

## Resultado do tratamento chalmogrico nos casos muito precoces de lepra.

*Rodrigues*

*(Leprosy Review - Vol. V - 3-102 — 1934)*

Quando em 1925 iniciamos o tratamento de pacientes com lesões incipientes, bacteriologicamente negativas, que consistiam em maculas e anestesia localisada, esperavamos que tais casos, sendo precoces, mostrar-se-iam muito suscetíveis ao tratamento. Na realidade confiavamos que uma percentagem deles ficasse definitivamente curada pelas injeções. Esta confiança baseava-se no resultado de nosso tratamento de muitos casos precoces, bacteriologicamente positivos, cujas lesões desapareceram rapidamente após uma serie de injeções com os esterres etilicos iodados do olio de chahmogra.

Atualmente, depois de 9 anos, nos quais acompanhamos a maioria de nossos casos mesmo depois do desaparecimento das maculas e da anestesia, não mais temos a mesma certeza de que o tratamento chalmogrico seja tão eficiente neste periodo precocissimo. Ao contrario, é talvez inutil, mas, como se verá neste artigo, não estamos ainda em condições de dispensar inteiramente este tratamento. Achamos que um numero muito maior de casos do que o que estudamos deverá ser observado num periodo maior de anos antes que se possa chegar a conclusões definitivas sobre o assumpto.

Desde logo ficou patente que ha necessidade de um criterio mais exato para determinar a eficiencia do tratamento que a simples notação das alterações de tamanho, numero, apparencia, natureza, etc. das lesões leproticas. Este assumpto está estudado em outro artigo que se-

rá submetido ao editor do Leprosy Review de modo que não ha necessidade de discutil-o aqui. Basta dizer, que em nossa opinião, o melhor criterio seria observar a proporção que progride para os estadios bacteriologicamente positivos, tanto nos casos tratados como nos não tratados, ou tratados insuficientemente num periodo de anos. Em outras palavras, se um determinado tratamento fosse realmente eficiente, os casos tratados deveriam tornar-se realmente "estacionados", isto é, nenhum, ou só uns poucos tornar-se-iam positivos bacteriologicamente, comparados com o numero tornados positivos do grupo contrôle.

Estudamos dois grupos diferentes destes casos precoces, num total de cerca de 500 pacientes ao todo.

1) 336 filhos de pais doentes de lepra, nascidos no Cullion Leper Colony antes de 1924, acompanhados durante 5 anos, durante os quais fez-se tratamento intensivo pelos esterios etilicos iodados em alguns, nenhum tratamento ou tratamento deficiente em outros. Deve-se declarar, contudo, que o metodo intra-cutaneo ou "plancha" não foi empregado nestas crianças (Phil. Jour. of. Sci. , vol. 47, 2, 245, 258.) ; neste grupo a proporção que se tornou positiva entre os que receberam tratamento adequado foi mais ou menos a mesma que entre os que não receberam nenhum tratamento ou receberam tratamento deficiente. Concluiu-se neste estudo que tratamento medicamentoso, como regra, não é eficiente nas fazes de "suspeição" ou "prodromicas" e nos "estados clinicos precoces", mas que seus efeitos tornam-se mais aparentes quando os organismos aparecem nas lesões sob sua forma tipica.

2) O segundo grupo consistiu de 225 pacientes externos do Cebú Skin Dispensary, estudados com o Dr. Fidel Plantilla, durante periodos de 7 mezes a 5 anos. Neste grupo os resultados do tratamento especial parecem ser mais favoraveis, como se pode julgar pelo quadro abaixo

DURAÇÃO DO TRATAMENTO	Regularidade do tratamento (percentagem de numero calculado de injeções dadas atualmente).									
	0 - 60%		61% - 100%		T O T A L					
	Casos.	Pos.	%	Casos.	Pos.	%	Casos.	Pos.	%	%
0 - 12 meses.....	23	3	13	19	0	0	43	3	7,1 ±	3,96%
13 - 24 " " .....	40	4	10	10	1	10	50	5	10 ±	4,24%
25 - 36 " " .....	45	6	13,3	9	0	0	54	6	11,1 ±	4,27%
37 - 48 " " .....	60	14	23,3	14	2	14,2	74	16	21,5 ±	4,78%
mais de 48 " " .....	5	1	20	0	0	0	5	1	20,0 ±	17,97%
<b>TOTAL . . . . .</b>	<b>173</b>	<b>28</b>	<b>16,18</b>	<b>52</b>	<b>3</b>	<b>5,77</b>	<b>225</b>	<b>31</b>	<b>13,7 ±</b>	<b>2,17%</b>

No quadro supra os pacientes que receberam menos de 60% do numero calculado de injeções foram considerados como tratados deficientemente ; os que receberam mais do que esta quantidade foram considerados como tratados regular ou adequadamente.

