

RESULTADOS PRELIMINARES NO TRATAMENTO DA REAÇÃO HANSÊNICA COM O DEXTROSULFENIDOL

WALTER BELDA (*)

1. O problema da hanseníase

Introduzida na América após seu descobrimento, em 500 anos a hanseníase passou a constituir problema sanitário em quase todos os países sul-americanos.

No Brasil, no decênio 1959-1968, a prevalência manteve-se em 1,3% com variações regionais de 0,0 a 8,1%⁽¹²⁾. Tendo-se em conta o aumento populacional da nação no período, torna-se óbvio concluir o aumento significativo de casos acumulados.

O Estado de São Paulo, com prevalência de 2,3% situa-se entre as áreas de alta endemicidade, com variações regionais de 0,0 a 10%⁽⁴⁾.

Em que pese o aparelhamento que vem sendo aperfeiçoado desde 1924, apresentando em 1968 66 dispensários e 5 sanatórios especializados, os dados epidemiológicos não suportam perspectivas otimistas.

Em estudo da endemia, através o numero médio de casos novos por decênios, Barros⁽³⁾ apresenta os dados seguintes:

<i>decênio</i>	<i>n.º médio de casos novos</i>
1926-1935	956
1936-1945	1.499
1946-1955	1.643
1956-1965	1.881

que evidenciam lento, mas real progredir da doença.

Acrescente-se que o fichamento se faz à custa de cerca de 75% de formas tardias. O tipo lepromatoso contribui com mais de 50% do total de casos.

Tendo-se em conta a magnitude do problema, envolto em sérios aspectos médico-sociais, é de estranhar não se ter dado ainda a devida importância à pesquisa específica, continuando a luta anti-leprótica a repousar na descoberta do doente e no emprêgo de medicação apenas satisfatória.

(*) Instrutor de Ensino Superior na Faculdade de Higiene e Saúde Pública da U.S.P. Encarregado do Serviço de Epidemiologia da Divisão de Hansenologia e Dermatologia Sanitária. São Paulo — Brasil.

Em idêntica linha de pensamento, Carvalho da Silva e colaboradores ⁽¹⁴⁾ escrevem: "Do ponto de vista da endemia, alguns acham muito pouco termos somente 200.000 doentes. Quanto à doença, muitos declaram que o problema clínico está resolvido com dois comprimidos: sulfona e talidomida. A verdade é que a safra de casos novos continua estacionária e a doença ainda avança em numerosos pacientes para estágios mais graves e complicados..." "... casos de hanseníase tão avançados, com a doença em constante e continuado progresso é, sem dúvida, prova indireta da presente insuficiência dos meios terapêuticos de controle".

Entre os agravantes do problema se situam os surtos reacionais. Sobre sua importância comenta Terencio de Las Aguas ⁽¹⁶⁾ "... segundo nossa experiência, cerca de 90% dos lepromatosos tiveram algum surto e em 40% destes tomaram a forma de recidiva e continuidade durante períodos, às vezes de três a quatro anos, que denominamos "status reacional". Por outro lado comprovamos em Fontilles que todos os enfermos falecidos sofreram reações lepróticas que se repetiram até o êxito imediato ou foram causa, no enfermo já negatizado após muitos anos, de lesões viscerais, sobretudo renais, que levaram à anulação da função renal e morte."

2. A reação leprótica

A hanseníase é doença de início insidioso e evolução lenta e progressiva. No entanto, com frequência, na vigência ou não de tratamento, a marcha lenta é interrompida por surtos agudos, muita vez recidivantes, denominados reações.

Fenômenos eruptivos e gerais constituem o quadro reacional. Entre aqueles sobressaem as infiltrações, nódulos, bôlhas, pústulas, manchas erisipelóides, urticarianas, eritrodérmicas, etc. Na hanseníase tipo Virchow, a manifestação mais freqüente é o eritema nodoso, cujas lesões maiores chegam à ulceração.

Nem todos os autores estão concordes na denominação de eritema nodoso e na sua conceituação de reação. Ramos e Silva ⁽¹⁰⁾ a encara como um sub-tipo evolutivo da forma lepromatosa e a denomina de hipodermite nodular recidivante.

