

LEPROMATOSOS EM TRATAMENTO SULFÔNICO*

1 — Reativações bacterioscópicas.

2 — Tempo para negatificação.

R. QUAGLIATO**
ELZA BERQUÓ***
WALTER LESER***

Convidado o primeiro signatário para relatar um dos temas do Simpósio sobre Terapêutica da Lepra, resolveu focalizar dois aspectos do problema:

- 1) — reativações bacterioscópicas de lepromatosos matriculados;
- 2) — tempo para a negatificação de lepromatosos positivos.

Para tanto, dispunha das informações coligidas em 11 anos de trabalho no dispensário especializado de Campinas, informações cujo interesse avulta por se referirem a resultados observados nas condições de rotina diária.

1 — REATIVAÇÕES BACTERIOSCÓPICAS

Foram incluídos no estudo os pacientes lepromatosos "branqueados" **** com bacterioscopia negativa no muco e na lesão, saídos com alta (transferidos para o Ambulatório) dos Sanatórios e matriculados no dispensário de Campinas a partir de 1949, justamente o ano em que se começou a usar as sulfonas de um modo geral, no D. P. L.; a inclusão definitiva nos grupos de estudo ficava condicionada, entretanto, à confirmação da negatividade durante um período probatório de 6 meses, tendo em vista reduzir a possibilidade de ocorrência de falsos negativos.

Todos eram casos lepromatosos segundo os critérios clínico e bacterioscópico, muitos com confirmação histopatológica e imunológica, que haviam estado internados por tempo variado até conseguirem condições para transferência para dispensário (T. A.).

No dispensário os pacientes são submetidos a revisões periódicas, mensais, trimestrais ou semestrais, sendo prescrito o tratamento sulfônico de acôrdo com os esquemas em uso no D. P. L.¹, simplificados em Campinas como segue:

* Apresentado no Simpósio sobre Terapêutica da Lepra, Rio de Janeiro, 1960.

** Delegado Regional do D. P. L. — Campinas, S. Paulo.

*** Análise Estatística, Faculdade de Higiene, Universidade de S. Paulo.

**** «Branqueado» (B): paciente que apresenta desaparecimento das lesões tegumentares.

«Melhorado» (M): regressão parcial porém evidente da infiltração e da coloração das lesões. (Mem. 1210-A de 3-3-53, da Diretoria do D. P. L.).

1.º — Via oral

- a) Diaminoxil (Butantan, produto similar ao Diamidin e Diazona):
1 a 3 comprimidos diários.
- b) A. M. (Butantan, Sulfona mãe, comprimidos de 0,10): 1 a 2
comprimidos diários.
- Tomar 20 dias e descansar 10.

2.º — Via parenteral.

- a) Via endovenosa.

Sulfonona (Butantan, similar ao Promanid P. D.): de 2 a 12cc
diariamente, com exceção de sábados e domingos.

- b) Via intramuscular.

A. M. (Butantan, Sulfona mãe, suspensão a 10%): 2 injeções de
1 ou 2cc por semana.

Dada a natureza do problema, resolveu-se estudar o seguimento (follow-up) dos casos, pelo método da tábua de vida modificada. Os pacientes foram classificados segundo o ano de sua matrícula no Dispensário, organizando-se a tabela 1.

TABELA 1

Pacientes em seguimento, segundo o ano da sua matrícula no dispensário

Ano	Número de pacientes
1949	85
1950	26
1951	44
1952	42
1953	53
1954	16
1955	20
1956	37
1957	39
1958	58
1959	53
—	—
Total	473

Antes de procedermos ao estudo dos dados, em conjunto, pareceu necessário verificar se as diferentes classes se comportavam de maneira homogênea em relação ao fenômeno em causa. Dado o exíguo número presente em algumas delas, impunha-se um certo ajuntamento de classes vizinhas; preferiu-se deixar isolada a classe de 1949, tendo em vista o fato de se tratar do primeiro ano da instituição da terapêutica, juntando-se as classes de 1950, 1951 e 1952, as de 1953, 1954 e 1955 e as de 1956, 1957, 1958 e 1959, obtendo-se quatro coortes que caracterizam suficientemente períodos distintos.

