

Acção bacteriostática da "Tyrothricin" em relação às culturas de bacilos ácido-álcool resistentes isolados de leprosos, e sua ineficacia como agente terapêutico da lepra humana (*)

por

Dr. H. C. de Souza-Araujo

A Tirotricina (*Tyrothricin*) é um composto de Gramicidina e Tirocidina, isolado de culturas do *Bacillus brevis* — que é uma bactéria aeróbia esporulada, saprofítica e Gram positiva —, recomendado como eficaz antibiótico em relação aos germes Gram positivos em geral. Nestas condições resolvi verificar se a Tirotricina tinha acção bacteriostática ou bacteriolítica (como fiz com a Penicilina em 1943), sobre algumas culturas de bacilos ácido-alcool resistentes isolados de leprosos, e conforme os resultados ensaiá-la na lepra humana como agente terapêutico. Nesta nota dou à publicidade os resultados das minhas experiências *in vitro* e *in vivo*.

O Sr. Amadeu Cury, químico do Instituto Oswaldo Cruz, cedeu-me uma certa porção de soluto de Tirotricina a 1%, em alccol a 95%, e teve ainda a gentileza de, no meu laboratório, preparar as várias séries de diluições desse produto, em caldo glicerinado a 5%. Tais diluições foram feitas em séries de 8 tubos com 10 cm³ desse meio de cultura, com os seguintes títulos: tubo 1, a 1 para 2.000, e diminuindo progressivamente até 1:256.000, no 8.º tubo. A emulsão do antibiótico turvou o meio somente nos três primeiros tubos (de 1:2.000 até 1:8.000). Para cada bacilo escolhido para a experiência preparamos uma série de 11 tubos com 10 c.c. de caldo glicerinado, entrando o antibiótico nos 8 primeiros e os 3 restantes foram conservados como testemunhas: um da vitalidade do germe, outro da acção do álcool sobre o mesmo e o 3.º da esterilidade do meio. Em cada tubo, com excepção do 11.º, semeámos, com pipeta graduada e esterilizada, 0.1 cc. de cultura em caldo glicerinado, depois de bem homogenizada, agitando em seguida os tubos para pôr o germe em

(*) Sobre este trabalho o autor fez ligeira comunicação verbal à II Conferência Panamericana de Lepra, na sua sessão de 25 de Outubro de 1946, e antes (7-8-1946) já havia comunicado à Sociedade de Biologia do Rio de Janeiro a parte referente à acção inibidora do produto.

contacto com o antibiótico. As sementeiras permaneceram na estufa a 37° C durante alguns dias.

No dia 8 de julho de 1946 semeámos as culturas "Rudan" (N.º 5 da minha colecção original) e "Rossell", a primeira obtida de carrapato (*Boophilus microplus*) infestado em leproso da Colonia São Roque (Paraná), e a segunda obtida pelo Sr. Celso Rossell, estagiario no meu laboratório de Manguinhos, de culicíno capturado em leproso, em plena natureza, na Colónia Santa Fé (Minas Gerais). Macroscópica e microscópicamente essas duas culturas se assemelham muito. Empregámos culturas em caldo glicerinado e da mesma idade — dois meses.

No dia 15 de Julho, após uma semana de incubação, as duas séries apresentavam completa ausencia de germinação até os tubos n.º 4 (1:16.000) e do tubo 5.º ao 9.º houve formação de véo total, que se tornou mais intenso no 12.º dia (18-7). No tubo testemunha, com alcool, também não houve germinação. Conservados os tubos à temperatura do laboratório, essa situação não se alterou durante vários dias. Houve, portanto, impedimento da germinação das duas culturas, sob a acção da Tirotricina na diluição de 1:16.000. No dia 22 de Julho repetimos a experiência com essas duas culturas e mais as Culturas "José 1" e "José 1a". No dia 1.º de Agosto as duas séries de repetição apresentavam resultado idêntico ao acima descrito e com referência às culturas "José" o impedimento chegou a 1:32.000. Cinco dias após (5-8) os tubos 4 e 5 apresentavam ligeira poeira na superficie do meio, talvez da própria sementeira ou parco inicio de germinação. Essas quatro séries de experiências permaneceram no laboratório aguardando um fotógrafo para documentar o aspecto bem distinto entre os tubos com total impedimento e aqueles com germinação e formação de véo total, com permanência do meio limpido. Por falta do artista não foi possível guardar documentos desse facto. No fim de 5 semanas o resultado final foi este: impedimento a 1:8.000 nas séries "Rudan" e "Rossell" e 1.16.000 nas séries "José 1" e "José 1a", que são as culturas mais usadas para o fabrico das Leprolinas "Souza-Araujo".

