

PENICILINOTERAPIA NA PARALISIA GERAL PROGRESSIVA

ORESTES ROSSETTO* e J. A. CAETANO DA SILVA JOR.**

Apresentamos os primeiros resultados que obtivemos com o emprêgo da penicilina, utilizando as vias intra-raquídica e intramuscular simultaneamente, em pacientes portadores de paralisia geral progressiva em diversos períodos de evolução. É nosso intento apenas divulgar os resultados imediatos; não pretendemos chegar a qualquer conclusão definitiva sobre a eficácia de tal tratamento, não só pelo pequeno número de casos que observamos — cinco ao todo — como também por se tratar, na maioria, de casos crônicos, cuja doença ou não se alterara ou melhorara pouco com a malarioterapia e quimioterapia específica. Apenas no último caso se tratava de processo recente; contudo, esse doente foi submetido a outros tratamentos após a penicilioterapia, tendo sido feitas quimioterapia antilúética e insulino-terapia, de modo que não pudemos avaliar convenientemente se a cura clínica obtida foi devida a um ou outro dos métodos utilizados.

OBSERVAÇÕES

Caso 1 — S. A., sírio, casado, com 47 anos. Doente há cinco anos, foi internado no Hospital de Juqueri com o diagnóstico de paralisia geral progressiva. Em abril de 1942, o exame do líquido mostrava: punção suboccipital em posição sentada; líquido límpido e incolor; proteínas 0,35 grs. por litro; reações de Pandy, Nonne e Weichbrodt opalescentes; cloretos 7,08 grs. por litro; citologia 2,4 células por mm³; reação de benjoim coloidal 22222.22210.00000.0; reação de Takata-Ara fortemente positiva (tipo floculante); reações de Wassermann e Steinfeld fortemente positivas com 1 cc. (J. B. Reis). Foi submetido a malarioterapia e quimioterapia específica sem resultado, tendo permanecido um resíduo delirante permanente, caracterizado por atividade desordenada, desorientação, incoerência, crises de excitação, enfim, um estado demencial. Nessas condições, em março de 1945, foi internado no Sanatório Jabaquara. Sob o ponto de vista clínico, não havia alterações. O exame neurológico mostrava disartria, sinal de Argyll-Robertson, reflexos vivos. Sob o ponto de vista psíquico, apresentava-se em estado demencial. O exame do líquido cefalorraquídico, em 9 de abril, mostrou: punção lombar em posição sentada; líquido límpido e incolor; citologia 7,8 células por mm³; proteínas 0,20 grs. por litro; reações de Pandy, Nonne e Weichbrodt positivas; reação do benjoim coloidal 01210.12100.00000.0; reação de Takata-Ara positiva (tipo floculante); reações de Wassermann e Steinfeld positivas com 1 cc.; reação de Meinicke negativa (O. Lange).

Foi submetido a penicilioterapia intra-raquídica, sendo feitas 4 injeções de 25.000 U., com intervalos de 24 horas e completado 1.000.000 U. com injeções intramusculares de 25.000 U., cada 3 horas. Das injeções intra-raquídicas, duas foram feitas por via lombar e duas por via cisternal. Terminado esse tratamento, achava-se nas mesmas condições. Foi aplicada, a seguir, uma série de 18 comas insulínicos. Não houve qualquer modificação na sintomatologia. O exame do líquido, em 17 de maio, um mês depois da penicilioterapia, demonstrava melhoras: punção suboccipital em posição deitada; líquido límpido e incolor; citologia 0,6 células por mm³; cloretos 7,10 grs. por litro; proteínas 0,10 grs. por litro; reações de Pandy, Nonne e Weichbrodt opalescentes; reação do benjoim coloidal 01221.10000.00000.0; reação de Takata-Ara positiva (tipo floculante); reação de Wasser-

* Docente de Terapêutica Clínica na Fac. Med. Univ. São Paulo (Prof. Cantidio de Moura Campos). Diretor do Sanatório Jabaquara.

** Assistente de Neurologia na Fac. Med. Univ. São Paulo (Prof. Adherbal Tolosa).

mann negativa até com 1 cc.; reações de Steinfeld e Meinicke negativas (O. Lange). Perdemos, depois, contacto com o doente, não sabendo quais sejam suas condições atuais.

