

Ensaio terapêuticos com penicilina

VI — Bouba (Framboesia; pian, yaws)

Observações após um e dois anos de tratamento. Novos casos tratados. Emprêgo do veículo oleoso. Associação com néo-arsfenamina

por

F. Nery Guimarães

(com 34 figuras no texto)

SUMÁRIO

- I — Introdução.
- II — Penicilinoterapia na framboesia trópica.
- III — Observações após um e dois anos de tratamento.
 - A) Tratados de lesões primo-secundárias.
 - B) Tratados de lesões terciárias.
 - C) Tratados de lesões terciárias com néo-arsfenamina para comparação.
 - D) Tratados de lesões primo-secundárias com penicilina por via oral.
- IV — Novos boubáticos tratados com penicilina.
 - A) Casos com lesões primo-secundária.
 - B) Casos com lesões terciárias.
 - C) Novos casos tratados com néo-arsfenamina para comparação.
- V — Experiências com penicilina em veículo oleoso.
- VI — Experiências com penicilina associada a néo-arsfenamina.
- VII — Observações clínicas de alguns dos novos casos tratados e ilustrações.
- VIII — Resumo e conclusões gerais.
- IX — «Conclusions».
- X — Bibliografia.

I — INTRODUÇÃO

A eficácia da penicilina no tratamento das moléstias produzidas por bactérias espiraladas (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*) é um dos capítulos mais interessantes da penicilinoterapia. Seu início data de dezembro de 1943 quando (ao mesmo tempo) HEILMAN & HERRELL verificaram a ação do antibiótico sobre a *B. novyi* (1), MANHONEY, ARNOLD & HARRIS, sobre o *T. pallidum* (2) e LOURIE & COLLIER, sobre o *S. recurrentis* e o *Spirillum minus* (3). Em seguida, ainda HEILMAN & HERRELL, constataram a ação

favorável da penicilina sobre a *L. icterohaemorrhagiae* em fevereiro de 1944, (4) e DA CUNHA, ARÊA LEÃO, GUIMARÃES & CARDOSO, sobre o *T. pertenue* em abril do mesmo ano (5). Dêsses trabalhos, aqueles que foram realizados sobre infecções humanas foram os concernentes à sífilis e à framboesia trópica, todos os demais tendo sido executados em infecções experimentais em animais de laboratório.

II — PENICILINOTERAPIA DA FRAMBOESIA TRÓPICA

Quatro meses depois de ter sido publicado o primeiro trabalho sobre a ação favorável da penicilina na sífilis (2), foi dado à publicidade o primeiro trabalho do Instituto Oswaldo Cruz sobre a eficácia desse antibiótico na framboesia trópica (5). Seis meses depois, ao mesmo tempo que novo trabalho do I. O. C. era publicado (6), WHITEHILL & AUSTRIAN (7) confirmaram a sensibilidade do *T. pertenue* à nova droga, e em seguida, novas confirmações vieram de LOFGREN (8), FINDLAY, HILL & MACPHERSON (9) e TOMPSETT & KAUER (12). Todos os casos de bouba tratadas pela penicilina referidos nesses trabalhos eram indivíduos portadores de lesões primário-secundárias da moléstia (pianomas e pianides), inclusive casos que haviam demonstrado arsenorresistência (5). Em seguida, em outros trabalhos do I. O. C. (10, 11) foram relatados os resultados do tratamento de lesões terciárias cutâneas gomo-ulcerativas e lesões ósseas (periostites, osteites e osteoporose) assim como de gangoza (*Rhinopharyngitis mutilans*). A ação favorável da penicilina também nas lesões terciárias e em caso de arsenorresistência, foi confirmada por WHITEHILL & AUSTRIAN (13). Mais recentemente, referimos o tratamento de outras manifestações terciárias como hiperqueratose palmar e plantar e nodosidades juxta-articulares de LUTZ-JEANSELME, ambos curados com o antibiótico, e manifestações discrômicas pintóides, que não mostraram modificações apreciáveis (18). Antes disso porém, ainda em junho de 1945, já fôra relatada a tentativa de estabelecer a dose curativa mínima e de reduzir o número de injeções diárias e o tempo de tratamento pelo aumento das doses (14, 15) e fôra experimentada também a via oral (16). Nessas publicações, (14, 15) foram referidas modificações morfológicas dos treponemas (*T. pertenue* e *T. pallidum*) sob a ação do antibiótico. Dizíamos então: «muitos deles (os treponemas sob a ação da penicilina) são bastante mais longos que em condições normais, o que decorre provavelmente da impossibilidade de se dividirem». Esta verificação foi confirmada por FRAZIER & FRIEDEN (17) para o treponema da sífilis.

Nas primeiras experiências realizadas sobre a ação da penicilina na bouba, foi usada exclusivamente o material amorfo, produzido no Instituto

Oswaldo Cruz. De um modo geral, foram empregadas doses muito baixas e, apesar disso, foram obtidos resultados favoráveis. Presentemente, sabe-se que tal êxito, deve ser atribuído, em parte, à presença do «factor» de WELCH, RANDALL & PRICE (20), o qual não existe na penicilina purificada (cristalina) e, quando existente no material amorfo, pode até duplicar a ação do antibiótico.

III — OBSERVAÇÃO APÓS UM E DOIS ANOS DE TRATAMENTO

Os boubáticos, cujos tratamentos foram referidos nos trabalhos acima citados, depois de alguns meses de observação hospitalar, foram mandados de volta à zona rural de onde tinham procedido, na Baixada Fluminense. Nessa zona o I. O. C. mantém um Pôsto de Estudos Sôbre a Boubá, por intermédio do qual os referidos pacientes foram mantidos sob observação periódica. Presentemente, decorridos mais de um ou 2 anos após o tratamento — tempo relativamente apreciável para a avaliação dos resultados — são relatadas no presente trabalho as observações realizadas. Em seguida são também comunicados outros trabalhos feitos.

Como no foco está sendo feita uma campanha profilática, estando bastante reduzidas as condições de contágio, (uma vez que já foram tratados mais de 800 doentes) dos pacientes que foram tratados no hospital, aqueles encontrados com lesões ou positividade sorológica são considerados “recidivantes”, mesmo que somente no 2.º ano de observação assim se apresentem, tendo atravessado o 1.º ano, aparentemente curados. Por outro lado, mediante acôrdo com os médicos-chefes dos Postos de Higiene na zona em estudo, todos os doentes de boubá são atendidos exclusivamente pelo Pôsto do Instituto com penicilina, sendo suspensa tôda e qualquer outra medicação antitreponêmica.

A) *Tratados de lesões primo-secundárias* — No quadro 1 estão todos os casos tratados e publicados, com lesões primo-secundárias da enfermidade, (5, 6, 14, 15) com exame clínico e sorológico após um ou dois anos de observação.

Verifica-se que dos 30 doentes relacionados no quadro, apenas 13 ou seja 43.33%, foram encontrados curados clínica e sorològicamente, (sendo que um dêles não foi controlado depois de 2 anos). Por êsse motivo, a cura é apenas provável, neste último caso, uma vez que foi observado paciente com recidiva clínica depois de 2 anos, tendo atravessado «curado» o 1.º ano de observação.

QUADRO 1

CASOS DE BOUBA PRIMO-SECUNDÁRIA, TRATADOS E PUBLICADOS — OBSERVAÇÃO APÓS 1 OU 2 ANOS

CASOS	IDADE	TOTAL DE U. O.	DURAÇÃO DE TRATAMENTO (dias)	DOSE POR INJEÇÃO (U. O.)	INTERVALO DAS INJ.	1 ANO DEPOIS		2 ANOS DEPOIS	
						SINAIS DE BOUBA	R. WA.	SINAIS DE BOUBA	R. WA.
Caso 1 — L. A. C....	17	31.400	46	200 U.O	6/6 hrs	Não	Negativa	Não	Negativa
Caso 2 — C. B.....	13	11.200	14	200 U.O	6/6 hrs	Não	+++	Sim	++++
Caso 3 — M. C.....	4	9.600	12	200 U.O	6/6 hrs	—	—	Sim	++++
Caso 4 — J. A. C....	16	26.600	40	200 U.O	4/4 hrs	Não	Negativa	Não	Negativa
Caso 5 — G. B.....	4	52.000	45	200 U.O	4/4 hrs	Não	Negativa	Não	Negativa
Caso 6 — Cecilia A.R.	6	14.600	12	200 U.O	4/4 hrs	Não	++	Não	++
Caso 7 — N. S.....	38	30.000	25	200 U.O	4/4 hrs	—	—	Sim	++++
Caso 8 — R. A.....	6	35.000	29	200 U.O	4/4 hrs	—	—	Não	Negativa
Caso 9 — Natalino...	9	35.000	29	200 U.O	4/4 hrs	Sim	+++	—	—
Caso 10 — Leci M...	3	30.000	25	200 U.O	4/4 hrs	—	—	Não	++++
Caso 11 — Miltom...	7	24.000	22	200 U.O	4/4 hrs	Não	Negativa	Não	Negativa
Caso 12 — Gilson...	8	54.000	45	200 U.O	4/4 hrs	Não	Negativa	Não	Negativa
Caso 13 Augusta....	9	15.300	17	150 U.O	4/4 hrs	Não	+++	Não	—
Caso 14 — Matilde...	10	10.300	17	100 U.O	4/4 hrs	—	—	Não	++++
Caso 15 — Erasto....	10	48.000	30	1.600 U.O	24/24 hrs	—	—	Sim	++++
Caso 16 Terezinha....	5	16.800	14	400 U.O	8/8 hrs	Não	Negativa	Não	Negativa
Caso 17 — Celio.....	15	19.200	16	400 U.O	8/8 hrs	—	—	Sim	+++
Caso 18 — Marcionília	9	16.800	16	400 U.O	12/12 hrs	—	—	Não	Negativa
Caso 19 — Izidro....	11	18.400	23	400 U.O	12/12 hrs	—	—	Sim	++++
Caso 20 — Marina...	9	64.000	20	3.200 U.O	24/24 hrs	Não	—	Não	++
Caso 21 — Carmino...	5	76.000	75	200 U.O	4/4 hrs	Não	—	Não	Negativa
Caso 22 — Enedina...	10	48.000	20	800 U.O	8/8 hrs	Não	—	Não	Negativa
Caso 31 — Paulo A...	16	180.000	15	2.000 U.O	4/4 hrs	Não	Negativa	Não	Negativa
Caso 32 — Esmeraldo.	12	90.000	15	1.000 U.O	4/4 hrs	Não	Negativa	Não	Negativa
Caso 33 — Clara D...	4	36.000	15	400 U.O	4/4 hrs	Não	Negativa	—	—
Caso 34 — M.Barcelos	8	72.000	4	3.000 U.O	4/4 hrs	Não	+++	—	—
Caso 35 — Viégas...	34	96.000	4	4.000 U.O	4/4 hrs	Sim	++++	—	—
Caso 39 — I. B.....	26	100.000	1	20.000 U.O	2/2 hrs	Fracasso	—	—	—
Caso 40 — A. T....	35	100.000	1	20.000 O.U	2/2 hrs	Fracasso	—	—	—
Caso 41 — Joaquim.	19	200.000	1	40.000 O.U	2/2 hrs	Fracasso	—	—	—

Quatro pacientes embora com cura clínica, não apresentavam cura sorológica, após dois anos de observação, e um, após um ano, não tendo sido controlado depois de 2 anos.

Os pacientes cujos tratamentos foram considerados «Íracassos», foram casos nos quais não houve o desaparecimento das lesões até 20 dias depois de encerrados os exames. Em geral, como foi publicado, êsses doentes, retornaram ao foco, tanto com cura clínica como sorológica. (*)

Vejamos agora a distribuição dêsses doentes em 4 grupos, segundo a duração do tratamento. (Acompanhar no quadro 1 esta e as distribuições seguintes):

DURAÇÃO DO TRATAMENTO	CURADOS	NÃO CURADOS
De 1 a 4 dias	0	5
De 12 a 19 dias	5	6
De 20 a 29 dias	3	5
De 30 dias e mais	5	1
	—	—
	13	17

Verifica-se então que os resultados mais favoráveis foram obtidos com os tratamentos mais longos. No 1.º grupo, incluindo doses altas, não houve cura, ao passo que doses muito menores foram suficientes no 4.º grupo, compreendendo 30 dias e mais de tratamento. Isto, nada obstante, num como noutro grupo, as freqüências das doses serem semelhantes. No 3.º grupo a percentagem de curados caiu em relação ao 2.º grupo; êste fato foi devido principalmente a nêle se ter feito sentir a desobediência aos fatores “dose total e freqüência das doses parciais”.

(*) Estabelecendo-se para os 13 casos curados clínica e sorologicamente, as médias dos diferentes itens do Quadro I, (e desprezando as frações ou arredondando), temos:

Média das idades	9 anos
Média dos intervalos das injeções (frequência das doses parciais)	6/6 horas
Média das doses totais	45.000
Média dos tempos de tratamento	30 dias

Portanto, em linhas gerais, para um boubático de 9 anos, a cura deverá ser obtida com 500 unidades de 8/8 horas (3 vezes ao dia para abolir as aplicações noturnas), durante 30 dias, com um total de 45.000 unidades. Com base nessa observação, foi instituído um tratamento em 10 dias (com 3 injeções por dia) a dose total de penicilina para o grupo etário incluindo 9 anos, correspondendo aproximadamente 3 vezes, a média obtida. O tratamento em questão, está sendo empregado no Pôsto de Estudos que o I. O. C. mantém no foco da moléstia na Baixada Fluminense.

Em seguida, vejamos a distribuição desses doentes em 4 grupos, segundo a dose total de penicilina.

DOSE TOTAL (U. O.)	CURADOS	NÃO CURADOS
De 10.000 a 20.000	2	7
De 21.000 a 50.000	6	4
De 51.000 a 99.000	4	3
De 100.000 e mais	1	3
	—	—
	13	17

De início, os resultados parecem anular tôdas as doses totais abaixo de 20.000 unidades, mesmo com doses parciais freqüentes e tratamento longo. No 4.º grupo, apesar das doses elevadas, caiu a percentagem de curas, pela desobediência ao fator «tempo de tratamento». Quanto ao 3.º grupo seus resultados são inferiores ao 2.º também pelo mesmo motivo.

Agora, vamos ver a distribuição segundo os grupos etários:

GRUPOS ETÁRIOS	CURADOS	NÃO CURADOS
De 1 a 8 anos	7	5
De 9 a 16 anos	5	7
De 17 anos e mais	1	5
	—	—
	13	17

De início, verifica-se que os resultados foram tanto mais precários quanto mais elevados os grupos etários, o que, de um modo geral, demonstra seja uma insuficiência de dosagem, seja u'a maior resistência ao tratamento por parte de casos de mais longa duração. O 2.º grupo é prejudicado principalmente pela desobediência aos fatores «dose total» e «freqüência das doses parciais» e o 3.º grupo pela desobediência ao fator «tempo de tratamento».

Em seguida vejamos a distribuição dos casos, de acôrdo com a freqüência das doses parciais:

FREQÜÊNCIA DAS DOSES	CURADOS	NÃO CURADOS
De 2 em 2 horas	0	3
De 4/4 a 6/6 horas	10	10
De 8/8 a 12/12 horas	3	2
De 24/24 horas	0	2
	—	—
	13	17

Inicialmente, observa-se como o 4.º grupo mostra a importância da freqüência das doses parciais e o primeiro a importancia do tempo de tratamento. O 2.º grupo é prejudicado pela desobediência aos fatores "tempo de trata-

mento" e "dose total". Quanto ao 3.º grupo, deu margem a que se verificasse ser possível dilatar um pouco a "frequência das doses parciais", justificando a suspensão das aplicações noturnas.

Finalmente, quanto às doses por injeção, verificou-se que, tôdas as experimentadas abaixo de 200 unidades, foram insuficientes.

