

O tratamento da doença do sono

Resultados verificados no distrito de Tete

JAIME NEVES

Chefe da Divisão de Medicina

A prática da quimioterapia sempre precedeu no tempo a identificação dos organismos responsáveis pelas infecções.

Assim, já desde o século XVI que se utilizava o mercúrio no tratamento da sífilis, e só em 1905 SCHAUDIN demonstrou que o *Treponema pallidum* era o seu agente. Também já em princípios do mesmo século o arsénio era utilizado na Europa por PARACELSUS no tratamento da sífilis e de outras doenças, que também preconizava entusiasticamente o uso dos antimoniais nas mesmas doenças. O quinino e outros alcalóides da cinchona já estavam em voga na Europa desde o primeiro quartel do século XVII, cerca de 250 anos antes de LAFVERAN descobrir o parasita da malária em 1880.

Na tripanossomíase sucedeu o mesmo. Em virtude da popularidade da expedição de LIVINGSTONE à África Central em 1858 o Dr. JAMES BRAID comunicou numa carta dirigida ao British Medical Journal que os faquires indianos, se protegiam das mordeduras das cobras venenosas ingerindo arsénio, e, em vista dessa duvidosa analogia, sugeria que o arsénio poderia ser dado como um profilático do gado usado na expedição. No fim do ano LIVINGSTONE, em resposta à carta de BRAID informou que usara o arsénio no tratamento dum cavalo sofrendo dos resultados da picada da tsé-tsé; parece ter sido a primeira menção ao uso do arsénio como um remédio para as tripanossomíases, feita, pois bastante tempo antes de BRUCE, em 1894 incriminar os tripanossomas como agentes daquela doença animal. Também MANSON na 1.^a edição do «Tropical Diseases» de 1898, referia os bons resultados do arsénio na «negroletargia ou doença do sono do Congo», 5 anos antes de se ter provado que ela era provocada por tripanossomas.

HISTÓRIA

BRUCE em 1896 e LINGARD em 1899 (este, nas suas investigações na Índia sobre a «surra») mostraram os efeitos benéficos do arsénio no tratamento dos animais tripanossomados; natural era pois, que verificado o parentesco biológico das tripanossomíases animais e da doença do sono o arsénio fosse a droga mais intensivamente ensaiada no tratamento da doença do sono.

Em 1903, LOW e CASTELLANI, usaram, com bons resultados, arsénio, ferro e quinino; verificaram, também, que a injeção intravenosa de sublimado produzia na doença do sono, uma baixa de temperatura, que persistia vários dias.

Ainda em 1903 DUTTON, TODD e CHRISTY utilizaram também o arsénio; MANSON e DANIELS, no mesmo ano, ministraram arrenal, cacodilato de sódio e arseniato de ferro, em injeção, a uma doente europeia, a quem o arsénio e o azul de metileno nenhuns benefícios tinham dado. Os mesmos investigadores, partindo do princípio de que o *T. gambiense* não podia sobreviver em sangue de cavalo, injectaram o soro deste animal: nenhum efeito se verificou sobre os tripanossomas, e surgiram fenómenos alarmantes de choque.

Em 1903-1904, BRODEN utilizou, com alguns sucessos, o arsénio mineral, sob a forma de arsenito de potássio (licor de Fowler), e, com RODHAIN, utilizou, também, o arsenito de sódio.

Em 1904, EHRLICH e SHIGA sintetizaram um derivado de benzidina, o *Tripanrot*, que poucos resultados deu.

Em 1905, GREIG e GRAY, verificaram que a injeção de ácido arsenioso determinava o desaparecimento dos tripanossomas dos gânglios.

No mesmo ano COOK refere que, com o uso do óxido arsenioso havia obtido a cura completa de um doente, cujo suco ganglionar apresentava um verdadeiro enxame de tripanossomas.

Em 1904-1905, THOMAS, em Liverpool, ensaiando vários arsenicais nas infecções experimentais dos animais, chegou à conclusão de que fora o *Atoxil* o que se revelara com maior poder tripanocida. O *Atoxil*, era, então, utilizado na Alemanha no tratamento das anemias e de algumas doenças cutâneas.

O *Atoxil* é um derivado arsenical, descoberto por BÉCHAMP em 1863, e lançado alguns anos depois no mercado; EHRLICH e BERTHEIM, em 1907, purificaram-no, conseguindo dele uma substância cristalina, de reacção ácida.

