

Diltor Vladimir Araujo Opromolla

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA TERAPÊUTICA  
DA LEPROSA. (HANSENÍASE)

Bauru - SP  
1 9 7 2

Ao corpo docente, discente e administrativo da  
Faculdade de Odontologia de Bauru.

Aos meus pacientes que, além dos seus benefí-  
cios imediatos, compreenderam estar colaboran-  
do para o bem de muitos.

Este trabalho foi realizado sob orientação do  
Prof. Dr. Luiz Ferreira Martins.

Este trabalho é fruto da dedicação e sacrifício de muitos. Citar nomes seria incorrer no risco da omissão daqueles que tivessem contribuído com uma parcela grande. Agradeço a todos.

Diltor Vladimir Araujo Opromolla

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA TERAPÊUTICA  
DA LEPRA (HANSENÍASE)

Bauru - SP  
1 9 7 2

Ao corpo docente, discente e administrativo da  
Faculdade de Odontologia de Bauru.

Aos meus pacientes que, além dos seus benefícios imediatos, compreenderam estar colaborando para o bem de muitos.

Este trabalho foi realizado sob orientação do  
Prof. Dr. Luiz Ferreira Martins.

Este trabalho é fruto da dedicação e sacrifício de muitos. Citar nomes seria incorrer no risco da omissão daqueles que tivessem contribuído com uma parcela grande. Agradeço a todos.



A terminologia empregada neste trabalho será aquela adotada nos congressos internacionais sobre o tema. Entretanto, ao utilizarmos pela primeira vez o termo, destacaremos a forma correspondente aconselhada pela Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.

## ÍNDICE

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| 1. Introdução .....            | 1   |
| 2. Revisão da literatura ..... | 7   |
| 3. Material e Métodos .....    | 29  |
| 4. Resultados .....            | 42  |
| 5. Discussão .....             | 108 |
| 6. Conclusões .....            | 137 |
| 7. Referências bibliográficas  | 139 |

## 1 . INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

Os esterres do óleo de chalmoo gra e hidnocarpo cujas origens de emprego remontam aos séculos passados, foram as medicações mais freqüentemente empregadas contra a lepra, (hanseníase) até o advento das sulfonas, em 1941 . A razão de sua administração por tão longo período se deve ao fato do desconhecimento de muitos aspectos clínicos relacionados com a evolução dessa doença

Assim, a tendência atualmente conhecida dos tuberculóides em regredir espontaneamente, dos fenômenos regressivos que ocorrem mesmo nos lepromatosos (virchovianos) e da meia de comprometimento dos nervos motores após a fase aguda dos tuberculóides reacionais, explicaria os decantados efeitos terapêuticos do óleo de chalmoo gra e hidnocarpo.

Os primeiros resultados apresentados por Faget et al<sup>23</sup> com o "Promin" abriram novas perspectivas à terapêutica anti-leprótica (anti-hanseniótica). A intensidade e uniformidade dos efeitos observados, principalmente nos lepromatosos, fez com que se pensasse que o "terrível mal" finalmente estava prestes a ser erradicados

Um grande número de trabalhos foi realizado empregando tanto disubstituídos da sulona por via oral como por via endovenosa, e mais tarde utilizando a própria sulfona, todos eles confirmando os bons resultados iniciais. Nesta fase da terapêutica da lepra, apesar dos excelentes resultados obtidos pelos autores, existiam entre eles pontos de vista contrários com relação aos seus esquemas terapêuticos <sup>83</sup>

Além disso, a toxicidade das sulfonas, supervalorizada por uns e minimizada por outros, não chegava a comprometer os resultados obtidos.

Após o entusiasmo inicial, foi sendo observada,

porém, e com maior preocupação, a grande incidência de fenômenos reacionais tipo eritema nodoso. Isso prejudicava de certa forma a terapêutica e, em alguns casos, provocava caquexia e morte do paciente, apesar de alguns autores considerarem estes fenômenos reacionais necessários ao bom êxito do tratamento até procurando estimulá-los de várias maneiras. Além da chamada "reação leprótica", (reação hanseniótica), outros aspectos passaram a ser considerados com maior interesse, como seja, a demora da melhora clínica e baciloscópica, com alguns casos levando anos para atingir o "branqueamento" e outros já aparentemente sem lesões, apresentando bacilos em diversas áreas da pele.

Por outro lado, verificou-se também que além de sua ação terapêutica ser bastante limitada ou nula sobre o comprometimento nervoso, havia casos que não apresentavam melhora clínica ou permaneciam estacionados após razoável resposta inicial.

Outros fatos despertaram a atenção dos estudiosos, como a recidiva após a cura clínica e baciloscópica em pacientes que haviam interrompido o tratamento ou que o realizavam irregularmente. Problemas de absorção e do próprio metabolismo das drogas sulfônicas foram então sendo notados e os primeiros clamores quanto à "sulfonoresistência" se fizeram ouvir<sup>83</sup> Finalmente, o longo período de tratamento, aliado à deficiência da assistência médica e ao baixo nível social, reflexo das limitações econômicas dos países nos quais a lepra é endêmica, concorriam para o desânimo dos pacientes, que apesar da melhora clínica abandonavam a sulfona aumentando o número dos reativados.

À medida que os resultados sobre as limitações da sulfonoterapia foram sendo observados, novas drogas

surgiram com finalidade terapêutica anti-leprótica, de modo geral relacionadas aos medicamentos com atividade anti-tuberculosa com base nas afinidades tintoriais e taxonômicas entre os agentes das duas entidades mórvidas. Assim, foram empregados os derivados da difenil-tiuréia, a tios-semicarbazona, as sulfas de ação prolongada, os antibióticos, como a cicloserina, rifamicina, estreptomicina e outros.

Apesar de inúmeros fármacos demonstrarem ação anti-leprótica, poucos foram incorporados ao seu arsenal terapêutico. Ressalte-se que as experiências relativas à utilização dos vários medicamentos, à semelhança do ocorrido com as sulfonas, teriam que ser diretamente em seres humanos, pela impossibilidade de cultivo e inoculação do bacilo de Hansen, com as limitações óbvias.

Os resultados obtidos com algumas drogas, permitiram que fossem as mesmas proclamadas inclusive como superiores à própria sulfona, desvalorizando a sua utilização e comprometendo ainda mais o quadro da terapêutica anti-leprótica. Assim, principalmente em nosso país, passaram a ser relegadas a um plano secundário pelos médicos e pelos próprios pacientes, que à simples notícia do aparecimento de uma nova droga abandonavam a terapêutica clássica para tentar uma medicação de ação mais rápida e que não provocasse tantas reações.

O comportamento dos profissionais parece ter sido decorrente do entusiasmo pelas inovações terapêuticas que envolvia com êxito a medicina em geral, pelo desconhecimento dos valores reais da sulfonoterapia, pelo fato dos postos de Saúde às vezes disporem de "novas drogas" e não de sulfonas, ou também por serem rotulados indiscriminadamente os casos reativados com "sulfono-resistentes", conceito cujas bases não estavam e ainda não estão perfeitamente estabelecidas

A situação ainda persistiu mesmo após o Congresso Internacional de Leprologia realizado no Rio de Janeiro em 1963 que considerou a sulfona ainda como o mais efetivo medicamento anti-leprótico (anti-hanseniótico) e Apesar de afirmações de Lowe, em 1950,<sup>9</sup> de que baixas doses de sulfonas eram eficientes mas não promoviam um máximo de atividades, trabalhos surgiram procurando demonstrar o valor de doses mínimas no tratamento da lepra<sup>56, 79</sup> Em 1964 a Organização Mundial de Saúde aconselhava - 100 mg diários como esquema terapêutico de rotina, contudo, doses de 50 mg e às vezes menores continuaram a ser preconizadas por diferentes autores. A participação de tais dosagens no aparecimento de cepas sulfono-resistentes e um fato que, acreditamos, não tardará a ser constatado, agravando mais ainda o problema existentes

Finalmente coroando de maneira melancólica o quadro apresentado, o trabalho de Jacobson e Trautman<sup>37</sup> sobre o destino dos 22 primeiros casos tratados por Faget et al em 1941,, e que deram origem à "era sulfônica", demonstrou que 63 % de pacientes se achavam reativados e 40 % eram portadores de bacilos sulfono-resistentes.

Após 1960, a inoculação do bacilo na pata do camundongo, conseguida por Shepard, se firmou como método experimental, possibilitando estudos sobre a biologia do germe, a confirmação ou não da existência de pacientes sulfono-resistentes e o efeito das novas drogas anti-lepróticas.

Por outro lado, pesquisadores britânicos, como Rees e Valentine<sup>69</sup>, considerando as alterações morfológicas do bacilo na vigência da sulfonoterapia, conseguiram provar, através de pesquisas bem controladas, que os bacilos não corados uniformemente e de formas modificadas, são inviáveis. Além disso, Ridley<sup>71</sup>, e Waters e Rees<sup>96</sup> sugeriram a realização de índices bacterianos e morfológi-

cos, que de certa forma uniformizaram a sistemática de avaliação terapêutica.

Novas tentativas são agora feitas visando ordenação dos fatos já observados, com a preconização de uma metodologia correta e uniforme de tratamento, com seleção de pacientes no que diz respeito à classificação da forma clínica<sup>30,95</sup>.

Nesta nova perspectiva que se descortina para - os estudos do mal de Hansen consideramos de interesse trazer a nossa contribuição, fruto de uma experiência vivida - durante vários anos, procurando avaliar através de metodologia clínica e laboratorial os resultados obtidos com o emprego de alguns medicamentos em pacientes lepromatosos, em diferentes fases de evolução da moléstia. Para esse - fim, ao lado de novas experimentações, reanalisamos alguns resultados obtidos em trabalhos anteriores, visando uma avaliação global face aos modernos conhecimentos sobre o assunto.



## 2. REVISAO DA LITERATURA

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

Como tivemos oportunidade de salientar no capítulo anterior, muitos estudos foram feitos para verificar e avaliar as propriedades terapêuticas de diversas drogas, das quais algumas foram por nós selecionadas para aqui serem tratadas e revistas em separado.

#### 3.1. Sulfonas.

Faget et al<sup>23</sup> em 1943 publicaram os seus resultados com o "Promin" (4-4'-diamino-difenil-sulfona-N-N-bis glicose sulfonato de sódio) no tratamento de 20 pacientes de lepra durante 1 ano. O medicamento foi administrado por via endovenosa na dose de 1 a 5 gramas por dia, com exceção dos domingos. Foram estabelecidos períodos de repouso (1 a 2 semanas), 3 vezes durante o ano. Todos os pacientes eram bacterioscopicamente positivos no início da terapêutica, havendo casos lepromatosos muito avançados e moderadamente avançados entre eles. Alguns casos foram incluídos na observação por apresentarem complicações como queratites, iridociclites, rinites com ulcerações e epistaxis repetidas com obstrução parcial das narinas, laringite leprosa e lesões da cavidade oral. Estas manifestações, na sua maioria, responderam satisfatoriamente ao medicamento. No final de 12 meses de tratamento, 15 pacientes estavam melhorados, 6 estacionários e 1 havia piorado. Em 5 pacientes a baciloscopia tornou-se negativa. Fazem referencia também a um outro grupo de 46 pacientes que se achavam em tratamento por um período que oscilava de 2 a 11 meses (média de 8 meses), com alguns sinais de melhora clínica e com pequeno número já tendo conseguido sua negativação bacterioscópica. Concluem que o "Promin" parece possuir algumas

propriedades quimioterápicas contra a lepra e apesar de não afirmarem ser um medicamento específico contra a doença, na opinião deles é um avanço na terapêutica anti-leprótica.

Referindo-se à sua casuística de 847 pacientes do tipo lepromatoso, Souza Lima<sup>83</sup> afirma que em 584 casos avançados o branqueamento total das lesões ocorreu em 46 casos, melhora acentuada em 143, melhoras mais discretas em 373, permanecendo sem alteração somente 22 pacientes; nos lepromatosos moderados encontrou 84 branqueados, 54 muito melhor e 14 pacientes com melhora mais discreta. Apenas 6 casos deste grupo permaneceram inalterados. Nos 105 pacientes lepromatosos incipientes 66% branquearam e os restantes 34% estavam muito melhor ou melhor. Refere ainda o autor o percentual de melhora com o tratamento sulfônico registrado na literatura, citando Sloan que obteve 83,5% de melhor em 346 pacientes; Barba Rubio que em 154 pacientes encontrou 100% de melhor; Kellerberger que obteve 74,8% de melhor em 1 430 pacientes, e outros.

No IX Congresso Internacional realizado em Londres, em 1968, Sen<sup>79</sup> de Calcutá, Índia, relata sua experiência durante 9 anos em cerca de 9 000 casos de lepra, lepromatosos e não lepromatosos, com pequenas doses de DDS, que tiveram uma boa resposta terapêutica, com poucas reações e sinais de intolerância. A dose inicial de DDS foi de 5 a 10 mg; esta dose foi então aumentada lentamente, cada 3 ou 4 meses, de 5 a 10 mg, até atingir um máximo de 20 a 25 mg diários. Em casos excepcionais as doses ficaram quase livres de sintomas, particularmente aqueles com lepra não lepromatosa, após um período razoável de tempo. A melhora dos pacientes foi mantida e não foram observados sinais de resistência à droga.

Em relação às doses baixas de sulfonas no tratamento da lepra, alguns autores realizaram também experimentações. Assim, Meyers <sup>56</sup> no 9º Congresso Internacional de Lepra, referiu os seus resultados com um total de 60 pacientes que receberam DDS por via oral, em doses que variavam de 10 mg a 50 mg/diários, 6 vezes durante a semana, por períodos de 6 a 34 meses. A maior parte dos pacientes apresentava lepra lepromatosa típica e atípica. Numa avaliação preliminar dos dados clínicos, baciloscópicos e histológicos sugeriram que 10 mg de DDS 6 vezes por semana pode ser considerado um tratamento eficiente.

Manifestando-se sobre o assunto, Convitt <sup>17</sup> em relatório apresentado à O.M.S., refere que a opinião da Comissão de Terapêutica do Congresso do Rio de Janeiro, de 1963, necessita ser ainda considerada quando diz que a sulfona é ainda a droga de escolha para o tratamento da lepra ativa. Observa a necessidade de se comparar a dose padrão de 100 mg com a eficácia de doses mais baixas do medicamento, devido principalmente aos últimos trabalhos surgidos. Salienta que a O.M.S. planejou e está realizando em vários centros de pesquisa da lepra, experimentações terapêuticas controladas pelo método "duplo-cego". Trata-se de comparações de resultados obtidos com a administração de duas diferentes doses de sulfonas por via oral, 10 mg por quilo e 3,33mg diariamente, e duas dosagens por via parenteral; 20,8 mg por quilo e 6,9 mg por quilo uma vez por mês.

Jacobson e Trautman<sup>37</sup> relataram a evolução dos 22 pacientes tratados anteriormente por Faget et al<sup>23</sup>. Os autores concluíram que o seu estudo sugeria uma série de limitações da sulfonoterapia; ou seja: a) as sulfonas atuam muito lentamente, levando uma média de 6 a 7 anos para negativar, de acordo com a média do grupo estudado;

b) as sulfonas não são completamente eficientes, isto é, o tratamento não inativa a doença em todos os casos e a sulfono-resistencia é relativamente precoce; c) provavelmente é necessário que todos os pacientes devam fazer o tratamento com as sulfonas a vida inteira; d) incidência de estados reacionais complicando a sulfonoterapia; e) bacilos leproso-sulfono-resistentes eventualmente se desenvolvem em número significativo de casos após prolongado tratamento com as sulfonas; f) as sulfonas não têm ação uniforme no sentido de evitar as deformidades,

### 3.2. Sulfadimetoxina.

Wilkinson et al<sup>101</sup> apresentaram o resultado do tratamento de 15 pacientes da forma lepromatosa em diversos graus de evolução, quase todos com tratamento anterior. Estes foram divididos em 3 grupos:

Grupo A - 7 pacientes intolerantes às sulfonas e não tratados na época;

Grupo B - 6 pacientes cujo estado de reação persistente não permitia tratá-los com sulfonas, mas que efetuaram algum tratamento ainda que em forma irregular até o momento de iniciar a sulfaterapia;

Grupo C - 2 pacientes sem tratamento prévio. A duração do tratamento foi de 8 dias a 2 meses e 23 dias e as doses utilizadas foram de 2,0g/dia de início e depois 1,0 g/dia. Com base em suas observações concluíram: 1) ausência de toxicidade da droga; 2) facilidade de administração; 3) boa tolerância; 4) não desencadeou reação; 5) bom resultado terapêutico, com desinfiltração de lesões e diminuição da afonia, melhora de lesões oculares; 6) não houve aumento de reações nos casos do grupo B, permitindo a continuação da terapêutica; 7) bons resultados em algumas baciloscopias.

Consideraram muito promissora a ação da sulfadimetoxina.

Wilkinson et al<sup>102</sup> apresentam os resultados de outro trabalho com a sulfa após 1 ano, onde estudam 60 enfermos cujo tempo de tratamento variou de 3 a 15 meses. Analisaram detalhadamente 19 doentes que completaram 12 ou mais meses de tratamento e dividiu-os da seguinte forma: 1) inoperância sulfônica - 7 casos; 2) estado reacional prévio -- 6 casos; 3) "virgens" de tratamento- 6 casos.

Sete enfermos receberam 1,0 g/dia e 12 receberam 1,5 g/dia. Em relação aos resultados clínicos, 12 casos tiveram melhora franca, 6 casos melhora mediana, e 1 caso melhora leve. Baciloscopicamente, 11 pacientes negativaram o muco nasal entre o 22 e o 32 mês; quanto à lesão cutânea, 1 caso negativou e em 10 casos somente foram observadas formas granulosas isoladas e em escasso número no final do tratamento. Em 40 pacientes, entre os quais havia 36 pacientes lepromatosos, 2 indeterminados e 1 tuberculóide, foram feitas determinações de níveis sangüíneos. Tendo em vista os resultados encontrados, concluíram que sulfadimetoxina deve ser incluída em primeiro plano entre os medicamentos destinados ao tratamento de lepra.

Languillon<sup>48</sup> referindo-se ao tratamento pela sulfadimetoxina na dose de 750 mg por via oral cada 2 dias, após 1 ano, metade dos pacientes com um ou outro tipo da doença apresentavam-se curados. Tratou ainda pacientes novos, sendo que 4 lepromatosos e 6 tuberculóides.

Opromolla<sup>61</sup>, apresentou seus resultados em pacientes com lepra lepromatosa, durante 1 ano de tratamento na dose de 1,5 g por dia com sulfa dimetoxina.

No VIII Congresso Internacional de Leprologia, Barclay e Wilkinson <sup>1</sup> apresentaram o resultado de observações feitas em 46 pacientes leprosos, dos quais 21 completaram 3 anos de tratamento com a sulfadimetoxina, cujas doses foram de 1 e 1,5 g/dia . Concluíram que a sulfadimetoxina deve figurar como droga de eleição no tratamento de lepra, não só por sua eficácia e excelente tolerância nos tratamentos demorados, como também pelo fato de poder ser administrada durante a fase reacional da doença.

Em 1963, no mesmo Congresso, Culasso et al<sup>19</sup> apresentaram os seus resultados com a sulfadimetoxina em 13 pacientes, sendo que 12 da forma lepromatosa e 1 da tuberculóide. Do total, 10 eram virgens de tratamento. As doses foram de 1,0 g/dia e o tratamento variou de 1 a 2 anos. Os seus resultados clínicos foram muito bons, com melhora da rinite e neurite. Baciloscopicamente não ocorreu negatificação, mas houve modificações da morfologia bacilar. Histopatologicamente verificou-se diminuição da infiltração. Consideraram que a sulfa estudada é uma droga ativa e que de modo geral apresentou-se mais eficiente que a sulfametoxipiridazina.

Marques e Opromolla <sup>54</sup> ; no VIII Congresso Internacional de Leprologia, apresentaram o resultado obtido em 24 pacientes lepromatosos todos com tratamento sulfônico anterior e que se apresentavam piorados ou estacionários. Esses pacientes tratados durante 1 ano possibilitaram obter os seguintes resultados: 18 melhor e 3 pouco melhor. Baciloscopicamente, os pacientes melhoraram, quantitativamente e qualitativamente, chegando até a negatificação em alguns casos. Histopatologicamente, houve 3 melhor, alterando-se a estrutura e a baciloscopia, enquanto nos demais persistia a estrutura regressiva já

observada no início do tratamento, mas com melhora da baciloscopia qualitativa e quantitativa.

### 3.3. Sulfadoxina (Ro 4 - 4393)

Tran-Van-Bang <sup>92</sup> apresentou um ensaio terapêutico feito no Vietnã com o Ro 4 - 4393 em 7 doentes, dos quais 2 abandonaram o tratamento. Os 5 restantes, 3 tuberculóides e 2 lepromatosos, foram tratados durante 6 meses, sendo que 2 terminaram o tratamento com 1 comprimido (500 mg) por dia e 3 com 1/2 comprimido por dia (250 mg). Dois pacientes melhoraram e 3 foram considerados pouco melhores. Concluíram que a sulfa é um medicamento que possui certa ação contra a lepra, sobretudo na forma tuberculóide, mas essa ação é inferior àquela das sulfonas na lepra lepromatosa.

Barclay et al <sup>2</sup> estudaram a aplicação dessa sulfa em 20 pacientes lepromatosos, dos quais 8 nunca haviam recebido tratamento anterior. Dos 20 casos observados e que foram divididos em grupos com doses variáveis sensíveis do medicamento administrado para determinação de sulfamidemia, somente foram apresentados resultados terapêuticos de 14 que completaram 2 anos de tratamento. Destes, 10 pacientes apresentaram melhora clínica branda e 4, melhora clínica moderada. Em relação à baciloscopia, 10 pacientes negativaram, 3 foram considerados muito melhores e 1 melhor.

No relatório sobre terapêutica anti-leprótica apresentado à OMS, Convitt <sup>18</sup>, referindo-se às experiências com sulfamidas de ação retardada realizadas em 5 centros diferentes, ressalta as conclusões diversas a que chegaram esses centros com relação ao valor desses medicamentos para o tratamento da lepra lepromatosa. Por essa razão realça a necessidade de se fazer experiências com



uma se sulfonamida em todos os centros empregando o método de duplo anonimato e sugere o Ro 4-4393 para esses ensaios.

Ghosh e Chakraborty<sup>28</sup> publicaram em 1964 resultados com o Ro-4393 administrado por via oral na dose 1,0 g/semana, no tratamento de 10 pacientes de lepra (7 lepromatosos e 3 tuberculóides) durante 6 meses. Todos os tuberculóides melhoraram. Nos lepromatosos a melhora não foi muito marcante e 1 caso permaneceu inalterado. Bacterioscopicamente 6 casos tiveram uma queda do índice bacteriano com grande alteração na morfologia bacilar, enquanto em 1 o índice permaneceu constante. Os autores concluíram que a droga é de algum valor em lepra.

Languillon e Clary<sup>49</sup> apresentaram resultados com a sulfadoxina em 23 pacientes, dos quais 12 lepromatosos, 10 tuberculóides e 1 dimorfo. As doses foram 1,5 g por semana por via oral em 18 pacientes e 1,5 g por semana por via intramuscular em 5. Oito completaram 32 semanas de tratamento, 5, 40 semanas, e 10, 52 semanas. Dos pacientes de forma lepromatosa, 6 apresentaram melhora importante e em 6 as melhoras foram mais discretas. As melhoras se firmaram após o 12 semestre. Baciloscopicamente houve negativação de muco em 6 pacientes, mas na pele o resultado não foi tão favorável, mas houve diminuição do número com sinais de sofrimento bacilar. Nas suas conclusões afirmaram "Talvez tivéssemos tido resultados um pouco superiores com a sulfadimetoxina na dose 0,750 g cada 2 dias, mas a possibilidade de usar o produto por via oral administrado semanalmente permitirá sua utilização no tratamento em massa".

No I Congresso Internacional de Dermatologia Tropical, realizado em Nápoles em 1964, Opromolla et al<sup>65</sup> apresentaram resultados do tratamento de 17 lepromatosos

com Ro 4-4393. Esta sulfa foi administrada de acordo com o seguinte esquema: 5 pacientes receberam dose inicial de 1,0 g seguido por 400mg/dia durante 27 dias e de pois 200mg/dia; 3 pacientes receberam 300 mg/dia durante 110 a 123 dias seguido de doses semanais de 1,5 a 2,0 g, e 6 outros foram tratados com doses semanais de 1,0 g por via endovenosa. A duração do tratamento oscilou de 137 a 423 dias. Dos 17 pacientes 2 tiveram melhora mar cante, 10 melhora moderada, 4 leve melhora e 1 caso permaneceu inalterado. Bacterioscopicamente 13 casos melhoraram quantitativa e qualitativamente, 1 tornou-se negativo e 3 casos permaneceram inalterados. Histologicamente foram observados aparecimento ou aumento do aspecto regressivo e notaram-se formas bacilares degeneradas.

Castro<sup>10</sup>, no Centro Dermatológico Pascua do México, relatou o tratamento de 10 doentes lepromatosos (9 nodulares e 1 difuso) com Ro 4-4393, quase todos já tendo recebido anteriormente sulfonas ou outras drogas. O tempo de tratamento variou de 18 meses a 3 anos e 9 meses. De acordo com suas observações, 1 paciente apresentou grande melhora clínica, 6 apenas melhora clinica e 3 permaneceram sem alteração. A dose média foi de 500 mg por semana. Bacterioscopicamente houve diminuição dos bacilos em 6 casos e negatividade em 3. Concluiu ser a sulfadoxina um medicamento ativo contra o bacilo de Hansen e portanto no tratamento da lepra.

Pereira Júnior<sup>67</sup> administrou o Ro 4-4393 em 23 pacientes virgens de tratamento, sendo 9 da forma lepromatosa, 2 da "borderline" e 12 da tuberculóide. Utilizou doses de 500 mg por dia na primeira semana e a seguir 1 comprimido (1,0g) em dias alternados em 4 pacientes e 1,5 g por semana em 19 pacientes. O período de tratamento variou de 2 a 17 meses. Relata ter conseguido

bons resultados clínicos em prazo relativamente curto, mas não bons resultados bacteriológicos, considerando-os semelhantes aos obtidos com a sulfonoterapia.

No V Congresso Internacional de Quimioterapia, realizado em Viena, Languillon<sup>47</sup> apresentou resultados de tratamento de 25 doentes, 13 lepromatosos, 6 formas tuberculóides menores e 6 formas tuberculóides maiores, durante período de 36 meses. O medicamento foi administrado por via oral na dose de 1,5 g por semana. De acordo com os resultados obtidos, os tuberculóides branquearam em \_ menos de 3 anos e os lepromatosos tiveram melhoras importantes, com branqueamento de 53% (7 casos). Do ponto de vista bacteriológico, nos lepromatosos registrou-se uma negativação de muco nasal em 11 casos e uma negativação de esfregaço cutâneo em 7. Concluiu ser este o medicamento mais ativo sobre a lepra.

Tarabini<sup>89</sup> apresentou no V Congresso Internacional de Quimioterapia em Viena sua experiência com as sulfonamidas com referência especial às perturbações neurológicas da lepra. Foram tratados 14 casos tuberculóides com a sulfadimetoxina e com a sulfadoxina na dose de 2 g por semana. Todos responderam bem ao tratamento após o desaparecimento das manifestações não apareceu nenhuma complicação neurítica. O número de lepromatosos tratados foi de 43, tendo sido avaliados somente aqueles que completaram 1 ano e meio ou mais de tratamento. Alguns foram tratados por mais de 7 anos, primeiro com sulfadimetoxina depois com a sulfadoxina... Segundo o autor os resultados clínicos e bacterioscópicos foram notáveis, 7 casos negativaram e os restantes permaneceram com positividade leve e morfologia modificada. As sulfonamidas mostraram nesses casos considerável ação protetora contra lesões músculo-cutâneas tróficas. O autor atesta a

conveniência de se usar as sulfonamidas, principalmente a sulfadoxina isolada ou associada com DDS em todos os casos tuberculóides e em todos os lepromatosos com tendência ao comprometimento nervoso.

Wilkinson et al<sup>99</sup> apresentaram no V Congresso Internacional de Quimioterapia em Viena resultados obtidos com 50 doentes tratados pelo Ro 4-4393 em períodos que variaram de 1 a 6 anos. Destes 19 doentes estavam hospitalizados e 31 tratados em ambulatório. A sulfa foi administrada em posologias diversas: 500 mg/semana, 1 caso; 1 g, 34 casos; 1,5 g em 9 casos; e 2 g ou mais cada 7 ou 15 dias em 6 casos. 44 doentes receberam a sulfa por via oral e 5 por via IM e 1 por via endovenosa. Clinicamente os seus resultados foram: branqueados 10; com melhora nítida 29; melhora média 8; melhora ligeira, 2, e estacionário 1 caso. Do ponto de vista bacterioscópico, 23 pacientes tornaram-se negativos 16 muito melhores, 7 melhores e 4 estacionários. Histopatologicamente 38 casos melhoraram com o desaparecimento do granuloma em 14 e negativação bacteriana da biópsia em 26 casos. Os Outros 212 permaneceram em estado estacionário ainda com presença de bacilos. O grupo estudado foi comparado com um grupo testemunho tratado com DDS na dose de 100 mg por dia com uma semana de descanso por mês. Os resultados foram nitidamente superiores em favor do Ro 4-4393 Concluíram que essa sulfa deve figurar em 1º plano no tratamento da lepra notadamente em terapêutica ambulatória e coletiva.