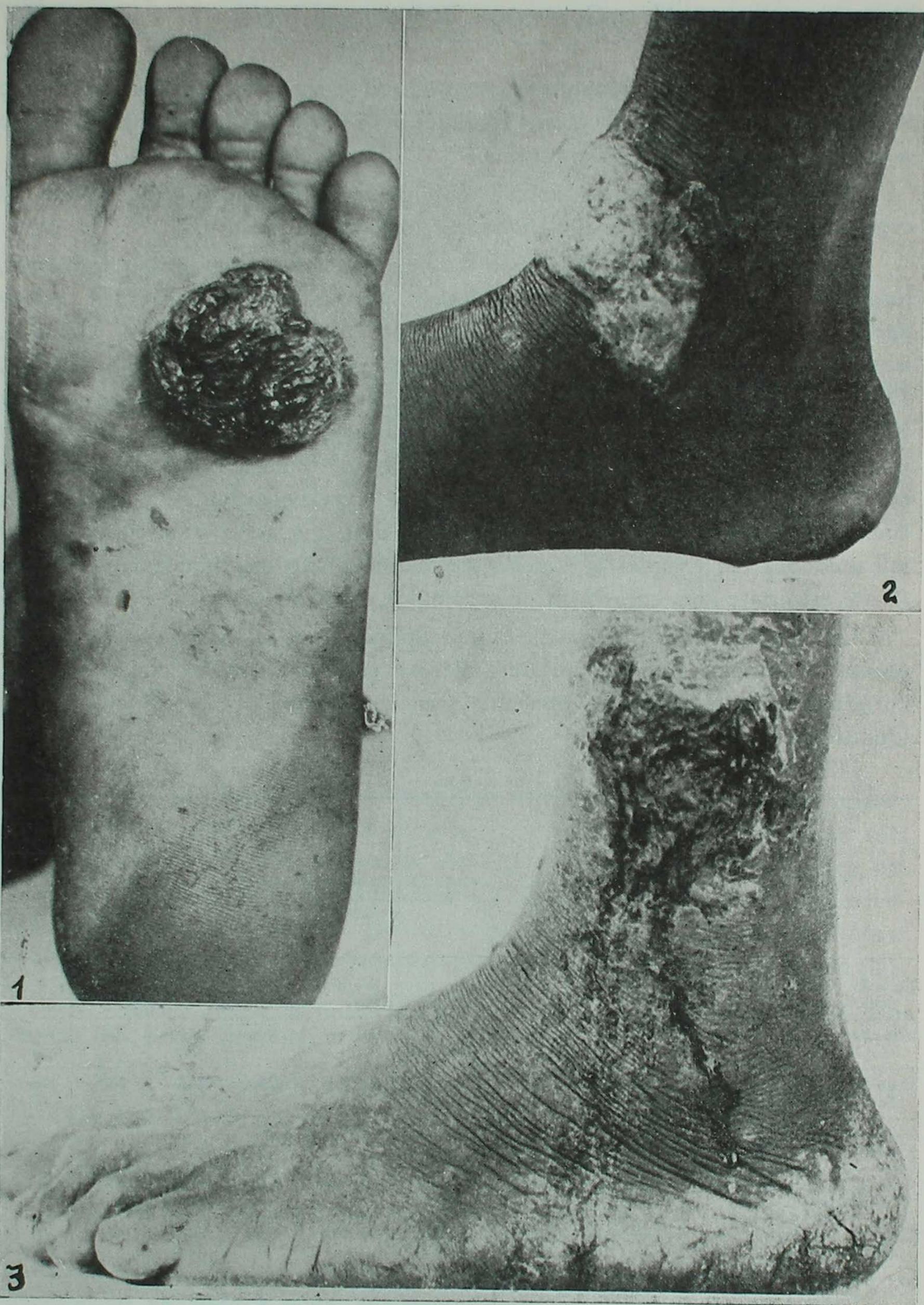
B) *Casos com lesões terciárias* — Doentes com graves lesões terciárias, foram também tratados. Quatro apresentavam ulcerações gomóides, osteoperiostite, osteoporose e rhinopharingite mutilante (gangoza) (10, 11) e 2, manifestações discrômicas, simulando quadro clínico de pinta terciária (18). Dos primeiros, o doente com gangoza, já estando com cura clínica, faleceu de intercorrência alguns meses depois de tratado. Tomara menos de 200 mil unidades. Dos outros três, um recebeu 200 mil unidades aproximadamente em 2 meses e dias de tratamento, estando até o presente com cura clínica, mas com R. Wa. fortemente positiva. Os outros dois, que receberam cerca de 600 mil unidades em 7 meses e 8 meses de tratamento respectivamente, mantêm-se até esta data com cura clínica e sorológica em contrôles periódicos.

Os doentes com discromias e que tinham também queratose palmar e plantar e nódulos juxta-articulares, (lesões essas que foram completamente curadas) mantêm-se até o presente com cura clínica e sorológica. Vide Quadro II.

QUADRO II

CASO	IDADE (anos)	TOTAL DE U. O.	DURAÇÃO DO TRATAMENTO	DOSE POR INJEÇÃO	INTERVALO DAS INJEÇÕES.	1 ANO DEPOIS		2 ANOS DEPOIS	
						SINAIS DE BOUBA	R. WA.	SINAIS DE BOUBA	R. WA.
Caso 23 — Alexandrino.....	16	199.200	2 meses 21 dias	470 u.0 em média	4/4 hrs	Não	++++	Não	++++
Caso 24 — Nildo..	9	558.800	7 meses 18 dias	700 u.0 em média	4/4 hrs	Não	Nega- tiva	Não	Nega- tiva
Caso 25 — Andre- lina.....	26	586.800	8 meses 22 dias	700 u.0 em média	4/4 hrs	Não	Nega- tiva	Não	Nega- tiva
Caso 26 — Eu- clides.....	10	164.000	1 mês 27 dias	470 u.0 em média	4/4 hrs	Faleceu	—	—	—
Caso 42 — Maria Martinha.....	38	372.000	3 meses	3.000 (média)	8/8 hrs	Não	Nega- tiva	Não	Nega- tiva
Caso 43 — Flor- zina Conceição..	88	570.000	5 meses	3.000 (média)	8/8 hos	Não	Nega- tiva	Não	Nega- tiva

Ficou, portanto sobejamente demonstrado, após 2 anos de observação, que em tratamentos de longa duração, a penicilina em doses baixas curou sérias lesões boubáticas cutâneas e ósseas (semelhantes às lesões terciárias luéticas).



Figs. 1 — Caso n.º 47 — Lesão inicial típica; 2 — caso n.º 46 — Lesão inicial complicada de myiase 3 — caso n.º 51 — Lesão inicial complicada de fagedenismo, e por isso perdurando ao secundarismo. Note-se a queratose plantar com fissuras.

Resultados semelhantes, como veremos adiante, não foram obtidos com néo-arsfenamina em período de tempo muito mais curto.

O paciente do caso 23, que permanece com sorológica positiva, foi superinoculado experimentalmente desenvolvendo uma lesão atípica no ponto injetado (19) e, possivelmente a não reversão sorológica decorre dessa lesão.

C) *Casos com lesões terciárias tratados com néo-arsfenamina para comparação* — Ao mesmo tempo que foram publicadas as experiências de tratamento das lesões boubáticas terciárias com penicilina, foram mostrados também os resultados do tratamento de lesões semelhantes com néo-arsfenamina. Acidentes atribuíveis à toxidez do remédio determinaram o emprego de doses baixas e o espaçamento das injeções, tornando os tratamentos geralmente longos. Agora, depois de 2 anos de observação, são também referidos os resultados colhidos. Vide Quadro III.

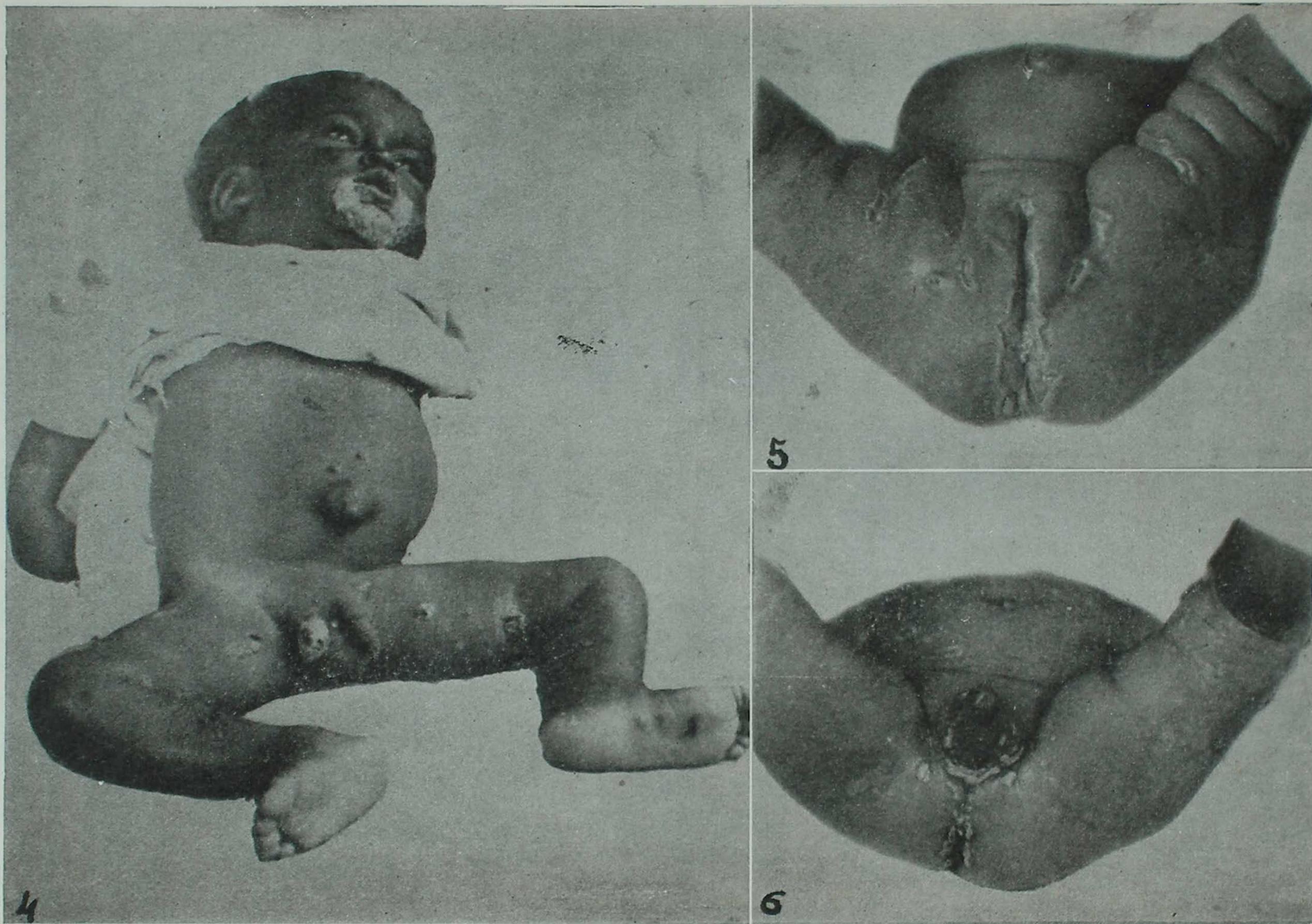
QUADRO III

DOENTES COM LESÕES TERCIÁRIAS TRATADOS COM NEO-ARSFENAMINA

CASOS	IDADE (anos)	TEMPO DE TRATAMENTO	DOSE	NÚMERO DE INJEÇÕES	DOIS ANOS DEPOIS	
					SINAIS DE BOUBA	R. WASSERMANN
Caso 27 — Geraldo.....	12	45 dias	2.10 grs	6	Não	++++
Caso 28 — Valentim.....	13	14 meses	6.8 grs + 0.11 arsenox	31	Não	Negativa
Caso 29 — Militão.....	12	8 meses	4.15 grs	20	Não	Negativa
Caso 30 — Benedito.....	18	7 meses	17.1 grs	23	Não	+++

Verifica-se então que, apesar do tratamento longo e das doses relativamente elevadas dos arsenicais empregados, os resultados não foram melhores que aqueles obtidos com as doses baixas de penicilina a qual não determinou o aparecimento de fenômenos tóxicos.

D) *Casos tratados por via oral* — Foram tratados também alguns doentes com penicilina por via oral sendo os resultados nulos. Três deles com o remédio exclusivo, dissolvido em água e que foram publicados (16) e outros, combinando-se o uso de sais tampões (citrato de sódio). Dos primeiros, todos foram encontrados com recidiva sorológica, e 2 deles também com recidiva clínica. O tratamento consistiu no emprego de 1.000 u.O. de 2 em 2 horas (ex-



— Figs. 4 — Caso n.º 17 — Lesões secundárias. A localização peri-oral é freqüente; 5 e 6 — casos n.ºs 44 e 45 — Erupção secundária pápulo-erosiva, com predominância nos órgãos genitais, pernas,, e outras regiões de mais calor e humidade.

ceto as 24 e 2 horas), durante 10 dias, com um total de 100.000 u. O. O paciente de mais idade tinha 10 anos. Vide Quadro IV.

QUADRO IV

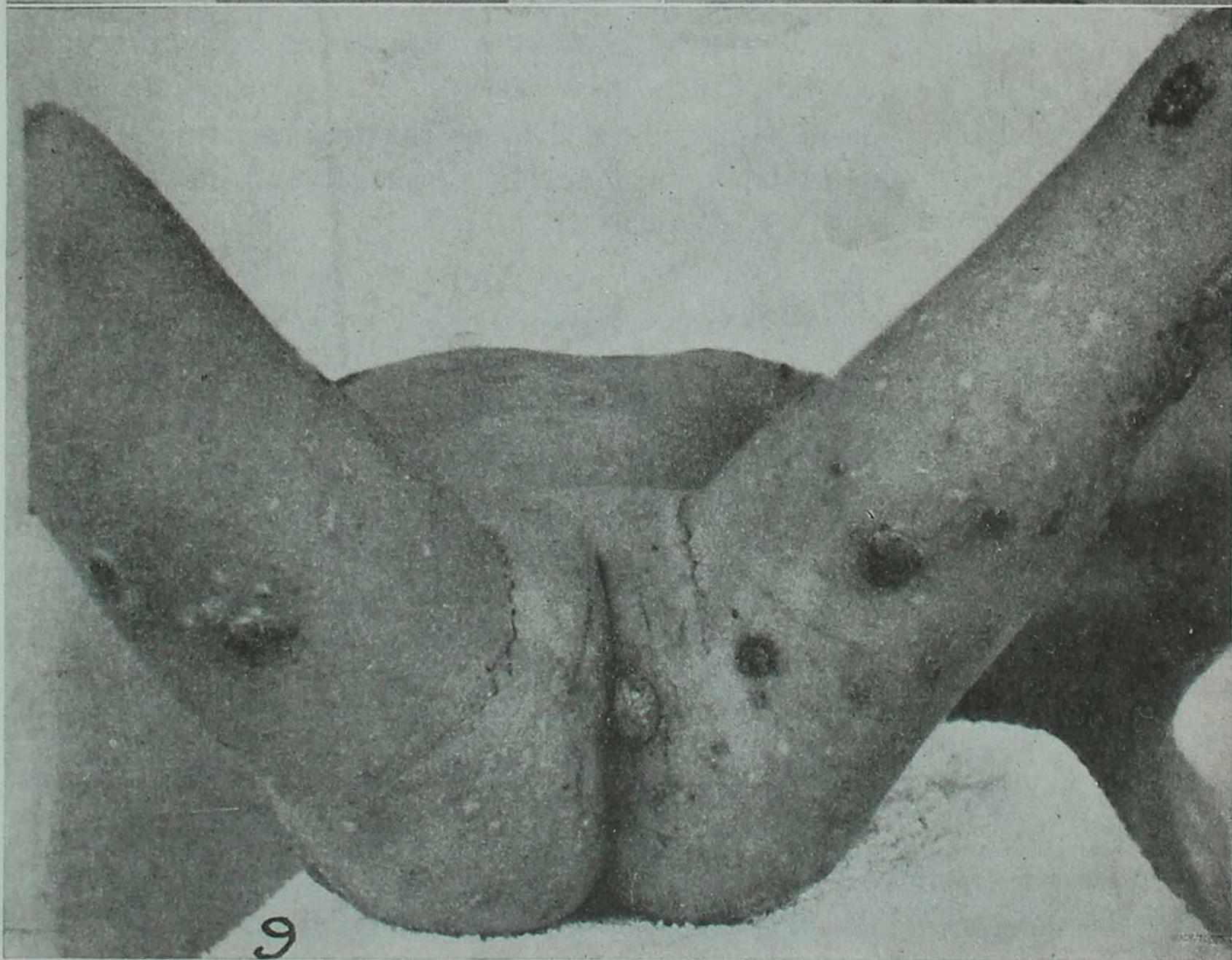
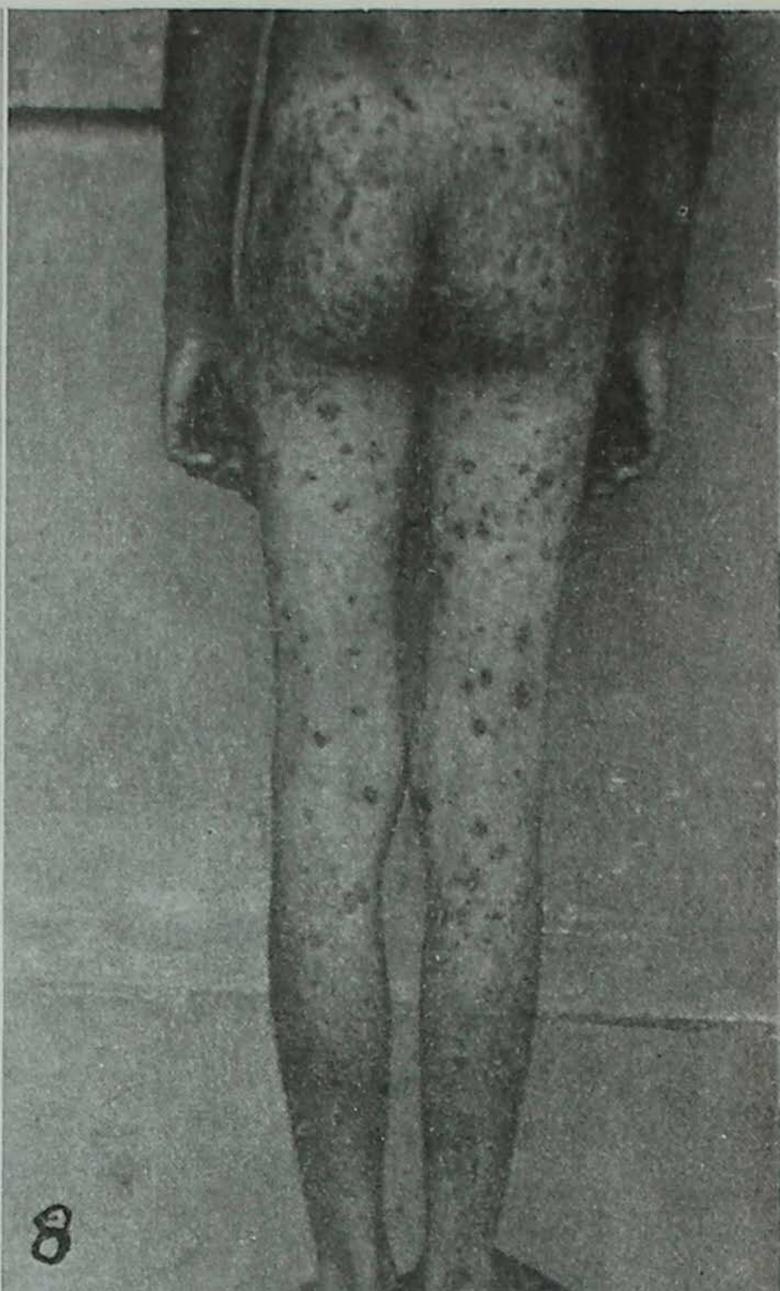
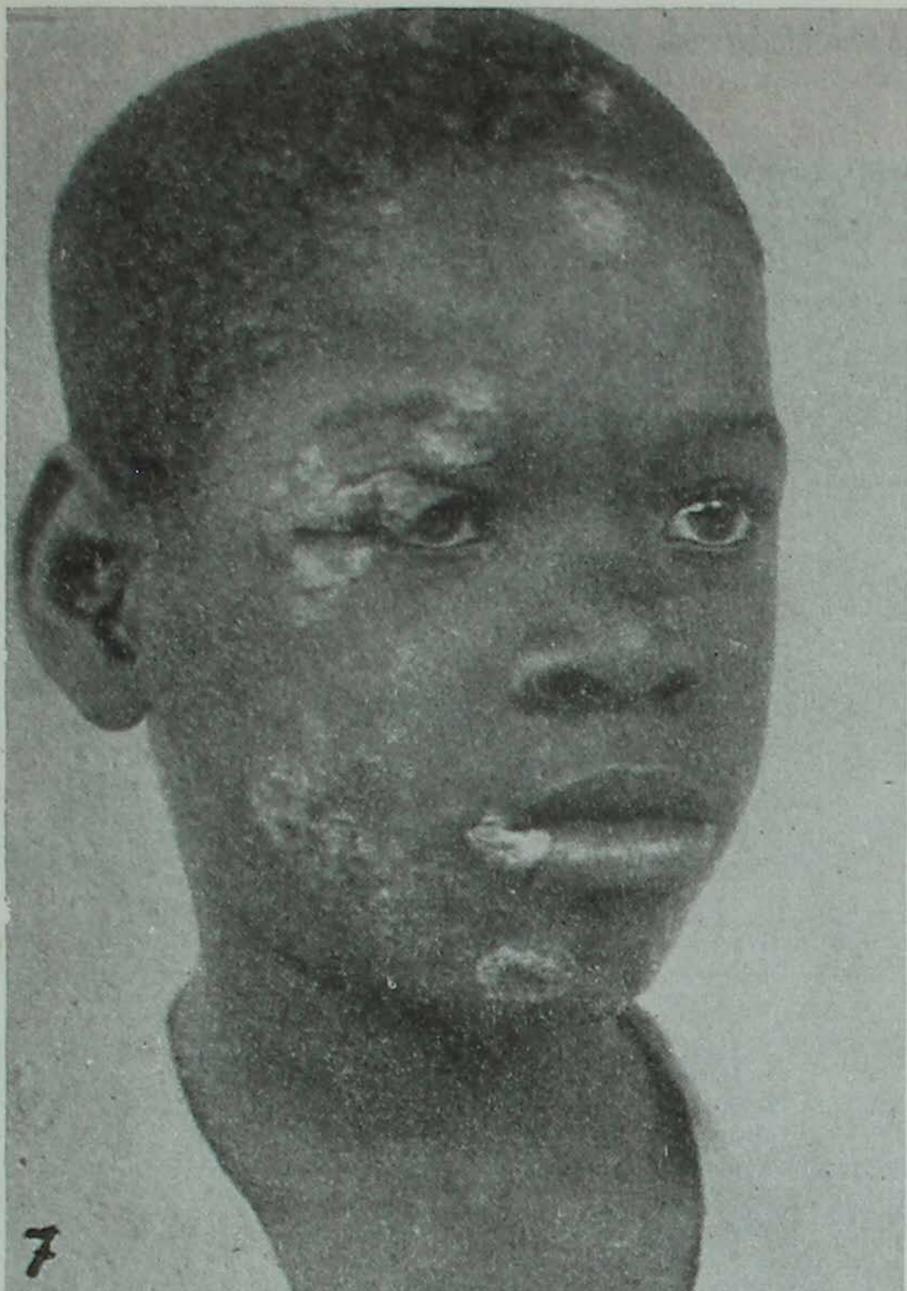
DOENTES TRATADOS POR VIA ORAL (publicados)