Aspecto particular desta reação, de encontro regional, é a Síndrome de Lúcio, "lepromatose difusa primitiva, com erupção de múltiplas vasculites necrosantes". ⁽⁸⁾

Elevação da temperatura, aceleração do pulso, anorexia, miastenia, cefaléia, náuseas, perturbações gástricas e intestinais, enfartamento ganglionar, linfangite, espessamento dos troncos nervosos com neuralgias intensas, albuminúria e hemossedimentação alta soem acompanhar o processo reacional.

Distúrbios incapacitantes podem ser desencadeados ou agravados após tais fenômenos.

Embora possa surgir em pacientes sem tratamento, seu desencadeamento tem sido relacionado à terapêutica específica ou não, a focos infecciosos, parasitoses, distúrbios hormonais, "stress" psíquico, imunizações, etc.

Esta coorte de fatores propicia multiplicidade de manobras terapêuticas, atestatórias da insuficiência de cada uma em particular, que vão desde a simples suspensão do fármaco ao emprêgo de analgésicos, tranquilizantes, sôro glicosado, hipnose, antimaláricos, anti-histamínicos, corticosteróides, B . C . G. etc.

Em 1965, Sheskin ⁽¹³⁾ introduz o uso da Talidomida no contrôlo da reação leprótica. Numerosos autores confirmaram seus achados. Entre os nacionais, Souza Lima, Opromolla, Sampaio, Proença, Belda, Jordy, etc., confirmaram a assertiva de ser o emprêgo dêste medicamento o maior evento da leprologia desde a introdução das sulfonas. Entretanto, fatores vários, como a talidomido-resistência, a talidomidodependência, o perigo de seu emprêgo em mulheres sexualmente ativas, os preconceitos ainda correntes contra seu uso, os efeitos transitórios, a inexistência da droga no comércio, aliados à necessidade do esclarecimento do mecanismo da reação, etc., impõem novas experimentações.

3. Natureza da reação leprótica

A reação tem sido relacionada a processos de natureza alérgica ainda não devidamente esclarecidos.

Para Mendes e Grieco ⁽⁹⁾ "tudo se passaria como se tratássemos de fenômeno de Sanarelli-Schwartzmann".

Bier ⁽⁸⁾ a encara como fenômeno paralérgico: "Possivelmente fenômeno paralérgico do tipo fenômeno de Schwartzmann desempenha importante papel na gênese de certos episódios agudos que decorrem no decurso das infecções, como por exemplo, a perfuração intestinal na febre tifóide, as exacerbações da tuberculose pulmonar, a reação leprótica".

Skinsnes ⁽¹⁵⁾ aceita que "sob êste conceito a reação de eritema nodoso leprótico pode ser encarada como a manifestação de um tipo de reação anafilática entre anticorpos circulantes e restos bacilares, particularmente as frações polissacarídeas de tais restos ou micobactérias parcialmente destruídas".

Azevedo e Homem de Mello ⁽²⁾, em 1966, estudando a atividade do complemento no sôro de pacientes portadores de hanseníase, verificaram que esta atividade, nos pacientes com reação leprótica, estava significativamente diminuída. Para êstes autores, "o decréscimo na

atividade complementar é devido à fixação do complemento por complexos antígeno-anticorpos formados na reação leprótica". Aceitam a hipótese de que o antígeno em questão seria um auto-antígeno resultante da destruição dos granulomas lepromatosos, que estimulariam a formação de auto-anticorpos.

Concluem: "de acordo com Olmos Castro e Arcuri, as reações na Lepra aparecem como consequência do desequilíbrio destes complexos pela predominância do auto-antígeno. Parece-nos contudo que, se assim fôra, a atividade complementar deveria estar diminuída mesmo na ausência da reação. Durante este estágio, devido à hipersensibilidade dos pacientes ao material celular liberado (auto-antígeno) seriam formados auto-anticorpos com a constituição de complexos fixadores de complemento. Acreditamos também que o mecanismo da hipersensibilidade possa ser explicado por um fator peculiar individual na reação leprótica".

Há, pois, para esses autores, um processo que se enquadra nas moléstias de auto-agressão.

Segundo Rudge⁽¹¹⁾, 1969, "a reação hansênica seria o resultado" de um episódio de exacerbação imunológica específica".

Em 1969, Wemanbu, Turk, Waters e Rees⁽¹⁸⁾, baseados em observações anteriores de Cochrane, Ward e Ridley, demonstraram, por fluorescência, imunoglobulina e complemento em áreas de infiltração polimorfa perivasculares na derme de lesões de eritema nodoso leprótico, o que lhes sugerem ser este uma manifestação clínica do fenômeno de Arthus.