Confirmado o valor bacteriostático da Tirotricina *in vitro*, resolvi empregá-la, como agente terapêutico, nos seguintes doentes de lepra.

Ensaio com a Tirotricina no tratamento da lepra

O mesmo soluto de Tirotricina a 1% usado para as experiências *in vitro*, diluí em água destilada, na proporção de 1c.c. daquele para 9c.c desta (teor 1:1000) para uso terapêutico. Cada cm³ da emulsão, preparada para cada semana, continha 1 miligramo do princípio activo. Sabiamos que o produto é toxico e desaconselhado para injecções; mas também sabiamos que os ratos o

suportam até à dose de 8 mgrs por kg de peso, portanto nada tínhamos a receiar do seu emprego, no homem, por via intradérmica, numa dosagem 50 a 60 vezes menor que a dose mortal para os murídeos.

Observação n.º 1 — Manoel T. dos S., branco, com 30 anos, natural de Minas. Este doente teve, em 1933, como sintoma inicial da lepra, dormência no dedo mínimo direito. Em 1941, quando o examinámos em 13 de Maio, era um caso L3, apresentando os seguintes sintomas: lepromas nas orelhas e na face; rinite ulcerosa fétida (odôr leprótico característico); pequenas placas lepromatosas esparsas no tronco e nadegas; grandes lepromas isolados nos cotovelos e dorso das mãos; conglomerado de lepromas no antebraço direito; hipertrofia dolorosa do nervo cubital direito; hipertrofia dos ganglios inguino-crurais; lepromas e maculas eritematosas nas coxas, pernas e pés, com pequenas zonas de anestesia e de alopecia. A pesquisa do bacilo de Hansen, feito nesse dia, foi positiva tanto para o muco nasal, como para a pele e ganglio. A sementeira do suco ganglionar em meio de Loewenstein, a 22 de Setembro de 1941, deu parca cultura cromogênica de vida efêmera. Após dois anos de tratamento eclectico, semi-intensivo, a reacção deste doente à lepromina conservou-se negativa (10-12-43). Com mais 6 meses de tratamento desapareceram todas as manchas e muitas placas lepromatosas. Após longa pausa, este doente voltou, em meado de 1946, com lepromas isolados na fronte, joelhos, pantorrilha e fossa poplitéa esquerdas e ulcera leprótica do tamanho de 200 reis antigos, na parte mediana da perna direita, na face posterior. Nesse estado considerámo-lo adequado para a experiência com a Tirotricina :

9-7-1946 — Injectado 0,1 c.c. da emulsão num leproma da fronte e outro 0,1 c.c. noutro leproma do punho direito. O paciente não acusou dor.

Dia 12 — Cada leproma infiltrado transformou-se num nódulo duro, furculoide.

Dia 16 — Infiltrámos 0,4 c.c. em três lepromas da pantorrilha esquerda.

Dia 24 — Infiltrámos 0,5 c.c. em 5 lepromas acima da fossa poplitéa esquerda.

Dia 26 — Todos os lepromas infiltrados supuraram. Semeámos o pús, que era rico em bacilos e globias, em meio de Loewenstein: nada germinou.

Agosto 9 — Aplicação duma compressa embebida na emulsão de Tirotricina na ulcera lepromatosa da perna direita, após prévia colheita de serosidade, que se mostrou rica em bacilos e globias.

Agosto 10 — A ulcera se apresenta rosada e limpa. Nova aplicação *in loco*, da emulsão.

Agosto 13 — Raspagem da borda da ulcera. A serosidade obtida foi semeada em Loewenstein e outra parte emulsionada em caldo glicerinado e inoculada na axila direita de dois ratos brancos.

Agosto 14 — Terceira aplicação *in loco* da emulsão, e injeção, por infiltração intradérmica, de 1,0 c.c. nos nódulos da fossa poplíteia e joelho direitos e outro c.c. em vários lepromas do joelho e coxa esquerdos.

Dia 16 — O paciente queixou-se de sensação de queimadura nas zonas infiltradas com a Tirotricina e de malestar geral.

Do dia 16 a 28 aplicou, em compressas, 100 c.c. da emulsão na ulcera.

