

Tradução: —

O TRATAMENTO DA LEPRO PELO PROMIN **"The Promin Treatment of Leprosy"**

A progress report:

**FAGET, G. H., PUGGE, R. G., JOHANSEN, F. A.,
DINAN, J. F., PREJAN, B. M., & EONES, C. G.**

Promin, o sal de sódio de p.p. diaminodifenil-sulfona n.n. didextrose sulfonato, foi empregado na tuberculose experimental em porcos da Índia com notável êxito (1). Sua experimentação clínica na tuberculose humana como agente quimioterápico teve, pelo menos, resultados promissores. Seu emprego experimental no tratamento da Lepra foi iniciado pelos autores há mais de dois anos, e, atualmente, julga-se que o Promin é um agente terapêutico digno de ulterior experimentação na Lepra humana. Os autores não tiveram experiência com o medicamento na lepra murina, mas neste tipo de moléstia as comunicações sugerem êxitos de pouca importância (2).

Em nossa experiência, o promin é o melhor de todos os derivados de sulfamidas, incluindo sulfanilamida, sulfatiazól, sulfapiridina, e sulfadiazina, que foram empregados no tratamento da lepra no Leprosario Nacional (4). Pode ser considerado como o tratamento experimental mais encorajador empreendido no Leprosifrio Nacional. Os autores não estão em condições, neste momento, de afirmar que possua qualquer ação específica sobre o bacilo de Hansen. Consideram-no como um progresso na direção certa, na quimioterapia da lepra e esperam que ulteriores sínteses dos produtos sulfa resultarão num produto que tenha propriedades específicas sobre a lepra e a tuberculose.

Nosso estudo experimental foi possível pela cooperação de Parke Davis & Cia., os fabricantes do promin, que nos foi generosamente fornecido grátis para esta experimentação pelo Dr. E. A. Sharp, Diretor do Departamento de Investigação Clínica desta firma.

TÉCNICA

Promin pode ser dado oral ou endovenosamente.

Pela administração oral é mais tóxico, e doses muito maiores são toleradas pela via endovenosa. Em nossos estudos preliminares o promin foi dado por boca a um grupo de 10 pacientes. Pequenas doses de $\frac{1}{2}$ a 1 grama foram toleradas em períodos tão

(1) Public Health Reports — Washington - 1943 - 58 (48) - 1729.

curtos que efeitos terapêuticos por este método de administração pareciam improváveis. Reações severas, particularmente hemólises, foram tão facilmente provocadas que este modo de medicação foi logo abandonado. Desde então a injeção endovenosa foi ministrada em todos os casos. A grande maioria dos pacientes em tratamento recebeu de 1 a 5 gramas diariamente durante seis dias da semana, exceptuando-se os domingos. A maioria dos pacientes deu-se uma dose de 5 gramas e o curso do tratamento foi continuo, durante meses, sómente com curtos intervalos de descanso de 1 a 2 semanas, três vezes por ano. No registo dos casos, ao calcular a cise média diária, foram incluídos estes periodos de descanso e os domingos.

Os estudos sobre a concentração do promin no sangue mostraram um rápido declínio. Achou-se que apenas traços permaneciam 6 a 8 horas depois da administração endovenosa de 5 gramas de promin.

MANIFESTAÇÕES TÓXICAS

A administração endovenosa do promin não é isenta de reações tóxicas. A mais importante delas é uma lenta destruição dos eritrócitos.

Este efeito é geralmente retardado por varias semanas, mas deve-se estar sempre de sobreaviso sobre o seu desenvolvimento.

Nossa pratica é fazer contagens globulares completas, rotineiramente, cada duas semanas em todo paciente com este tratamento.

Na experiência dos autores a anemia ocorre em 46 % dos casos, depois de 6 semanas da terapêutica endovenosa pelo promin. Quanto mais longo o curso do tratamento, tanto maior o numero de pacientes anemicos. Observou-se que durante o curso completo do tratamento os eritrócitos caíram a 3,5 milhões ou a menos em 71% dos casos e em 9% a menos de 3 milhões. Na grande maioria destes casos a terapêutica antianêmica, com cessação do promin, ou sem ela, teve êxito em elevar os globulos vermelhos e a hemoglobina a seus niveis, anteriores. Pode-se obter a manutenção satisfatória dos niveis sanguineos, por vários meios. Uma queda dos glóbulos vermelhos abaixo de 4 milhões é uma indicação para iniciar no paciente o emprego de ferro inorgânico, sulfatos ferrosos ou carbonatos ferrosos, em doses adequadas. Isto habitualmente restaura a contagem dos glóbulos vermelhos e o nivel de hemoglobina, como ocorreu em 66% de nossos casos. Si os eritrócitos continuam a decrescer, substitue-se o ferro por via oral. Isto demonstrou ser adequado para reajustar os glóbulos vermelhos e a hemoglobina em 60% dos casos que não respondiam ao ferro sózinho. Uma certa porcentagem de pacientes não respon-

dem a estas simples medidas. Em tais casos, e sempre que os glóbulos vermelhos caem abaixo de 3 milhões, suspende-se o promin temporariamente e administra-se fígado por via parental em adição ao ferro oralmente. Continua-se este tratamento até que os glóbulos vermelhos elevem-se acima de 3,5 milhões, quando se considera seguro retomar a terapêutica pelo promin na taxa de 2 gramas por dia, desde que se continue com o fígado e ferro.

