

Ensaio terapêuticos com penicilina. II — Sífilis (*)

(Nota prévia)

(Com duas figuras no texto)

pelos Drs.

A. E. Arêa Leão — F. Nery Guimarães e Genard Nobrega

Em comunicação preliminar, queremos referir nesta nota os resultados da experimentação com penicilina no tratamento da sífilis. Microorganismos espiralados parecem particularmente sensíveis à ação desta substância e o resultado do seu emprêgo em baixas doses no tratamento da boubá já foi publicado anteriormente. (Mem. do Inst. Oswaldo Cruz, 40 (2): 195-200, 1944).

Os pacientes, em número de 6, foram internados no Hospital Evandro Chagas, e 3 dêles continuam em observação pelos próximos 6 meses, com reações sorológicas quinzenais.

Alguns procederam da Fundação Gaffrée-Guinle, pelo que aqui deixamos consignados os nossos agradecimentos ao Dr. Joaquim Mota pela maneira gentil com que atendeu ao nosso pedido. Em geral os indivíduos portadores de moléstias venéreas que freqüentam êsse Serviço, são pessoas de nível moral precário, tornando-se difícil conservá-los no hospital logo que apresentem quaisquer melhoras, pois estas são por êles interpretadas como cura. Por isso, as observações em alguns casos não puderam ser completas, estando divididas em 3 grupos: A) *Casos clinicamente favoráveis, com abandono do tratamento por parte dos doentes*; B) *Caso parcialmente favorável, com abandono do tratamento por insuficiente (pelo menos nas doses empregadas)*; C) *Casos clinicamente favoráveis, com contrôle sorológico depois do tratamento*.

A) *Casos parcialmente favoráveis, com abandono do tratamento por parte dos doentes.*

Caso 1 — Lues primo-secundária.

R. J. A. O., brasileiro, 20 anos, branco, residente em Bangu e procedente da Fundação Gaffrée-Guinle. Doente há 3 meses. Apre-

(*) Recebido para publicação a 10 de agosto e dado à publicidade em outubro de 1944.

sentou ao exame: *protossifiloma* da margem do prepúcio; *placas mucosas hipertróficas*, do ânus; *placas mucosas* da garganta; *língua luética cerebróide*; gânglios inguinais hipertrofiados.

Presença de treponemas nas lesões do pênis, garganta e ânus. Reação de Wassermann positiva (++++). Iniciou as injeções de penicilina de 4/4 horas, usando-se ampolas de 200 u.O., em 4-5-44. Após as primeiras injeções, referiu sensação de ardume e intenso prurido no pênis, que se mostrou mais vermelho (reação de Herxheimer). Em 10-5-44, a pesquisa de treponemas nas lesões do pênis e ânus foram negativas. Em 14-5-44, essas lesões estavam cicatrizadas, enquanto as demais persistiam. No dia seguinte o paciente abandonou o hospital. Total de unidades Oxford: 13.200.

Caso 2 — Lues primo-secundária.

A. M., branco, 20 anos, solteiro, residente nesta cidade, procedente da Fundação Gaffrée-Guinle. Doente há 4 meses. Apresentava ao exame: *protossifiloma* na glande; *placas mucosas* na garganta. Cefaléia, tibialgia e externalgia à pressão. Presença de treponemas no cancro e nas placas mucosas. Reação de Wassermann positiva (++++). (O paciente é portador também de blenorragia, apresentando grande edema e infiltração do prepúcio, estrangulando a glande — *parafimose*). Iniciou as injeções de penicilina em 5-4-44. Foram usadas ampolas de 400 u.O., de 4/4 horas. No 13.º dia de tratamento, o cancro estava cicatrizado e o edema e infiltração do pênis desapareceram, porém às placas mucosas persistiam, e por isso passou a receber 800 u.O. por injeção. Referiu então intenso prurido e ardume no pênis, que se mostrou mais vermelho, assim como as placas mucosas, e também cefaléia (reação de Herxheimer). Nenhuma outra modificação foi observada até 21-5-44, quando o paciente abandonou o hospital, tendo tomado um total de 50.000 unidades Oxford.

B) Caso parcialmente favorável, com abandono do tratamento por insuficiente nas doses empregadas.

Caso 3 — Lues primo-secundária.