Dia 29 — O paciente queixou-se que não se sentia bem e pediu que se lhe mudasse de tratamento. Nova colheita de serosidade da ulcera, nesse dia, a qual estava ultra-sensível: acusava sensação de "fogo", entretanto estava limpa e rosada. A maior parte do material colhido foi emulsionado em 4 c.c. de caldo glicerinado e inoculado nos mesmos ratos do dia 13. O esfregaço da serosidade, corado pelo Z-N, revelou massas de bacilos e globias, em tal quantidade, que indicava franca multiplicação ou eliminação desses germes. O uso tópico da emulsão durou 20 dias e as infiltrações intradérmicas totalizaram 31 miligramas do principio activo. A sementeira do pús das lesões tratadas não deu nenhuma germinação, nem mesmo de germes piogênicos, como é a regra, o que denota ter o produto actuado como desinfectante *in loco*. Os ratos inoculados em Agosto 13 foram sacrificados em 31 de Outubro (após 78 dias da 1.ª inoculação) com resultado inteiramente negativo: nem sequer foi observada hipertrofia dos ganglios axilares.

No dia 10 de Dezembro fizemos rigorosa revisão clínica neste doente: dos lepromas infiltrados com a Tirotricina apresentava seis cicatrizados e um coberto de crôsta. A úlcera lepromatosa da perna continuava do mesmo tamanho, 6 x 6 cms., de bordas à pique e centro granuloso.

Observação n.º 2 — José W. A. A., branco, com 21 anos, natural do Ceará. Conta que o seu mal começou em 1937 por dormencia no braço esquerdo. Examinamo-lo pela primeira vez em 6 de Dezembro de 1944. Apresentava maculas eritematosas na face, peito, abdomen e dorso, e moderada infiltração na orelha esquerda. Nos antebraços — zonas pigmentadas em azul em consequência de infiltrações com Ester iodado feitas no A. C. Pirapitinguy e alguns embolismos reacionais: maculas hiper-crômicas infiltradas nas nadegas e maculas pigmentares nas coxas; placas lepromatosas abaixo dos joelhos e maculas eritematosas nas pernas. Colhido muco nasal e suco cutâneo no mesmo dia o seu exame revelou abundantes bacilos e globias (Dr. H. Portugal).

Durante 1945 teve violentas reacções lepróticas, algumas vezes dominadas por meio de injeções intravenosas de Leprolinas. A Leprolisina (Leprolina digerida, preparada pela químico H. Cardoso) não lhe causou nenhum efeito. No dia 6 de Outubro foi injectado com lepromina, com resultados precoce e tardio negativos. No dia 9 de Novembro a pesquisa de bacilo feita no seu muco e pele, pelo Dr. H. Portugal, deu resultado fortemente positivo. Apesar dum tratamento eclectico semi-intensivo, neste paciente o seu mal foi progredindo sempre, sem alteração do seu estado geral — sempre bom. Consultado, resolveu submeter-se ao tratamento pela Tirotricina, que teve a seguinte marcha :

Julho 10-1946 — 1.^a infiltração intradérmica de 0,25 c.c. de Tirotricina a 1 por 1000 na placa lepromatosa do joelho esquerdo.

Dia 11 — Não teve reacção geral; a lesão apresenta-se muito inflamada e cada picada transformou-se numa pequena pustula. Colhido o pús e examinado revelou abundantes bacilos e globias, sem piogênicos.

Julho 15 — A inflamação regrediu e a pele murchou. 2.^a aplicação de Tirotricina: 0,5 c.c. por via I.D. na placa do joelho direito e metade da do joelho esquerdo.

Julho 17 — A placa do joelho esquerdo apresenta a pele sêca e emurchecida e a do direito inflamada, com edema mole. Supurou uma das picadas.

Julho 20 — 3.^a infiltração: 0,7 c.c. de Tirotricina na placa do joelho direito.

Dia 24 — Após esvasiar três pustulas do joelho direito, fiz-lhe a 4.^a infiltração: 0,7 c.c. em quatro picadas na placa do joelho esquerdo e duas picadas em dois nódulos do punho esquerdo. Teve cefaléa e febre moderada, nesse dia.

Dia 25 — Apresenta focos purulentos em todas as picadas do dia 20.

Dia 27 — 5.^a infiltração: 1 c.c. da emulsão em 10 picadas no joelho direito.

Dia 30 — Há 3 dias que sente febre e malestar geral. Eritema da face.

Agosto 1.^o Colheita e exame microscópico do pús das lesões dos joelhos: exame positivo para bacilos a.a.r. e Gram-positivos, com ausência de piogênicos.

Dia 2 — Melhorou o aspecto da pele e o estado geral.

Dia 6 — 6.^a infiltração: 0,7 c.c. no joelho, punho e coxa esquerdos. Pela primeira vez acusou intensa dor local, no acto da infiltração.

Dia 7 — Colheita do pús do joelho esquerdo: semeado em Loewenstein.