Segundo Higgins (5) o promin nos porcos da Índia exerce efeito tóxico direto nos eritrócitos, levando a sua destruição e remoção do sangue pelo baço. Ele achou que o promin não prejudicava permanentemente a medula óssea e a regeneração dos eritrócitos prosseguia durante a administração contínua do medicamento. Os autores observaram que em alguns casos a instituição da terapêutica pelo promin resultou em um aumento a contagem dos glóbulos vermelhos e a porcentagem da hemoglobina. Acredita-se que em tais casos a cura de infecções secundárias resultou numa melhora geral da saúde do paciente, da qual uma das manifestações é a diminuição da anemia secundária.

Alem da diminuição dos glóbulos vermelhos, achou-se leucopenia. Ocorreu em 3% dos casos em tratamento. A agranulocitose severa não se desenvolveu, mas pensou-se melhor suspender o promin prontamente sempre que os glóbulos brancos caíam abaixo de 3.000. Em um caso o tratamento pelo promin foi abandonado porque a resposta a injeções de pentanucleotídeo e extrato de fígado lido foi satisfatória.

Uma análise de urina rotineira bimensal é outra medida de precaução instituída neste estudo experimental, visto que se sabe que outras sulfamidas causam alterações renais. Até agora, não foi demonstrado nenhuma irritação e nenhum dano aos rins pelas análises rotineiras de urina, que são completadas por ocasionais "Tests" de função renal sempre que julgado necessário. Toomey e Tokacs (6) não tiveram êxito nas tentativas de produzir concreções urinárias em macacos pelas injeções endovenosas de promin, em doses 6 vezes maiores, que as recomendadas para os seres humanos.

Depois da hemólise, a reação tóxica mais importante, foi o aparecimento de dermatite alérgica. Esta geralmente manifesta-se como uma erupção maculo papular difusa, acompanhada de coceira intensa. A dermatite medicamentosa, é, de fato, uma causa para suspensão temporária da terapêutica pelo promin. Na maioria destes pacientes alérgicos, a dessensibilização é possível. Depois que a erupção desaparecer completamente, retoma-se o promin em doses mínimas de 0,1 grama endovenosamente. Pelo aumento gradual da dose num período, de um mês aproximadamente, é possível chegar-se às doses terapêuticas de 2 gramas diariamente sem

outras reações alérgicas. Em alguns casos doses completas de 5 gramas são eventualmente alcançadas sem repetição da dermatite.

A dermatite alérgica ocorreu em 16% dos pacientes em estudo. Dois terços destes foram presentemente desensibilizados. Sómente em 3% dos casos o processo demonstrou ser inteiramente sem êxito; os outros estão no processo de desensibilização.

Outra manifestação é a rinite alérgica, que se desenvolveu, em um paciente. Depois de vários meses os episódios de espirros que se seguiam a cada injeção de promin desapareceram.

Outras reações incômodas, dores de cabeça, náusea, são geralmente leves e efêmeras. Náusea, ocorreu em 35 % dos casos. E' de natureza transitória e pode ser prevenida Injetando a droga mais lentamente. Vômitos depois da náusea ocorreram em 7%. Também responde ás injeções mais lentas, requerendo-se acima de 1 minuto para administrar 5 gramas de promin endovenosamente. Vários pacientes queixaram-se de dôr de cabeça, que nunca foram severas.

Um aumento e eritema nas placas lepróticas foi observado em 3% dos casos. Este acompanha as primeiras semanas de tratamento e gradualmente desaparece. Sua causa é desconhecida. Reações lepróticas agudas com febre e aparecimento de eritema nodoso ocorre menos frequentemente com promin que com a maioria dos tratamentos experimentais, ou do que com o tratamento chal-mógrico de rotina. Foi causa de suspensão do prorain apenas em 4 casos.

A exacerbação de uma iridociclite ocorreu em 10% dos casos. Em todos eles os pacientes tinham tido prévios ataques frequentes de iridociclite. O medicamento parece aumentar temporariamente a severidade da inflamação ocular, que é geralmente seguida de melhora. Somente em 1 paciente a exacerbação da iridociclite iniciada pelo promin persistiu mais de um mês.

Uma linfadenite generalizada foi outra manifestação tóxica desusada, que ocorreu num paciente. A redução da dose de promin a 1 grama resultou no desaparecimento do enfartamento ganglionar.

