

SÔBRE O MECANISMO DA AÇÃO TERAPÊUTICA DOS DERIVADOS SULFONICOS NA LEPROMATOSA

Paulo Rath de Souza (*)

e

Moacir de Souza Lima ()**

O presente trabalho foge apreciavelmente das normas geralmente seguidas em publicações científicas. De fato, dispensa uma "introdução" justificativa por não haver sido sugerido pela literatura especializada; não comporta especificações de "material e técnica", pois deriva da experiência acumulada em alguns milhares de exames histopatológicos e bacterioscópicos, realizados segundo as técnicas clássicas, sem nenhuma inovação de monta, e não de experimentação intencional, destinada à verificação de uma hipótese de trabalho definida. Finalmente, seus "resultados" e "discussão" fundem-se numa só unidade, que representa sua própria essência. As referências bibliográficas limitaram-se ao estritamente indispensável à elucidação dos nossos argumentos, pois os fatos em que nos baseamos já são amplamente conhecidos por todos os interessados em lepra.

Por conseguinte, não passa este trabalho de uma nota sucinta, que traduz a impressão pessoal dos autores sobre o aparente mecanismo de ação das sulfonas na lepra lepromatosa humana, baseada na experiência que têm, respectivamente, da histopatologia e da bacterioscopia da infecção. Sentimo-nos animados a publicá-la, pelo conceito de Selye⁴ que a seguir transcrevemos. "Mesmo teorias incorretas são, muitas vezes, de grande ajuda no desvendamento dos segredos da natureza, desde que as encaremos meramente como formulações concretas de possibilidades, as quais, por serem concretas, ficarão para ser provadas ou refutadas pela observação subsequente".

Apresentamos algumas figuras, apenas com o fito de objetivar o que dizemos, não tendo elas nada de especial ou inédito. Qualquer outro interessado na patologia da lepra poderá, temos a certeza, encontrar, com facilidade, os mesmos aspectos em seu próprio material.

Quanto à ação dos derivados sulfônicos na lepra tuberculóide e indeterminada (antiga incarcacterística), não temos suficiente material histopatológico e bacterioscópico de casos tratados, para formar opinião a respeito.

Para esclarecimento dos menos informados em leprologia, julgamos útil um ligeiro retrospecto.

A lepra lepromatosa caracteriza-se pela presença, principalmente na pele, de lesões fundamentais: o leproma e a infiltração lepromatosa. Ambas são constituídas, essencialmente, por quantidade maior ou menor de células his-

(*) Médico (anátomo-patologista) do Departamento de Profilaxia da Lepra — S. Paulo.

(**) Médico (bacteriologista) do Departamento de Profilaxia da Lepra — S. Paulo.

tiocitárias (células de Virchow), dispostas ou não em tumorações, contendo sempre elevado número de bacilos de Hansen em sua forma típica (bastonetes ácido-resistentes), que se aglomeram no interior de cavidades citoplasmáticas (figs. 1-A e 1-B). León Blanco e Fite¹ observam, com muito acerto, que nas lesões em plena atividade, as células de Virchow, coradas pelas técnicas habituais, não se mostram vacuolizadas "sensu strictu"; apresentam apenas, no citoplasma, áreas vazias correspondentes aos bacilos, de tal sorte que dificilmente se pôde suspeitar, em citoplasma relativamente tão abundante e bem corado, da presença de tão grande número de microorganismos.

Já antes do advento da era sulfônica verifica-se que tais lesões nem sempre perduravam indefinidamente. As vezes, seja por efeito dos tratamentos então em uso, seja espontaneamente, regrediam, chegando, em certos casos, a cicatrizar por completo. Quando tôdas as lesões de um mesmo indivíduo assim procediam, tínhamos, então, os chamados "casos queimados".

O aspecto histológico e bacterioscópico das lesões assim regredidas mas ainda não cicatrizadas, foi estudado e descrito em 1942, por um de nós em colaboração com Alayon³.