Dia 9 — Não teve reação geral no dia 6. Com surpresa notámos uma eclosão de novos pequenos lepromas nos quatro membros, mesmo em redor das lesões infiltradas com Tirotricina, formando-lhes verdadeiras corôas. Os sucos colhidos em quarto dêsses microlepromas revelaram abundantes bacilos a.a.r.

Dia 12 — 7.^a infiltração: 2,0c.c de emulsão de Tirotricina em toda a placa do joelho direito. Teve febre, nesse dia, e malestar geral que durou 5 dias.

Dia 17 — Sente-se muito indisposto e com perturbação visual.

Dia 19 — Continúa no mesmo estado: Receitei-lhe cálcio *per os*.

Dia 21 — 8.^a infiltração: 1,5 c.c. em 15 picadas no joelho esquerdo e face externa da coxa esquerda.

Dia 27 — Informa que na noite de 21 teve náuseas, vômitos e malestar geral. Colhi sangue da placa do joelho direito, com o qual inoculei dois ratos. O sangue foi emulsionado em caldo glicerinado a 5%.

Setembro 2 — 9.^a infiltração: 1,0 c.c. em 10 picadas no joelho e nádega esquerdos.

Dia 9 — 10.^a infiltração: 1,0 c.c. em 10 picadas no joelho direito.

Dia 16 — 11.^a e última infiltração de Tirotricina: 1,0 c.c. em 10 picadas no joelho esquerdo, perfazendo o total de 10,35 c.c. em 2 meses e 1 semana.

O doente informa que sente dôr local aguda, intensa, no acto da infiltração cutânea, a qual dôr persiste por 4 a 5 dias. Acusa malestar geral, sensação de cansaço, perturbação gastrica e sensação de fogo nas faces.

Uma revisão clínica feita neste paciente, 8 dias após (24-IX), revelou melhor aspecto do joelho esquerdo, enquanto que o direito continuava edemaciado, empastado, rubro e doloroso ao toque. No punho esquerdo formaram-se quatro cratêras de 0,5 cm. de diâmetro, secretantes e rebeldes aos tratamentos tópicos.

Setembro 27 — Após 35 dias de observação, este paciente apresentou resultado negativo a uma 2.^a lepromino-reação.

Mandámo-lo repousar, fóra do Rio, durante um mês.

Outubro 29 — Regressou melhor do estado geral e pior da pele. Nova pausa.

Novembro 29 — Novo exame, 2 meses e 13 dias após a suspensão do tratamento pela Tirotricina, revelou hipersensibilidade nas lesões tratadas, as

quais sangram abundantemente ao menor ferimento. Colhi sangue e suco cutâneo dessas lesões para os estudos do Dr. Oliveira Castro, sobre a morfologia do bacilo de Hansen.

Dezembro 3 — Nova colheita de sangue nos joelhos, com o qual inoculei dois ratos brancos.

Dezembro 17 — Continuam a nascer lepromas em redor das lesões tratadas pela Tirotricina. Esfregaços do sangue e suco dessas lesões, examinados em 3 e 17 de dezembro, revelaram abundantes bacilos a.a.r. e globias. Neste último dia colhi também suco cutâneo, mediante incisões com vacinostilete, de três pontos do braço direito, em pele aparentemente normal, entretanto esfregaços desse material revelaram abundantes bacilos e algumas globias. Parece tratar-se dum caso de lepra difusa, tipo grave.

Os dois ratos inoculados a 3-XII, autopsiados a 26 do mesmo, nada revelaram de anormal: apenas raros bacilos a.a.r. degenerados, em esfregaços de raspagem da musculatura axilar de um deles. As sementeiras de material vário, deste paciente, em meio de Loewenstein, nada produziram, nem sequer germinação de bactérias banais.

Observação N.º 3 — Wilson G. de S., moreno, 26 anos, natural do Acre, tendo adquirido a lepra em Manáus. Ao meu 1.º exame em 16-3-1946, vi tratar-se dum caso L3, com mais de 6 anos de doença. Apresentava: face terrosa, indicando intensa anemia, provavelmente de origem palúdica, com infiltração lepromatosa, orelhas nodulares, nariz e mento com infiltração nodular, maculas eritematosas no tronco — frente e dorso —; braços com placas lepromatosas, dedos em *baguetes*, mais edemaciados o index e o mínimo direitos, com atrofia tenar e hipotenar, mais acentuada na mão direita; nádegas e coxas com placas lepromatosas, intermeiadas de maculas eritematosas; pernas cobertas de maculas, do mesmo tipo acima, e lepromas grandes e duros no tendão de Achilles do lado direito e maleolos; pés manchados, inclusive as plantas. Nervos cubitais e ganglios inguino-crurais hipertrofiados e dolorosos. As lesões mais graves são do lado direito, da orelha ao pé.

