

# **ACIDENTES OBSERVADOS NO TRATAMENTO DA LEPROSA PELO AZUL DE METILENO**

## **(Método de Montel)**

**DR. FRANCISCO RIBEIRO ARANTES**

*Medico do Sanatorio Padre Bento.*

Todos aqueles que trabalham em leprocomio, são testemunhas do alvoroço que causa entre os internados o aparecimento de um novo tratamento da lepra e são levados pelas circunstancias a experimentar o processo de cura. Digo experimentar porque sempre esses novos tratamentos são destituídos de controle científico, tempo de observação, etc. Não queremos julgar da boa fé dos descobridores do metodo, mas tão somente referir ao descontrôle lamentavel de que são atingidos tais "cientistas".

Em 1934, março, o Dr. MONTEL de Saigon, apresentou á Sociedade Franc. Derm., Sif. sua nota preliminar sobre um novo tratamento de lepra pelo azul de metileno em solução a 1 % em agua bi-distilada. A tecnica seguida é por demais conhecida, de modo que não insistiremos sobre tal; não faremos referencias quanto a eficacia do tratamento por sair de nossas cogitações. Muitos especialistas teem se ocupado da questão, a bibliografia é relativamente rica e entre nós o assunto será ventilado pelo Dr. Flavio Maurano, um dos dermatologistas do S. P. B. Queremos apenas fazer uns comentarios a respeito da absoluta "inocuidade do tratamento" segundo aquele autor e todos aqueles que o tem secundado. Refere-se o Dr. MONTEL que nenhum incidente foi observado, pois os exames de urina feitos após cada injeção não revelavam albumina. No decorrer deste estudo teremos oportunidade de vêr que os fenomenos toxicos do medicamento, manifestam-se principalmente para o lado do aparelho digestivo, sendo o figado mais frequentemente lesado, ficando ao que parece indene o aparelho renal. O autor refere ainda a ação benefica do azul sobre as Ores e algias diversas tão comuns na doença em apreço, fenomenos esses que desaparecem ás primeiras injeções. O mesmo se diga sobre a ação manifesta na reação leprotica, sendo suas as seguintes palavras: "parada quasi instantanea (com queda da temperatura) dos surtos agudos febris". Acrescente-se a estes beneficios a ação rapida (24 horas após as injeções os resultados favoraveis se manifestam) sobre as le-

sões específicas. O tratamento é comodo para o paciente, pois o unico fenomeno que se observa é uma ligeira e passageira sialorréa. São estas afirmativas, em synthese, para o que nos interessa, do medico de Seigon.

Septicos, recebendo com reserva todo tratamento novo, principalmente no que concerne ao mal de Hansen, fomos levados a usar tal droga, justificados pelas primeiras palavras que começam este trabalho. Nosso estudo foi controlado pelo seguintes elementos que constituem parte do prontuario dos internados do Sanatorio: ficha de exame clinico inicial, de revisão (conforme as necessidades do caso, molestias concomitantes); boletim de molestias intercorrentes com diagnostico e tratamento; graficos de peso, de velocidade de sedimentação, (I. S.) de temperatura (o peso é tomado duas vezes por semana I. S. semanalmente, temperatura 2 vezes ao dia, isto não só dos acamados, mas de todos os internados). Acrescente-se a estes dados a visita diaria aos pacientes acamados. Os exames clinicos de laboratorio são por nós feitos, segundo as possibilidades, alcance, ou no laboratorio do D. P. L., quando mais complicados. Ditas estas palavras a guisa de introdução, passamos ao nosso estudo que será dividido do seguinte modo: 1.º — RESUMO (numero de casos, doses, etc.). — CONSIDERAÇÕES. 3.º — EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS (Reação leprotica e dores mais especialmente as de nevrite). 4.º — CONSIDERAÇÕES DA SINTOMATOLOGIA SUBJETIVA NO MOMENTO DA APLICAÇÃO DO MEDICAMENTO E FENOMENOS SUBSEQUENTES. INTOLERANCIA E IDIOSINCRASIA. 5.º — CONCLUSÕES.