Caso 2 — V. G., brasileiro, solteiro, com 39 anos. Doença iniciada em meados de 1938, com idéias delirantes de ruína e perseguição, depressão, choro fácil, inatividade, diminuição da memória e da afetividade e confusão mental. Ao exame neurológico, disartria, reflexos profundos vivos, anisocoria e sinal de Argyll-Robertson. O líquido, em setembro de 1938, forneceu o seguinte resultado: punção lombar em posição sentada; citologia 14,6 células por mm³; cloretos 7,20 grs. por litro; proteínas 0,50 grs. por litro; reações de Pandey, Nonne e Weichbrodt positivas; reação do benjoim coloidal 01221.12210.00000.0; reação do ouro coloidal 565.432.100.000; reação de Takata-Ara positiva (tipo floculante); reação de Wassermann fortemente positiva com 0,5 cc.; reação de Steinfeld fortemente positiva com 1 cc.; reação de Meinicke fortemente positiva com 0,1 cc. (O. Lange). Foi submetido a malarioterapia — 7 acessos — seguida de piretotherapia e quimiotherapia arsenobismútica. Houve remissão total da sintomatologia psíquica, persistindo apenas os sinais neurológicos. O exame do líquido, 3 meses depois, mostrava: punção lombar em posição sentada; líquido límpido e incolor; citologia 4,8 células por mm³; cloretos 7,00 grs. por litro; proteínas 0,30 grs. por litro; reações de Pandey, Nonne e Weichbrodt opalescentes; reação do benjoim coloidal 00121.12100.00000.0; reação do ouro coloidal 233.222.100.000; reação de Takata-Ara positiva (tipo floculante); reações de Wassermann e Steinfeld fortemente positivas com 1 cc.; reação de Meinicke fortemente positiva com 0,1 cc. (O. Lange). Teve alta, prosseguindo o tratamento, e passou bem até 1941, quando tornou-se excitado, desorientado, fortemente disártrico e agressivo, sendo reinternado. Nessa ocasião, abusava de bebidas alcoólicas. O exame do líquido mostrava: punção suboccipital em posição deitada; líquido límpido e incolor; citologia 3,6 células por mm³; cloretos 7,00 grs. por litro; proteínas 0,40 grs. por litro; reações de Pandey, Nonne e Weichbrodt fortemente positivas; reação do benjoim coloidal 22222.22221.00000.0; reação do ouro 665.432.100.000; reação de Takata-Ara fortemente positiva (tipo floculante); reações de Wassermann e Steinfeld fortemente positivas com 0,5 cc.; reação de Meinicke fortemente positiva com 0,1 cc. (O. Lange). Não tendo sido possível nova malarioterapia por falharem três inoculações, foram feitas piretotherapia e, depois, 0,70 grs. de Arsenox, 20 grs. de Stovarsol sódico e 40 injeções de bismuto. Entre os meses de janeiro e maio de 1942, teve 3 crises convulsivas de tipo epilético. Em 30 de maio, teve alta, com grande labilidade de humor, sinal de Argyll-Robertson, disartria moderada, porém lícido e com atividade normal. Dez meses depois, foi reinternado apresentando agitação psicomotora, perturbações acentuadas da linguagem; tivera, em sua residência, duas crises convulsivas. Estava emagrecido, em mau estado geral, apresentava afasia mista, apraxia para certos atos intransitivos, reflexos vivos, desorientação, indiferença pela própria situação, euforia, acentuados distúrbios da memória, crises de excitação e choro. O exame do líquido mostrou: punção suboccipital em posição deitada; líquido límpido e incolor; citologia 4,8 células por mm³; cloretos 6,80 grs. por litro; proteínas 0,20 grs. por litro; reações de Pandey, Nonne e Weichbrodt positivas; reação do benjoim coloidal 12221.22210.00000.0; reação do ouro coloidal 665.432.100.000; reação de Takata-Ara fortemente positiva (tipo floculante); reações de Wassermann e Steinfeld fortemente positivas com 1 cc.; reação de Meinicke positiva com 0,1 cc. (O. Lange). Nos catorze meses que se seguiram, fez 10 injeções piretógenas, além de 50 grs. de Stovarsol sódico, 60 injeções de bismuto e 40 de iodeto de sódio. O exame do líquido, em 27 de março de 1944, não apresentava modificações. Nessa ocasião, apresentava-se excitado, com amnésia lacunar, idênticas perturbações neurológicas. Até julho de 1945 permaneceu nas mesmas condições, sempre sob tratamento arsenical e bismútico.