4. *Emprêgo do destrosulfenidol (Tianfenicol) na reação hansênica*

Com poucas exceções, a explicação do fenômeno da reação hansênica se liga aos mecanismos da hipersensibilidade.

Estudando o comportamento da anti-estreptolisina "O" em soros de portadores de hanseníase, Almeida e Silva⁽¹⁾ comentam: "Tal observação é mais um fato a complementar os registros já conhecidos sobre a presteza com que os organismos lepromatosos respondem à inoculação de germes ou suas frações, não só com viva reação cutânea local, como pela formação de anticorpos circulantes em altos títulos... Neste sentido, os lepromatosos são organismos hiperérgicos".

Tal observação e os dados da clínica diária, relacionando à eclosão do surto reacional a várias circunstâncias, leva-nos a supor ser tal fenômeno não específico a um determinado agente, mas sim a resposta a diferentes estímulos em organismo tornado hiperérgico.

Talvez pudéssemos relacionar a reação hansênica às doenças auto-imunes não organo-específicas. Seria interessante pesquisar, em tais

pacientes, a associação com outros grupos de doenças auto-imunes, freqüentes neste processo, para esclarecimento melhor.

Um dado de observação clínica nos parece ser de importância, a raridade da reação em doentes de cor preta e nos tuberosos puros.

Esta tendência à aceitação de ser a reação fenômeno de hipersensibilidade, levou-nos ao emprêgo do Tianfenicol(*) devido às suas características de imunossupressor relatadas por Weisberg.

5. Dextrosulfenidol

O dextrosulfenidol (Tianfenicol) é quimicamente o: D (+)-treo-2-dicloroacetamido-1-(-4-metilsulfonilfenil)-1,3-propandiol, de forma empírica $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$. Em resumo, é um análogo sintético do Cloranfenicol apresentando radical metilsulfônico em posição para, substituindo o nitrogênio.

MECANISMO DE AÇÃO

"O mecanismo pelo qual o Tianfenicol exerce sua ação antibacteriana consiste na inibição da síntese protéica na célula bacteriana.

A inibição não serve à ativação dos aminoácidos ou à sua combinação com as moléculas de RNA solúvel e muito menos à síntese do RNA-mensageiro, senão que consiste verdadeiramente no bloqueio do ataque do RNA-mensageiro aos ribossomas, impedindo assim sua função. O rápido "turn-over" do RNA-mensageiro nas bactérias, em comparação com sua relativa fixidez nas células dos mamíferos, explicaria a "toxicidade seletiva" para as bactérias, que constituiria a base da ação quimioterápica.

O Tianfenicol não tem uma significativa atividade como antimetabolito (antiguanina, antitimina, antimidina, antifólico, antifólico) e sua ação não é antagonizada pelo ácido p-aminobenzóico, nem pelos ribo e desoxirribonucleótides⁽⁷⁾.

Em 1969, Weisberger⁽¹⁷⁾, em discussão sobre os mecanismos de ação do Cloranfenicol, a propósito de um caso de anemia aplástica decorrente da ingestão deste antibiótico, fez a seguinte afirmação: "Embora a síntese protéica em células maduras dos mamíferos não sejam afetadas pelo Cloranfenicol, nas células com rápido "turn-over", a síntese protéica é quase tão sensível à inibição pelo Cloranfenicol como na síntese protéica nas bactérias. O efeito inibitório na síntese protéica nos mamíferos é particularmente evidenciado pelo efeito da droga na síntese de anticorpos protéicos em animais e no homem. Tais estudos demonstraram que o Cloranfenicol e seus análogos têm surpreen-

(*) GLITISOL — Produto de Zambon Laboratórios Farmacêuticos S/A.