No Congresso Internacional de Lepra realizado em Londres em 1968, Languillon<sup>46</sup> referindo-se ao tratamento de 490 doentes de lepra no Instituto Marchoux com várias sulfonamidas, relata ter conseguido com a sulfadoxina em experimentações clínicas controladas (em casos

lepromatosos após 5 anos de tratamento), 61% de "branqueamento/ e que nas campanhas de massa prefere essa droga na dose de 1,5 g/semana. Considera que as sulfonamidas entre todas as drogas anti-lepróticas são as que proporcionam mais rápido e constante efeito na forma tuberculóide e produzem bons resultados nas neurites quando elas são de instalação recente.

No mesmo Congresso, Wilkonson et al.<sup>100</sup> relataram sua experiência com as sulfonamidas no tratamento da lepra. Foram tratados 216 pacientes em períodos que variaram de 2 a 9 anos, com diferentes sulfas: sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfametoxidiazina e sulfametoxipiridazina. Concluíram ter conseguido os melhores resultados com o Ro-4-4393 e consideraram essa sulfa mais ativa do que o DDS.

O 4º Relatório da Comissão de Técnicos em Lepra da O.M.O.S. realizado em 1970<sup>22</sup> recomenda que experimentações prolongadas sejam conduzidas para testar a utilidade das sulfas de ação lenta na terapêutica da lepra.

No Colóquio Internacional sobre Lepra em 1970, em Borstel na Alemanha, Opromolla<sup>62</sup> relatou um ensaio "Duplo-Cego", no qual 20 pacientes foram tratados durante 1 ano, divididos em grupos de 5, com doses de "Fana sil", 170 mg e 500 mg, e DDS 70 mg e 200 mg, 3 vezes ao dia, uma vez por semana, todos os pacientes melhoraram clínica e bacteriologicamente, sem contudo tirar conclusões acerca da superioridade de qualquer uma das drogas ou das dosagens utilizadas.

Em relação ao emprego das sulfas de ação lenta na lepra o número de trabalhos é relativamente pequeno; os grupos nos quais elas foram utilizadas foram variáveis quanto ao número e forma clínica dos casos; o tem

po de observação desses produtos foi pequeno e a metodologia quando referida foi também diferente de um para outro e ressalvados, no entanto, os pretendidos efeitos nas formas tuberculóides e tratamento de neurites e na variabilidade dos resultados clínicos e bacterioscópicos obtidos, além da divergência entre os autores sobre o seu valor comparado com o das sulfonas, os quais, na sua grande maioria, consideram as sulfonamides de ação retardada como drogas ativas no tratamento da lepra.

#### 3.4. Clofazimina.

Browne e Hogerzeil<sup>7</sup> apresentaram os primeiros resultados com esta droga no tratamento de 16 pacientes portadores de lepra, durante 6 meses; 14 apresentavam lepra lepromatosa e 2 lepra "borderline". Desses pacientes, 6 já haviam recebido pequenas doses de DDS anteriormente. A droga foi administrada aos pacientes de acordo com o peso: 1 recebeu uma cápsula por dia (100mg), 5 pacientes 2 cápsulas por dia e 10 pacientes 3 cápsulas diariamente. Os pacientes foram divididos em 3 grupos:

- Grupo 1 - 3 pacientes receberam B663 e doses, padrão de DDS.
- Grupo 2 - 8 receberam somente B663.
- Grupo 3 - 5 pacientes receberam, além do B663, aplicação de "etisul" 5 ml por dia, 6 dias por semana durante os 3 primeiros meses.

Os resultados clínicos, de acordo com esses autores foram bons, sendo mais acentuados nos pacientes do Grupo 1 que receberam DDS mais o B663 e menos acentuados no grupo 3 com o etisul associado. Os resultados bacterioscópicos foram de mesma magnitude com quedas proporcionais de índice bacteriano. Finalmente concluíram que o B663 isoladamente tem efeito definido na lepra lepromatosa o qual pode ser aumentado pela adição do DDS.

Os mesmos autores Browne e Hogerzeil<sup>8</sup> apresentaram depois relatório suplementar de suas experiências já referidas. Além dos pacientes da experimentação piloto, outros foram também agregados. Os grupos ficaram assim constituídos:

- Grupo I - 3 pacientes que receberam B663 mais DDS por 6 meses, continuaram com DDS isoladamente; 7 outros pacientes continuaram o mesmo regime.
- Grupo II - 3 pacientes receberam B663 por 6 meses e depois passaram a receber somente DDS, 5 pacientes pertencentes à 12- experiência continuaram recebendo B663 por mais 6 meses e depois passaram para DDS; 6 pacientes adicionais fizeram como os 3 primeiros desse grupo, receberam B663 isolado por 6 meses e depois DDS somente.
- Grupo III - Os 5 pacientes que haviam recebido B663 por 6 meses e "etisul" nos primeiros 3 meses passaram depois para DDS.

Os pacientes adicionais comportaram-se como os demais da lá comunicação e aqueles que permaneceram com o B663 por mais de 6 meses continuaram a melhorar, porém mais lentamente.

Houve quedas variáveis de índice bacteriano, desaparecimento quase completo das formas morfológicamente normais do M. leprae e aumento na proporção de detritos ácido-resistentes.

O Congresso do Rio de Janeiro realizado em 1963<sup>14</sup> pela sua Comissão de terapêutica aconselhou a continuação das experimentações com B663.

O efeito do "B663" sobre o "eritema nodoso leproso" tem sido objeto de controvérsias. Vários estudos demonstraram resultados favoráveis como o de Hastings e Trautman<sup>31</sup>, enquanto Pettit<sup>68</sup> negou o seu efeito na "reação leprótica".

Gatti et al<sup>25</sup> na Argentina apresentaram em 1970 os seus resultados com "Lampren" no tratamento de 35 pacientes com lepra dos quais 30 com forma lepromatosa (5 com "reação") 3 tuberculóides sem lesões mas com comprometimento nervoso residual, 1 dimorfo e 1 indeterminado. Destes 10 pacientes lepromatosos e aquele portador de lepra indeterminada não haviam sido tratados anteriormente; 25 casos receberam 100 mg de "B663" por dia; os casos com reação leprótica, os 3 tuberculóides e o restante dos lepromatosos (5) receberam 300 mg por dia. Nos seus comentários, afirmam que o "B663" tem efeito clínico comparável com aquele do DDS e na verdade atua mesmo mais rapidamente. Durante o tratamento houve melhora histológica e baciloscópica tendo sido verificado nítido efeito sobre lesões mucosas e sobre neurite específica.

Karuru<sup>42</sup> apresentou relatório preliminar sobre uma avaliação clínica do "Lampren". Numa experimentação sem grupo testemunho foram tratados 20 pacientes; 9 da forma lepromatosa, 10 dimorfos e 1 tuberculóides; 7 pacientes não tinham recebido tratamento anterior e os demais que haviam sido tratados anteriormente, apresentavam eritema nodoso que estava prejudicando o seu tratamento ou encontravam-se reativados apesar do tratamento de rotina. O período de observação foi 1 ano e o "B663" foi administrado na dose de 100 mg diários durante 5 dias e 250 mg no 62 dia totalizando 700 mg por semana; 2 pacientes não completaram a experimentação. Quanto aos resultados, 1 paciente obteve pouca melhora mas os demais apresentaram



melhoras nítidas e classificadas como muito marcantes, excelentes, notáveis, boas, de acordo com critério do autor. Considerou o "Lampren" como a melhor droga introduzida no tratamento da lepra desde o advento das sulfonas e para aqueles pacientes com eritema nodoso ou incapazes de tolerar o DDS é sem duvida excelente. Warren<sup>94</sup> tratou 30 pacientes em Hong-Kong com reação crônica obtendo bons resultados após o emprego desse medicamento. Imkamp de Zambia<sup>35</sup> relatou suas observações em 18 pacientes corticóide-dependentes, com eritema nodoso persistente e que foram tratados com B663. Todos os pacientes melhoraram clinicamente com controle do quadro reacional e quedas dos índices bacterianos e morfológicos.

Helmy et al<sup>33</sup> em um ensaio controlado trataram 10 pacientes com Clofazimina. O período de observação foi de 14 semanas. Todos os pacientes apresentavam eritema nodoso de intensidade moderada. Concluíram que o B663 é uma droga efetiva no tratamento de "Eritema nodoso leproso" e que é adequado para uso domiciliar.

Tolentino et al.<sup>91</sup> em experimentação clínica controlada, trataram 16 pacientes com o B663 e 16 com o DDS durante 48 semanas nas doses respectivamente de 200 mg por dia, 6 vezes por semana e 50 mg duas vezes por semana e aumentada em 8 semanas para um máximo de 2,5 mg/ kg (mais ou menos 100 mg) por dia, 6 vezes por semana. Foram escolhidos pacientes lepromatosos, virgens de tratamento, tendo sido excluídos aqueles que apresentavam eritema nodoso. O controle da evolução foi feito com exames clínicos, baciloscópicos com índices bacterianos e morfológicos e exames histopatológicos utilizando-se os índices de biópsia de Ridley<sup>70</sup>. Observaram os autores que as diferenças de melhora clínica e na redução do índice de biópsia não foram significativas. A ocorrência de erite-

ma nodoso e neurite aguda foi menos freqüente e menos intensa em pacientes recebendo o B663 do que naqueles que estavam recebendo o DDS. Fm ambos os grupos, casos que tinham bacilos sólidos no início do estudo reduziram seu índice morfológico para zero ou quase, em três meses de tratamento.

### 3.5. Morfazinamida.

Foi empregada, em 1966 na lepra por Opromolla<sup>60</sup> que obteve bons resultados após 6 meses de tratamento em 10 pacientes de forma lepromatosa.

Gaugas<sup>26</sup> utilizando a técnica de Shepard<sup>80</sup> da inoculação do M. leprae na pata do rato, estudou o efeito de vários quimioterápicos e antibióticos sobre a multiplicação do bacilo de lepra. Verificou esse autor que enquanto o DDS, sulfadimetoxina e rifamicina Inibiam a infecção experimental, outros como a terramicina e morfazinamida não apresentavam nenhum efeito inibitório.

### 3.6. Antibióticos.

Inúmeros antibióticos têm sido utilizados no tratamento da lepra, sem resultados concludentes; entre eles, as tetraciclinas, kanamicina e rifamicina.

#### 3.6.1. Tetraciclinas.

Palomino<sup>66</sup> refere-se a ensaio em vários pacientes com clorotetraciclina mas só apresentou o resultado de 2 casos que foram tratados em dois períodos de 30 dias cada um, com doses de 750 mg e 8,7 g/dia, respectivamente. Concluiu o autor que a clortetraciclina não parece ser um agente terapêutico na lepra, pelo menos na lepro-

A oxitetraciclina também foi empregada de agosto de 1950 a maio de 1951 por Johansen e Erickson<sup>38</sup>. Trataram 6 doentes com doses totais de 136 a 625 g, concluiu do pela ineficácia da droga.

Algumas tetraciclinas foram utilizadas já em 1952 por Johansen e Erickson<sup>38</sup>, que trataram 13 casos com clortetraciclina, dos quais 5 completaram 1 ano e 5 meses de tratamento nas doses de 1 a 1,5 g ao dia por via oral. Observaram que as lesões cutâneas e mucosas curaram invariavelmente com melhora progressiva. Em três deles houve diminuição do número de bacilos no muco e, em dois, diminuição desse número na pele. Tratando casos lepromatosos e tuberculóides por via intra-muscular com 100 mg cada 48 horas, Mariano<sup>53</sup> referiu também resultados favoráveis.

Opromolla et al.<sup>64</sup> assinalaram bons resultados no tratamento de 22 pacientes lepromatosos durante 1 ano nas doses de 100 mg duas vezes por dia, administradas por via intra-muscular.

É digno de registro o trabalho de Gaugas<sup>26</sup> que usando a técnica de inoculação de Shepard<sup>80</sup> concluiu pela ineficácia das tetraciclinas em inibir o desenvolvimento da infecção experimental do *M. leprae* na pata do camundongo.

### 3.2.6. Kanamicina

Na lepra humana foi empregada por Languillon<sup>45</sup> em 1962, no tratamento de 5 casos lepromatosos durante 1 ano. A droga foi considerada por esse autor como excelente medicamento anti-leprótico eficaz sobre o bacilo, de Hansen.

Opromolla e Almeida<sup>63</sup> apresentaram também bons

resultados no tratamento de 10 pacientes lepromatosos por um período de 90 dias na dose de 1,0 g/dia.

### 3.6.3. Rifamicina.

Merklen e Cottenot<sup>55</sup> trataram 5 pacientes portadores de lepra com a rifamicina; 3 deles eram indenes de toda terapêutica anti-leprótica anterior e 2 eram pacientes longamente tratados e que apresentavam reações lepróticas. Os 3 primeiros eram tuberculóides e os 2 últimos lepromatosos. Consideraram o medicamento como tendo atividade anti-leprótica mas que seu emprego apresentava algumas limitações.

Opromolla et al.<sup>64</sup> empregaram o antibiótico em 11 pacientes portadores de lepra lepromatosa, por via intra-muscular, na dose de 1,0 g por dia durante 1 ano, obtendo também bons resultados.

Um derivado semi-sintético da rifamicina SV, a rifampicina, também tem sido utilizada na lepra.

Fruchard e Fruchard<sup>24</sup> referem-se ao tratamento de um caso de lepra com a rifampicina; o doente já estava sendo tratado há 2 anos, com uma associação de medicamentos, com sucesso. A medicação foi substituída pelo antibiótico, que manteve o ritmo de melhora obtido.

Guilaine<sup>9</sup> trataram por antibiótico 1 paciente com lepra tuberculóide e obtiveram bons resultados.

Leiker e Kamp<sup>50</sup> utilizaram a rifampicina em 7 doentes portadores de lepra, sendo 5 lepromatosos e 3 "borderline-lepromatosos" (BL). Os pacientes foram tratados durante um período de 10 a 20 meses com a dose de 600 mg diários. Foram obtidos excelentes resultados clínicos e baciloscópicos, considerando os autores a rifampicina como uma droga anti-leprótica eficiente.

Languillon<sup>43</sup> empregou a rifampicina em 22 doentes com lepra lepromatosa, durante 1 ano. As doses do medicamento foram variáveis. Um grupo de pacientes recebeu 900 mg/dia; outro 600 mg/dia e um terceiro 300 mg/dia, ingeridos de uma só vez. Obteve bons resultados clínicos e baciloscópicos que foram mais notáveis no grupo de pacientes que recebeu o antibiótico na dose de 900 mg/dia.

### 3.7. Associação de Medicamentos.

A evolução do conceito de sulfono-resistência deu origem à ampliação do uso de associações medicamentosas, tal como se faz na tuberculose, procurando além de uma ação sinérgica das drogas associadas evitar também o aparecimento de cepas resistentes.

Souza Lima<sup>83</sup> refere-se a associação de sulfonas e outras drogas, "tentando além da "potencialização" da atividade das sulfonas ir de encontro a uma teoricamente possível sulfono-resistencia na lepra humana". Cita ainda outros autores como Lowe, que empregou a sulfona associada ao TB1 e também à estreptomicina, e Floch, que a utilizou . associada apenas ao TB1.

No Congresso do Rio de Janeiro de 1963<sup>14</sup> vários trabalhos com associação medicamentosa, como o de Brechet<sup>4</sup> foram apresentados.

Convit et al.<sup>18</sup> no seu relatório sobre terapêutica anti-leprótica para a O.M.S. em 1964, refere-se à associação de medicamentos realizadas em vários centros, como o do Rio de Janeiro, onde se empregou sulfona + fiambutazina + sulfametoxipiridazina ou sulfona + tiambutazina + sulfadimetoxina; o de Uzuakoli, na Africa, que propôs um ensaio terapêutico com a Tiambutazina + DDS e + injeções semanais de acetilsulfametoxipiridazina; o de

Chingleput, na Índia, que empregou o DDS + estreptomicina + a isoniazida; o de Caracas, na Venezuela, que usou associação de sulfona + isoniazida + PAS e uma associação de sulfona + isoniazida e + TB1; finalmente, o centro de Bamako, na África, com a sulfona + ditofal e sulfona + TB1, No final do relatório considera extremamente interessante proceder a ensaios controlados com doentes hospitalizados, com a associação de DDS + tiambutazina e + sulfametoxipirazina, administrada uma vez por semana, e + TB1.

Trabalhos isolados ainda vêm sendo publicados com associação de outras drogas, como o de Browne e Hogerzeil<sup>7</sup>, utilizando a sulfona + a clofazimina, e o de Karat et al.<sup>41</sup>, com a estreptomicina + a isoniazida.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

### 3. MATERIAL E MÉTODOS,

Foram estudados 12 grupos de pacientes portadores de lepra, do Hospital Aimorés de Bauru, tratados com diferentes drogas. Os grupos são apresentados na ordem cronológica em que foi conduzido o experimento, iniciado em 1961,

GRUPO I - 9 pacientes portadores de lepra lepromatosa, sem tratamento prévio, aos quais foi administrado sulfadimetoxina\*, repartida em 3 doses (1 comprimido de 8 em 8 horas), por via oral, num total de 1,5 g por dia. o período de tratamento foi de 12 meses.

GRUPO II - 21 pacientes lepromatosos, todos com tratamento sulfônico anterior aos quais foi administrado sulfadimetoxina\* em dose diária de 1,5g durante 12 meses, por via oral. Esses doentes apresentavam a moléstia em progresso ou estacionada

GRUPO III - 10 pacientes lepromatosos, dos quais 8 não haviam recebido tratamento anti-leprótico anterior e 2 apresentavam-se reativados, por abandono da terapêutica sulfônica. Foi ministrada "rifamicina SV"\*\*\* na dose de 1-g diário, por via intra-muscular, repartida em duas aplicações de 500 mg cada 12 horas. A duração do tratamento foi de 5 a 12 meses.

GRUPO IV - 4 pacientes portadores de lepra lepromatosa, sem tratamento anterior, que receberam "rifamicina SV"\*\*\* por via endovenosa. O medicamento foi administrado na dose diária de 1 g, dis-

\* Madribon - "Roche"

\*\*Rifocina - "Lepetit"



solvida em 250 ml de soro glicosado a 5%. A duração do tratamento foi de 12 meses.

GRUPO V - 4 pacientes lepromatosos, sem tratamento anti-leprótico anterior, que foram tratados com uma associação de medicamentos:

a) "rifamicina SV"\*, por via endovenosa, na dose de 1 g dissolvido em soro glicosado a 5%, em injeções diárias;

b) diamino-difenil sulfona (DDS)\*\* , por via oral, na dose de 100 mg diários;

c) sulfadimetoxina\*\*\*, por via oral, na dose de 500 mg por dia. A duração do tratamento foi de 12 meses.

GRUPO VI - 22 pacientes lepromatosos, que foram tratados com "oxitetraciclina"\*\*\*\*, na dose de 100 mg cada 12 horas, por via intra muscular. O tempo de tratamento foi de 12 meses.

GRUPO VII - 10 pacientes lepromatosos, sem tratamento anterior, aos quais foi administrada "morfazina mida"\*\*\*\*\*, na dose de 2 g diários, por via oral. A dose inicial de 1 g diário por aproximadamente 1 mês, aumentada para 1,5 g diário durante 45 dias; depois o tratamento prosseguiu com 2 g diários durante 6 meses.

GRUPO VIII - 36 pacientes lepromatosos, todos eles sem tratamento anti-leprótico anterior. Esses pacientes foram divididos em sub-grupos, A, B, C. Do sub-grupo A, fizeram parte 14 pacientes,

\* - Rifocina - "Lepetit"

\*\* - AM- "Butantã"

\*\*\* - Ladribon - "Roche"

\*\*\*\* - Terramicina - "Pfizer"

\*\*\*\*\* - Piazolina - "Bracco-Novotherapica"

que receberam uma associação de morfazinamida\* e sulfona\*\*. O sub-grupo B, composto de 13 pacientes, recebeu sulfona\*\* e um placebo, o sub-grupo C, constituído de 9 pacientes, recebeu apenas sulfona\*\*. A morfazinamida\* foi administrada por via oral na dose única de 2 g diários (4 comprimidos). O placebo era administrado sob forma de comprimidos idênticos aos da morfazinamida e nas mesmas condições. A sulfona foi administrada na dose de 100 mg diários de uma única vez. O período de tratamento foi de 1 ano

GRUPO IX - 10 pacientes lepromatosos, que foram tratados com kanamicina\*\*\*, na dose de 1 g diário, por via intramuscular, durante um período de 90 dias. Desses pacientes, 6 já haviam recebido tratamento sulfônico e se achavam reativados, por abandono do mesmo ou por irregularidade na sua administração

GRUPO X - 14 pacientes lepromatosos, que foram tratados com "doxiciclina\*\*\*\*, na dose de 100 mg diários, por via oral. O tratamento variou de 4 a 8 meses, sendo que 8 pacientes já haviam recebido tratamento anterior com sulfonas e outras drogas, e se achavam reativados.

GRUPO XI - 19 pacientes lepromatosos, que foram tratados com o "B663" (clofazimina)\*\*\*\*\* por via oral, na dose de 300 mg diários, ministrados de uma única vez, por um período de 1 ano. Desses pa-

\* - Piazolina - "Bracco-Novotherapica"

\*\* - AM- "Butantã"

\*\*\* - Kantrex - "Laborterápica"

\*\*\*\* - Vibramicina - "Pfizer"

\*\*\*\*\* - Lampren "Ciba-Geigy"

cientes 10 já haviam recebido tratamento anterior, e se achavam reativados.

GRUPO XII - 20 pacientes lepromatosos, sem tratamento anterior, e que foram tratados por sulfonas\* e sulfadoxina\*\* por via oral em duas dosagens diferentes, administradas 1 vez por semana. Os pacientes foram divididos em 4 sub-grupos de 5 pacientes cada um. O 1º e o 2º sub-grupos receberam sulfona\* nas doses de 210 e 600 mg respectivamente; o 3º e o 4º sub-grupos receberam sulfadoxina\*\* na dose de 510 e 1 500 mg respectivamente. O tratamento teve a duração de 1 ano.

A medicação dos diferentes grupos ficava cargo de um enfermeiro responsável, que era sempre o mesmo, para cada grupo. Aqueles medicamentos administrados por via oral eram deglutidos pelo paciente em água e na presença do enfermeiro.

Para avaliar o efeito da terapêutica aplicada em cada grupo foi estabelecida a seguinte metodologia, que sofreu algumas variações no decorrer do experimento as quais serão justificadas ao seu tempo.

- 1) exame clínico-geral;
- 2) exames clínico-leproológicos;
- 3) exames baciloscópicos;
- 4) exames histopatológicos;
- 5) documentação fotográfica;
- 6) exames de laboratório e outros;
- 7) avaliações parciais e gerais dos resultados obtidos.

\* - AM - "Butantã"

\*\* - Fanasil - "Roche"

## 1. EXAME CLÍNICO GERAL.

Foi feito um exame clínico geral o mais completo possível, antes do início da terapêutica, para verificar se o paciente estava em condições de iniciar a experimentação e visando identificar eventuais deficiências orgânicas que pudessem influenciar a resposta ao tratamento, tais como anemias, verminoses, etc. Durante o controle clínico a sintomatologia dos pacientes era anotada e os mesmos medicados, quando necessário; o exame clínico sistemático não mais se repetia, a não ser que uma intercorrência qualquer assim o exigisse.

## 2. EXAME CLÍNICO LEPROLÓGICO.

Realizou-se também exame leproológico completo, sendo anotados no prontuário a intensidade do comprometimento cutâneo, os tipos de lesões observadas, com relação à sua forma, com consistência, distribuição, localização e possível predominância de um tipo sobre o outro. Além disso, foram anotados os comprometimentos de anexos, como madarose ciliar e super-ciliar, presença de lesões na cavidade oral, deformidades nasais e seqüelas de comprometimento neurológico periférico, como "agarras", miofrias, paralisias, reabsorções ósseas e males perfurantes. Não foi realizada a palpação sistemática dos troncos nervosos, nem foi realizado o mapeamento das áreas com sensibilidade alterada. Procurou-se admitir nos grupos unicamente pacientes lepromatosos sem tratamento anterior, a não ser quando se quis observar o comportamento de casos considerados sulfono-resistentes ou sem resposta aos tratamentos clássicos por problemas metabólicos ou outros. Pacientes que já apresentassem reação tipo eritema nodoso foram, quando intensa, impedidos de fazer parte dos grupos experimentais.

Os pacientes de quase todos os grupos eram revistos mensalmente durante todo o período de tratamento ou em qualquer outra ocasião que se fizesse necessário. Nas revisões mensais o exame leproológico era repetido e anotadas todas as alterações observadas, tais como diminuição ou aumento de volume de lepromas, aparecimento de lesões novas, incidência de surtos reacionais tipo eritema nodoso ou outros.

Nos grupos X, XI e XII os pacientes eram revistos em períodos curtos e regulares, mas exames leproológicos completos foram realizados somente cada 4 meses.

### 3. EXAMES BACILOSÓPICOS.

A baciloscopia foi realizada no início e mensalmente, com exceção dos grupos X, XI e XII nos quais foi feita inicialmente e a cada 4 meses,

Consistiam de verificação do número de bacilos e a proporção de formas modificadas observadas na pele e no muco nasal.

Para essas verificações no grupo I, durante os primeiros 6 meses foi colhido material de lima lesão das mais ativas e materiais de ambas as narinas. A partir do 22 semestre, no grupo I, e durante todo o período experimental, nos demais grupos, foram realizados índices bacterianos e morfológicos de lesão (IBL e IML), com exceção do grupo VIII, em que não foi realizado o IML.

Nos grupos de I a IX os índices bacterianos de lesão basearam-se no material proveniente de 6 locais, considerados mais ativos. A quantidade de bacilos de cada coleta de material era expressa em cruces e foi-lhes atribuído um determinado valor numérico; a média desses

valores foi considerada ser o índice bacteriano.

A expressão da quantidade dos bacilos em cru- zes obedeceu às normas adotadas no Hospital Aimorés de Bauru, do seguinte modo:

- a) +++ - grande quantidade de bacilos isolados e agrupa- dos em numerosas globias;
- b) ++ - grande quantidade de bacilos isolados, com ra ras globias;
- c) + - pequena quantidade de bacilos em todos os cam pos examinados;
- d) raros bacilos: presença de bacilos ocasionais no exa- me de vários campos microscópicos e somente em alguns campos;
- e) ausência de bacilos

Para a determinação do índice foi atribuído o valor numérico 4 para +++ de bacilos, o valor 3 para ++, 2 para +, 1 para raros bacilos e valor 0 para ausência de bacilos.

Para a determinação do índice bacteriano no mu- co nasal procedeu-se da mesma forma realizando-se entre- tanto apenas 2 esfregaços, 1 de cada narina. O IBM corres pondia à soma dos valores encontrados no material de cada narina dividido por 2.

Os índices morfológicos para os grupos experi- mentais estudados expressam a quantidade de bacilos modi- ficados existentes nos esfregaços obtidos para a realiza ção do índice bacteriano.

Os bacilos foram considerados típicos quando e- ram bem corados e com sua morfologia regular, independen- te de seu tamanho, podendo ser curtos, médios ou longos. Bacilos granulosos (G) eram aqueles que apresentavam al-

terações de coloração e de forma, com irregularidades de contorno, assumindo também aspectos de grânulos dispostos linearmente sem aparentemente apresentar membrana envoltória ou como grânulos isolados dispostos irregularmente.

Em cada esfregaço examinado a proporção entre a quantidade de bacilos típicos e granuloso era designada da seguinte maneira: T - somente bacilos típicos; G - somente bacilos granuloso; T/G - quantidade equivalentes de bacilos granuloso e típicos; T/RG - bacilos típicos predominando sobre os granuloso; e RT/G - bacilos granuloso predominando sobre os típicos.

Atribuiu-se um valor numérico para as proporções de bacilos granuloso e típicos encontrados, cujo valor máximo era 4. Assim, encontrando-se somente bacilos típicos ou somente granuloso o valor era 4, e para as relações tais como T/G e RT/G ou T/RG os valores eram respectivamente 2/2, 1/3 e 3/1. A média dos valores encontrados para bacilos típicos e granuloso nos vários esfregaços examinados dava uma relação, que era o índice morfológico, o qual era obtido das lesões bem como do material colhido das narinas.

Nos grupos X, XI e XII os índices bacterianos e morfológicos de lesão cutânea foram realizados a partir ainda da colheita de material de 6 locais diferentes considerados mais ativos. O cálculo da quantidade de bacilos porém, tanto para a verificação do IBL como do IML, foi feito de acordo com a técnica modificada de Ridley 95. Nestes últimos grupos não foram realizados índices bacterianos ou morfológicos de materiais colhidos das narinas.

A colheita do material da lesão foi realizada-sem-

pre pelo autora Inicialmente era pingada e comprimida a lesão com o polegar e indicador para evitar sangramento e com estilete (vacinostilo) incisava-se a região até o derma. A seguir o mesmo estilete era aplicado ao longo dos bordos da incisão, para obtenção do material a ser examinado. O material das narinas foi obtido com estilete rombo, cuja extremidade era envolta por algodão, friccionando-o na porção ântero-inferior do septo nasal, sem nenhum cuidado prévio de limpeza das fossas nasais. Em ambos os casos era espalhado em lâmina e devidamente fixado e corado pelo método de Ziehl-Neelsen. A leitura era feita ao microscópio, com aumento de 1 000 vezes.