Embora êsse trabalho visasse, de modo especial, o estudo dos lipídios, fêz menção, também, das alterações morfológicas, que nos pareceram importantes, das células que os continham. O que nessa ocasião descrevemos, com ligeira modificação ditada pela observação subsequente, foi o seguinte:

A célula "em regressão" mostra-se nitidamente entumescida, com o núcleo picnótico e o citoplasma escavado por uma infinidade de vacuolos, arredondados e de tamanho variável, que lhe conferem aspêto espumoso (figs. 3-A, 3-C, 4-A, 4-C e 5). Pelas colorações adequadas mostram-se estes vacuolos cheios de lipídios, que formam massas e gotículas, de cor mais tendente ao vermelho do que a dos lipídios que se vêm nas células de Virchow em regressão menos acentuada (figs. 3-B e 4-B).

As células de Virchow comuns costumam ser menores, com núcleo vesiculoso e o citoplasma menos nitidamente vacuolizado; mostram-se, ainda, menos carregadas de gordura, que toma, pelos mesmos corantes, urna cor mais clara, com tendência para o alaranjado.

Além disso, a célula "em regressão" apresenta poucos bacilos ácido-resistentes (de raros a raríssimos) ou mesmo nenhum, de "aspêto granuloso" (fig. 5) (*), ao passo que as células de Virchow comuns apresentam-se abarrotadas de bacilos com aspêto típico, formando globias.

De modo geral verifica-se que a quantidade de lipídios é inversamente proporcional ao número de bacilos. Células em pleno período de estado, riquíssimas em bacilos, como as que exemplificamos (figs. 1-A e 1-B), mostram-se, ao "Escarlate R", inteiramente desprovidas de lipídios.

(*) Distinguimos entre "bacilo granuloso" e "bacilo de aspecto granuloso". Por "bacilo granuloso" entendemos uma variante do bacilo típico (que é um bastonete ácido-resistente), tendo em seu interior granulações escalonadas, em número variável de dia metro às vezes maior que o do bastonete que as contém, e que se coram, já ao simples Ziehl-Neelsen, mais intensamente que o corpo bacilar. Denominamos "bacilo de aspecto granuloso" um conjunto de granulações ácido-resistentes, com o aspecto de contas de rosário, mentidas em linha por delgado filamento, dificilmente visível. Por "granulações ácido-resistentes entendemos estas últimas quando disseminadas, isto é, não ligadas por filamento algum. Finalmente, existe a assim chamada "poeira bacilar" (Marchoux), constituída por granulações ácido-resistentes, sensivelmente menores. Como nos parece praticamente impossível haver "bacilos de aspecto granuloso" sem, concomitantemente, haver "granulações" e vice-versa, quando dignosticamos "bacilos de aspecto granuloso" quere-mos significar que existem, simultaneamente, as duas coisas. Para nós, o "aspecto granuloso" dos bacilos traduz sofrimento bacilar.