CASOS	IDADE	TOTAL DE U. O.	DURAÇÃO DO TRATAMENTO	DOSES U.O	INTERVALO DAS DOSES	1 ANO DEPOIS		2 ANOS DEPOIS	
						SINAIS DE BOUBA	R. AW.	SINAIS DE BOUBA	R. WA.
Caso 36 — Jorge.	10	100.000	10 dias	1.000	2/2 hrs	Sim	++++	—	—
Caso 37 — Eunice.	8	100.000	10 dias	1.000	2/2 hrs	Não	+++	Sim	+++
Caso 38 — Elice.	5	100.000	10 dias	1.000	2/2 hrs	Não	++++	Sim	+++

Os outros casos tratados por via oral, não publicados, foram em número de quatro. Pertenciam ao mesmo foco, tinham de 10 a 17 anos e apresentavam boubá generalizada primo-secundária. O tratamento feito em 10 dias consistiu em 3 doses diárias de 5.000 unidades, cada uma delas associada a 2 grs. de citrato de sódio a dose total de penicilina sendo 150.000 unidades. Três dos casos foram considerados «fracassos», isto é não houve a cicatrização das lesões em mais de 20 dias de observação e as quais, então examinadas, continham treponemas. Os outros 2 casos tiveram suas lesões cicatrizadas nesse espaço de tempo, porém dentro do primeiro ano de observação foram encontrados com recidiva clínica.

IV — NOVOS BOUBÁTICOS TRATADOS COM PENICILINA

A) *Novos boubáticos com lesões primo-secundárias tratados com penicilina* — Novos doentes com lesões boubáticas primo-secundárias, foram tratados em seguida, aumentando-se a dosagem de penicilina ao mesmo tempo que se encurtava o tempo de tratamento. Como já se tinha feito anteriormente, foram abolidas as aplicações noturnas. Os doentes estiveram internados no Hospital Evandro Chagas ou foram observados no Pôsto de Estudos do Instituto Oswaldo Cruz. O tratamento teve a duração de 10 dias, (com 3 injeções por dia). Quanto à dosagem, pacientes de 1 a 10 anos de idade receberam um total de 120.000 u.O. e de 14 a 25 anos 180.000 u. As lesões apresentadas pelos pacientes compreendiam protopianomas, pianomas, pianides de diversos tipos e queratoses plantares, algumas das quais são mostradas nas ilustrações. No Quadro V estão distribuídos pela

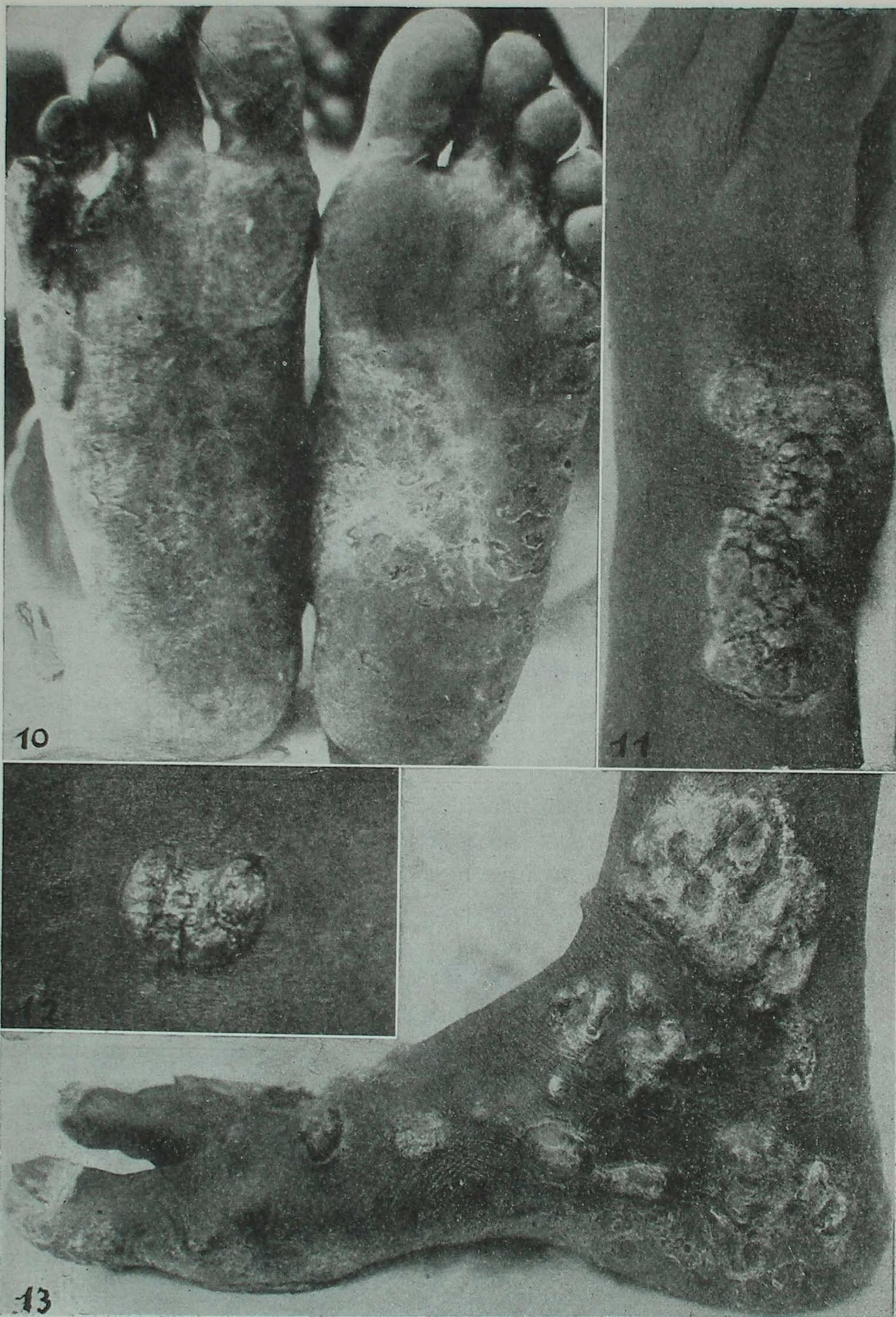


Figs. 7 — Caso n.º 48 — Manifestações secundárias na cabeça inclusive no couro cabeludo; 8 — caso n.º 54 — Erupção secundária generalizada, com centenas de lesões. Êstes casos são raros; 9 — caso n.º 5 — Lesões framboesóides típicas nos grandes lábios e coxas.

idade os casos tratados, com as lesões, R. Wa. antes do tratamento, as dosagens de penicilina e a observação após 6 meses e após 1 ano e mais de tratamento.

Como se verifica no quadro V, todos os pacientes continuaram com cura clínica 6 meses depois do tratamento o mesmo acontecendo depois de um ano. Porém quanto às reações sorológicas (antes fortemente positivas), observou-se que depois de 6 meses, 50% dos tratados ainda apresentavam R. Wa. positiva (sendo um fracamente). Entretanto, depois de um ano esta reação era positiva em apenas 25%. Em um desses casos a reação era fracamente positiva, modificando-se favoravelmente em relação aquela feita 6 meses depois do tratamento, mas nos outros 2, não foi observada tal modificação, sendo que no caso n.º 45, continuando embora o paciente com cura clínica, 1 ano depois do tratamento, a R. Wa. continuava fortemente positiva, como antes da terapêutica.

B) *Novos boubáticos com lesões terciárias tratados com penicilina* — Também com a finalidade de reduzir o tempo de tratamento, pelo aumento das doses, novos doentes com lesões terciárias foram tratados. Em apenas 3 deles foram abolidos as aplicações noturnas, todos os demais sendo injetados de 4/4 horas. Foram tratados 11 casos distribuídos no Quadro VI, segundo a côm, idade, lesões apresentadas e R. Wa. antes do tratamento, doses parciais e totais de penicilina, duração do tratamento e, finalmente, observação um ano depois do mesmo realizado. Quanto às manifestações boubáticas do chamado terciarismo, tomando os doentes em conjunto, verifica-se que praticamente tôdas aquelas que lhe são atribuídas foram tratadas (à exceção do gundu que não foi encontrado no foco e que deve ter outra etiologia). Com efeito aí temos as lesões gomóides destrutivas, as gomas sub-cutâneas, as dermodiscromias, as queratodermias palmo-plantares, as pianides tardias, as manifestações destrutivas da rinofaringite mutilante, as osteoperiostites e osteoporoses, as anquiloses articulares, as deformações e as mutilações. Em algumas das lesões ósseas a cura foi controlada pelos raios X. Quatro dosagens diferentes foram usadas: 600.000, 900.000, 1.200.000 e 1.750.000. Esta última dose foi empregada em um único caso (n.º 66) com gangoza, o qual se mostrou rebelde ao tratamento chegando-se a suspeitar de penicilino-resistência. Conseguiu-se finalmente a cura clínica mas não houve nenhuma modificação nas reações sorológicas, realizadas periódicamente. Apesar das doses relativamente elevadas, mais de metade dos casos requereram tratamento longo, sendo alguns deles quase tão longos como os realizados com doses baixas de penicilina, anteriormente referidos, cuja do-