Foram calculadas então as tábuas de vida modificadas para cada urna dessas coortes, como se vê nas tabelas de 2 a 5, cujos cabeçalhos têm o seguinte significado:

x = intervalo de tempo, em anos, após o período probatório; a existência deste faz com que o intervalo 0-1, após a matrícula no dispensário, corresponda ao intervalo 0- $\frac{1}{2}$, para a variável considerada;

l_x = número de pacientes sob observação no início do intervalo x ;

a_x = número de pacientes que deixaram o seguimento durante o intervalo x ; como a retirada pode ter ocorrido em qualquer tempo, durante o intervalo, atribue-se a tais pacientes um tempo de observação $x/2$;

r_x = número de reativações verificadas durante o intervalo x ;

p_x = probabilidade (expressa em percentagem) de um paciente não apresentar reativação durante o intervalo x ; calculados pela fórmula:

$$\frac{l_x - r_x}{l_x - \frac{a_x}{2}}$$

q_x = probabilidade (expressa em percentagem) de um paciente apresentar reativação durante o intervalo x ; este valor é o complemento de p_x .

S_x = coeficiente cumulativo de não reativação até o fim do intervalo: este valor é calculado multiplicando-se o valor de p_x pelos correspondentes para todos os intervalos anteriores;

R_x = coeficiente cumulativo de reativação até o fim do intervalo x ; este valor é o complemento de S_x ;

$t_x = n.$ º de pacientes que deixam o seguimento ao fim do intervalo x por terminar o seu tempo de observação.

TABELA 2

Coorte de 1949

x	l_x	a_x	$l_x - \frac{a_x}{2}$	r_x	p_x	q_x	S_x	R_x
0 — $\frac{1}{2}$	85	0	85	6	92,9	7,1	92,9	7,1
$\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$	79	1	78,5	6	92,4	7,6	85,8	14,2
$1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$	72	0	72	6	91,7	8,3	78,7	21,3
$2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$	66	0	66	4	93,9	6,1	73,9	26,1
$3\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$	62	4	60	9	85,0	15,0	62,8	37,2
$4\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{2}$	49	2	48	6	87,5	12,5	55,0	45,0
$5\frac{1}{2}$ — $6\frac{1}{2}$	41	0	41	1	97,6	2,4	53,7	46,3
$6\frac{1}{2}$ — $7\frac{1}{2}$	40	2	39	0	100,0	0,0	53,7	46,3
$7\frac{1}{2}$ — $8\frac{1}{2}$	38	1	37,5	0	100,0	0,0	53,7	46,3
$8\frac{1}{2}$ — $9\frac{1}{2}$	37	0	37	1	97,3	2,7	52,2	47,8
$9\frac{1}{2}$ — $10\frac{1}{2}$	36	2	35	1	97,1	2,9	50,7	49,3

TABELA 3
Coorte 1939-1951-1952

x	l_x	a_x	$l_x - \frac{a_x}{2}$	r_x	p_x	q_x	S_x	R_x	t_x
0 — ½	112	0	112	4	96,4	3,6	96,4	3,6	0
½ — 1½	108	5	105,5	14	86,7	13,3	83,6	16,4	0
1½ — 2½	89	3	87,5	15	82,9	17,1	69,3	30,7	0
2½ — 3½	71	5	68,5	4	94,2	5,8	65,3	34,7	0
3½ — 4½	62	1	61,5	4	93,5	6,5	61,0	39,0	0
4½ — 5½	57	4	55	1	98,2	1,8	59,9	40,1	0
5½ — 6½	52	3	50,5	1	98,0	2,0	58,7	41,3	0
6½ — 7½	48	0	48	3	93,8	6,2	55,1	44,9	19
7½ — 8½	26	0	26	0	100,0	0,0	55,1	44,9	15
8½ — 9½	11	0	11	1	90,9	9,1	50,1	49,9	—

TABELA 4
Coorte 1953-1954-1955

x	l_x	a_x	$l_x - \frac{a_x}{2}$	r_x	p_x	q_x	S_x	R_x	t_x
0 — ½	89	0	89	0	100,0	0,0	100,0	0,0	0
½ — 1½	89	3	87,5	8	90,9	9,1	90,9	9,1	0
1½ — 2½	78	4	76	6	92,1	7,9	83,7	16,3	0
2½ — 3½	68	2	67	3	95,5	4,5	80,0	20,0	0
3½ — 4½	63	4	61	1	98,4	1,6	78,7	21,3	13
4½ — 5½	45	0	45	1	97,8	2,2	76,9	23,1	9
5½ — 6½	35	0	35	2	94,3	5,7	72,6	27,4	—

