensável a continuação do tratamento asses casos por tempo não inferior a 4 e 5 anos, visto ser esse o tempo depois do qual se realizam os fenômenos de mutação de forma para o tipo lepromatoso³⁷; conceito que repetimos no Congresso de Havana, ao relatar os resultados da sulfonoterapia no Sanatório Padre Bento^{32, 34}.

Da mesma maneira pensam Bechelli e Rotberg, que no Compêndio de Leprologia ensinam:

"A observação terapêutica dos casos indeterminados com Mitsuda negativo deverá, portanto, ser protraída durante alguns anos (pelo menos cinco), antes que se possa formular opinião sobre os resultados da sulfonoterapia."⁴

Lamentavelmente no Simpósio sobre a experiência brasileira com a sulfonoterapia, em Belo Horizonte, o assunto não foi ventilado.

Por outro lado, só deparamos na literatura com dois estudos que fazem referência à transformação Indeterminado em Lepromatoso em doentes tratados pelas sulfonas. Entre nós, Quagliato, que mais se tem ocupado com o problema das reativações, refere que no Dispensário de Campinas, no período de 1949 a 1953, em regime de tratamento sulfônico:

"96 TA (casos que foram transferidos do hospital), 89 eram lepromatosos (91%), 2 I e 1 TR e 2 haviam feito a passagem de I para L."⁴⁰

A literatura estrangeira fornece-nos um único estudo que faz referência aos resultados da sulfonoterapia em casos, presumivelmente, indeterminados, pois são rotulados simplesmente de "não lepromatosos". Trata-se da avaliação procedida por Jamison, que merece transcrição:

"O quadro VII mostra o número de casos diagnosticados como não lepromatosos em 1957 e que no período de um ano apresentaram lesões lepromatosas. O desenvolvimento destas lesões leves

de lepra lepromatosa ocorreu apesar do tratamento que, há tôda a razão para crer, foi, administrado regularmente.

No Albarka Leprosy Settlement, fora de Kaduna, havia 130 enfermos de lepra; 30 pacientes que na admissão apresentavam lesões bem circunscritas, apresentaram sinais precoces de infiltração difusa da pele de todo o corpo, apesar de mais de 5 anos de tratamento oral regular com DDS...

No S. I. M. Settlement em Katsina, investiguei 50 casos de lepra que na admissão tinham sido diagnosticados como não lepromatosos, por leprologistas experimentados. Eles tomavam DDS e outras drogas sulfônicas por mais de 6 anos. Todos os 50 casos deram resposta negativa à injeção intradérmica de lepromina. Em cuidadoso exame clínico, estavam presentes os mesmos sinais precoces de lepra lepromatosa difusa...

Do quadro que acima apresentamos notar-se-á que 255 casos diagnosticados como não lepromatosos em 1957, apresentaram durante o ano passado sinais precoces de infiltração lepromatosa difusa ao exame clínico.³⁰

Do que acima ficou exposto sôbre as limitações dos resultados da sulfonoterapia nos casos indeterminados, acreditamos que as observações de Quagliato e Jamison não sejam suficientes para invalidar o conceito da escola brasileira em relação ao valor profilático dêsse tratamento; as de Quagliato em virtude do número de casos (apenas 2), as de Jamison pelas dúvidas que pode suscitar a classificação inicial como indeterminados.

Mas, por outro lado, é mister reconhecer que êste conceito da escola brasileira, também, fundamenta-se em número relativamente pequeno de casos e, na ocasião, com tempo insuficiente de observação: em nossos estudos registramos 130 casos, com máximo de 2 anos de tratamento; Bechelli, em 1952, registra 53 casos, entre os quais estão incluídos casos Tuberculóides e com Rotberg, no Compêndio, fala de 200 casos tratados de 6 meses a 2 anos.