MATERIAL CLINICO

Não se fez nenhuma tentativa de escolha de casos incipientes ou moderadamente avançados, com prognóstico favorável. Assim sómente alguns casos de forma nervosa e maculo-anestésica foram incluídos neste estudo. Todos os pacientes tratados eram bacterioscopicamente positivos no inicio, alguns deles nunca tinham tido menção de exame bacteriológico negativo durante todo o anterior periodo de hospitalização. Muitos pacientes voluntariamente sub-

metidos ao tratamento apresentavam forma lepromatosa mista muito avançada, com mau prognóstico. A molestia, na maioria dos casos, vinha manifestando uma definida tendência para a agravação, antes da instituição da terapêutica pelo promin. Destas complicações as mais importantes foram: keratites e iridociclites lepromatosas, com pendente perda da visão em alguns casos: rinite prática com ulcerações, frequentes epistaxis e parcial obstrução das narinas: laringite leprótica com ameaça de sufocação: úlceras lepromatosas crônicas; lesões e úlceras lepromattisas da língua, do palato, das gengivas e dos lábios, as quais respondiam fracamente, como de costume, a outras formas de tratamento. Os efeitos do promin nestas complicações de lepra foram, na sua maior parte, bons.

Pacientes com complicações na vista, no nariz e na garganta foram examinados antes e durante o curso do tratamento na clinica otorinolaringológica e, bem assim, as lesões da boca foram examinadas da mesma maneira na clinica dentária.

O especialista de olhos, ouvidos, nariz e garganta (J.F.D.) regista que muitos pacientes sob a terapêutica do promin denotaram uma acentuada melhoria na respiração nasal. O exame inicial nestes pacientes revelou ulcerações na membrana da mucosa nasal e excessiva secreção de muco, que secando e formando crósta, produzem bloqueio das vias nasais. Há também tendência a frequentes epistaxis. Depois de um período de tratamento com promin foi observado que as ulcerações, as quais eram, provavelmente, devidas à infecção secundária, cicatrizaram, diminuindo a excessiva secreção e a formação de crósta, cessando a hemorragia nasal.

Outra observação é que o promin parece que exerce ação benéfica sobre as complicações da vista na lepra. Notou-se que os pacientes sob a terapêutica do promin não tem tantos ataques de iridociclites agudas como antes. Dois pacientes mostraram pelo exame da lâmpada de fenda que as keratitis punctata leprotica aguda, desapareceram em considerável extensão. Melhoras objetivas na vista foram notadas em somente um paciente. Este paciente iniciou com leve percepção e projeção em um olho, tendo o outro totalmente cego. Logo depois da instituição do promin parenteralmente, a iridociclite aguda e o edema da córnea gradualmente melhoraram. Isto continuou até o ultimo exame e ficou constatado que ele recuperou 20% da vista no olho bom.

Vários pacientes com forma avançada lepromatosa e mista apresentam uma evidente laringite leprática. Os sintomas são: rouquidão, enfraquecimento vocal, secura da garganta com tosse seca e, finalmente, acessos de respiração dificultosa. Seis pacientes com laringite leprótica avançada foram submetidos ao tratamento pelo promin, endovenosamente, e todos eles melhoraram, espe-

cialmente na qualidade da voz e na restauração de uma respiração normalizada. Achou-se que dois destes pacientes escaparam de uma iminente operação de traqueotomia devido ao benéfico atribuível á terapêutica pelo promin.

Na clinica dentária notou-se que em diversos pacientes as lesões lepróticas nos lábios, lingua, gengivas e palato duro e mole diminuíram e, em quatro pacientes desapareceram completamente depois de prolongado tratamento com o promin. Algumas ulcerações do palato duro e mole e dos lábios cicatrizaram sob a influência do promin.

RELAÇÃO DE CASOS

Um breve sumário do progresso obtido pelos pacientes pelo tratamento de doze meses, pelos menos, do promin é fornecido pela seguinte relação de casos.

Caso 869. — Branco, 28 anos de idade, com forma lepromatosa (nodular) moderadamente avançada, caso com 12 anos de duração. Este caso durante 9 anos de hospitalização tinha manifestado uma ligeira melhora anterior. Um total de 2.030 grm. de promin foi ministrado, endovenosamente, durante 26 meses. A dose média diária, incluindo os periodos de repouso, foi de 2,6 gramas. Depois de seis meses de tratamento houve o gradual desaparecimento dos discretos tubérculos da face e do dorso. Atualmente o paciente se apresenta inteiramente livre das lesões lepróticas. O exame mensal de esfregaço da pele se tornou negativo depois de dois anos de tratamento, um ocasional bacilo acido-resistente foi encontrado em um subseqüente esfregaço de pele. A fotografia confirma como as melhores foram evidentes.

Casa 864. — Com 36 anos de idade, branco, com forma lepromatosa (nodular) muito avançada, portador de lepra ha 12 anos, não denotando nenhum avanço recente na moléstia antes da terapêutica pelo promin. Tomou 1.375 gramas, endovenosamente, durante um periodo de 26 meses. A dose média diária foi de 1,7 gramas incluindo os periodos de repouso. Estes penados de repouso e medicações hematopoéticas foram necessários para combater a anemia tóxica hemolitica. Os eritrócitos variaram de 3,02 milhões a 4,67 milhões durante o curso de tratamehto. Observou-se que os tubérculos da face retrocederam definidamente era tamanho e proeminencia. Estas melhoras começaram gradualmente depois de, aproximadamente, um ano de tratamento e foram progressivas. Uma incômoda obstrução nasal secundaria a uma rinite leprotica desapareceu completa-mente, aparentemente. Gerais melhoras denotou este paciente na sua habilidade para o jogo de basebol, nesta estação, pela primeira vez em 3 anos.