TABELA 5
Coorte 1956-1957-1958-1959

x	l_x	a_x	$l_x - \frac{a_x}{2}$	r_x	p_x	q_x	S_x	R_x	t_x
0 — ½	187	0	187	2	98,9	1,1	98,9	1,1	51
½ — 1½	134	4	132	12	90,9	9,1	89,9	10,1	48
1½ — 2½	70	1	69,5	3	95,7	4,3	86,0	14,0	35
2½ — 3½	31	1	30,5	1	96,7	3,3	83,2	16,8	—

Sem pretendermos uma comparação completa das quatro curvas cumulativas de não recidivância, limitamo-nos a estudar os valores de S_x para valores de x correspondentes a 3,5, 6,5 e 9,5 anos, períodos máximos de observação para as três últimas coortes. Para realização do teste de qui quadrado, é indispensável estimar os valores de N , ou seja, os números de indivíduos observados em que se baseiam os valores de S_x ; uma estimativa pode ser feita dividindo-se a soma dos valores r_x até o período referente a S_x pelo valor correspondente de R_x . Designando as quatro coortes, em ordem cronológica pelos símbolos A, B, C e D, encontramos nas tabelas 6 e 7 os testes de qui quadrado para os períodos correspondentes a 3,5 e 6,5 anos.

TABELA 6
Comparação entre os valores S_x para $x = 3,5$

Coortes	S_x	N est.	Componentes	Graus de Liberdade	Qui quadrado	P
A	73,9	84,3	(A + B) x (C + D)	1	8,33	0,01 > P > 0,001
B	65,3	106,6	A x B	1	1,88	0,20 > P > 0,10
C	80,0	85,0	C x D	1	0,26	0,70 > P > 0,50
D	83,2	107,1	Total	3	10,45	0,02 > P > 0,01

TABELA 7
Comparação entre os valores S_x para $x = 6,5$

Coortes	S_x	N est.	Componentes	Graus de Liberdade	Qui quadrado	P
A	53,7	82,1	(A + B) x C	1	5,92	0,02 > P > 0,01
B	58,7	104,1	A x B	1	0,48	0,50 > P > 0,30
C	72,6	76,6	Total	2	6,41	0,05 > P > 0,02

Para a comparação entre os valores de S_x para $x = 9,5$ pudemos recorrer à fórmula de Greenwood modificada², obtendo para a relação entre a diferença dos logaritmos dos dois valores de S_x , para as coortes A e B, e o respectivo erro padrão estimado, o valor 0,265; temos então: $P > 0,20$. Deve-se notar que a relação entre a diferença dos dois valores de S_x , e o seu erro padrão calculado com base nos valores estimados, pelo método exposto, para N , fornece um valor 0,276, mostrando, a concordância, a precisão da aproximação usada para aquela estimativa.

O conjunto de resultados fornecidos pelas diferentes comparações permite-nos rejeitar a hipótese de homogeneidade, ao nível de 5%, mesmo que se

tenha em conta a influência da decomposição aditiva de qui quadrado sobre o erro de primeira espécie, hem como a admissível não independência das comparações em épocas sucessivas com dados da natureza dos nossos. Por outro lado, somos levados a aceitar a hipótese de homogeneidade para as coortes A e B e para as coortes C e D, o que permite o cálculo de tábuas de vida modificadas para as duas novas coortes que assim se constituem, como se vê nas tabelas 8 e 9. Nestas tabelas, organizadas nos moldes das de números 2 a 5, foi acrescentada uma coluna em que se encontram os limites de confiança, 95%, para S_x ; o cálculo foi efetuado estimando-se o erro pela fórmula de Greenwood modificada.