A interpretação das lâminas era feita por técnicos treinados do Laboratório do Hospital.

#### 4. EXAMES HISTOPATOLÓGICOS.

A avaliação histopatológica foi feita a partir de biópsias de uma das lesões consideradas mais ativas; estas eram obtidas no início e a cada 6 meses de tratamento para os grupos de I a VIII, no início e após 3 meses no grupo IX, que foi observado somente durante esse período; a cada 4 meses nos grupos X, XI e XII. Nesses 3 últimos grupos foram feitas duas biópsias de cada vez, das lesões consideradas mais ativas, e a repetição das mesmas sempre que possível era feita da mesma lesão biopsiada anteriormente ou em uma lesão próxima àquela e com o mesmo grau de atividade.

Os espécimes retirados eram fixados em formol a 10% e corados pelo método da hematoxilina - eosina (HE) para o estudo da estrutura, e pelo método da hematoxilina Ziehl-Neelsen para coloração dos bacilos nos cortes( ).

Os exames histopatológicos nos grupos de I a



VII foram realizados no Instituto de Pesquisas do antigo Departamento de Profilaxia de Lepra do Estado de São Paulo. Nos grupos VIII e IX os exames foram realizados pelo próprio autor, e nos grupos X, XI e XII pelo médico patologista do Hospital Aimorés de Bauru.

O exame histopatológico foi realizado, no início, para confirmação do diagnóstico clínico e para a verificação da presença de estruturas de aspectos regressivos e, depois, nas biópsias seguintes para verificar o aumento ou aparecimento dessas estruturas, sua possível transformação para estruturas inespecíficas ou surgimento de estruturas específicas diferentes.

A baciloscopia nos cortes histopatológicos foi avaliada de acordo com o critério de cada examinador, sendo acrescentada referência ao aspecto morfológico dos bacilos. Não foram realizados índices logarítmicos de biópsia, propostos por Ridley <sup>95</sup> em nenhum dos grupos.

## 5. DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA<sup>o</sup>

Foram feitas fotografias em "branco e preto", somente no grupo I. Nos demais grupos a documentação foi feita com filme colorido, tipo AGFA CT - 18 - 35 mm . A máquina utilizada foi a Asahi Pentax, com flash eletrônico. As distâncias e aberturas de objetiva e locais fotografados foram devidamente registradas no início e repetidas durante a evolução do tratamento.

Foram realizadas fotografias no mínimo de dois locais representativos do estado da moléstia em cada paciente, no início e a cada 6 meses nos grupos de I a VIII, no início e no final no grupo IX, e a cada 4 meses nos pacientes dos grupos X, XI e XII. Além das fotografias de controle foram também tiradas outras em períodos

diferentes durante o tratamento experimental, quando fosse necessário para a observação do aparecimento de uma lesão nova ou quando se tivesse instalado um aspecto involutivo mais precoce ou ainda outras eventualidades.

## 6. EXAMES DE LABORATÓRIO E OUTROS.

Em todos os grupos foram realizados, no início e como rotina, exames de urina Tipo I, hematimetrias, dosagens de hemoglobina e exames de fezes, os quais foram repetidos a cada 6 meses no mínimo nos primeiros 8 grupos, no final do período de observação no grupo IX e a cada 4 meses nos grupos X, XI e XII. Nestes últimos três grupos foram incluídas verificações da velocidade de hemossedimentação, determinações do hematócrito e leucometrias além de 1 Radiografia tórax que foi realizada somente no início do tratamento.

Nos pacientes do grupo IX foi realizado exame otorrinolaringológico completo, no início e no final da experimentação inclusive com realização de audiometrias. Eventualmente foram realizados outros exames, quando o estado do paciente assim o exigisse, tais como dosagens de uréia e creatinina, dosagens da fosfatase alcalina, bilirrubinas, etc.

## 7. AVALIAÇÕES PARCIAIS E GERAIS DOS RESULTADOS OBTIDOS.

Os resultados parciais e totais das experimentações foram avaliados nos grupos I a VIII por uma equipe constituída de 3 leprólogos, que não tinham conhecimento dos medicamentos que estavam sendo experimentados. As avaliações foram feitas após 6 meses e no final das observações. Nestas ocasiões era feito um exame leproló-

gico por um dos técnicos e colhido material para bacterioscopia. Os dados assim coligidos eram avaliados pelos 3 examinadores juntamente com as fotografias e lamina de biópsia. Nessas avaliações o paciente era considerado muito melhor (MM), melhor (M), pouco melhor (PM), inalterado (I) ou pior (P), anotando-se se houve ou não o aparecimento de surtos de eritema nodoso.

Os grupos IX, X e XI foram avaliados pelo próprio experimentador e o grupo XII foi estudado e avaliado do segundo a técnica do ensaio "duplo cego". Neste grupo, em que foram estudados sulfona e sulfadoxina em 2 dosagens diferentes administradas semanalmente, os pacientes foram escolhidos ao acaso e não sabiam as medicações que estavam recebendo, nem em que dosagens, assim como não o sabia o experimentador. Os comprimidos tinham o mesmo aspecto e eram retirados de recipientes diferentes rotulados com uma sigla própria para cada uma. A identificação do medicamento e sua respectiva dosagem estava contida em envelopes fornecidos pelo laboratório que propôs a experiência e que foram somente abertos após o grupo ter completado 1 ano de observação. As avaliações parciais foram feitas sem a identificação dos produtos e suas dosagens pelo próprio experimentador e a avaliação final foi realizada por um leprólogo alheio à experimentação.

## 4. RESULTADOS

#### 4. RESULTADOS

Os resultados obtidos em cada grupo serão apresentados considerando os exames: a) clínico-leprológicos; b) baciloscópicos; c) histopatológicos.

##### a) Resultados clínico-leprológicos.

Os processos regressivos atribuídos à ação do medicamento foram considerados observando os seguintes critérios:

- 1- parada da marcha evolutiva da doença;
- 2- melhora e desaparecimento das lesões mucosas;
- 3- cicatrização de ulcerações;
- 4- diminuição da infiltração das lesões cutâneas: infiltração difusa, púpulas, tubérculos, nódulos e nodosidades;
- 5- desaparecimento ou aplanamento das lesões cutâneas de atrofia.

De acordo com a intensidade e o tempo de instalação da regressão, ausência ou aumento de volume das lesões e aparecimento de lesões novas, os pacientes foram considerados como: muito melhor (MM); melhor (M); pouco melhor (PM); inalterado (I) e pior (P). Paralelamente, foi registrado o aparecimento de surtos de reação leprética tipo eritema nodoso (EN) ou eritema polimorfo (EP) e anotadas sua intensidade e periodicidade.

Segundo essa orientação, os resultados obtidos em cada grupo foram os seguintes:

Grupo I - Sulfadimetoxina - sem tratamento anterior.

Dos 9 pacientes estudados, 1 apresentou resul-

tado muito melhor (fig. 1), 4 melhores, 3 pouco melhores e 1 manteve-se inalterado.

Houve, em alguns pacientes, surtos reacionais tipo eritema nodoso, desde aqueles de mediana intensidade e duração até os discretos, com apenas raros nódulos. Em nenhum dos casos foi necessário suspensão do medicamento,

#### Grupo II - Sulfadimetoxina - com tratamento anterior.

Dos 21 pacientes estudados, 18 foram considerados melhores (fig. 2) e 3 pouco melhores. Chamou atenção a evolução de um dos pacientes que, logo após 2 meses de tratamento, apresentou fenômenos regressivos notáveis, que foram se intensificando progressivamente (fig. 3).

A maioria dos pacientes apresentou reações lepróticas tipo eritema nodoso, desde discretas até surtos intensos, em alguma fase do seu tratamento.

Neste grupo, constituído por pacientes que já haviam recebido tratamento sulfônico anterior, 3 deles nunca haviam apresentado surtos desse tipo. No final do tratamento, 6 pacientes apresentavam nódulos de eritema nodoso durante o exame de avaliação.

#### Grupo III - Rifamicina SV - Intramuscular -

Dos 10 pacientes estudados, apesar de variável o tempo de observação para alguns deles, todos foram considerados como melhores (fig. 4) os Quatro casos apresentaram surtos de eritema nodoso de leve e moderada intensidade.

Foram notáveis, durante a evolução destes ca-

tos, a intensidade e a rapidez dos fenômenos regressivos já evidentes nos primeiros 15 dias e que atingia um máximo dentro dos primeiros 3 meses de terapêutica.

Grupos IV e V - Rifamicina SV - endovenosa e Rifamicina SV endovenosa associada à sulfona e sulfadimetoxina, respectivamente.

Todos os pacientes de ambos os grupos foram considerados melhores (figs. 5, 6 e 7) e também observaram-se fenômenos regressivos precoces e intensos, instalados já no 12º mês de tratamento naqueles casos em franca atividade e apresentando lesões de instalação recente (fig. 8). Não houve diferenças entre os resultados observados no grupo tratado com Rifamicina S.V. endovenosa isolada e o grupo em que ela foi associada à sulfona e sulfadimetoxina. Os surtos de eritema nodoso incidiram igualmente em pacientes de ambos os grupos e foram de discreta à mediana intensidade.

Grupo VI - Oxitetraciclina.

Dos 22 pacientes, 21 foram considerados melhores (fig. 9) e apenas 1 considerado pouco melhor.

As melhoras obtidas foram em média intensas entre o 12º e o 32º mês de tratamento, diminuindo depois sensivelmente a intensidade dos processos regressivos. Nesse grupo, o caso 4, já tratado anteriormente com sulfonas e considerado "sulfono-resistente" (apresentando grande número de lesões de instalação recente), 15 dias após o início do tratamento já apresentava uma notável planificação das lesões e, mesmo, o seu desaparecimento.

Dois pacientes, um dos quais apresentava eritema nodoso antes do início do tratamento, foram os únicos que mostraram surtos reacionais de mediana intensidade. Os demais pacientes apresentaram apenas surtos muito discretos. Na avaliação final do tratamento desse grupo, 12 pacientes apresentavam nódulos de eritema nodoso e, 3 elementos de eritema polimorfo.

#### Grupo VII - Morfazinamida.

Dos 10 pacientes estudados, 6 foram considerados melhores, 3 pouco melhores e 1 inalterado.

Nos casos melhorados houve desaparecimento de papulas e marcante redução de volume de tubérculos e nódulos (fig. 10 e 11).

Houve aparecimento de eritema nodoso nos casos 1, 2, 3, 6 e 10. Os casos 5 e 7 já apresentavam alguns nódulos de eritema nodoso antes do início do tratamento. Os surtos de eritema nodoso foram leves, sem comprometimento do estado geral.

#### Grupo VIII -

##### Sub-grupo A - Morfazinamida + sulfona.

Dos 14 pacientes, 4 foram considerados muito melhores, 8 melhores e 2 pouco melhores.

##### Sub-grupo B - Sulfona + placebo.

Dos 13 pacientes, 1 foi considerado muito melhor, 8 melhores e 4 pouco melhores.

##### Sub-grupo C - Sulfona.

Dos 9 pacientes, 5 foram considerados muito me-



lhores e 4 melhores.

Atentando-se para o fato de que os sub-grupos B e C eram iguais, pois ambos foram tratados somente com sulfonas e, somando-se os dados de ambos, tivemos para os 22 pacientes os seguintes resultados: 7 muito melhores, 12 melhores (figa 13) e 4 pouco melhores.

Os pacientes considerados muito melhores foram aqueles que apresentaram respostas notáveis, com regressão quase total dos lepromas em tempo relativamente curto, iniciadas logo nos primeiros meses de tratamento; pacientes estes que apresentavam grande número de lesões novas, de aparecimento recente.

Nos casos considerados como melhores a instalação franca das melhoras se deu ao redor do 32 mês, tornando-se bastante evidente ao 62 mês e diminuindo de intensidade no 22 semestre de tratamento.

Em todos os casos a melhora da obstrução nasal, diminuição da infiltração das lesões da mucosa oral e desaparecimento de lesões de instalação recente foram os primeiros sinais observados. Os lepromas duros, fibrosados, que alguns pacientes apresentavam foram os últimos aspectos a apresentarem sinais de melhora, persistindo por vezes com discreto pagueamento de sua superfície.

Todos os pacientes apresentaram surtos de eritema nodoso, mas nunca tão intensos que chegassem a comprometer o seu estado geral.

Na ocasião do surto, cada paciente foi tratado com Talidomida, que em seguida continuou a ser administrada como medicação profilática...

Grupo IX - Kanamicinao

Dos 10 pacientes, 2 foram considerados muito melhores (fig. 14), 6 melhores e 2 pouco melhores.

Os 2 casos muito melhores apresentaram respostas favoráveis bastante precoces, com desaparecimento de lepromas ou sua planificação e atrofia na quase totalidade, durante o 12 mês de terapêutica (fig. 15).

Quanto aos fenômenos tipo reacionais, somente 3 pacientes apresentaram raros nódulos de eritema nodoso nos membros.

#### Grupo X - Doxiciclina.

Os 14 pacientes deste grupo foram considerados melhores (fig. 16), apesar de 8 terem completado apenas 4 meses de tratamento.

Dois pacientes reativados haviam sido tratados anteriormente com sulfonas e apresentavam número regular de lepromas de instalação recente. Logo após o 12 mês de terapêutica todas estas novas lesões desapareceram (fig. 17). Nos demais casos as melhoras foram lentas, enquanto os surtos reacionais que incidiram em alguns pacientes foram discretos.

#### Grupo XI - Clofazimina.

Os 19 pacientes deste grupo foram considerados melhores.

A rigor, dois casos poderiam ser considerados muito melhores. Um deles não havia recebido nenhum tratamento anti-leprótico anterior ao início do "B-665", mas apresentava a maioria das lesões de tamanho uniforme, mais ou menos recentes, e todas na mesma fase evolutiva. No 42 mês de tratamento as lesões já exibiam aspecto regres-

sivo favorável, que pouco a pouco se intensificou. O outro caso citado estava reativado por abandono de tratamento sulfônico anterior e apresentava lesões de vários tamanhos, estando quase todas na mesma fase evolutiva. Ao finalizar o 42 mês de tratamento, já se notava também nítido aspecto regressivo das lesões, mais acentuado porém naquelas de menor tamanho.

É digno de registro também um caso que, intensamente reativado por tratamento irregular, era portador de grande número de lesões volumosas, tensas, eritematosas, em franca atividade. Ao finalizar o 4º mês de tratamento, os sinais regressivos eram nítidos, com perda de tensão e pregueamento evidente de lepromas. As melhoras foram se acentuando nos meses seguintes e, no final de \_ ano de tratamento com a clofazimina, muitas lesões se apresentavam planas e pregueadas e a maioria delas mostrava grande redução no seu volume. Contudo, ainda persistiam algumas lesões elevadas, consistentes, fibrosas (figs. 19 e 20).

Nos demais casos do grupo, que se encontravam em fase de menor atividade da moléstia, a instalação da melhora foi mais lenta.

Dois casos apenas apresentaram surtos reacionais discretos de eritema nodoso.

#### Grupo XII - Sulfonas e sulfadoxina.

Os 4 sub-grupos com doses semanais diferentes de sulfona e sulfadoxina não apresentaram diferenças nos resultados. Dos 20 pacientes tratados, 18 foram considerados como muito melhores (figs. 21, 22, 23 e 24) e apenas 2 como melhores. A distribuição dos pacientes pelos sub-grupos havia sido uniforme no que se refere à fase e-

volutiva da moléstia. As melhoras foram progressivas e também aqui as lesões mais recentes foram as que regrediram primeiro.

A maioria dos pacientes apresentou surtos de eritema nodoso de discreta e mediana intensidade.

## b) Resultados baciloscópicos

Índice bacteriano.

No grupo I não foi calculado o índice bactéria no nos primeiros 6 meses de tratamento. Os índices de 6 meses comparados com os obtidos aos 12 meses não mostraram diferenças significativas.

Nos demais grupos também não houve alterações evidentes entre os índices iniciais e finais, seja naqueles grupos onde o tempo de tratamento foi mais curto, como 3 e 6 meses, ou naqueles em que os pacientes completaram 1 ano de tratamento.

Os gráficos nos demonstram a evolução da média dos índices bacterianos das lesões dos pacientes de cada grupo, e nos quadros estão registrados os valores iniciais e finais dos mesmos para cada paciente.

Índice morfológicos

No grupo I também não foi realizado o IIL nos primeiros 6 meses de observação. Nos 6 meses finais o IML apresentou predomínio de formas modificadas sobre as formas típicas dos bacilos. Com exceção do grupo VIII, em que este índice não foi apresentado, todos os demais grupos demonstravam predomínio de formas bacilares típicas sobre bacilos com morfologia modificada no início do tratamento e que, com o decorrer, sofrem progressivamente uma inversão passando a predominar no final os bacilos mo

dificados (figs. 25 e 26).

É digno de registro que a inversão ocorrida no grupo IX da kanamicina, pelo curto período de observação, foi bem mais precoce e intensa do que aquela ocorrida nos demais grupos.

O comportamento do IML dos grupos de uma maneira geral foi o mesmo, seja naqueles em que o cálculo do índice foi feito segundo Ridley <sup>72</sup> seja naqueles em que o cálculo foi baseado no método que propusemos.

Os gráficos nos dão a idéia da média dos índices morfológicos dos pacientes de cada grupo.

Os IML dos pacientes individualmente apresentavam entre si, no início do tratamento, diferenças consideráveis, com exceção dos pacientes do grupo XII, em que os índices iniciais foram mais uniformes.

Somente foram apresentadas tabelas dos índices morfológicos iniciais e finais dos pacientes dos grupos X, XI e XII. Esses índices foram calculados pelo sistema de Ridley <sup>72</sup>.

Procurando correlacionar os índices destes grupos com os resultados clínicos, devemos salientar que quanto mais baixo foi o índice mais intensas e mais precoces foram as melhoras observadas.

### c) Resultados histopatológicos.

#### Estruturais.

De maneira geral, em todos os grupos as biópsias iniciais revelavam infiltração lepromatosa, com ou sem aspectos regressivos. Esses aspectos, traduzidos pelo acúmulo de histiócitos vacuolizados com limites imprecis-

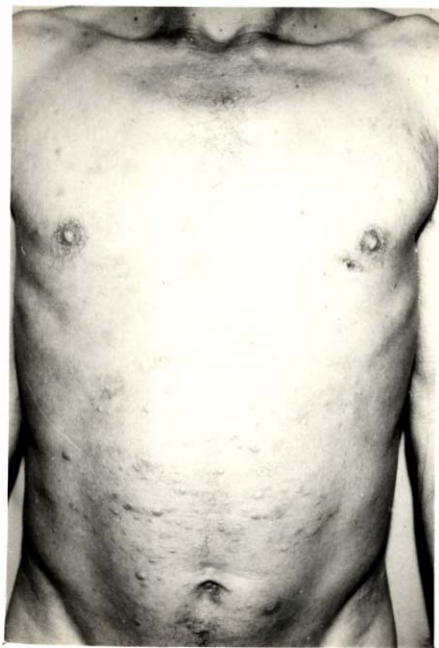
sos e núcleos picnóticos, atingiram proporções variáveis, mesmo em se tratando de casos iniciais que nunca haviam feito tratamento anti-leprótico anterior. Nos exames realizados em períodos subseguintes do tratamento os aspectos regressivos predominavam, sem podermos notar diferenças entre biópsias, realizadas por exemplo aos 6 meses e depois de 1 ano de tratamento.

#### Baciloscópicos.

A baciloscopia dos cortes não foi analisada através de índices. Observou-se um predomínio de bacilos típicos nas biópsias iniciais e um predomínio de bacilos modificados nas demais biópsias realizadas durante o período de observação, sem que se notassem grandes variações na quantidade dos bacilos.

Esses resultados, por serem subjetivos e pouco mensuráveis, não foram apresentados em gráficos ou em tabelas.

FIGURA 1 - Paciente lepromatoso, sem tratamento prévio, tratado com Sulfadimetoxina (Grupo I).



Antes

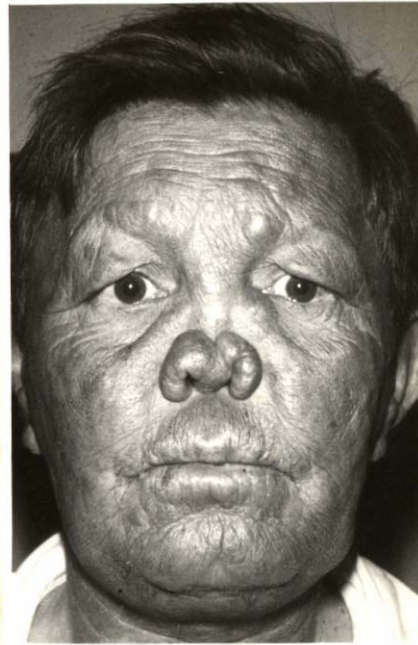


Após 12 meses.

FIGURA 2 - Paciente lepromatoso, com tratamento sulfônico anterior, tratado com Sulfadimetoxina (Grupo II).



Antes



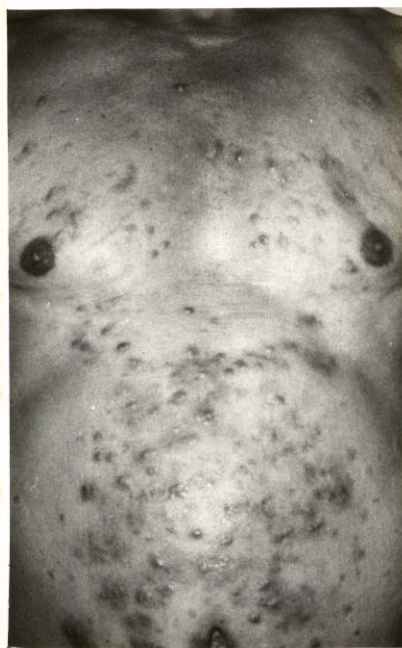
Após 12 meses



FIGURA 3 - Paciente lepromatoso, com tratamento sulfônico anterior, tratado com Sulfadimetoxina (Grupo II).

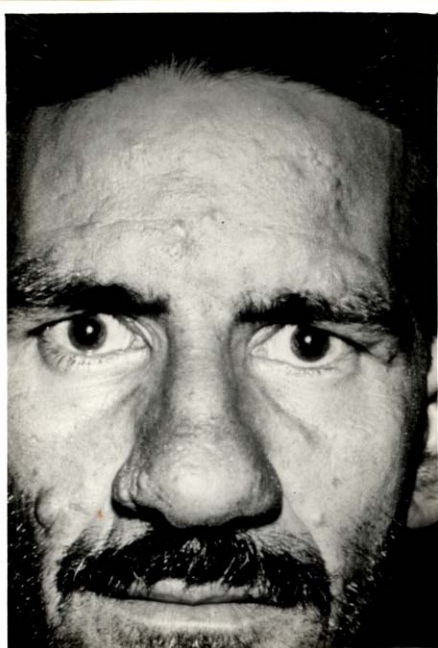


Antes

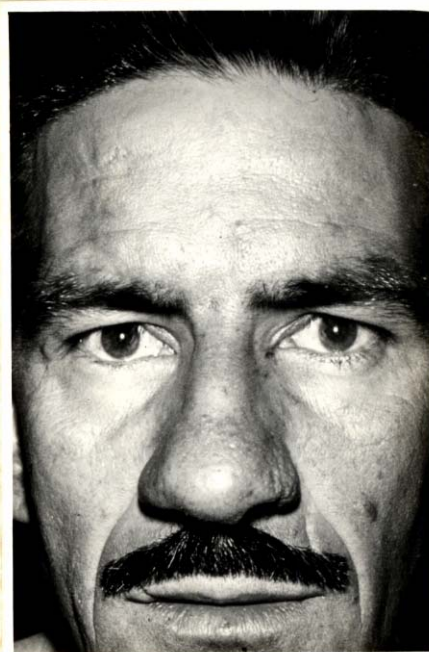


Após 12 meses

FIGURA 4 - Paciente lepromatoso tratado com Rifamicina SV - intramuscular (Grupo III).

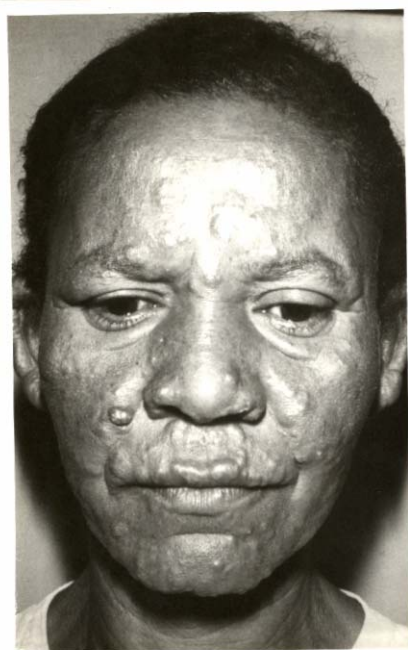


Antes

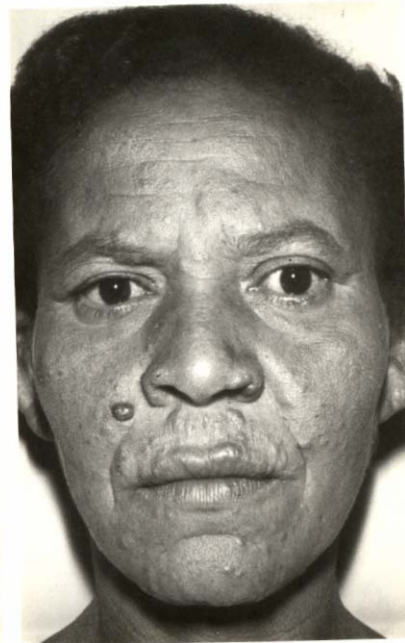


Após 12 meses

FIGURA 5 - Paciente lepromatosa tratada com Rifamicina SV - endovenosa (Grupo IV).



Antes



Após 12 meses

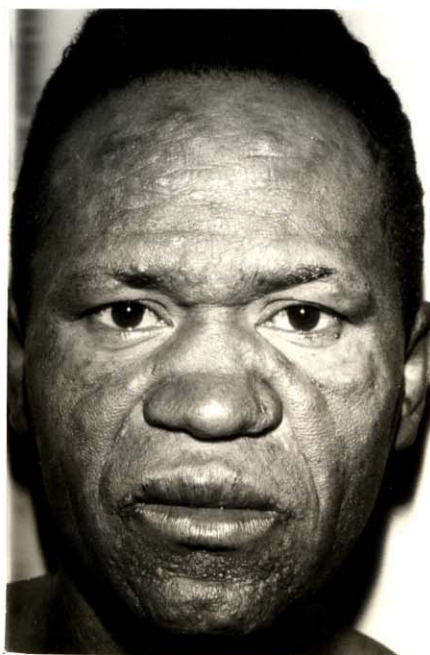
FIGURA 6 - Paciente lepromatoso tratado com Rifamicina SV - endovenosa (Grupo IV).



Antes



Após 20 dias

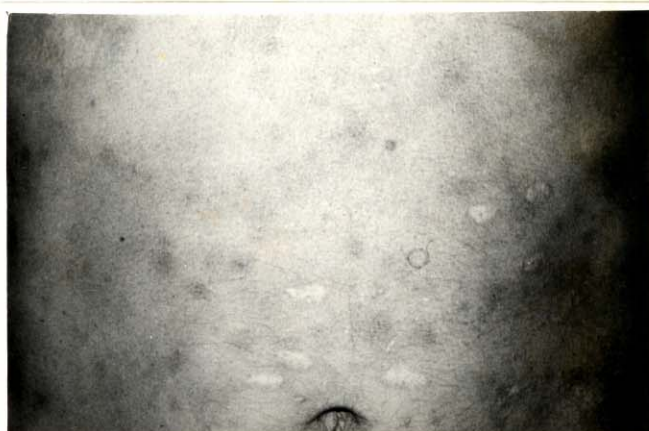


Após 12 meses

FIGURA. 7 - Paciente lepromatoso tratado com associação de Rifamicina SV endovenosa, Diamino-difenil-sulfona e Sulfadimetoxina (Grupo V).

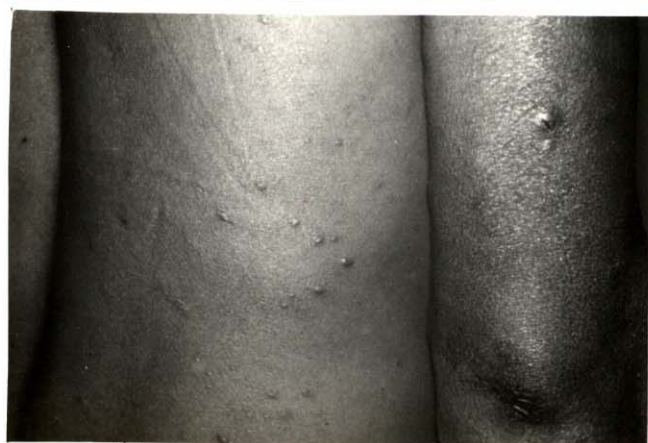


Antes



Após 12 meses

FIGURA 8 - Paciente lepromatoso tratado com associação de Rifamicina SV endovenosa Diamino-difenil-sulfona e Sulfadime toxina (Grupo V)



Antes



Após 12 meses

FIGURA 9 - Paciente lepromatoso tratado com Oxitetraciclina (Grupo VI).