Vê-se que 16,18 % dos 173 que receberam tratamento irregular tornaram-se bacteriologicamente positivos, enquanto que só 5,77% dos que receberam tratamento adequado tornaram-se positivos. A diferença em percentagem entre os dois grupos (10, 41%  $\pm$  2,88) é estatisticamente significativa. Neste grupo de pacientes externos, portanto, os resultados indubitavelmente são favoráveis ao grupo dos devidamente tratados. Contudo não ha correlação direta entre a duração do tratamento e a percentagem dos que se tornaram positivos. Tornou-se até positivo um numero menor entre os que receberam tratamento menos de 1 ano do que entre os que foram tratados de 35 a 36 mezes se bem que a diferença não tenha significação estatística. Ha um numero demasiado pequeno dos que foram tratados durante mais de 48 mezes para permitir tentativa de conclusões.

Alem disso sabemos que a maioria dos que puderem receber 60 % ou mais das injeções estavam em melhores condições financeiras que os demais e podiam assim suportar as despesas de transporte á clinica para tratamento regular.

Ainda estiveram eles sob a nossa constante influencia e cuidados, ao passo que os que raramente frequentavam a clinica não usufriram os beneficios dos conselhos medicos de natureza geral. Em quasi todas as visitas ao dispensario solicitavam e se lhes davam prescrições relativas á alimentação, limpeza, tratamento de doenças intercorrentes, etc. Finalmente foram muito poucos os casos assim observados, somente 52 deles tendo recebido tratamento apropriado.

Resumindo o resultado do tratamento nos dois grupos de pacientes com lepra incipiente num total de 500 casos, observados por periodo de 7 a 5 anos, lamentamos ter que admitir que presentemente nossa experiencia não é suficientemente grande para permitir conclusões definitivas sobre este importantissimo assunto. Contudo sabemos agora que os resultados não satisfizeram nossas esperanças. Pouca duvida subsiste em nosso espirito, se o criterio sugerido neste artigo fosse adotado, de que os resultados com as preparações chalmogricas são mais desapontadores nos casos precoces bacteriologicamente negativos, nervosos ou maculares, do que nos de lesão cutanea com bacilos acido-resistentes.

Na nossa experiencia as manchas eritematosas de lepra "tuberculoide" negativas para bacilos acido-resistentes são, de regra, mais resistentes tanto ás injeções intramusculares como intradermicas de preparações chalmogricas, do que as areas infiltradas, vermelhas, positivas para bacilos acido-resistentes, características do estadio cutaneo mais avançado. Se estes dois tipos de lesões fossem acompanhados histo-

logicamente durante um curso intensivo de tratamento ver-se-ia que no caso de infiltração positiva, ha, com bastante rapidez granulação e fragmentação dos bacilos, desaparecimento de globias, atenuamento do tecido fibroso de proliferação e diminuição dos pequenos vasos sanguíneos de neoformação, ao passo que ha alterações muito pequenas na estrutura celular das maculas tratadas precocemente.

Por isso, não se conclue necessariamente que quanto mais precoce é o caso tanto melhores os resultados, no que se refere, pelo menos, ao tratamento da lepra pelo olio de chalmogra. Os resultados acima são certamente inesperados e paradoxais. Ha alguns annos atrás, seria impossivel explical-os mesmo teoricamente, mas acreditamos que agora tal explicação é possível. Os estudos de Walker e Sweeney ( Journ. Inf. Dis., 1920, Vol. 1. 1.) e de Schöbl (Phil. Journ. Sci., 1923, vol-23, 6, pp. 533-541 ) mostraram que o olio de chalmogra e seus derivados impede in-vitro o crescimento de bacilos acido-resistentes em diluições que não teem efeito sobre o crescimento de bacterias não acido-resistentes. Esses resultados foram confirmados em nosso laboratorio em Cebú.

Manalang, como resultado de suas descobertas patologicas relacionadas com as pesquisas de M. Leprae nesses casos incipientes. (Monthly Bull. of the Phil. Health Serv., vol. 12, 13, pp. 77-79) acha que, como o M. tuberculosis, o M. Leprae tem uma fase de ultra-virus, invisivel microscopicamente que é responsavel pelas chamadas lesões precoces caracterisadas patologicamente por uma infiltração perivascular...) Em outras palavras, pode haver um ciclo na historia do vida do organismo dentro do corpo do caso de lepra iniciando-se em um estado ultra microscopico, encontrado nas maculas precoces até o bastonete corado acido-resistente localizado nos nodulos em infiltrações cutaneas.

Usando os processos de coloração de Much, meus colegas e eu (Phil. Journ. Sci., 1933 Vol. 51. 4. pp. 617-629) pudemos demonstrar a presença de formas Much-positivas do bacilo de lepra em uma percentagem consideravel de lesões leproticas que não conteem bacilos acido-resistentes. Alem disso, acreditamos que estes bacilos anacido-resistentes não sejam apenas formas degeneradas porque são encontradas. nos casos "fechados" ou "incipientes" não tratados, bem como nos casos positivos previamente e casos "quieecentes" tratados. Concluimos que as formas anacidadas Much positivas possam representar outro estadio no ciclo vital do organismo.