A. O. G., 22 anos, solteiro, branco, procedente da Fundação Gaffrée-Guinle, residente nesta cidade à rua do Resende. Em resumo, apresentou ao exame: *protossifiloma* no dorso do pênis; *roséolas* no rosto e membros; *sifilides psoarisiformes* palmares e plantares; *placas mucosas* da garganta e véu do paladar. Gânglios inguinais

hipertrofiados, assim como os epitrocleanos; cefaléia frontal, dores espontâneas e exacerbadas pela pressão nos ossos longos, sobre-



De cima para baixo: Caso 4. J. S. — Condilomas sífilíticos. Fotos tomados antes e depois do tratamento com penicilina. A cicatrização completa dessas lesões processou-se em 18 dias. Caso 5. C. G. — Placas mucosas hipertróficas do ânus. Fotos tomados antes e depois do tratamento com penicilina. A cicatrização completa dessas lesões deu-se em 16 dias. Originais de F. Nery Guimarães. Foto de J. Fontes

tudo no rádio. Pesquisa de treponemas positiva no cancro e nas placas mucosas. Reação de Wassermann positiva (++++). Iniciou-se a aplicação de penicilina em 17-4-44, em injeções de

200 u.0., de 4/4 horas. Após as primeiras injeções, queixou-se de ardume e prurido no pênis, que se mostrava mais vermelho, assim como as roséolas, estando estas também pruriginosas (reação de Herxheimer). Após a 16.^a injeção foi negativo para treponemas o exame do cancro, o qual cicatrizou completamente no 12.^o dia de tratamento. Em 30-4-44, imediatamente após um das injeções, o paciente experimentou dispnéia e forte dor precordial, sintomas que cederam alguns minutos depois. Visto não haver melhoras nas demais lesões, em 2-5-44 o paciente passou a receber 400 u.0. por injeção, sendo então observada nova reação semelhante à de Herxheimer, com exacerbação sobretudo das dores ósseas. Assim prosseguiu até 17-5-44, quando a dose por injeção foi aumentada para 800 u.0., pôsto que outras roséolas apareceram nada obstante o tratamento. Nova reação de Herxheimer foi então observada. Em 31-5-44, como as roséolas persistissem, foi suspenso o tratamento, passando o enfêrmo a tomar Néo-salvarsan. Total de unidades Oxford recebidas pelo paciente: 120.000.