Antes



Após 12 meses

FIGURA 10 - Paciente lepromatoso tratado com Morfazina  
(Grupo VII)



Antes



Após 12 meses



FIGURÃ 11 - Paciente lepromatoso tratado com Morfazina-  
mida (Grupo VII)

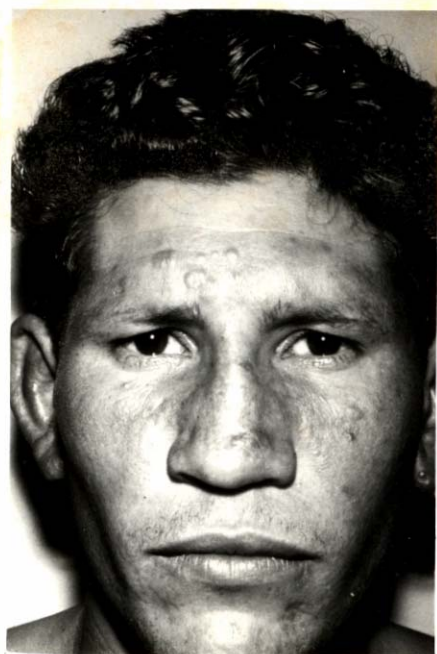


Antes

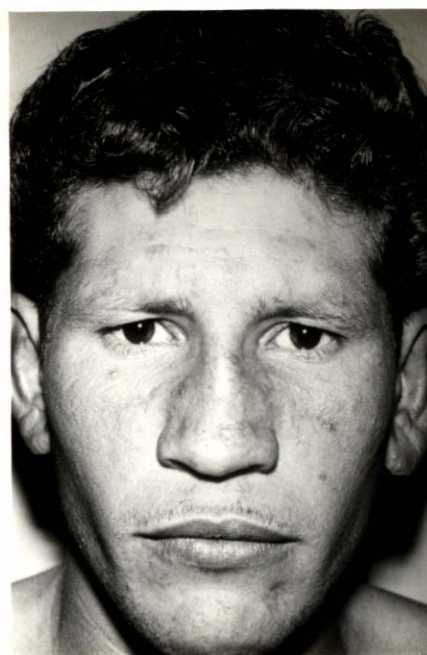


Após 12 meses.

FIGURA 12 - Paciente lepromatoso tratado com associação Morfazinamida e Sulfona (Grupo VIII - sub -grupo A).

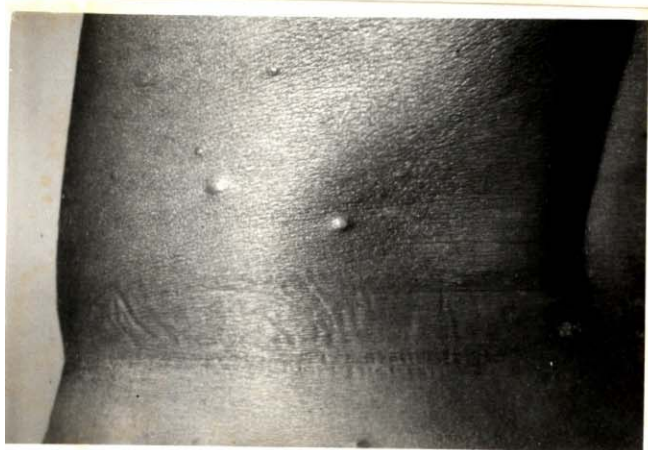


Antes

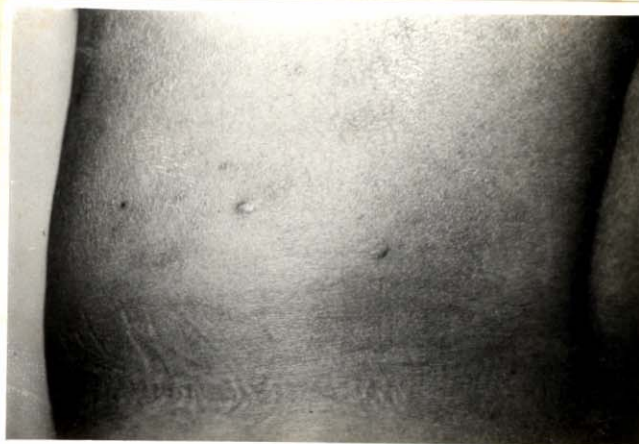


Após 12 meses

FIGURA 13 - Paciente lepromatoso tratado com Sulfona  
(Grupo VIII)

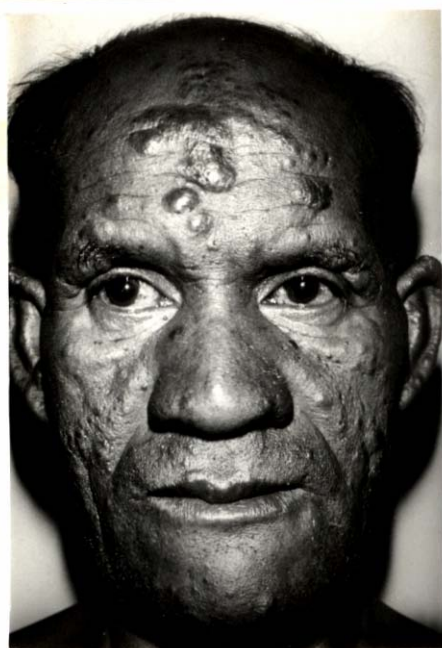


Antes

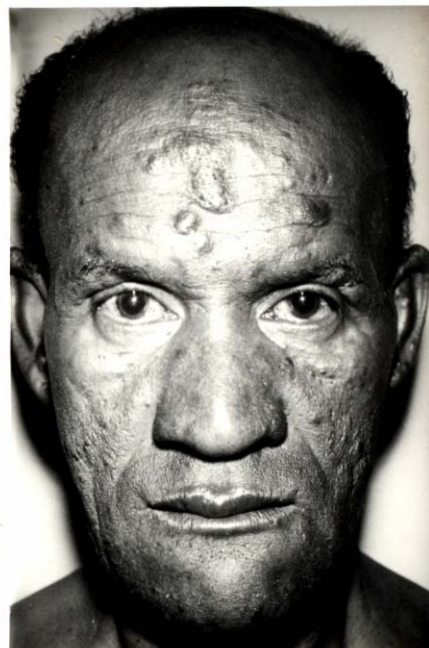


Após 12 meses

FIGURA 14 - Paciente lepromatoso tratado com Kanamicina  
(Grupo IX).



Antes



Após 3 meses

FIGURA 15 - Paciente lepromatoso tratado com Kanamici-  
na (Grupo IX)



Antes



Após 1 mês

FIGURA 16. Paciente lepromatoso tratado com Doxiciclina  
(Grupo X).

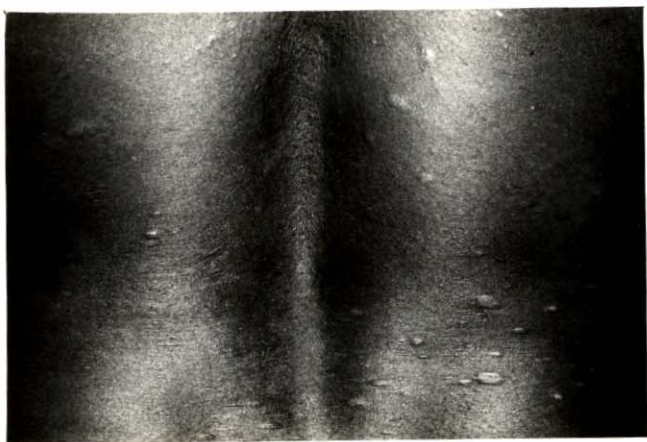


Antes

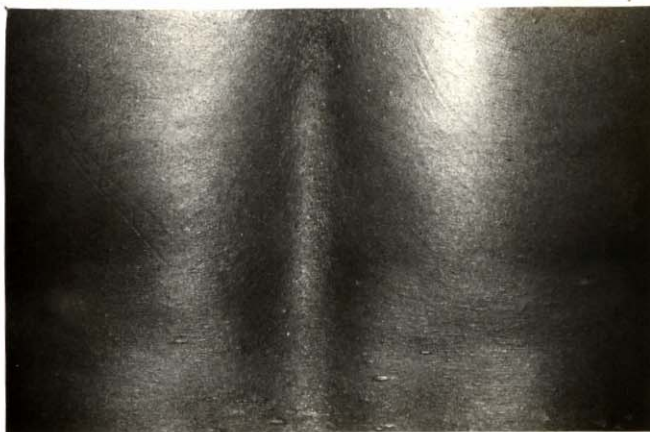


Após 8 meses

FIGURA 17 - Paciente lepromatoso tratado com Doxiclina  
(Grupo X).



Antes



Após 2 meses

FIGURA 18 - Paciente lepromatoso tratado com Clofazimina  
- B3663 ( Grupo XI ) .





FIGURA 19 - Paciente lepromatoso tratado com Clofazimina  
- B663 (Grupo XI).



Antes



Após 12 meses

FIGURA 20 - Paciente lepromatoso tratado com Clofazimina  
- B 663 (Grupo XI).



Antes



Após 12 meses

FIGURA 21 - Paciente lepromatosa tratada com Sulfadoxina  
- 510 mg (Grupo XII).

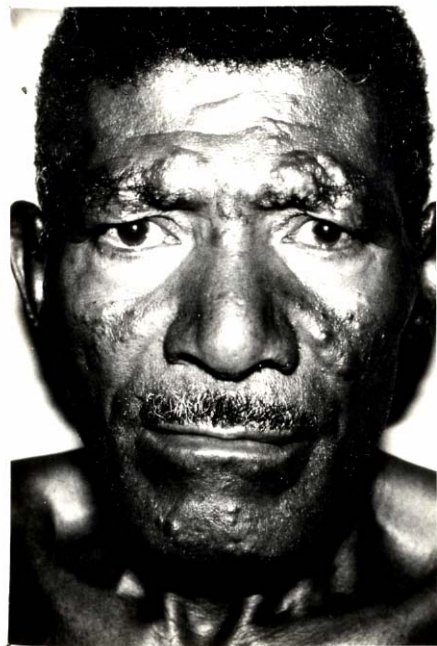


Antes

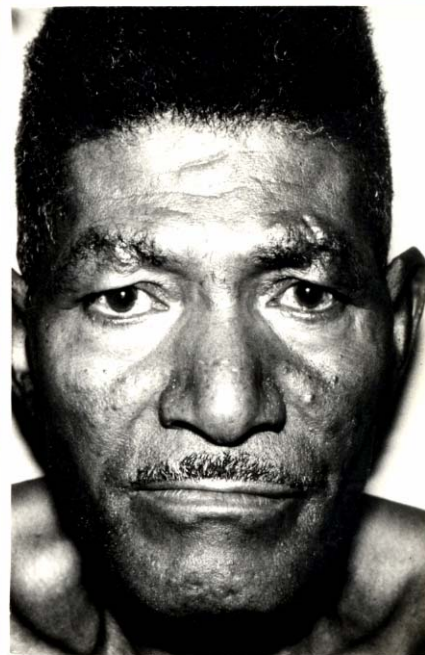


Após 12 meses

FIGURA 22 - Paciente lepromatoso tratado com sulfona  
-600 mg (Grupo XII),



Antes



Após 12 meses

FIGURA 23 - Paciente lepromatoso tratado com Sulfadoxina - 1.500 mg (Grupo XII).



Antes



Após 12 meses

FIGURA 24 - Paciente lepromatoso tratado com sulfona -  
210 mg (Grupo XII).



Antes



Após 12 meses

FIGURA 25 - Bacilos longos com morfologia conservada  
(1 000 x)

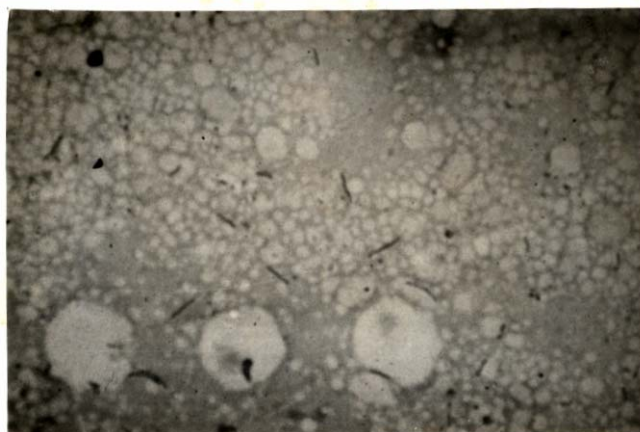


FIGURA 26 - Bacilos curtos e granulados (1 000 x)



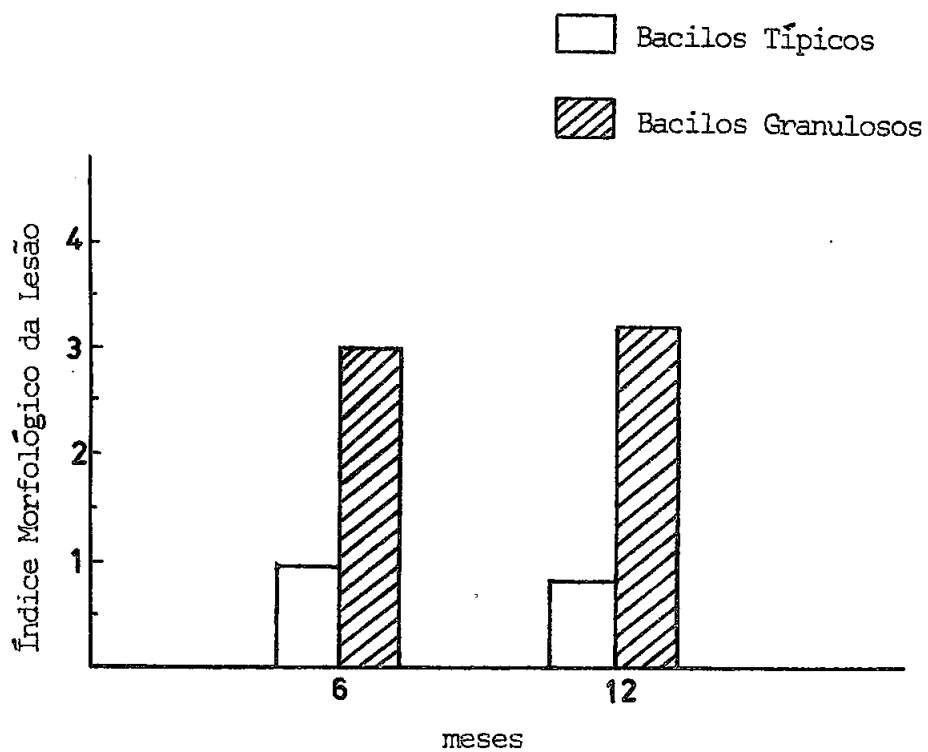
QUADRO I - Pacientes lepromatosos tratados com Sulfadimetoxina (sem tratamento anterior) - Resultado clínico e baciloscopia quantitativa

| Casos | Resultado clínico | <u>Índice bacteriano da lesão</u> |              |
|-------|-------------------|-----------------------------------|--------------|
|       |                   | aos 6 meses                       | aos 12 meses |
| 1     | M                 | 3.83                              | 3.00         |
| 2     | M                 | 3.16                              | 4.00         |
| 3     | M                 | 1.66                              | 0.00         |
| 4     | M                 | 3.16                              | 3.00         |
| 5     | M                 | 1.66                              | 0.00         |
| 6     | M                 | 4.00                              | 2.66         |
| 7     | M                 | 2.00                              | 3.00         |
| 8     | M                 | 0.83                              | 1.33         |
| 9     | M                 | 3.66                              | 4.00         |

M = Melhor



GRÁFICO 1.1 - Pacientes lepromatosos tratados com Sulfadimetoxina (sem tratamento anterior)  
- Baciloscopia qualitativa



QUADRO II - Pacientes lepromatosos tratados com Sulfadime toxina (com tratamento anterior) - Resultado clínico e baciloscopia quantitativa

| Casos | Resultado clínico | Índice bacteriano da lesão |       |
|-------|-------------------|----------------------------|-------|
|       |                   | Inicial                    | Final |
| 1     | M/EN              | 4.00                       | 3.00  |
| 2     | M                 | 3.83                       | 3.00  |
| 3     | M                 | 2.00                       | 0,83  |
| 4     | M/EN              | 2.60                       | 1.33  |
| 5     | PM/EN             | 2.30                       | 1.50  |
| 6     | M                 | 2.00                       | 0.00  |
| 7     | M                 | 3.30                       | 1.00  |
| 8     | M                 | 4.00                       | 1.00  |
| 9     | M                 | 4.00                       | 1.00  |
| 10    | M                 | 2.16                       | 0.00  |
| 11    | M/EN              | 3.66                       | 2.66  |
| 12    | M                 | 3.33                       | 1.50  |
| 13    | M                 | 3.00                       | 0.00  |
| 14    | M                 | 2.83                       | 1.16  |
| 15    | M                 | 4.00                       | 0.66  |
| 16    | M                 | 2.83                       | 1.00  |
| 17    | PM/EN             | 2.30                       | 1.66  |
| 18    | M                 | 2.60                       | 0.00  |
| 19    | M/EN              | 3.16                       | 3.33  |
| 20    | M                 | 3.66                       | 2.50  |
| 21    | PM                | 3.60                       | 3.33  |

M = Melhor

M/EN = melhor com eritema nodoso

PM/EN= pouco melhor com eritema nodoso

GRÁFICO 2.1 - Pacientes lepromatosos tratados com Sulfadimetoxina (com tratamento anterior)- Baciloscopia quantitativa

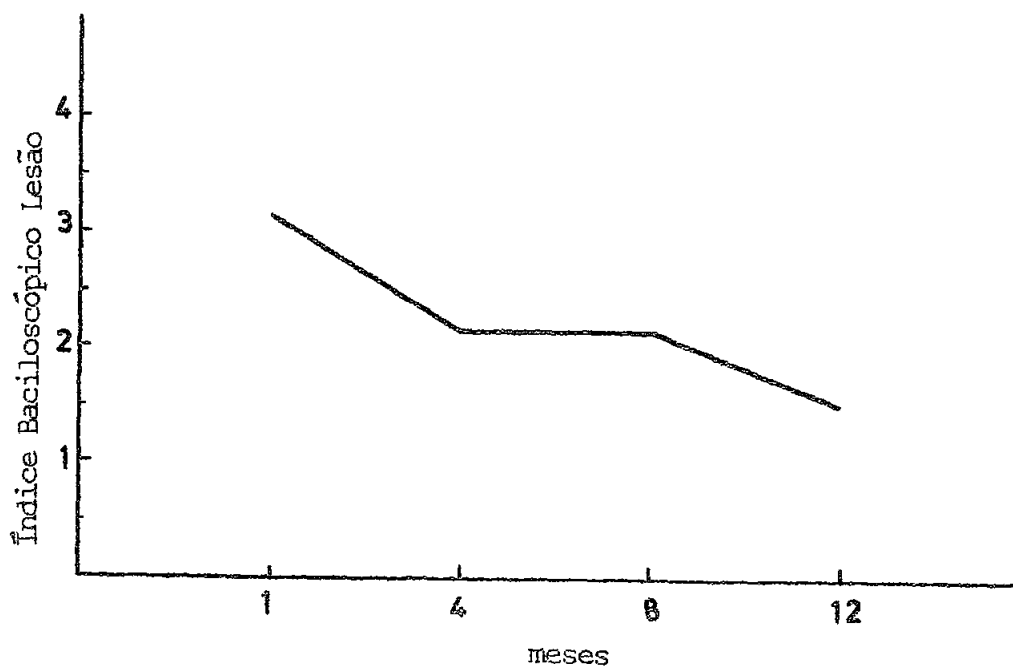
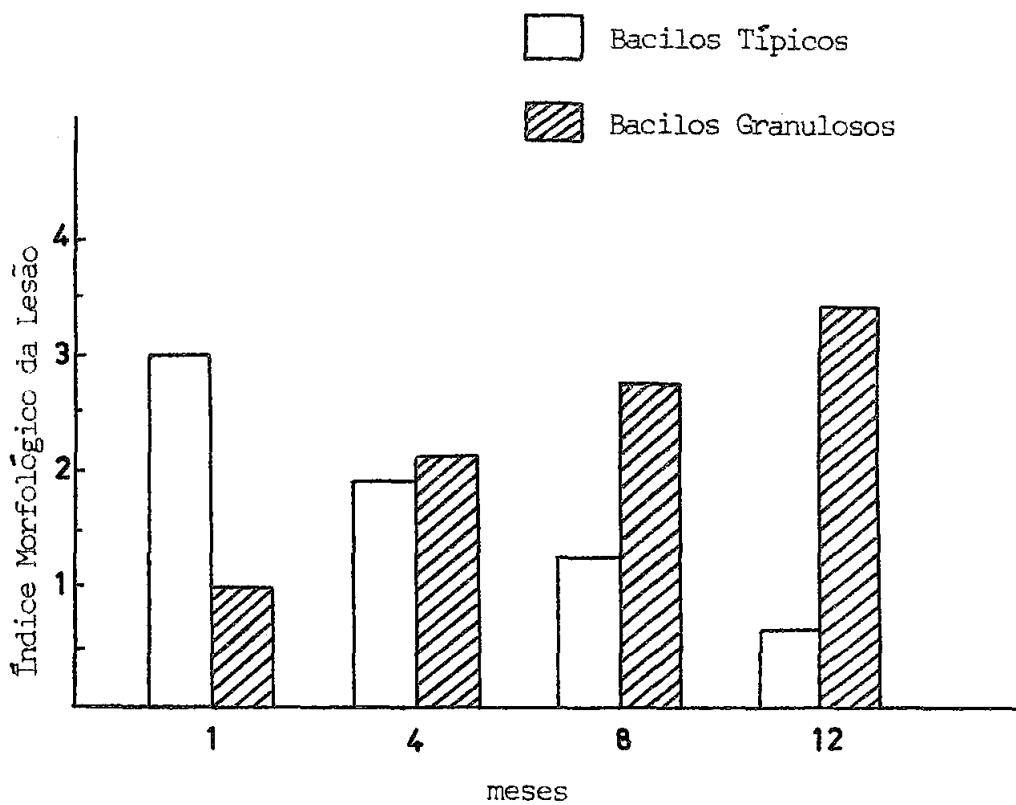


GRÁFICO 2.2 - Pacientes lepromatosos tratados com Sulfadimetoxina ( com tratamento anterior) -Baciloscopia qualitativa



QUADRO III - Pacientes lepromatosos tratados com Rifamicina SV intramuscular - Resultado clínico e baciloscopia quantitativa

| Casos | Resultado Clínico | <u>Índice bacteriano da lesão</u> |       |
|-------|-------------------|-----------------------------------|-------|
|       |                   | Inicial                           | Final |
| 1     | M/EN              | 2.60                              | 3.60  |
| 2     | M/EN              | 3.00                              | 2.00  |
| 3     | M/EN              | 3.60                              | 3.60  |
| 4     | M                 | 3.00                              | 1.60  |
| 5     | M                 | 1.30                              | 2.30  |
| 6     | M                 | 4.00                              | 3.00  |
| 7     | M                 | 3.10                              | 2.50  |
| 8     | M                 | 4.00                              | 1.30  |
| 9     | M                 | 2.50                              | 2.30  |
| 10    | M                 | 2.10                              | 1.50  |

M = Melhor

M/EN= melhor com eritema nodoso

GRÁFICO 3.1 - Pacientes lepromatosos tratados com Rifamicina SV intramuscular - Baciloscopia quantitativa

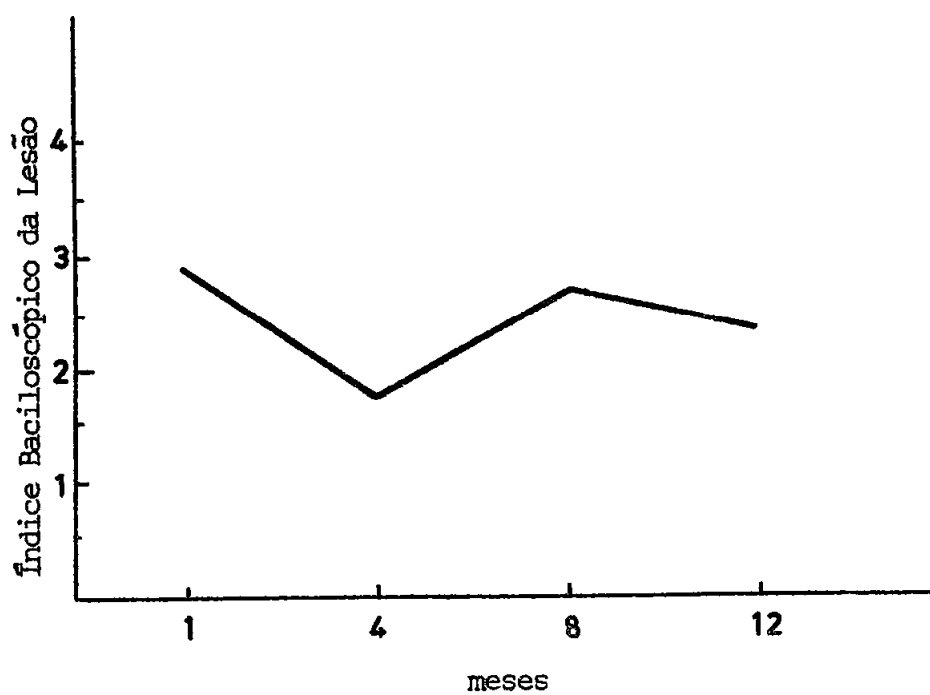
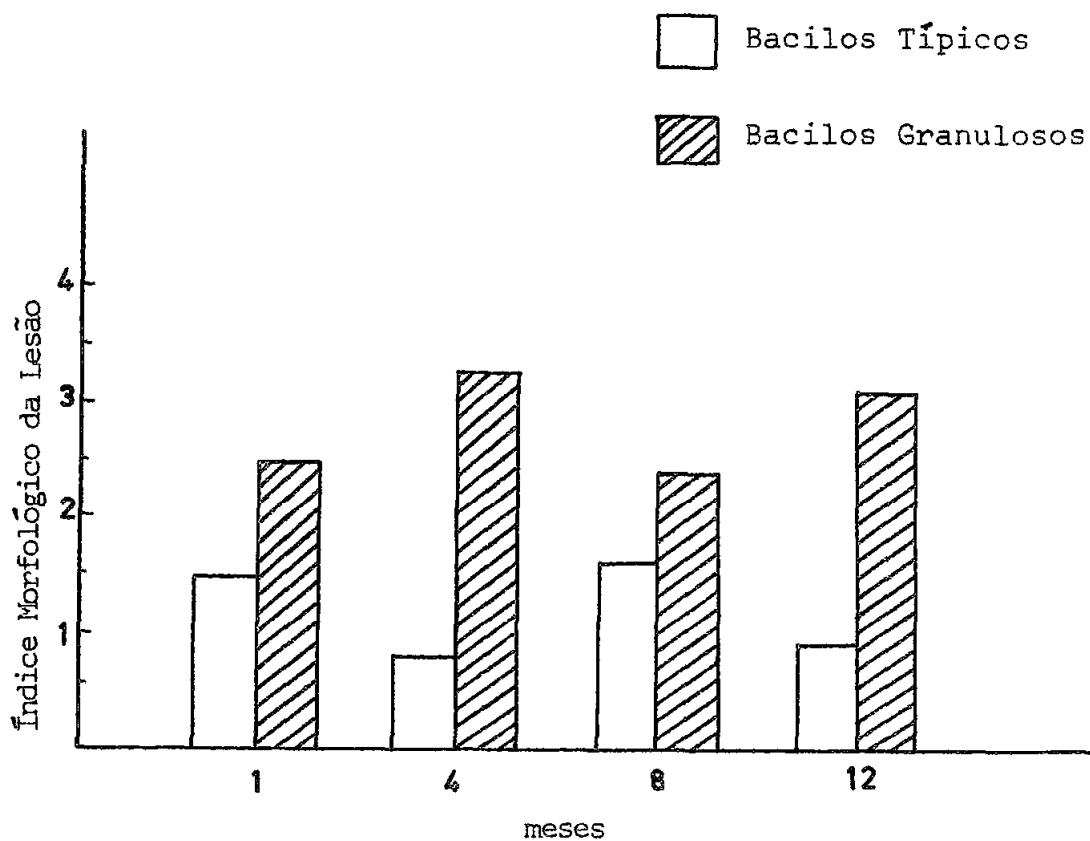


GRÁFICO 3.2 - Pacientes lepromatosos tratados com Rifamicina SV intramuscular - Baciloscopia qualitativa



QUADRO IV - Pacientes lepromatosos tratados com Rifamicina SV endovenosa - Resultado clínico e baciloscopia quantitativa

---

| Casos | Resultado clínico | <u>Índice bacteriano da lesão</u> |       |
|-------|-------------------|-----------------------------------|-------|
|       |                   | Inicial                           | Final |
| 1     | M                 | 4.00                              | 4.00  |
| 2     | M                 | 3.60                              | 3.60  |
| 3     | M                 | 3.80                              | 2.00  |
| 4     | M                 | 3.60                              | 1.80  |
| 5     | M                 | 3.30                              | 2.10  |