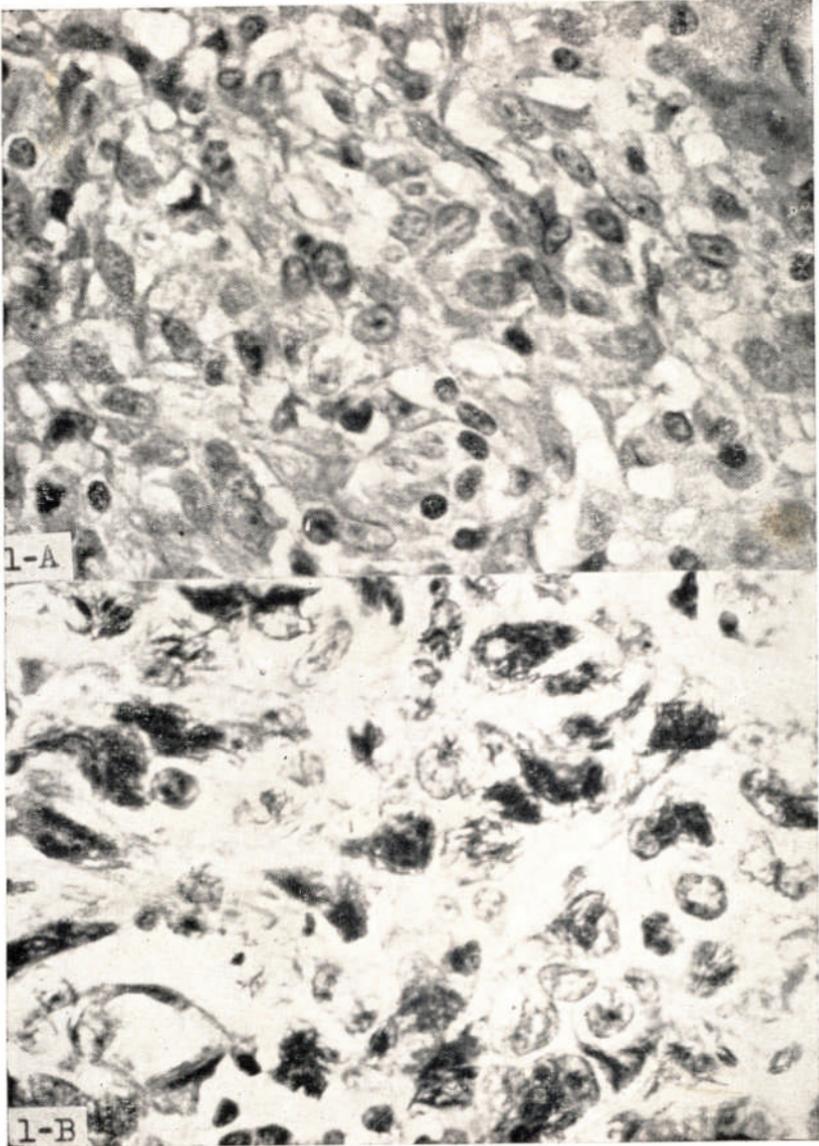


Fig. 1-A — Biopsia n.º 17708-50; pele do dorso da mão E.; coloração H. E.; aumento: 780 X — Leproma em pleno período de estado. Notar: células de Virchow não entumecidas; núcleos vesiculosos; citoplasma antes "fendilhado" do que propriamente vacuolizado (os espaços claros não são vacúolos citoplasmáticos, mas sim capilares ou lacunas do tecido). Este material, corado pelo "Escarlate R", mostrou, em células idênticas, completa ausência de lipídios.

Fig. 1-B — Biopsia n.º 17708-50; coloração: Ziehl-Neelsen, mod. Faraco (coloração nuclear pela hematoxilina); aumento: 780 x — Mostra enorme quantidade de bacilos ácido resistentes típicos, em grande parte formando globias, alojados no interior de células idênticas às da Fig. 1-A.

