

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 al²³ 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 Lima⁸³ 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, Sen⁷⁹ 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 ⁵⁶ 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 ¹⁷ 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. Salaria 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 Trautman³⁷ relataram a evolução dos 22 pacientes tratados anteriormente por Faget et al²³. 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 al¹⁰¹ 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 al¹⁰² 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.

Languillon⁴⁸ 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.

Opromolla⁶¹, 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 ¹ 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 al¹⁹ 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 ⁵⁴ ; 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 ⁹² 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 ² 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 ¹⁸, 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 Chakraborty²⁸ 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 Clary⁴⁹ 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. Bacilosopicamente 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 al⁶⁵ 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.

Castro¹⁰, 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 Júnior⁶⁷ 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, Languillon⁴⁷ 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.

Tarabini⁸⁹ 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 al⁹⁹ 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, Languillon⁴⁶ 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.¹⁰⁰ 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 1970²² 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, Opromolla⁶² 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 Hogerzeil⁷ 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 Hogerzeil⁸ 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 1963¹⁴ 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 Trautman³¹, enquanto Pettit⁶⁸ negou o seu efeito na "reação leprótica".

Gatti et al²⁵ 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.

Karuru⁴² 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 dúvida excelente. Warren⁹⁴ tratou 30 pacientes em Hong-Kong com reação crônica obtendo bons resultados após o emprego desse medicamento. Imkamp de Zambia³⁵ 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 al³³ 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.⁹¹ 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 Ridley⁷⁰. 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 Opromolla⁶⁰ que obteve bons resultados após 6 meses de tratamento em 10 pacientes de forma lepromatosa.

Gaugas²⁶ utilizando a técnica de Shepard⁸⁰ 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.

Palomino⁶⁶ 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 Erickson³⁸. 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 Erickson³⁸, 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, Mariano⁵³ referiu também resultados favoráveis.

Opromolla et al.⁶⁴ 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 Gaugas²⁶ que usando a técnica de inoculação de Shepard⁸⁰ 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 Languillon⁴⁵ 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 Almeida⁶³ 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 Cottenot⁵⁵ 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.⁶⁴ 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 Fruchard²⁴ 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.

Guilaine⁹ trataram por antibiótico 1 paciente com lepra tuberculóide e obtiveram bons resultados.

Leiker e Kamp⁵⁰ 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.

Languillon⁴³ 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 Lima⁸³ 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 1963¹⁴ vários trabalhos com associação medicamentosa, como o de Brechet⁴ foram apresentados.

Convit et al.¹⁸ 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 Hogerzeil⁷, utilizando a sulfona + a clofazimina, e o de Karat et al.⁴¹, com a estreptomicina + a isoniazida.