---

M. = melhor



GRÁFICO 4.1 - Pacientes lepromatosos tratados com Rifamicina SV endovenosa - Baciloscopia quantitativa

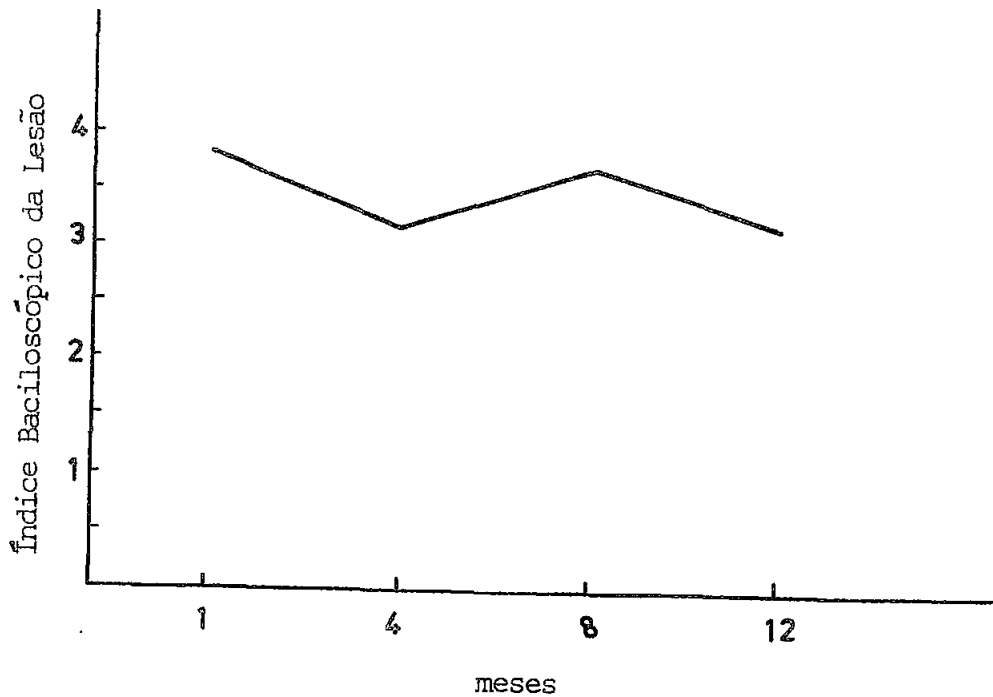
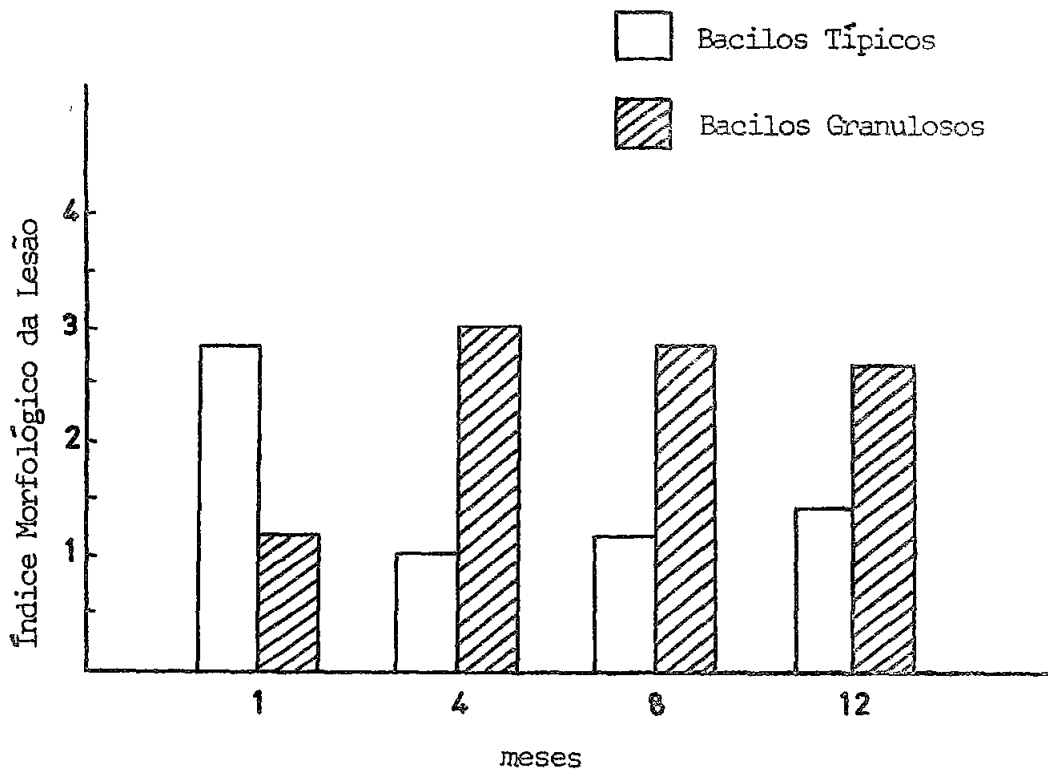


GRÁFICO 4.2 - Pacientes lepromatosos tratados com Rifamicina SV endovenosa - Baciloscopia qualitativa



QUADRO V - Pacientes lepromatosos tratados com Rifamicina SV endovenosa + Sulfona + Sulfadimetoxina - Resultado clínico e baciloscopia quantitativa

| Casos | Resultado clínico | <u>Índice bacteriano da lesão</u> |       |
|-------|-------------------|-----------------------------------|-------|
|       |                   | Inicial                           | Final |
| 1     | M                 | 4.00                              | 3.60  |
| 2     | M                 | 4.00                              | 2.50  |
| 3     | M                 | 3.30                              | 2.80  |
| 4     | M/EN              | 3.50                              | 3.60  |

M = Melhor

M/EN = melhor com eritema nodoso

GRÁFICO 5.1 - Pacientes lepromatosos tratados com Rifamicina SV endovenosa + Sulfona + Sulfadimetoxina - Baciloscopia quantitativa

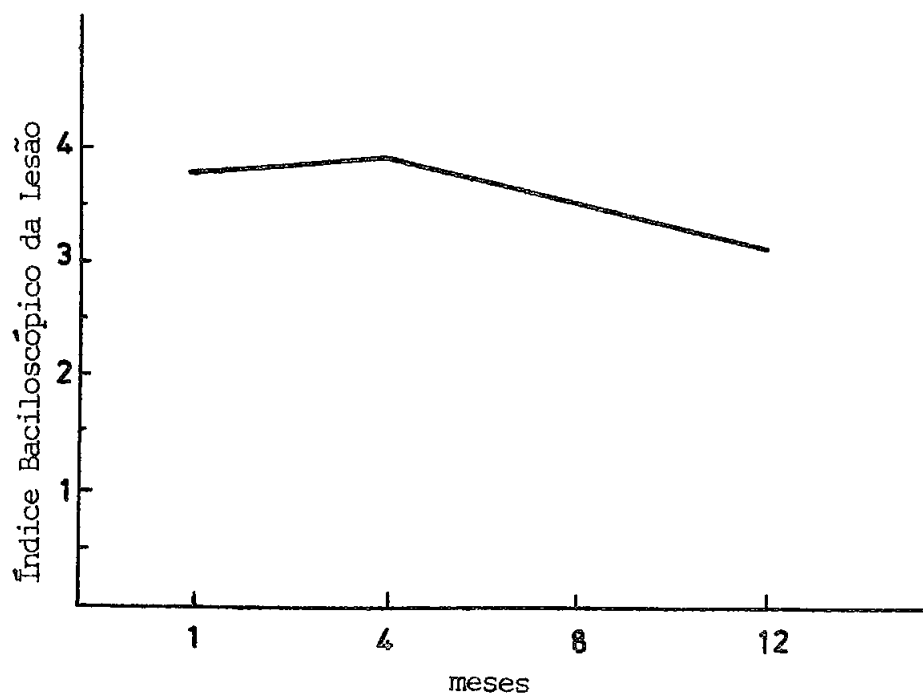
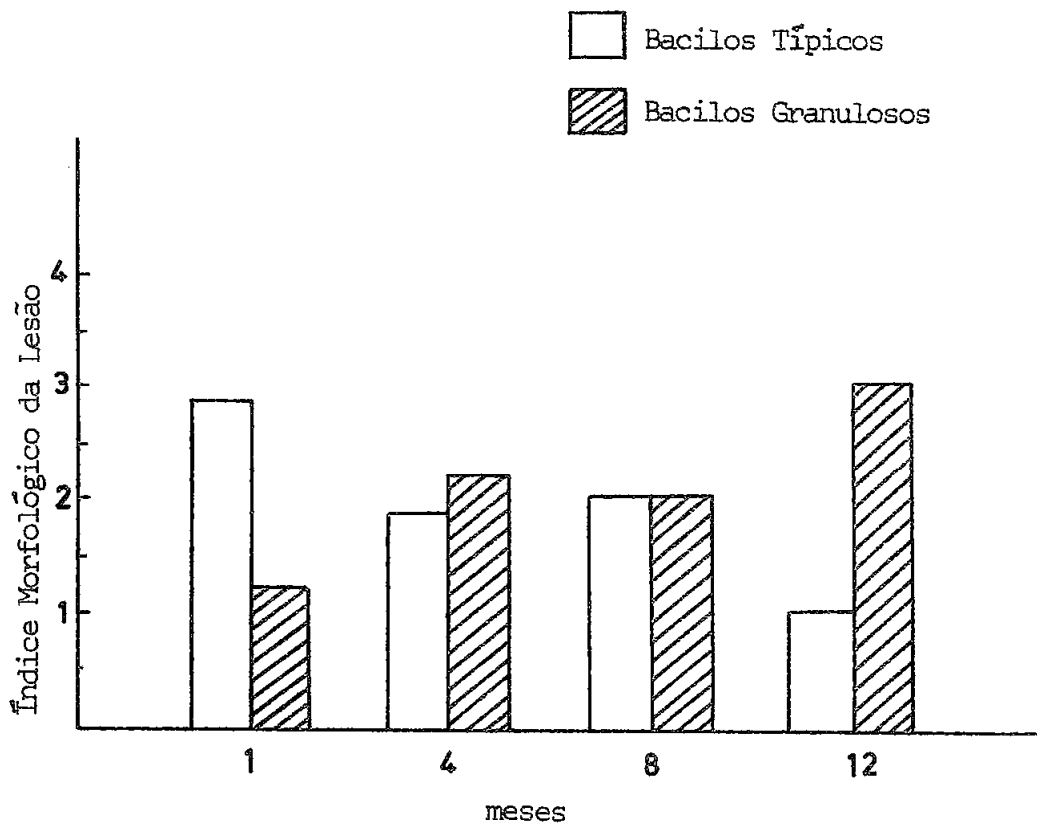


GRÁFICO 5.2 - Pacientes lepromatosos tratados com Rifamicina SV endovenosa + Sulfona + Sulfadimetoxina Baciloscopia qualitativa



QUADRO VI - Pacientes lepromatosos tratados com Oxitetra-  
ciclina. Resultado clínico e baciloscopia  
quantitativa

| Casos | Resultado<br>clínico | <u>Índice Bacteriano da lesão</u> |       |
|-------|----------------------|-----------------------------------|-------|
|       |                      | Inicial                           | Final |
| 1     | M                    | 3.30                              | 3.30  |
| 2     | M                    | 3.30                              | 2.60  |
| 3     | PM                   | 3.60                              | 1.00  |
| 4     | M                    | 3.50                              | 1.10  |
| 5     | M/EN                 | 3.50                              | 2.10  |
| 6     | M/EN                 | 4.00                              | 2.80  |
| 7     | M                    | 3.30                              | 3.50  |
| 8     | M/EN                 | 4.00                              | 3.00  |
| 9     | M/EN                 | 3.30                              | 3.10  |
| 10    | M/EN                 | 3.60                              | 2.30  |
| 11    | M/EP                 | 3.60                              | 3.00  |
| 12    | M/EN                 | 3.60                              | 2.30  |
| 13    | M/EN                 | 2.00                              | 1.30  |
| 14    | M/EN                 | 3.30                              | 2.60  |
| 15    | M                    | 4.00                              | 0.00  |
| 16    | M/EN                 | 3.30                              | 1.80  |
| 17    | M/EP                 | 4.00                              | 0.00  |
| 18    | M                    | 3.60                              | 1.00  |
| 19    | M/EP                 | 4.00                              | 2.00  |
| 20    | M/EN                 | 3.80                              | 2.30  |
| 21    | M/EN                 | 3.60                              | 3.60  |
| 22    | M/EN                 | 3.60                              | 2.60  |

M = Melhor

PM = pouco melhor

M/EN = melhor com eritema nodoso

GRÁFICO 6.1 - Pacientes lepromatosos tratados com Oxitetraciclina - Baciloscopia quantitativa

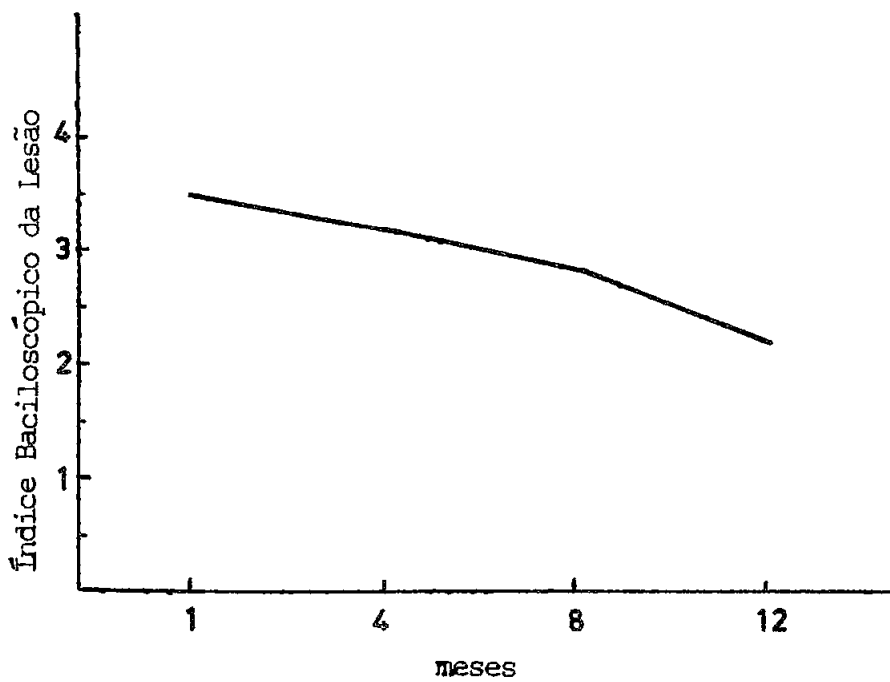
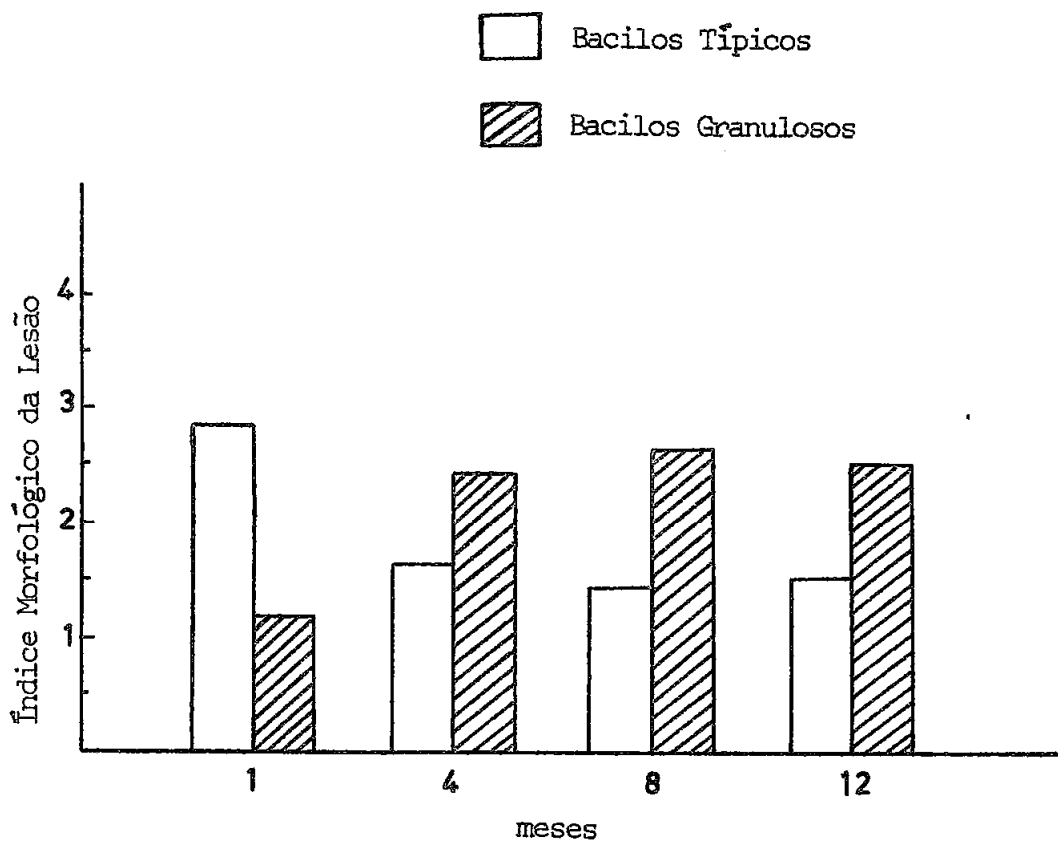


GRÁFICO 6.2 - Pacientes lepromatosos tratados com Oxitetráclina - Baciloscopia qualitativa





QUADRO VII- Pacientes lepromatosos tratados com Morfazinamida (6 meses) - Resultado clínico e baciloscopia quantitativa

| Casos | Resultado clínico | Índice bacteriano da lesão-IBL |       |
|-------|-------------------|--------------------------------|-------|
|       |                   | Inicial                        | Final |
| 1     | M/EN              | 4.00                           | 4.00  |
| 2     | M/EN              | 4.00                           | 3.30  |
| 3     | PM/EN             | 3.60                           | 4.00  |
| 4     | PM                | 3.30                           | 0.00  |
| 5     | PM                | 3.60                           | 4.00  |
| 6     | M/EN              | 3.50                           | 2.50  |
| 7     | I                 | 3.50                           | 3.30  |
| 8     | M                 | 3.30                           | 2.60  |
| 9     | M                 | 4.00                           | 3.30  |
| 10    | M/EN              | 2.50                           | 3.10  |

M = Melhor

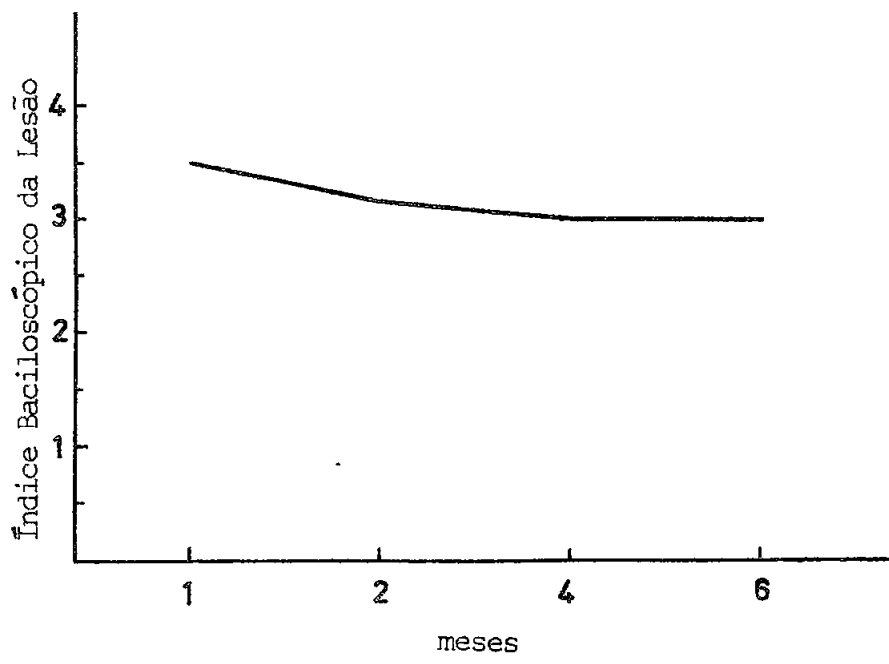
M/EN = melhor com eritema nodoso

PM/EN = pouco melhor com eritema nodoso

PM = pouco melhor

I = inalterado

GRÁFICO 7.1 - Pacientes lepromatosos tratados com Morfazinamida - Baciloscopia quantitativa

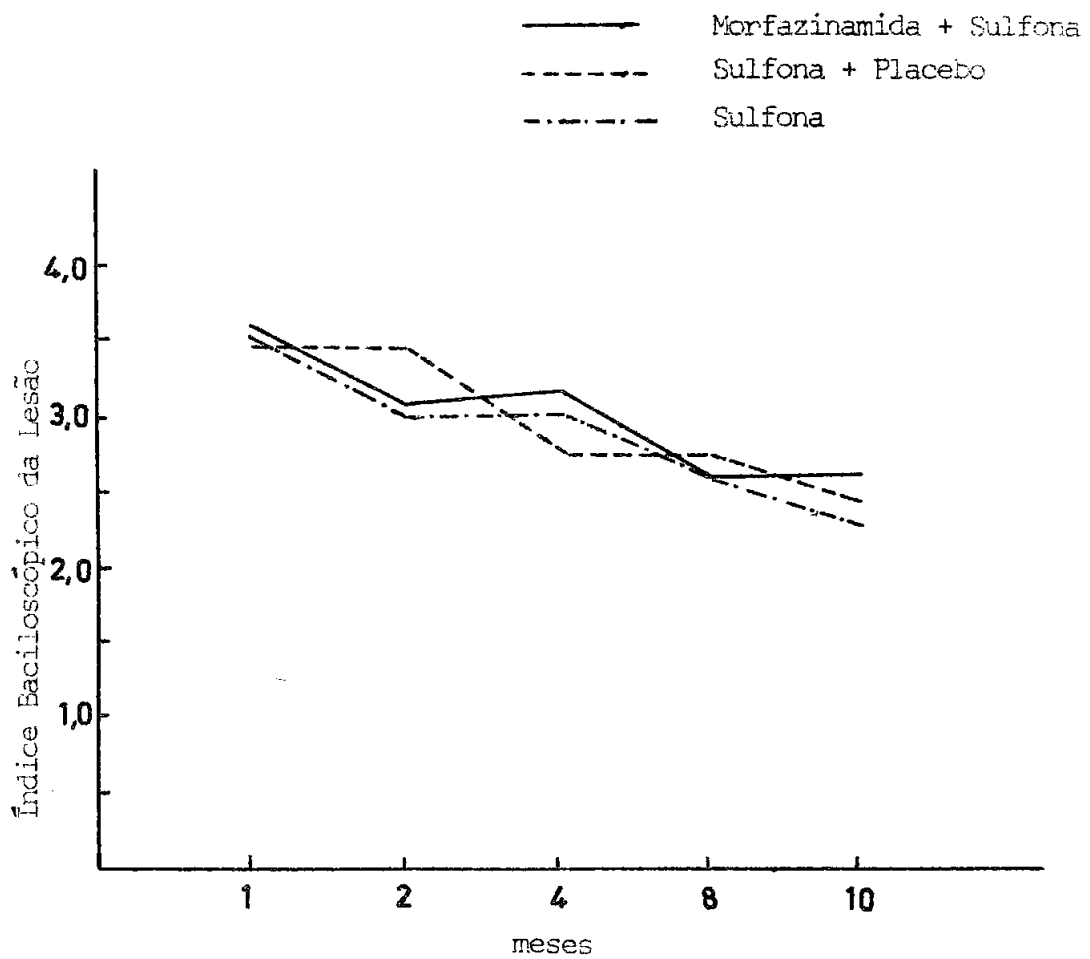


QUADRO VIII - Pacientes lepromatosos tratados com Morfazina, Sulfona + placebo e Sulfona - Resultados clínicos e baciloscópicos

| Casos                    | Resultados clínicos | Índice bacteriano da lesão -IBL |       |
|--------------------------|---------------------|---------------------------------|-------|
|                          |                     | Inicial                         | Final |
| <u>Morfazinamida</u>     |                     |                                 |       |
| 1                        | MM                  | 3.30                            | 2.80  |
| 2                        | M                   | 4.00                            | 4.00  |
| 3                        | M                   | 4.00                            | 2.60  |
| 4                        | M                   | 2.50                            | 0.30  |
| 5                        | MM                  | 2.60                            | 2.00  |
| 6                        | PM                  | 4.00                            | 2.50  |
| 7                        | M                   | 4.00                            | 4.00  |
| 8                        | PM                  | 3.00                            | 3.60  |
| 9                        | M                   | 3.60                            | 2.00  |
| 10                       | MM                  | 4.00                            | 3.60  |
| 11                       | M                   | 4.00                            | 1.60  |
| 12                       | M                   | 4.00                            | 3.00  |
| 13                       | M                   | 3.30                            | 1.10  |
| 14                       | MM                  | 2.10                            | 3.00  |
| 15                       | M                   | 4.00                            | 3.10  |
| <u>Sulfona + Placebo</u> |                     |                                 |       |
| 1                        | M                   | 4.00                            | 2.80  |
| 2                        | M                   | 3.00                            | 0.60  |
| 3                        | M                   | 4.00                            | 2.30  |
| 4                        | PM                  | 3.60                            | 1.50  |
| 5                        | M                   | 3.00                            | 2.80  |
| 6                        | M                   | 4.00                            | 4.00  |
| 7                        | M                   | 2.60                            | 2.30  |
| 8                        | M                   | 4.00                            | 3.50  |
| 9                        | PM                  | 2.60                            | 2.00  |
| 10                       | PM                  | 3.00                            | 2.10  |
| 11                       | PM                  | 3.50                            | 2.50  |
| 12                       | M                   | 3.00                            | 2.50  |
| 13                       | MM                  | 4.00                            | 3.00  |
| <u>Sulfona</u>           |                     |                                 |       |
| 1                        | MM                  | 3.00                            | 2.10  |
| 2                        | M                   | 3.00                            | 0.80  |
| 3                        | MM                  | 4.00                            | 2.80  |
| 4                        | M                   | 4.00                            | 2.30  |
| 5                        | M                   | 3.50                            | 3.50  |
| 6                        | MM                  | 3.50                            | 2.30  |
| 7                        | M                   | 3.10                            | 2.00  |
| 8                        | MM                  | 3.60                            | 3.10  |
| 9                        | MM                  | 3.60                            | 3.10  |

MM = Muito melhor  
M = Melhor  
PM = pouco melhor

Gráfico 8.1 - Pacientes lepromatosos tratados com Morfazinamida e/ou sulfona - Baciloscopia quantitativa

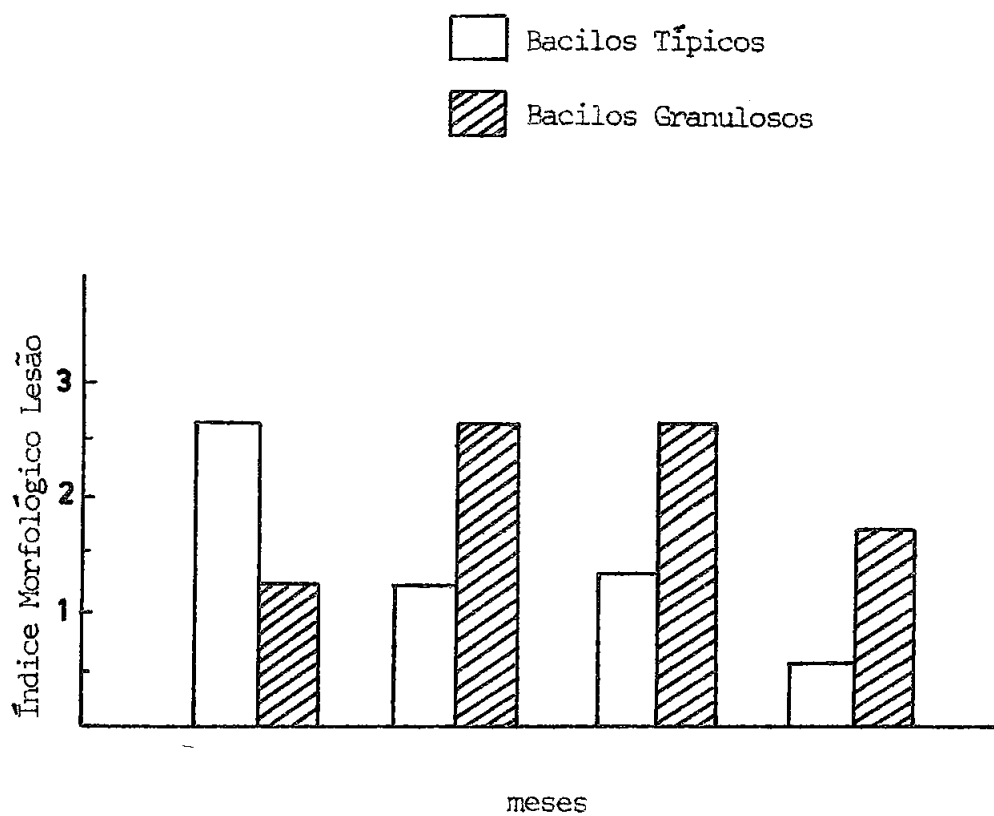


QUADRO IX - Pacientes lepromatosos tratados com Kanamicina - Resultado clínico e baciloscopia -quantitativa

| Casos | Resultado clínico | <u>Índice bacteriano da lesão-IBL</u> |       |
|-------|-------------------|---------------------------------------|-------|
|       |                   | Inicial                               | Final |
| 1     | M                 | 3.00                                  | 0.00  |
| 2     | M                 | 3.30                                  | 3.60  |
| 3     | M                 | 3.60                                  | 3.30  |
| 4     | PM                | 4.00                                  | 3.80  |
| 5     | M                 | 3.30                                  | 3.60  |
| 6     | MM                | 4.00                                  | 3.10  |
| 7     | M                 | 4.00                                  | 0.00  |
| 8     | M                 | 3.80                                  | 4.00  |
| 9     | PM                | 3.80                                  | 3.80  |
| 10    | MM                | 3.80                                  | 0.00  |