THOMAS verificou que, depois de uma injeção de *Atoxil* se produziram perturbações nos parasitas, entre a 4.^a e a 5.^a hora; os movimentos tornavam-se mais lentos, e surgiram alterações morfológicas; ao mesmo tempo verificava-se um aumento notável no número de leucócitos, em especial fagócitos; 18 horas depois da injeção já se não encontravam parasitas no sangue, mesmo após tripla-centrifugação. O produto podia ser ministrado por injeção (subcutânea, intramuscular, endovenosa, e mesmo, até, intra-raquidiana), ou pela pele, sob a forma de pomada.

Foi um português, o Prof. AYRES KOPKE, quem teve a primazia de aplicar o *Atoxil* ao homem, a partir de 1905, definindo as doses e a técnica de administração. Os bons efeitos da droga fizeram sentir-se na ilha do Príncipe: as Missões Médicas que lá operaram (Missões CORREIA MENDES e BRUTO DA COSTA), conseguiram, com a utilização do *Atoxil* reduzir a taxa de mortalidade, que de 7,34 em 1902-1907, baixou para 4,35, de 1907 a 1913.

Outros investigadores — MOORE, NIERENSTEIN e TODD — em 1908, recomendaram, também, o seu uso, mas apenas por via endovenosa em soluto salino normal, e sempre sob a vigilância do médico.

Verificavam-se, com a droga, muitos efeitos secundários: febre, secura da pele, cefaleias, cólicas, diarreia, vômitos, vertigens, adinamia e diminuição da acuidade visual. Os resultados obtidos com a sua aplicação eram imprevisíveis: alguns investigadores anunciavam curas completas, outros, curas só em parte, enquanto que muitos outros referiam fracassos e recidivas. Durante as experiências, verificou-se, porém, a acção profiláctica da droga, que, para o macaco, e em relação ao *T. gambiense*, se cifrava entre 60 e 150 dias.

Conjuntamente com o *Atoxil* utilizavam-se outras drogas, como o percloreto de mercúrio (por via oral

ou hipodérmica) e o ouro-pimento (sulfureto de arsénio), que se destinava, segundo MARTIN, LEBOEUF e RINGENBACH, a expulsar os tripanossomas do sangue e dos gânglios.

A partir de 1904, WENDELSTADT e Mlle FELLMER verificaram que os derivados do trifenilmetano, como o verde malquite e o verde brilhante, eram activos contra os tripanossomas. Mais tarde, e dentro da mesma série de produtos, KRAUSE e WEBER (1907) e EHRLICH (1907-1910) assinalaram as fucsinas como produtos também activos contra os tripanossomas. Todos estes produtos se utilizavam conjuntamente com o *Atoxil*.

Em 1908, o laboratório Burroughs e Wellcome lançou no mercado um similar do *Atoxil*, a *Soamina*.

Ainda em 1908 MANSON utilizou, por vezes com bons resultados, o tartarato de sódio e antimónio, que não satisfiz, e que provocava sérias reacções.

No mesmo ano, também BRODEN e RODHAIN estudaram em Leopoldville a acção do antimónio na doença do sono, utilizando o tártaro emético. Condenaram o seu uso hipodérmico pelas complicações desencadeadas, e preconizaram a via endovenosa. Verificaram que 0,10 g provocavam o desaparecimento dos tripanossomas do sangue e gânglios em 5 a 10 minutos enquanto que o *Atoxil* levava, para provocar aquele desaparecimento, cerca de 5 horas.

Continuando o estudo dos arseniados orgânicos (a que pertence o *Atoxil*), EHRLICH e BERTHEIM prepararam vários produtos de reacção, como a *Arsenofenilglicina*, e, posteriormente o *Salvarsan* (ou 606). Estes produtos foram ensaiados, aliás sem grandes resultados, contra as formas arseno-resistentes da doença. Por esse facto passou a utilizar-se, contra essas estirpes, o tratamento feito com duas ou mais substâncias administradas simultaneamente, em regra o arsénio e o antimónio, tendo-se obtido alguns sucessos.

E, durante anos viveu-se na esperança de que surgissem novos medicamentos, mais eficazes.

Até que em 1920 e 1922 apareceram nos mercados duas novas drogas: um composto ureico, o 205 *Bayer*, e um arsenical pentavalente, a *Triparsamida*.

A fórmula do 205 *Bayer* não foi publicada, mas em 1924 FOURNEAU *et al.* descobriram-na e sintetizaram um similar, o *Fourneau 309*.

