

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 estacionadao

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 BACILOSCÓPICOS.

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 ⁹⁵ em nenhum dos grupos.

5. DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA^o

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 laminas 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.