M = Melhor  
 PM = pouco melhor  
 MM = muito melhor

GRÁFICO 9.1 - Pacientes lepromatosos tratados com Kanamicina - Baciloscopia qualitativa



QUADRO X - Pacientes lepromatosos tratados com Doxiciclina - Resultados clínicos e baciloscópicos

| Casos | Resultados clínicos | Índice bacteriano da lesão-IBL |       | Índice morfológico da lesão-IML |       |
|-------|---------------------|--------------------------------|-------|---------------------------------|-------|
|       |                     | Inicial                        | Final | Inicial                         | Final |
| 1     | M                   | 3.10                           | 2.00  | 3.33                            | 5.40  |
| 2     | M                   | 4.60                           | 2.30  | 1.25                            | 3.66  |
| 3     | M                   | 4.30                           | 3.80  | 0.87                            | 4.71  |
| 4     | M                   | 2.50                           | 2.60  | 5.00                            | 5.33  |
| 5     | M                   | 3.30                           | 2.00  | 2.87                            | 5.00  |
| 6     | M                   | 1.60                           | 1.30  | 5.16                            | 4.25  |
| 7     | M                   | 2.80                           | 1.10  | 0.20                            | 5.00  |
| 8     | M                   | 2.50                           | 0.50  | 2.60                            | 9.00  |
| 9     | M                   | 2.60                           | 0.80  | 2.16                            | 9.00  |
| 10    | M                   | 4.60                           | 3.50  | 0.83                            | 5.00  |
| 11    | M                   | 4.10                           | 3.00  | 1.50                            | 6.33  |
| 12    | M                   | 2.80                           | 2.00  | 4.33                            | 5.00  |
| 13    | M                   | 3.60                           | 1.50  | 2.83                            | 7.66  |
| 14    | M                   | 4.60                           | 2.60  | 2.00                            | 8.33  |

M = Melhor

GRÁFICO 10.1 - Pacientes lepromatosos tratados com Doxiciclina - Baciloscopia quantitativa

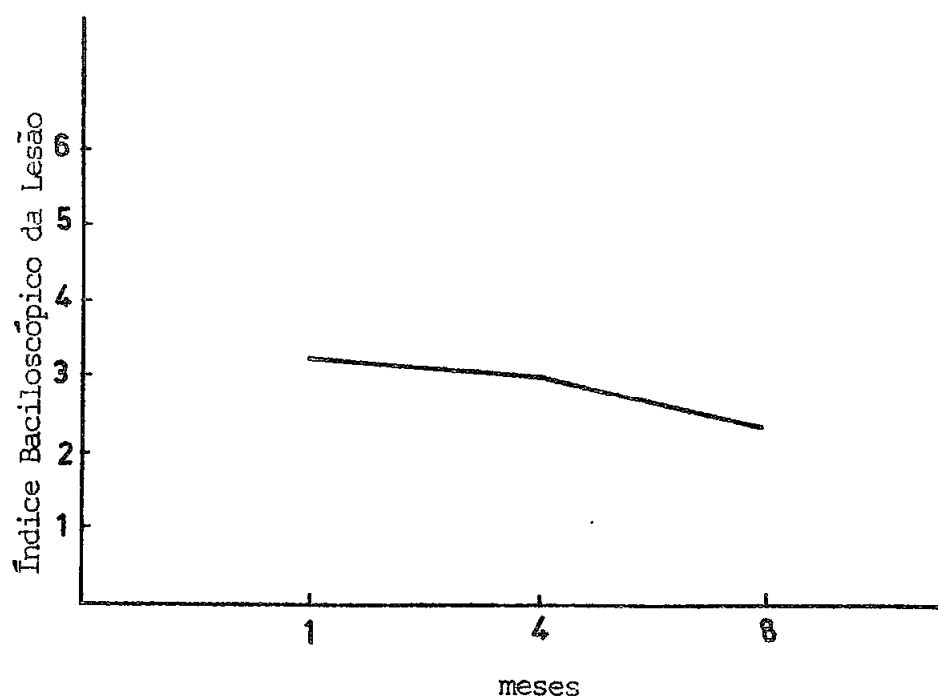
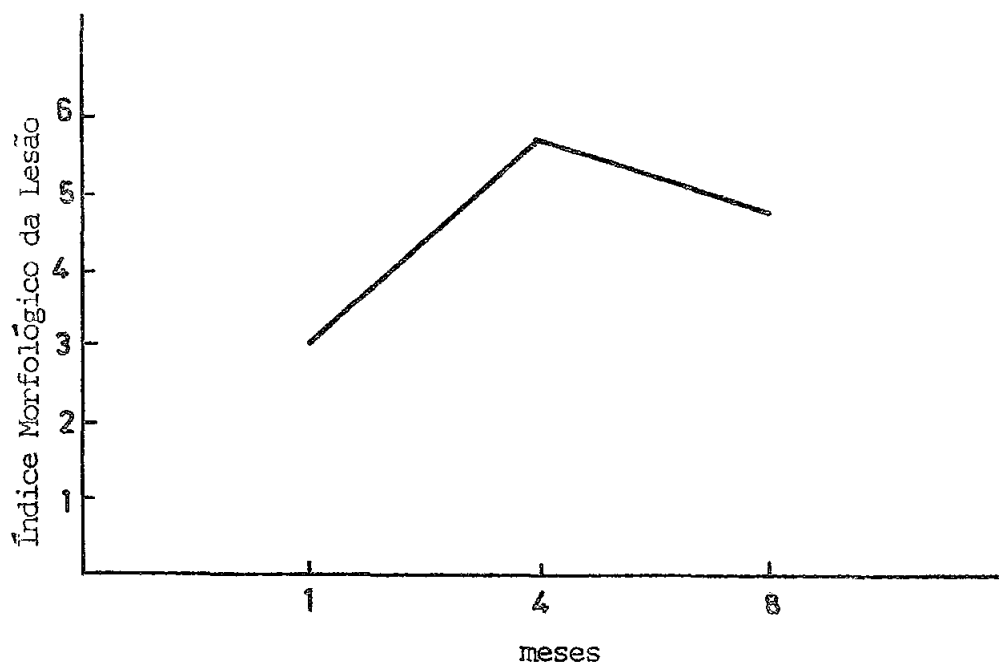




GRÁFICO 10.2 - Pacientes lepromatosos tratados com Doxiciclina - Baciloscopia qualitativa



QUADRO XI - Pacientes lepromatosos tratados com Clofazimina - Resultados clínicos e bacilos-cópicos

| Casos | Resultados clínicos | Índice bacteriano da lesão-IBL |       | Índice morfológico da lesão-IML |       |
|-------|---------------------|--------------------------------|-------|---------------------------------|-------|
|       |                     | Inicial                        | Final | Inicial                         | Final |
| 1     | M                   | 3.66                           | 3.10  | 1.00                            | 5.10  |
| 2     | M                   | 4.50                           | 3.30  | 1.50                            | 5.30  |
| 3     | M                   | 4.66                           | 4.00  | 2.00                            | 6.80  |
| 4     | M                   | 4.16                           | 3.50  | 2.16                            | 5.10  |
| 5     | M                   | 3.00                           | 2.16  | 5.00                            | 4.50  |
| 6     | M                   | 4.16                           | 2.82  | 1.00                            | 6.60  |
| 7     | M                   | 5.00                           | 4.00  | 0.83                            | 6.60  |
| 8     | M                   | 2.66                           | 1.66  | 5.00                            | 5.00  |
| 9     | M                   | 3.66                           | 2.16  | 4.16                            | 3.50  |
| 10    | M                   | 3.33                           | 0.00  | 3.83                            | 2.60  |
| 11    | M                   | 3.50                           | 3.33  | 2.83                            | 3.10  |
| 12    | M                   | 3.33                           | 2.00  | 3.16                            | 4.00  |
| 13    | M                   | 4.00                           | 2.83  | 3.50                            | 4.80  |
| 14    | M                   | 4.00                           | 1.50  | 1.50                            | 1.50  |
| 15    | M                   | 4.16                           | 4.00  | 2.66                            | 4.50  |
| 16    | M                   | 4.33                           | 2.50  | 1.66                            | 4.50  |
| 17    | M                   | 2.16                           | 2.50  | 1.60                            | 5.00  |
| 18    | M                   | 3.50                           | 5.00  | 1.40                            | 6.50  |
| 19    | M                   | 4.33                           | 3.83  | 2.60                            | 5.00  |

M = Melhor

GRÁFICO 11.1 - Pacientes lepromatosos tratados com Clofazimina - Baciloscopia quantitativa

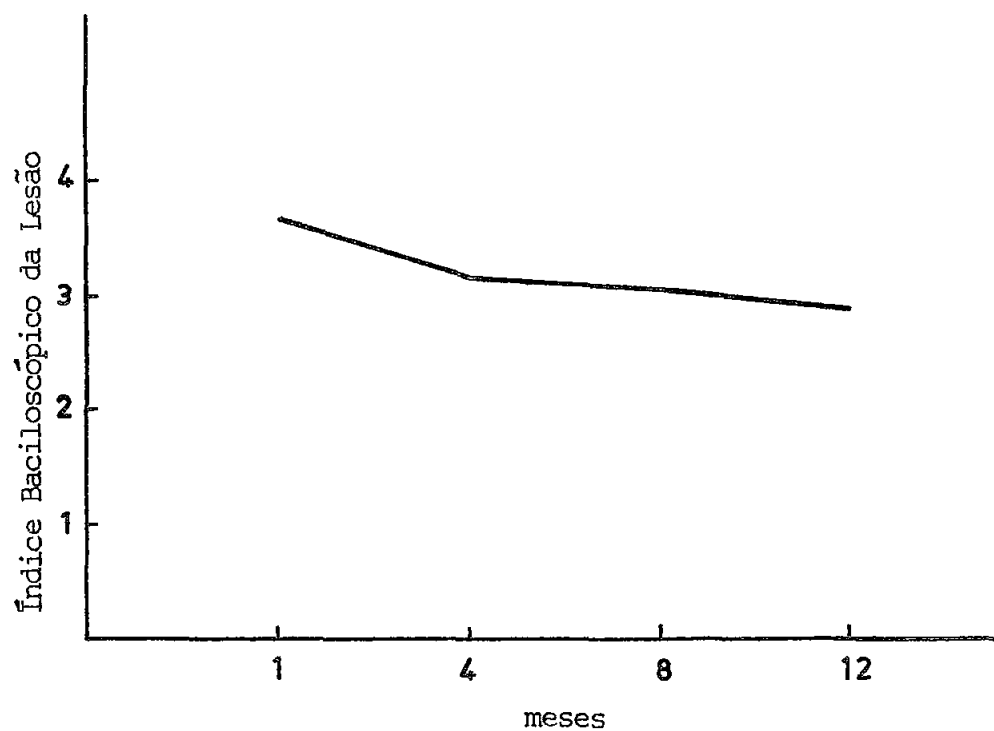
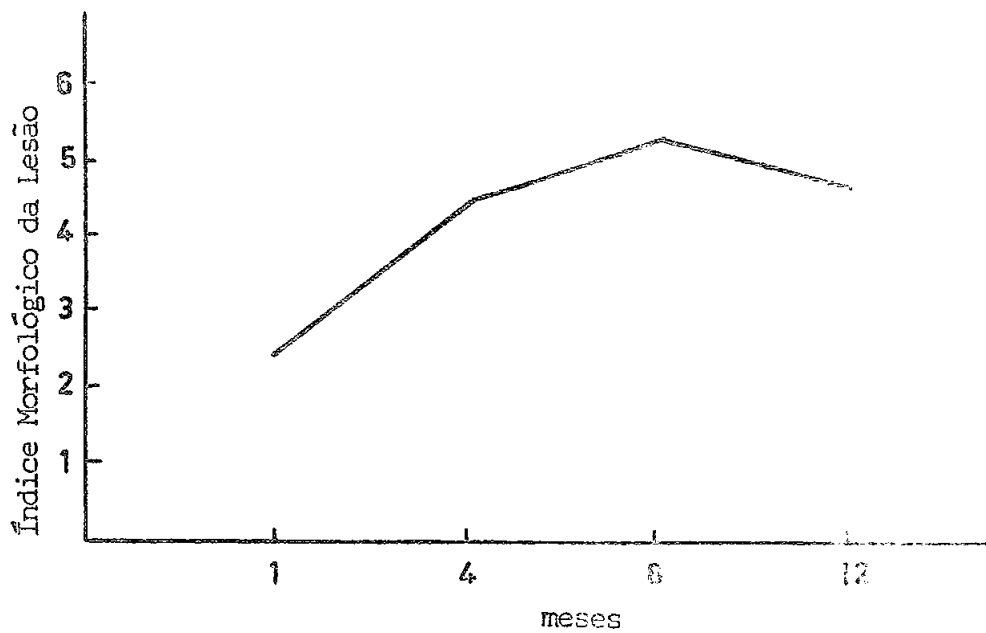


GRÁFICO 11.2 - Pacientes lepromatosos tratados com Clofazimina - Baciloscopia qualitativa



QUADRO XII - Pacientes lepromatosos tratados com Sulfona e Sulfadoxina - Resultados clínicos e baciloscópicos

| Casos              | Resultados clínicos | Índice bacteriano da lesão-IBL |       | Índice morfológico da lesão-IML |       |
|--------------------|---------------------|--------------------------------|-------|---------------------------------|-------|
|                    |                     | Inicial                        | Final | Inicial                         | Final |
| Sulfona 70 mg      |                     |                                |       |                                 |       |
| 1                  | M M                 | 2.00                           | 1.30  | 1.00                            | 5.60  |
| 2                  | M M                 | 3.00                           | 4.60  | 1.30                            | 3.00  |
| 3                  | M M                 | 4.50                           | 2.80  | 1.50                            | 5.40  |
| 4                  | M                   | 4.50                           | 2.50  | 7.00                            | 7.50  |
| 5                  | M M                 | 4.60                           | 4.80  | 0.60                            | 6.10  |
| Sulfona 200 mg     |                     |                                |       |                                 |       |
| 1                  | M M/E N             | 2.60                           | 1.00  | 2.10                            | 7.60  |
| 2                  | M/E N               | 4.00                           | 2.30  | 2.40                            | 6.80  |
| 3                  | M                   | 1.10                           | 2.40  | 4.30                            | 6.50  |
| 4                  | M M                 | 3.80                           | 4.10  | 4.00                            | 6.30  |
| 5                  | M M/E N             | 2.80                           | 1.80  | 2.10                            | 5.60  |
| Sulfadoxina 170 mg |                     |                                |       |                                 |       |
| 1                  | M M/E N             | 3.10                           | 3.10  | 1.60                            | 5.20  |
| 2                  | M/E N               | 4.80                           | 4.10  | 2.60                            | 5.60  |
| 3                  | M M/E N             | 3.30                           | 2.00  | 4.50                            | 5.40  |
| 4                  | M M/E N             | 3.50                           | 2.50  | 1.30                            | 3.00  |
| 5                  | M M/E N             | 2.80                           | 2.50  | 2.30                            | 5.00  |
| Sulfadoxina 500 mg |                     |                                |       |                                 |       |
| 1                  | M M/E N             | 4.00                           | 4.30  | 5.00                            | 5.30  |
| 2                  | M M                 | 1.10                           | 0.50  | 6.30                            | 10.00 |
| 3                  | M M                 | 2.00                           | 0.60  | 5.60                            | 5.00  |
| 4                  | M M/E N             | 5.00                           | 4.50  | 2.30                            | 7.00  |
| 5                  | M M/E N             | 4.80                           | 3.00  | 1.60                            | 7.20  |

M M = Muito melhor

M = Melhor

M M/E N = Muito melhor/eritema nodoso

M/E N = Melhor/eritema nodoso

GRÁFICO 12.1 - Pacientes lepromatosos tratados com Sulfadoxina e Sulfona - Baciloscopia quantitativa

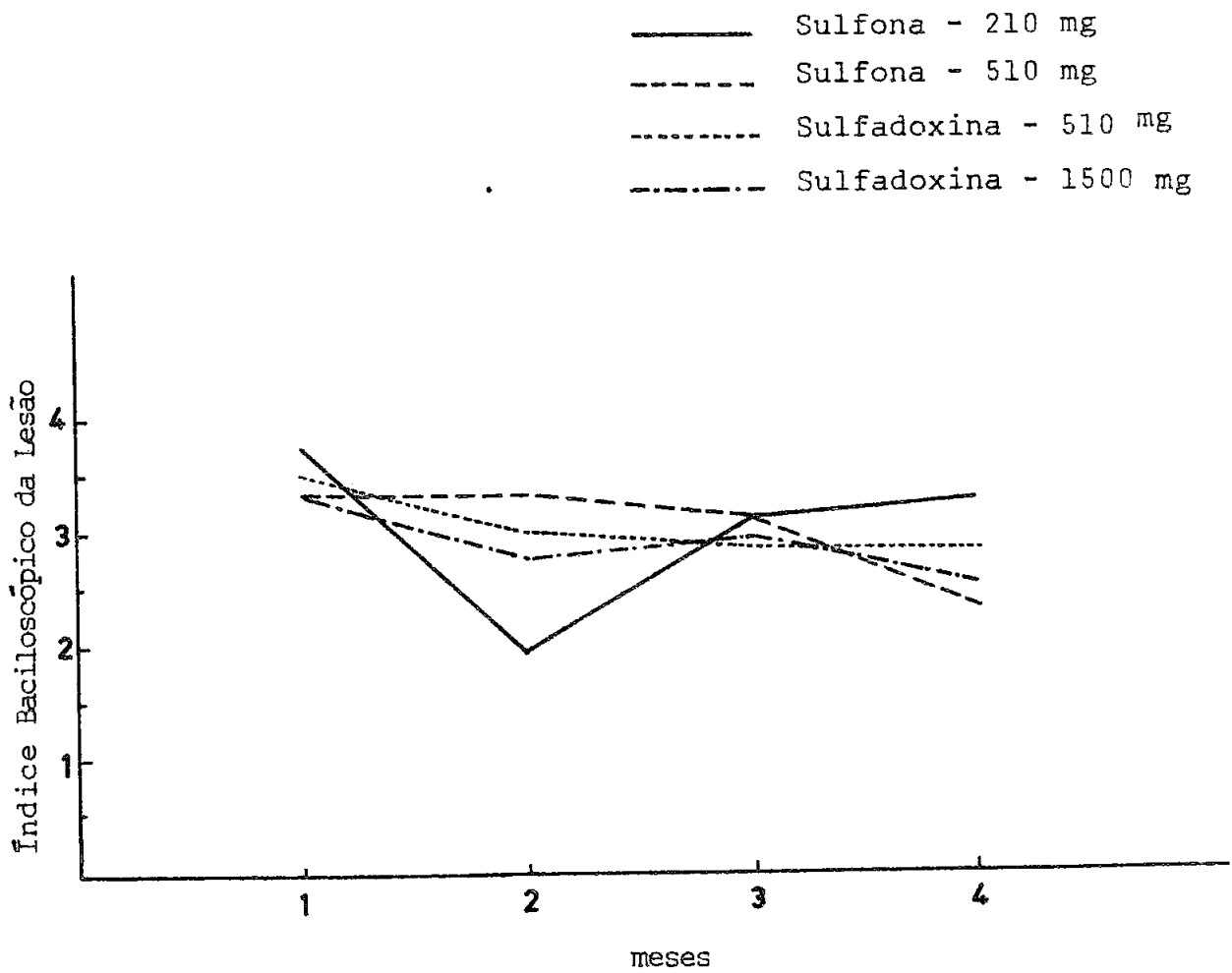
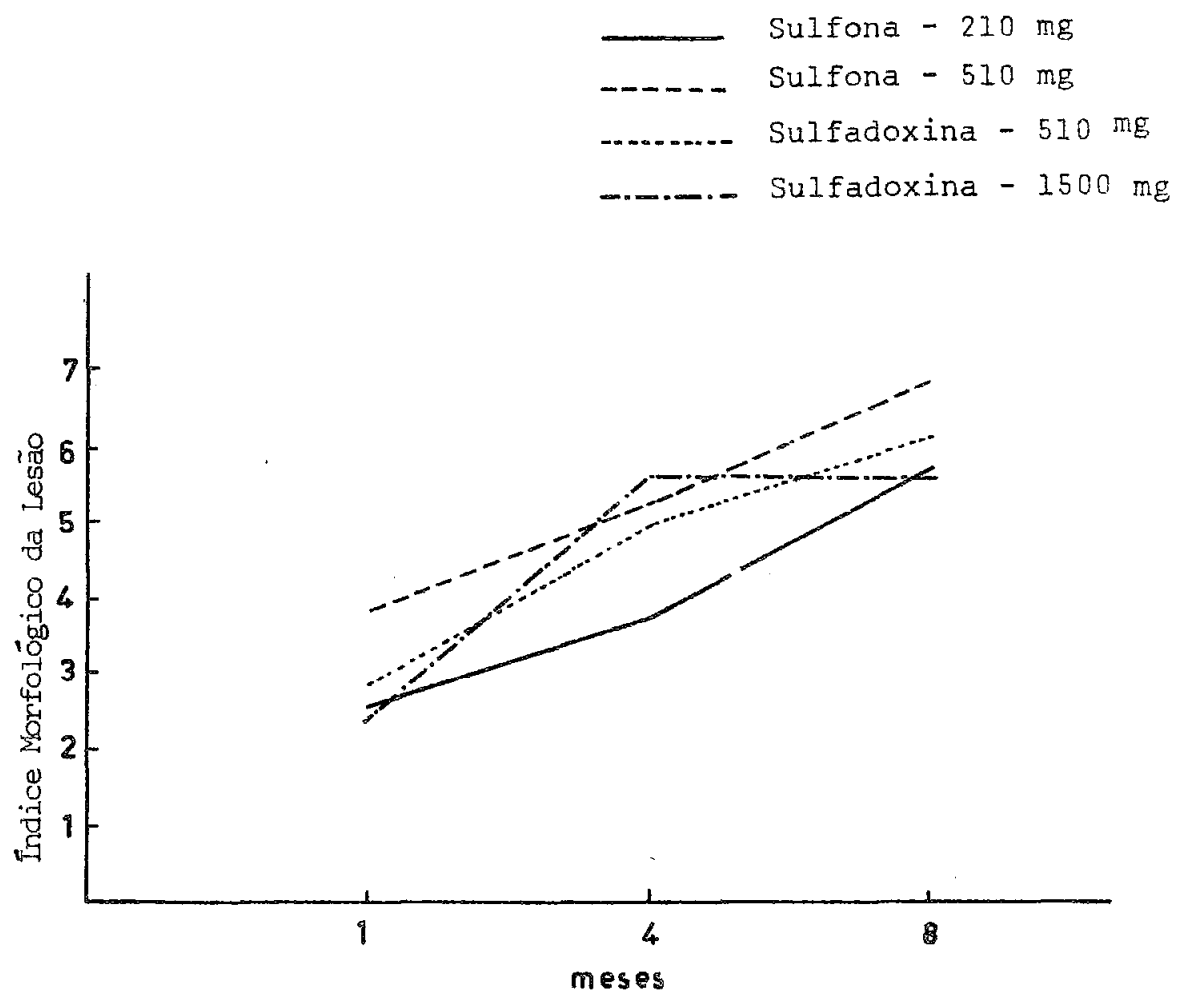


GRÁFICO 12.2 - Pacientes tratados com Sulfadoxina e Sulfona - Baciloscopia qualitativa



## 5. Discussão



## 5 DISCUSSÃO

### 5,1, Avaliação clínica

Numa análise dos grupos selecionados para esta pesquisa verifica-se que não houve possibilidade de uniformizá-los, principalmente no que se refere ao número de casos e ao fato de terem feito ou não tratamento anterior. Isto ocorreu em razão da característica peculiar da experimentação realizada, que tornou impossível um controle mais uniforme dessas variáveis.

Observa-se também que houve modificações no plano de controle dos pacientes, previamente estabelecido.

Assim, no grupo I não foram feitos índices nos primeiros 6 meses, mas sim calculados diferentemente entre os primeiros 9 grupos e os 3 grupos finais; não foram feitos também índices de muco a partir do X.grupo, assim como índices morfológicos do grupo IX. Além disso, não foram feitos índices de biópsias.

A intenção inicial, com a formação do 12 grupo era estabelecer um teste piloto para avaliar principalmente os efeitos clínicos e a tolerância da sulfadimetoxina, para depois prosseguir a experimentação com um número maior de casos e com um controle mais rigoroso. Por isso, a própria documentação fotográfica foi realizada em "branco e preto", o que deixa muito a desejar, tendo em vista que as variações de cor tão importantes nos controles terapêuticos não podem assim ser observadas. Porém, os resultados clínicos foram tão bons em alguns pacientes, fato que de nenhuma maneira poderia ser atribuído a uma regressão espontânea da moléstia, que achamos justificável incluí-los neste estudo.

Convém salientar que a experimentação terapêu-

tica em lepra apresenta uma série de dificuldades, as drogas muitas vezes são caras e daí obrigam trabalhar com grupos pequenos e por períodos de observação limitados; o tipo adequado de pacientes não é conseguido em número conveniente em curto prazo e os grupos experimentais se completam após os primeiros casos já estarem adiantados no tratamento, daí o término também diferente para cada indivíduo, do período da experiência. Entre nós, em que o tratamento do paciente é feito principalmente em ambulatórios, devido á atual orientação profilática do Estado, o problema se agrava ainda mais.

Por mais cuidado que se tenha na escolha do paciente e nos esclarecimentos que lhe são oferecidos visando sua aquiescência em fazer parte do grupo a ser observado, as interrupções do tratamento são freqüentes. As licenças e as altas por questões familiares são os motivos mais comuns.

O tratamento de rotina da lepra é longo o que leva também os pacientes muitas vezes a interrompê-lo, com conseqüente agravamento da moléstias. As reativações ocorridas na vigência do tratamento por resistência do germe a droga utilizada aumenta o numero dos indivíduos com a doença em atividade que procuram o hospital para conseguir a melhora do seu estado.

Isso fez com que muitos deles fossem incluídos em grupos experimentais visando-se com isso dar-lhes também oportunidade de solucionarem seus problemas terapêuticos.

Outros experimentadores devem ter encontrado provavelmente as mesmas dificuldades, daí o número em geral reduzido de pacientes por grupos experimentais e diversidade dos respectivos períodos de observação que re-

gistra a literatura. Coa a sulfametoxipiridazina, Schneider e col.<sup>78</sup> trataram 11 pacientes durante 11 meses e Rostant<sup>76</sup>, 12 pacientes durante 6 meses. Com outras drogas isso também acontece, pois Tran-Van-Bang<sup>92</sup>, tratou com a sulfadoxina 5 pacientes durante 6 meses, Ghosch<sup>27</sup> observou com a mesma sulfa 10 pacientes durante 6 meses. Há contudo excepcionalmente grupos maiores e observados por tempo mais prolongado, como os de Languillon e Clary<sup>49</sup> e os grupos organizados pela Leonard Wood Memorial, que eram constituídos por pacientes de centros diferentes.

A diversidade assinalada demonstra também por outro lado, que não há concordância quanto ao número de pacientes que devem se constituir em amostragem para experimentação controlada. Guinto et al.<sup>30</sup> utilizaram grupos de 40 a 60 pacientes; Waters<sup>95</sup> referindo-se especificamente sobre o assunto, acha que deve ser fixado em 25 no mínimo o número de pacientes que deve ser considerado o ideal para a experimentação, admitindo também a possibilidade de experiências piloto com menor número de pacientes e por tempo curto.

Em nossos 12 grupos experimentais o número de pacientes variou de 4 (grupos IV e V) a 36 (Grupo VIII). Todos eles pertenciam ao tipo lepromatoso.

Quanto à escolha de pacientes lepromatosos para constituírem os grupos experimentais vários autores se manifestaram sobre o problema, entre eles Souza Lima<sup>83</sup>, Waters<sup>95</sup>, Guinto et al<sup>30</sup> e outros que são concordes quanto a essa orientação. Contudo, grande número de trabalhos sobre terapêutica da lepra foi realizado com base em amostragem composta por pacientes portadores de diferentes formas clínicas da doença. Um dos grupos de Schneider<sup>77</sup>, tratados com a sulfametoxipiridazina compunha-se de 24 pacien-

tes tuberculóides e 21 lepromatosos, e outro, 1 indeterminado, 4 tuberculóides e 5 lepromatosos. Languillon<sup>48</sup> tratou 6 pacientes tuberculóides e 4 lepromatosos com a sulfadimetoxina. Karuru<sup>42</sup> fez observações com a clofazimina em 20 doentes, dos quais 9 eram lepromatosos, 10 dimorfos, e 1 tuberculóide. Finalmente, Gatti et al.<sup>25</sup>, ainda com a clofazimina, trataram 35 pacientes dos quais 30 eram lepromatosos, 3 tuberculóides sem lesões cutâneas, mas com comprometimento nervoso residual, um outro era dimorfo e outro pertencia ao grupo indeterminado.