O exame do muco nasal foi positivo (Dr. H. Portugal) e o suco do lobulo já tinha sido positivo em Manáus (2-2-46: Dr. Menandro Tapajóz). A linfa da placa da nádega esquerda foi fortemente positiva para bacilos de Hansen. Com linfa cutânea e suco deste paciente fiz inumeras sementeiras em meio de Loewenstein, sempre com resultado negativo.

Este paciente se ofereceu para a experiência com a Tirotricina. Este tratamento, exclusivamente por via intradérmica, durou dois meses (15-7 a

16-9-46), período em que lhe injectámos 18,3 c.c. da emulsão a 1:1000, o que equivale a 18,3 miligramas do principio activo. Damos abaixo o seu protocolo:

Julho 15 — 1.^a infiltração: 0,3c.c. na placa do joelho direito.

Dia 16 — Informa que não teve febre, nem malestar. A lesão está inflamada.

Dia 17 — Cada picada se transformou numa pequena pustula, cujo pús se mostrou rico em bacilos e algumas globias.

Dia 19 — 2.^a infiltração: 0,7 c.c. em 7 picadas na placa da nadega esquerda.

Dia 20 — A placa está inflamada, rubra, dolorosa e cada picada se transformou num nódulo duro, furunculoide. Ausencia de febre. No mesmo dia fiz-lhe a 3.^a infiltração: 0,8 c.c. em 10 picadas no joelho direito.

Dia 22 — 4.^a infiltração de 0,3c.c. no resto da placa da nadega esquerda.

Dia 23 — O joelho direito apresenta varias pustulas, cujo pús corado pelo Ziehl-Neelsen e pelo Gram mostrou apenas bacilos a.a.r., Gram positivos.

Dia 24 — 5.^a infiltração: 0,8c.c. em 7 picadas na placa do flanco direito.

Dia 25 — Todas as 7 picadas se transformaram em pustulas. O pús foi semeado em vários tubos de Loewenstein. Nada germinou.

Dia 27 — 6.^a infiltração: 1,0c.c. em 10 picadas no joelho e coxa direitos.

Dia 31 — 7.^a infiltração: 1,2c.c. em 12 picadas na placa do lombo esquerdo. O paciente queixou-se de dôr intensa, no acto da infiltração.

Agosto 2 — Conta que a 31 teve calafrio às 18 horas. Das 12 picadas 8 transformaram-se em pustulas. O pús foi semeado em 5 tubos de Loewenstein.

Dia 5 — Diz que a Tirotricina é incomparavelmente mais dolorosa que a Leprolina

Agosto 5 — 8.^a infiltração: 1,0 c.c. em 8 picadas no centro da região lombar. À tarde teve indisposição, à noite calafrio, febre e dôr do corpo.

Dia 6 — As duas zonas infiltradas apresentam nodulos duros em cada picada, os quais são extremamente dolorosos à compressão ou simples toque.

Dia 7 — De novo semeei, em Loewenstein, pús das lesões infiltradas, o qual se mostrou muito rico em bacilos, ao exame microscópico.

Dia 9 — 9.^a infiltração: 2,0 c.c. em 20 picadas na face anterior da coxa direita. O paciente disse que teve a sensação de fogo, na região infiltrada.

À noite desse dia teve calafrio e febre. No dia seguinte a região estava muito inflamada e dolorosa.

Dia 12 — 10.^a infiltração: 2,0 c.c. em 20 picadas nas duas placas da nadega esquerda. A coxa continúa muito inflamada.

Dia 16 — As picadas da coxa e da nadega supuraram, mas continuam nodulares. À noite teve calafrio e febre.

11.^a infiltração: 1,5 c.c. em 15 picadas na nadega esquerda e lombo.

Dia 21 — 12.^a infiltração: 1,5 c.c. em 15 picadas na coxa direita.

Dia 26 — 13.^a infiltração: 1,7 c.c. em 10 picadas na nadega esquerda. O doente queixa-se sempre de dôr intensa, no local infiltrado.

Dia 30 — A dôr local vai aumentando.

Setembro 2 — 14.^a infiltração: 1,5 c.c. em 12 picadas na região lombar.

Teve reacção geral mais forte que antes.

Dia 6 — 15.^a infiltração: 2,0 c.c. em 15 picadas na coxa direita.