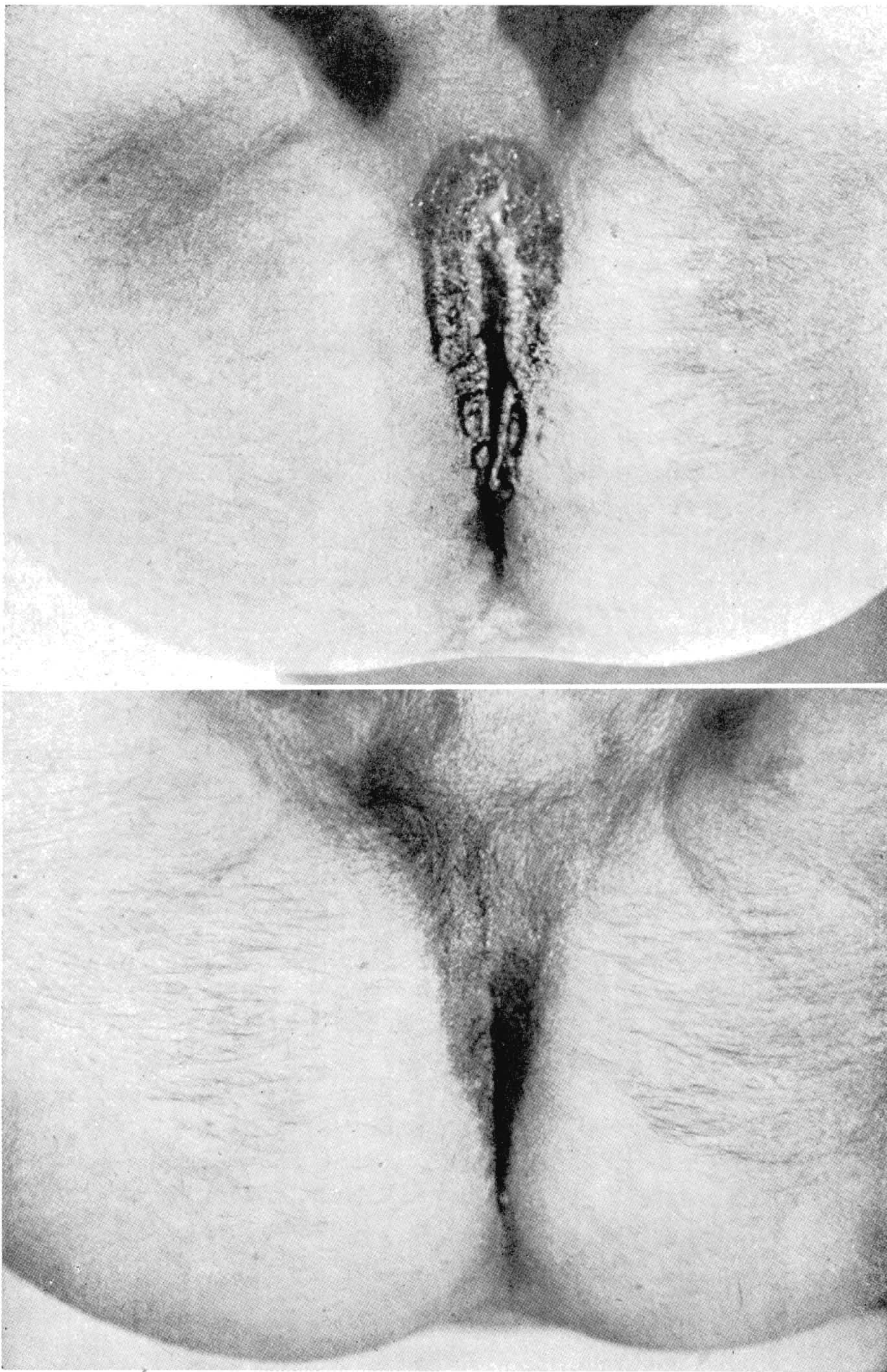
C) Casos favoráveis, com contrôle sorológico depois do tratamento.

Caso 4 — Lues primo-secundária.

J. S., pardo, 15 anos, residente em Bonsucesso (D. F.). Doente há dois meses. Apresentava lesões condilomatosas múltiplas, recobertas por secreção de odor fétido, distribuídas em tórno do ânus e perineo. Gânglios inguinais hipertrofiados. Electrocardiograma normal- R. de Wassermann positiva (++++). Preparados de material das lesões mostraram abundantes treponemas. Não fôra submetido a nenhum tratamento anteriormente. Iniciada a aplicação de penicilina, de 4/4 horas, em 8-4-44. Bacterioscopia negativa em 14-4-44. Em 26-4-44 havia completa cura clínica das lesões. As injeções foram prolongadas até 12-5-44. Total de unidades Oxford: 40.400. Sorologia no quadro anexo.

Caso 5 — Lues primo-secundária.

C. G., pardo, 20 anos, solteiro, residente em Bonsucesso (D. F.). Doente há 8 meses. Apresentava extensas lesões pápulo-ulcerosas do ânus, com grande exsudação fétida. Diagnóstico clínico: *placas mucosas hipertróficas* do ânus. Em preparados feitos com material das lesões, encontraram-se abundantes *Treponema pallidum*. Reação de Wassermann positiva (++++). Ausência de outras manifestações luéticas cutâneas, mucosas ou cardiocasculares. Electrocardiograma normal. Fora do hospital, na suposição de gra-



Caso 6. J. T. S. Placas mucosas hipertróficas do ânus e perineo. Fotos tomados antes e depois do tratamento com penicilina. A cicatrização completa processou-se em 20 dias. Originais de F. Nery Guimarães. Fotos de J. Fontes

nuloma venéreo, foram-lhe aplicadas várias injeções de tártaro-emético. Em 19-5-44 foram iniciadas as injeções de penicilina, de 4/4 horas, observando-se bacterioscopia negativa em 27-5-44. Em 4-6-44 o paciente se encontrava clinicamente curado da lesão anal. As injeções prosseguiram até 24-6-44. Total de u. O: 42.000 Sorologia no quadro anexo.