dente ação imunossupressiva que pode ter aplicação clínica". — "A inibição uniforme da eritropoiese sob tais circunstâncias (anemia perniciosa, anemia ferropriva), em contraste a incomum supressão hematopoiética na eritropoiese normal, sugere que durante os eventos da maturação celular, a célula poderá ser singularmente suscetível". De particular significado é a observação por Ambrose e Coons de que o Cloranfenicol pode inibir a síntese de anticorpos em culturas de fragmentos de nódulos linfáticos expostos à estimulação antigênica. Sugerem também que o Cloranfenicol pode interferir com a função do ácido ribonucléico mensageiro, formado em resposta à estimulação antigênica". Aparentemente, o mecanismo de ação do Cloranfenicol na supressão da resposta imunológica difere markedly do de outras drogas que exercem efeito imunossupressivo. "Sua ação é limitada às células em maturação e em rápido "turning-over" e pode talvez ter mais especificidade do que outros agentes imunossupressivos". "Posterior ímpeto a novos estudos foi fornecido pelo encontro de que o análogo methylsulfanyl do Cloranfenicol (Tianfenicol) era seis vezes mais efetivo que o Cloranfenicol em suprimir a síntese de anticorpos, enquanto apresentava equivalente ação antimicrobiana". Êstes estudos indicam que o "Cloranfenicol", e especialmente o análogo Methylsulfanyl do Cloranfenicol, podem, na verdade, ter vantagens clínicas sôbre outros agentes imunossupressivos".

6. *Experimentação*

Dez pacientes com surtos reacionais exuberantes que não estavam sendo beneficiados pelos métodos terapêuticos correntes, receberam o fármaco (*), durante 7 dias, na dose de 1 grama, dividida em duas tomadas diárias de 500 mg.

A avaliação foi feita através observação clínica da modificação do processo.

7. *Casuística*

CASO 1: C.B. — 27 anos — feminino — branca.

Fichamento: 16-11-56. Forma clinica inicial: I.

Dada como branqueada em 1969, lepromatizada em 1969 com freqüentes reações. Baciloscopia atual: positiva.

29-9-69 — Processo reacional do tipo ulceroso principalmente nos membros superiores e inferiores, com grandes lesões secretantes. Início do emprêgo do Tianfenicol. Uma semana após, as lesões estavam cicatrizadas, permanecendo dores nos territórios dos cubitais e fibulares.

(*) GLITISOL — Produto de Zambon Laboratórios Farmacêuticos S/A.

19-5-70 — Recidiva do surto com pequenos nódulos de E.N.

Conclusão: Melhora do processo durante a medicação.

CASO 2: A.G.S. — 29 anos — masculino — branco.

Fichamento: 24-5-67. Forma clínica inicial: L.

Surto reacionais freqüentes. Baciloscopia atual: positiva.

10-10-69 — Surto reacional generalizado (eritema polimorfo e eritema nodoso). Vários nódulos em supuração. Início do emprêgo do Tianfenicol.

29-10-69 — Lesões cicatrizadas. Permanecem alguns nódulos de E. N. nos braços.

18-5-70 — Bom estado geral. Raros nódulos de E.N.

Conclusão: Melhorado.

CASO 3: J.L.S. — 37 anos — feminino — branca.

Fichamento: 28-3-66 — Forma clínica inicial: L.

Surto reacionais freqüência. Com o uso da Talidomida há hipotensão e edema. Baciloscopia atual: positiva.

6-1-69 — Surto reacional generalizado (E.N.). Febril. Neurite cubital. Paciente sob uso de corticosteróides. Suspenso o corticosteróide e iniciado Tianfenicol.

31-1-70 — Após o início da medicação houve exacerbação do quadro reacional e o paciente suspendeu-a no 3.º dia. Continua em reação. Seguidamente foi instituído Talidomida, soro-glicosado, analgésico, BCG e até 12-6-70 o paciente continuou em reação.

Conclusão: A suspensão do medicamento não permite avaliação.

CASO 4: O.C. — 29 anos — masculino — branca.

Fichamento: 22-7-66 — Forma clínica inicial: L.

Surto reacionais freqüentes. Baciloscopia atual: positiva.

21-1-70 — Surto reacional de grandes nódulos de E.N. nos membros superiores e inferiores. Febril. Enfartamento ganglionar inguino-crural, doloroso. Início do emprêgo do Tianfenicol.

31-1-70 — Quadro inalterado. Substituído o Tianfenicol pela Talidomida: até 12-3-70 o paciente continuava com intenso processo reacional, embora sob uso da Talidomida.

12-6-70 — Piora no quadro reacional, com grandes plastos amolecidos e supuração nos membros superiores e inferiores; reinstituído o Tianfenicol.

19-6-70 — Processo sensivelmente melhorado. Lesões em cicatrização. Afebril. Diminuição nítida do enfartamento ganglionar.

Conclusão: Em fase de piora o medicamento parece ter ação mais nítida.