Dia 16 — 16.^a e última infiltração: 2,0 c.c. em 15 picadas no flanco esquerdo. O seu peso continuou o mesmo anterior: 60 kgs. Queixa-se que a 16 teve dôr no acto e 4 horas após, e febre (38°6 C) durante 2 horas.

Dia 20 — Queixa-se de indisposição geral, inapetência, e dôr nas lesões.

Dia 27 — A sua lepromino-reacção foi negativa após 23 dias de observação.

Durante o mês de Outubro-pausa no seu tratamento. No dia 11 de Novembro o Dr. Ernest Muir o examinou: apresentava cratera em cada picada com a Tirotricina e a pele das lesões intensamente pigmentada de escuro. Novembro 30 — Após 2 1/2 meses do tratamento mandámos fotografar as lesões da coxa e do lombo, onde foi mais intenso o tratamento. (Vide fotos).

Dezembro 6 — A linfa, sangue e suco cutâneo, colhidos nas lesões tratadas e examinados pelo Dr. Oliveira Castro, se mostraram ricos em bacilos e globias.

Dezembro 6 — Numa rigorosa revisão clínica verificámos que em tórno das lesões dos flancos e região lombar, tratadas pela Tirotricina, surgiram inumeras manchas eritematósas, assim como na região iliaca direita. Apenas a lesão da coxa direita não apresenta focos de reactivação da doença.

As cicatrizes, que eram crateras, estão se atenuando e voltando ao nível normal da pele. No dia 17 de Dezembro fiz uma última colheita de sangue

das lesões tratadas, preparando vários esfregaços que o Dr. Oliveira Castro corou pelo seu novo método, encontrando, em todos êles, bacilos a.a.r. sob a fôrma de *Coccothrix*.

Observação n.º 4 — João C., branco de 22 anos, estudante, filho de Italianos, de S. Paulo, é um caso L3. Diz que desde 1940 já tinha lepromas nos quatro membros. Quando o examinei pela 1.^a vez, em 28 de Abril de 1945, apresentava: infiltração lepromatosa moderada nas orelhas e eritema na face; pequenos lepromas nos braços; conglomerados de microlepromas no dorso das mãos; lepromas chatos espalhados pelo dorso e placas lepromatosas nas nádegas; prepucio e escrôto cobertos de lepromas de vários tamanhos; maculas com moderada infiltração nas coxas e pernas, com lepromas esparsos; pequenos lepromas chatos no dorso dos pés e maculas escuras, intermeiadas de lepromas nas plantas. No mesmo dia fiz a pesquisa do bacilo de Hansen no seu muco nasal, linfa e suco cutâneo, tendo sido fortemente positiva em todos.

Conta este paciente que há 4 meses teve forte reação leprótica em consequência de ter ingerido um comprimido de Sulfamidyl Abbott (0,gr 324), com febre de 39 a 40° C., a qual reação durou 35 dias.

Aconselhei-o a tomar de novo esse produto para verificarmos o seu efeito.

No dia 2 de Maio tomou às 10 hs. um e às 17 hs. outro comprimido. Às 19 hs. teve febre intensa seguida horas após de exantema erisipeloide nos quatro membros (sómente braços e coxas). No dia 3 de Maio o exantema se agravou e surgiram vários embolismos, dos quais retirei material que foi positivo ao exame microscópico.

Maio 5 — Continúa aumentando o exantema: placas rubras, quentes e dolorosas; febre alta. No dia 7 a situação não se tinha modificado. Esta experiência foi repetida mais algumas vezes com idêntico resultado. O uso intravenoso de Leprolina reduziu progressivamente essas exacerbações, mas apesar de infiltrações intradermicas com este último produto, nas placas lepromatosas, continuaram a nascer novos lepromas na vizinhanças das lesões tratadas.

Nesta situação o paciente, em bom estado geral e pesando 69 kgs., se ofereceu para a experiência com a Tirotricina, cujo protocolo vai abaixo:

Julho 16 — 1.^a infiltração: 0,7 c.c. em 10 pequenos lepromas da fossa poplitêa esquerda. Em 10 lepromas da região iliaca direita infiltrei 1.0 c.c. de Solutio Crotálico do Instituto Vital Brazil.

Dia 17 — Acusou sensação de queimadura nas picadas com a Tirotricina, até às 22 horas, com moleza no corpo. Todas essas picadas pustulizaram: es-

fregaços deste pús, corados pelo Ziehl-Neelsen, mostraram-se ricos em bacilos e globías. Nos pontos infiltrados com o Solutio Crotálico não houve nenhuma reacção local, nem sensação de dôr ou calôr.

Dia 18 — Persistem os focos purulentos da fossa poplitéa.