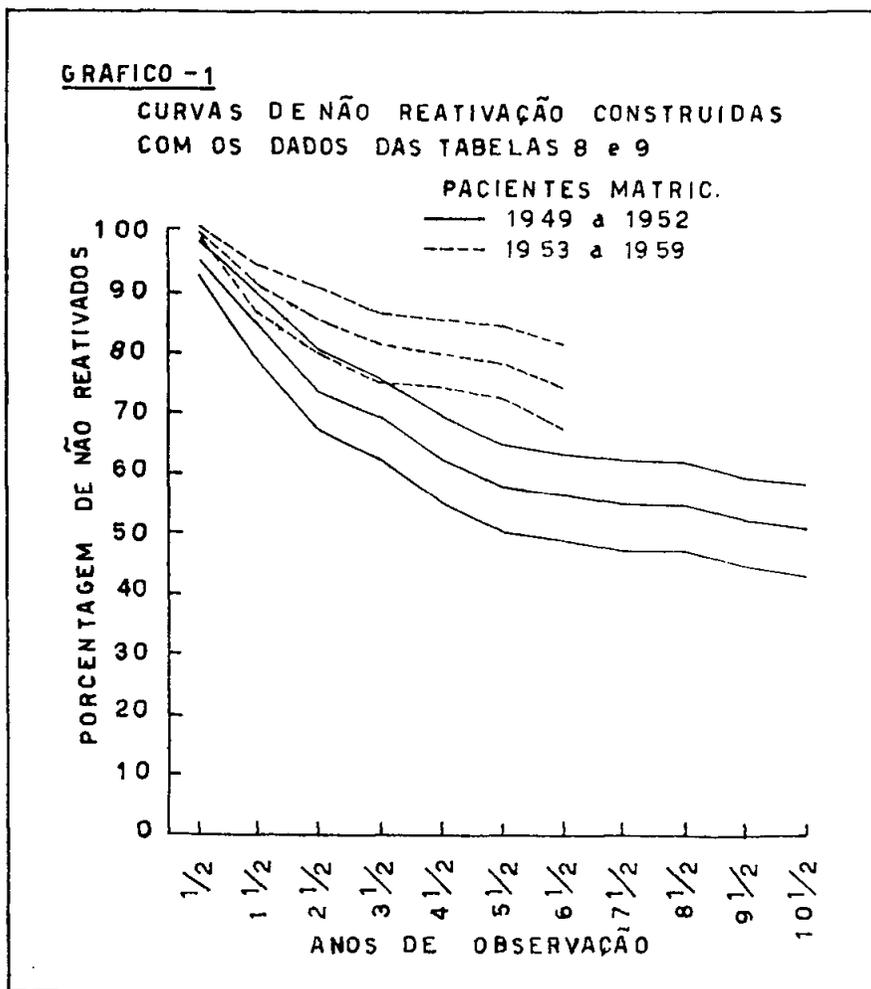
TABELA 8
Coorte 1949-1950-1951-1952

x	l_x	a_x	$l_x - \frac{a_x}{2}$	r_x	p_x	q_x	S_x	R_x	t_x	Limites de conf. (95%) para S_x	
0 — ½	197	0	197	10	94,9	5,1	94,9	5,1	0	91,9	— 98,0
½ — 1½	187	6	184	20	89,1	10,9	84,6	15,4	0	79,5	— 89,7
1½ — 2½	161	3	159,5	21	86,8	13,2	73,5	26,5	0	67,2	— 79,7
2½ — 3½	137	5	134,5	8	94,1	5,9	69,1	30,9	0	62,5	— 75,7
3½ — 4½	124	5	121,5	13	89,3	10,7	61,7	38,3	0	54,7	— 68,7
4½ — 5½	106	6	103	7	93,2	6,8	57,5	42,5	0	50,3	— 64,7
5½ — 6½	93	3	91,5	2	97,8	2,2	56,2	43,8	0	49,0	— 63,5
6½ — 7½	88	2	87	3	96,6	3,4	54,3	45,7	19	47,0	— 61,6
7½ — 8½	64	1	63,5	0	100,0	0,0	54,3	45,7	15	47,0	— 61,6
8½ — 9½	48	0	48	2	95,8	4,2	52,0	48,0	10	44,4	— 59,7
9½ — 10½	36	2	35	1	97,1	8,9	50,6	49,4	—	42,6	— 58,5