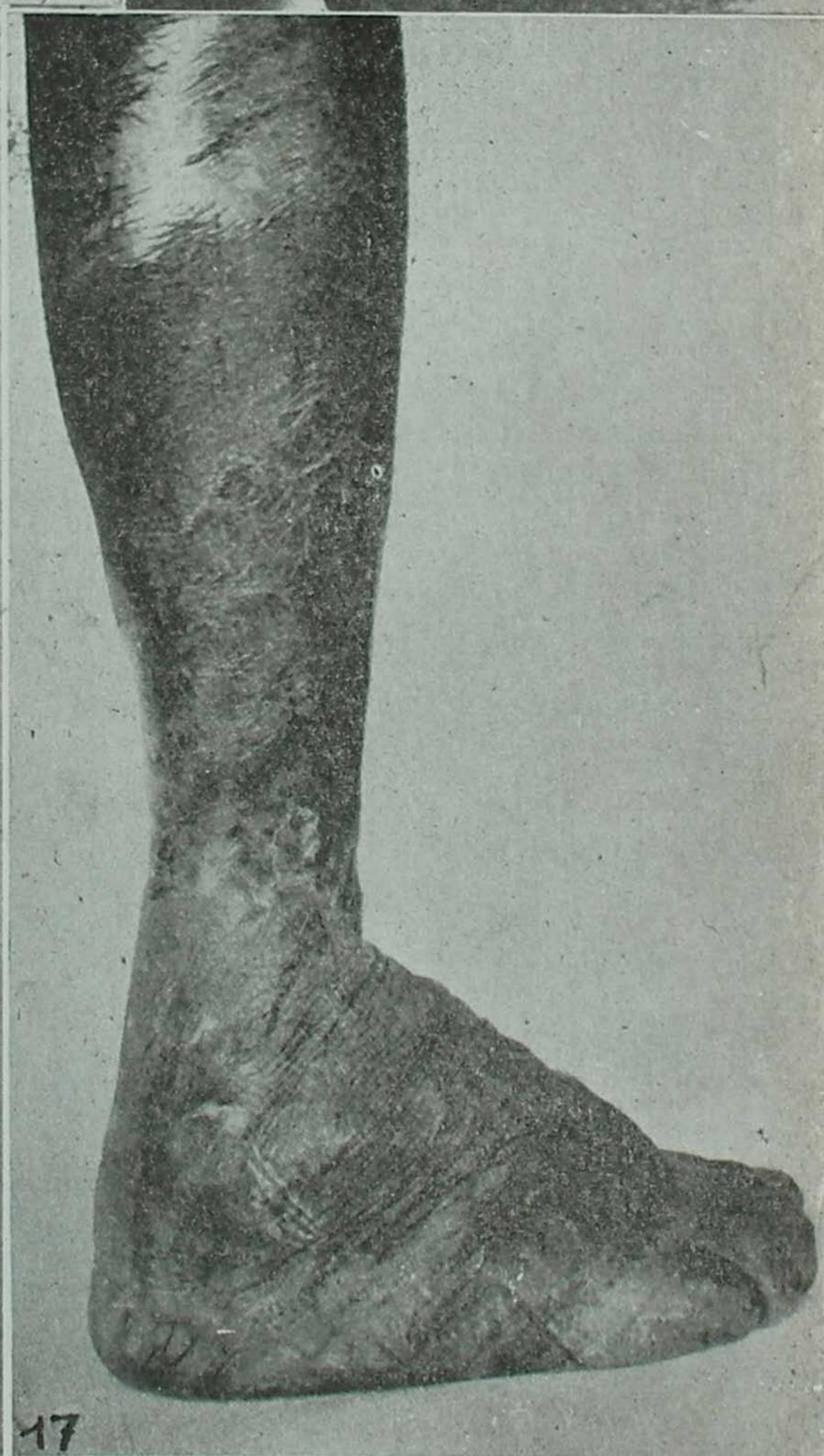
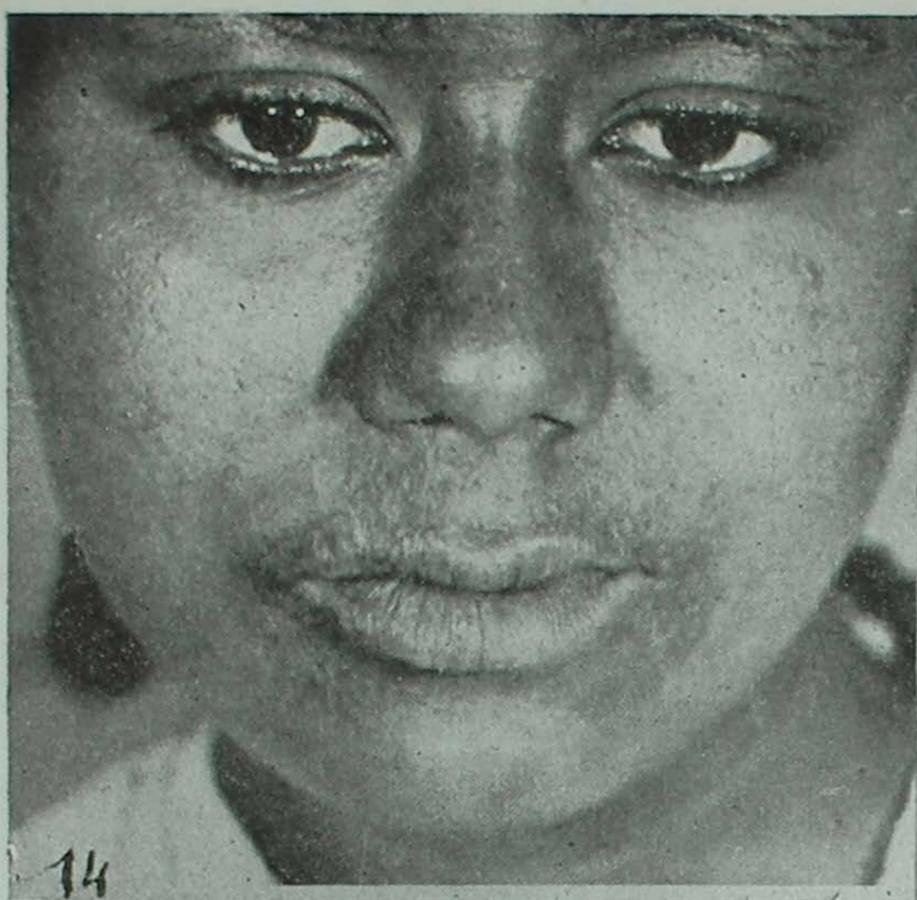


Figs. 10 — Caso n.º 55 — Lesão inicial ulcerosa e extensa hiperqueratose plantar secundária; 11 — caso n.º 50 — Lesões secundárias atípicas; 12 — caso n.º 84 — Lesão secundária típica (framboesoma, pianoma, papiloma); 13 — caso n.º 55 — Lesões secundárias atípicas semelhantes às da figura 11. Caracterizam-se por uma intensa hiperqueratose.

QUADRO V — NOVOS BOUBÁTICOS COM LESÕES PRIMO-SECUNDÁRIAS TRATADOS COM PENICILINA (10 dias 3 inj. por dia)

CASOS	COR	IDADE (anos)	LESÕES BOUBATICAS	R. WA. ANTES DO TRATAMENTO	DOSES DE PENICILINA	6 MESES DEPOIS DO TRATAMENTO		1 ANO E MAIS DEPOIS DO TRATAMENTO	
						CURA CLINICA	R. WA.	CURA CLINICA	R. WA.
Caso 44—Nilcéia	M	1	protopianoma pianomas pianides..	++++	120.000	Sim	Negativa	Faleceu	—
Caso 45 — Aidí.	M	1,5	Idem, Idem.....	++++	120.000	Sim	++++	Sim	++++
Caso 46 — Cecilia Barcelos...	P	5	Protopianoma.....	++++	120.000	Sim	Negativa	Sim	Negativa
Caso 47 — José Elias.....	M	6	Protopianoma pianomas.....	++++	120.000	Sim	++	Sim	Negativa
Caso 48 — Domingos.....	P	10	Pianomas pianides	++++	120.000	Sim	Negativa	Sim	Negativa
Caso 49 — Adílio W.....	P	10	Protopianoma pianomas pianides..	++++	120.000	Sim	+++	Sim	Negativa
Caso 50 — Albertino W....	M	14	Pianomas pianides.	++++	180.000	Sim	Negativa	Sim	Negativa
Caso 51 — Norberto Bento W	B	16	Protopianoma pianomas pianides...	++++	180.000	Sim	+++	Sim	++
Caso 52 — Orlando.....	B	16	Idem, Idem.....	++++	180.000	Sim	+++	Sim	+++
Caso 53 — Julio B.....	B	17	Pianomas pianides queratose plantar	++++	180.000	Sim	Negativa	Sim	Negativa
Caso 54 — Arnaldo.....	B	17	Protopianoma pianomas pianides...	++++	180.000	Sim	+++	Sim	Negativa
Caso 55 — M. Ramos.....	P	25	Protopianoma pianomas pianides queratose plantar	++++	180.000	Sim	Negativa	Sim	Negativa

(W) — Os casos com este sinal tinham sido tratados antes por via oral, com resultado negativo.



Figs. 14 — Caso n.º 57 — Cicatriz peri-oral característica; 15 — caso n.º 57 — Lesão terciária úlcero-destrutiva; 16 — caso n.º 58 — Lesões terciárias cutâneas e ósseas. Avançada "boomerang-leg"; 17 — caso n.º 60 — Elefantíase boubática. Notar as cicatrizes de lesões terciárias úlcero-gomóides.

sagem total, representa menos de metade ou de um terço, daquelas usadas nos casos em aprêço.

Aqui, em alguns casos, como também em outros publicados, as doses por injeção no mesmo caso variaram, geralmente aumentando-se à medida que o tratamento se prolongava, sendo a média das mesmas que figura no quadro. Do mesmo modo, o tratamento se prolongava, por não se observar cura clínica ou modificação da reação de Wassermann, estabelecendo-se então intervalos entre as séries de injeções, razão pela qual, o tempo de tratamento nesses casos é assinalado: «com intervalo». Como já foi referido anteriormente nos tratamentos com doses baixas, observou-se também nesses novos casos tratados, apesar das doses elevadas, um período de oscilação de positividade e negatividade antes que as reações sorológicas, se tornassem definitivamente negativas, existindo também casos que, embora permanecendo com cura clínica e observados periódicamente, não mostraram nenhuma modificação sorológica, continuando mais de um ano depois do tratamento com a R. Wa, fortemente positiva.

Acompanhando os dados do quadro VI, é interessante verificar que foi justamente a menor dose empregada que ofereceu os melhores resultados. Isto, naturalmente, não demonstra que as doses mais baixas, sejam superiores terapêuticamente às mais elevadas, e sim a dificuldade de padronização do tratamento, que é um problema muitas vezes individual.

Portanto, vimos que apesar das doses elevadas, nem sempre se obteve a cura clínica em curto espaço de tempo, e nem se obteve uma reversão sorológica mais rápida dos casos tratados. Permanecendo embora a razão econômica, sendo o remédio inócuo, não há inconveniente em usar doses elevadas, muito acima das necessárias à terapêutica. Porém, não existe fundamento científico para justificá-las, sendo mesmo desnecessárias, uma vez que, atingido o nível de penicilina no plasma, suficiente para o combate aos treponemas, a moléstia entrará em involução e, todo o excesso injetado do antibiótico é perdido, como para a sífilis já foi assinalado por MAC DERMOTT, BENOIT & DU BOIS (21).

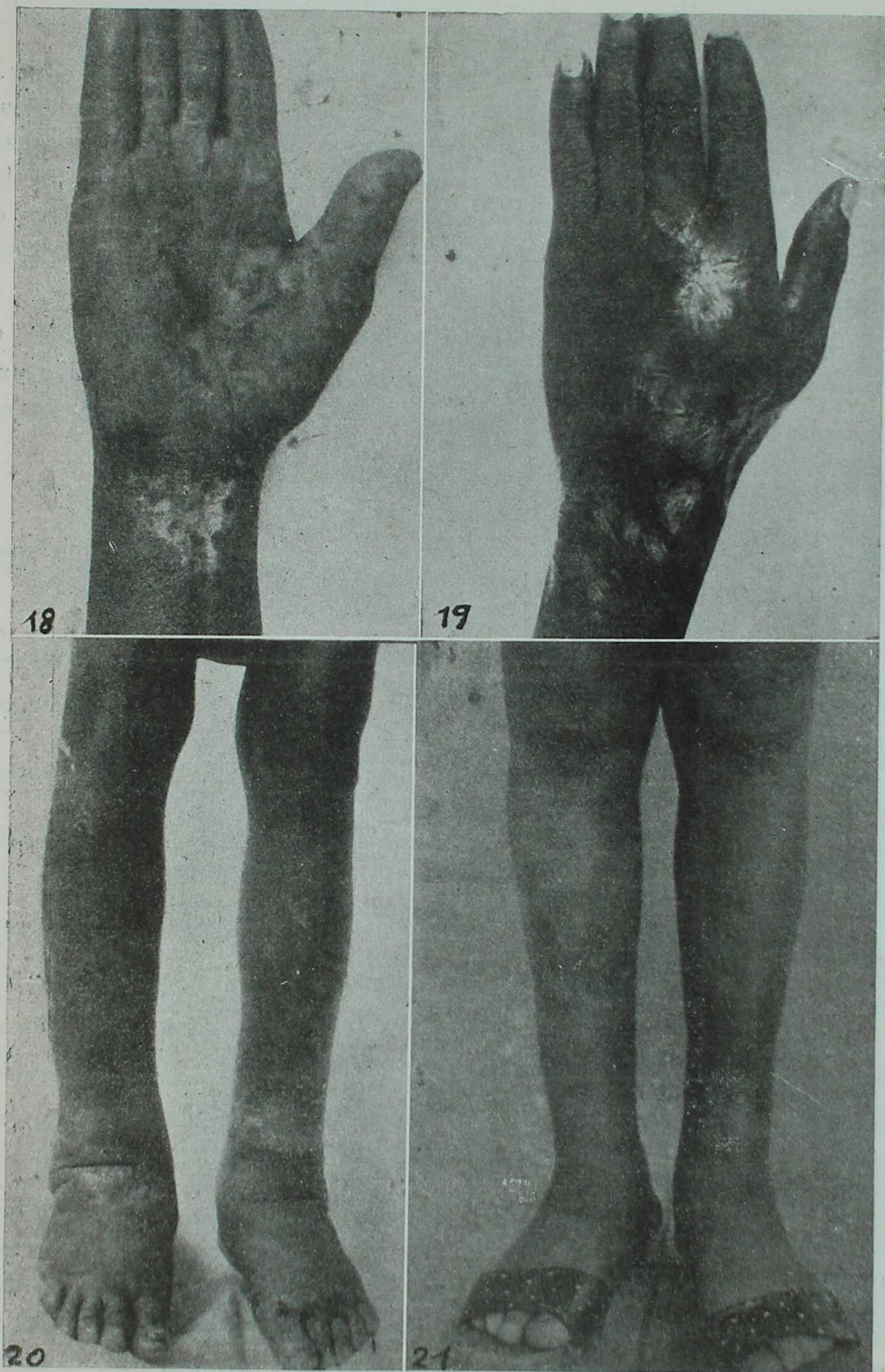
C) *Novos casos tratados com néo-arsfenamina* — Alguns boubáticos tratados com «914» são referidos em seguida, não só para permitir uma ligeira comparação com os resultados da penicilinoterapia, mas também para mostrar como ao contrário do geralmente suposto, é difícil o tratamento da framboesia trópica sendo mesmo tão difícil quanto o da sífilis. Muito ilustrativo sob êsses pontos de vista é o caso n.º 104 o qual recebeu um tratamento particularmente longo (14 meses), com uma dosagem muito elevada de néo-

QUADRO VI

NOVOS BOUBÁTICOS COM LESÕES TERCIÁRIAS TRATADOS COM PENICILINA (NOITE E DIA)

CASOS	COR	IDADE	LESÕES BOUBÁTICAS	R. WA.	DOSE POR INJEÇÃO (U.O)	DOSE TOTAL (U.O)	DURAÇÃO DO TRATAMENTO	DEPOIS 1 ANO DE TRATAMENTO	
								CURA CLÍNICA	R. WA.
Caso 56-Diogo T	M	25	Lesões ulcerogomoides destrutivas.....	+++	5000	600.000	20 dias	Sim	Negativa
Caso 57-Alta A.	M	23	Gangoza Lesões ulcerogomoides Mutilações..	+++	4000	600.000	2 meses (com intervalo)	Sim	++
Caso 58 - Francisco C..... M	B	14	Lesões ulcerogomoides Osteoperiostite. Osteoporose Boomerangleg....	++++	10.000	600.000	20 dias	Sim	Negativa
Caso 59-Maria Vasconcelos... M	P	50	Queratose palmoplantar Dermodiscromias..	++++	10.000	600.000	20 dias	Sim	Negativa
Caso 60 Dulcelina	P	20	Ulcerações gomoides. Elefantíase.....	+++	5000	600.000	20 dias	Sim	Negativa
Caso 61-Nilza....	P	9	Pianides tardias Osteoperiostite e Osteoporose.....	++++	4000 em média	900.000	3 meses e 15 dias	Sim	++++
Caso 62-Gercilia	P	16	Ulcerações gomoides. Osteoperiostite. Boomerang leg.....	++++	4000 em média	900.000	2 meses com intervalo)	Sim	Negativa
Caso 63-Maria Honorina	P	51	Nodulos juxta articulares Queratose palmoplantar.....	+++	4000 em média	900.000	3 meses (com intervalo)	Sim	Negativa
Caso 64 - Honarina.....	B	13	Ulcerações gomoides. Gomas sub cutaneas. Osteoperiostite. Osteoporose. Elefantíase.....	++++	4000 em média	1.200.000	3 meses (com intervalo)	Sim	Negativa
Caso 65 Maria G. M	P	15	Ulcerações gomoides generalizadas. Osteoperiostite. Osteoporose. Anquilose dos joelhos Dermo discromia Mutilações	+++	10.00	1.200.000	5 meses (com intervalo)	Sim	++
Caso 66 Percilia	M	11	Gangoza.....	++++	5000	1.750.000	5 meses e 10 dias	Sim	++++

(M) Os pacientes com este sinal, receberam apenas 3 injeções por dia. (as 7, 12 e 17 hrs.)



Figs. 18 — Caso n.º 59 — Lesões boubáticas terciárias simulando pinta (caráte, mal del pinto, purú purú). Dermodiscromia e queratodermia; 19 — Cicatrizes típicas de lesões terciárias; 20 e 21 — caso n.º 64 — Antes e depois do tratamento. Elefantíase boubática. Píandes tardias e gomas sub-cutâneas.

arsfenamina (29,15 grs) comparável às que exigem certos casos de sífilis. É verdade que nos casos iniciais, com as chamadas lesões primo-secundárias, obtém-se a cura mais ou menos rapidamente, porém, jamais vimos casos de boubas curados com uma injeção de «914» (conforme erroneamente se lê até em tratados de parasitologia e doenças tropicais). O que acontece é obter-se geralmente o desaparecimento das lesões existentes, surgindo no entanto outras um ou dois meses depois (recidiva).