1.ª PARTE: — Numero de casos observados, 50, divididos da seguinte forma:

<b>Dose total — 380 cc. . . . .</b>	<b>4 casos</b>
<b>Suspensão na segunda serie . . .</b>	<b>17 casos</b>
<b>Limitaram-se á primeira serie . .</b>	<b>17 casos</b>
<b>Suspensão na primeira serie . . .</b>	<b>10 casos</b>
<b>Meia dose criança. . . . .</b>	<b>2 casos</b>

---

<b>Toleraram o tratamento . . . . .</b>	<b>25 casos</b>
<b>Fenomenos de intoxicação: leves .</b>	<b>7 casos</b>
<b>Fenomenos de intoxicação: graves .</b>	<b>10 casos</b>
<b>Observações falhas, conclusões em</b>	
<b>suspensão . . . . .</b>	<b>4 casos</b>
<b>Exitto letal . . . . .</b>	<b>2 casos,</b>

**sendo que um presta-se a duvida, quando a intoxicação pelo A- M.**

2.ª PARTE: — Considerações: — Fenomenos de intoxicação (leves)

Agrupamos assim um certo numero de fenomenos decorrentes de uma "saturação" do organismo pelo azul depois de atingida certa dose, e que o medicamento não sendo mais retido pelo organismo, é eliminado pela bile dando evacuações azues, com ou sem diarreia. A duração deste estado é mais ou menos duradoura, as evacuações em numero mais ou menos variavel. Tivemos um caso de morte, motivado por diarréa incoercível, aparecida no decurso do tratamento pelo A. M.; o paciente fez uma dose total de 150 cc., faleceu 4 mezes após, em caquexia, no A. C. P. Seu estado de molestia era avançado, classificado C3N2: por isso não se presta a conclusões definitivas.

O termo por nós usado de "saturação" será melhor compreendido quando tratarmos das intoxicações graves; quando ha saturação as evacuações tomam a cor azulada podendo ser diarréicas ou não. Compreende-se facilmente quando sobrevêm evacuações diarréicas, repetidas ao dia, de duração mais ou menos longa, os transtornos que trazem no estado geral do paciente: emagrecimento, inapetencia, etc.

Intoxicação grave: os fenomenos que caracterizam este estado são os seguintes: dôres no figado, aumento do volume deste orgão, ictericia leve e grave, dependendo, é claro, do grau de intoxicação, nauseas, vomitos, diarréas e fenomenos gerais como emagrecimento, astenia, inapetencia, etc.

Pela leitura deste apanhado pode-se argumentar dizendo que os fenomenos relatados são ligados a uma lepra hepatica que evolue: respondemos com os seguintes fatos: a lepra do ligado é de diagnostico difficil evoluindo cronica e insidiosamente, só raramente se manifestando por sinais clinicos E' preciso que se diga de passagem que a lepra na sua forma tuberosa ou mixta (com componentes tuberosos), nas de constantes accessos febris, localizam-se os bacilos secundariamente no ligado, baço e ganglios linfaticos, sendo que é especialmente ao nivel das celulas do S. R. E., que o bacilo se aloja. Não é pois de se extranhar um processo de lepra hepatica (que chamaremos "hepatite" provisoriamente). Agora que a este processo se junta um fator toxico é fóra de duvida: dos diversos casos tratados por nós, alguns tinham tal diagnostico (hepatite), outros porém, eram completamente obscuros nos seus sinais e sintomas, de maneira que o processo hepatico passava desapercibido. Nos casos com hepatite declarada, vimos agravação dos sinais e sintomas, o que só se pode relacionar ao elemento toxico, pois mais se agravavam á medida que as doses eram elevadas e o tratamento feito. Nos casos não diagnosticados, o pro-

cesso se declarou claro, evidente, com o cortejo sintomatico peculiar. De uma feita tivemos um caso de morte num paciente diagnosticado anteriormente sofrer de "hepatite", mas que foi medicado pelo A. M. devido á sua "inocuidade"; este doente, devido ao estado permanente de reacção leptotica fez, num ano de tratamento neste hospital, apenas 7 cc. de esterese; o exito deu-se provavelmente por atrofia do ligado.