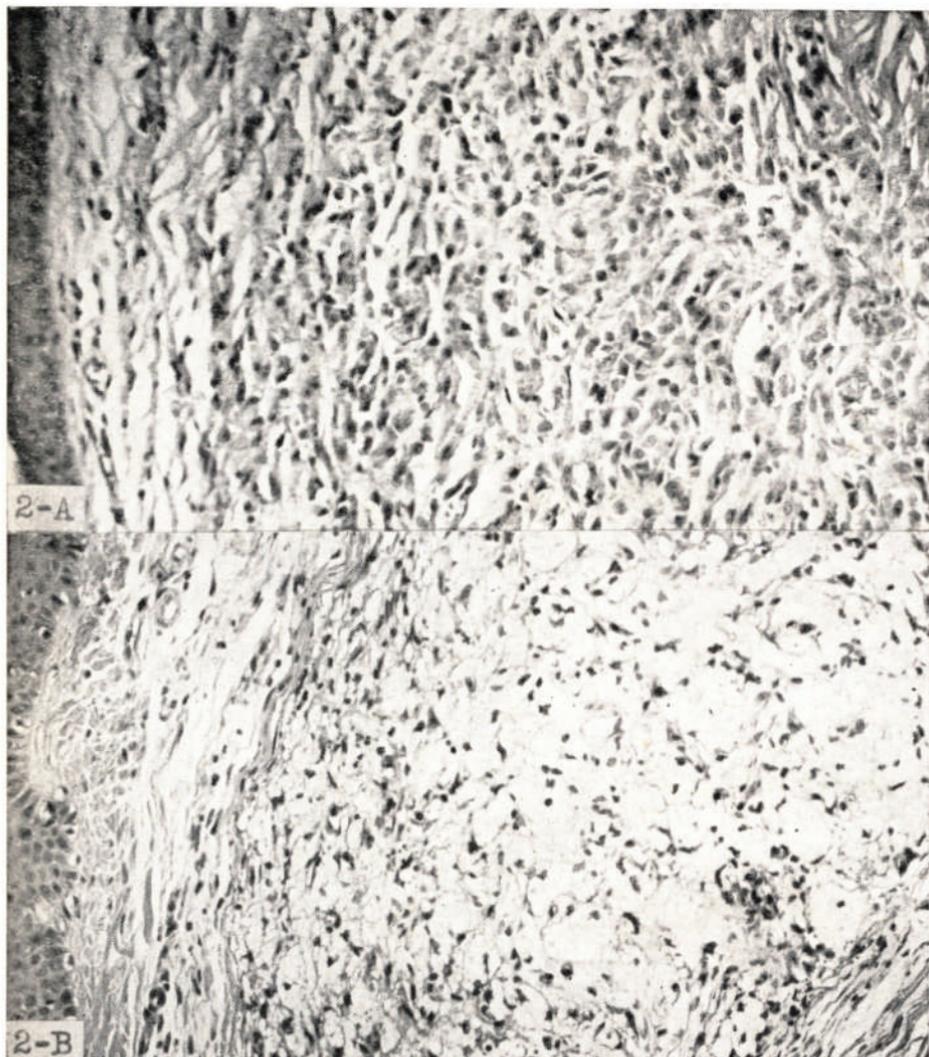


Fig. 2-A — Biopsia n.º 11013-47; pele do antebraço D.; coloração: H. E.; aumento: 220X — Leproma em período de estado (bacilos ácido resistentes +++). Biopsia ao iniciar tratamento pelas sulfonas. (Cortesia do Dr. R. Braga).

Fig. 2-B — Biopsia n.º 12923-48; pele do ante-braço D.; coloração: H. E.; aumento: 220 X — Leproma em regressão (bacilos ácido resistentes raros e de aspéto granuloso). Mesma lesão da Fig. 2-A, com 1 ano de tratamento pelas sulfonas. Notar: células de Virchow entumecidas; núcleos picnóticos e citoplasma fortemente vacuolizado. (Cortesia do Dr. R. Braga).