Caso 714. Branco, com 23 anos de idade, com tipo de lepra mista muito avançada, mostrava uma progressiva agravação da moléstia durante os 13 anos anteriores ao tratamento com o promin. O curso do tratamento durou 24 meses e consistiu em 1.819 gramas, com uma média diária de 2,5 gramas, incluindo os periodos de descanso. Diversas ulceras crônicas nas pernas curaram-se, e, bem assim, algumas pequenas ulceras na face e no mãos. A obstrução nasal complicando uma rinite leprótica foi aliviada. O paciente teve um aumento de energia e força vital, mas neste caso não houve melhoras objetivas nas lesões lepróticas.

Caso 1206. — Branco, cons 59 anos, com forma mista muito avançada, portador da lepra ha 9 anos. Ele estava piorando antes do começo do presente tratamento. Um total de 1.814 gramas foi injetado endovenosamente, durante um periodo de 24 meses, numa media diária de 2,8 gramas, incluindo o periodo de repouso. Este caso apresentava ulcerações crônicas muito extensas nas extremidades. Todas estas cicatrizaram-se coin exceção de duas pequenas ulceras nas pernas, que estao pequenas atualmente. A obstrução e a hemorragia nasal, com sintomas de rinite leprótica, foram aliviadas. Antes da terapêutica pelo promin este paciente se dchava recolhido na enfermaria devida a uma fraqueza geral, e a uma laringite leprótica, corn ameaças de sufocação. Uma iminente operação de traqueotomia parecia estar sendo indicada. Ele agora se encontra em tratamento ambulatorio tendo melhorado as condições da sua laringite. As melhoras neste velho paciente foram definidas.

Caso 661. — Branca, com 27 anos de idade, com forma lepromatosa (nodular) moderadamente avançada, com lepra há 15 anos, nao mostrando indices de melhoras ate o inicio do presente tratamento. O promin foi ministrado endovenosamente durante 19 meses, num total de 1.265 gramas. Incluindo os periodos de descanso, a dase media diária foi de 2,2 gramas. Definidas e objetivas melhoras foram notadas. Nodulos nos braços e nas pernas estão menores e mais chatos. Alguns tubérculos desapareceram ficando uma pigmentação marron. As melhoras persistem até a presente data.

Caso 1229. — Preto, com 43 anos. Submeteu-se ao tratamento de rotina por seis anos sem melhoras definidas. A fôrma da moléstia é de tipo mista, moderadamente avançada. O presente tratamento totaliza 717 gramas de promin, dadas durante o periodo de 18 meses, com a media diária de 1,3 gramas. Incluindo os periodos de descanso. O promin foi de principio ministrado oralmente, mas as reações tônicas impediram a continuação por esta via. O medicamento foi administrado endovenosamente. O primeiro exame negativo de esfregaço da pele foi anotado depois de um ano de tratamento. Desagradando ao paciente as injeções difrias de sulfatiazol foi o mesmo substituido pelo promin. As manifestações de lepra gradualmente retrocederam. Houve um esfregaço de pele que apresentava um bacilo acido resistente ocasional desde o primeiro exame negativo, mas os subseqüentes exames de esfregaço de pele voltaram a ser negativos. Sente-se que o promin é o responsavel pelas melhoras definidas e objetivas neste caso.

Caso 1366. — Branco. 38 anos, portador de lepra de tipo mista, moderadamente avançada, há 13 anos. A molestia começou recentemente a agravar-se. O curso da terapeutica foi de 19 meses, com curtos intervalos de descanso. Foi dado um total de 2.011 gramas, numa media diária de 3,5. gramas. Resultou deste tratamento uma leve diminuição em tamanho e elevação dos tuberculos da face, do torax e dos braços. Neste caso sobreveio, tambem um acentuado aumento na sua capacidade fisica para o trabalho. As melhoras sao leves neste paciente.

Caso 1294. — Branco, cons 34 anos, com lepra ha 17 anos. A molestia era de tipo predominantemente lepromatosa, moderadamente avançada e considerada estacionária antes de se começar o tratamento endovenoso pelo promin. Este foi dado por 17 meses, durante os quais 1.523 gramas foram injetadas, numa media diária de 3 gramas. Resultou dele a cicatrização das ulceras leptoticas dos lábios, boca e nariz. Oito ulcerações nas pernas, a maior das quais, de 4 cm. de diametro de 2mm. de profundidade, se acham completamente curadas atualmente. As infiltrações lepruuitosas do rosto diminurem. Durante o periodo de descanso em

Dezembro de 1941, uma reação erisipelatoide na face desenvolveu-se e durante o período de descanso em Setembro de 1942, desenvolveu-se urna grave cistite. Estas duas condições foram aliviadas com o retorno ao tratamento pelo promin e nada voltou a acontecer durante o curso do tratamento. Certa vez a granulocitopenia apareceu e o numero de leucocitos caiu a menos de 3 mil, com uma contagem polimorfonuclear de 18%. Com a suspensão temporária do tratamento e com as injeções de extrato de fígado as condições voltaram a ser boas. Os neutrofilos permaneceram dentro dos limites normais desde então, a despeito de retornar-se as grandes doses de promin. As melhoras neste caso se mostraram objetivamente definidas.

