

O USO DO TOXOIDE DIFTÉRICO NO TRATAMENTO DA LEPROA

COLLIER, D. R.:
Diretor do Leprosario de
"Chieagnal", na Tailândia.

The use of Diphteria Toxoid in the treatment of leprosy.
(International Jr. of Leprosy, Manila, 1941 :IX - (I), 1.)

**A presente comimicação foi feita após
10 meses de uso do Toxoide, e 21 meses
depois do emprego da Antitoxina.**

Em uma enfermidade crônica, qualquer observação sobre um novo método de tratamento, deve, por força, abranger um espaço de tempo apreciável. Esta necessidade, é particularmente acentuada na lepra, enfermidade caracterizada por seus largos periodos de exacerbação e quiescencia.

Os resultados por nós obtidos no inicio dessas experimentações foram surpreendentes; esperamos entretanto, que experiencias posteriores venham confirmar tais resultados. Até a presente data, foram tratados pouco mais de 600 leprosos.

A razão porque iniciamos experimentações com a antitoxina diftérica em nosso Instituto, podemos resumir da seguinte maneira:

OBERDOERFFER, aventura a teoria que a insuficiencia suprarenal predispõe o individuo à lepra. Esta insuficiencia, pode ser causada pelas sapotoxinas de certas plantas alimenticias, bem como por outra causa qualquer de hipo-função glandular.

OBERDOERFFER, que naquela época era membro do corpo medico de nosso Asilo de Chiengnai, bem como o Autor, pensa que deve existir algo mais que uma analogia entre o evidente esforço do organismo para formar anticorpos, contra uma toxina tal como a toxina difterica, que afeta essencialmente as suprarenais e a falta de tentativas sobre este assunto, na lepra. Não esperavamos

que a antitoxina difterica curasse a lepra, porem, supunhamos que pudesse neutralizar o elemento responsavel pelo syndrome toxemico da enfermidade.

Que saibamos, na literatura medica, só existe uma referencia sobre este assunto, segundo a qual, BABES tratou dois casos com este soro, sem contudo proseguir em sua experiencia.

Observando que o uso da antitoxina dava resultados animadores, resolvemos ensaiar o toxoide difterico. No presente trabalho, expôremos os resultados obtidos com o referido tratamento em doentes de lepra e os metodos por nós empregados.

METODO DE TRATAMENTO

O metodo empregado inicialmente, para administração do toxoide, julgamos perfeitamente satisfatorio e é o que continuamos empregando até o momento: 1 cc. de Toxoide Difterico, aplicado hipodermicamente, como dose inicial. As injeções são repetidas cada duas semanas, aumentando 0,5 cc. cada vez, até alcançar a dose maxima de 3 cc. Em alguns enfermos, foram aplicadas de 10 a 12 injeções, embora na maioria dos casos obtivessemos resultados positivos depois da quinta ou sexta injeção. A razão principal de alongarmos o tratamento após a 6.^a injeção, foi animár os enfermos, forçando-os ao comparecimento regular no consultorio, afim de melhor observarmos os resultados da terapeutica. Nestes casos, as doses vão diminuindo até 1 cc.

RESULTADO DO TRATAMENTO

Em um grupo de mais de 600 enfermos, compreendendo todos os tipos e variedades da molestia, empregamos o tratamento pelo Toxoide, pela Antitoxin, ou mesmo por ambos.

Consideraremos apenas 193 casos, que receberam toxoide durante 7 a 10 meses.

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS:

Para avaliar o resultado do tratamento em 10 meses com o Toxoide, procedemos da seguinte forma:

- 1) — Exame bacteriologico da pele, lobulos da orelha e da mucosa nasal.
- 2) — Determinação da velocidade de sedimentação eritrocitica.
- 3) — Determinação do peso corporal.
- 4) — Analise da urina e exame das fezes.

- 5) — Esquema com a localização das lesões dérmicas e áreas de anestesia.
- 6) — Exame das alterações dos nervos (cubital, mediano, auriculares posteriores e nervos peroneos).
- 7) — Registro das reações leptóticas durante o período de observação, comparativamente ao período similar prévio.
- 8) — Fotografias. (Foram tiradas para mais de 300 fotografias, durante o período de observações).

OBSERVAÇÕES GERAIS

Os resultados obtidos com o tratamento pelo Toxoide, não foram uniformes. Alguns indivíduos reagiram em poucos dias, enquanto que outros não apresentaram nenhuma modificação apreciável durante algumas semanas, para em seguida melhorarem rapidamente.

