

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.⁷⁸ trataram 11 pacientes durante 11 meses e Rostant⁷⁶, 12 pacientes durante 6 meses. Com outras drogas isso também acontece, pois Tran-Van-Bang⁹², tratou com a sulfadoxina 5 pacientes durante 6 meses, Ghosch²⁷ 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 Clary⁴⁹ 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.³⁰ utilizaram grupos de 40 a 60 pacientes; Waters⁹⁵ 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 Lima⁸³, Waters⁹⁵, Guinto et al³⁰ 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 Schneider⁷⁷, tratados com a sulfametoxipiridazina compunha-se de 24 pacien-

tes tuberculóides e 21 lepromatosos, e outro, 1 indeterminado, 4 tuberculóides e 5 lepromatosos. Languillon⁴⁸ tratou 6 pacientes tuberculóides e 4 lepromatosos com a sulfadimetoxina. Karuru⁴² fez observações com a clofazimina em 20 doentes, dos quais 9 eram lepromatosos, 10 dimorfos, e 1 tuberculóide. Finalmente, Gatti et al.²⁵, 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 Barclay⁹⁸ 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 Lima⁸³ 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. Waters⁹⁵ e Guinto et al.³⁰ 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 Cerqueira⁸⁷ e depois no V Congresso Internacional em 1948, Souza Lima e Souza⁸⁴ 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 Davies²⁰ no tratamento de 1 caso lepromatoso tratado por Sulfetrone.

Rodriguez⁷⁵ referindo-se⁷⁵ "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 Jonquieres⁴⁰ como um grupo que pudesse se originar "ab-initio" e incluiu as "pseudo-exacerbações" neste grupo como a considerou Rodriguez⁷⁵. Cochrane e Davey¹¹ 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 Jopling⁷³ 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.

Waters⁹⁵, 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 Davies²⁰ 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 Orbaneja⁵⁹.

Admite-se que possa ocorrer dois tipos de surtos agudos no lepromatoso, um definido por Souza Lima e Maurano⁸⁵ como "reação leprótica lepromatosa" ou lepromatização aguda que e a mesma denominada por Wade⁹³, Tolentino⁹⁰ e Tajiri⁸⁸ 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 bacilar⁹⁵ 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 Maurano⁸⁵, 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 Rotberg³ 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 Davey¹¹; Browne⁶) - 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^o 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^o 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 Browne⁵, Helmy et al.³³.

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 Sheskin⁸² 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 Ridley⁷⁴ 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.

Waters⁹⁵ 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^{51, 39, 21} 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 ^{21,39,51}

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 negativação 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 negativação 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.

Waters⁹⁵ 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 Manalang⁵² 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 Valentine⁶⁹ e com a demonstração de Shepard⁸⁰ 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 Ridley⁷¹ 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 Ridley⁷² 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 Rees⁹⁶ 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 Rees⁹⁶ e germes curtos com coloração uniforme. Há também formas arredondadas com disposição linear ou esparsas. Os bacilos curtos foram considerados inviáveis por Waters e Rees⁹⁶ porque este último, juntamente com Valentine⁶⁹, 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

Ridley⁷⁴ 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.

Gaugas²⁶ em inoculações experimentais com a técnica de Shepard⁸⁰ 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 Weinstein⁹⁷ 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 Maurano⁸⁵ Os surtos urticárfiformes seriam o que os mesmos autores⁸⁵ 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 morfológicamente 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 autores³ 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 humano³².

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 Shepard⁸¹.

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. lepraemurium⁵⁷. 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 Bushby⁹ 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 Weinstein⁹⁷ 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. armazenado⁸³.

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 tratamento⁸. 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 Jopling⁷³, Cochrane e Davey¹¹ e outros quando procuraram caracterizar as formas clínicas do grupo "borderline" .