Falta-lhe, portanto, para que se firme sem restrições, como "base da moderna profilaxia", uma comprovação mais aprofundada, uma verificação que inclua número elevado de casos indeterminados observados, por exemplo, desde a generalização da sulfonoterapia (1947). Devemos lembrar, nesta oportunidade, ter sido uma das sugestões por nós apresentada à Diretoria do Departamento de Profilaxia da Lepra de São Paulo e ao Serviço Nacional de Lepra, como valiosa contribuição da escola brasileira ao próximo Congresso Internacional, o estudo da situação dos casos indeterminados tratados pelas sulfonas de 1947 a 1962, com o objetivo de esclarecer, definitivamente, a questão.

II — Capacidade das sulfonas de reduzir progressivamente o "potencial de difusão" da endemia pela esterilização progressiva dos focos de infecção.

Duas são as limitações consignadas pelos leprologos aos resultados da sulfonoterapia nos casos lepromatosos, em relação à profilaxia:

- a) o tempo necessário para a completa esterilização dos focos de infecção;
- b) as possibilidades de recaídas, quaisquer que sejam as causas (abandono do tratamento, sulfono-resistência, etc.). Como consequência de ordem profilática: a possibilidade de surgirem casos secundários de casos lepromatosos na vigência do tratamento sulfônico ou de casos recaídos.

Tempo necessário para a esterilização dos focos. Neste particular estão de acôrdo todos os leprologos: é lento o desaparecimento dos bacilos nos doentes contagiantes e longo prazo é, portanto, necessário para

que se tornem não contagiantes. À guisa de documentação é suficiente a experiência de duas áreas diferentes, a brasileira e a indu.

No simpósio sobre a experiência brasileira com a sulfonoterapia, o Prof. Rabelo, atuando como coordenador, resume os achados de nossos leprólogos:

"Ainda na coluna do passivo, convém mencionar que a negatificação bacteriológica integral, mesmo em superfície, não só se faz esperar (média de 3 a 5 anos), como em importante percentual de casos L deixa de verificar-se;

— a conclusão provisória é que a bacilostase obtida com as sulfonas ainda é o seu tanto precária, conquanto útil no sentido de substancial controle da quantidade de germes presentes nas fontes de emissão dêles (aqui lembro, também, a gravidade observada por muitos, também eu, da recaída nos casos L após prolongada interrupção da sulfona...)"⁴²

Na reunião dos leprólogos indus em 1955, Chatterjee sob o título "Limitações e falhas do controle pela quimioterapia", consigna:

"Se tudo correr bem no tratamento é o seguinte o tempo que levam os pacientes para se tornarem negativos:

casos de + 3 meses a 1 ano
 casos de ++ 2 a 3 anos
 casos de +++ 3 a 4 anos
 casos de ++++ 4 a 5 anos

Assim, casos de 3 a 4 cruces, que constituem 38,5% do total dos casos, levam de 3 a 5 anos para se tornarem negativos e casos de 2 cruces, que representam 34% dos casos, levam de 2 a 3 anos para se tornarem negativos, evidenciando que a maioria necessita um tempo bastante longo para se tornarem negativos.

Quando um caso com 4 cruces se tornou 2 cruces pelo tratamento, aparentemente há uma redução da infecciosidade e pode afirmar-se que a infecciosidade reduziu-se à metade. Mas, isso pode não ser logicamente correto. Do ponto de vista prático a infecciosidade pode ser exatamente a mesma. Por exemplo, se se permitir a uma criança viver em contato íntimo com um caso de 4 cruces e outra com um de 2 cruces, a possibilidade é que ambas contraíam a moléstia."⁷

São, realmente, os leprólogos indus os que mais se preocupam com as limitações da sulfonoterapia nos lepromatosos em relação à profilaxia, tratando do assunto em sucessivas "All India Leprosy Workers Conference (1955-1957-1959), sob o título "Papel da Quimioterapia no Controle da Lepra". Vejamos como alguns dêles se pronunciam.

