

CONSIDERAÇÕES EM TORNO DA SULFONOTERAPIA DA LEPRO (*)

Aureliano Mattos de Moura (**)

Ao se completarem dois anos de observações sôbre a quimioterapia da lepra no Hospital-Colônia São Roque, com o emprêgo de p-p'-diamino-difenilsulfona-N,N'-di-dextrose sulfonato de sódio (Promanid, Parke, Davis & Co., U.S.A.) e p-p'-diamino-difenil-sulfona diformaldeído sulfoxilato de sódio (Diasone, Abbott Laboratories, U.S.A., e Diamidin, Parke, Davis & Co., U. S.A.), resolvemos tecer considerações em tôrno dos resultados alcançados, detalhando alguns aspectos que nos pareceram de maior importância. Os dados relatados no presente estudo já constituíram objeto de publicações anteriores por diferentes AA. Nossas observações pessoais são dadas à divulgação, tendo-se em vista os resultados da sulfonoterapia se demonstrado muito superiores aos obtidos com outras substâncias, e de grande atualidade o estudo dos efeitos quimioterápicos e da toxicidade das referidas substâncias.

MATERIAL

Constituíram objeto de nosso estudo 814 doentes, assim distribuídos segundo a forma clínica: 747 do tipo lepromatoso, 50 do grupo indiferenciado e 17 da forma tuberculóide.

Segundo nos parece, se levarmos em conta o fator número, sómente a primeira amostra (forma lepromatosa) proporciona possibilidades de apreciações conclusivas, pois que a casuística nas outras formas clinicas é pequena. Dos 814 casos, 65 tiveram seu tratamento suspenso, sendo de se notar que todos eram portadores da forma lepromatosa (por intolerância medicamentosa: 24; por falecimento: 19 por desistência voluntária ou evasão: 22).

Os medicamentos foram administrados pelas vias endovenosa e oral, ficando os pacientes divididos em dois lotes de 200 e 614 respectivamente.

MÉTODO: ESQUEMA DE TRATAMENTO

Via endovenosa: o medicamento foi administrado diariamente durante 8 semanas (excepto aos domingos), o que corresponde praticamente a 20 dias de tratamento por mês; cada paciente recebeu, em média, 61.2 g. ou seja, 3.06 g. por dia. Quando Mix: se manifestaram fenômenos de intolerância, administrou-se 5 g. por dia.

Via oral: os medicamentos foram administrados durante 8 meses seguidos, com um descanso variável de 20 a 80 dias; ultimamente, para cada 90 dias de tratamento há um descanso de 1 semana.

O esquema acima pode ser modificado sempre que as condições dos pacientes assim o exigirem, pesquisando-se a tolerância individual aos medicamentos. Como me-

(*) Trabalho realizado no Hospital-Colônia São Roque, Paraná, Brasil.

(**) Diretor da Divisão de Profilaxia da Lepra do Estado do Paraná, Brasil.

dicação suplementar, empregou-se extratos hepáticos, suas frações anti-anêmica e anti-tóxicas, produtos anti-histamínicos, cloridrato de tiamina, ácido nicotínico, complexo B, produtos contendo vitaminas, sais minerais e aminoácidos, sais ferrosos, glicose a 50% por via endovenosa, etc.

Cones controle da toxicidade das substâncias sulfônicas empregadas, utilizou-se sempre os testes de rotina, ou sejam, exames de urina periódicos, contagens globais de hemácias e dosagens de hemoglobina realizadas quinzenalmente. As pesquisas baciloscópicas foram feitas nos materiais retirados das lesões e do muco nasal cada 30 ou 60 dias.

O teste de Mitsuda ou lepromino reação foi praticado em 171 doentes, tendo-se utilizado antígenos preparados pelo Serviço Nacional de Lepra e no Hospital Colônia São Roque.

RESULTADOS E ANÁLISE CRÍTICA DOS MESMOS

Esquema de tratamento — Reputamos como satisfatória a dose de 5 gramas de Promanid diárias, com os necessários períodos de descanso, previstos no esquema. Estes períodos são, na maioria dos casos, suficientes para que o doente se recupere, normalizando-se a taxa de hemoglobina e o número dos glóbulos vermelhos e brancos.