Foram tratados 5 doentes, sendo 2 com lesões primo-secundárias e 3 com lesões terciárias, os quais estão distribuídos no quadro VII. De um modo geral, os tratamentos foram longos, uma vez que as injeções às vezes

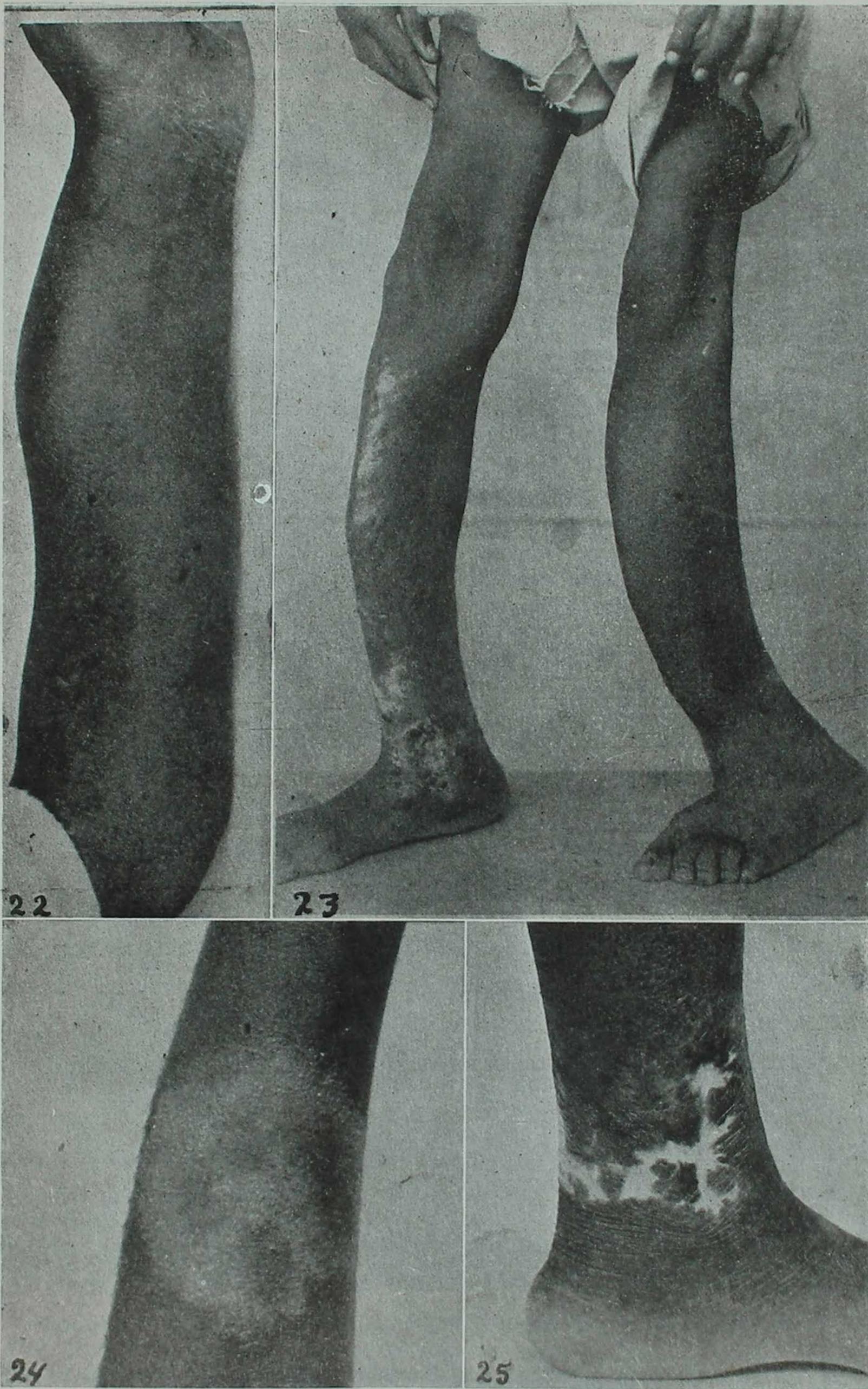
QUADRO VII

NOVOS BOUBÁTICOS TRATADOS COM NÉO-ARSFENAMINA PARA COMPARAÇÃO

CASOS	CÔR	IRADE	LESÕES BOUBÁTICAS	R. WA. ANTES DO TRATAMENTO	DURAÇÃO TRATAMENTO	N.º DE INJ.	DOSE TOTAL DE NEOARSFENAMINA	MAIS DE 2 ANOS DEPOIS	
								CURA CLÍNICA	R. WA.
Caso 100—Jorge Marins.....	B	5	Pianomas Pianides....	++++	6 meses e 22 dias	20	5.45gr	Sim	Negativa
Caso 101—Antonio Anchieta..	P	15	Pianomas Queratose plantar.....	++++	7 meses e 5 dias	24	14.55 gr	Sim	Negativa
Caso 102—Epifanio Anchieta.	P	19	Queratose palmo-plantar Ulcerações destrutivas	+++	3 meses e 15 dias	10	4.80gr	Sim	Negativa
Caso 103—José Mancio.....	P	66	Ulcerações gomóides Gangoza.....	+++	2 meses	7	5.40gr	Não	+++
Caso 104—Salvador.....	M	23	Gangoza ulcerações gomóides Osteoperiostite. Osteoporose. Boomerang leg.....	+++	14 meses e 11 dias	37	29.15gr	Sim	Negativa

tinham que ser muito espaçadas, em virtude de manifestações tóxicas do remédio, as quais todavia, nunca foram alarmantes.

O caso n.º 103 (rinofaringite mutilante) tratado em 2 meses, com 7 injeções, teve franca recidiva, sendo tratado com penicilina (600 mil unidades em 20 dias) estando em observação. O caso n.º 104, que tinha gangoza, ulcerações gomóides cutâneas e graves lesões ósseas, foi particularmente rebelde ao tratamento, suas lesões não estando curadas nem 10 meses depois de iniciada a terapêutica.



Figs. 22 — Caso n.º 61 — Osteoperiostite do rádio, sem lesão cutânea superjacente; 23 — caso n.º 58 — Avançada “boomerang-leg” (tíbia, em sabre); 24 — caso n.º 61 — Píandide (framboeside) tardia; 25 — caso n.º 57 — Cicatriz discrômica de lesão úlcero-detrutiva, terciária.

V — EXPERIÊNCIAS COM PENICILINA TENDO COMO VEÍCULO OLEOSO
O ÓLEO DE AMENDOIM + CÊRA DE ABELHA

Também com a finalidade de reduzir o tempo de tratamento, empregamos a penicilina dissolvida em óleo de amendoim + cêra de abelha. Seja dito, de passagem, que é muito difícil conseguir um suspensóide razoável, formando-se, ao contrário, grumos de penicilina de diferentes tamanhos, apesar de muito se agitar. Na verdade, é a água fisiológica adicionada que toma maior parte na dissolução do antibiótico. Foram feitas 4 séries de experiências, cada uma delas compreendendo 6 doentes, todos na chamada «fase secundária» da moléstia e tendo em cada grupo, idades aproximadas. No quadro VIII estão os 4 grupos de experiências, com nome, idade, côr e lesões dos pacientes, assim como os tipos de tratamento e a observação dos resultados imediatos (20 dias) e 6 a 8 meses depois. Tôdas as experiências foram feitas no Pôsto de Estudos que o Instituto Oswaldo Cruz, mantém no foco da doença.

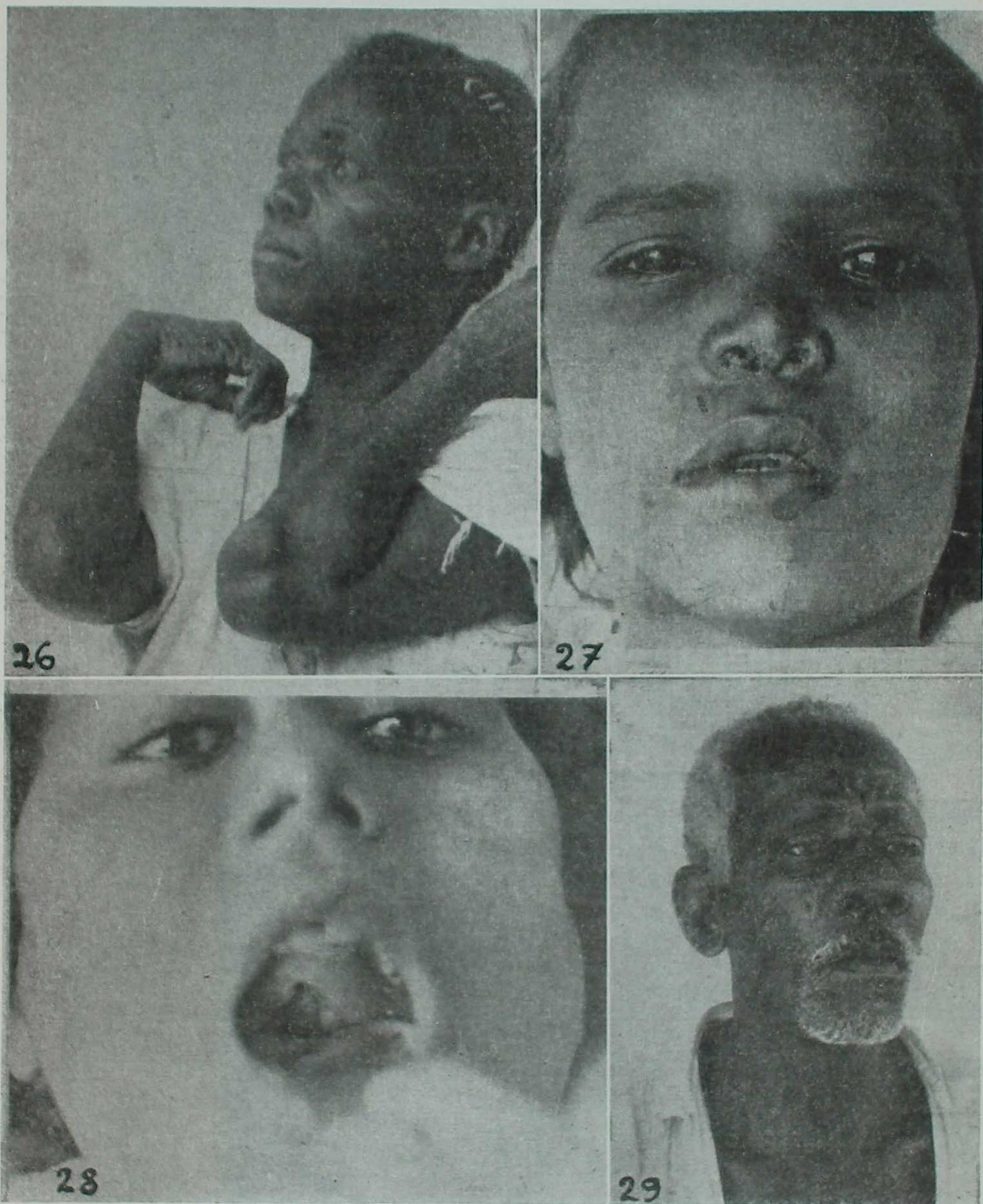
Verifica-se então, que quanto aos 1.º e 2.º grupos (100.000 e 200.000 unidades em uma única injeção), apenas 2 casos em cada um dêles, tiveram suas lesões cicatrizadas dentro de 20 dias de observação. A prática da penicilinoterapia na bouba tem mostrado ser êsse espaço de tempo suficiente para se verificar o "blanchiment" nos tratamentos de 10 ou mais dias, mesmo com o emprêgo de doses baixas do antibiótico.

Quanto aos 3.º e 4.º grupos (2 injeções de 100.000 unidades, em 2 dias e 3 injeções de 100.000 unidades em 3 dias, respectivamente) os resultados imediatos foram menos falhos, pois, no 3.º grupo, 50% e no 4.º, 66.7% dos casos tiveram suas lesões cicatrizadas naquele período de observação.

Os pacientes que não apresentaram a cicatrização das suas lesões em 20 dias, confirmando-se em seguida o fracasso do tratamento, foram submetidos depois ao tratamento normal do Pôsto, anteriormente referido.

Como se vê, já nos resultados imediatos, as doses elevadas em curto prazo (mesmo absorvidas lentamente por causa do veículo oleoso) mostraram-se inferiores às doses baixas em tratamento de longa duração.

Tal verificação é largamente confirmada, quando se considera a observação dos casos aparentemente curados 6, a 8 meses depois do tratamento.



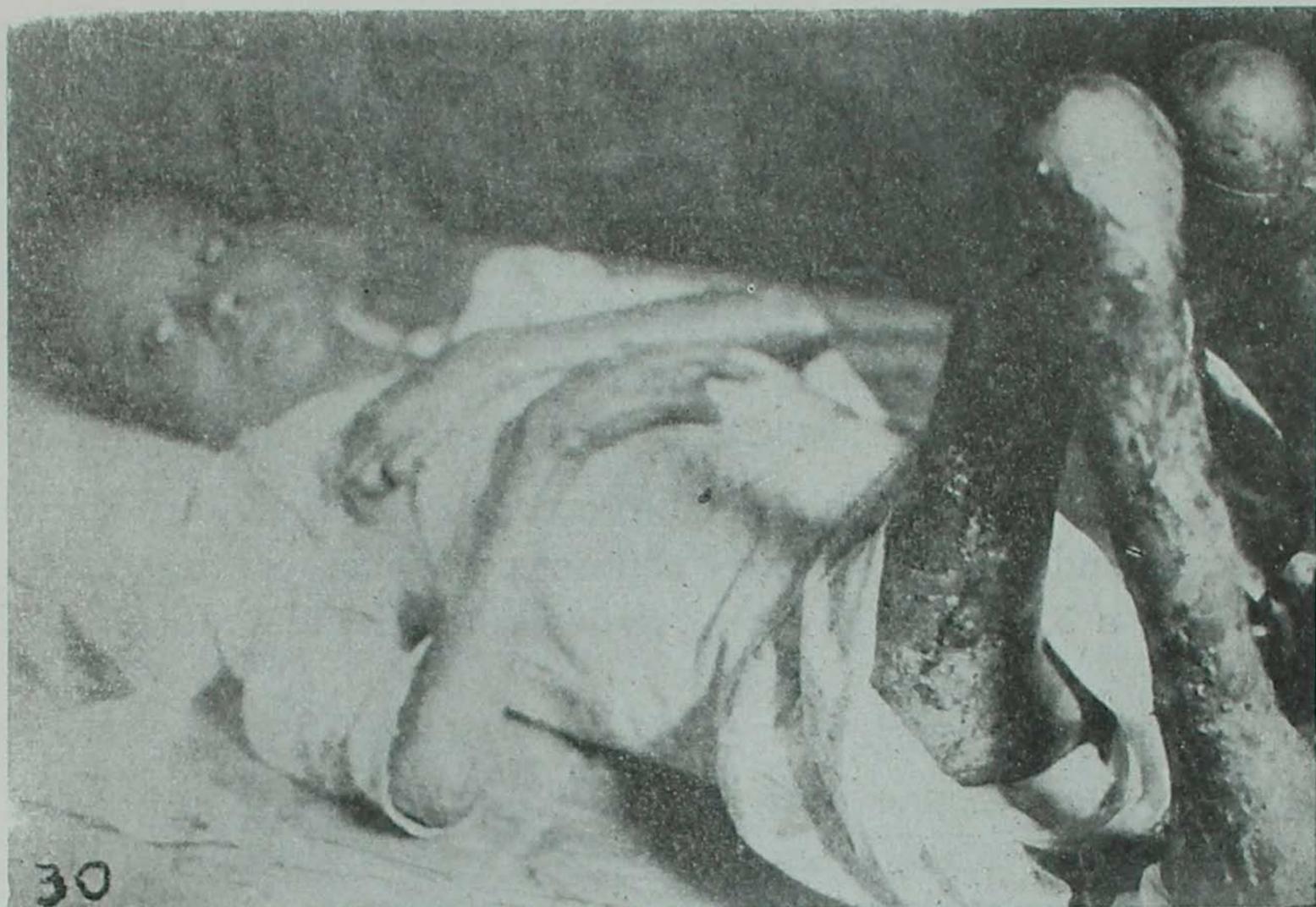
Figs. 26 — Caso n.º 66 — Nódulos juxta-articulares de Lutz-Jeanselme; 27 — Caso n.º 57 — Gangosa (Rinofaringite mutilante); 28 — Gangosa. Destruição da úvula e véu do paladar. Nariz não atingido; 29 — caso n.º 103 — Gangosa. Início no nariz. Lesões na garganta avançadas.