Já que estamos falando de lepra hepatica (hepatite), convem salientar um ponto interessante que observamos manuseando o A. M. LEPEHNE estudando a ictericia "catarral", diz: "O indigocarmin não é nesses casos eliminado no intestino apesar da permanencia do escoamento biliar, o que só é explicavel por uma perturbação funcional da celula hepatica. O mesmo se diga em relação a outros corantes. Servem estas provas para mostrar a lesão da celula hepatica, fazendo a diferenciação com outras formas de ictericia". Ora, foi justamente o que observamos: o A. M. veio demonstrar alguns casos de hepatite, pois retido, bloqueando mesmo as celulas do figado, punha em evidencia, com continuação da applicação terapeutica, os sinais e sintomas da afeção. A droga não é eliminada pela bile nestas circunstancias. LEPEHNE não explica porque o corante não é retido pela celula quando o parenquima está indene, ou melhor, explica dizendo que naqueles casos ha perturbação funcional das celulas. Nos casos em que o A. M. é eliminado pela íble, as fêzes azues, não havia feno- menos que pudessem ser ligados a uma lesão hepatica. Neste caso, o corante não é retido pelas celulas do figado...

Creemos assim demonstrada a ação toxica do A. M.; veio, entretanto, esta droga fornecer mais uma prova para diagnostico do estado de integridade das celulas hepaticas.

A titulo de apendice aos nossos comentarios, diremos algumas palavras a respeito de "coloração vital", que parece ser a verdadeira produção do A. M. no tratamento da lepra. Está perfeitamente estabelecido que a coloração eletiva, restrições feitas dos elementos das lesões especificas, limita-se aos componentes do sistema reticulo endotelial que a dica lesão contenha. Considerando o A. M. apenas como um corante vital, é posta em consideração a questão interessante e controvertida do bloqueio R. E. Ha ou não exclusão funcional do R. E. tomado por um corante? Ha uma diminuição de suas funções? O R. E. fica inalteravel? As opiniões são as mais controvertidas possiveis, como tivemos ocasião de assinalar. Somos cautelosos neste ponto, supondo perigoso para o organismo e prejudicial para a molestia fazer um tratamento que poderia bloquear, diminuindo ou inibindo suas funções essencialmente defensivas. Algumas considerações, entretanto, dizem a favor de uma inibição ou diminuição pelo A. M., senão vejamos: voltemos a considerar o figado, órgão rico de

celulas do R. E. (celulas de Kupfer). Vimos que fenomenos de intoxicação podem aparecer, e quanto nosso raciocinio pode alcançar esses fenomenos não são mais que uma impregnação das celulas do ligado: hepaticas ou de Kupfer, alteradas pela presença do bacilo ou não, revertendo numa disfunção da glandula. E' muito elucidativo um estudo de LLAMBLIAS e PITTALUGA (da Argentina), e GEMMA (de Napoles) sobre o ligado leishmaniotico que constitue um exemplo tipico de bloqueio, levado a cabo por parasitas; o quadro anatomo patologico se sobrepõe aquele obtido por um corante qualquer ou substancia coloide O quadro clinico e os sintomas todos respondem a esta localização que altera profundamente a atividade de um sistema celular que intervem ao mesmo tempo, nas defesas organicas, no equilibrio da eritropoiese, na persistencia da integridade vascular e da concentração molecular dos plasmas, hematico e intersticial. O assunto é controvertido, como diz PITTALUGA referindo-se ainda a presença de elementos estranhos no interior das celulas do R. E. podendo influenciar na sua atividade no sentido de uma inibição parcial ou total de suas funções. O assunto torna-se ainda mais complicado, quando se considere a qualidade e quantidade das substancias utilizadas e as variaveis reacções que se obtem (Barlaro).

Para finalizar, saindo deste emaranhado de R. E., somos de opinião que o A. M. em determinadas circunstancias, pode agir inibindo ou diminuindo as funções das celulas do sistema, e caso esta ação não esteja perfeitamente clara, se ser ela possivel, impede entrar em nossas cogitações um medicamento de manejo dificil, complicado e perigoso, podendo alterar as funções de um sistema essencialmente defensivo.

### III PARTE

#### EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS

Sem R. L. e sem dôres — 11 casos. Aparecimento:

	R. L. mais dares — 1 caso		
	R. L. — 2 casos		
	<i>Melhor.</i>	<i>Peor.</i>	<i>Inalteravel</i>
Com R. L. mais dores.....10			5 casos
R. L. — .....5.....20	6	1	18 casos
Dares (nevrite) — 5.....0	5		

"sendo um caso duvidoso entre os 5 melhorados, pois o paciente fez ao mesmo tempo "veneno de cobra".

CONSIDERAÇÕES DA SINTOMATOLOGIA SUBJETIVA NO MOMENTO DA APLICAÇÃO DO MEDICAMENTO E FENOMENOS SUBSEQUENTES. INTOLERANCIA. IDIOSINCRASIA.