Dharmendra, na reunião realizada em 1957, coloca a questão nos seguintes termos:

"Reduzindo a infecciosidade dos pacientes, o tratamento pelas drogas modernas deve, provavelmente, contribuir para o controle da disseminação da moléstia. Mesmo com a limitação da melhoria bacteriológica ser lenta com o tratamento, o uso extensivo destas drogas demonstrará ser uma importante medida na prevenção da difusão da lepra. Contudo, para obter bom êxito é essen-

cial que as drogas sejam usadas em escala extensiva, de modo que todos os casos de lepra na área em questão sejam postos em tratamento, de outro modo, os casos deixados sem tratamento continuarão a disseminar a moléstia na área.

Além do longo tempo necessário a estas progas para o branqueamento bacteriológico, há outras limitações causadas pelas dificuldades na execução do programa de ministrar tratamento regular a todos os casos da área. A experiência demonstra que mesmo em condições favoráveis só 60 a 70% dos pacientes registrados para tratamento o tomam com certo grau de regularidade. Em condições desfavoráveis estas cifras são muito mais baixas.

Outro assunto a ser salientado é que a quimioterapia não deve ser considerada como método exclusivo para o controle da moléstia, que torna possível dispensar completamente a necessidade de isolamento dos casos infectantes.

Não é o valor do tratamento, como tal, que está em investigação, porque a eficácia destas drogas está bem estabelecida e elas já estão agora fora do estágio experimental: o ponto em investigação é a possibilidade de controlar a difusão da moléstia pelo tratamento em larga escala com estas drogas."¹³

Na mesma reunião também opina sobre o assunto, Mukerjee:

"Que a incidência da moléstia possa ser reduzida pela aplicação prática deste esquema de controle está ainda em estágio hipotético; nenhuma prova concreta se obteve, até agora, da verdade desta teoria em nenhuma parte e não é possível que se obtenha em futuro próximo, visto que não se pode esperar resultado tangível em curto prazo.

Do mesmo modo que o isolamento muito tardio dos casos de lepra, altamente infectante, contribui muito pouco para a prevenção da difusão da moléstia, seja na família, seja na comunidade, assim também o tratamento muito tardio de tais casos com as sulfonas.

Parece, por isso, que o sucesso ou o fracasso do isolamento ou da sulfonoterapia neste particular depende do intervalo entre o tempo do mais precoce aparecimento da moléstia no indivíduo e a aplicação das medidas de controle...

Outra questão a ser seriamente considerada é quando os pacientes (especialmente infectantes) recusam a medicação sulfônica. A organização para a administração dos comprimidos pode ser perfeita, todos os pacientes da área descobertos, a droga pode mesmo ser colocada na boca do paciente, e se ele recusar engulí-la, estamos sem recursos..."³⁹

Por fim, é ainda um indu, Diwan, que na reunião de 1959, se manifesta:

"O tratamento pelo DDS é mais eficiente do que pelo hidnocarpo, mas ainda não é específico. Não há provas de que tenha efeito bactericida. Não se pode impedir a recaída. Seu uso profilático ainda não é recomendado. Com estas limitações, dizer que a moléstia pode ser controlada só pelo tratamento e que o

isolamento voluntário não tem lugar no programa de controle, não é científico.

Citar argumentos contra a segregação compulsória, ou voluntária, ou isolamento sob qualquer forma, é erro comum cometido mesmo pelos peritos."¹⁶

Baseados nestas limitações da sulfonoterapia nos casos infectantes, fazem-lhe alguns leprólogos restrição como procedimento exclusivo, ou mesmo predominante, nos programas de profilaxia da lepra: é a possibilidade de originarem-se casos secundários destes focos infectantes durante o prolongado período de tratamento necessário à completa esterilização dos mesmos, ou dos casos "recaídos", até que se tornem de novo negativos.

É, praticamente, nula a experiência brasileira neste particular; faltam-nos dados colhidos em inquéritos epidemiológicos realizados nos focos infectantes não isolados e submetidos à sulfonoterapia. Tem-se alegado a impraticabilidade de inquérito dessa natureza e a impossibilidade de comprovar-se se a infecção teve lugar antes da instituição do tratamento ou durante sua vigência.