Outros, apresentaram algumas melhoras de início, porém, estacionaram. Este grupo porém, representa uma pequena percentagem sobre o número total. Como se poderá observar pelo quadro que segue, os melhores resultados foram obtidos nos casos precoces, isto é, nas formas N1., N2. e L1, bem como nos casos precoces observados nos consultórios, em enfermos não hospitalizados.

Os pacientes compreendidos no grupo N3., com o tratamento seguido pelo Toxoide, obtiveram considerável alívio das dores, bem como melhoria geral, embora como é natural, a aparência externa não fosse muito modificada. Via de regra, o tempo para se conseguir o desaparecimento das lesões leprosas, é relativo à duração das mesmas, especialmente nos casos lepromatosos com placas e nódulos grandes e bem nítidos.

Com a finalidade de ampliar mais especificamente, os diversos sintomas da lepra e o efeito do Toxoide sobre elas, realizamos as seguintes observações:

BACTERIOLOGIA: Rápida fragmentação e granulação do bacilo, tão frequentemente encontrado nos casos lepromatosos. Nos casos neurais onde pudemos encontrar o bacilo, verificou-se fato análogo. Ocasionalmente, pode-se ainda observar, em circunstâncias especiais, nos casos de tipo lepromatoso, aparentemente em via de cura, com o tratamento pelo Toxoide uma melhora muito mais rápida do que a até então por nós observada.

Poderíamos resumir nossas observações bacteriológicas, afirmando que de todos os casos examinados, em 95%, verificamos melhora apreciável.

LESÕES EPITELIAIS: Na maioria dos casos, em poucos

dias observa-se redução das infiltrações leprosas, nodulos, placas ou lesões tuberculoides. Em regra geral, com a continuação do tratamento, as bordas vermelhas das leprides ou as placas eritematosas e os nodulos, se desinfiltram, deixando leves sinais.

Nos casos precoces, onde a falta de pigmento é o unico sinal, pode-se verificar a regressão á normalidade.

MANIFESTAÇÕES NERVOSAS: A melhora das manifestações nervosas, apresenta-se por varios aspétos. A exacerbação dolorosa dos nervos, especialmente dos cubitais, cedem com o tratamento, muitas vezes, na mesma noite, aliviando a dôr e diminuindo as alterações do nervo. Este resultado foi obtido em quasi todos os casos tratados.

O resultado referente a anestesia, conforme expressamos resumidamente no quadro 1, é tambem favoravel. Em alguns casos, foi observado o aumento da potencia, da força para segurar ou para apertar a mão, e da faculdade funcional dos dedos.

Anteriormente, havíamos efetuado neste Asilo, operações cirurgicas, procurando aliviar a pressão e diminuir a dôr causada pela inchação da capsula nervosa. Desde que iniciamos a terapeutica pelo Toxoide, não tivemos mais necessidade de realizar nenhuma operação cirurgica para esses casos.

SINTOMAS OCULARES: Certo numero de enfermos afetados de iritis, receberam o tratamento pelo Toxoide, verificando-se bons resultados. Contudo, esse resultado não foi igual em todos os casos. E' provavel que nos casos onde se obteve pequeno alivio, o fator responsavel não fosse a lepra.

ESTATISTICAS DOS RESULTADOS

O quadro 1 dá detalhadas referencias sobre os resultados obtidos em 193 casos tratados com Toxoide. Os referidos casos foram tratados em nosso Asilo, entre 7 a 10 meses, a maioria, durante todo o periodo. Fazemos uma comparação do estado desses pacientes entre novembro de 1939, isto é pouco antes de iniciar a nova terapeutica, e 15 de Setembro de 1940.

Ao organizarmos o quadro, adotamos a terminologia "standard" segundo o tipo da enfermidade; isto é, "N", para nos referirmos

aos casos Neurais, incluindo neste grupo todos os da variedade tuberculoide; "L", referindo-nos a lepra lepromatosa (Cutanea). O grau de cada um desses tipos, indica-se por "1" para os precoces, "2" para os moderados e "3" para os mais avançados ou para os casos graves.

COMENTARIOS:

Nos 7 primeiros meses de 1940, atingiu a 98 o numero de doentes em vias de alta e dos que a receberam.

O total de altas concedidas aos doentes nos 5 anos precedentes, foi de 35, ou seja uma media de 7 altas por ano.

Em nosso serviço, a alta só é concedida a um paciente, após os exames negativos da mucosa nasal, pele e orelhas, mantendo-se livre de sintomas durante dois exames consecutivos, efetuados com intervalos de 6 meses. As percentagens mais elevadas de casos de alta obtidas pelo tratamento, foram observadas nos grupos NI, N2 e L1. Os casos "N", são os que tem relativamente maior imunidade, e no grupo L1. a cura é mais rapida que nos casos graves do tipo "L".