TABELA 9
Coorte 1953-1954-1955-1956-1957-1958-1959

x	l_x	a_x	$l_x - \frac{a_x}{2}$	r_x	p_x	q_x	S_x	R_x	t_x	Limites de conf. (95%) para S_x	
0 — ½	276	0	276	2	99,3	0,7	99,3	0,7	51	98,3	— 100,0
½ — 1½	223	7	219,5	20	90,9	9,1	90,2	9,8	48	86,3	— 94,1
1½ — 2½	148	5	145,5	9	93,8	6,2	84,7	15,3	35	79,6	— 89,7
2½ — 3½	99	3	97,5	4	95,9	4,1	81,2	18,9	29	75,3	— 87,1
3½ — 4½	63	4	61	1	98,4	1,6	79,9	20,1	13	73,5	— 86,2
4½ — 5½	45	0	45	1	97,8	2,2	78,1	21,9	9	71,0	— 85,2
5½ — 6½	35	0	35	2	94,3	5,7	73,6	26,4	—	64,6	— 82,6

No gráfico 1 vemos a representação dos valores de S_x fornecidos pelas tabelas 8 e 9, bem como os limites de confiança para cada ponto, sob a forma, para melhor visualização, de uma zona de confiança.



2 — TEMPO PARA NEGATIVAÇÃO

Os 126 pacientes com reativação bacterioscópica estudados no primeiro item, foram observados a seguir para se determinar o tempo decorrido até nova negativação; serão designados, agora, por coorte E. Pareceu sugestivo um confronto com o comportamento de dois outros grupos que podem ser assim definidos;

coorte F — lepromatosos "melhorados" transferidos do hospital para o dispensário ainda com bacterioscopia positiva;

coorte G — lepromatosos "incipientes" e "moderados" **, virgens de tratamento e matriculados no dispensário com exames positivos.

** Incipiente: — Manifestações de aspecto indeterminado, porém com estrutura pré-L, ou L, ou áreas de cor ferruginosa;

Moderado: — Infiltrados difuso, com lepromas ainda não constituídos.

Ainda que se deva reconhecer que apresentam um certo grau de heterogeneidade, não deixam, tais grupos, de representar condições epidemiológicas características do problema da profilaxia. A coorte F inclui 62 pacientes e a coorte G apenas 24.

Foram calculadas as tábuas de vida modificadas para cada uma dessas coortes, como se vê nas tabelas de 10 a 12; os cabeçalhos têm o mesmo significado das tabelas anteriores, com as seguintes ressalvas:

x = intervalo de tempo, em anos, após a reativação (para a coorte E) ou a matrícula no dispensário (coortes F e G);

r_x = número de negativas verificadas durante o intervalo x ;

p_x = probabilidade (expressa em percentagem) de um paciente não negatar durante o intervalo x ; como o valor de a_x foi sempre igual a zero, calcula-se p_x pela fórmula:

$$\frac{1_x - r_x}{1_x}$$

q_x = probabilidade (expressa em percentagem) de um paciente negatar durante o intervalo x ;

S_x = coeficiente cumulativo de não negatificação até o fim do intervalo x ;

R_x = coeficiente cumulativo de negatificação até o fim do intervalo x ;

TABELA 10
Coorte E

x	l_x	r_x	p_x	q_x	S_x	R_x	t_x	Limites de conf. (95%) para S_x	
0 — 1	126	105	16,7	83,3	16,7	83,3	6	10,2	— 23,2
1 — 2	15	10	33,3	66,7	5,6	94,4	2	1,0	— 10,2
2 — 3	3	2	33,3	66,7	1,9	98,1	0	0,2	— 3,6
3 — 4	1	1	0,0	100,0	0,0	100,0	—		

TABELA 11
Coorte F

x	l_x	r_x	p_x	q_x	S_x	R_x	t_x	Limites de conf. (95%) para S_x	
0 — 1	62	34	45,2	54,8	45,2	54,8	4	32,8	— 57,6
1 — 2	24	11	54,2	45,8	24,5	75,5	7	13,3	— 35,7
2 — 3	6	2	66,7	33,3	16,3	83,7	0	4,4	— 28,2
3 — 4	4	1	75,0	25,0	12,2	87,8	0	0,9	— 23,5

NOTA — dos 3 pacientes remanescentes, 2 foram observados até 6 anos, e o outro até 11 anos, continuando positivos.