Entretanto, a necessidade desse inquérito já havia sido reconhecida desde o Congresso de Madrid, cuja comissão de Epidemiologia e Profilaxia o recomenda, dizendo:

"Devido à ação eficiente das novas medicações é razoável presumir que estas drogas reduzem consideravelmente o período de contagiosidade dos casos lepromatosos.

Com a finalidade de investigar este fato, que conceituamos de grande importância, consideramos que se deve realizar extensa investigação nos países onde o isolamento sanatorial é impraticável, com o fim de apreciar se há redução da incidência da lepra entre os conviventes dos casos lepromatosos."¹¹

Como que atendendo a esta recomendação do Congresso de Madrid, depa-ramos, em 1955, com impressionante depoimento de Kapoor, que relata:

"Não se considera o tratamento sulfônico dos pacientes como suficiente para impedir a disseminação da moléstia nos membros da família dos pacientes. Chega-se a esta conclusão pelo achado em Bombay, onde de 1.207 contatos examinados durante os 4 últimos anos, descobriu-se que 926 já estavam infectados — 481 sem quaisquer lesões cutâneas, mas com alguns bacilos ácido resistentes na pele, 194 com lesões primárias e 251 com lesões hem estabelecidas de lepra (224 não lepromatosos e 27 lepromatosos), apesar do tratamento sulfônico das fontes infectantes pelas sulfonas."³¹

Convém mencionar, ainda, outro aspecto dos resultados da sulfonoterapia nos lepromatosos, importante em relação à profilaxia: o número elevado, e sempre crescente, de recaídas, depois do branqueamento clínico e baciloscópico, criando o problema do tratamento de manutenção dos lepromatosos, com o objetivo de evitá-las.

Isto constitui, sem dúvida, sob o aspecto profilático, mais uma restrição à sulfonoterapia, dadas as dificuldades técnicas e administrativas, que implicam.

No Congresso de Tóquio, a Comissão de Terapêutica refere-se ao problema nos seguintes termos:

"Qualquer que seja o método de tratamento empregado, é importante que se continue o tratamento durante algum tempo depois

da resolução clínica e bacteriológica da moléstia, mas, necessitam-se mais dados referentes à freqüência das recaídas antes que se possam estabelecer regras definidas sôbre a duração do tratamento de manutenção."²⁹

A impressão dominante na escola brasileira de leprologia é que o tratamento sulfônico dos lepromatosos deve ter duração indefinida, se bem que atenuado.

Por outro lado, há que temer o estabelecimento de sulfono-resistência nesses pacientes tratados por longos períodos; nossa experiência recente, no Sanatório Pirapitingui, com casos lepromatosos branqueados recaídos após 10 e 12 anos de tratamento sulfônico regular e bem orientado, foi conclusiva: sulfono-resistência comprovada pela piora progressiva e acentuada dos casos, não obstante taxas elevadas de sulfonemia, e, por outro lado, a cessação do processo evolutivo com melhora progressiva, desde a substituição do tratamento sulfônico por outro quimioterápico (Ciba 1906, TBL).

5. QUIMIOPROFILAXIA DOS CONTATOS

Para terminar, resta-nos considerar a quimioprofilaxia dos contatos, que seria um dos procedimentos que se enquadrariam na "profilaxia específica" da lepra.

As primeiras observações com a administração de sulfonas a contatos lepromino-negativos, ao que parece, foram feitas por Souza Campos, no preventivo de Santa Terezinha (São Paulo), com a finalidade de verificar o comportamento da reação à lepromina após o tratamento; os resultados, relatados no Congresso de Havana foram: dos 16 contatos lepromino-negativos, em 5 a reação tornou-se positiva forte (++), em 7, fraca (+), em 2 duvidosa (±) e em 2 permaneceu negativa. A experiência de Souza Campos parece ser singular na área brasileira.⁶

É, em seguida, a Comissão de Epidemiologia e Profilaxia do Congresso de Madrid, que inclui entre os procedimentos para proteção e vigilância dos contatos, a recomendação:

"Tratamento preventivo dos conviventes que permaneceram lepromino-negativos, apesar da vacinação pelo BCG, a partir da idade de 10 anos. Considera-se a possibilidade de aplicar este método a crianças de menor idade."¹⁰

Cita a Organização Mundial de Saúde, no "Guia para o Contrôlo da Lepra", as experiências de Laviron e Figueredo, com o tratamento profilático dos contatos. Na de Laviron nenhuma das 300 crianças contatos tratadas profilaticamente apresentou sintomas de lepra, durante um ano de observação. Figueredo registra que em 47 crianças contatos não infectadas, somente 2 contraíram a infecção e 2 apresentaram lesões clínicas e, que em outra experiência, dos 36 contatos bacteriológicamente positivos tratados, nenhum apresentou lesões e 15 tornaram-se negativos, enquanto que no grupo de 43 testemunhos, 5 apresentaram lesões e só 7 tornaram-se negativos e os outros continuam positivos.²⁴

Kapoor, na Índia, relata os resultados de sua experiência no Ackworth Leprosy Home em Bombaim:

"Dividiram-se os contatos que não apresentavam bacilos ácido-resistentes na pele em dois grupos — um grupo de 8 foi tratado com DDS, 10,25 e 50 mg, duas vezes por semana, durante 3 a 13 meses. Nenhum dos 8 se infectou ou apresentou lesões leprosas. O outro grupo de 7 não foi tratado e 1 deles se infectou e 2 outros apresentaram lesões leprosas. Estudaram-se da mesma ma-

neira 31 contatos com alguns bacilos ácido resistentes na pele; de 27 tratados, 9 tornaram-se bacteriológicamente negativos e 1 apresentou lesões; dos 4 não tratados, 3 apresentaram lesões leprosas."³¹

São tão notoriamente falhas e inconclusivas estas observações, que dispensam comentários.

Dharmendra, em uma das reuniões dos leprólogos indus (1957), manifesta-se sobre o problema da quimioterapia dos contatos:

"Argumenta-se que se pode aumentar a eficácia destas drogas como medida de controle, tratando tanto os pacientes como seus contatos. Este ponto de vista merece ser investigado, mas, até que se disponha de resultados definitivos, não se pode advogar seu emprego como rotina para os contatos sadios."¹³

O Congresso de Tóquio (1958), por sua vez limita-se a recomendá-la como objeto de estudo:

"Quimioprofilaxia. Recomenda-se o estudo dos medicamentos sulfônicos na profilaxia da lepra, especialmente para os indivíduos intimamente expostos."²⁵

De tal magnitude são as dificuldades técnicas e administrativas da quimioprofilaxia dos contatos com os medicamentos sulfônicos, que a exequibilidade do método, quando comprovada sua eficácia, se nos afigura impossível. Basta lembrar que se inclui entre as limitações da sulfonoterapia, em relação à profilaxia, a quase impossibilidade de manter em tratamento regular um percentual apreciável de enfermos; com referência aos contatos, além dessa mesma dificuldade de ordem administrativa, adicionar-se-iam as de ordem técnica, que nos parecem insuperáveis, relacionadas com o método e a duração do tratamento, ainda não definitivamente esclarecidas no tratamento dos enfermos.

6. SUMÁRIO

1. Tratou-se, de início, de definir os termos empregados no enunciado do tema, "terapêutica moderna" e "profilaxia específica", optando-se por interpretá-los como referindo-se à sulfonoterapia e aos procedimentos gerais de profilaxia da lepra, tendo em vista que o qualificativo "específico" restringiria o assunto do item à quimioprofilaxia de contatos. Procurou-se demonstrar a supremacia dos medicamentos sulfônicos no tratamento da lepra, através dos pronunciamentos das conferências e congressos nacionais e internacionais.

2. Evidencia-se a influência incontestada da sulfonoterapia nos conceitos clássicos da profilaxia da lepra, processada progressivamente, culminando no Seminário de Belo Horizonte, quando se recomenda a abolição do isolamento compulsório e sua substituição pelo tratamento de todos os doentes e a vigilância de seus contatos. Conceito ratificado, em suas linhas gerais, pelo Congresso de Tóquio.