QUADRO VIII

EXPERIÊNCIAS COM PENICILINA EM VEÍCULO OLEOSO (OLEO DE AMENDOIM+CERA DE ABELHA)

GRUPOS E NOMES	IDADE	COR	TRATAMENTO	LESÕES BOUBÁTICAS	EM 20 DIAS DE OBSERVAÇÃO		6 MESES DEPOIS DO TRATAMENTO	
					LESÕES CICATRIZADAS	LESÕES NÃO CICATRIZADAS	CURA CLÍNICA	R. WA.
1º grupo			100.000 u. O. 1 injeção					
Caso 67 — Adenilson M.	11	M	1 injeção	pianomas	—	Sim	—	—
Caso 68 — Artório B.	8	P	1 injeção	pianomas, queratose oníquia.....	—	Sim	—	—
Caso 69 — Maria G.	10	P	1 injeção	Idem, idem	Sim	—	Sim	+++
Caso 70 — Roberto C.	11	P	1 injeção	pianomas pianides, queratose.....	Sim	—	Sim	++++
Caso 71 — Anibal B.	9	P	1 injeção	pianomas pianides, queratose oníquia.....	—	Sim	—	—
Caso 72 — José B.	8	P	1 injeção	pianomas queratose oníquia.....	—	Sim	—	—
2º Grupo			200.000 u. O. 1 injeção					
Caso 79 — Newton F. G.	14	B	> >	protop. pianides pianoma.....	—	Sim	—	—
Caso 80 — Antônio Carlos..	14	B	> >	Idem, idem	—	Sim	—	—
Caso 81 — Francisca S.	12	P	> >	pianoma e queratose	Sim	—	—	—
Caso 82 — Maria José.....	12	P	> >	pianoma queratose pianide.....	Sim	—	Sim	+++
Caso 83 — Luiz Conceição	12	P	> >	Idem, idem	Sim	—	Não	++++
Caso 84 — Felix S. R.	15	P	> >	Idem, idem	—	Sim	—	—
3º Grupo			200.000 u. O. 2 inj. 2 dias					
Caso 73 — Adelia F. D.	20	B	2 inj. 2 dias	Pianomas queratose	—	Sim	—	—
Caso 74 — Angelira F. C. ...	16	M	2 inj. 2 dias	Idem, Idem,	Sim	—	Não	++++
Caso 75 — Alice G. C.	21	P	2 inj. 2 dias	Idem, Idem	Sim	—	Não	++++
Caso 76 — M. Lourdes...	18	P	2 inj. 2 dias	pianoma pianide, queratose.....	Sim	—	Sim	+++
Caso 77 — Ovidia V.	17	P	2 inj. 2 dias	Idem, idem	—	Sim	—	—
Caso 78 — Rosa P. C.	19	B	2 inj. 2 dias	queratose	—	Sim	—	—
4º Grupo			300.000 u. O. 3 inj. 3 dias					
Caso 85 — Marieta F.	8	B	3 inj. 3 dias	prot. pianoma e pianide.....	—	Sim	—	—
Caso 86 — Magnolia A. Q.	10	P	2 inj. 2 dias	Idem, idem	Sim	—	Sim	+++
Caso 87 — M. Augusta ...	11	P	2 inj. 3 dias	prot. pianoma e queratose.....	Sim	—	Sim	+++
Caso 88 — Albertira.....	8	P	3 inj. 3 dias	pianomas e pianides	Sim	—	Sim	+++
Caso 89 — José A. S.	9	M	3 inj. 3 dias	Idem, idem	Sim	—	Não	++++
Caso 90 — Antonio Rosa..	11	P	3 inj. 3 dias	prot. pianoma pianides.....	—	Sim	—	—

B = Branco
M = Mulato
P = Preto



Figs. 30 — Caso n.º 65 — Boubá terciária — Lesões úlcero-destrutivas, complicadas de fagedenismo; 31 — O mesmo caso anterior. Detalhes de mutilações nas últimas fases da doença. Notar a hiperqueratose e discromias.

Assim, no 1.º grupo, ambos apresentaram recidiva clínica, com R. Wa. fortemente positiva. No 2.º grupo, um foi encontrado com recidiva e R. Wa. positiva, e o outro continuava com cura clínica, mas com positividade sorológica. No 3.º grupo, um teve recidiva clínica e os outros dois continuaram aparentemente curados, mas com R. Wa. fortemente positiva. Finalmente, no 4.º grupo, que forneceu maior percentagem de aparentemente curados, um deles foi encontrado com recidiva clínica, e os outros três permaneciam sem manifestações clínicas da moléstia, mas com positividade sorológica.

As experiências acima relatadas forneceram as seguintes conclusões: Mesmo empregando veículo oleoso para a penicilina, os tratamentos em curto prazo (1 a 3 dias) com doses relativamente elevadas, foram desfavoráveis.

VI — EXPERIÊNCIAS COM PENICILINA + NÉOARSFENAMINA

Visando também reduzir o tempo de tratamento, trazendo-o para um limite tanto quanto possível, compatível com as condições de trabalho de profilaxia rural, foram feitas experiências usando penicilina + néo-arsfenamina.

O tratamento empregado teve 6 dias de duração, compreendendo uma injeção do arsenical e 15 injeções do antibiótico, da maneira seguinte: 1.º dia néo-arsfenamina; dias restantes 3 injeções de penicilina (às 7, 12 e 17 horas). Foram escolhidos apenas doentes de 10 e mais anos de idade. Não é fácil no campo, mesmo com auxiliares experimentados, aplicar injeções endovenosas em crianças abaixo de 10 anos. De um modo geral, pacientes de zonas rurais, suportam muito bem as injeções de «914», não sendo necessário prevenir acidentes não raros nas clínicas e hospitais urbanos (reações de Herxheimer e crises nitritóides graves).

De acôrdo com os grupos etários, as doses dos medicamentos foram de 0.30 gr. de néo-arsefanamina mais 100.000 unidades de penicilina; 0.45 gr. mais 150.000 unidades; e 0.60 grs. mais 200.000 unidades.

O quadro IX mostra as experiências em resumo, assinalando as lesões boubáticas que apresentavam os doentes e a R. Wa., antes do tratamento, as doses dos medicamentos recebidos por cada um deles, assim como a observação depois de 6 meses. Tôdas as experiências foram realizadas no Pôsto de Estudos que o Instituto Oswaldo Cruz mantém no foco da moléstia.

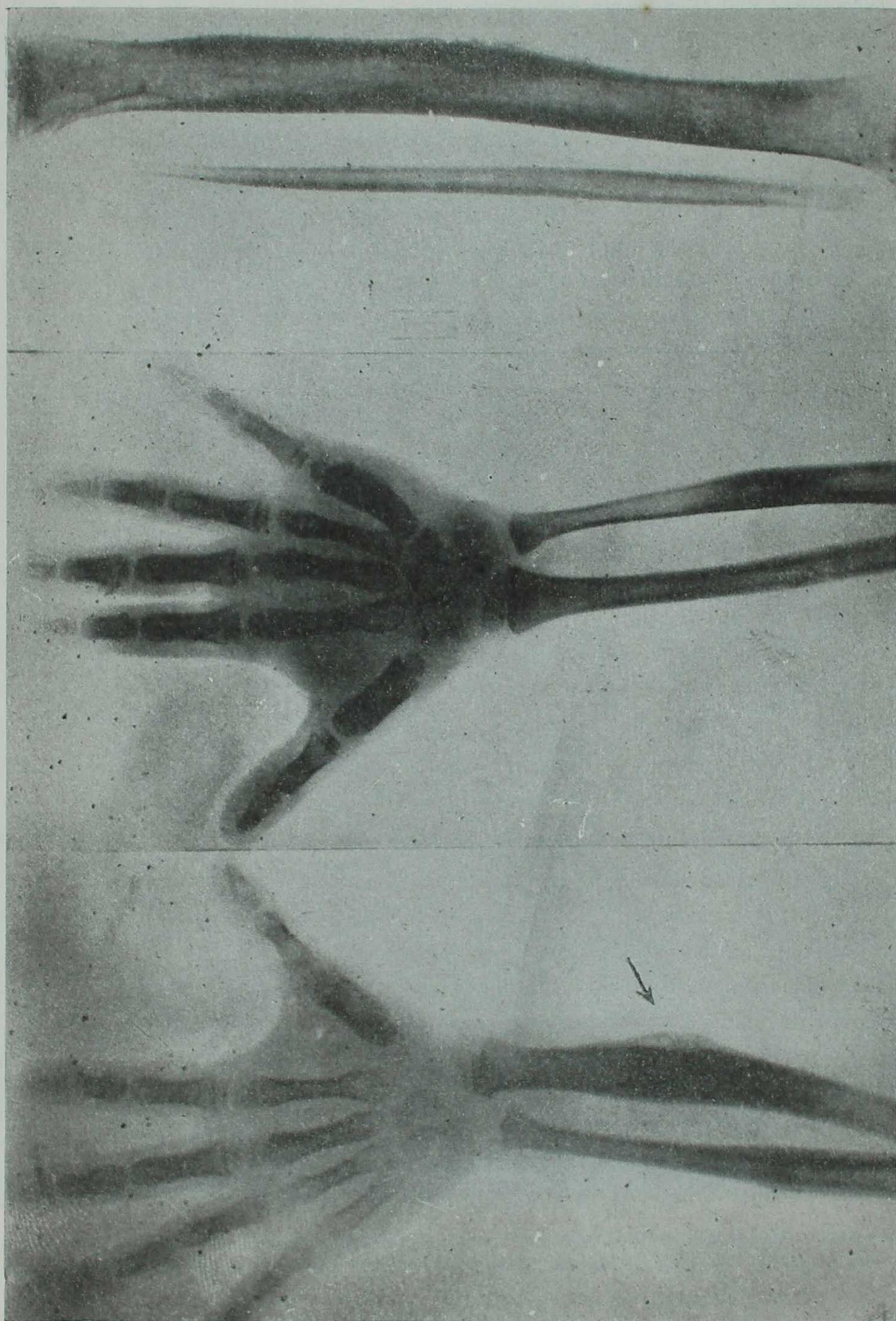


Fig. 32 — Caso n.º 61 — Lesões ósseas; osteoperiostite e osteoporose.

Quanto aos resultados imediatos, isto é, a cicatrização das lesões, foram semelhantes àqueles obtidos com a penicilina isolada. Entre 10 e 15 dias a contar do início do tratamento, as lesões tinham cicatrizado, exceto, naturalmente, as extensas queratoses plantares que, com qualquer tratamento, requerem mais de mês para o seu desaparecimento. Porém, é digna de nota a precocidade da reversão sorológica apresentada por metade dos doentes o que até agora não tínhamos observado nem com a arsenoterapia, nem com a penicilinoterapia, cada uma delas isoladamente. É possível que (ressalvando o curto período de observação) a associação dos 2 remédios venha a ser futuramente o tratamento mais aconselhado se forem confirmados os presentes resultados. Todavia, no campo, achamos difícil sua realização.

O diagnóstico bacteriológico em "frottis" impregnados era sempre feito em todos os casos, à exceção dos de terciarismo, e daqueles com queratose plantar (ou palmar) e pianides, lesões essas em que a pesquisa de treponemas é quase sempre negativa.

Alguns doentes sob tratamento apresentaram cefaléa e febre. Algumas vezes, as mesmas eram devidas à malária (endêmica na região onde existe o foco de boubá) ou gripe. Porém, outras vezes, obteve-se certa evidência de ser devida à penicilina. Com efeito embora fôssem afastadas aquelas e outras causas pesquisadas, as manifestações continuavam, parando bruscamente uma vez terminado o tratamento.

Existindo também na zona de onde procedem os doentes, a leishmaniose cutâneo-mucosa, era esta enfermidade afastada no caso de gangoza, pela pesquisa direta das leishmanias e pela intradermo-reação de Montenegro.

De um modo geral, as manifestações boubáticas terciárias são indistinguíveis das correspondentes sífilíticas, o diagnóstico repousando na residência rural dos pacientes, no seu passado boubático certo, na presença da enfermidade em membros de sua família, na negativa de passado venéreo, e na ausência de lesões ou cicatrizes genitais suspeitas.

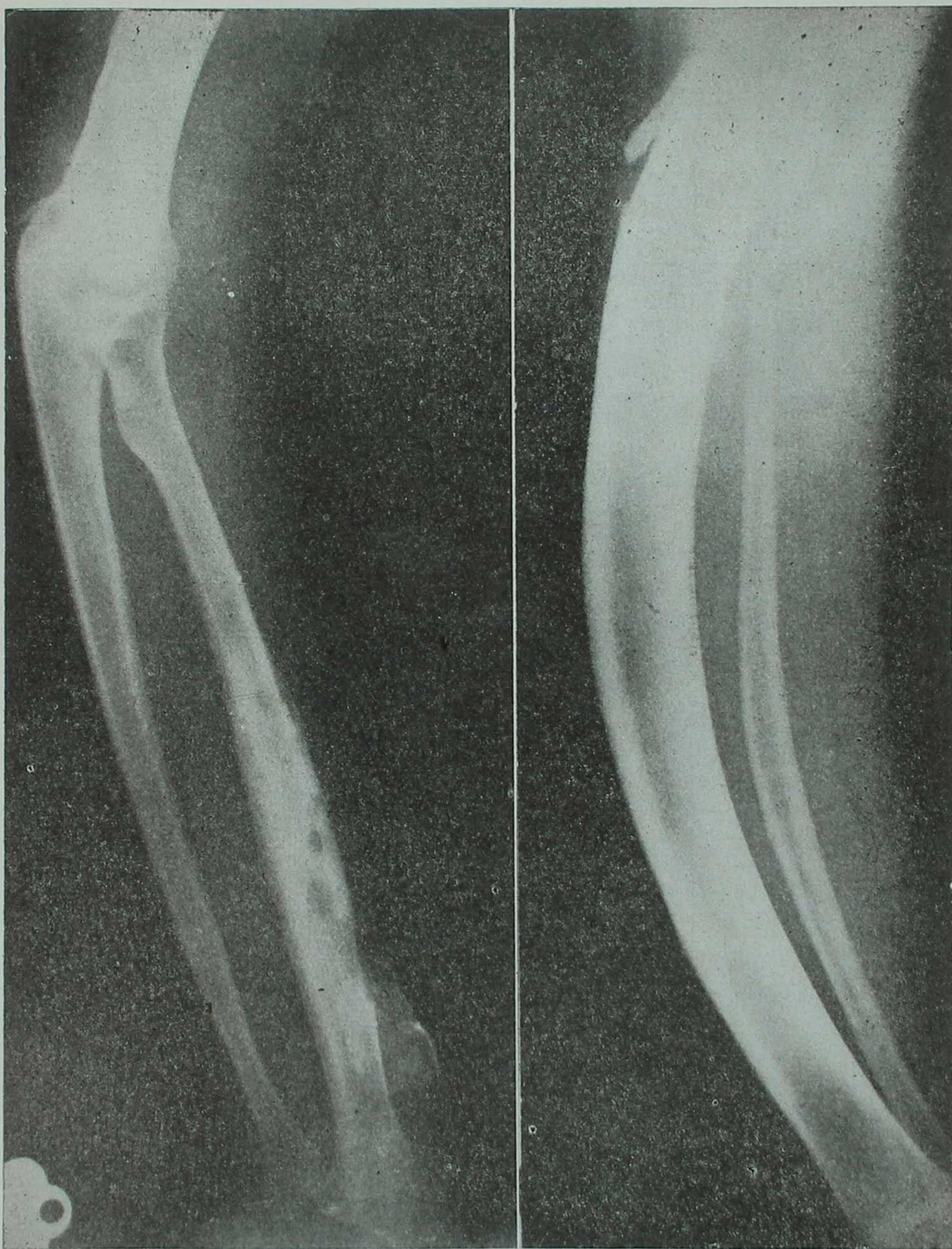


Figura 33 — Caso n.º 58 — Osteoperiostite e osteoporose: "Boomerang-leg". Notar o curvamento do perônio, o que não é comum, e o arrancamento do tubérculo tibiano (22).

IX

EXPERIÊNCIAS COM PENICILINA + NÉO-ARSFENAMINA. TRATAMENTO EM 6 DIAS

CASOS	CÔR	IDADE	LESÕES BOUBÁTICAS	R. WA.	DOSES DE PENICILINA E NÉOARSFENAMINA	OBSERVAÇÃO 6 MESES	
						CURA CLÍNICA	R. WA.
91-Enedino Vasconcelos.....	P	13	Pianides e queratose plantar	+++	100.000 u- 0.30 gs	Sim	Negativa
92-Manuel Conceição	P	11	Pianides e Pianomas.....	++++	100.000 u- 0.30 gs	Sim	Negativa
93-Antônio Silva....	M	10	Idem, idem.....	++++	100.000 u- 0.30 gr	Sim	Negativa
94-Narcizo Vasconcelos.....	P	19	Pianides e queratose plantar.	+++	150.000 u- 0.45 gr	Sim	++
95-José Ferreira.....	P	15	Pianomas e pianides.....	++++	150.000 u- 0.45 gr	Sim	Negativa
96-Marcílio P. F....	P	17	Protop. pianides e pianomas...	+++	150.000 u- 0.45 gr	Sim	++
97-Nelson Vasconcelos.....	P	26	Queratose plantar extensa...	+++	200.000 u- 0.60 gr	Sim	+++
98-Vergílio Vasconcelos.....	P	56	Queratose palmar e plantar extensas.....	++++	200.000 u- 0.60 gr	Sim	+++
99-Porcino Francisco	P	36	Queratose plantar extensa...	+++	200.000 u- 0.60 gr	Sim	Negativa

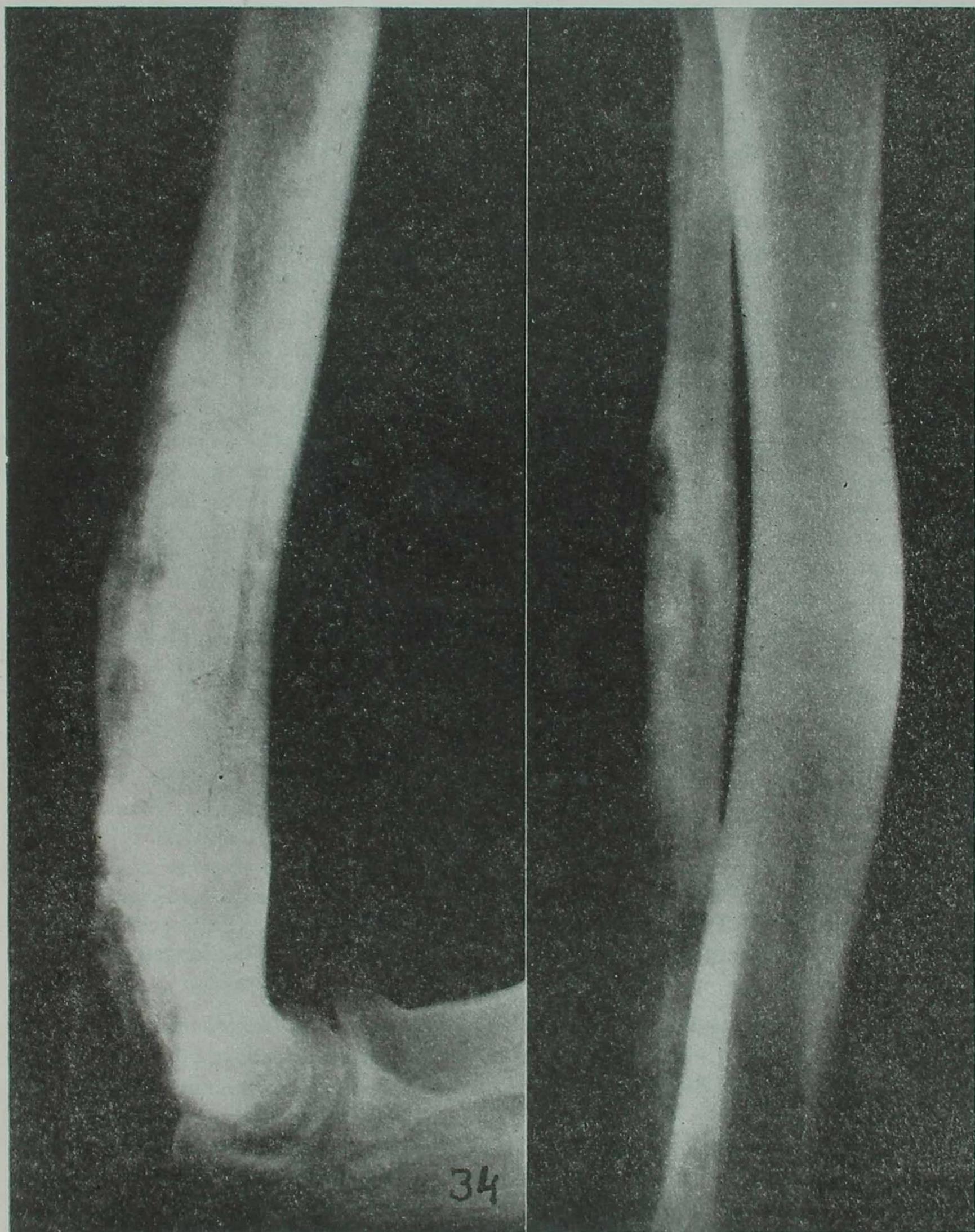


Figura 34 — Caso n.º 104 — Osteoporose do húmero e perônio. Notar a parte inferior deste osso completamente destruída e o espessamento da cortex na parte média do tibia.