GRAFICO - 2

CURVAS DE NÃO NEGATIVAÇÃO
CONSTRUIDAS COM OS DADOS DAS
TABELAS 10, 11 e 12 .

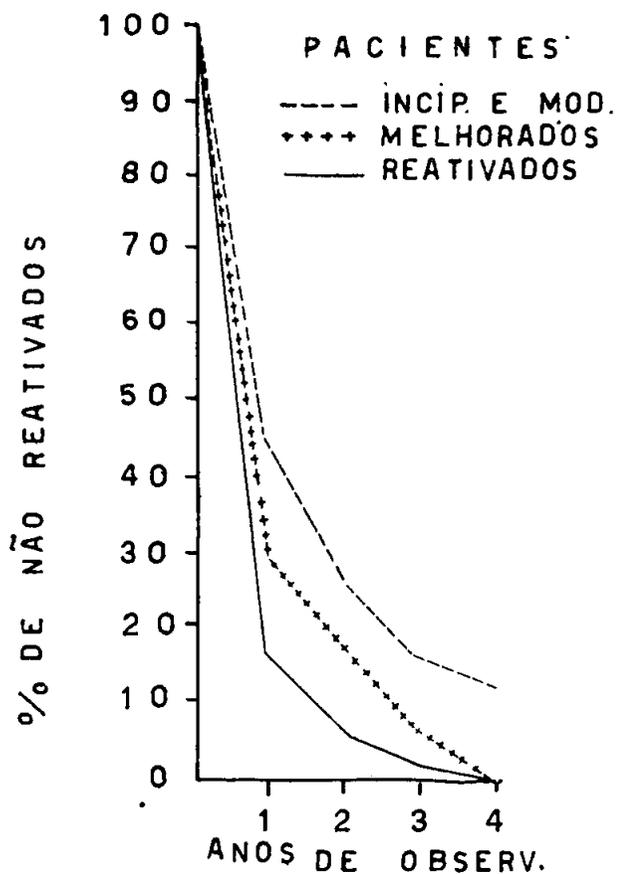


TABELA 12

Coorte G

x	l_x	r_x	p_x	q_x	S_x	R_x	t_x	Limites de conf. (95%) para S_x	
0—1	24	17	29,2	70,8	29,2	70,8	2	11,0	— 47,4
1—2	5	2	60,0	40,0	17,5	82,5	0	0,9	— 34,1
2—3	3	2	33,3	66,7	5,8	94,2	0	0,0	— 16,6
3—4	1	1	0,0	100,0	0,0	100,0	—		

No gráfico 2 vemos a representação dos valores de S_x fornecidos pelas tabelas 10 a 12; para não sobrecarregar o gráfico, os valores dos limites de confiança não foram representados.

No presente estudo afigurou-se-nos que o máximo interesse residia na comparação dos valores de S_x para o intervalo 0-1; neste caso, os valores de N não precisam ser estimados, usando-se os de l_x . Na tabela 13 encontramos os testes de qui quadrado; para a decomposição aditiva preferimos, atendendo à lógica do problema, o confronto da coorte E com o conjunto de (F+G), desde que entre estas não se tenha observado diferença significante.

TABELA 13

Comparação entre os valores S_x para $x = 1$

Coortes	S_v	l_x	Componentes	Graus de Liberdade	Qui quadrado	P
E	16,7	126	E x (F + G)	1	15,13	$P < 0,001$
F	45,2	62	F x G	1	2,28	$0,20 > P > 0,10$
G	29,2	24	Total	2	17,46	$P < 0,001$

Confrontamos ainda os valores de S_x para o intervalo 1-2, neste caso estimando N como anteriormente; o resultado consta da tabela 14.

TABELA 14

Comparação entre os valores S_x para $x = 2$

Coortes	S_v	N est.	Componentes	Graus de Liberdade	Qui quadrado	P
A	5,6	121,8	E x (F + G)	1	13,05	$P < 0,001$
B	24,5	59,6	F x G	1	0,75	$0,50 > P > 0,25$
C	17,5	23,0	Total	2	13,72	$P < 0,005$

Dado o pequeno número de remanescentes nas coortes, nos intervalos 2-3 e 3-4, não foram confrontados os valores S_x para êsses intervalos.