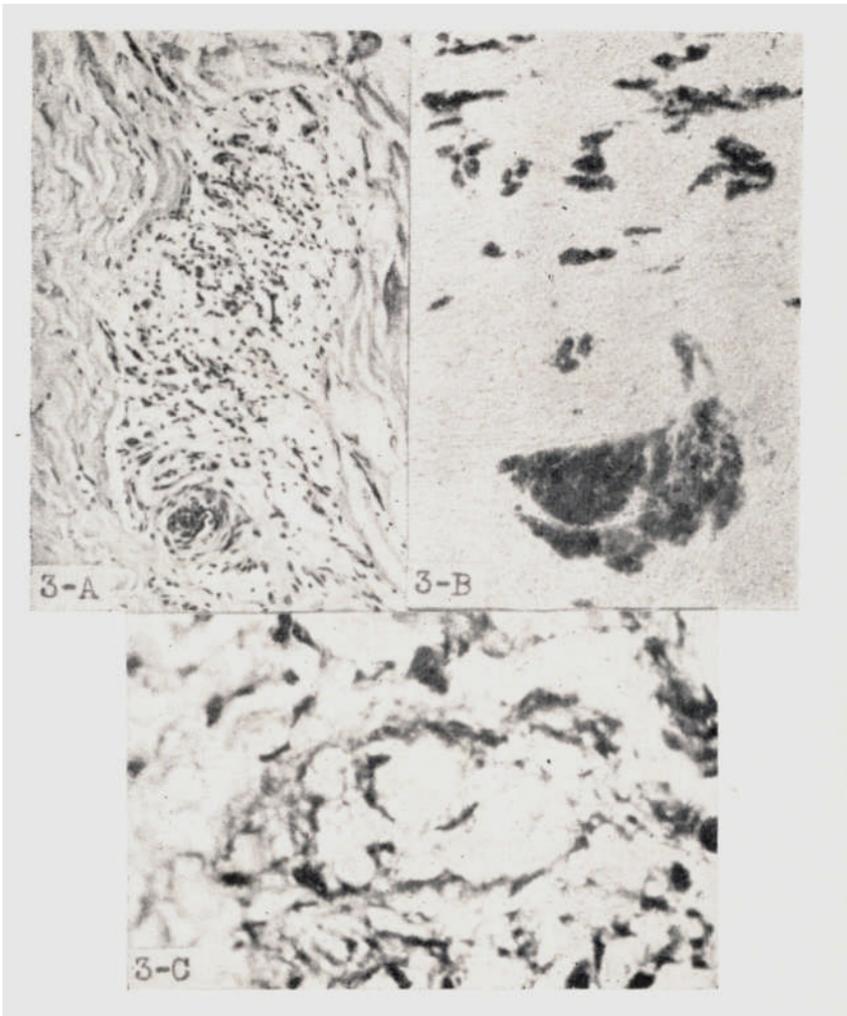


Fig. 3-A — Biopsia n.º 6300-1.2; pele da coxa E.; coloração: H. E.; aumento: 130X - Lesão lepromatosa em regressão (bacilos ácido resistentes raros e de aspêto granuloso) — Tumefação celular, picnose nuclear e intensa vacuolização citoplasmática. *Sem tratamento sulfônico.*

Fig. 3-B — Biopsia n.º 6300-42; coloração "Escarlate R" ; aumento: 130X — Mesmo material da Fig. 3-A, mostrando grande quantidade de lipídios em infiltrados de aspêto idêntico.

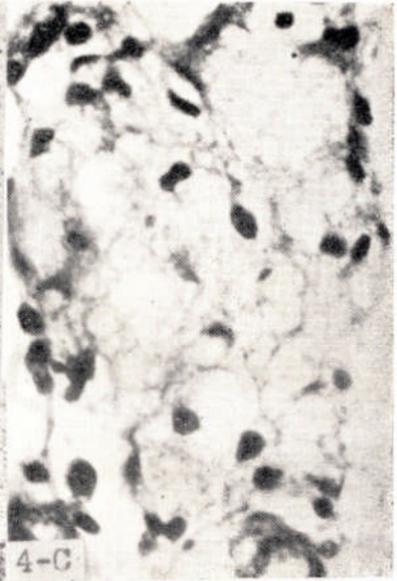
Fig. 3-C — Biopsia n.º 6300-42; coloração: Ziehl-Neelsen, mod. Faraco; aumento: 780 X — Mesmo material da Fig. 3-A, mostrando, em maior aumento, tumefação celular, picnose nuclear e vacuolização citoplasmática. As células contêm raras granulações ácido resistentes, não visíveis na fotomicrografia.



4-A



4-B



4-C

Fig. 4-A — Biopsia n.º 6262-42; pele da coxa; coloração: H. E.; aumento: 130 X — Lesão lepromatosa em regressão (bacilos ácido resistentes |—|). Aspêto semelhante ao da Fig.3-A. .sem tratamento sulfonico.

Fig. 4-B — biopsia n.º 6262-42; coloração: Escarlate R; aumento: 130 X — Aspêto semelhante ao da Fig. 3-B.

Fig. 4-C — Biopsia n.º 6262-42; coloração: Ziehl - Neelsen, mod. Fraco; aumento: 780 X - Aspêto semelhante ao da Fig. 3-C. Nestas células não há bacilos ácido resistentes.

Fig. 5 — Biopsia n.º 5777-41; pele da nádega E.; coloração: Ziehl-Neelsen, mod. Faraco; aumento: 780X - Por menor ele uma lesão lepromatosa em regressão parcial, vendo-se alguns bacilos ácido resistentes de aspêto granuloso, no interior das células. A pesquisa de lipídios, nesta lesão, fui positiva. *Sem tratamento sulfonico.*