Antes de iniciar a penicilinoterapia, apresentava-se calmo, desorientado, com vocabulário bastante reduzido, conduta irregular, muito irritável, eufórico. O líquido continuava com as mesmas alterações. Foram feitas 6 injeções intracisternas de penicilina, cada uma de 15.000 U., com intervalos de 24 horas e, simultaneamente, injeções intramusculares de 25.000 U. cada 3 horas, até completar 1.200.000 U.Ox. Durante o tratamento não houve alterações. Posteriormente, os sintomas se modificaram, mostrando-se irritado, algo desorientado, queixando-se de falta de memória, preocupado, reclamando muito, em contraste com a euforia anterior. Até princípios de dezembro, teve cerca de 10 crises convulsivas, crises que não tinha há muito tempo. O exame do líquido mostrava, em 9 de novembro de 1945: punção suboccipital em posição deitada; líquido límpido e incolor; citologia 0,4 células por mm³; cloretos 7,10 grs. por litro; proteínas 0,10 grs. por litro; reações de Pandy, Nonne e Weichbrodt opalescentes; reação do benjoim coloidal 01221.01210.00000.0; reação de Takata-Ara fortemente positiva (tipo floculante); reação de Wassermann positiva com 1 cc.; reação de Steinfeld negativa; reação de Meinicke fortemente positiva com 0,4 cc. (O. Lange). Houve, portanto, nítida melhora líquórica.

Caso 3 — D. C., brasileiro, casado, com 42 anos. Nos antecedentes, cancro inicial luético há 19 anos. Doença atual iniciada em julho de 1942, com depressão, irritabilidade, dificuldade em falar, falta de memória quanto aos fatos recentes. Exame do líquido, em 28 de setembro de 1942: punção suboccipital em posição deitada; líquido límpido e incolor; proteínas 0,59 grs. por litro; cloretos 7,49 grs. por litro; reações de Pandy, Nonne e Weichbrodt opalescentes; citologia 32,8 células por mm³; reação do benjoim coloidal 12222.22222.10000.0; reação de Takata-Ara positiva (tipo floculante); reação de Wassermann positiva com 0,1 cc.; reação de Steinfeld positiva com 1 cc.; reação de Eagle positiva (J. B. Reis). Foi submetido à malarioterapia em outubro de 1942; teve 8 acessos, após os quais teve colapso periférico com gangrena das extremidades, o que impôs a interrupção da malária. Houve remissão parcial, estabilizou-se o humor e melhorou o estado geral, porém persistiam falhas na memória e megalomania acentuada. Seguiu-se tratamento arsenical e convulsoterapia cardíazólica, provocando-se seis crises completas e um equivalente. Foi internado em 16 julho 1944, no Sanatório Jabaquara, apresentando-se delirante, megalomaniaco, alheio ao ambiente, gesticulando desordenadamente, eufórico, bastante disártrico. Pupilas mióticas e rígidas à luz. Foi submetido à insulino-terapia, sendo feitas 30 injeções em doses subcomatosas, ao que se seguiram, até meados de 1945, 20 grs. de Stovarsol sódico, 36 injeções de bismuto e 24 injeções piretógenas. Houve pequena modificação nos sintomas, acalmando-se, falando menos.

Em julho de 1945, iniciamos a penicilinoterapia. Foram feitas 9 injeções diárias e intracisternas de 20.000 U., e completados 2.000.000 de U. com injeções intramusculares de 25.000 U. cada 3 horas. Quatro meses depois, notava-se nítida redução global da sintomatologia, com menor atividade delirante, mais contacto com o ambiente.

Quanto ao líquido, antes do início da penicilinoterapia, apresentava as seguintes alterações: punção suboccipital em posição deitada; líquido límpido e incolor; citologia 0,4 células por mm³; proteínas 0,15 grs. por litro; reações de Pandy, Nonne, Weichbrodt positivas; reação do benjoim coloidal 01210.01210.00000.0; reação de Takata-Ara positiva (tipo floculante); reações de Wassermann e Steinfeld fortemente positivas com 0,5 cc. (O. Lange). Dois meses depois de terminada a penicilinoterapia havia evidentes melhoras: punção suboccipital, em posição deitada; líquido límpido e incolor; citologia 0,4 células por mm³; proteínas 0,10 grs. por litro; reações de Pandy, Nonne e Weichbrodt opalescentes; reação do benjoim coloidal 01100.01100.00000.0; reação de Takata-Ara positiva (tipo flo-

culante); reação de Wassermann fortemente positiva com 1 cc.; reação de Steinfeld negativa até com 1,5 cc.; reação de Meinicke positiva com 0,4 cc. (O. Lange). Neste caso, portanto, a penicilioterapia produziu melhoras clínicas e líquóricas.