Caso 1413. — Branco, 57 anos, tendo tido lepra por 7 anos. Anteriormente à ministração da terapia de Promin, a moléstia tinha um curso desfavoravel, havendo atingido a um estagio moderadamente avançado do tipo misto. O promin foi dado irregularmente em vista da pobreza de velas. Oralmente achou-se que produzia reações tóxicas muito severas. Por muitos meses o paciente recebeu-o por injeções intramusculares diarias nas nadegas, tolerando-o a despeito das dôres. Ao todo 519 gramas foram ministradas durante um período de 17 meses, era media 1 grama por dia. Ruins velas e injeções dolorosas intramusculares foram a causa da substituição do sulfatiazol oral, pelo Promin sob estes tratamentos, infiltrações da pele cederam e grandes úlceras das extremidades inferiores cicatrizaram parcialmente. O paciente finalmente obteve 2 exames bacteriológicos negativos sucessivos de esfregaço de pele, com intervalos mensais. A contribuição do Promin em relação a este teste negativo, a qual ocorreu cinco meses depois qua o tratamento foi mudado para o sulfatiazol, é discutível. Por isso este caso foi dado como estacionário nas tabelas que se seguem.

Caso 1078. — Branco, 41 anos de idade, tinha forma lepromatosa (nodular) de 9 anos de duração. Sua condição era estacionária já há um atto antes do inicio da terapia pelo Promin. Este tratamento consistiu 1121 gramas de Promin, dado endovenosamente por um parindo de 16 meses. A despeito de varies interrupções, devido a muitas operações por um carcinoma escamoso do nariz, a dose media diária foi 2,3 grs. Foi observado que numerosos tubérculos do abdomen e dos braços, tornaram-se achatados ou desapareceram inteiramente, deixando pequenas cicatrizes. Durante um prolongado parindo de 16 meses. A despeito de várias interrupções, devido a muitas operações por um carcinoma escamoso do nariz, a dose media diária foi 2.3 grs. Foi observado que numerosos tubérculos do abdomen e dos braços tornaram-se achatados ou desapareceram inteiramente, deixando pequenas cicatrizes. Durante um prolongado período de cessação do tratamento alguns poucos novos tubérculos desenvolveram-se no abdomen. Estes cederam no reinicio do tratamento. O paciente atualmente, alem disso, foi transferido para outro hospital para ulterior operação plástica do nariz. Foi achado que o melhoramento neste caso é objetivo e definido, ainda que não continua devido á frequente interrupção do tratamento.

Caso 953. — Branco, 29 anos de idade, tem lepra há 10 anos. A moléstia progredia desfavoravelraente anteriormente ao tratamento. De tipo lepromatoso (nodular), moderadamente avançado. O tratamento até o presente compreendeu injeções intravenosas de 1578 grs. de Promin durante o período de 16 meses para a media de 3.2 grs. por dia. Melhoras objetivas manifestaram-se pela diminuição de placas lepromatosas da face e decréscimo de infiltrações das pernas com algum novo crescimento de pelos. O paciente esta encorajado com os resultados até agora obtidos.

Caso 1032. — Branco. 28 anos de idade. Com lepra há 10 anos. A molestia desenvolvia-se progressivamente para pior a cada ano. Ao início da terapia do Promin havia atingido a um estado muito avançado e era uma forma mista. Durante o decorrer de 16 meses de tratamento foram dadas 1505 grs. de Promin intravenosamente cora a media de 3,1 grs. por dia. A principal razão para o início do tratamento neste paciente foi a seriedade de uma complicação ocular, de keratite leprótica, e iridociclite, que estavam destruindo sua visita. A melhoria na visão foi definida. Ao início do tratamento o paciente era conduzido á sala de injeções. Atualmente ele lê 20/200 e Jaeger IV. As descargas nasais e as hemorragias, devidas a rinite leprotica tambem cessaram.

Caso 1293. — Branca, 34 anos de idade, com lepra ha 17 anos. Na ocasião em que o tratamento do Promin foi iniciado, a doença progredia desfavoravelmente. Seu caso foi classificado como moderadamente avançado, de forma lepromatosa (nodular). Agora ela tem 15 meses de tratamento totalizando 335 grs. Com a media de sómente 0,7 grs. diarias. O curso e a dosagem foram restringidos, por causa da dermatite alérgica que exigiu desensibilização por aumento gradual das dases, começando de 0,1 grs. intravenosamente. A tendência fora anemia, a qual só reagia satisfatoriamente corn a tenapentica de Ligado, ventrex, e ferro inorganico, obrigou a frequentes interrupções do tratamento. Foi observado que algumas infiltrações pigmentadas de lesões dos braços e das coxas, cederam sob influência do tratamento. Esta melhoria contudo, foi gradual, e ate agora leve, de modo que este caso foi dado como estacionário.