A luz das descobertas acima, não seria possivel que os derivados, do chalmogra atuem do mesmo modo in-vitro que in-vivo (particularmente quando esses medicamentos são injetados intradermicamente) isto é, não seriam eles mais efficientes em lesões produzidas pelas formas acido-resistentes do que nos casos precoces que contem principalmente o M. Leprae nas fazes anacidadas de seu ciclo vital ? Nossos estudos.

propios levam-nos a avançar a teoria que o progresso da lepra no corpo humano e o efeito do tratamento pelo olio de chalmogra sejam provavelmente assim:

Nas maculas despigmentadas muito precoces e no tipo anestésico ou maculo anestésico precoce de lepra o *M. Leprae* pode estar presente sob a forma ainda não demonstravel que produz uma reação distinta nos tecidos manifestada pela infiltração de células redondas pericapilar e periarterial. Estas formas irreconhecíveis tem predileção distinta pelos nervos cutâneos sensitivos. É possível que o organismo neste estado seja tão diminuto, que seja ultramicroscópico, ou que nenhum método de coloração seja suficientemente aperfeiçoado para demonstrá-lo.

Presume-se que quando o organismo aumenta em tamanho o caráter da resposta tissular altere-se também gradualmente até que eles são demonstráveis pela coloração de Much o quadro patológico da lesão ter-se-á transformado no típico arranjo "tuberculoide" da natureza da resposta tissular, caracterizada pela proliferação de células endoteliais, pode-se presumir que a principal defesa do corpo durante esta fase está na atividade fagocitária destas células e das células semelhantes do sistema retículo-endotelial.

Mais tarde, talvez devido a evolução para uma fase necessária no ciclo vital do organismo invasor, ou a uma alteração nos tecidos do hospedeiro, os bacilos tornam-se ácido resistentes e os fagócitos não mais são capazes de agir sobre eles.

Consequentemente os bacilos proliferam no interior das células fagocitárias, agora impotentes para formar as bem conhecidas "células leproticas". Utilizando os processos de coloração supra vitais, Koike (Jap. Journ. of. Dermat. and vol. 29, 1929) mostrou que estas células são verdadeiros histiócitos, segundo a classificação de Sabin. Os bacilos ácido-resistentes podem também ser fagocitados pelos leucócitos polimorfonucleares do sangue e serem assim distribuídos a outras partes do corpo.

Quando os bacilos ácido-resistentes começam a aparecer, as lesões tornam-se mais espessas, devido ao acúmulo de massas de "células leproticas" e tornam-se também avermelhadas devido a neo formação de pequenos vasos. Lesões novas surgem nos lugares de predileção como os lobos da orelha etc, devido a disseminação dos bacilos pelos leucócitos polimorfonucleares.

Neste período uma proporção variável dos bacilos permanece ácido-resistente.

É possível que o óleo de chalmogra exerça um efeito inibitório in vivo sobre a fase ácido-resistente do *M. Leprae*, como faz in vitro mas não aja sobre as formas anácido-resistentes. Por isso a administração deste óleo, particularmente, pelo método intracutâneo ou plancha no qual o medicamento é levado em contacto mais ou menos direto com os

organismos acido resistentes pode ocasionar-lhe a destruição e eliminação, com a melhoria ou desaparecimento das infiltrações, nodulos e outras manifestações de "atividade da molestia". O paciente pode então tornar-se um caso negativo ou quiescente, sem outra manifestação de "atividade" e ser negativo para bacilos acido-resistentes mais ainda abrigar bacilos anacido-resistentes Gram ou Much-positivos. Quando tais negativos sofrem uma "recidiva" isto apenas significa que alguns bacilos anacido resistentes Much positivos tornaram-se novamente acido-resistentes.

Verifica-se que esta hipotese que explica o desenvolvimento de lesões leproticas e os resultados paradoxais e variaveis do tratamento chalmogrico, baseia-se em evidencia incompleta atualmente. Contudo esta concepção pode ser util á aqueles que ha muito tem sido desapontados pelos contraditorios e algumas vezes desanimadores resultados que se seguem ao uso das preparações chalmogricas nos diferentes tipos desta difficilima molestia.

#### CONCLUSÕES

1- As preparações chalmogricas tem real valôr no tratamento da lepra, mas ha ainda que melhorar em relação aos varios conhecimentos quanto suas indicações apropriadas, limitações, e ação no corpo humano.

2- Os derivados do olio de chalmogra não parecem tão efficientes na lepra incipiente como nos casos mais avançados com lesões apresentando organismos acido-resistentes. Este efeito paradoxal pode ser devido ao fato que estas drogas não são de regra tão efficientes nos estados anacidos-resistentes do M. Leprae, que alguns autores acreditam sejam responsaveis pelas manifestações mais precoces da lepra como na forma acido-resistentes do organismo que produz as lesões mais tardias.

.....