Quanto ao emprego das sulfonas por via oral, julgamos que 3 drágeas diárias constituem dose útil e bem tolerada. Salvo nos casos de anemia persistente, há necessidade de intervalos mais repetidos no tratamento, que podem variar de 10 a 30 dias. Em outros casos, mesmo com certas manifestações cutâneas (dermatites alérgicas) devidas ao medicamento, o tratamento não é interrompido, pois tais reações acabam por desaparecer. Achamos que os pacientes que toleram bem a sulfona por via oral, devem fazê-lo tomando a média de 3 drágeas diárias durante 3 ou 4 meses de tratamento, sem interrupção, seguindo-se um descanso de 20 dias em média.

No tratamento secundário dos pacientes submetidos à sulfonoterapia, tiveram lugar de destaque a glicose a 50% por via endovenosa, os sais ferrosos, as frações anti-anêmica e anti-tóxica do fígado, o ácido nicotínico e a vitamina B1.

De resultado incerto e variável, se mostraram os anti-histamínicos.

Nenhum medicamento usado no tratamento secundário, se mostrou eficaz contra as nevrites ocorridas durante a sulfonoterapia. A suspensão do tratamento foi a única orientação que pudemos tomar.

Sob o ponto de vista da atividade das sulfonas por via oral ou endovenosa, julgamos não haver diferenças quanto aos resultados. Mais claramente: atribuímos aos três medicamentos empregados o mesmo valor terapêutico, sem, contudo, querer significar que todos apresentam as mesmas vantagens ou desvantagens. O medicamento, por via oral, é de uso mais fácil que o injetável, de preço cerca de 7 vezes mais baixo (se computarmos as despesas com pessoal), possibilitando o tratamento ambulatorio em grande escala. Temos a impressão que a resposta ao tratamento é mais tardia quando utilizada a via oral.

A desvantagens que observamos com as sulfonas por via oral foram gastrites em certo número de casos e prurido mais ou menos generalizado,

rebelde, aliás, observado por exceção, quando a sulfona foi introduzida por via endovenosa. Por esta via, o tratamento é mais caro, mais difícil e mais trabalhoso, exigindo mais pessoal e aparelhagem para tratamento ambulatório em grande escala, em virtude de serem diárias as injeções.

Contrôle laboratorial dos casos — A experiência mostrou que não há necessidade de proceder a contagens globulares e exames de urina, tão reiteradas e próximas, como foi feito no início do tratamento. O temor de que uma grave anemia passasse despercebida, estabeleceu o exagêro de contagens cada 8 dias nos primeiros meses. Só em casos excepcionais, é necessária uma vigilância desse tipo. O mesmo ocorre com os exames de urina que eram realizados semanalmente. A presença de hemácias, traços de albumina, cilindros hialinos, piúria, etc., foi muitas vezes motivo suficiente para a interrupção do tratamento. Mesmo na presença desses elementos anormais, fizemos com que se insistisse no tratamento e a experiência mostrou que a presença de raras hemácias, de piócitos, cilindros hialinos, traços de albumina (na maioria dos casos, piina e mucina), não tinha maior significação e não poderia condicionar a suspensão do tratamento. Com a sua continuação, muitos daqueles elementos anormais da urina desapareceram.

O contrôle baciloscópio dos nossos casos foi, até certo ponto, pobre no que se refere ao número de exames realizados. Esse contrôle deveria ser mensal, não devendo o observador restringir-se a uma lâmina, porém preparar quantas fôsem necessárias, levando-se em conta o tipo da doença e o aspecto das lesões apresentadas pelo paciente.

No Hospital-Colônia São Roque, não houve preocupação investigar-se sobre as alterações morfológicas que o *Mycobacterium leprae* pudesse apresentar sob a ação das sulfonas. Houve um único interesse: a positividade e a negatividade da baciloscopia.

O contrôle imunológico foi realizado pelo teste de Mitsuda, aliás com grande parcimônia, devido à escassez de antígeno. Em maior escala foi usado o antígeno preparado no próprio hospital, pela técnica de Mitsuda-Hayashi.

De seis casos lepromatosos, a reação de Mitsuda foi fracamente positiva em cinco, e fortemente positiva em um, com úlcera necrótica. Um paciente do grupo indiferenciado (baciloscopia positiva no início do tratamento) apresentou lepromino reação fracamente positiva. Em nenhum caso o Mitsuda foi biopsiado. O paciente lepromatoso que apresentou reação fortemente positiva, tem 26 anos de doença.

A viragem do Mitsuda nos casos acima citados é lato cuja importância não deve ser subestimada, apesar de não estarmos capacitados a interpretar com justeza as causas determinantes do fato e a sua real significação, mesmo porque essa viragem do Mitsuda não é achado único, ocorrendo em comunicantes de lepra, quando se insiste na repetição do teste.