Dos nossos 181 pacientes estudados, 131 não haviam recebido tratamento anteriormente e 50 já o haviam feito e se achavam reativados ou estacionários na vigência da sulfonoterapia. Todos os pacientes estacionários foram incluídos no grupo II.

Os pacientes reativados apresentavam lesões de ririas idades no tegumento, sendo algumas de aparecimento recente na borda de lepromas antigos regredidos. Alguns destes pacientes e outros entre aqueles que nunca haviam sido tratados anteriormente se encontravam em franco agravamento da moléstia com lesões eritematosas infiltradas e lesões novas pequenas, disseminadas em pele aparentemente não comprometida anteriormente. Certos pacientes reativados já haviam apresentado surtos de eritema nodoso em alguma fase do seu tratamento e aqueles sem tratamento prévio que apresentavam eritema nodoso na ocasião de iniciá-lo, os nódulos eram raros. Nenhum deles apresentava surto moderado ou intenso de eritema nodoso na ocasião de iniciar a terapêutica.

A maioria dos autores que trataram do assunto, incluiu em seus grupos pacientes com tratamento anterior. Na apresentação de seus casos lepromatosos alguns deles se limitaram em dividi-los em com e sem tratamento

anterior, ou com tratamento anterior e reativados e sem tratamento anterior. Em outros trabalhos se infere as condições do paciente pelo exame da casuística. A presença ou não do eritema nodoso ou se o paciente esta sujeito ou não a surtos reacionais também muitas vezes são referidos e os pacientes lepromatosos são divididos em com e sem "reação leprótica".

Não há muita preocupação entre os vários experimentadores em definir os seus casos a não ser segundo os critérios apontados. Mas, ao lado daqueles que se referem apenas à forma da moléstia, outros acentuem também sua fase evolutiva, como Wilkinson e Barclay<sup>98</sup> que afirmam textualmente: "os pacientes todos da forma clínica lepromatosa foram selecionados entre aqueles que apresentavam lesões de grau avançado, alguns com recente exacerbação lepromatosa ..."

Verifica-se, pois, que os poucos autores que se preocuparam com a metodologia da experimentação terapêutica se referem a necessidade da escolha cuidadosa dos pacientes e acentuam ou não a importância da fase da moléstia.

Souza Lima<sup>83</sup> afirmou que os pacientes para experimentação de uma nova droga devem pertencer preferencialmente ao tipo lepromatoso e que se devem selecionar casos com lesões estabelecidas, definitivas, cuja história clínica demonstre piora progressiva e constante, mas não com lesões em fase aguda porque uma vez regredida essa fase a aparente melhora que se observa poderia ser atribuída indevidamente à ação do medicamento. Waters<sup>95</sup> e Guinto et al.<sup>30</sup> também se referem ao lepromatoso como, tipo ideal para experimentação mas não se referem à fase da moléstia em que se deve encontrar o paciente.

Ressalte-se que a própria caracterização do tipo lepromatoso tem sido assunto controverso.

No V Congresso Internacional de Leprologia realizado em Havana em 1948 e no realizado em Madrid em 1953 a Comissão de Classificação caracterizou o polo lepromatoso através de: a) Resistência mínima A presença, multiplicação e disseminação dos bacilos; b) Presença constante de grande número de bacilos nas lesões e na mucosa nasal com tendência A formação de globias; c) Manifestações clínicas peculiares na pele, mucosas (especialmente das vias aéreas superiores) e nos nervos periféricos com o comprometimento progressivo de outros órgãos; d) Negatividade habitual à lepromina; e) Estrutura granulomatosa patognomônica (célula de Virchow); f) Acentuada esta bilidade no tipo e tendência a piora progressiva; g) São casos infectantes denominados "abertos".

Na II Conferencia Panamericana de Lepra no Rio de Janeiro, em 1946, Souza Lima e Cerqueira<sup>87</sup> e depois no V Congresso Internacional em 1948, Souza Lima e Souza<sup>84</sup> apresentaram o relato de casos lepromatosos que sofreram surtos na vigência da sulfonoterapia que definiram como "pseudo exacerbação". Nestes fenômenos reacionais havia o aparecimento de lesões com estrutura tuberculóide. Estes achados foram também referidos por Davies<sup>20</sup> no tratamento de 1 caso lepromatoso tratado por Sulfetrone.

Rodriguez<sup>75</sup> referindo-se<sup>75</sup> "pseudo-exacerbação" considerou-a surto que incidisse em casos "limitantes" que desenvolveriam algumas das características clínicas do tipo lepromatoso. O grupo "Borderline" aceito pelo Congresso de Madrid em 1953, foi considerado por Jonquieres<sup>40</sup> como um grupo que pudesse se originar "ab-initio" e incluiu as "pseudo-exacerbações" neste grupo como a considerou Rodrigue<sup>75</sup>. Cochrane e Davey<sup>11</sup> admitiam a exis-

tência de um espectro entre os polos tuberculóide e lepromatoso em que haveriam casos "borderline" próximos aos polos e semelhantes a estes ("BT" e "BL") e casos eqüi distantes que seriam o "BB". Ridley e Jopling<sup>73</sup> baseando-se na observação de grupos terapêuticos experimentais propuseram uma classificação em que definiam clínica e histologicamente os casos "BT", "BB" e "BL". Desta forma o grupo "borderline" próximo ao polo lepromatoso seria composto por aqueles casos aparentemente lepromatosos que apresentam nuances clínicas ou histológicas que lembrassem aspectos tuberculóides. Assim os casos "BL" classificados por muitos pesquisadores como lepromatosos foram separados do tipo "L" purificando-os dos seus aspectos atípicos fazendo-os readquirir sua estabilidade.

Waters<sup>95</sup>, partidário dessas opiniões, acentua as dificuldades para a escolha dos pacientes para a experimentação dizendo: "Considerando que o diagnóstico de lepra lepromatosa é freqüentemente simples, a classificação baseada somente no exame clínico e no teste lepromínico não é adequada para experimentação. Por isso é essencial distinguir tanto quanto possível entre aqueles pacientes que perderam completamente ou permanentemente toda a resistência e aqueles que, como Davies<sup>20</sup> assinalou, permanecem capazes de reverter a lepra "borderline" sob a ação da quimioterapia",.

Mas persistem ainda muitas discordâncias entre os experimentadores na conceituação dos grupos criados e nem todos admitem este espectro.

Para definir um lepromatoso puro segundo o conceito dos autores anglo-saxões é difícil, e, mais difícil ainda, conseguir conceituar de maneira uniforme as fases da moléstia nesse tipo polar e admitir a existência de outros sub-tipos como faz Orbaneja<sup>59</sup>.

Admite-se que possa ocorrer dois tipos de surtos agudos no lepromatoso, um definido por Souza Lima e Maurano<sup>85</sup> como "reação leprótica lepromatosa" ou lepromatização aguda que e a mesma denominada por Wade<sup>93</sup>, Tolentino<sup>90</sup> e Tajiri<sup>88</sup> como infiltração lepromatosa aguda e que o Congresso de Madrid refere como "reação leprótica" e o outro é a reação tipo eritema nodoso ou polimorfo.

O primeiro tipo é de mau prognóstico, pois a moléstia progride com exacerbação de lesões antigas e se caracteriza pelo aparecimento de lesões novas. A reação tipo eritema nodoso apareceria como resultado da sensibilização do organismo a produtos originários da destruição bacilar<sup>95</sup> e de prognóstico favorável.

No tipo lepromatoso pode haver exacerbação de uma ou mais lesões concomitantemente ou não durante sua evolução que chegam até a supurar. Pode ocorrer inclusive o aparecimento de novas lesões. Souza Lima e Maurano<sup>85</sup>, admitem a instalação de lesões novas sem agudização dos elementos mais antigos. A lepromatização aguda, porém, segundo esses autores seria um processo geral de exacerbação do lepromatoso com morfologia própria e com agudização dos elementos pré-existentes. Mas nem todos os autores admitem estes fatos e se limitam como Bechelli e Rotberg<sup>3</sup> a salientar a marcha crônica da moléstia, referindo-se à possibilidade do aparecimento de vários lepromas em períodos de poucos meses, ou quando consideram as exacerbações agudas se referem apenas ao "Eritema nodoso" (Cochrane e Davey<sup>11</sup>; Browne<sup>6</sup>) - Desta forma também não há concordância entre os pesquisadores na caracterização da evolução dos lepromatosos.

Pelos fatos apontados verifica-se e é bom que se saliente quanta cautela é necessária para seleção dos pacientes para um grupo experimental e quantas dificulda-



des deverão ser contornadas para se atingir um propósito que não seja passível de críticas. Neste trabalho foram incluídos indivíduos reativados ao lado de outros sem tratamento prévio pelas razões expostas a seguir, fruto da nossa experiência clínica.

O paciente reativado comporta-se como um indivíduo sem terapêutica anterior, a não ser que ele apresente alguma intercorrência clínica ou seja portador de amiloidose em grau avançado que possa ocasionar alterações no metabolismo ou excreção da nova droga a ser utilizada. As lesões cutâneas e mucosas da reativação se comportam como as lesões dos indivíduos não tratados, na mesma fase da moléstia. É importante salientar que entre os indivíduos reativados incluídos em nosso grupo muitos deles tinham sofrido reativação recente, apresentando grande número de lesões novas como também as apresentavam alguns elementos sem tratamento prévio e cujo comportamento frente às várias drogas empregadas motivou uma das posições deste trabalho.

Consideramos porém prejudicial para a avaliação dos resultados a inclusão de pacientes em tratamento com uma determinada droga e que depois sejam incluídos em grupo experimental. Apesar disso, no grupo II, aqui analisados foram incluídos propositalmente casos que recebendo tratamento sulfônico encontravam-se apenas estacionários.

Dos 179 pacientes dos 12 grupos estudados, 147 foram considerados melhor, 13 muito melhores, 17 pouco melhores e somente 2 permaneceram inalterados os quais pertenciam aos grupos I e VIII. Houve grupos em que todos os pacientes foram considerados melhores e aqueles 17 pouco melhores, estavam incluídos nos grupos I, II, VI,

## VII, VIII e IX

Os 13 casos que foram considerados muito melhores se distribuíam pelos grupos I, VIII e IX. Considerando-se porém que os critérios de julgamento são subjetivos, que a avaliação não foi feita sempre pelos mesmos examinadores, que não só a intensidade de regressão como também a precocidade do seu início influenciam o julgamento, pacientes de outros grupos talvez também pudessem ser considerados como muito melhores.

As melhoras observadas seguiram de maneira geral marcha idêntica àquela verificada com as sulfonas ou seja melhora inicial a partir do 4<sup>o</sup> mês de tratamento com acentuação ao nível do 62 mês e atingindo um máximo entre o 82 e 122. Digno de nota foi a melhora mais precoce das lesões mais recentemente instaladas observada em todos os indivíduos ensaiados e o desaparecimento surpreendentemente rápido dessas lesões com os antibióticos utilizados. Foram obtidos resultados notáveis antes dos pacientes terem completado 30 dias de tratamento.

Referimos o aparecimento de eritema nodoso em nossos pacientes e a intensidade dos surtos mas, as condições das experimentações realizadas não permitiram avaliar a incidência maior de reação neste ou naquele grupo.

O eritema nodoso é uma condição que pode incidir sem qualquer tratamento mas é muito mais freqüente nos pacientes submetidos à terapêutica. Em geral ocorre após o 6<sup>o</sup> mes coincidindo com as melhoras observadas, e os surtos a princípio discretos podem se intensificar e o paciente chegar a apresentar grandes alterações do estado geral com febre, adenomegalia, grande numero de nódulos cutâneos, neurites, artrites, orquites, manifesta-

ções oculares e mucosas, hepato-esplenomegalia e manifestações renais. Esses surtos podem ser de tal intensidade que podem levar o paciente à caquexia e à morte. A intensidade e a periodicidade dos mesmos varia muito em função do paciente e o seu aparecimento pode se manifestar de maneira discreta em períodos irregulares ou mesmo não ocorrer.

A eclosão do surto reacional provavelmente uma consequência da atividade da droga sobre o Mycobacterium leprae e sua ausência ou intensidade maior e menor é um fator de natureza individual. Não acreditamos que uma droga possa provocar mais reação do que outra. Talvez um medicamento com propriedades anti-lepróticas e anti-inflamatórias possa impedir o aparecimento ou atenuar a instalação dos surtos. Isso parece acontecer com a clofazimina que melhora os estados reacionais segundo Browne<sup>5</sup>, Helmy et al.<sup>33</sup>.

Os surtos de eritema nodoso podem prejudicar a observação terapêutica dependendo da sua intensidade, mas em nossos casos eles foram discretos ou de mediana intensidade e não interferiram com a avaliação clínica. Em nenhum dos nossos casos fomos obrigados à suspensão temporária da medicação em estudo, devido a esses fenômenos.

Devemos salientar que alguns pacientes foram tratados na vigência do surto reacional e depois profilaticamente com talidomida. Esta droga foi considerada por Sheskin<sup>82</sup> nas suas primeiras comunicações como apresentando atividade anti-leprótica, mas esta ação não foi confirmada e carece de maiores comprovações. Não acreditamos que possa ter interferido com os nossos resultados clínicos.

As melhoras observadas em nossos pacientes con-

siderando-se a intensidade e uniformidade de resposta nos vários-grupos não podem ser atribuídas a uma regressão espontânea, permitindo-nos afirmar que todos os medicamentos empregados tiveram ação anti-leprótica.

De modo geral não pudemos avaliar se houve atividade maior ou menor desta ou daquela droga empregada dada a heterogeneidade dos vários grupos quanto ao número e fase da moléstia em que se encontravam os seus integrantes, contudo foi evidente que os antibióticos como a ...rifamicina e kanamicina tem uma ação mais intensa e precoce na regressão das lesões recentes.

## 5.2. Avaliação baciloscópica.

### 5.2.1. Índice Bacterianos

Os índices bacterianos que utilizamos nos 9 primeiros grupos apesar do calculo ser diferente do realizado para os 3 restantes, forneceram resultados praticamente iguais.

Os índices bacterianos constituem uma tentativa para se avaliar o número de bacilos existentes em um paciente no início do tratamento e através determinações sucessivas avaliar o seu comportamento na vigência terapêutica. Vários autores propuseram índices bacterianos calculados segundo critério pessoal. A leitura inicial dos esfregaços em geral é expressa por meio de cruces que representam maior ou menor densidade bacilar e sendo método bastante subjetivo varia de examinador para examinador. Um método mais preciso seria aquele que se baseasse na contagem dos bacilos. Este propôs Ridley<sup>74</sup> ao sugerir seu índice estabelecendo sistema de contagem dos bacilos segundo uma escala logarítmica.

A contagem de bacilos em material de paciente lepromatoso antes de ser submetido a terapêutica ou mesmo durante o tratamento por vários meses apresenta dificuldade decorrente da enorme quantidade de bacilos existentes nos esfregaços.

Apesar dos autores serem unânimes quanto ao fato de que o material para determinação dos índices deve ser colhido das lesões mais ativas há discordância quanto ao número de lesões a serem examinadas e quanto a inclusão ou não de locais obrigatórios de colheita como cotovelos e lóbulos auriculares.

Atentando-se para o fato de que pode haver variações dependentes da técnica de colheita do material e que 2 examinadores podem obter resultados diferentes e também que resultados obtidos pelo mesmo examinador variam de uma colheita para outra, verifica-se desde logo como oferece limitações a determinação do índice.

É necessário contudo uma padronização como preconiza a Organização Mundial da Saúde, observando-se a mesma técnica de colheita de material, escolha uniforme de locais para a mesma e adoço de um determinado índice para que se possam comparar os resultados obtidos por vários experimentadores de uma mesma droga ou o mesmo experimentador comparando grupos tratados com substancias diferentes.

Waters<sup>95</sup> utilizando os índices propostos por Ridley conclui que nos casos tratados com sulfonas os índices bacterianos praticamente não sofrem alterações no 12 ano de tratamento e que somente seriam úteis após o 12 ano quando as quedas se tornam mais significativas.

Isso está de acordo com o trabalho de vários autores<sup>51, 39, 21</sup> que realizando índices ou não referem-se

a bons resultados clínicos que não são acompanhados por resultados baciloscópicos proporcionais no primeiro ano de tratamento com sulfonas.

Analisando-se os resultados por nós obtidos, qualquer que seja o grupo independente da técnica empregada na determinação do índice verificamos que não houve alterações significativas da quantidade de bacilos ao final dos períodos de experimentação, o que está de acordo com o observado por outros autores <sup>21,39,51</sup>

Dessa forma a ação das várias drogas experimentadas em nossos pacientes não pode ser avaliada pelos índices bacterianos como já havia sido verificado com o emprego das sulfonas.

A colheita do muco nasal na rotina diagnóstica e para avaliação terapêutica se deve ao fato de se considerar a mucosa nasal como sítio freqüentemente comprometido pelos bacilos na lepra lepromatosa. Seria esse um local de predileção dos germes os quais se localizam principalmente na porção ântero-inferior do septo nasal. É interessante, que a mucosa oral também é freqüentemente atingida encontrando-se aí bacilos mesmo sem lesões aparentes, embora não seja devidamente valorizada.

Os experimentadores das sulfonas freqüentemente salientam os seus resultados terapêuticos na mucosa nasal referindo-se a negatificação do muco como um acontecimento que ocorre mais precocemente que das lesões cutâneas e daí sua importância profilática porque os pacientes teriam diminuída ou anulada sua capacidade de contágio.

Os pesquisadores, porém, que adotaram métodos rigorosos para demonstrar a negatificação baciloscópica da mu-

cosa nasal referem que o desaparecimento de bacilos se dá às vezes após 2 anos de terapêutica o que acontece também com as lesões cutâneas de muitos pacientes. Essa precocidade de ação quando se empregam exames clínicos associados A pesquisas baciloscópicas cuidadosas não parece muito evidente. Há sim uma melhora nítida da obstrução nasal nos primeiros meses de tratamento com as sulfonas, o que e um fenômeno de avaliação subjetiva e que poderia perfeitamente ser explicado pela cicatrização das lesões remoção de crostas e diminuição de volume das infiltrações que melhorariam conseqüentemente a aeração. A verificação pode ser realizada de forma mais objetiva com a melhora da voz nos comprometimentos laríngeos e através observação direta da mucosa oral Sonde ocorrem fenômenos regressivos semelhantes.

Atentando-se às colheitas que são rotineiramente realizadas nos casos que fazem parte de experimentações terapêuticas verifica-se que a antiga técnica da curetagem nasal tão traumatizante para os doentes, foi substituída por estilete rombo envolto em algodão e que friccionado no septo nasal. Não se fazem referencias também a nenhum cuidado como remoção de crostas ou umedecimento prévio das narinas que se encontram muitas vezes ressecadas. Essa conduta evidentemente não pode fornecer resultados dignos de credito.

Com isso talvez se expliquem os resultados tão discordantes e as vezes tão espetaculares obtidos pelos pesquisadores nas negativas precoces do muco nasal diante de uma dada terapêutica

Pelos motivos expostos deixamos de incluir nos últimos grupos a colheita do muco nasal e não consideramos mesmo os já anteriormente analisados nas avaliações finais.

Waters<sup>95</sup> que também não inclui a colheita do muco na avaliação dos seus casos afirma textualmente: "Não colhemos esfregaços nasais porque duvidamos que eles possam fornecer informação adicional suficiente para justificar o desconforto inflingido ao paciente; a cooperação dos pacientes é essencial em qualquer experimentação e procedimentos dolorosos deveriam ser eliminados a menos que eles sejam de valor considerável".

### 5.2.2. Índices Morfológicos.

Apesar de Manalang<sup>52</sup> considerar as formas modificadas dos bacilos como formas ativas, a maioria dos autores é concorde em admitir que elas aumentam na vigência do tratamento correspondendo a bacilos degenerados.

Essa opinião da maioria veio a ser confirmada recentemente através os trabalhos de microscopia eletrônica realizados por Rees e Valentine<sup>69</sup> e com a demonstração de Shepard<sup>80</sup> de sua não viabilidade quando inocula das na pata do camundongo.

Antes de serem aceitas essas confirmações experimentais já diversos autores procuravam avaliar nos casos em tratamento, a proporção de formas modificadas encontraria nos esfregaços e o seu aumento em função da terapêutica.

Em nossos 9 primeiros grupos procuramos referir a quantidade de bacilos modificados e a dos considerados normais de acordo com critérios já expostos na metodologia. Quando Ridley<sup>71</sup> propôs o seu "índice de granularidade", adotado por outros experimentadores, procuramos também realizá-lo com o intuito de padronizar as nossas observações com as de outros centros, o que foi feito em relação aos grupos X, XI, e XII..

A presença de bacilos modificados tintorial e



morfologicamente é um fato importante principalmente em função da recente confirmação experimental do seu significado. O aumento do número dessas formas na vigência do tratamento com uma dada droga atestaria sua eficácia. A avaliação contudo deste aumento através de um índice está limitada pelas dificuldades assinaladas para o cálculo do índice bacteriano. A morfologia bacilar é verificada nos mesmos esfregaços que se utiliza para se determinar o índice bacteriano.

Além dos inconvenientes quanto à maneira de colher o material, já referidos, ainda a estimativa da proporção das formas modificadas é feita através de porcentagens existentes nos esfregaços em relação ao total e que podem variar com cada examinador, pois o diagnóstico depende de interpretação pessoal. Mesmo o cálculo proposto por Ridley<sup>72</sup> segundo o qual são atribuídos os valores 2, 1, 0 para os percentuais de 20%, 1 a 10% ou menos de 1% respectivamente em relação As formas encontradas nos esfregaços também pode originar discordância. Os bacilos segundo esse autor são divididos em sólidos, fragmentados e granulares, isto é, os primeiros correspondem as formas regulares e bem coradas, os segundos são aqueles em que a substância ácido-resistente está interrompida em um ou mais pontos mas no mínima 1 fragmento apresenta-se como forma alongada, sendo assim considerados também bastonetes isolados e curtos. Os granulares são constituídos por grânulos arredondados dispostos linearmente ou em agrupamentos irregulares.

Waters e Rees<sup>96</sup> considerando todos os bacilos que apresentam qualquer modificação na sua forma, tamanho e coloração como inviáveis e aqueles bem corados com tamanho uniforme, como viáveis, estabeleceram o seu índice morfológico. Este índice consiste na avaliação da por-

centagem de bacilos típicos existentes nos esfregaços. Nós também adotando critério semelhante dividimos em típicos (T) e granuloso (G) os bacilos existentes em cada esfregaço e procuramos estabelecer suas proporções que constituíram o nosso índice, somente que admitíamos como típicos também aqueles bacilos curtos mas bem corados que os autores citados consideraram também inviáveis. Nosso índice foi adotado para os primeiros 9 grupos,

Há necessidade de se padronizar os métodos para uniformização das observações mas as dificuldades apontadas na colheita do material, a discordância entre os autores na seleção deste ou daquele índice e a falta de conceituação exata das formas realmente inviáveis faz com que a avaliação do efeito de uma droga a partir dos índices deixe muito a desejar.

Seja qual for a nossa conduta na avaliação do aumento ou diminuição das formas modificadas o que se observa como referem os autores, na vigência da sulfonoterapia é que a medida que o tratamento prossegue o paciente melhora e, o número de formas modificadas aumenta.

Antes do tratamento predominam os bacilos típicos, bem corados com morfologia regular, muitas vezes havendo germes alongados apresentando ou não espaço claro central que sugere formas em divisão para Waters e Rees<sup>96</sup> e germes curtos com coloração uniforme. Há também formas arredondadas com disposição linear ou esparsas. Os bacilos curtos foram considerados inviáveis por Waters e Rees<sup>96</sup> porque este último, juntamente com Valentine<sup>69</sup>, verificou em microscopia eletrônica que correspondiam a germes que apresentavam zonas eletronicamente transparentes nos polos e no entender deles inviáveis. Durante o tratamento e no seu final observam-se nos esfregaços de todos os casos melhores uma diminuição marcante de baci-

los bem corados com morfologia uniforme, ausência de bacilos muito longos e grande quantidade de bacilos curtos e formas arredondadas.

Em nossos grupos todos os medicamentos apresentaram o mesmo resultado baciloscópico, independentemente do índice realizado. No início, todos os grupos exibiam nítido predomínio das formas típicas de bacilos e no final da observação predominavam as formas modificadas. Essa inversão começa a ser notada após o 4º mês de terapêutica. As modificações foram observadas tanto analisando-se os pacientes em conjunto como a evolução de cada um em particular. Contudo, a quantidade de bacilos modificados no início do tratamento variava de indivíduo para indivíduo. Havia pacientes com grande quantidade de bacilos íntegros inclusive com formas alongadas e com quantidade reduzida de formas modificadas, e outros em que o número destas últimas formas era maior. Apesar do aumento destas formas ser bastante evidente com o decorrer do período experimental não podemos com base nesses dados, estimar durante a evolução se um indivíduo melhorou mais rapidamente do que o outro. Além do mais somente em função dos índices também não podemos avaliar se a melhora de um grupo foi maior que a de outro ou se foi mais rápida, talvez em parte, pelas restrições levantadas ao seu cálculo. Uma exceção se faz ao grupo IX tratado com a kanamicina que exibiu predomínio de formas granulosas já no final do período de observação de 90 dias que se equiparou ao verificado nos outros grupos após o 6º mês.

Chama a atenção o fato dos pacientes já apresentarem bacilos com morfologia alterada no início do tratamento. Verifica-se também que a proporção de bacilos alterados nessa época, é diferente para os vários pacientes. É possível que alguns tenham já recebido uma forma qual-

quer de medicamento ativo antes da sua internação e que não nos tenham revelado por omissão devida talvez ao seu nível cultural. Outros pacientes incluídos nos grupos haviam recebido tratamento anteriormente e se achavam reativados. É sabido que várias drogas podem permanecer no sangue e nos tecidos por períodos variáveis de tempo e traços de sulfona são observáveis no sangue até 10 dias após sua administração oral. Isto também poderia explicar parcialmente o fato mas ocorre que todos os pacientes apresentam bacilos alterados. Daí a necessidade de que nos grupos experimentais sejam incluídos sempre pacientes que apresentem predomínio nítido de bacilos típicos e numa proporção tal que se traduzirá por valores do índice morfológico dentro de uma faixa relativamente estreita.

### 5.3. Avaliação Histológica.

A avaliação histológica dos casos tratados mostrou que os pacientes de todos os grupos apresentavam aspectos regressivos mais ou menos acentuados no final do tratamento e os bacilos na sua grande maioria exibiam formas modificadas. No início do tratamento, contudo, muitos pacientes já apresentavam lesões com aspectos regressivos mais ou menos evidentes e foi muito difícil avaliar durante a evolução a acentuação do quadro apesar de todos os cuidados que se procurou tomar. A dificuldade permanece ainda que se colha material da mesma lesão, ou de lesões semelhantes ou que se execute mais de uma biópsia de cada vez. Em nossos 3 últimos grupos foram colhidos 2 biópsias no início, na ocasião de cada avaliação parcial e no final do tratamento, mas não se evidenciaram maiores vantagens com este procedimento.

O índice logarítmico de biópsia proposto por

Ridley<sup>74</sup> que considera a fração da área da derme ocupada pelo granuloma e o índice bacteriano apresenta como um dos seus inconvenientes a grande densidade bacilar no corte histológico.

A nosso ver os exames histológicos teriam o seu maior alcance na confirmação da forma clínica do paciente que será submetido a determinada terapêutica e para a testar a eficiência da droga quando correlacionado com o resultado clínico e baciloscópico no final do tratamento. Seria útil sua realização periódica para identificação de estruturas específicas não lepromatosas e que permitiria uma reclassificação da forma clínica e na identificação de estruturas novas do mesmo tipo sem ainda sinais regressivos evidentes e com bacilos normais, confirmando uma exacerbação clínica.

#### 5.4. Avaliação\_ geral dos resultados.

Na avaliação geral dos resultados predominam os dados clínicos. Baciloscopicamente todos os pacientes ainda apresentavam índices bacterianos quase inalterados em relação ao início do tratamento mas o índice morfológico com todas as limitações que procuramos considerar demonstraram aumento considerável das formas modificadas no final das experimentações. Mesmo nos pacientes pouco melhores e inalterados se observaram modificações bacilares às vezes até razoáveis, mas ainda nestes casos a avaliação clínica predominou. Ressalte-se também que os resultados histológicos foram sempre compatíveis com os bons resultados observados clinicamente.

A avaliação geral realizada por técnicos alheios à experimentação e que não saibam qual o tratamento que os pacientes estão recebendo é importante, e evita o

juízo nem sempre imparcial do próprio experimentador que são ditados' por situações de ordem afetiva ou opinião pre concebida mais ou menos favorável em relação a droga que está sendo ensaiada.

Os grupos IX, X, e XI foram avaliados pelo próprio experimentador, cujos resultados porém são por demais positivos para serem atribuídos a uma parcialidade no seu julgamento.