Caso 4 — J. S., brasileiro, casado, com 26 anos. Ficou doente em princípios de 1944, tornando-se deprimido, com idéias de auto-eliminação; diminuição da potência coeundi. Ao ser internado no Sanatório Jabaquara, em julho desse ano, apresentava-se deprimido, negativista, quase catatônico, recusando falar e alimentando-se pouquíssimo. Exame do líquido em 28 de julho de 1944: punção suboccipital em posição deitada; líquido límpido e incolor; citologia 0 células por mm^3 ; cloretos 6,90 grs. por litro; proteínas 0,10 grs. por litro; reações de Pandy, Nonne e Weichbrodt negativas; reação do benjoim coloidal 00000.00000.00000.0; reação de Takata-Ara negativa; reações de Wassermann e Steinfeld fortemente positivas com 1 cc.; reação de Meinicke positiva com 0,1 cc. (O. Lange). Foi malarizado logo a seguir, tendo 6 acessos, sendo a malária interrompida por iminência de colapso. Precederam a malarioterapia dez injeções piretógenas. Foi, a seguir, submetido a tratamento pelo Arsenox, sendo feitas 0,90 grs. Em seguida foi aplicada insulioterapia, tendo 20 comas, sendo feitas logo depois 20 injeções de bismuto. Terminada a malária, estava excitado, megalomaniaco, hiperativo, logorreico, com delírio de desintegração corporal, insônia, às vezes agressivo e desorientado. Acalmou-se após a insulioterapia, persistindo, porém, certa megalomania, coprolalia e redução da atividade. Foi novamente malarizado em janeiro de 1945, tendo 5 acessos. Seguiram-se 0,70 grs. de Arsenox e 20 injeções de bismuto. Seu estado mental se manteve inalterado até setembro, quando o submetemos à penicilioterapia. O exame do líquido, em 6 de setembro, mostrava: punção suboccipital em posição deitada; líquido límpido e incolor; citologia 1,2 células por mm^3 ; cloretos 7,10 grs. por litro; proteínas 0,10 grs. por litro; reações de Pandy, Nonne e Weichbrodt negativas; reação do benjoim coloidal 00000.00000.00000.0; reação de Takata-Ara negativa; reação de Wassermann fortemente positiva com 1 cc.; reação de Meinicke positiva com 0,1 cc. (O. Lange).

Foram feitas 10 injeções intracisternais de penicilina, sendo 8 de 25.000 U., uma de 50.000 U. e uma de 100.000 U.. Foram completados 2.000.000 U.Ox., com injeções intramusculares de 20.000 U. cada 3 horas. O exame do líquido, em 12 de outubro, mostrou: punção suboccipital em posição deitada; líquido límpido e incolor; citologia 0,8 células por mm^3 ; cloretos 7,10 grs. por litro; proteínas 0,10 grs. por litro; reações de Pandy, Nonne e Weichbrodt negativas; reação do benjoim coloidal 00000.00000.00000.0; reação de Takata-Ara negativa; reação de Wassermann positiva com 0,6 cc.; reação de Steinfeld negativa até com 2 cc.; reação de Meinicke fortemente positiva com 0,4 cc. (O. Lange). Não havia modificações no estado psíquico.

Caso 5 — A. A., português, casado, com 36 anos. Sua doença iniciou-se em fevereiro de 1945, com modificações na conduta, excitação, desorientação, interesse em negócios fantásticos, gastos excessivos. Foi internado no Sanatório Jabaquara em 5 de julho, apresentando excitação, idéias megalomaniacas, persecutórias, logorreia, desorientação, intensa labilidade emotiva, memória bastante prejudicada, atenção instável, atividade exagerada, insônia, afetividade embotada. O exame neurológico revelava falta de reação à luz em pupilas mióticas. Exame do líquido, em 12 de julho: punção suboccipital em posição sentada; líquido límpido e incolor; citologia 0,4 células por mm^3 ; cloretos 7,00 grs. por litro; proteínas 0,10 grs. por litro; reações de Pandy, Nonne e Weichbrodt negativas; reação do benjoim coloidal 00000.00000.00000.0; reação de Takata-Ara negativa; reação de Wassermann positiva com 1 cc.; reação de Steinfeld negativa até com 1,5 cc.; reação de Meinicke positiva com 0,1 cc. (O. Lange). Foi malarizado e teve 6 acessos febris. Seguiram-se 2 injeções piretógenas e injeções de Arsenox 1,0 grs.