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

1 — Doentes lepromatosos egressos dos santórios com alta, matriculados no Dispensário de Campinas, com exames negativos na ocasião da matrícula e até 6 meses depois, mantidos em observação sob regime de tratamento sulfônico, comportaram-se, do ponto de vista da reativação bacterioscópica, como segue:

- a) as reativações nos doentes matriculados no período de 1949 a 1952, expressas por coeficientes cumulativos de reativação até 3,5 e 6,5 anos de observação, são significativamente mais freqüentes que as observadas nos doentes matriculados no período de 1953 a 1959; o nível de significância foi fixado em 5%;
- b) considerando apenas os doentes matriculados durante o período de 1953 a 1959, verificamos que o coeficiente cumulativo de reativação evolui da seguinte forma:

período de observação até	coeficiente cumulativo de reativação (%)
1½ ano	0,7
1½ anos	9,8
2½ anos	15,3
3½ anos	18,9
4½ anos	20,1
5½ anos	21,9
6½ anos	26,4

Deve-se notar que o número de remanescentes da coorte, no intervalo 5½ — 6½, era bastante reduzido (35 pacientes), de modo que as duas reativações verificadas nesse intervalo provocaram um acréscimo apreciável no valor do coeficiente. De uma forma geral, os dados obtidos parecem indicar que é até 3½ anos de observação que a vigilância deve ser mais estreita, diminuindo sensivelmente a probabilidade de reativação a partir dessa data, embora possam ser verificadas até depois de 10 anos de observação.

- 2 — Os pacientes reativados, do grupo acima estudado, apresentam coeficientes cumulativos de negatificação maiores do que os observados em lepromatosos "melhorados", transferidos do hospital para o Dispensário ainda com bacterioscopia positiva, seja o período de observação de 1, 2, 3 ou 4 anos; o mesmo sucede, em linhas gerais, quando êsses valores são confrontados com os de um pequeno grupo de lepromatosos "incipientes" e "moderados", virgens de tratamento e matriculados no dispensário com exames positivos; as diferenças são, entretanto, menores, e um valor igual é observado ao fim de 4 anos, quando todos os pacientes se tornaram negativos, nos dois grupos.

A hipótese de homogeneidade dos valores para os 3 grupos, ao fim de um ou 2 anos de observação, é rejeitada ao nível de 5%, dife-

rindo significativamente o grupo dos reativados do formado pelo conjunto dos outros dois grupos, que não diferem significativamente entre si.

Em resumo:

- 1 — As reativações tornaram-se menos freqüentes nos doentes matriculados a partir de 1953, quando comparadas com as que se verificavam nos doentes matriculados de 1949 a 1952;
- 2 — ao fim de 3½ anos de observação, reativaram 18,9% dos pacientes do grupo mais recente (limites de confiança (95%) 12,9 a 24,7%); daí por diante diminui nitidamente a freqüência das reativações;
- 3 — os pacientes reativados tornam a negativar rapidamente: assim, ao fim de 1 ano, 83,3% (L. C. 95%: 76,8 a 89,8%) já então novamente negativos, e, ao fim de dois anos, 94,4% (L. C. 95%: 89,8 a 99,0%) ;
- 4 — doentes "melhorados" e "incipientes ou moderados" levaram mais tempo para a negativação; as informações, para êste último tipo de pacientes são baseadas em número muito reduzido de casos, sendo conveniente um estudo que torne o grupo menos heterogêneo e reúna maior casuística. De qualquer forma, embora não sendo as diferenças significantes, as percentagens de negativados ao fim de 1 e de 2 anos de observação, foram maiores nesse grupo que no dos "melhorados".

BIBLIOGRAFIA

1. ALMEIDA, E., Neto — Esquemas terapêuticos recomendados no D. P. L. Portarias 99 e 101 de 26-12-1955, do D. P. L. D. Of., S. Paulo, 26-12-1955.
2. RILEY C. M., DAVIS, R. A., FERTIG, J. W. & BERGES, A. P. — Nephrosis of childhood: statistical evaluation of the effect of adreno-cortical active therapy. *J. Cron. Dis.* **3**(6):640-650, 1956.
3. SOUZA LIMA, L., CERQUEIRA, G., MAURANO, F. & outros — Resultados atuais da sulfonoterapia no Santório Padre Bento. *Rev. Brasil. Leprol.* **16**(2): 75-85, 1948.