Caso 6 — Lues primo-secundária.

J. T. S., branco, 18 anos, solteiro, residente em Quintino Bocaiuva (D. F.). Doente há 3 meses. Apresentou ao exame: extensa lesão ulcerosa vegetante do ânus e períneo, recoberta de secreção de odor fétido, e pequeno nódulo endurecido no prepúcio, que impedia a libertação da glândula, embora esta não estivesse edemaciada. Gânglios inguinais palpáveis. Sôpro sistólico audível em toda a área cardíaca, prevalentemente no foco pulmonar, onde se torna rude e alto. Propaga-se para a aurícula esquerda, ouvindo-se ainda distintamente no dorso, na fossa supra-espinhosa esquerda, Pela palpação do 2.º intercosto esquerdo ao lado do esterno, sente-se leve vibração sistólica. *Radiografia*: coração normal; contorno do tronco da artéria pulmonar alongado e saliente, caracterizando ectasia. *Electrocardiograma*: frequência: 88, *ritmo sinusal*: normal; *eixo elétrico*: desvio acentuado para direita $+140^\circ$ no triângulo de Einthoven. *Complexo auricular*: onda P normal. Intervalo PR = 0.18 segundos. *Complexo ventricular*: S_1 muito profundo; R_1 de amplitude baixa. $R S_2$ difásico. R_3 medianamente acentuada. Ondas T positivas; alta em D II. Conclusões: ritmo sinusal normal. Desvio do eixo elétrico para direita. Sobrecarga do coração direito. No material colhido da lesão anal, foram encontrados abundantes treponemas. Reação de Wassermann positiva (++++). Anteriormente não fôra submetido a nenhum tratamento. Diagnóstico clínico: Lesão cardíaca congênita. *Placas mucosas hipertróficas* do ânus. Iniciou a injeções de penicilina em 2-5-44, de 4/4 horas, usando-se doses de 200 u.0. Em 22-5-44 a lesão do ânus estava completamente cicatrizada. Com a finalidade de verificar se o uso prolongado da substância negativaria definitivamente as reações sorológicas, este paciente continuou a receber as injeções até 17-7-44. Total de unidades Oxford recebidas: 90.000. Sorologia no quadro anexo.

Tôda a penicilina empregada proveio da produção do Instituto, e durante a realização do trabalho contamos sempre com o apoio e incentivo do Dr. H. Aragão. As injeções foram aplicadas intramuscularmente, de prefe-

rência na região glútea, de 4/4 horas, a dose por 24 horas variando de 1.200 a 4.800 unidades Oxford. Acidentalmente, alguns dos pacientes referiram dor por ocasião de algumas injeções. Um paciente apresentou forte dor precordial e dispnéia, após uma das injeções, tendo tais sintomas cedido logo em seguida.

Logo no início, ou no decorrer do tratamento, quando eram aumentadas as doses usadas, alguns doentes apresentaram síndromas semelhantes à chamada reação de Herxheimer, freqüentemente observada com a aplicação de antilúéticos conhecidos (arsênico, mercúrio).

Os exames bacteriológicos foram feitos em preparados impregnados pela prata (método de Fontana-Tribondeau para os esfregaços e método de Levaditi para os cortes) e também a fresco, em campo escuro.

Foi verificado que lesões que respondem mais rapidamente de um modo favorável ao tratamento pelos arsenicais (condilomas sífilíticos, placas-mucosas hipertróficas) mostraram-se também mais rapidamente controladas pela penicilina. Tais lesões cicatrizaram completamente entre 10 e 20 dias, com doses de 1.200 unidades por 24 horas. Por outro lado, doses de 4.800 unidades, no mesmo espaço de tempo e durante 14 dias consecutivos, foram insuficientes para controlar outras manifestações luéticas secundárias (roséolas por exemplo). Quanto aos protosifilomas, obteve-se a cicatrização entre 10 e 13 dias de tratamento, com 1.200 a 2.400 unidades em 24 horas.

Nos 3 casos sob contróle sorológico, observou-se que, não obstante a cicatrização das lesões apresentadas em início e o não aparecimento de outras quaisquer atribuíveis à sífilis, os testes continuaram positivos. Em dois desses casos, as reações se tornaram negativas, voltando depois novamente a positividade. Num deles, com a finalidade de verificar se a continuação do tratamento viria negatizar definitivamente as reações, prosseguiu-se com as injeções até 56 dias depois da cura clínica. O quadro 1 mostra os resultados dos testes.