Caso 1195. — Branco, 33 anos de idade, doente ha 12 anos. A molestia não tinha tendência de melhorar, era uma forma lepramatosa (nodular) moderadamente avançada, ao início do tratamento pelo Promin. Esta terapia iniciou-se ha 14 meses, atingindo a 1072 grs., a dase media diária sendo 2,5 grs. A manifestação da lepra neste paciente é tuna infiltração de manchas difusas da pele pelo corpo inteiro. Sob o tratamento pelo Promin ocorreu um gradual mas não pronunciado desaparecimento destas lesões. Sua condição está classificada como estacionaria, ate que ao menos que ma's acentuada melhora seja notada.

Caso 575. — Branco, 37 anos de idade, com lepra ha 18 anos. A moléstia é uma forma mista, muito avançada, cam completa cegueira. Uma ameaçadora obstrução da respiração, devido a urna avançada laringite leprótica, foi a razão para início da terapia do Promini neste paciente. O tratamento intravenoso consistiu em 1251 grs. de Promin, durante o periodo de 13 meses, com a media de 3,2 grs. por dia. As condições da laringe melhoraram. Unia lepra da mucosa nasal que impedia uma respiração livre tambem respondeu favoravelmente. Cinco ulcerações leproticas das extremidades cicatrizaram. Infiltrações lepraticas da pele cederam, e esfregaços de pale tornaram-se bacteriologicamente negativos, por tas me-sas consecutivos. As melhoras foram patentes.

Caso 1033. — Chinês, 25 anos de idade, tendo lepra moderadamente vançada de 8 anos de duração. Ate hoje ele recebeu 811 grs. de Promin intravenosamente, durante 13 meses, a media diária sendo 2,3 grs. O exame final apresentou não demonstravel efeito do Promin, nem para melhor nem para pior.

Caso 576. — Branco, 21 anos de idade, tendo sofrido lepra por 15 anos. A doença tornou-se muito avançada e de forma mista, antes da terapia pelo Promin ser experimentada. Este paciente truniaem teve grave nefrite crônica. O Promin foi administrado intravenosamente em doses moderadas por 13 meses, em media 1 gr. diária e total 391 grs. Uma acentuada iridociclite leprótica cedeu, mas, não foram notadas melhoras de

uma keratite lepreltica. A acuidade visual não melhorou mas frequentes "noctúrias" diminuíram. A retenção azótica não foi materialmente alterada mas caiu 20 pontos desde o reinício da Promin, há 6 semanas. A condição deste paciente é ainda séria, e atualmente consideravel pior que ao inicio do tratamento.

Caso 689. — Branco, 49 anos de idade, com lepra ha 18 anos, era uma forma mista avançada antes de iniciar-se em Promin. Durante 13 meses 1325 grs. foram administradas intravenosamente, com dose diária média de 3,3 grs., incluindo o periodo de descanso. A razão de se experimentar o Promin, foi uma rápida perda de visão, devido a keratite e iridociclite leprótica foi grandemente aliviada. Múltiplas úlceras das pernas cicatrizaram-se sob influência do Promin. Dols periodos de interrupção do tratamento foram necessários para extração de células escamosas de um carcinoma do lábio inferior, e para subsequente reparação plástica. A melhoria neste caso é considerada nitida, embora a maior parte dela possa ser atribuida á melhoria de infecções secundarias.

Caso 1148. — Branco. 39 anos de idade, tendo lepra por dez anos. A doença começava a piorar, e era uma forma mista moderadamente avançada, ao inicio da terapia pelo Promin. O curso do tratamento consistiu de 1126 grs. de Promin, intravenosamente, durante um periodo de 12 meses, a dose média diária sendo 3.1 grs., incluindo dias de descanso. Laringite leprótica foi a razão do tratamento neste caso. Esta manifestava-se pela rouquidão, tendência para a fonia e dispnéa. Estes sintoma foram favoravelmente influenciados pelo Promin. Esderodermias na parte inferior das pernas diminuirarn e úlceras cicatrizaram-se. Nódulos das pernas tornaram-se menores.

Caso 1196. — Branco, 29 anos de idade, com lepra ha 8 anos, não tinha apresentado alterações definidas, antes do tratamento pelo Promin. A moléstia era de forma lepromatosa (nodular) moderadamente avançada. Ele recebeu um total de 856 grs. de Promin intravenosamente, durante 12 meses, em dose diária média de 2,3 grs.. Melhoras foram manifestadas com a diminuição de infiltrações da pele e nódulos des lóbulos das orelhas. Melhora objetiva reflete-se no registro do primeiro exame negativo de pele do paciente, depois de 11 meses sob terapia pelo Promin.

Caso 918. — Filipino, 19 anos de idade, com lepra há 12 anos. A doença era da forma mista moderadamente avançada. No inicio do tratamento pelo Promin, como a moléstia progredia desfavoravelmente, o prognóstico parecia mau. Um total de 889 grs. de Promin foi administrado in-travenosamente durante 12 meses, em dose média diária de 2,4 grs. Um decréscimo na quantidade de infiltrações de tubérculos da face e do corpo tornou-se evidente. Ha tambem moderada diminuição da esclerodermia das pernas. A despeito desta melhoria, o paciente sofreu diversas reações leproticas agudas com eritâma nodoso e perdeu 5 libras de peso.