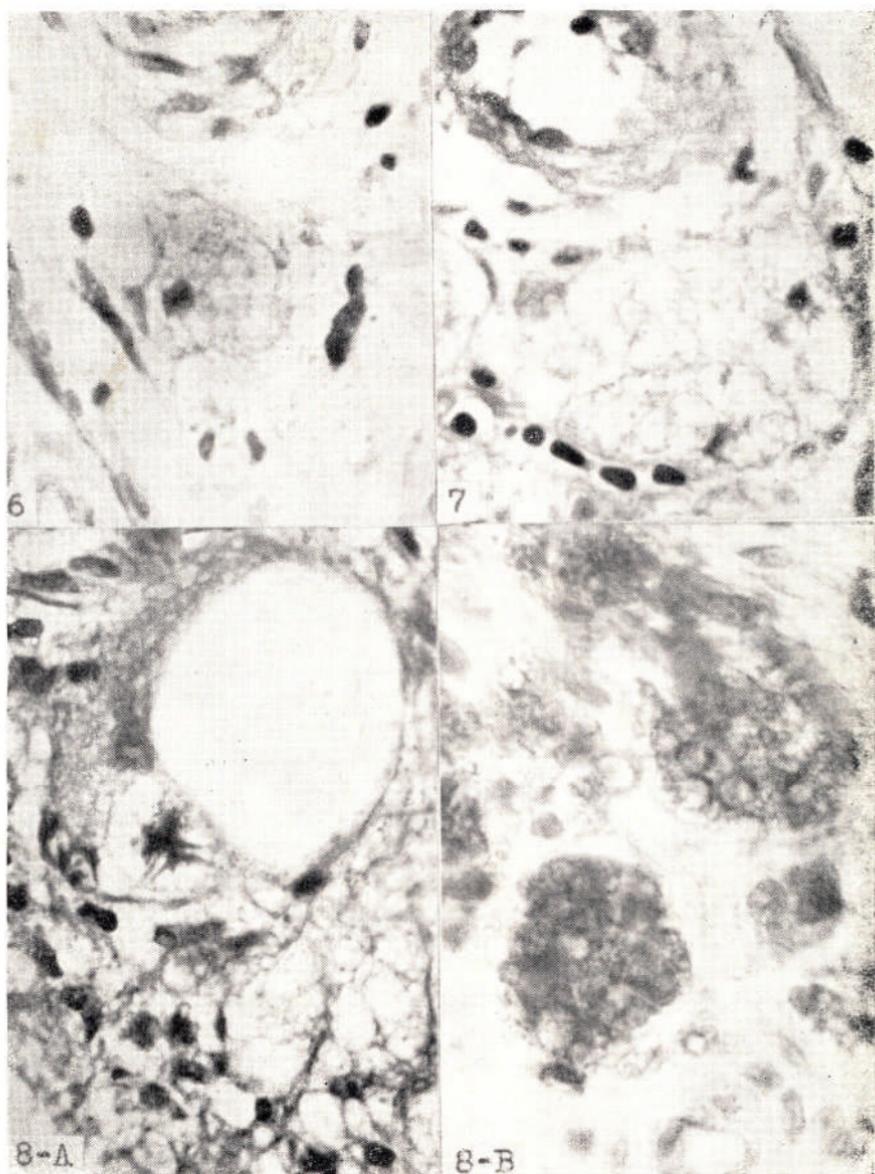


Fig. 6 — Biopsia n.º 17772-50; pele da perna D.; coloração: Ziehl-Neelsen, mod. Faraco; aumento: 770 x — Uma célula de Virchow em regressão, apanhada isoladamente, entre duas "mastzellen". Tumefação celular, picnose nuclear e intensa vacuolização citoplasmática. Vêm-se alguns bacilos ácido resistentes, de aspeto granuloso, no interior da célula. *Tratamento sulfônico*.

Fig. 7 — Biopsia n.º 1263-50 (lâmina do sanatório P. Bento) ; pele da coxa E.; coloração: Ziehl Neelsen, mod. Faraco: aumento: 770X - Grupo de 3

células de Virchow em regressão, junto a um capilar. Tumefação celular, picnose nuclear e vacuolização citoplasmática. Vêm-se raros bacilos ácido resistentes, de aspecto granuloso, dentro da célula inferior, focalizada especialmente. *Tratamento sulfônico.*

Fig. 8-A - Biopsia n.º 17942-50; pele da coxa E.; coloração: Ziehl-Neelsen, mod. Faraco; aumento: 770 x - Algumas células de Virchow em regressão e um gigantocito de corpo estranho contendo um "corpo asteróide". Bacilos ácido resistentes raros e de aspecto granuloso, nas células e junto ao "corpo" asteróide". *Tratamento sulfônico.*

Fig. 8-B — Biopsia n.º 17942-50; coloração: Escarlate R; aumento: 770 X - Células similares às das Figs. 8-A, 7, 6 e 2-B, mostrando o seu conteúdo em lipídios.