Dia 19 — Colheita de pús e sementeira em 5 tubos de meio de Loewenstein. 2.^a infiltração de Tirotricina: 0,7 c.c. em 10 picadas nos lepromas da nadega esquerda. Com 1,0 c.c. de Solutio Crotálico infiltrei 8 lepromas da nadega direita.

Dia 20 — Continuam supurando as picadas da fossa poplitéa; inicio de pustulização das picadas da nadega esquerda. A região infiltrada com o Solutio Crotálico não se alterou: não inflamou, não causou dôr nem rubor.

Dia 22 — Novo exame microscópico do pús e nova sementeira deste em meio de Loewenstein.

Dia 25 — 3.^a infiltração: 0,8 c.c. da Tirotricina: 12 picadas na placa da nadega direita. No acto o paciente acusou sensação de queimadura *in loco* e forte prurido que durou três dias.

Dia 26 — Nova sementeira de pús das picadas com Tirotricina.

Dia 27 — 4.^a infiltração: 0,7 c.c. em nove picadas em lepromas do sulco glúteo. Supuraram todas estas picadas.

Agosto 1 — 5.^a infiltração: 1,0 c.c. em 13 picadas nos lepromas da nadega esquerda. O paciente acusou intensa dôr local. O seu estado geral é bom.

Dia 2 — Começaram a pustulizar as picadas da vespera.

Dia 7 — 6.^a infiltração: 2 c.c. da emulsão de Tirotricina em 23 picadas em lepromas de vários tamanhos, da nadega esquerda.

Dia 8 — O doente sentiu forte calafrio das 13 ás 17 hs. seguido de febre e cefaléa que duraram até às 22 horas. Queixa-se de extrema fraqueza e mal-estar geral.

Suspendi a experiência. O doente em três semanas tomou 7 c.c. da emulsão de Tirotricina, ou sejam 7 miligrs. do principio activo.

Dia 9 — Passou a febre. O doente apresenta dezenas de pustulas nas regiões tratadas.

Dia 16 — Queixa-se ainda o doente de malestar, alquebramento, anorexia.

Encaminhei-o ao Dr. H. Portugal para examinar-lhe o sangue, o que foi feito no mesmo dia, com o seguinte resultado: Hematias 4.000.000; Leuco-

citos 9.600; V.g.1; Baso 1 %; Eosino 15 %; Neutro-asseg. 6 %; Neutro-segm. 13 %; Linfo 27 %; Mono 8. igual a 100.

Recomendei-lhe descanso e uso de cálcio.

Setembro 27 — A Lepromino-reação foi negativa. Colheita de linfa cutânea de vários pontos tratados e examinada pelo método de Z-N : todos os esfregaços fortemente positivos !

Novembro 28 — Revisão clínica: Nos pontos infiltrados com a Tirotricina há atrofia da pele, que está pigmentada de escuro, como se tivesse sido queimada e, o que é mais curioso, em redor dessa regiões tratadas estão brotando inumeros pequenos lepromas

Dezembro 11 — Nova revisão: os nodulos infiltrados abateram-se, apresentam cicatrizes hiperpigmentadas, ainda hoje dolorosos à compressão. Colheita de serosidade, com vacinostilete, de seis nodulos tratados, para exame. Todos os esfregaços revelaram muitos bacilos e globias. Inumeras celulas de Virchow. Em todos os exames de material de lesões tratadas pela Tirotricina notámos, Oliveira Castro e eu, uma exaltação da fagocitose.