A *Triparsamida* tinha sido sintetizada em 1918 por JACOBS e HEIDELBERGER, do Instituto Rockfeller. Foi utilizada no tratamento da neurosífilis por LORENZ em 1922, e depois no da tripanossomíase humana por LAIGRET, LE DENTU e VAUCEL.

A respeito da eficácia terapêutica destas duas novas drogas, dizia HANINGTON em 1924 que o *Bayer 205* era a droga mais eficiente até então aparecida para o tratamento da doença do sono, e a *Triparsamida* o melhor dos arsenicais.

LLOYD, em 1925 preconizava um tratamento de rotina com o *205 Bayer*, administrando-se 5 doses de 1 g, a princípio com um dia de intervalo, passando depois a uma semana.

A *Triparsamida* era dada por via I. V. na dose de 1 g e depois 2 g em injeções semanais. Os resultados eram bons mas verificavam-se efeitos secundários, como dermatites, distúrbios oculares e por vezes sintomas tóxicos logo após a 1.^a injeção; esta última complicação desapareceu quando se substituiu a água fervida solvente por destilada.

Tinham surgido pois, 2 dos grandes tripanocidas: o *Bayer 205* e similares (*Germanina*, *Moranil*, *Belganil*, *Nafuride* e *Antripol*) e a *Triparsamida*.

Em casos de severas repercussões nervosas, as 2 drogas eram dadas conjuntamente (1938), juntando-se 0,50 g de *Antripol* a 1 g de *Triparsamida*, e aplicando 10 injeções com 5 dias de intervalo.

Mais adiante nos referiremos, outra vez, a estas drogas.

Depois de uma longa série de experiências, em animais de laboratório, surgiu, em 1933, um novo produto Bayer, um derivado da quinolina, o *Surfen C*; este produto mostrava-se altamente eficaz sobre os tripanossomas, no laboratório, mas bastante menos eficaz nas infecções do homem. Foi, por isso, abandonado, tanto mais que o seu uso podia provocar nefrites agudas. Posteriormente, foi sintetizado um similar, o *Antricide*, utilizado nas tripanossomíases animais.

No mesmo ano, outra droga apareceu, um composto orgânico de arsénio e antimónio, o *Sdt 38 6B*; deu resultados deficientes nos casos avançados, e nos recentes revelou-se menos eficaz que o *205B*.

Em 1934, o British Research Council preparou um arsenical, o *S 107 (Neocryl)*; com ele, apenas se verificaram alguns bons resultados em casos recentes, e, apesar de se afirmar ser menos tóxico do que a *Triparsamida* foi, posteriormente, posto de parte, por se verificar que a sua acção era mais lenta do que a da *Triparsamida*, e dava, por vezes, febre e cefaleias.

Em 1935 continuaram a ser ensaiados o *S 107* e o *Sdt 386B* e apareceram dois novos produtos de compostos de antimónio, da Bayer: o *Sdt 411* e o *Sdt 471*. A Union Chimique Belge lança no mercado um outro

antimonial, o *Du 18 (Tristina)*, depois de ter ensaiado e abandonado outros produtos antimonials, como o *Du 7*, *Du 8* e *Du 9*.

Em 1936 ensaiou-se outro antimonial, a *Fuadina*. Com ela, os tripanossomas desapareciam do sangue, mas só após a 8.^a injeção, e dos gânglios entre a 3.^a e a 6.^a, não desaparecendo, também, muitas das vezes.

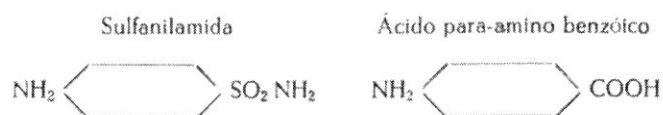
Desde a síntese, feita por FOURNEAU, do *Bayer 205*, que se punha a hipótese de que este agia privando o tripanossoma do açúcar vital, e que, consequentemente, os hipoglicemiantes eram susceptíveis de serem utilizados nas afecções tripanossómicas ⁽¹⁾.

Baseados nessa concepção, JANCÓS e JANCÓS na Hungria (1935) e SCHERN e ARTAGAVEYTIA-ALLENDE, na América do Sul (1936), ensaiaram, nas tripanossomíases experimentais do rato e do murganho, a acção da *Sintalina*, tendo verificado que ela podia curar aquelas infecções.

A *Sintalina* foi introduzida na terapêutica humana por FRANKE, NORTHMANN e WAGNER, em 1926, como substituto da insulina, com vista ao abaixamento da glicemia dos diabéticos.