Somente utilizamos testemunho para o grupo VIII e os resultados foram avaliados nos demais grupos sempre tendo como base aqueles alcançados com o tratamento sul fônico de uma maneira geral.

A formação de grupos testemunhos apresenta as mesmas dificuldades que para a constituição de grupo experimental e podem falsear os resultados quando os grupos não são homogêneos.

No grupo VIII, para os sub-grupos tratados com sulfona e um placebo e somente com sulfonas obtivemos resultados diferentes que podem talvez ser atribuídos ao pequeno número de pacientes na amostra e à não uniformização da fase da moléstia em que se encontravam. Dos 13 pacientes que compunham um desses sub-grupos somente um foi considerado muito melhor enquanto que 5 dos 9 pacientes do outro sub-grupo apresentaram o mesmo resultado.

Apesar da falta de homogeneidade da amostragem utilizada pode-se afirmar com base nos achados clínicos, baciloscópicos e histopatológicos que todas as drogas experimentadas apresentaram atividade anti-leprótica.

Gaugas<sup>26</sup> em inoculações experimentais com a técnica de Shepard<sup>80</sup> concluiu que a morfazinamida e as tetraciclinas não impediam o crescimento do Mycobacterium

leprae. Mesmo assim, tendo em vista os efeitos produzidos nos casos aqui tratados com essas drogas concordamos com Weinstein<sup>97</sup> quando afirma referindo-se à falta de correlação entre as concentrações sanguíneas das sulfonamidas e seus efeitos terapêuticos que "A única indicação expressiva do efeito terapêutico é uma resposta clínica favorável" .

Ensaaios terapêuticos como os aqui realizados não somente podem oferecer subsídios para avaliação da atividade anti-leprótica de uma droga como também contribuir para um conhecimento melhor da doença.

Qualquer novo dado que possa permitir uma seleção mais homogênea de pacientes tornará as experimentações terapêuticas mais rigorosas e portanto mais eficientes.

Já vimos que ainda persistem discordância entre os autores a respeito da caracterização do tipo lepromatoso. Mesmo assim levando em consideração a opinião dos autores que mais se dedicaram ao assunto procuraremos tentar seguir um esquema evolutivo da doença no seu polo lepromatoso para podermos interpretar as observações clínicas que fizemos no decorrer deste trabalho.

A mutação dos casos indeterminados para o polo lepromatoso pode as vezes se fazer de maneira insidiosa ou abrupta e, neste caso através de surtos urticárfiformes ou de eritema nodoso segundo Souza Lima e Maurano<sup>85</sup> Os surtos urticárfiformes seriam o que os mesmos autores<sup>85</sup> descreveram como reação leprótica lepromatosa ou lepromatização aguda. A maneira insidiosa da transformação não impede de se admitir no nosso entender que se esteja insinuando o mesmo fenômeno ao nível da lesão indeterminada apenas que com menor intensidade sem muita ou nenhuma ex

pressão clínica. Os surtos de eritema nodoso nos casos indeterminados seriam também expressão de mutação já ocorrida sendo, portanto, consequência dessa transformação. Baciloscopicamente as lesões são positivas, fazendo crer que a transformação ocorrida em lesões antes quase sem bacilos seja a manifestação da multiplicação dos mesmos.

As lesões já francamente lepromatosas aumentam em número também de maneira insidiosa ou abrupta com os surtos de lepromatização aguda. Na evolução crônica da moléstia notam-se algumas lesões com congestão e até supuração coincidindo com o aparecimento de novos elementos do mesmo tipo. Todas as novas lesões ou antigas agudizadas exibem bacilos morfolologicamente típicos e por vezes alongados. Não sabemos se a moléstia evolui nos períodos de quiescência entre estes surtos ou sinais de agudização mas o certo é que há pacientes que não exibem surtos e permanecem longo tempo sem apresentar aumento no número ou no tamanho de suas lesões.

Podéria haver surtos de pouca repercussão clínica mas que seriam seguidos pelo aparecimento de novas lesões. Seriam aqueles casos referidos por alguns autores<sup>3</sup> como lepromas que surgem em número considerável dentro de um período de poucos meses sem nenhum sinal que precede o seu aparecimento. Verifica-se também em casos de lepromatosos reativados, que após um aumento de volume de uma de suas lesões estacionárias segue-se surto de pequenas lesões novas (fig. 15 e 17).

Sendo este surto manifestações da multiplicação bacilar, há maior possibilidade nestas fases, nas quais as lesões quiescentes aumentam de volume e se tornam congestionadas, de haver disseminação hematogênica e formação de focos metastáticos. Cada vez mais haveria possibilidade



de comprometimento de maior número de estruturas como nervos, vísceras, etc. e a viabilidade e proliferação do bacilo nestas estruturas estaria ligado a fatores como a temperatura de certas regiões do corpo humano<sup>32</sup>.

A ocorrência de lepromatização aguda ou surtos com pouca ou nenhuma expressão clínica estaria na dependência de condições locais onde o bacilo está situado e do seu tempo para multiplicação que é bastante longo, cerca de 30 dias segundo Shepard<sup>81</sup>.

Após a instalação dos bacilos em uma determinada zona da pele decorreria um período para a formação do leproma através do afluxo de macrófagos que ocorreria provavelmente na fase de divisão bacilar. Assim o fato de algumas lesões aparecerem mais rapidamente do que outras estaria relacionado com a fase em que se encontra o bacilo no momento de sua instalação. Nas lesões novas teríamos então predominância de bacilos morfologicamente típicos e alongados, que traduziriam uma fase pré-divisional semelhante ao alongamento que ocorre com o M. lepraemurium<sup>57</sup>. Não sendo instituído o tratamento os bacilos se dividem e a lesão entraria em uma fase quiescente enquanto os bacilos armazenam as substâncias necessárias para a próxima divisão. Nas lesões nessa fase não se verifica a predominância de bacilos alongados.

Segundo Bushby<sup>9</sup> as sulfonas teriam ação bacteriostática provavelmente semelhante as das sulfonamidas. Atuariam através de um mecanismo de competição com o ácido para-amino benzóico (P.A.B.A.) revelando-se sua ação depois de certo número de divisões bacterianas. Segundo Weinstein<sup>97</sup> as sulfonas inibem o M.tuberculosis "in vi - tro" numa concentração de 10 mg/ml ação essa inibida por sua vez pelo P.A.B. A.

No tratamento da lepra com as sulfonas são referidas exacerbações da moléstia no início e as melhoras se instalam de maneira relativamente lenta tornando-se evidentes depois do 3º mês de terapêuticas. Isto provavelmente seria devido à taxa de multiplicação bacteriana lenta e as exacerbações ao fato do medicamento atuar somente após algumas divisões enquanto as bactérias ainda não tivessem esgotado o P.A.B.A. armazenado<sup>83</sup>.

Se tal fato ocorresse dessa maneira talvez pudessemos explicar os resultados obtidos nas lesões novas em nossos grupos com os diferentes medicamentos estudados. As drogas bacteriostáticas como as sulfonas e Sulfonamidas agiriam mais rapidamente nas lesões novas, porque os bacilos aí recentemente instalados e já divididos não têm condições de armazenar substâncias para divisão celular devido a competição das drogas. Quanto aos antibióticos como a rifamicina e a kanamicina que são bactericidas agem em plena fase de multiplicação bacteriana. Sendo administrados com os bacilos ainda nesta fase a resposta satisfatória ao tratamento seria muito mais rápida. Sendo assim, considerando-se a rotina do tratamento todos os pacientes que se achassem em fase de franca piora de seu estado deveriam iniciar a terapêutica com drogas bactericidas.

As lesões recentemente instaladas também deveriam ser aquelas utilizadas para trabalhos de investigação clínica e laboratorial porque, apresentando bacilos em divisão, seriam realmente as mais ativas.

Um outro fato chamou a atenção em nossos grupos terapêuticos. As sulfonas e sulfonamidas sendo bacteriostáticas e admitindo-se que os organismo lepromatoso não seja capaz de destruir os bacilos, como se explicaria o aparecimento de formas granulosas inviáveis na

vigência do tratamento<sup>8</sup>. Ter-se-ia que admitir aqui que existe uma ação lítica dos germes pela própria defesa do organismo. A persistência de bacilos com morfologia modificada em grande número nos tecidos, após determinados períodos de tratamento, seria apenas, indicação de que o processo de lise seria constante e não uma incapacidade do organismo em removê-los como afirmam os autores anglosaxões. Um outro fato que viria confirmar a existência de atividade do hospedeiro contra os bacilos seria a presença de bacilos modificados em quantidade variável antes do início do tratamento e as mutações do indeterminado para o tipo lepromatoso que se evidenciam clinicamente por um surto de eritema nodoso

Em nossos casos, antes do início da terapêutica alguns apresentavam como já foi dito raros nódulos de eritema nodoso e todos exibiam proporções variáveis de formas bacilares modificadas nos esfregaços. Apesar das críticas que fizemos quanto ao seu real valor, os índices morfológicos dos casos do grupo XI nos dão uma indicação bastante sugestiva desse fato.

Considerando-se válida a hipótese formulada da existência de um certo grau de poder de lise contra o bacilo da lepra exibido pelos lepromatosos e que seria diferente de um indivíduo para outro, talvez pudéssemos explicar em parte porque alguns pacientes demoram mais tempo que outros para branquear e alguns não chegam nunca a consegui-lo.

Essas variações individuais de resposta orgânica sugerem a existência de um espectro de resistência também no polo lepromatoso.

Com base nessas hipóteses junto a alguns dos dados experimentais obtidos neste trabalho e já comenta-

dos, ousaríamos visando uma generalização maior sugerir que os tipos tuberculóides e lepromatosos nada mais representam do que uma expressão polar de um fenômeno único e contínuo dependente em grande parte das características individuais de resposta ao bacilo, condicionadas provavelmente por um mecanismo genéticos. Aliás nada mais consiste esta interpretação que a generalização de alguns dos conceitos introduzidos por Ridley e Jopling<sup>73</sup>, Cochrane e Davey<sup>11</sup> e outros quando procuraram caracterizar as formas clínicas do grupo "borderline" .

## 6. CONCLUSÕES

## 6. CONCLUSÕES,

Tendo em vista os resultados obtidos em nossos grupos experimentais com base na metodologia empregada, podemos concluir que:

- 6.1. Conforme dados já registrados na literatura a sulfa dimetoxina, sulfadoxina, morfazinamida, rifamicina, oxitetraciclina, clofazimina apresentaram atividade anti-leprótica;
- 6.2. A doxiciclina é uma droga também dotada de atividade anti-leprótica;
- 6.3. Apesar dos índices bacterianos não terem sofrido alterações dignas de nota, os índices morfológicos apresentaram significado para avaliação dos resultados terapêuticos no período em que se desenvolveu a experiência;
- 6.4. As lesões recentemente instaladas na evolução da lepra lepromatosa foram as que responderam mais precocemente à ação dos medicamentos, precocidade essa tanto maior quanto mais recente era a lesão;
- 6.5. Os antibióticos com ação bactericida tem ação muito mais rápida que a sulfona sobre as lesões recentes;
- 6.6. As lesões recentes caracterizam-se pela presença de grande número de bacilos íntegros e alongados.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS \*

- 1 - BARCLAY, C.A. & WILKINSON, F.F. - A sulfadimetoxina no tratamento da lepra. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 82, Rio de Janeiro, 1963 . Resumos. Rio de Janeiro, 1963, p. 41.
- 2 - BARCLAY, C.A. et al - Ensayo clinico del preparado Ro 4-4393, a dosis única semanal en el tratamiento de la lepra. Estudio de los niveles sanguíneos. Leprologia, 8 : 7182, 1963.
- 3 - BECHELLI, L.M. & ROTBERG, A. - Compêndio de leprologia. Rio de Janeiro, Serviço Nacional de lepra. 1956.
- 4 - BRÉCHET, R. - Méthodes de évaluation thérapeutique des médicaments léprostatiques avec référence spéciale aux sulfamides à élimination lente (Bidazole, Orisul), au B 663 (Geigy) et aux traitements mixtes. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 8º, Rio de Janeiro, 1963. Resumos. Rio de Janeiro, 1963, p. 195-206.
- 5 - BROWNE, S.G. - B 663 (Geigy)-Further observations on its suspected anti-inflammatory action. Leprosy Rev., : 141-145, 1966.
- 6 - BROWNE, S.G. - Mycobacterial diseases: leprosy. In: FITZPATRICK, T.B. et al - Dermatology in general medicine. 1971. p. 1769-1785.

---

\* De acordo com "Referências Bibliográficas em Ciências Bio-Médicas", do Grupo de Bibliotecários Médicos da Associação Paulista de Bibliotecários. 1971.



- 7 - BROWNE, S.G. & HOGERZEIL, L.M. - "B 663" in the treatment of leprosy: preliminary report of a pilot trial. Leprosy Rev., : 6-10, 1962.
- 8 - BROWNE, S.G. & HOGERZEIL, L.M. - "B 663" in the treatment of leprosy: supplementary report of the pilot trial. Leprosy Rev., 33 : 182-184, 1962.
- 9 - BUSHBY, S.R.M. - Chemotherapy. In: COCHRANE, R.G. & DAVEY, T.F. - Leprosy in theory and practice. 2nd ed., Bristol, John Wright. 1964. p. 344-365.
- 10- CASTRO, E. - Tratamiento de la lepra con Ro 4-4393 . lApresentado na sessão ordinárie del Centro Dermatológico "Pasano" el día 8 de julio de 1965, Mexico (xerox).
- 11- COCHRANE, R.G. & DAVEY, T.F. - Leprology in theory\_ and practice. 2nd ed., Bristol, John Wright, 1964.
- 12- CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 52, Havana, 1948. Anais, Havana, 1948.
- 13- CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 62, Madrid, 1953. Anais, Madrid, 1953.
- 14- CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 82, Rio de Janeiro, 1963. Resumos. Rio de Janeiro, 1963.
- 15- CONN, H.J. et al - Staining procedures. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins. 1965. p. 40.
- 16- Ibid. p. 258.
- 17- CONVITT, J. - Therapy of leprosy. Caracas, Organisation Mondiale de la Santé. 1968.
- 18- CONVITT, J. - La therapeutique antilepreuse. Genève, Organisation Mondiale de la Santé. 1964.

- 19- CULASSO, R. et al - Tratamento da lepra com sulfadimetoxina, sulfa de ação lenta. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 82, Rio de Janeiro, 1963. Resumos. Rio de Janeiro, 1963, p. 45..
- 20- DAVIES, T.F. - The treatment of leprosy with sulphetrone. Leprosy Rev., 19 : 55-6<sup>2</sup>, 1948.
- 21- DHARMENDRA - The results of sulphetrone treatment of leprosy in the Gobra Hospital, Calcutta. Leprosy in India, 2 : 46-52, 1950.
- 22- EXPERT COMMITTEE ON LEPROSY - Geneva, 1970. Report Geneva, World Health Organization. 1970.
- 23- FAGET, G.H. et al - The Promin treatment of leprosy a progress report. Int. J: Leprosy, 34 : 298 - 310, 1966.
- 24- FRUCHARD, M.J. & FRUCHARD, J. - Traitement d'une maladie de Hansen forme "L" per la rifadine. Toulouse, Société de Dermatologie et de syphiligraphie. 1969.
- 25- GATTI; J.C. et al - Treatment of leprosy with a phenazine derivative (B 663 or G 30 320 - clofazimine). Leprosy Rev., 41 : 89-92, 1970.
- 26- GAUGAS, J.M. - Antimicrobial therapy of experimental human leprosy (Mycoleprae): Infection in the mouse foot pad. Leprosy Rev., 38 1 225-230•, 1967.
- 27- GHOSH , S. - A lon acting sulphonamide in treatment of leprosy: preliminary report. Bull. Calcutta Sch.. trop. Med., 12 : 33, 1964.
- 28- GHOSH, S. & CHAKRABORTY, B.K. - Ro 4-4393 - A long acting sulphonamide in treatment of leprosy: preliminary report. Bull. Calcutta Sch. trop. Med. 12: 33, 1964.

- 29- GUILAINE, J. et al - Lépre tuberculoide traitée par la rifampicine. (Paris, Societé de Dermatologie et de syphiligraphie. 1969)
- 30- GUINTO, R. et al - Clinical evaluation studies of the Leonard Wood Memorial - objectives, methodes and conclusions. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LE PROLOGIA, 82, Rio de Janeiro, 1963. Resumos. Rio de Janeiro, 1963. p. 242-251.
- 31- HASTINGS, R.C. & TRAUTMAN, J.R. - B 663 in lepromatous leprosy: effect in erythema nodosum leprosum. Leprosy Rev., 39 : 3-7, 1968<sub>4</sub>
- 32- HASTINGS, R.C. et al - Bacterial density in the skin in lepromatous leprosy as related to temperature. Leprosy Rev., 39 : 71-74, 1968.
- 33- HELMY, H.S. et al - Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with clofazimine: a controlled trial. Leprosy Rev., 42 : 167-177, 1971.
- 34- HIRAKO, T. & SAKURAI, H. - Chemotherapy of leprosy chiefly with sulfamethoxypyridazine. Leprosy, Rev., : 193-202, 1963.
- 35- IMKAMP, F.M.S.H. - A treatment of corticosteroid dependent lepromatous patient in persistent erythema nodosum leprosum: a clinical evaluation of G. 30320 (B 663). Leprosy Rev., 39 : 119 - 125, 1968.
- 36- INTERNATIONAL CONGRESS ON CHEMOTHERAPY. 52, Viena , 1967.
- 37- JACOBSON, R.R. & TRAUTMAN, J.A. - The treatment of leprosy with sulphones: the original Faget's 22 patients: a follow up of thirty years under sulphotherapy for leprosy. Int. J. Leprosy, 22 : 71-78, 1971.

- 38- JOHANSEN, F.A. & ERICKSON, P.T. - Antibiotics in the treatment of leprosy. Ann. N.Y. Acad. Sci, 55: 1154-1160, 1952.
- 39- JOHANSEN, F.A. & ERICKSON, P.T. - Current status of therapy in leprosy. J. Am. med. Ass., 144 :985-999, 1950.
- 40- JONQUIERES, E.D.L. - Aspectos clínicos, histológicos e imunológicos de la lepra dimorfa. In: CONGRESO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 82, Rio de Janeiro, 1963. Resumos. Rio de Janeiro, 1963, p. 427 - 437.
- 41- KARAT, A.B.A. et al - Streptomycin and INAH in the treatment of leprosy. Leprosy Rev., 3 : 163 - 170, 1967.
- 42- KARURU, E.R. - Clinical evaluation of Lamprene (Geigy): a preliminary report. Leprosy Rev., 41:83-88, 1970.
- 43- LANGUILLON, M.J. - Activité de deux antituberculeux- La rifampicine et l'ethambutol dans la maladie de Hansen. Med. Afr. Noire, 18 : 273-281, 1971.
- 44- LANGUILLON, M.J. - Blind trial of weekly doses of sulphathiazole (Fanasil - Roche) and disulfone in lepromatous leprosy - Comparison of results after thirty months of treatment. Int. J. Leprosy, 39: 471-475, 1971.
- 45- LANGUILLON, M.J. - Note préliminaire sur le traitement de la maladie de Hansen à forme lepromateuse par la kanamycine. Bull. Soc. méd. Afr. Noire, Langue franc., 2 : 409-412, 1962.
- 46- LANGUILLON, M.J. - Results of specific treatment of leprosy with long-acting sulphonamides. Int. J. Leprosy, 16 : 654-660, 1968.

- 47- LANGUILLON, M.J. - Sulforthomidine (Fanasil) dans le traitement de la lepre et du paludisme. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON CHEMOTHERAPY, 52, Viena, 1967.
- 48- LANGUILLON, M.J. - Traitement de la maladie de Hansen par la sulfadimétoxine. Bull. Soc. méd:Afr Noire Langue franç.,.7 : 406-408, 1962.
- 49- LANGUILLON, M.J. & CLARY, J. - Note préliminaire sur le traitement de lèpre par une sulfanilamida ( Ro 4393). Bull Soc. Path. exot.,57 : 431-440, 1964
- 50- LEIKER, D.L. & KAMP, H. - First results of treatment of leprosy with Rifadin. Leprosy Rev., 41: 25-30, 1970.
- 51- LOWE, J. - The chemotherapy of leprosy in Nigeria. Int. J. Leprosy, 2 : 181-187, 1949.
- 52- MANALANG, I. - apud REES, J.R. & VALENTINE, R.C. 69.
- 53- MARIANO, J. - Possível emprego de terramicina na lepra: nota prévia sobre os primeiros resultados. Rev. bras. Leprol., : 45 - 50, 1963..
- 54- MARQUES, A.L.V. & OPROMOLLA, D.V.A. - Primeiros resultados no tratamento da lepra com difenil - tiourea (injetável), sulfadimetoxina e sulfapirazol. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 8º-, Rio de Janeiro, 1963. Resumos. Rio de Janeiro 1963, p. 275-310.
- 55- MERKLEN, F.P. & COTTENOT, F. - Essai d'un nouvel antibiotique, la rifamycine S, V., dans quelques cas de maladie de Hansen. (Paris, Societé de dermatologie et de syphiligraphie. 1963.

- 56- MEYERS, W.M. - Observations on low - dosage sulfone therapy over a 34 - month period. Int. J. Leprosy, L6 : 661, 1968.
- 57- NAKAMURA, M. - Effects of the depth of culture medium on elongation of mycobacterium lepraemurium in vitro. Int. J. Leprosy., : 49-53, 1970.
- 58- NIEMEYER., A. - Terapêutica da lepra tuberculóide pela soluthiazamida associada ao sterogyl. Publ. Med., 19 : 23-31, 1948.
- 59- ORBANEJA, J.G. - Leprea. Madrid, Ray Montalvo.1953..
- 60- OPRMOLLA, D.V.A. - Results obtained with morphazinamide. in; Cher treatment of .leprosy. Chemethera. pia, 11 : 270-284. 1966..
- 61- OPRMOLLA, D.V.A. - A sulfadimetoxina no tratamento da lepra. Rev. bras. Leprol., 30 : 21-34,1962.
- 62- OPRMOLLA, D.V.A. - Therapy of leprosy with sulfonamides - emphasis on the use of weekly doses. Int. J. Leprosy., 39 : 467-470, 1971.
- 63- OPRMOLLA, D.V.A. & ALMEIDA, S.C. - Primeiros resultados do tratamento da lepra com a kanamicina. Rev. bras. Leprol., 37 : 17-39, 1970.
- 64- OPRMOLLA, D.V.A. et al - A terramicina na lepra. Rev. bras. Leprol., 33 : 3-21, 1965.
- 65- OPRMOLLA, D.V.A. et al - The treatment of leprosy with a new long - acting sulfonamide. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE DERMATOLOGIA TROPICAL,1º Nápoles, 1964.
- 66- PALOMINO, C. et al - Resultados terapêuticos obtidos con la aureomicina en dos casos de lepra. Bole Soc. Cuba Derm, Sif., 6 : 121-126, 1949.

- 67- PEREIRA JR., A.C. - Observações preliminares com sulfamida de eliminação ultra lenta no tratamento da lepra. Bol. Serv. Nac. Lepra, 25 : 1-2, 1966.
- 68- PETTIT, J.H.S. - The treatment of erythema nodosum leprosum with B 663: a controlled study. Int. J. Leprosy, 35 : 11-16, 1967.
- 69- REES, J.R.W. & VALENTINE, R.C. - The appearance of dead leprosy bacilli by light and electron microscopy. Int. J. Leprosy, 3p : 1-9, 1962.
- 70- RIDLEY, D.S. - Bacterial indices. In: COCHRANE, R. G. & DAVEY, T.F. - Leprosy in theory and practice. 2nd ed., Bristol, John Wright. 1964. p. 620-622.
- 71- RIDLEY, D.S. - A bacteriologic study of erythema nodosum leprosum. Int. J. Leprosy, 28 : 254-266 , 1960.
- 72- RIDLEY, D.S. - The SFG (Solid, Fragmented, Granular) index for bacterial morphology. Leprosy Rev. 42 96-97, 197<sup>1</sup>.
- 73- RIDLEY, D.S. & JOPLING, W.H. - A classification of leprosy for research purposes. Leprosy Rev. 13: 119-128, 1962.
- 74- RIDLEY, D.S. - apud WATERS, M.F.R. 95.
- 75- RODRIGUEZ, S. - Pseudo-exacerbation and borderline cases,, Int. J. Leprosy, 18 : 95-107, 1950.
- 76- ROSTANT, M.- Essai de thérapeutique anti-hansinienne par l'acetylsulfamethoxy pyridazine. Bull.Soc Path. exot., 56 : 320-335, 1963.
- 77- SCHNEIDER, J. - Traitement de la lepre par un sulfamide retard: la sulfamethopyrazine. Trop. Dist. Bulo., 28 : 211-223, 1961.

- 78- SCHNEIDER, J. et al - Traitement de la lepre par un nouveau sulfamide. La sulfamithopirazine: premier resultads. Bull. Soc. Path. exot.,, : 47-52 , 1959.
- 79- SEN, N.R. - Effect of small doses of DDS in about 9.000 cases of leprosy for over 8 years. Int. J. Leprosy, : 657, 1968.
- 80- SHEPARD, C.S.C. - Multiplication of "Mycobacterium leprae" in the foot - pad of the mouse. Int.J. Leprosy, 30 : 291-306, 1962.
- 81- SHEPARD, C.S.C. - apud COCHRANE, R.G. & DAVEY, T.F <sup>11</sup>
- 82- SHESKIN, J. - Thalidomide in the treatment of lepra reactions. J. clin. Pharmacol. Ther., 6 : 303-310, 1965.
- 83- SOUZA LIMA, L. - Estado atual da terapêutica da lepra Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra. 1953.
- 84- SOUZA LIMA, L. & SOUZA, A.P. - Pseudo-exacerbação da lepra pelas diamino-difenil sulfonas. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LA LEPROA, Cuba, 1948. Memorias. Cuba, 1948, p. 205.
- 85- SOUZA LIMA, L. & MAURANO, F. - Reação leprótica. Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra. 1949.
- 86- SOUZA LIMA, L. & ARANTES, F.R. - Resistência do bati lo de Hansen a quimioterapia. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA. 82, Rio de Janeiro, 1963. Resumos. Rio de Janeiro, 1963, p. 414-437.
- 87- SOUZA LIMA, L. & CERQUEIRA, C. - Tratamento experimental da lepra pelas diamino-difenil sulfonas. In: CONFERÊNCIA PANAMERICANA DE LEPROA. 22., Rio de Janeiro, 1946, p. 9.



- 88- TAJIRI, I. - The "acute infiltration" reaction of lepromatous leprosy. Int. J. Leprosy, 23 : 370 - 384, 1955.
- 89- TARABINI, G. - Importance of sulfonamides, especially of sulformetoxine, in the therapy of tuberculoid leprosy and in the prevention of the neurotrophic lesion of leprosy. In: INTERNACIONAL CONGRESS ON CHEMIOTHERAPY. Viena, 1967. Anais. Viena, 1967.
- 90- TOLENTINO, J.G. - Acute reactions in leprosy. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA.8°, Rio de Janeiro, 1953. Resumos. Rio de Janeiro, 1953, p. 135.
- 91- TOLENTINO, J.G. et al - Clinical controlled trial on B 663 compared with DDS: preliminary report ( 48 weeks). Int. J. Leprosy, 39 : 3-9, 1971.
- 92- TRAN-VAIN-BANG - Essai therapeutique du sulfonamide Ro 4-4393, sulfamide à action prolongée. Relato ao Institut Pasteur du Viet-nam. 1962.
- 93- WADE, H.W. - A tuberculoid-like reactions in lepromatous leprosy. Int. J. Leprosy, 23 : 443-449, 1955.
- 94- WARREN, A.G. - The use of B 663 (Clofazimine) in the treatment of Chinese leprosy patients with chronic reaction. Int. J. Leprosy, 41 74-82, 1970
- 95- WATERS, M.F.R. - Methodology in drug trials in leprosy. Report, World Health Organization, 1968.
- 96- WATERS, M.F.R. & REES, R.J. - Changes in the morphology of "Mycobacterium leprae" in patients under treatment. Int. J. Leprosy, : 266-277, 1962.

- 97- WEINSTEIN, L. - Quimioterapia das doenças microbianas. In: GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. - As bases farmacológicas da terapêutica. 3ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1967. p. 1041-1065.
- 98- WILKINSON, F.F. & BARCLAY, C.A. - Empleo parenteral de la sulfamida de acción prolongada, Ro 4-4393, en enfermos de lepra, a dosis única semanal. (Presentado á Sociedad Argentina en Leprologia. Buenos Aires. 1964)
- 99- WILKINSON, F.F. et al - Fanasil, sulfamide retard , " a dose unique hebdomadaire dans le traitement de la lepre: six ans d'experience. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON CHEMOTHERAPY. 5º, Viena, 1967.
- 100- WILKINSON, F.F. et al - A nine-year trial of sulpho-  
namides in the treatment of leprosy. Int. J. Leprosy, m : 655-662, 1968.
- 101- WILKINSON, F.F. et al - La sulfadimetoxina en el tratamiento de la lepra. Leprologia, 5 : 96 - 104, 1960.
- 102- WILKINSON, F.F. et al - La sulfadimetoxina en el tratamiento de la lepra: resultados al año de observación. Leprologia, 6 : 54-63, 1961.