CONCLUSÕES

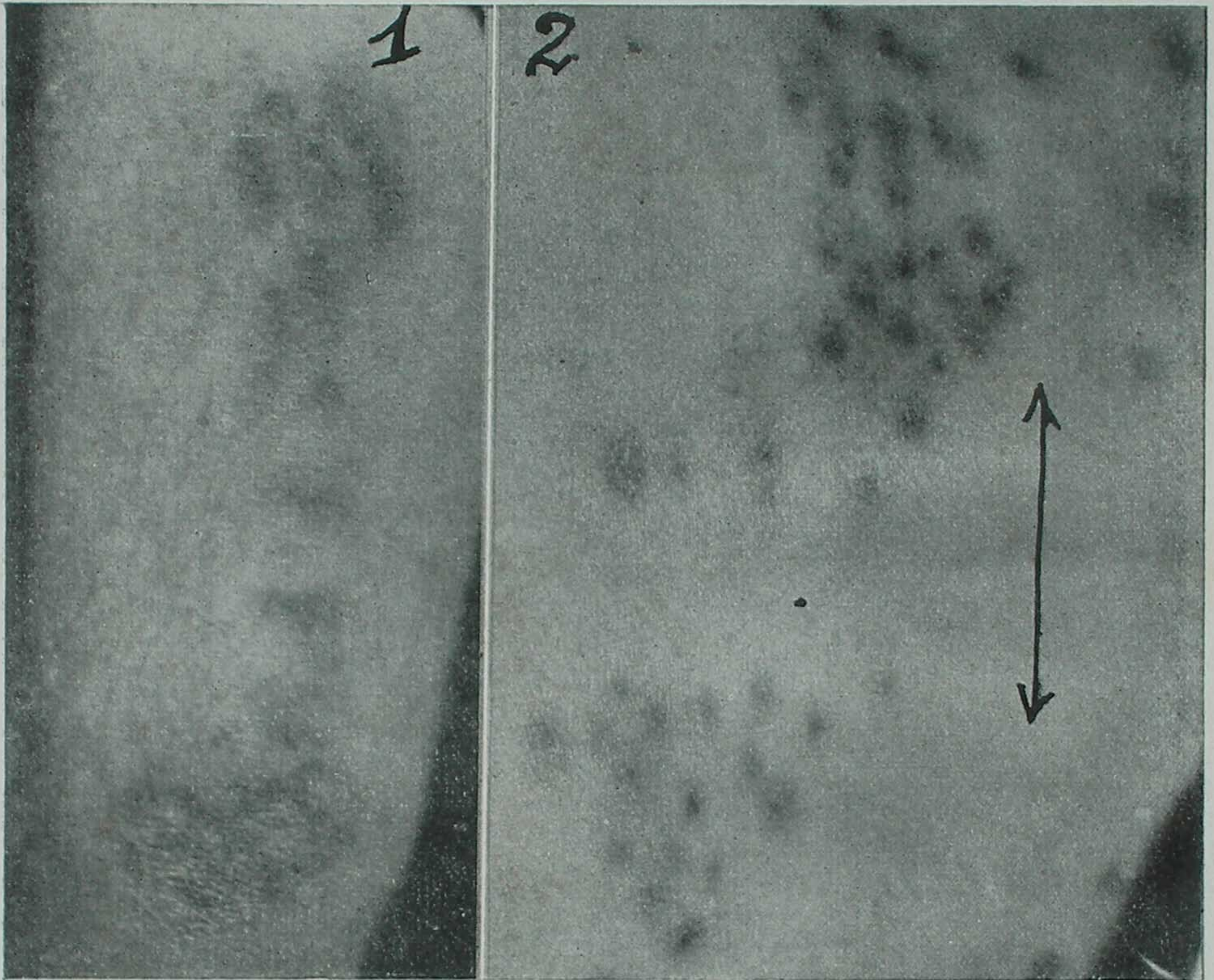
1 — A Tirotricina parece ter forte acção desinfectante *in loco*, pois as semeaduras de pús das lesões tratadas com éla, feitas reiteradas vezes, nunca produziram qualquer germinação. Assim também os ratos inoculados com êsse material não tiveram sequer a formação de abcessos axilares.

2 — A infiltração intradérmica de Tirotricina a 1 por 1.000 em placas lepromatosas tem acção extremamente irritante, mas parece exaltar a fagocitose, pois o material colhido nessas lesões revelou sempre superabundância de celulas de Virchow.

3 — Todos os quatro leprosos submetidos ao tratamento pela Tirotricina, mesmo aquele que recebeu apenas 10 c.c. da emulsão a 1:1.000, tiveram reacções locais e gerais intensas e sintomas de intoxicação geral.

4 — Apesar da Tirotricina ter acção bacteriostática *in vitro*, em relação aos bacilos a.a.r. isolados de leprosos, não revelou nenhuma acção curativa para a lepra, pois em redór das lesões lepromatosas infiltradas com esse produto, durante e após 1 a 3 meses depois de terminado o tratamento, surgiram novos lepromas e maculas eritematosas. Em nenhum deles houve regressão da lepra.

Manguinhos, 30-12-1946.



Fotografia 1 — Face anterior da coxa direita do paciente da observação n. 3, após 2 e $\frac{1}{2}$ meses da suspensão do tratamento pela Tirotricina. Esta lesão parece ter melhorado pois em volta dela não surgiram, por enquanto, sinais de reactivação da doença, como nas demais.

Fotografia 2 — Região lombar (examinar na orientação da seta) do mesmo paciente. Cada ponto negro representa o resto da cratera produzida pela infiltração intradérmica de Tirotricina. Depois de aparente melhora destas lesões, surgiram, em redor delas, novos sinais de reactivação da lepra.