Caso 1399. — Branco, 20 anos de idade, com lepra ha 4 anos. A doença era da forma maculo-anestésica de estágio moderadamente avançado. A terapia pelo Promin começou ha 12 meses. No principio ele foi dado oralmente, mas este método de administração teve que ser interrompido devido a distúrbios gastrointestinais e aparecimento de hemólise. A maior parte das 848 grs. de Promin foi dada intravenosamente, na media de 2.2 grs. por dia, incluindo periodos de descanso. Máculas do corpo apagaram-se até certo ponto. A obstrução nasal aliviou acentuadamente. Neste caso alem da terapia parenteral uma solução de 5 por cento de promin foi usada em instilações nasais. Os esfregaços de pele apresentaram menor número de bacilo-ácido-resistente, e o último muco nasal foi relatado como negativo.

O seguinte quadro é o conjunto de resultados da terapia intravenosa de Promin, em pacientes cujos casos foram aqui historiados, cada um dos quais teve pelo menos 12 meses de tratamento,

QUADRO 1

FORMA	Número	Melhorado	Estacionário	Plôr	Reversão Bacteriológica de positivo a negativo
Mista, muito avançada	6	3	2	1	1
Mista, avançada moderadamente	5	4	1	0	1
Lepromatosa, muito avançada	1	1	0	0	0
Lepromatosa, avançada moderadamente	9	6	3	0	3
Nervosa, avançada moderadamente	1	1	0	0	0
TOTAL.....	22	15	6	1	5

Não estão incluídos nesta relação de casos ou no quadro 1, 46 pacientes adicionais, que tomaram promin intravenoso por um curto período. Alguns deles estão principiando a mostrar sinais de melhoras e alguns tornaram-se de bacterioscopia positiva a negativa. A duração do tratamento neste grupo mais recente de pacientes, varia de 2 a 11 meses com uma media de 8 meses. Os resultados preliminares da terapia do Promin intravenoso neste grupo esta sucintamente no quadro 2. Também neste quadra 2 esta o número de pacientes nos quais os exames bacteriológicos tornaram-se negativos e aqueles nos quais o tratamento foi interrompido por uma ou outra razão.

QUADRO 2

FORMA	Número	Objetivo melhorado	Estacionário	Plôr	Bacterioscopia negativa	Tratamento suspenso
Mista, muito avançada	4	1	3	0	0	2
Mista, avançada moderadamente	14	6	6	2	1	6
Lepromatosa, muito avançada	5	3	2	0	1	0
Lepromatosa, avançada moderadamente	13	8	4	1	2	2
Lepromatosa, mínima	4	3	1	0	1	1
Nervosa, avançada moderadamente	5	4	1	0	2	0
Nervosa, mínima	1	1	0	0	0	0
TOTAL.....	46	26	17	3	7	11

Nestes casos mais recentemente tratados pode ser visto que foi feita uma tentativa para seleccionar-se um tipo de moléstia mais favoravel e menos avançado.

Houve 16 pacientes nos quais o tratamento foi suspenso inteiramente por várias razões. Neste número estão incluídos alguns com menos de 2 meses de tratamento os quais, alias, não estão incluídos neste relatório. As razões da suspensão do tratamento foram as seguintes: Recusa do paciente á coperação, 5 casos. Repetidas reações leproticas agudas com eritêma nodoso, 4. Pacientes que se retiraram (casos nodulares melhorados), 2. Dermatites exfoliativas, 1. Leucopenia, 1. Nefrite avançada, anterior, 1 e aumento do índice de ictericia no paciente com hepatite anterior devido á sulfanilamida, 1. O quadro seguinte traz os dados concernentes a todos os casos que se tornaram de positivo a negativo bacterioscôpicamente sob a influência da terapia pelo Promin.

QUADRO 3

N.º de Registro	Meses de tratamento antes do primeiro relatório negativo.	Quantidade de Promin requerida antes do primeiro relatório negativo (em grs.)	N.º de negativos
869	24	1926	1
1299	13	298	1
1413	24	(1) 519	2
575	9	948	3
1196	11	756	1
1343	10	485	1
1417	8	365	1
1500	8	427	1
817	7	794	1
1123	6	692	3
1492	6	240	3
1514	6	373	1

(1) — Em adição a 233 grms. de sulfathiazol.