Achados baciloscópicos — Ao iniciar-se o tratamento sulfônico, 25,9% dos doentes lepromatosos apresentavam baciloscopia negativa. Não pode-

mos esconder a nossa estranheza diante de tão elevado percentual de negatividade bacterioscópica, entre lepromatosos internados. Tão estranho nos parece tal fato, que somos levados a julgar que o percentual citado seria muito menor se a colheita de material para os esfregaços fôsse feita com maior rigor.

Entre os lepromatosos, 22,7% permaneceram negativos; 34,0% permaneceram positivos; 3,2% tornaram-se positivos e 40,1% tornaram-se negativos. Assim, ao se iniciar o tratamento, dentre os 747 lepromatosos, 25,9% apresentavam baciloscopia negativa e, 2 anos após, essa porcentagem subiu a 62,8%, o que reputamos como resultado auspicioso.

Apreciando os achados baciloscópicos em relação aos 814 doentes objeto do nosso estudo (constituído pelos 2 tipos e grupo indiferenciado), encontramos o seguinte: tornaram-se positivos 3,31%; permanecem positivos 31,59%; permanecem negativos 27,88% e se tornaram negativos 37,22%. Dentre os 814 doentes, portanto, ao iniciar-se o tratamento, eram negativos 31,19% e, 2 anos depois, 59,10%.

Dos 25,9% de casos negativos entre os lepromatosos no início do tratamento, 3,2% se tornaram positivos durante o tratamento. Assim, o elevado percentual de início (25,9%) foi reduzido a 22,7%. Que teria ocorrido? A ação medicamentosa teria influenciado a positividade da baciloscopia ou os "negativos" inicialmente, após novas e melhores colheitas de material, proporcionaram achados baciloscópicos positivos? Optamos pela última hipótese.

Iniciando o tratamento com 25,9% de lepromatosos negativos, após 2 anos o percentual era de 62,8%, tendo havido, portanto, uma negatificação de 36,9%, que deve ser atribuída ao tratamento sulfônico.

A observação dos casos mostrou que não há paralelismo entre as melhoras clínicas apresentadas e a negatificação da baciloscopia. Em alguns casos foram tão discordantes os resultados, que tornou-se chocante a observação. Doentes com notáveis melhoras clínicas, casos verdadeiramente espetaculares, após terem recebido por via endovenosa 1.500 a 1.800 g de medicamento sulfônico, permaneciam com baciloscopia fortemente positiva.

Estes são fatos um tanto desalentadores para os pacientes e para a profilaxia, pois esta é prejudicada quando o doente ainda é um caso bacilífero, o que implica na sua segregação. Deve levar-se em conta, porém, que os casos que assim se comportaram, apresentavam infiltração difusa ou eram tuberosos generalizados.

Intolerância — Dentre os 814 doentes observados, apenas 2,9% apresentaram intolerância ao tratamento. Reputamos muito baixa essa porcentagem, significando que, de maneira geral, a tolerância dos pacientes às sulfonas foi muito boa. Talvez, a medicação secundária tenha contribuído para isso, atenuando muitos quadros reacionais e, assim, facilitando a continuidade do tratamento.

Houve, em alguns casos, desencadeamento de reação leprótica (principalmente quando com comprometimento grave dos nervos), que se tornaram problemas terapêuticos. Em tais casos não houve prevenção eficiente

e, para nós, ela não existe presentemente. A suspensão do tratamento se impôs, o que não representa uma solução terapêutica.

Óbitos — Houve, entre os doentes tratados, 19 óbitos, o que corresponde a 2,33% de mortalidade.

Nos 10 anos anteriores ao início do tratamento sulfônico, o percentual de mortalidade, no Hospital-Colônia São Roque, era o seguinte:

1938	7,80 %
1939	11,13 %
1940	9,02 %
1941	5,93 %
1942	6,83 %
1943	10,19 %
1944	8,28 %
1945	9,83 %
1946	6,83 %
1947	5,56 %
Média:	8,14 %

Comparando a média de mortalidade nos 10 anos anteriores ao início do tratamento (8,14%), com a obtida após 2 anos de sulfonoterapia (2,33%), vemos que houve um abaixamento de 5,81%, resultado, sem dúvida, significativo.