3. Estudam-se minuciosamente os resultados da sulfonoterapia, que permitiram esta alteração na orientação profilática: a influência nos fenômenos de mutação de forma, impedindo a transformação I para L, por uma parte, e por outra, sua capacidade de reduzir a infecciosidade dos casos contagiantes e, conseqüentemente, reduzir progressivamente o "potencial" de difusão da "endemia". Ambos os fatos são exaustivamente documentados com observações de leprólogos nacionais e estrangeiros e com as recomendações e resoluções das reuniões internacionais.

4. Aspecto importante é focalizado sob o título de "limitações da sulfonoterapia", principalmente no que se refere à redução do potencial de difusão da endemia. As mais notórias limitações da sulfonoterapia são postas em destaque, principalmente o largo tempo necessário à esterilização dos focos contagiantes, as possibilidades de recaídas e o aparecimento de sulfono-resistência, tendo como conseqüência, de importância profilática, a formação de casos secundários desses focos, apesar do tratamento sulfônico. Documenta-se com a observação de vários centros de leprologia e salienta-se a impressionante experiência de Kapoor, na Índia.

5. Considera-se a possibilidade da adoção da quimioprofilaxia de contatos com os medicamentos sulfônicos, concluindo-se pela inexistência do método como rotina, dadas as dificuldades de ordem técnica e administrativas, que lhe são inerentes.

BIBLIOGRAFIA

1. AGUIRRE GONZALEZ, A. - Programa de profilaxia da lepra no Paraguai. Seminário s. Profilaxia da Lepra, B. Horizonte, 1958. *In* Arq. Min. Leprol., **19**(1):113, 1959.
2. BECHELLI, L. M. - Experiência com a sulfonoterapia. (Relatório do Dispensário n.º 2 da sede do D. P. L.). Arq. Min. Leprol., **12**(4):286, 1952.
3. BECHELLI, L. M. - Simpósio sobre a epidemiologia e a profilaxia da lepra. Rev. Brasil. Leprol., **22**(3-4):206, 1954.
4. BECHELLI, L. M. & ROTBERG, A. - Compêndio de Leprologia. R. Janeiro, S. N. L., 1951, p. 446.
5. Idem, *ibidem*, p. 449.
6. CAMPOS, N. S. - Ação das sulfonas nos comunicantes Mitsuda-negativos; interpretação imuno-biológica dos efeitos positvantes. V Cong. Int. Lepra, Habana, 1948, Memória, 1949, p. 598.
7. CHATTERJEE, S. N. - Prospect of chemotherapy on leprosy control in India. V All-India Leprosy Workers Conference, Jamshedpur, 1955. *In* Lep. Índia, **27**(2):104, 1955.
8. II Conf. Panam. Lepra. Relatório da Comissão de Terapêutica. R. Janeiro, 1946, v. III, p. 164.
9. V Cong. Int. Lepra, Habana, 1948. Informes de las Comisiones. Terapêutica - Memória, 1949, p. 62.
10. VI Cong. Int. Leprol., Madrid, 1953. Comision de Epidemiologia y Profilaxis. Memória, 1954, p. 105.
11. Idem, *ibidem*, p. 108.
12. Idem, Comision de Terapêutica. *ibidem*, p. 87.
13. DHARMENDRA - The role of chemotherapy in the control of leprosy. VI All-India Leprosy Workers Conf., Gorakhpur, 1957. *In* Lep. India, **30**(1): 10, 1958.
14. DINIZ, O. - Profilaxia da Lepra (Evolução e Aplicação no Brasil). Tese. Acad. Bras. Med. Militar, R. Janeiro, 1960, p. 61.
15. Idem, *ibidem*, p. 102.
16. DIWAN, M. B. - Control of leprosy. VII All India Leprosy Workers Conf., Bombay, 1959. *In* Lep. India, **32**(1):48, 1960.
17. EURO/EMRO Inter-Regional Leprosy Conf., Istambul, 1961. WHO/Lepr. Conf. 2/11, 1961, p. 11.
18. Idem, *ibidem*, p. 14.
19. Expert Committee on Leprosy. First Report. WHO Tech. Rep. Ser. n.º 71, p. 7, 1953.