A acção da *Sintalina* sobre as tripanossomíases experimentais era atribuída, como dissemos, ao facto

(1) A interpretação da acção quimioterapêutica de algumas drogas, ligada aos fenómenos de nutrição dos parasitas foi posta em bases científicas por FILDES (1940) e WOODS (1940), nos seus estudos sobre a forma de agir das sulfonamidas contra as infecções bacterianas. Afirmam, aqueles investigadores, que a nutrição do parasita deve ser considerado com uma sequência de complexas reacções químicas. Algumas das substâncias, ou «metabólitos» formados em cada estágio da sequência, são necessários para a manutenção da continuidade da cadeia de reacções necessárias para se atingir o estágio seguinte. Se, porém, um dos metabólitos essenciais é posto fora de acção, toda a sequência nutricional é quebrada, e o parasita morre. No caso particular das sulfanilamidas sabe-se que estas têm uma estrutura molecular muito semelhante à de um metabólito essencial, o ácido para-amino benzóico.



Dada aquela semelhança química, a sulfanilamida consegue fazer deslocar o ácido para-amino benzóico, substituindo-o, e bloqueando, assim, a nutrição do parasita, ocasionando a sua morte.

A mesma concepção científica levou CURD, DAVEY e ROSE a sintetizarem, em 1945 a *Paludrina* (contra o paludismo), ao verificar-se que um metabólito essencial para a nutrição do plasmódio era o ácido pantoténico (TRAGER, 1943), e que este podia ser deslocado pela pantetofénona (MARSHALL, 1946).

de, necessitando o tripanossoma, para a sua evolução normal, de um grande consumo de glicose, essa evolução era entravada pelo baixo teor de açúcar contido nos animais tratados pela *Sintalina*. Era insustentável tal teoria, pois a insulina, que tem uma acção hipoglicemiante mais marcada, não age contra os tripanossomas. LOURIE e YORKE, em 1937, provaram que a acção da *Sintalina* não era indirecta, por diminuição do teor do açúcar no sangue, indispensável ao metabolismo do tripanossoma, mas sim directa e electiva.

Inicia-se, então, uma intensa investigação e ensaio de numerosas substâncias de estrutura química semelhante à da *Sintalina*: guanidinas, amidinas, aminas de cadeia longa, etc., executados por LOURIE e KING, por LOURIE e YORKE, e depois por EWINES.

E, em 1937, EWINES prepara uma série de compostos novos, as diamidinas aromáticas, comportando 2 agrupamentos polares de natureza fortemente básica (amidina) ligadas por uma cadeia carbonada inerte de peso molecular elevado ⁽¹⁾.

Com os 4 produtos estudados — *Pentamidina*, *Fenamidina*, *Propamidina* e *Estilbamidina*, foram obtidos resultados satisfatórios nas tripanossomiasas experimentais por *T. rhodesiense* em coelhos e murganhos, e por *T. congolense* no murganho. Dos 4 produtos, foi a *Pentamidina* que se revelou com maior poder tripanocida e menor efeito tóxico, pelo que foi este que entrou no campo da terapêutica da doença. A *Pentamidina* é utilizada quer sob a forma de di-isetionato (800 M. B. ou *Pentamidina*), quer de metano-sulfonato (2512 R. P. ou *Lomidina*). Foi utilizada no homem, pela primeira vez por HARDING (1940) e SAUNDERS (1941).

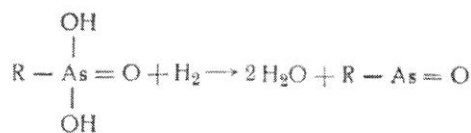
A partir de 1939 é experimentado, sob a designação de 4289, um produto criado por FRIEDHEIM, o *Melarsen* (2224 R. P.), um arsenical pentavalente. O produto dava bons resultados e esterilizava rapidamente as formas tripanocidas-resistentes da doença.

Em 1946, FRIEDHEIM, ainda, sintetizou um novo produto, cuja preparação correspondia às concepções de EHRLICH (retomadas, posteriormente, por YORKE), segundo os quais os arsenicais pentavalentes só são activos como tripanocidas depois de transformados no organismo em trivalentes: o *Melarsen* óxido (ou

Melox, 2 065 ou 3 177 R. P.) ⁽¹⁾. O produto revelou-se 25 a 100 vezes mais tóxico do que o *Melarsen* mas 100 a 200 vezes mais activo. Podia também ser utilizado per os, sob a designação de *Arsenona*. Dava acidentes tóxicos, como vômitos, febre, nefrites, encefalopatias, etc. A sua toxicidade era devida ao facto de ser um arsenical trivalente obtido por redução, e por isso pouco estável, e consequentemente tóxico. Por essa razão FRIEDHEIM procurou obter outro arsenical trivalente a partir do *Melarsen* que fosse mais estável e por isso menos tóxico. E obteve, por uma reacção de condensação com o B. A. L. ⁽²⁾ um produto que designou por *Mel B*, preparado depois também em França, pela Specia, sob o nome de *Arsobal* (ou 3 854 R. P.).