CASO 5: S.A.S. — 34 anos — masculino — branca.

Fichamento: 10-4-69 — Forma clínica inicial: L (reação). Baciloscopia atual: negativa.

25-2-70 — Nas mãos observam-se grandes massas eritemato-vinhosos, dolorosas, em início de ulceração. Nos membros superiores e inferiores, nódulos grandes e com amolecimento central. Febril. Início do emprêgo do Tianfenicol.

2-3-70 — Melhora nítida do estado geral. Processo significativamente reduzido. Afebril.

9-3-70 — Raros nódulos de E. N.

13-3-70 — Nôvo surto reacional.

Conclusão: Melhora durante e em curto período pós-tratamento.

CASO 6: R.P.S. — 35 anos — masculino — branca (fotos n.^{os} 1, 1-A, 2, 2-A, 3, 3-A).

Fichamento: 5-8-60. Forma clínica inicial: L.

Surto reacionais desde o início do tratamento específico. Baciloscopia atual: positiva.

25-3-70 — Mau estado geral. Plastões retráteis, eritemato-vinhoso com bôlhas e pústulas em ambos os ramos da mandíbula e sôbre o externo-cleidomastoideu. Lesões ulceradas na região zigomática esquerda. Tronco: alternância de lesões residuais e nódulos de E.N., alguns com bôlhas e pústulas. Membros inferiores: idem. Adenite inguinal dolorosa. Febril. Início do emprêgo do Tianfenicol.

30-3-70 — Afebril. Lesões regredidas.

1-6-70 — Nôvo surto reacional.

Conclusão: Melhora durante e em curto período pós-tratamento.

CASO 7: O.G.F. — 21 anos — masculino — branca.

Fichamento: 1-2-65 — Forma clínica inicial: 1.

Lepromatizado em agôsto de 1965. Reações desde essa época. Bacilos-copia atual : positiva.

8-4-70 — Febre e surto de E. N . Talidomida — 1 comprimido ao dia.

20-4-70 — Piora do processo. Eritema polimorfo, sôbre o qual há bôlhas. Febre. Dispnéia. Dôres articulares. Talidomida — 3 comprimidos ao dia.

28-4-70 — Quadro inalterado. Iniciado Tianfenicol.

8-5-70 — Regressão de todas as lesões, com a pele em descamação. Afebril.

12-5-70 — Lesões totalmente regredidas, recobertas por pele pregueada e em descamação. Afebril. Persistem as dores articulares.

Conclusão: Melhora do processo.

CASO 8: M.P.B. — 33 anos — feminino — branca (fotos n.^{os} 4, 4-A).

Fichamento: 27-6-69 — Forma clínica inicial: L. Reações freqüentes. Baciloscopia atual: positiva.

28-4-70 — Mau estado geral. Surto reacional generalizado. Grandes nódulos de E. N. Face: eritema polimorfo em supuração. Febril. Inicio do emprêgo do Tianfenicol.

8-5-70 — Cicatrização de processo supurativo. Lesões regredidas. Alguns nódulos róseos de E.N. Melhora do estado geral.

22-6-70 — Pequenos nódulos de E. N. nos membros inferiores.

Conclusão: Melhora do processo.

CASO 9: A.P. — 46 anos — masculino — branca.

Fichamento: 21-7-69. Forma clínica inicial: L.

História progressa de grandes enfartamentos ganglionares repetidos, e febre. Bacilosscopia atual: negativa.

12-5-70 — Adenopatia generalizada, volumosa e dolorosa. Eritema nodoso. Nas regiões mamárias, nódulos grandes em supuração. Febril. início do emprêgo do Tianfenicol.

20-5-70 — As lesões em supuração apresentam-se cicatrizadas. Redução sensível do volume dos gânglios que se apresentam indolores. Afebril.

Conclusão: Melhora do processo.

CASO 10: C.R.A. — 38 anos — feminino — branca.

Fichamento: 11-10-66. Forma clínica inicial: L.

Surtos reacionais freqüentes. Talidomido-dependente. Bacilosscopia atual: negativa.

3-6-70 — Cefaléia. Mal estado geral. Náuseas. Febril. Tronco: lesões reacionais tipo eritema polimorfo com centro em pustulização. Nódulos de E.N. com sensação de queimação. Quadro idêntico nos membros superiores e inferiores. Início do emprêgo do Tianfenicol.