VII — OBSERVAÇÕES CLÍNICAS DE ALGUNS DOS NOVOS CASOS TRATADOS

Caso 48 — Domingos S. Prêto, 10 anos, procedente de Bacaxá (Saquarema). Bouba primo-secundária. Doente há 8 meses R. Wa. fortemente positiva. Bouba-mãe presente, localizada no bordo externo do pé direito. Há 3 meses está com erupção secundária a qual iniciou com "panos" (pianides), aparecendo depois a "bouba viva" (pianomas) no corpo todo. Depois de hospitalizado várias lesões cicatrizaram, aparecendo numerosas outras novas.

Exame atual: R. Wa. fortemente positiva. Pianides ptiriasiformes nos membros superiores e inferiores e nádegas; erupção dos tipos framboesóide e úlcero-crostosa generalizadas: Bouba mãe do tipo ulceroso em via de cicatrização. Reação ganglionar cervical, axilar e inguinal. Queratose circunscrita ("cravo seco") no calcanhar direito.

Caso 49 — Adílio Catarino, prêto, 10 anos, masculino, pesando 21 quilos e procedente de Palmital, (Estado do Rio) onde nasceu. Bouba mãe datando mais ou menos de 3 meses no maleolo interno esquerdo. Com 1 mês apareceu a erupção secundária. Protocolo: grande lesão úlcero-framboesóide de 6x4 cms., sobre o maleolo interno esquerdo ocupando todo o lado da perna (lesão inicial); 6 lesões framboesóides distribuídas na axila (1) no braço direito, (1) no tórax (2) e no sulco interglúteo junto ao ânus (2); erupção generalizada do tipo ptiriasiforme; adenites cervicais, submaxilares e inguinais. Na virilha esquerda vê-se um gânglio do tamanho de um ovo de galinha. Puncionado, não foram encontrados treponemas no material). R. Wa. fortemente positiva. Pesquisa de treponemas positiva nas lesões «abertas».

Caso 50 — Albertino Cunha, branco, 11 anos, masculino, pesando 21 quilos e procedente de Estrada Nova, Saquarema onde nasceu. Bouba mãe no joelho esquerdo há mais ou menos 7 meses, (no local vê-se uma cicatriz de 2 cms., de diâmetro), tendo sarado mais ou menos 3 meses depois. Sarada a lesão inicial apareceram as "boubas-filhas". Encontra-se em erupção secundária franca. Protocolo: quase tôdas as lesões são de tipo úlcero-crostoso e se distribuem aos grupos de 6 a 12 com as seguintes localizações: rosto, braço direito, punho e mão direita, antebraço esquerdo, nádegas, coxas, losango poplitéo esquerdo, pernas e pés. No sulco interglúteo, existem 4 lesões do tipo condilomatóide; nas nádegas vêem-se também micropápulas e na base do pequeno artelho direito na face plantar, existe uma lesão ainhumóide. Algumas das lesões úlcero-crostosas cicatrizaram, ou estão em via de cicatrização. Essas cicatrizes são escuras, com halo claro periférico. No total existem um pouco mais de 100 lesões. R. Wa. fortemente positiva. Pesquisa de treponemas positivas. Adenites crurais.

Caso 51 — Norberto Bento, 14 anos, branco, masculino, agricultor, pesando 38 quilos e procedente de Palmital, onde nasceu. Bouba mãe presente, datando de 3 meses, no lado externo do 1/3 inferior da perna esquerda, sendo do tipo ulceroso, medindo 5 cms de diâmetro e circundada por um halo onde a pele é escura e descamativa (halo de Cid Lopes). Encontra-se em início de erupção secundária. Protocolo: 3 lesões pápulo-crostosas na testa, junto ao couro cabeludo; lesão semelhante na fossa clavicular esquerda, 5 lesões condilomatóides na axila direita e 1 na esquerda; lesão úlcero-crostosa no 1/3 inferior da perna direita; queratose moderada em placas e com fissuras, nas plantas; adenites crurais, vendo-se à esquerda um gânglio do tamanho de um ovo de galinha. Pesquisa de treponemas positiva. R. Wa. fortemente positiva. Em material de punção do gânglio, não foram encontrados treponemas.

Caso 53 — Júlio Bento, 17 anos, branco, masculino, agricultor, pesando 47 quilos e procedente de Palmital de Saquarema, onde nasceu. Boubá mãe há 4 meses no polegar esquerdo, onde se vê a cicatriz correspondente. Antes que a lesão inicial sarasse, começou a erupção secundária, estado no qual se encontra. Protocolo das lesões: *cabeça*: lesões framboesóides nas comissuras labiais avançando de um lado e do outro pela mucosa; lesões papulosas, pequenas, nas sobrancelhas e pálpebras; lesões pápulo-escamosas na orelha direita; pianides ptiriasiformes no rosto; lesões framboesóides no pescôço, observando-se na nuca, além destas, extensas erupções pápulo-escamosas. *Torax*: lesões framboesóides de diferentes tamanhos, na parte superior das costas e na inferior do ventre. *Braços*: lesões do tipo condilomatóide na axila direita e lesões framboesóides e papuloso-escamosas, nos braços; ligeira queratose palmar. *Nádegas e órgãos genitais*: erupção pápulo-crostosa generalizada nas nádegas e sulco interglúteo; numerosas lesões condilomatóides no saco escrotal e penis. *Coxas*: erupção pápulo-crostosa. *Pernas*: lesões pápulo-crostosas predominantes no joelho e 3 grandes lesões úlcero-crostosas circundadas por pele hiperpigmentada, na perna esquerda. *Pés*: queratose plantar em zonas circunscritas, crateriformes; pianides micropapulosas, em todo corpo. Adenites cervicais e crurais. R. Wa. fortemente positiva. Pesquisa de treponema positiva.

Caso 57 — Alta Almeida, 23 anos, parda, feminina, de Palmital, onde nasceu. Teve "boubá viva" quando pequena, não sabendo precisar com que idade. Apresenta uma grande cicatriz peri-oral, envolvendo os lábios, com zonas de pele mais escura, e sabe por sua mãe ter sido local de «boubá viva». Há menos de 2 anos teve uma grande ferida na parte inferior e posterior da perna esquerda do lado interno, a qual sarou há 1 ano. No local vê-se uma grande cicatriz, de 12x10 cms, onde são vistas zonas hiperpigmentadas e apigmentadas, assemelhando-se a cicatriz de queimadura. Há 6 meses apareceu uma ferida na face interna da coxa esquerda junto ao períneo a qual cresceu aos poucos. Esta lesão ulcerosa destrutiva mede 14 cms de comprimento por 6 cms de largura no seu maior diâmetro e tem aspecto fistuloso.

Tem a voz "fanhosa" e falta-lhe a uvula que foi "comida" por uma ferida que teve na garganta (sic). Aos raios X ligeiro espessamento periósteo, relacionado com cicatriz da perna esquerda. Opacidade dos seios frontais. Rarefação nos ossos do nariz e face. R. Wa. positiva.

Caso 58 — Maria V. prêta, 50 anos, procedente de Saquarema (município de Araruama). Teve boubá viva quando criança não sabendo precisar com que idade. Seu marido e seus filhos todos tiveram boubá tendo sido tratados no Posto de Estudos, tendo os 2 menores "boubá viva".

Desde «moça feita» que tem as solas dos pés muito grossas. Há uns 10 anos mais ou menos, notou que apareciam umas pintas na palma da mão esquerda, ao mesmo tempo que as palmas ficaram mais grossas, também aparecendo manchas brancas no punho, o mesmo acontecendo com o pé e perna esquerdos. Mais recentemente a doença estava passando para a mão e pé direitos. Ao exame, apresenta dermo-discromias na mão e pé esquerdos: áreas acrômicas e hiperacrômicas em alternância nas regiões tenar e hipotenar, sendo notável uma zona acrômica em forma de triângulo no punho. No dorso da mão em certa extensão do ante-braço a pele é azulada, mumificada, áspera, dando ao tato a sensação de couro de cobra. Na face palmar observa-se hiperqueratose a qual é mais discreta na mão direita, onde o processo discrômico está em início. No pé direito, não há discromia e a hiperqueratose é ligeira, mas no pé esquerdo pequenas áreas acrômicas são vistas junto ao maleolo

interno, e a hiperqueratose é intensa e extensa, da planta desdobra-se pelos bordos para a face dorsal, atingindo o terço inferior da perna. A R. Wa., era fortemente positiva. A paciente nega qualquer passado venéreo.

Caso 63 — Honorina M. C., prêta, 50 anos, feminina, procedente de São Vicente (Município de Araruama). Refere ter tido «boubas vivas» há pouco mais de um ano, tendo apanhado a doença de uma filhinha. Com poucos meses as boubas sumiram e há menos de 1 ano apareceram os «caroços» primeiro nos cotovelos e depois nos joelhos, sendo que os dos cotovelos cresceram muito depressa. Ao exame apresentava, moderada queratose plantar bilateral e nódulos juxta articulares de Lutz-Jeanselme nos cotovelos e joelhos. O maior no braço esquerdo media 4 x 3,5 cms. o do braço direito media 2,5 x 2,5 cms; o do joelho esquerdo media 3,5 x 3 cms; e finalmente o do joelho direito que começara há menos de um mês, media 1 x 1 cm de diâmetro. A R. Wa. era fortemente positiva. (O nódulo maior foi retirado por biopsia para estudo histológico). Em 3 meses de tratamento, tomou 900.000 unidades de penicilina, observando-se desaparecimento da queratose plantar, assim como do nódulo juxta-articular menor, e grande redução dos outros nódulos e ao deixar o hospital em dezembro de 1946, a R. Wa. se tornara fracamente positiva.

Caso 62 — Gercília de Almeida, 16 anos, prêta, feminina, procedente de Santana (Município de Araruama) Estado do Rio. Boubas mãe há cerca de 8 anos na perna direita, onde é vista a cicatriz. Teve secundarismo ligeiro limitado aos membros inferiores. Depois não teve mais nada durante mais ou menos 3 anos. Há 5 anos começaram a aparecer «feridas» nos pés e pernas, ao mesmo tempo que elas «entortavam» assim como os braços. Tomou no Posto de São Vicente injeções de acetilarsan.

Exame atual — Internada em 12-4-46. R. Wa. fortemente positiva. Apresenta curvamento dos raios e tíbias ("boomerang-leg") sendo que nos ossos da perna é muito acentuada a curvatura, maior à direita, Cicatrizes com aspecto de «cicatriz de queimadura» nos pés; na perna direita extensa cicatriz com o mesmo aspecto, entremeada de zonas hipos e acrômicas. Aos raios X: osteoperiostite dos raios; osteoperiostite com áreas de rarefação nos tíbias, principalmente à esquerda, periostite dos perôneos e cúbitos; osteoperiostite do humero esquerdo.

Caso 64 — Honorina Conceição da Paz, feminina, 13 anos, branca, procedente de São Vicente (município de Araruama). Lesão inicial aos 4 anos de idade (segundo informação materna) na comissura labial esquerda, onde é vista cicatriz característica. (Esta localização da boubas mãe é muito freqüente). Teve pouca boubas «molhada» (pianomas) e muita boubas «sêca» (pianides geralmente ptiriasiformes). Há mais ou menos 2 anos surgiram «feridas» (gomas) nos braços e pernas, as quais antes já estavam inchadas.

Exame atual. Internada em 12-4-46. R. Wa. fortemente positiva. Apresenta ulcerações fistulosas, em parte cicatrizadas no antebraço esquerdo observando-se também, formações tumorais (gomas sub-cutâneas) de diferentes tamanhos. Lesões semelhantes são vistas no punho e base do 4º dedo direito, assim como em ambas as pernas, e pés, os quais são edemaciados (elefantíase) e de pele escura e descamativa. Nos pés, principalmente, são numerosos os pequenos tumores, fistulosos ou não (biopsia de um fechado). Em ambas as pernas, nos pontos mais lesados a pele é esfoliativa e hiperpigmentada.

Aos raios X nos tecidos moles dos mesmos, há nítida intensificação das sombras, nas zonas correspondentes aos tumores gomosos sub-cutâneos culminando no do punho esquerdo, (foto). Há espessamento periosteal circunscrito nos tíbias e perôneos. No braço

direito há osteoperiostite nas epífises do rádio e na epífise distal do cúbito. No braço esquerdo, há focos de osteoperiostite na diáfase de ambos os ossos, e também nas epífises do rádio. As lesões mais avançadas são vistas nos ossos das mãos nos quais são raros os metacarpiados ou falanges, que não são atingidos por osteoperiostite e rarefação.

Caso 66 — Percília Gomes, mulata, 10 anos, procedente de Palmital (Município de Saquarema). Vimo-la pela primeira vez em agosto de 1943. Teve boubá viva nos primeiros anos de vida, e queixava-se de dor no nariz e na garganta. No ano seguinte foi internada no Hospital Evandro Chagas. Apresentava tumefação das partes moles do nariz, de onde escorria pelas fossas nasais secreção purulenta e de odor extremamente fétido. A R. Wa. era fortemente positiva. Estêve em observação durante algum tempo a lesão nasal, parecendo estacionada. Porém sua voz se tornava mais "fanhosa". A intradermoreação de Montenegro foi negativa, assim como a pesquisa direta de leishmania. Também não foram encontrados treponemas em material da lesão nasal. Aos raios X, apresentava, opacidade dos seios frontais e osteoporose na espinha nasal. Queixava-se de «coceira dentro do nariz e na garganta», notando-se em seguida, que o nariz estava mais edemaciado. Foi iniciado então o tratamento com penicilina, a qual durou mais de 5 meses. O tratamento prolongado foi devido a que a lesão nasal cedia lentamente sendo dadas 3 séries de injeções com as doses cada vez mais aumentadas. Chegou-se a suspeitar de penicilinoresistência. Com a cura da lesão nasal, o órgão "murchou", deformando-se. O mau cheiro que exalava do nariz (que os nativos chamam "catinga") desapareceu por fim. Voltou ao foco com cura clínica, mas a R. Wa. ainda continuava positiva, apesar de ter tomado 1.750.000 unidades de penicilina. Dois anos depois controlada no foco da doença pelo Pôsto de Estudos, contiuvava curada clinicamente, mas com sorologia positiva.

Caso 103 — Mâncio José da Silva, preto, masculino, 66 anos, procedente de Mineiro Rio Bonito, Estado do Rio.

Há mais ou menos 8 meses apareceram uns «caroços» no nariz, por dentro e por fora; depois surgiu uma «ferida» na orelha direita e outra no pé direito. Em seguida, sentiu dores na garganta quando comia e também prurido. Depois de algum tempo a voz ficou meio «fanhosa».

Apresenta (foto) lesão papilomatosa do nariz, o qual internamente está ulcerado, deixando às vêzes escorrer secreção purulenta. A úvula está parcialmente destruída e o faringe (e também provàvelmente o laringe) estão ulcerados, recobertos de substância purulenta. O paciente tem hipofonia. Tem uma úlcera na orelha direita e outra no pé direito. Pesquisa de treponemas, leishmanias, blastomicetos, etc. negativa. R. de WASSERMANN fortemente positiva Reação de MONTENEGRO negativa.