Ainda, e seguindo o mesmo critério, FRIEDHEIM sintetizou o *Msb V*, antimonial pentavalente, e, partindo dele criou o trivalente *Msb III*, por combinação deste com o B. A. L. conseguiu o *Msb B* ou, M. S. F. Este último era utilizado por via oral. Ensaíados, quer isolados, quer conjuntamente, todos estes produtos

⁽¹⁾ Considera-se que os arsenicais pentavalentes, inactivos in vitro, só se tornam tripanocidas in vivo porque são reduzidos a arsenóxidos ($-\text{As}=\text{O}$):



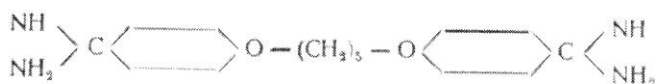
A função $-\text{As}=\text{O}$ tem muita afinidade para as funções sulfídrilos dos protídeos, e é pelo bloqueio dessas funções ($-\text{SH}$) que os arsenicais exercem ao mesmo tempo acção terapêutica e tóxica:



em que R é um radical aromático do arsénio pentavalente e R' um protídeo portador de funções tióis.

⁽²⁾ B.A.L. é a sigla de British Anti Lewisite. É um dimercaptopropanol, corpo orgânico sulfurado preparado durante a 1.ª G. Guerra por PETERS (Oxford) et al., como antidoto contra a Lewisite, um gás arseniado vesicante. Os estudos de PETERS permitiram conceber a possibilidade de fazer regressar as lesões bioquímicas provocadas pelos arsenicais arrancando o arsénio da sua combinação com as proteínas e reconstituindo estas — é o que faz o B.A.L., verdadeiro antidoto do arsénio e da maioria dos sais pesados (antimónio, mercúrio, chumbo, etc.) que se fixam sobre as funções tióis dos protídeos. A acção do B.A.L. é porquanto dupla: a) eliminação mais rápida do arsénio e b) restauração das proteínas e da actividade enzimática dos sistemas que exigem a presença dos grupos SH livres. Teóricamente, pois, deve esperar-se com o seu uso ver desaparecer ou diminuir os sintomas da intoxicação, desde que recente, mas diminuindo paralelamente os efeitos terapêuticos.

⁽¹⁾ É a seguinte a fórmula molecular da *Pentamidina*:



deram bons resultados nalguns ensaios realizados pelo seu criador.

Seguindo ainda o mesmo princípio de preparação, FRIEDHEIM sintetizou depois o *T. P. B.* (*Triparsamida* reduzida com o *B. A. L.*) o *S. T. B.* (estovarsol trivalente e *B. A. L.*), e o *C. C. B.* (Carbasona trivalente e *B. A. L.*) produtos pouco ensaiados e cuja eficácia terapêutica é, por esse facto, quase desconhecida.

E por aqui poderíamos ficar, neste esboço histórico, pois o nosso estudo terminará com o *Arsobal*.

Mas as pesquisas para a descoberta de novos tripanocidas têm continuado até aos nossos dias e ainda continuam.

Em 1956 começou a ser ensaiado no homem o *Berenil*, droga utilizada no contróle às tripanossomias animais, em especial nas provocadas pelas *T. vivax* e *T. congolense*.

Tendo, investigações feitas na Eatro, mostrado que o *Berenil* possuía uma marcada actividade, após administração oral, para ratos infectados com o *T. rhodesiense* estudou-se se teria acção profiláctica. Verificou-se que uma dose de 0,025 g de *Berenil* por c. c. (3 mg por quilo de peso) constituía uma dose profiláctica eficaz por um período mínimo de 60 dias. Já tinha sido demonstrado por HUTCHINSON e WATSON (1962) e por RAADT, VAN HOEVE, BAILEY e KENYANJUI (1966), que o *Berenil* tinha efeito tripanocida após administração parenteral, sobre o *T. gambiense* e o *T. rhodesiense*, respectivamente.