Três dias depois de terminada a arsenoterapia, foi iniciada a penicilioterapia, sendo que, nessa época, seu estado psíquico era idêntico ao que fôra observado por ocasião da intervenção. Foram feitas, por via cisternal, 6 injeções de 50.000 U. e 2 de 100.000 U., com intervalo de 24 horas. Ao mesmo tempo, eram feitas de 3 em 3 horas, injeções intramusculares de 25.000 U., até completar 2.000.000 U.Ox. Um mês depois de terminada a penicilioterapia, estava mais calmo, moderaram bastante as idéias delirantes, a emotividade voltou ao normal. Foi então submetido a uma série de 20 comas insulínicos. Teve alta em fins de novembro com o psiquismo normal. Exame do líquor, em 9 de novembro: punção suboccipital em posição deitada; líquor límpido e incolor; citologia 0,6 células por mm³; cloretos 7,00 grs. por litro; proteínas 0,10 grs. por litro; reações de Pandy, Nonne e Weichbrodt negativas; reação do benjoim coloidal 00000.01100.00000.0; reação de Takata-Ara negativa; reação de Wassermann positiva com 0,6 cc.; reação de Steinfeld negativa até com 2 cc.; reação de Meinicke positiva com 0,4 cc. (O. Lange).

COMENTÁRIOS

Nos cinco casos, a dose total de penicilina injetada foi variável: no caso 1, injetamos 1.000.000 U.; no caso 2, 1.200.000 U.; nos três casos restantes, 2.000.000 U.Ox. em cada um. A quantidade de penicilina injetada por via intratecal também variou; nos três primeiros doentes, aplicamos doses idênticas em cada injeção; no caso 1, fizemos 4 injeções de 25.000 U. cada uma; no caso 2, 6 injeções de 15.000 U.; no caso 3, 9 injeções de 20.000 U.. Nos dois últimos casos, empregamos a penicilina intratecal em doses crescentes; no caso 4, fizemos 10 injeções ao todo, sendo de 25.000 U. cada uma, 1 de 50.000 U. e, a última, de 100.000 U.; no caso 5, aplicamos 8 injeções intratecais, sendo 6 de 50.000 U. e 2 de 100.000 U.. Como se vê, do primeiro ao último doente, as doses de penicilina, tanto a total como a intratecal, foram aumentadas. Todas as injeções intratecais, exceto duas no caso 1, foram por via cisternal, via a que damos nítida preferência, não só pela facilidade técnica, como também por não determinar, por si mesma, distúrbios secundários. Por essas razões, parece-nos ser essa a via de eleição para a penicilioterapia intratecal, mormente nos casos de meningoencefalite luética difusa.

Em nenhum dos casos, as injeções intratecais de penicilina produziram acidentes dignos de cuidados especiais. A não ser pequenos sinais de irritação meníngea — cefaléia, raquialgia, vômitos — não tivemos a lamentar qualquer complicação alarmante, imediata ou tardia. Os sinais de irritação meníngea, em geral desapareciam em poucas horas, mesmo quando injetadas grandes doses do medicamento. O estudo da irritação meníngea produzida pela introdução intratecal de penicilina — tanto essas manifestações clínicas como as alterações líquóricas a elas diretamente ligadas — será feito em outro trabalho. Já salientamos anteriormente que nos abstermos de inferir, destes poucos casos observados por pouco tempo, o valor terapêutico definitivo da penicilioterapia na neuroleses. Só a observação mais demorada permitirá juízo seguro. Os dados aqui apresentados se baseiam em observação de 1 a 2 meses após a penicilioterapia, sendo de notar, ainda mais, que em todos os casos aqui apresentados, exceto o último, se tratava de processos neuroletéticos antigos nos quais já fôra utilizada, sem grande proveito, a malarioterapia e a medicação específica. É natural, pois, que os resultados clínicos sejam poucos nos 4 primeiros casos. No último, foram notadas grandes melhoras para o lado do psiquismo, mas é necessário ressaltar que este doente fez, após a penicilioterapia, uma série de choques insulínicos visando seus distúrbios psíquicos, o que tira valor a qualquer conclusão otimista quanto à eficácia da penicilioterapia.

Quanto ao líquido cefalorraquídeo, os resultados obtidos — todos os doentes foram repuncionados 30 dias após a penicilioterapia — permitem conclusões mais

seguras no sentido de melhora nítida com diminuição da intensidade das alterações liquóricas, parecendo que, sob este ponto de vista, a ação da penicilina é indiscutível. Estas melhoras são nítidas, pois, repetimos, todos nossos casos, exceto o último, apresentavam alterações liquóricas intensas, datando de vários anos e irredutíveis à malário ou piritoterapia seguida de longa e persistente medicação arsenobismútica. É evidente, porém, que, também a este respeito, conclusões definitivas sobre o alcance da penicilinoterapia só deverão ser formuladas depois de mais longa observação, controlada por exames ulteriores do líquido cefalorraquídeo, pois é nossa impressão que essas melhoras ainda estão, em nossos casos, em fase de progressão.