A sintomatologia subjetiva, no momento da aplicação do azul é verdadeiramente penosa para o paciente, sendo raros os casos que o

suportam perfeitamente, não se limitando a uma ligeira passageira sialorréia. Este fenomeno é muito frequente e de todos o mais tolera- vet. Os nossos doentes, á medida que a dóse era aumentada (geralmente de 20-25 cc. para cima), queixavam-se de parestesias nas pontas dos dedos e unhas, que variavam desde uma simples "sensação exquisita", formigamento, até dores, pontadas violentas; as sensações leves logo passavam, as dôres chegavam a durar ás vezes cerca de uma hora. Estes fenomenos parestesicos variavam, relativamente ás dôses empregadas, tendo em alguns casos passado das sensações mais fracas ás mais fortes, á medida que a dóse era aumentada. Em outros territorios foram observados estes sintomas, tais como dôres fortes nos cubitais, logo após as injeções (um caso que não melhorou das dôres de nevrites); nos calcanhares, dôres dificultando a marcha (dois casos), evidentemente esta enumeração é a minoria, referimos apenas de passagem. Outros sintomas referidos são: sensação de "aperto na garganta", picadas na lingua e nos labios, sensação de constricção no torax. A estes podem se juntar outros sintomas, que dizem respeito ao estado geral, como: mal estar, tonturas, estado vertiginoso, cefalea, sensação de frio, nauseas, vomitos, fenomenos esses que podem ser atribuidos a uma intolerancia pelo medicamento. Acrescendo a esta sintomatologia outros fenomenos gerais como astenia, emagrecimento, inapetencia que vão se evidenciando no decurso do tratamento. Fenomenos de idiosincrasia podem aparecer, depois de algumas applicações, como, por exemplo, nauseas e mesmo vomitos, á simples vista do medicamento. Por este simples relato de sensações experimentadas pelos pacientes, pode-se fazer um juizo do que seja tal terapeutica.

### CONCLUSÕES

1.<sup>a</sup>) O A. M. teve ação benéfica sobre os surtos febris agudos, em numero pequeno de casos, sendo seu efeito passageiro, estando em inferioridade, em relação aos outros produtos usados nestes estados (calcio, tartaro, hiposulfito, triplaflavina, fuadina, etc.).

2.<sup>a</sup>) O A. M. age mais concludentemente sobre as dares e algias, principalmente de nevrite: na metade dos casos por nós tratados (10) com reação leprotica e dôres, melhoraram as dôres, tendo, mesmo em alguns casos, desaparecido. Nos casos apenas de melhora, com diminuição das dôres, os surtos agudos ficaram mais espaçados e atenuados, de duração mais ou menos longa. Somos de parecer que nutras dôses menores sejam empregadas nestas circunstancias. (O Dr. Renato Braga, de Santo Angelo, está fazendo ensaios a respeito).

3.<sup>a</sup>) O A. M. pode fazer aparecer reação leprotica (dois casos) e reação leprotica mais dores (1 caso) em doentes até então indênes de

tais complicações (11 casos foram por nós observados, nestas circunstâncias).

4.<sup>a</sup>) O. A. M. não é inocuo, podendo dar fenomenos leves e graves de intoxicação.

5.<sup>a</sup>) Os processos de "hepatite toxica" por nós observados dão-se nos casos de forma mixta, isto é, quando ha componente tuberoso.

6.<sup>a</sup>) Nos processos de hepatite não ha eliminação do azul pelas fezes, o que prova que é retido nas celulas lesadas do figado.

7.<sup>a</sup>) Nos casos de tolerancia, depois de atingida determinada dose, o azul é eliminado pela bile, dando fezes coradas em azul, com ou sem diarréa.

8.<sup>a</sup>) O indice de sedimentação não apresenta variações notaveis.

9.<sup>a</sup>) O peso apresenta variações de acordo com os acidentes observados.

10.<sup>a</sup>) O A. M. pode levar morte por atrofia do figado.

11.<sup>a</sup>) Os fenomenos de intoxicação sempre se revelam para o lado do aparelho digestivo, figado, principalmente, estando ao que parece, o aparelho renal indêne, sendo este atacado posteriormente, depois da lesão hepatica, evidenciada.

12.<sup>a</sup>) O A. M. na dóse de MONTEL, é toxico e perigoso.