Diagnóstico — Gangosa (Rhinofaringite mutilante). Tratamento. Em 2 meses tomou 7 injeções de «914»; num total de 5.40 grs. do medicamento. Voltou para o foco ainda com R. Wa. positiva. Depois de um ano, foi encontrado com recidiva das mesmas lesões que apresentava antes do tratamento. Foi então tratado com penicilina (600 mil unidades em 20 dias) estando em observação. Depois dêste tratamento assim como do 1.º, contiuvava com a voz "fanhosa" (que é o significado de gangoza).

Caso 104 — Salvador Ferreira, masculino, pardo, 23 anos, residente no «sítio» Maribondo (Município de Araruama — Estado do Rio) onde nasceu. Mãe e 5 irmãos vivos (um irmão morreu já adulto). A irmã menor ainda tem boubá. Não sabe quando teve

as lesões primo-secundárias da boubá. Lembra-se que quando pequeno teve uma «ferida rasa» no 1/3 superior da perna esquerda e outra semelhante, um pouco abaixo, as quais «duraram uns 3 anos». Uma vez estas saradas, apareceram «cravos» nas mãos e nos pés, o que aconteceu a + ou - 8 anos. Há cêrca de 4 anos apareceram úlceras rasas no rosto (fronte e face direita, onde se vêem as cicatrizes) e na mão esquerda, ao mesmo tempo que sentia uma ferida na garganta, a qual impedia a deglutição, notando que sua voz se «apagava» aos poucos. A lesão da mão esquerda assim como outra semelhante que apareceu depois no braço esquerdo junto à articulação húmero-radial, desenvolveram-se no local de queimaduras de óleo (acidente de trabalho em engenho de cana de açúcar).

Quando foi internado no Hospital Evandro Chagas, apresentava: cicatriz hiperpigmentada na fronte e face direitas, cravos plantares bilaterais e úlcera no bordo interno do pé esquerdo; ulcerações rasas, com áreas cicatrizadas e retraídas e zonas de hiperpigmentação no braço esquerdo e lesão semelhante, com fistulas na mão do mesmo lado; na perna direita (com aspecto de «tíbia em sabre») mais ou menos no 1/3 inferior onde mais se acentua a deformação do membro, a pele é escura, esfoliada e tãda a região é infiltrada; as unhas dos artelhos são deformadas; o paciente apresenta a voz «apagada» («gangosa»): ao exame não especializado, não parece haver ulceração na garganta: a língua apresenta o aspecto «cerebróide».

Nega qualquer passado venéreo.

Aos raios X, mostra: osteoperiostite dos tibia e peroneo da perna esquerda, e rádio e cubitus direitos; osteoporose do húmero esquerdo e do peroneo direito, que está quase totalmente destruído, na sua parte inferior. Reação de WASSERMANN no sangue positiva: (+++) no liquor, negativa. Intradermoreação de MONGENEGRO negativa. *Tratamento:* Em 30-6-44, o paciente começou a ser tratado, com injeções de "914" que muitas vêzes não poderiam ser rigorosamente semanais porque sobrevinham freqüentemente, perturbações atribuíveis à toxidez do remédio (cefaléas, tonteiras, dores precordiais e febre) sendo que às vêzes tinha-se de interromper as injeções. Seguem-se as mesmas com as respectivas datas.

DATA	DOSE
30-6-1944	0,30
10-7	0,45
28-7	0,45
5-8	0,45
17-8	0,60
26-8	0,60
3-9	0,60
30-9	0,60
10-10	0,60
18-10	0,75
24-10	0,75
1-11	0,90
8-11	0,90
15-11	0,90
22-11	0,90
29-11	0,90

6-12	0,90
12-12	0,90
17-12	0,90
27-12	0,90
3-1-1945	0,90
9-1	0,90
18-1	0,90
30-1	0,90
6-2	0,90
20-2	0,90
28-2	0,90
7-3	0,90
16-3	0,75
22-3	0,75
11-7	0,75
18-7	0,75
25-7	0,90
1-8	0,90
21-8	0,90
27-8	0,90
11-9	0,90

A causa de um tratamento tão longo e das doses tão altas era que, embora clinicamente, desde os 3 meses de tratamento tivessem curado as lesões cutâneas; o controle radiológico mostrava que o mesmo não tinha acontecido com as lesões osseas e a R. Wa. permanecia positiva, mais de 2 anos depois do tratamento, estava curado e com R. Wa., negativa, mas a voz continuava "apagada".

VII — RESUMO E CONCLUSÕES GERAIS

1) Depois de 2 anos de observação após o tratamento com penicilina em doses baixas, verificou-se que de 30 pacientes tratados com lesões bou-báticas primo-secundárias, 13 mantinham-se curados clínica e sorològicamente. Quatro pacientes continuavam com cura clínica, mas com R. Wa. positiva. Os 13 doentes acima citados ofereceram as seguintes médias:

Média das idades	9 anos
Média da duração do tratamento	30 dias
Média das doses totais de penicilina	45.000 unidades
Média dos intervalos das injeções	6/6 horas

Entretanto, doses variando de 72.000 a 200.000 unidades, em tratamento de 1 a 4 dias fracassaram.

A distribuição dos 30 tratados segundo a duração do tratamento, mostra que os resultados mais favoráveis foram obtidos com os tratamentos mais longos. A distribuição segundo a dose, demonstra o mesmo para aquelas compreendidas entre 21.000 e 50.000 unidades. A distribuição em grupos

etários, revela o mesmo para aquele de 1 a 8 anos e finalmente a distribuição segundo a frequência das injeções, indica o mesmo para o grupo de 8/8 a 12/12 horas. Este último fato, justificou a abolição das aplicações noturnas. Os resultados mais favoráveis nas idades mais baixas, demonstraram, seja insuficiência das dosagens, seja u'a maior resistência ao tratamento por parte dos casos de mais longa duração.

2) Depois de 2 anos de observação após o tratamento com penicilina em doses baixas, de 6 pacientes com lesões boubáticas terciárias, 5 continuavam curados clínica e sorològicamente. O doente restante continuava com cura clínica, mas com R. Wa. positiva. Este doente fôra superinoculado experimentalmente e não recebera tratamento em seguida, havendo probabilidade de a experiência ter concorrido para a permanência da sorologia positiva. A duração do tratamento variou de 1 mês e 27 dias a 8 meses e 22 dias e as doses totais de penicilina de 164.000 a 586.000 unidades.

3) Depois de 2 anos de observação após tratamento com néo-arsfena-mina, de 4 boubáticos com lesões terciárias, apenas 2 continuavam curados clínica e sorològicamente. Os outros 2, não apresentavam sinais de doença mas continuavam com a R. Wa. positiva. A duração do tratamento variou de 1 mês e 15 dias a 14 meses e a dosagem do medicamento, de 2.10 grs. a 17.10 grs.

4) Depois de um ou dois anos de observação após o tratamento com penicilina isolada por via oral, 3 pacientes com lesões primo-secundárias, foram encontrados com recidiva clínica e sorològica. A duração do tratamento foi de 10 dias com a dosagem total de 100.000 unidades, os pacientes tendo 5, 8 e 10 anos respectivamente. Em quatro outros doentes, de 10 a 17 anos tratados durante 10 dias, com 150.000 unidades de penicilina associadas a citrato de sódio, os tratamentos foram considerados «fracassos», isto é, até 20 dias depois do tratamento, não apresentaram cura clínica.

Com exceção dêstes quatro últimos casos os resultados imediatos dos tratamentos já foram publicados.

5) Depois de 1 ano ou mais de observação após o tratamento, de 6 doentes de 1 a 10 anos de idade, tratados durante 10 dias com 120.000 unidades de penicilina, todos menos um se mantinham com cura clínica e sorològica. No mesmo período de observação, de 6 doentes de 14 a 25 anos de idade com lesões semelhantes e tratados com 180.000 unidades também em 10 dias, quatro se mantinham curados clínica e sorològicamente, e os outros dois, embora com cura clínica, continuavam com R. Wa. positiva.

6) Depois de 1 ano de observação após o tratamento de lesões boubáticas terciárias, de 5 doentes que receberam 600.000 unidades de penicilina durante 20 a 60 dias, todos se mantinham com cura clínica e apenas um não apresentava cura sorológica. No mesmo período de observação, de 3 doentes com lesões semelhantes e que receberam 900.000 unidades em 60 e 105 dias, todos continuavam com cura clínica, mas um permanecia com R. Wa. positiva. Ainda no mesmo período de observação, de 2 doentes também de lesões terciárias, e que receberam 1.200.000 unidades em 3 a 5 meses, ambos continuavam com cura clínica mas apenas um permanecia com R. Wa. negativa. Uma paciente com gangoza que recebera 1.750.000 unidades em 5 meses e 10 dias continuava com cura clínica, mas com R. Wa. fortemente positiva. Este caso foi suspeito de peniciliorresistente.

7) Depois de 2 anos de observação após o tratamento, 2 boubáticos com lesões primo-secundárias tratados com néo-arsfenamina em 6 e 7 meses e com 5.45 grs. e 14.55 grs. respectivamente, mantinham-se curados clínica e sorologicamente. No mesmo período de observação, de 3 doentes com lesões terciárias tratados com néo-arsfenamina e que receberam de 4.80 grs. a 29.15 grs. em 2 a 14 meses de tratamento, 2 se mantinham curados clínica e sorologicamente, e o restante teve recidiva, sendo tratado em seguida com penicilina. O caso que recebeu 29.15 grs. de néo-arsfenamina em 14 meses de tratamento foi particularmente rebelde à terapêutica.

8) Experiências com penicilina dissolvida em óleo de amendoim mais cêra de abelha deram os seguintes resultados:

a) Uma única injeção de 100.000 unidades em 6 pacientes de 8 a 11 anos foi completamente falha.

b) Uma única injeção de 200.000 unidades em 6 pacientes de 12 a 15 anos também falhou.

c) Duas injeções de 100.000 unidades cada uma, em 2 dias em pacientes de 16 a 21 anos, deram cura clínica provável a apenas 2 doentes de 6 tratados.

d) Três injeções de 100.000 unidades cada uma, em 3 dias, em pacientes de 8 a 11 anos, deram cura clínica a 3 doentes de 6 tratados.

e) Todos esses doentes referidos como curados clinicamente, permaneciam com sorologia positiva.

8) Experiências realizadas empregando a penicilina associada à néo-arsfenamina em 6 dias de tratamento deram os seguintes resultados, após 6 meses de observação.

a) Três doentes com secundarismo boubático, de 10 a 13 anos de idade tratados com 100.000 unidades mais 0,30 gr., mantinham-se curados clínica e sorològicamente;

b) de três doentes de 15 a 19 anos também com secundarismo, tratados com 150.000 unidades mais 0,45 grs., todos continuavam com cura clínica, mas 2 dêles ainda estavam com R. Wa. fracamente positiva.

c) de três doentes de 26 a 56 anos, com manifestações terciárias (extensa queratose plantar, tardia), e tratados com 200.000 unidades mais 0,60 gr., todos permaneciam clinicamente curados, mas dois dêles ainda mostravam sorologia positiva.

9) Como resultado das referências bibliográficas e das experiências relatadas neste trabalho, podem ser feitas as seguintes conclusões:

a) A prioridade do tratamento da framboesia trópica pela penicilina cabe ao trabalho do Instituto Oswaldo Cruz, publicado em abril de 1944 (5).

b) Também do mesmo modo, a prioridade da observação das modificações morfológicas dos treponemas (*T. pertenue* e *T. pallidum*) sob a ação da penicilina, isto é: aumento do comprimento dos parasitos, pela impossibilidade de se dividirem sob a ação do antibiótico, o qual impede a sua multiplicação.

c) É ressaltada a importância dos tratamentos longos, que são mais significativos que as altas doses.

d) É mais uma vez demonstrada como a penicilina age favoravelmente não só nas lesões primo-secundárias (recentes), como nas terciárias (tardias), sejam estas cutâneas ou ósseas, como também nas queratodermias, nódulos juxta-articulares e gangosa. Observação após 1 e 2 anos de tratamento, mostraram como o antibiótico curou graves lesões boubáticas, cutâneas e ósseas (semelhantes às luéticas), colocando-a indiscutivelmente, no primeiro plano, entre as terapêuticas anti-treponêmicas.

e) É mais uma vez demonstrada a ineficácia dos tratamentos em curto prazo (1 a 3 dias) com doses relativamente elevadas, até mesmo empregando veículos oleoso para a dissolução da penicilina visando uma absorção mais lenta.

d) Pela associação de penicilina mais néo-arsfenamina foram obtidos resultados favoráveis, reduzindo-se o tratamento para 6 dias.

IX — CONCLUSIONS

The references and experiments related in this paper, allow the follow
: conclusions being

a) The priority of the treatment of yaws by Penicillin, belongs to the paper published in *Mem. Inst. Osw. Cruz* (April, 1944) (5).

b) The first reference in the literature to the morphologic modifications of the treponemes (*T. pallidum* and *T. pertenue*) due to the action of Penicillin, was also reported in others papers from the *Instituto Oswaldo Cruz* (14, 15): the treponemes are longer than in normal conditions, due to the impossibility of division, under the action of the antibiotic.

c) The high therapeutic value of Penicillin in the treatment of yaws, is demonstrated here, once again. After more than 2 years of post-treatment observation, it has cured clinically and serologically, early lesions (primo-secondary period) and late lesions (tertiary period), i é, destructive ulcerations, sub-cutaneous gumma, osteoperiostitis and osteoporosis, juxta-articular nodes, gangoza (*rhinopharyngitis mutilans*) and plantar querato dermias, similar to those of syphilis.

d) Long duration treatment with low dosis, are more important than short treatment with high dosis.

e) Short duration treatment (1 to 3 days), with high dosis of Penicillin in peanut oil plus bee wax, was also ineffective.

f) Using Penicillin associated to néo-arsphenemine, favorable results were obtained, the time of treatment being reduced to 6 days.

BIBLIOGRAFIA

1. HEILMAN, F. R. & HERRELL, W. E.
1943
Proc. Staff. Meet., Mayo Clinic, 18 : 457-467, Dec.
2. MANHONEY, J. F., ARNOLD, R. C. & HARRIS, A.
1943
Ven. Dis. Inform., 24 : 355-357, Dec.
3. LOURIE, E. M. & COLLIER, H. O. J.
1943
Ann. Trop. Med. & Parasit., 37 : 200-205, Dec.
4. HEILMAN, F. R. & HERRELL, W. E.
1944
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic, 19 : 89-99, Feb.
5. DA CUNHA, A. M., ARÊA LEÃO, A. E., GUIMARÃES, F. NERY & CARDOSO, H. T.
1944
Mem. Inst. Osw. Cruz, 40 (2) : 195-200, Abril.
6. DA CUNHA, A. M., ARÊA LEÃO, A. E., GUIMARÃES, F. NERY & CARDOSO, H. T.
1944
Mem. Inst. Osw. Cruz, 41 (2) : 247-255, Out.
7. WHITEHILL, RICHARD & AUSTRIAN, ROBERT.
1944
Bull. Johns Hopkins Hosp., 75 (4) : 232-240, Oct.

8. LOFGREN, R. C.
1944
U. S. Navy Bull., 43 : 1.025-1.030, Nov.
9. FINDLAY, G. M., HILL, K. R. & MACPHERSON, A.
1944
Nature, 154, N° 3.921 : 795-796, Dec.
10. GUIMARÃES, F. NERY.
1945
Brasil-Médico, Ano 59, Ns. 11, 12 e 13. Pgs. 89-91. Março.
11. GUIMARÃES, F. NERY.
1945
Mem. Inst. Osw. Cruz, 42 (2) : 473-486, Abril.
12. TOMPSETT, RALPH R. & KAUER, GEORGE L.
1945
Am. Jl. Trop. Med., 25 (3) : 275-276, May.
13. WHITEHILL, RICHARD & AUSTRIAN, ROBERT.
1945
Bull. Johns Hopkins Hosp., 76 (4) : 274-294, Juin.
14. GUIMARÃES, F. NERY.
1945
Brasil-Médico, Ano 59, Ns. 24, 25 e 26, Junho.
15. GUIMARÃES, F. NERY.
1945
Mem. Inst. Osw. Cruz, 43 (1) : 31-58, Agosto.
16. GUIMARÃES, F. NERY.
1945
O Hospital, 28, N° 2 : 229-232, Agosto.
17. FRAZIER, CHESTER N. & FRIEDEN, EDWARD H.
1946
J. A. M. A., 130 (11) : 677-683, March.
18. GUIMARÃES, F. NERY.
1947
Brasil-Médico, Ano 61, Ns. 12 e 13, Março.
19. GUIMARÃES, F. NERY.
1946
Mem. Inst. Osw. Cruz, 44 (4), dezembro.
20. WELCH, HENRY, RANDALL, W. & PRICE, C. W.
1947
in Food, Drugs & Cosmetics Reports, feb, 10.
21. MAC DERMOTT, W., BENOIT, M. & DU BOIS, R.
1945
Am. J. Syph., Gonor & Ven. Dis. 29 : 345, May.
22. GUIMARÃES, F. NERY.
1946
Brasil-Médico, Ano 60, Ns. 51 e 52, dezembro.