20. FAGET, G. H.; POGGE, R. C.; JOHANSEN, F. A. & outros - La prominoterapia de la lepra. Estudios en progreso. *Int. J. Leprosy*, **11**:52, 1943.
21. FLOCH, H. - Sur la lèpre en Guyane FranCatse. *Biol. Méd.*, **43**(6):654, 1954.
22. FLOCH H. - A profilaxia da lepra. Seminário sobre Profilaxia da Lepra, B. Horizonte, 1958. *In Arq. Min. Leprol.*, **19**(1):78, 1959.
23. Guia para o controle da lepra. Trad. OMS. *In Rev. Brasil. Leprol.*, **28**(2):96, 1960.
24. Idem, ibidem, p. 101.
25. VII Int. Cong. Leprol., Tokyo, 1958, Technical Resolutions. *Epidemiology and Control. Transactions*, 1959, p. 478.
26. Idem, ibidem, p. 479.
27. Idem, ibidem, p. 480.
28. Idem, Therapy, ibidem, p. 466.
29. Idem., ibidem, p. 467.
30. JAMISON, D. G. - An assessment of the effects of outpatient DDS administration in Katsina Province, Northern Nigeria. *Leprosy Rev.*, **30**(3):159, 1959.
31. KAPOOR, P. - Possible prophylactic use of sulphones in contacts of leprosy. V All India Leprosy Workers Conf., Jamshedpur, 1955. *In Lep. India*, **27**(2):106, 1955.
32. LIMA, L. S. - Estado atual da sulfonoterapia no Sanatório Padre Bento. V Cong. Int. Leprol., Habana, 1948. *Memória*, 1949, p. 120.
33. Idem - Estado atual da terapêutica da lepra. S. Paulo, S. N. L., 1953, p. 129.
34. Idem, ibidem, p. 153.
35. Idem - Importância da sulfonoterapia nos Dispensários e resultados. *Rev. Brasil. Leprol.*, **18**(1):24, 1950.
36. Idem - Relatório às Sociedades Paulista e Mineira de Leprologia sobre o estado atual da sulfonoterapia na lepra. *Arq. Min. Leprol.*, **8**(1):3, 1948.
37. LIMA, L. S. & ALAYON, F. S. - Sobre a significação patológica das lesões incaracterísticas. (Maculares simples). S. Paulo, Arq. San. Padre Bento, 1941, p. 29.
38. LOWE, J. - The treatment of leprosy with TB1/698. A report based on 38 months' experience. *Leprosy Rev.*, **25**(4):199, 1954.
39. MUKERJEE, N. - Role of chemotherapy in the control of leprosy. VI All-India Leprosy Workers Conf. Gorakhpur, 1957. *In Lep. India*, **30**(1):11, 1958.
40. QUAGLIATO, R. - O problema das reativações nos Dispensários de Lepra. *Rev. Brasil. Leprol.*, **23**(1/4):83, 1955.
41. RABELO, A., Filho - Simpósio sobre a Experiência Brasileira com a Sulfonoterapia. B. Horizonte, 1952. *In Arq. Min. Leprol.*, **12**(4):350, 1952.
42. Idem, ibidem, p. 352.
43. RABELO, F. E. A., Filho - A profilaxia da lepra: o passado, o presente, o futuro. *Bol. Serv. Nac. Lepra*, **18**(3):225, 1959.
44. Seminário sobre Profilaxia da Lepra. B. Horizonte, 1958. *Conclusões. In Arq. Min. Leprol.*, **19**(1):7, 1959.
45. STANCIOLI, J. & SALOMÃO, A. - Considerações à margem do relatório da Comissão de Terapêutica do V Congresso Internacional de Lepra (Havana). *Arq. Min. Leprol.*, **10**(2):108, 1950.