Por ser a lepra uma moléstia crônica sujeita a periodos de remissões espontâneas mais ou menos prolongadas, pode ser difficil determinar, se, as melhorias sob qualquer tratamento experimental novo, é ou não inteiramente devido ao remédio em estudo. Entretanto autores sentem que o grande número de pacientes mos-

trando melhoras em contraste com a pequena porção nos quais o progresso foi desfavorável, pelo tratamento pelo Promin, não pode ser bem explicado na base da melhora espontânea sómente. Para verificar essa impressão uma experiência de controle foi compreendida com uma droga semelhante ao Promin, o Antiséptico Interno 307, que foi administrado oralmente em cápsulas similares com lactose e um pouco de quinina foi ministrado a outro grupo. As pseudas cápsulas foram similares as cápsulas com droga ativa, tanto na aparência como no gosto e nenhum dos pacientes que as to-maram tiveram a suspeita de não estarem sendo ativamente medicados. O Antiseptico Interno 307, quimicamente é: — sodium 4,4 - Diaminodiphenylsulfone, 2-acetylsufonamida. Sendo quimicamente muito relacionada ao Promin achou-se ter uma ação semelhante na lepra sendo ministrado por via oral no lugar do Promin que é muito tóxico quando tomado por boca. O Antiseptico Interno 307 é um produto da Parke Davis e foi fornecido gratuitamente pela firma para esta experiência.

Houve menos objeção nesta instituição á administração deste medicamento por via oral do que pela via endovenosa, visto que seria mais difícil manejar pacientes de controle sem dar motivo a suspeitas. O grupo de pacientes, o que tomava o Antiseptico Interno 307 e o grupo de controle eram muito semelhantes quanto ao tipo e estadia da molestia.

A dose do medicamento na capsula verdadeira, assim como na falsa, foi a mesma variando de 5 a 15 gramas diárias com a media de 10 grs. Foi necessário usar pequenas cldses do Antiseptico Interno 307. Para evitar reações tóxicas porquanto esta droga tera propriedades acumulativas. Os pacientes dos dois grupos foram manejados exatamente da mesma maneira. Durante o curso do tratamento foram feitos exames completos de contagem de globulos do sangue e de urina em todos os pacientes, isto cada 2 semanas. Foi ministrada terapia antianêmica aos pacientes de cada grupo toda vez que essa terapia foi aconselhada pelo Laboratório.

Depois de um parindo de mais de 8 meses começou a tornar-se aparente que havia uma diferença nas condições dos dois grupos de pacientes. Enquanto o curso da moléstia continuava a avançar nos pacientes do grupo de controle, os do grupo que estavam sendo tratados tiveram esse avanço interrompido numa considerável porcentagem. Complicações da moléstia tais como ulcerações, rinites, laringites e iridociclites, frequentemente melhoram debaixo do tratamento com o Antiséptico Interno 307, enquanto continuavam os pacientes do grupo de controle. Uma comparação dos resultados obtidos nos dois grupos depois de mais de 9 meses de tratamento é dada no quadro 4. Neste quadro sob o titulo de

Complicações estão incluídas: ulcerações crônicas, rinites leprosas, laringites leprosas e iridociclites.

QUADRO 4

	Antiséptico Interno 907	Controle
Número de pacientes	20	20
Melhoras na lepra	6 (30 %)	1 (5 %)
Sem alteração na lepra	5 (25 %)	9 (45 %)
Pioras na lepra	3 (15 %)	5 (25 %)
Melhoras limitadas às complicações...	5 (25 %)	0 —
Pioras nas complicações	1 (10 %)	5 (25 %)
Tornaram-se bacterioscopicamente negativos	2	0

Os dados do quadro acima parecem indicar que as melhoras na lepra pelo Promin e pela droga semelhante ao Promin não podem ser atribuídas sómente às remissões espontâneas no curso da moléstia.

CONCLUSÕES

O Promin e a droga de sulfonamida que até agora parece possuir em maior grau algumas propriedades quimioterápicas contra a lepra. Conquanto não tenha evidenciado diretamente uma ação específica bacteriostática ou bactericida contra o *M. leprae* foi no entanto observado que o promin parece capaz de paralisar o progresso da lepra numa considerável porcentagem de casos. Até agora nenhum caso de lepra paralizou-se sob sua influencia.

Achou-se que o Promin pode ser seguramente ministrado endovenosamente por periodos prolongados desde que o sangue e urina sejam examinados frequentemente. Quando estas precauções são tomadas as manifestações tóxicas são relativamente raras e leves. A mais importante delas, a hemólise, quando descoberta cedo, é usualmente controlavel e não é uma causa para a interrupção do tratamento. Outros estudos experimentais e clínicos do tratamento da lepra com o Promin precisam ser feitos antes que conclusões mais definitivas possam ser feitas quanto ao seu valor terapêutico. Não se pretende que o Promin seja um específico para a lepra mas no conceito dos autores ele é um avanço na direção certa da terapia desta moléstia. Pode-se considerar ter o Promin aberto um novo caminho na quimioterapia das moléstias mico-bacterianas. Espera-se que outras sínteses de sulfas possam produzir uma substancia que tenha exito na salvação de vidas sem conta neste campo ainda escuro da medicina.



Case 869. March 1, 1941, before promin treatment.



Case 869. April 2, 1943, 2 years after promin treatment was started.



Case 1206. May 1, 1941, before promin treatment.



Case 1206. May 2, 1943, 2 years after promin treatment was started.



Case 918. April 1, 1942, before promin treatment.



Case 918. April 2, 1943, after 1 year of promin treatment.



Case 1481. February 1, 1942, before promin treatment.



Case 1481. April 2, 1943, after 1 year of promin treatment.