9-6-70 — Desaparecimento das lesões de eritema polimorfo e cicatrização das lesões supuradas. Melhora do estado geral. Restam pequenos nódulos de coloração róseo-viva.

16-6-70 — Continua sem reação e com bom estado geral.

Conclusão: Melhora do processo.

8. Comentários

Admitindo ser a reação hansênica o resultado de um conflito antigênico entre antígenos, entre os quais o bacilo de Hansen pelo menos em parte é responsável, e de anticorpos fabricados pelo hospedeiro, em 1968 Bertrand⁽⁵⁾ e colaboradores ensaiaram, com resultados favoráveis, o emprêgo de um imunossupressor, o Chlorambucil, no tratamento de um caso.

Por outro lado, Weisberg⁽¹⁷⁾ assinala que poucos autores têm chamado a atenção sôbre a possibilidade dos agentes terapêuticos afetarem as células do hospedeiro, dada uma suposta seletividade sôbre os microorganismos. No entanto, é de se supor que essa ação se realize modificando tais células, ou destruindo-as parcial ou totalmente, criando condições para o despertar de fenômenos imunológicos que justifi-

cariam os fenômenos de auto-agressão ou efeitos tóxicos relacionados aos sistemas hematológico, hepático, neurológico ou renal após o uso de determinados antibióticos.

No caso da hanseníase, onde o tratamento específico só atua de forma lenta no decorrer de muitos anos, será difícil descartar-se dos efeitos extrabacilares dos medicamentos. O controle dessas reações, com imunossuppressores seria de interesse não só neste setor como na prevenção das deformidades. É mister no entanto estudar-se o comportamento da doença sob a ação de tais fármacos e as possibilidades de infecções intercorrentes, pela baixa de resistência. É possível que tal eventualidade seja minimizada com o emprego de uma droga que associe às suas características imunossupressoras aquela de antibiótico.

Há de se ter presente que o desaparecimento ou atenuação de um quadro mais exuberante, pode nos levar ao esquecimento de que tal sintomatologia é apenas um dos aspectos de processo sistêmico de múltiplas facetas.

Estas ressalvas nos levaram a iniciar o ensaio com doses baixas de Tianfenicol e por período curto. Devemos lembrar, por outro lado, que a terapêutica das reações, inclusive pela Talidomida, é sempre prolongada durando, com frequência, até meses.

Em que pesem estas limitações, a melhora nítida observada em 9 casos dos 10 ensaiados, justificam não só a continuação dos ensaios, já com auxílio laboratorial, e com doses e durações diferentes, como a admitir este medicamento como uma das opções terapêuticas no tratamento da reação hanseníca.

Tendo-se em vista sua capacidade de suprimir a síntese dos anticorpos, a melhora observada constitui novo argumento para a caracterização da reação hanseníca no quadro das reações de hipersensibilidade.

RESUMO

O autor, após tecer considerações sobre o problema da hanseníase em nosso meio, analisa a importância da reação hanseníca e as interpretações de sua patogenia. Aceitando ser o processo a evidência clínica de um fenômeno de hipersensibilidade, emprega o Tianfenicol, dada sua capacidade imunossupressora, no tratamento desta ocorrência. Em 10 casos, 9 pacientes apresentaram resultados favoráveis.

O autor encarece a necessidade de prosseguir os ensaios.

SUMMARY

The Author after considerations on the problem caused from Hansen's disease in our middle, analyze the importance of Hansen's reaction and the interpretations of his pathogeny.

The A. agree that the process become clinically evident as phenomenon of hypersensitivity and use the Thiamphenicol, because of its immunosuppressive capacity, to treat this occurrence. Among 10 cases, 9 patients show favorable results.

The Author emphasize the necessity of follow up the experiments.