Nos grupos mencionados, em 64 casos foram concedidas 34 altas, o que dá uma media de 53%. Um grupo adicional de 15 casos estava livre de bacilos por ocasião do exame, o que nos faz crer que no proximo exame, dentro de 6 meses, novas altas serão concedidas.

Após 10 meses de tratamento, em 70% dos casos precoces positivos, apenas 25% mantiveram-se inalterados.

Chamamos especial atenção sobre os resultados obtidos nos grupos lepromatosos. De acordo com nossas experiencias e com a opinião geralmente aceita até esta data, os casos desse grupo eram de prognostico extremamente desfavoravel. Na relação aqui apresentada, 21 de 32 casos do grupo "L1" se tornaram bacteriologicamente negativos. Depois do tratamento, 15 doentes desse grupo foram indicados para alta, o que representa uma percentagem de 41%. No grupo "L2", observou-se consideravel melhora, tomando-se em consideração a diminuição do numero de bacilos encontrados, a melhora das lesões da pele, assim como o numero e a gravidade das reações. Não sabemos se continuarão melhorando até o ponto de receberem alta.

QUADRO N.º 1: Resultados obtidos com o tratamento pelo Toxoide, em 193 pacientes do Leprosario de Chiengnai, segundo o tipo da enfermidade.

| ALTERAÇÕES | TIPO DA ENFERMIDADE | | | | | | TOTAL |
|---|---------------------|----|----|----|----|----|-------|
| | N1 | N2 | N3 | L1 | L2 | L3 | |
| Casos Tratados | 14 | 13 | 30 | 37 | 40 | 59 | 193 |
| Bacteriologia: | | | | | | | |
| Inicialmente negativos | 9 | 6 | 17 | 3 | — | — | 35 |
| De positivo a negativo | 4 | 6 | 11 | 21 | 4 | 4 | 50 |
| De negativo a positivo | — | — | — | — | 1 | — | 1 |
| Lesões da pele: | | | | | | | |
| Melhorados | 14 | 13 | 14 | 35 | 40 | 57 | 173 |
| Inalterados | — | — | 16 | 2 | — | 1 | 19 |
| Peorados | — | — | — | — | — | 1 | 1 |
| Anestesia: | | | | | | | |
| Melhorados | 10 | 10 | 10 | 18 | 16 | 14 | 78 |
| Inalterados | 4 | 3 | 18 | 14 | 17 | 32 | 88 |
| Peorados | — | — | 2 | 5 | 7 | 13 | 27 |
| Reações Leproticas (A) | | | | | | | |
| Cessaram | 1 | 2 | 2 | 11 | 11 | 15 | 42 |
| Diminuíram | — | — | — | 1 | 9 | 11 | 21 |
| Aumentaram | — | — | — | — | 2 | 1 | 3 |
| Ausencia completa | 13 | 11 | 28 | 25 | 18 | 32 | 127 |
| Altas conferidas após Tratamento por (B) | | | | | | | |
| Toxoide | 12 | 7 | 4 | 15 | 1 | — | 39 |
| Diathermia | 2 | 1 | 2 | 5 | 4 | 1 | 15 |
| Chaulmoogra | — | 2 | 7 | 2 | 2 | — | 13 |

(A) Comparação dos resultados durante o periodo de tratamento e periodo anterior ao mesmo.

(B) Somente os enfermos tratados pelo toxoide foram incluídos na parte precedente deste quadro. Os numeros citados não incluem 40 casos recentes de altas, conferidas de 1 de janeiro a 1 de agosto de 1940.

TRATAMENTO DOS PACIENTES DE AMBULATORIO

O metodo experimental de tratamento dos pacientes de ambulatorio, foi o mesmo que se applicou nos casos internados. Os de-

talhes referentes à clinica de ambulatorio de Chontong, serão publicados oportunamente, damos porem, aqui, um ligeiro resumo. Atualmente o numero de matriculados na clinica é de 205, sendo a maioria de casos nervosos benignos. Durante os ultimos 10 meses, foram feitas injeções de Toxoide, mensalmente. Foram tambem injetados com Toxoide 44 comunicantes, sendo a maioria crianças. O tratamento dos comunicantes foi realizado como medida de proteção contra a molestia. Em 26 desses pacientes, cujo periodo de observação foi de 8 meses mais ou menos, foram realizados cuidadosos exames, não sendo observado nenhum sinal ou sintoma da enfermidade.