RAADT *et al.* experimentaram o *Berenil* em dois doentes com a forma rodesiense, tendo verificado que com uma dose de 3,4 mg por quilo de peso os tripanossomas desapareciam ao 2.º dia, e que com uma dose de 7 mg por quilo desapareciam rapidamente do sangue, e ao 2.º dia do L. C. R.

Em vista das experiências sugeriram que, sendo frequentes as reacções do tipo Herxheimer com o uso do *Antripol* e do *Mel B* nos doentes em fase avançada elas poderiam ser prevenidas se se desse uma droga com mais lenta acção tripanocida antes daqueles. Foi dado *Berenil* em I. M. profunda em doses de 5 a 10 mg como pré-tratamento de 14 casos — todos eles receberam melhor o tratamento pelo *Arsobal* do que os que não o tinham levado. Como o *Berenil* oral tem uma taxa sanguínea efectiva mais lenta, experimentou-se sob essa forma nos Hospitais da Eatro, no tratamento preliminar de 28 doentes na fase de meningoencefalite, nenhum tendo apresentado encefalopatia reactiva após o *Arsobal*.

O possível uso do *Berenil* na quimioprofilaxia humana deve ser tomado em consideração pois

não há dúvida que pode dar efeitos profilácticos, mas são necessárias mais experiências para se poderem fixar as doses efectivas. Dos factores que recomendam o uso do *Berenil* como profiláctico temos a destacar a baixa toxicidade e a facilidade de manejo. A baixa taxa de excreção da droga verificada por HOEVE e CUNNINGHAM (1964) indica que a droga pode ser tomada não mais do que uma ou possivelmente duas vezes por semana. São também de frisar as observações de WHITESIDE (1960) de que o *Berenil* não dá com facilidade resistência primária aos tripanossomas.

Depois de ensaiada em tripanossomias experimentais por PACKANIAN, a partir de 1955, é introduzida no tratamento da doença do sono, por PACKANIAN e EVENS, em 1957, a *Nitrofurazona* ou *Furacina*. O produto era administrado à razão de 2 g por dia no adulto, até à concorrência de 1 g por quilo de peso total. Era empregada quer associada ao *Arsobal* e *Antripol* (tratamento coqueteile, de ROBERTSON, 1959), quer simples (APTED, 1960). Dava algumas reacções secundárias, como vômitos, dores nos pés e nos músculos e articulações, reacções que desapareciam um mês depois de terminado o tratamento. Dizia ROBERTSON que casos de tripanossomias rodesiense refractários ao *Arsobal* tinham curado algumas vezes com a *Nitrofurazona*. Pode dar reacções tóxicas, como hipo ou hipertensão. Inibe o metabolismo do piruvato pelo que podem surgir fenómenos severos. Foi posta de lado em virtude das desvantagens clínicas observadas: degenerescência dos túbulos seminíferos, e até a zoospermia, fenómenos de polineuropatia lembrando as do beribéri, além de efeitos hemolíticos de certa gravidade (efeitos hemolíticos que também podem surgir com um similar, a *Primaquina*, utilizada como antipalúdico). É possível que se possa limitar a severidade do síndrome polinevrítico com a administração de tiamina.

Surge, também o *Trimclarsan* ou *Mel W* de FRIEDHEIM, que, no dizer de alguns investigadores se caracteriza pela raridade das tempestades do L. C. R. (frequentes com o *Arsobal*) e pela rápida regressão da albuminorraquia. Entre nós encontra-se ainda em estudo, parecendo, no entanto que não pode substituir o *Arsobal*.

Antes de encerrarmos este capítulo digamos que os investigadores da escola de GALLAIS consideram a doença do sono como um sistema alérgico reaccional parasitário, desde a sua origem, que, nos estados finais de encefalite comatogénea e epileptogénia evolui quase que independentemente do parasita, cada vez mais raro, e desempenhando um papel adjuvante,

tornando-se assim num doença automantida. Propõem, por isso, que no período de leuco-encefalite dismielinizante se recorra a uma terapêutica anti-alérgica poderosa, utilizando em especial a *Cortisona* e o *A. C. T. H.*

OS GRANDES TRIPANOCIDAS

I — O ANTRIPOL

Desde 1943 que nos sectores médicos do Distrito de Tete da Missão de Combate às Tripanossomíases, se utiliza o *Antripol*, a princípio conjuntamente com o seu antecessor e similar, a *Germanina*, e depois, a partir de 1945, em substituição desta.