Parece não precisar ser encarecida a importância profilática destes resultados, uma vez que brevemente, no nosso país, os dispensários anti-venérios poderão ser supridos com penicilina para tratamentos coletivos (naturalmente não em quantidade suficiente para ministrar milhões de unidades por indivíduos). Porém, na clínica em geral, é sobretudo no tratamento anti-luético dos velhos e, mesmo entre os moços, daqueles com insuficiência hepática ou cardiovascular, incapazes de suportar tratamento demorado com os arsenicais, que a substância vem a ser particularmente indicada. Do mesmo modo, no caso de pessoas que, por causas não bem definidas, apresentam fenomenos

HOSPITAL EVANDRO CHAGAS
RESULTADOS DOS TESTES SOROLÓGICOS (R. DE WASSERMANN)

DATAS	CASO 4 — J. S.	DATAS	CASO 5 — C. G.	DATAS	CASO 6 — J. T. S.
13-4-44	Positiva — (++++)	—	—	—	—
23-5-44	Positiva — (+++)	23-5-44	Positiva — (+++)	4-5-44	Positiva — (++++)
29-5-44	Positiva — (+++)	29-5-44	Positiva — (++)	—	—
3-6-44	Negativa	—	—	—	—
8-6-44	Positiva — (++)	8-6-44	Positiva — (+++)	8-6-44	Negativa
17-6-44	Positiva — (+++)	17-6-44	Positiva — (+++)	17-6-44	Positiva — (+++)
3-7-44	Negativa	27-6-44	Positiva — (+++)	3-7-44	Positiva — (+++)
6-7-44	Negativa	—	—	—	—
11-7-44	Negativa	—	—	11-7-44	Negativa
20-7-44	Negativa	20-7-44	Negativa	20-7-44	Negativa
27-7-44	Negativa	—	—	27-7-44	Positiva (+++)
2-8-44	Negativa	—	—	2-8-44	Negativa
7-8-44	Negativa	—	—	7-8-44	Negativa

alarmantes (cefaléia, febre, calefrios, etc.) cada vez que tomam "914". Finalmente, com a terapia penicilínica são afastadas as ameaças das "crises nitritóides", às vezes fatais.

RESUMO

Seis sífilíticos foram tratados com penicilina em doses baixas, no Hospital Evandro Chagas, do Instituto Oswaldo Cruz.

Protossifilomas foram bacterioscopicamente negativos entre 3 e 6 dias e cicatrizaram completamente entre 10 e 13 dias, com a aplicação de 1.200 a 2.400 unidades Oxford por 24 horas.

Condilomas sífilíticos e placas mucosas hipertróficas tiveram bacterioscopia negativa entre 6 e 8 dias, e cicatrizaram completamente entre 10 e 20 dias, com a aplicação de 1.200 unidades por 24 horas. Porém, doses de 4.800 unidades, no mesmo espaço de tempo, foram insuficientes para controlar outras manifestações luéticas secundárias (roséolas, placas mucosas).

Em 3 casos sob controle sorológico, verificou-se que a negatividade das reações não acompanha imediatamente a cura clínica. Além disso, conforme já foi observado também com a bouba, os resultados dos testes sorológicos oscilam mezes a fio, negativando e voltando à positividade.

SUMMARY

Six syphilitic patients were treated with Penicillin in low dosis at the Evandro Chagas Hospital, of the Oswaldo Cruz Institute. Protosyphilomas were found to be bacterioscopically-negative in between three and six days, and cicatrized completely between 10 and 13 days, under applications of 1.200 to 2.400 Oxford units por 24 hours. Syphilitic condilomas and hypertrophic mucous patches, showed negative bacterioscopical results within between 10 and 20 days, under the applications of 1.200 Oxford units per 24 hours. Doses of 4.800 units, during the same period of time, however, found insufficient to control other secondary luetic manifestations (roseolar rash). In three cases under sorological control it was found that after a clinical cure had been effected, the Wassermann reaction showed considerable es-cillation, becoming first negative and then pesitive again.