Dos 129 leprosos que conseguimos observar durante quasi todo o periodo dos 10 meses, e cujos registros permitiam uma consideração, 16 permaneceram inativos. Dos 113 restantes, nos quais a molestia era mais ou menos ativa de inicio, somente 15 manifestaram atividade clinica no ultimo exame, realizado em 1.º de Outubro de 1940. Desta forma, pode-se concluir que 85% dos casos ativos tornaram-se inativos apos o tratamento. Em alguns casos, foram realizados exames bacteriologicos, exames estes que não trouxeram elucidação para a rotina de laboratorio, de maneira que os casos foram somente considerados sob o seu aspeto clinico. Sem duvida, a maioria dos casos tidos como inativos, seriam tambem livres de sintomas conforme as provas resultantes dos exames de laboratorio, regulares.

O Dr. J. H. McKEAN, superintendente do Asilo de Chiengnai, e que tomou parte na experiencia, concorda com a nossa opinião de que em muitos casos a melhora conseguida com o tratamento pelo Toxoide correspondeu à expectativa, e foi igual a que se observou nos pacientes internados.

Deve-se acrescentar que, possivelmente, a metade dos pacientes registrados recebeu bisemanalmente, durante este periodo, injeções de oleo de Chaulmoogra, juntamente com outras drogas medicinais tais como: quinina, aspirina, sais, etc. As doses de oleo, administradas, foram pequenas, via de regra, menos de 5 cc. por pessoa.

CAUSA DA OBTENÇÃO DOS RESULTADOS BENEFICOS

Antes que possamos explicar satisfatoriamente os efeitos beneficos obtidos com o emprego do toxoide difterico e da antitoxina, precisamos conhecer alguma coisa mais acerca do mecanismo de atuação de tais injeções. Discutimos a hipotese da antitoxina conter anticorpos antibacterianos eficazes e efetivos, que em injeções subsequentes produzam alguma classe de reação allergica.

Outra possibilidade é a da existencia de algum fator antigenico comum aos bacilos da difteria e da lepra, possibilidade esta, reforçada pela relação de semelhança entre um e outro.

Levando em conta esta possibilidade, aplicamos em um grupo de pacientes do Asilo, a prova de SCHICK. Nesse grupo, a maioria já havia recebido uma ou mais doses de toxoide ou de antitoxina, não nos surpreendendo pois, dessem todos uma prova negativa. Dos 120 casos que não haviam recebido nem toxoide nem antitoxina, unicamente um deu SCHICK positivo. Para controle desses resultados, foi submetido a mesma prova, um grupo de 100 pessoas sãs, de uma cidade vizinha. Destes, 51 pessoas, entre as idades de 6 a 25 anos, foram positivos, enquanto que 49, de 26 a 60 anos de idade, foram negativos.

Em uma comunidade de leprosos, a certa distancia do Asilo, onde não se havia ainda aplicado nem o toxoide nem a antitoxina, verificou-se uma reação de SCHICK positiva entre 40 pacientes; e entre os não leprosos, seis de um grupo de 50.

Um terceiro grupo de leprosos, distantes, que também não haviam recebido nem toxoide nem antitoxina, apresentou 2 casos positivos entre 69. Num total de 229 leprosos sem tratamento nos quais verificamos essa prova, apenas em 1,7% deu positivo, enquanto que noutro grupo, de 150 pessoas não leprosas, os casos positivos atingiram 14,7%.

O Dr. M. VOLUPILLAY, medico do "Leper Settlement" de Sungei Buloh, Malaia, realizou experiencias similares em 100 pacientes leprosos, obtendo resultados positivos em 9%.

E' provavel que exista ainda, uma outra causa responsavel pelo efeito estimulador sobre as supra-renais.

Neste Instituto, com o persistente emprego da diatermia sobre as heras supra-renais obtiveram bons resultados, os quais foram controlados durante 8 meses, mantendo-se sempre a melhora obtida.

Visto as doses excessivas de toxoide ou antitoxina produzirem a degeneração hemorragica das supra-renais é possivel que as doses menores provoquem a estimulação das mesmas.

Em nosso Asilo, obtivemos algumas melhoras com o emprego de injeções de hormonio supra-renal sintetico — Acetato de desoxicorticosterona.

Foi ainda experimentado em 48 pacientes, o metodo de implantação de glandulas supra-renais extraídas do porco e enxertadas sob a pele do abdomen. Em alguns casos, as glandulas se esfacelaram, porem, em outros, produziram efeitos beneficos.

RESUMO

O tratamento com o Toxoide Difterico ou com a Antitoxina, em mais de 600 leprosos em periodos de tempo que variam entre poucas semanas e 10 meses, produziram resultados superiores a qualquer outro metodo, ou mesmo, combinação de metodos.

Em 50% dos casos precoces, tratados durante 6 meses, foi obtido bom resultado, segundo os exames bacteriologicos e clinicos, estado das lesões da pele, da area de anestesia e melhora do estado geral dos pacientes.