Como é sabido, apenas os tripanocidas metálicos conseguem atravessar a barreira meníngea (pelo menos em quantidade actuante) e actuar sobre as formas da doença em evolução nervosa.

Porém nas formas septicémicas da doença o *Antripol* tem-se revelado um poderoso tripanocida, eliminando em horas, os tripanossomas da corrente circulatória. É, por esse facto, uma das drogas de eleição do tratamento das formas de doença evoluindo ainda na fase hemolinfática. Cremos mesmo, e isto é apenas uma convicção pessoal, que deve ser a droga electiva nesta fase da doença, pois não expõe aos acidentes a que pode expor a *Pentamidina*.

Segundo alguns investigadores o *Antripol* (e similares) exerce sobre os tripanossomas uma acção biológica particular, acção independente da actividade terapêutica. Essa acção parece residir no poder que a droga tem de tornar os tripanossomas facilmente fagocitados pelas células reticuloendoteliais; esta acção explicaria a considerável actividade da droga «in vivo» em relação com a relativamente fraca «in vitro». Os tripanossomas perderiam, também, o seu poder de mutação, poder ao qual EHRLICH atribui a quimio-resistência.

Porém, alguns insucessos se têm verificado com a droga, insucessos que muitos atribuem à própria droga. Nós coligimos, em 24 casos considerados na fase hemolinfática, e como tal tratados, 2 óbitos e 2 agravamentos que impuseram a utilização de tripanocidas metálicos.

É possível porém, que a causa desses insucessos fosse já uma repercussão nervosa da doença. Sabemos que a transição da doença da fase septicémica para a nervosa se processa precocemente e de forma lentamente progressiva, e é, por isso de aceitar a presunção do que no início da invasão nervosa ainda se não verifiquem repercussões no panorama do L. C. R.,

colhido bastante longe dos locais atacados. Ter-se-iam, assim, tratado como doentes do período hemolinfático, mas o processo de ataque do sistema nervoso, já iniciado, teria continuado a sua evolução, e daí a razão dos insucessos.

O *Antripol* revelou-se, também, uma droga de elevada acção profiláctica. Essa acção parece residir em parte, na fraca depredação metabólica da droga pelo organismo, e em parte na lentidão da sua eliminação, lentidão devida à fixação do produto nas proteínas sanguíneas globulares e plasmáticas, moléculas estas de tal modo grandes que não podem franquear o filtro renal; em virtude, também dessas dimensões não podem, do mesmo modo, atravessar a barreira meníngea, pelo que a droga é inoperante nas formas nervosas da doença. A droga parece também acumular-se no protoplasma das células epiteliais do rim, donde se liberta muito lentamente. Esta acumulação nas células epiteliais da parte proximal do túbulo renal poderia explicar a albuminúria que por vezes provoca.

VAN DEN BRANDEN, em 1923, iniciou a prática da quimioprofilaxia em massa utilizando o 205 *Bayer*, e entre nós, anos depois, ANDRADE SILVA procedeu de forma idêntica, na tentativa de debelar um foco endémico de doença do sono de elevada incidência, nas margens do rio Lugenda.

Um senão se pode apontar ao *Antripol*, a sua agressividade para o rim, pelo que, em caso de lesões renais se deve agir com prudência.

Com a *Germanina*, em 10 casos no período hemolinfático verificaram-se 7 curas, 2 óbitos, e 1 agravamento (posteriormente tratado pela *Triparsamida*, e que faleceu).

Com o *Antripol* verificaram-se os seguintes resultados, em doentes classificados na fase hemolinfática:

	Casos	Curados	Falecidos
<i>Antripol</i> simples	22	20	2
» + <i>Triparsamida</i> (agravados)	2	2	—
<i>Total</i>	24	22	2

II — A PENTAMIDINA

Os primeiros ensaios com as diamídnas na doença do sono são de 1940.

Actualmente a diamidina de escolha é a *Pentamidina*, sob a forma de di-ietionato ou dimetil-sulfato.

Como droga de acção curativa utilizava-se, inicialmente, nos casos médios da doença como substituto do *Antripol*, quando verificada intolerância a este, tendo-se registado um valor curativo semelhante. Actualmente apenas se utiliza nas formas iniciais da doença, e, dada a sua poderosa acção tripanocida, nos casos em evolução nervosa, associada à *Triparsamida*.

O valor curativo da *Pentamidina* na forma rodesiense é negada por alguns autores; porém a sua acção tripanocida é indiscutível. A acção curativa é atribuída ao elevado tamanho da molécula da droga ou à sua fixação sobre as proteínas sanguíneas, donde uma eliminação muito lenta do produto, o que assegurará a morte dos tripanossomas enquanto a concentração da droga por suficiente.