Durante o tratamento foram as seguintes as causa-mortis: caquexia leprosa (14 casos) e por outras causas (gangrena gasosa, miíase nasal, insuficiência cardíaca, carcinoma plano-celular e icterícia grave) (5 casos). Em nossa opinião, somente uma das causas de morte poderia ter sido desencadeada pelo tratamento sulfônico, aliás, representada por um caso somente, a icterícia grave; essa afirmativa não constitui senão uma hipótese, mesmo porque não nos foi possível fazer a comprovação anátomo-patológica.

A caquexia leprótica faz a sua apresentação com alto percentual, entre os 19 óbitos ocorridos. Em 864 óbitos, ocorridos num período de 21 anos, em doentes de lepra no Paraná, a caquexia leprótica é responsável por 42,45% dos óbitos.

Altas — Houve 48 altas concedidas para tratamento ambulatorio, o que representa 5,98% dos 814 doentes objeto do nosso estudo.

Na realidade, o número de pacientes com melhoria clínica e baciloscopia negativa, que autorizaram a concessão de alta hospitalar para tratamento ambulatorio ou domiciliar, poderia ser acrescido de 20. Tais pacientes não entraram no cômputo das altas por que a sua situação econômico-social não o permitiu.

AÇÃO DAS SULFONAS SÔBRE AS LESÕES LEPRÓTICAS

De maneira geral, observou-se uma melhora acentuada da rinite leprótica, com eliminação de crestas, o que traz ao paciente um grande alívio, libertando-o da obstrução nasal.

A língua perde, muitas vezes, o seu aspecto geográfico, em virtude da diminuição da infiltração e depressão dos lepromas nodulares. O mesmo se observa com relação ao palato.

As infiltrações têm coloração modificada, atenuando-se, depois a sua espessura, em concomitância com processo de descarnação. Em geral, os lepromas se ulceram, sofrem um processo de depressão central, achatamento e posterior formação de crôsta. Outras vezes, não é observada a ulceração central: amolecem, o volume torna-se nitidamente diminuído e alterada a sua coloração. Em muitos casos, a cicatriz deixada pelo tubérculo é francamente deprimida, sendo perceptível à apalpação digital uma concavidade.

Geralmente, as úlceras dos membros inferiores, assim como o mal perfurante plantar, não sofrem ação do tratamento sulfônico. Apesar de serem notadas, as melhoras são de caráter transitório. Mesmo quando chegam à cicatrização, as recidivas são elevadas.

RESUMO E CONCLUSÕES

De acôrdo com os meios disponíveis para avaliação do tratamento, que foi exclusivamente de rotina, faltando-lhe as características de um tratamento experimental, chegamos às seguintes conclusões, que não são de caráter definitivo:

1) — Até o presente, nenhum tratamento anti-leprótico, incluindo o chaulmúgrico, apresentou resultados comparáveis com o emprego dos derivados da diaminodifenilsulfona.

2) — Tais resultados são muito animadores, se levarmos em conta o tempo relativamente curto de observação (2 anos).

3) — Um grande passo foi dado na solução do problema, com o emprego dos preparados sulfônicos; entretanto, não serão eles, pensamos nós, que irão solucionar o problema. Faltam-lhes as características de uma quimioterapia ideal, pois o medicamento deve ser específico, altamente bacteriostático ou bacteriolítico e, praticamente não tóxico para o organismo.

4) — As melhoras clínicas não correspondem, sempre, melhoras baciloscópicas, no sentido de negatização.

5) — Apesar disso, o percentual de negatização é grande, o que permite o tratamento ambulatorio de um número apreciável de casos, sempre que as condições econômico-sociais do paciente o permitirem. Tal fato, além

da significação econômica, representa um avanço na profilaxia e mitigação do isolamento hospitalar.

6) — São prejudiciais e perigosas as conclusões extremadas e precipitadas sobre os benefícios advindos com o tratamento da lepra pelos derivados da diaminodifenilsulfona. Tais julgamentos, além de não corresponderem à verdade, acarretam, sempre, agitação que repercute desvantajosamente nos doentes internados, estimulando manifestações, se bem que humanas, mas intempestivas, para a conquista de alta hospitalar e posterior tratamento em ambulatório. A profilaxia da lepra poderá ser prejudicada por interpretações errôneas.

7) — Deve-se prosseguir no emprêgo das sulfonas enquanto nada de melhor vier enriquecer o arsenal terapêutico. O uso dos preparados sulfônicos deve ser feito unicamente sob controle médico, não devendo ser negligenciadas as medidas profiláticas indispensáveis.