Posteriormente, com o uso generalizado das sulfonas, começamos a verificar que as "lesões lepromatosas em regressão", que anteriormente aprendêramos a reconhecer e diagnosticar, passaram a se apresentar com muito maior freqüência, que, desde então, vem aumentando progressiva e firmemente, em plena concordância, aliás, com o que observavam os leprologistas clínicos, isto é, regressão segura, freqüente e relativamente rápida, às vezes espetacular, das lesões lepromatosas.

As lesões apresentam, no entretanto, em sua grande maioria, o aspecto já conhecido: células de Virchow entumecidas, com núcleo picnótico e citoplasma crivado de vacúolos, que contêm lipídios na mesma proporção e com os mesmos caracteres morfológicos e tintoriais que assinalamos, anteriormente, para as células "em regressão". A bacterioscopia revelou-se, também, característica: em lugar dos grandes aglomerados de bacilos típicos (globias), que enchem as cavidades citoplasmáticas das células que constituem as lesões lepromatosas em período de estado, notamos grande escassez de bacilos, que se tornam muito ou muitíssimo mais raros, chegando mesmo a desaparecer de todo; além disso apresentam-se eles com o "aspecto granuloso" (figs. 2-B, 6, 7. 8-A e 8-B).

Como se pôde ver, o quadro histopatológico-bacterioscópico dos doentes atualmente tratados superpõe-se exatamente ao das lesões em regressão já estudadas antes do início da era sulfônica.

Nunca vimos, nem antes e nem depois das sulfonas. lesões constituídas predominantemente por células de aspecto não regressivo que contivessem bacilos nitidamente raros e, em sua maioria, desintegrados. Lesões deste tipo, segundo o que temos visto, sempre contêm bacilos ácido-resistentes numerosos e, predominantemente, de aspecto típico.

Por outro lado, em lesões de aspecto regressivo verificamos que podem existir seja bacilos também numerosos e, em parte típicos, seja bacilos raros ou raríssimos e de aspecto granuloso. Tais lesões podem, mesmo, apresentar-se inteiramente desabitadas.

Isto fala a favor, segundo nos parece, de ser a degeneração celular anterior à desintegração bacilar.

E' nossa convicção pessoal, por motivos que não vêm a pêlo discutir aqui, que o bacilo de Hansen é um parasita estritamente adaptado ao his-

tiocito do ser humano, portador da forma lepromatosa da lepra. Queremos com isto dizer que achamos que o bacilo de Hansen só pôde viver e multiplicar-se, *pelo menos substancialmente, dentro do histiocito* (célula de Virchow) que prolifera e o aloja. Isto, em essência, caracteriza a forma lepromatosa da lepra.

Tal opinião, que já manifestamos em trabalho anterior, em colaboração com Barba Rubio e L. Souza Lima, em 1946 ⁶, é partilhada, pelo menos em parte, por outros investigadores da lepra, anteriores ou posteriores. McCutcheon ², em recente tratado de patologia, vale-se da lepra como exemplo de eventual "falência" da fagocitose, dizendo: "No kala-azar e na lepra, os parasitas são capazes de viver e multiplicar-se dentro dos macrófagos, que, assim, constituem seu hospedeiro natural. Deste modo, a fagocitose pôde ser, não um mecanismo de defesa, mas sim uma fonte de perigo para o hospedeiro".

Pensamos pois que a célula de Virchow constitui, atualmente, o "habitat" do bacilo de Hansen.

Por que razão, então, com a moderna terapêutica, a diminuição numérica e a desintegração do bacilo de Hansen se acompanham, sempre e concomitantemente, de evidente alteração na morfologia das células que os continham, nos mesmos moldes do que ocorria antes do advento das sulfonas?

Não pretendemos negar que os derivados sulfônicos possam exercer ação direta contra o bacilo de Hansen. Numerosos pesquisadores têm demonstrado, com as sulfonas, ação exclusivamente bacteriostática contra diferentes microorganismos.

Entretanto, não obstante a possível existência de concomitante ação direta contra o "Mycobacterium leprae", verificamos que o tratamento atual da lepra requer a administração de quantidades extremamente elevadas de medicamento, durante tempo notavelmente prolongado. Tal coisa, entretanto, não se verifica no tratamento de algumas infecções nas quais a ação do medicamento é, seguramente, bacteriostática.