BIBLIOGRAFIA

1. ALMEIDA, N. C. & SILVA, C. — Dosagem de antistreptolisina "O" em hansenosos com e sem reação leprótica. VIII Cong. Int. Lepra. R. Janeiro, 1963. Anais. 2:21-28.
2. AZEVEDO, M. P. & HOMEM DE MELLO, P. — A comparative study of the complementary activity of serum in the polar forms of leprosy and in the leprosy reaction. Int. J. Leprosy, 34:34-38, 1966.
3. BARROS, J. M. de — A hanseníase no Estado de São Paulo e sua relação com o isolamento compulsório e tratamento dos doentes em Unidades especializadas. Trabalho apresentado ao XVII Cong. Bras. Higiene, Salvador, 1968 (mimeografado).
4. BELDA, W. — Prevalência da hanseníase nas regiões administrativas e municípios do Estado de São Paulo. Comunicação à Sociedade Paulista de Leprologia em 10 de novembro de 1969.
5. BERTRAND, E.; SENTILHES, L.; AYE, E.; HERCIN, P.; BAUDIN, L. & BARABE, P. — Le traitement immuno-depresseur a-t-il sa place dans le traitement de la reaction lèpreuse subintrante? C. R. Inst. Marchoux., 9:85-90, 1968.
6. BIER, O. — Bacteriologia e imunologia. 12.^a ed. São Paulo, Melhoramentos, 1965, p. 272.
7. LABORATORI RICERCHES ZAMBON — Tiamfenicolo: basi-sperimentali e cliniche di un nuovo antibiotico. Vicenza, Zambon S. P. A., 1967, p. 41-42.
8. LATAPI, F. & ZAMMORRA, C. — The "spotted" leprosy of Lucio. An introduction to its clinical and histological study. Int. J. Leprosy., 16: 421-430, 1948.
9. MENDES, E. & GRIECO, V. — Interpretação da reação leprótica: suas relações com a parálise. Rev. Bras. Leprol., 4(n.º esp.) :1-25, 1936.
10. RAMOS E SILVA, J. — Sobre a hipodermite nodular lepromatosa recidivante. Rev. Bras. Leprol., 26:155-172, 1958.
11. RUDGE, E. T. — O imunocitograma na reação hanseníca. Comunicação à Sociedade Paulista de Leprologia em 9 de junho de 1969.
12. SERVIÇO NACIONAL DE LEPRO — Dados de morbidade por lepra segundo as Unidades da Federação do Brasil no decênio 1959-1968. Bat. Serv. Nac. Lepra, 28:59-71, 1969.
13. SHESKIN, J. — Thalidomide in the treatment of lepra reactions. J. Clin. Pharmacol. Therap., 6:303-306, 1965.

14. SILVA, N. C.; ZEO, A.; AZULAY, R. D. & NETTO, A. V. R. — Possibilidades do G 30.320 no tratamento da hanseníase e da reação leprótica. Bol. Serv. Nac. Lepra, 28:7-22, 1969.
15. SKINSNES, O. K. — The imunological spectrum of leprosy. In Cochrane, R. G. & Davey, T. F. — Leprosy in theory and practice, 1a ed. Bristol, John Wright, 1964, p. 156-187.
16. TERCENIO DE LAS AGUÁS, J. — Nuestro concepto sôbre la patogenia y tratamiento de las leproreacciones. VIII Congr. Int. de Lepra, R. Janeiro, 1963. Anais, v. 2:123.
17. WEISBERGER, A. S. — Mechanisms of action of Chloramphenicol. J.A.M.A., 209:97-103, 1969.
18. WEMAMBU, S. N. C.; TURK, J. L.; WATERS, M. F. R. (Sr REES, R. J. W. — Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation of the Arthus phenomenon. Lancet, 2:933-935, 1969.

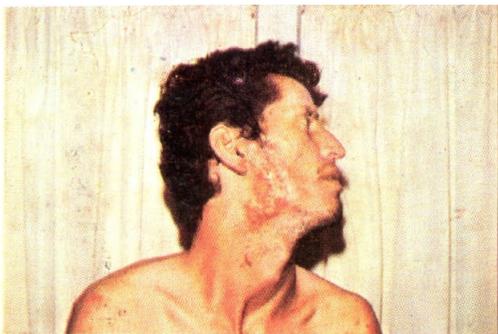


Foto 1

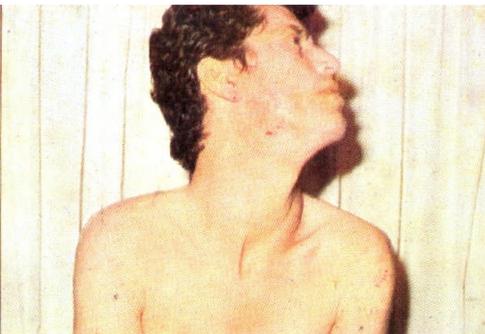


Foto 1-A



Foto 2



Foto 2-A



Foto 3



Foto 3-A



Foto 4



Foto 4-A