Pelas razões acima expostas, é verdade que principalmente de ordem morfológica, estamos fortemente inclinados a acreditar que as sulfonas, ao exercer seu efeito nitidamente benéfico, nada mais fazem do que destravar, acelerar, intensificar um mecanismo qualquer que parece resistir na economia do complexo *célula de Virchow-bacilo de Hansen*, agindo principalmente, em nossa opinião, sobre o componente célula de Virchow, alterando de algum modo o seu metabolismo e tornando-lhe o citoplasma impróprio à vida do bacilo de Hansen.

Mecanismo idêntico ocorre também, embora com muito menos regularidade e eficiência, seja como decorrência de outros tipos de tratamento, seja em condições naturais, isto é, sem tratamento algum.

E' provável que, além do mecanismo acima referido, que nos parece o mais importante, haja outros, conforme sugere trabalho de L. Souza Lima em colaboração com um de nós ⁵ (tendência à transformação "in situ" de lesões lepromatosas em lesões semelhantes às da lepra tuberculóide reacional).

Parece-nos que ter em mente as circunstâncias que acabamos de referir será útil, não só para melhor esclarecimento do mecanismo de ação dos atuais medicamentos como também no sentido de futuros e eventuais aperfeiçoamentos na terapêutica da lepra.

SUMMARY

The AA. build upon experience acquired by histopathologic and bacterioscopic examinations of a few thousand cases of lepromatous leprosy, taken before and after leprosy treatment by sulfone derivatives was first tried in São Paulo.

The AA. do not pretend to deny those drugs a direct action upon the Hansen bacillus; they are, however, more ready to believe that the drugs, in spite of acting with a clearly benefit effect, do not go further than to start off, speed up and intensify some mechanism that seems to be present in the economy of the Virchow's cell/Hansen bacillus complex. It is their opinion that the action is directed principally toward the component Virchow's cell, altering its metabolism by some manner or other, and turning the cell into a medium improper for the multiplication and survival of the leprosy bacillus.

An identical mechanism also occurs, even if not so regularly and efficiently, as a sequel to other types, of treatment or bound to natural conditions, that is to say, with no treatment at all. The AA. arrived at this hypothesis based upon the following facts:

- 1) The receding lepromatous lesions obtained by sulphonic treatment superpose themselves exactly to those receding lepromatous lesions observed, if not so frequently, before this treatment was instituted, presenting no new findings. This type of lesion's characteristics are the following: a) swollen Virchow's cell; b) pyknotic nucleus; c) cytoplasm full of vacuoles, with a foamy appearance; d) vacuoles containing lipids in a quantity inversely proportional to the number of bacilli — signs of cellular suffering; e) *rare* Hansen bacilli, with a granular aspect — signs of bacillar suffering. The AA. think the cellular degeneration to be previous to the bacillar disintegration.
- 2) For the sulphonic treatment to be efficient in leprosy, the drug is required in large doses for a long time. This is not the rule in some other infections, in which the chemotherapeutics and antibiotics have a most incontrovertible direct action (bacteriostatic) against their respective etiologic agents.

The AA. call attention upon this probable mechanism, bearing in mind not only a better enlightening of the present antileprotic action, as well as future and eventual perfecting of the therapeutic of leprosy.

REFERÊNCIAS

1. León Blanco, F. e Fite, G. L. — Silvering of lepra bacilli in tissues. *Ardi. Path.*, 46:542, 1948.
2. McCutcheon, M. in Anderson, W. A. D. — *Pathology*, 1948, The C. V. Mosby Company, St. Louis, U.S. A.
3. Rath de Souza, P. e Alayon, F. L. — Sobre a presença de lipídios nas lesões cutâneas da lepra. *Rev. Brasil. Leprol.*, X:371, 1942.
4. Selye, H. — *Textbook of Endocrinology*, 2.^o Ed., 1949, p. 38, Acta Endocrinológica Inc., Montreal, Canadá.
5. Souza Lima, L. de e Rath de Souza, P. — Pseudoexacerbation of leprosy due to the diamino-diphenyl-sulfones. *Int. J. leprosy*, 17:19, 1949.
6. Souza Lima, M. de, Barba Rubio, J., Souza Lima, L. de e Rath de Souza, P. — Pathogenic bases of the South American classification of leprosy. *Int. J. Leprosy*, 15:169, 1947.