Em 1940 LAUNOY e LAGODSKY mostraram o interesse profiláctico das diamidinas nas tripanossomíases experimentais, tendo as primeiras experiências no homem sido realizadas na Nigéria, em 1942; durante as mesmas teve de se pôr de parte a *Propamidina*, por provocar abortos, e utilizar apenas a *Pentamidina* (VAN HOOFF, PEEL, LE WILLON, etc.).

APTED (1962) negou a acção protectora da *Pentamidina* na tripanossomíase rodesiense, mas FORD (1953) refere o seu uso na Bechuanalândia contra esta forma, em especial no pessoal de contróle da tsé-tsé. Antes da profilaxia a incidência nesse pessoal era da ordem de 10 %. A droga foi primeiro dada a 3 meses de intervalo, e desde Novembro de 1952 com 2 meses de intervalo, desde essa data até Abril de 1953 não apareceu mais nenhum caso de doença. Há que considerar que há estirpes de *T. rhodesiense* resistentes à *Pentamidina*.

Entre nós, a par de pequenas experiências locais, foram realizadas, a partir de 1954, por A. CASEIRO, no norte do Distrito de Cabo Delgado, operações de quimioprofilaxia maciça utilizando a *Pentamidina*, e cujos resultados benéficos foram evidentes; por razões várias as experiências tiveram de ser abandonadas, 2 anos depois.

O poder preventivo da droga foi esclarecido por LAUNOY, GUILLIOT e IONCHERE (1960). Baseando-se nos trabalhos de READ sobre a *Estilbamidina* marcadas com C 14, umas marcadas no carbono central da molécula e outras num carbono duma cadeia terminal verificaram que a *Pentamidina* não era fraccionada no organismo. Reconhecido esse facto estudaram a fixação do produto nas vísceras e verificaram que a droga se fixava em certos órgãos, entre os quais o fígado e o rim, órgãos onde a fixação é máxima.

A quantidade fixada no fígado é superior à fixada no rim, mas a reabsorção da droga faz-se muito mais rapidamente pelo fígado do que pelo rim; neste, e no rato, o ritmo de desimpregnação é muito lento, tendo-se verificado que ao fim de 220 dias só metade do produto se tinha eliminado. Há a considerar, porém, que abaixo de determinado valor, embora existam ainda concentradas nos tecidos quantidades apreciáveis de *Pentamidina* deixa de haver qualquer acção protectora. Parece, pois, que a protecção dada pela *Pentamidina* está ligada à incorporação da droga nos tecidos e à sua desimpregnação à medida que se vai produzindo a renovação celular.

O uso da *Pentamidina* pode provocar a eclosão de vários acidentes, quer por desequilíbrio passageiro do sistema vago-simpático, quer por queda glicémica, quer por choque. MAC INTOSH e PATON (1949) atribuíram alguns dos acidentes à acção histamino-libertadora da *Pentamidina*, pelo que podiam ser reduzidos com a utilização de anti-histaminicos. Por vezes observa-se azotemia transitória, que segundo a opinião mais corrente não se acompanha de qualquer lesão renal, pois resulta da desintegração de proteínas anormais; a ureia resultará de detritos proteicos libertados a quando do desaparecimento da hiperglobulinemia e da B2 macroglobulinemia, que acompanha a cura da doença.

Com o uso da *Pentamidina* já se têm verificado flutuações do L. C. R., o que dificulta a apreciação do seu valor curativo.

Como curativo, entre nós, não se tem revelado muito activa. ANDRADE SILVA *et al.* verificaram 12 % de insucessos em casos classificados como do período hemolinfático, após 7 I. M. diárias. A nossa casuística revela mais insucessos.

Nos nossos sectores do Distrito de Tete verificaram-se os seguintes resultados:

	Casos	Curados	Falecidos
Pentamidina simples	28	22	6 (1 por hepatite)
" + Triparsamida (agravados)	4	3	1
Total	32	25	7

É possível, como já dissemos quanto ao *Antripol*, que muitos dos casos em que houve fracassos, se encontrassem já em evolução nervosa.

Em 4 casos foi utilizada a associação *Antripol-Pentamidina*. A interacção farmacológica dos dois

produtos foi afirmada por LOURIE, que pretende que o *Antripol* aumenta a tolerância da *Pentamidina* (LOURIE criou uma combinação das duas drogas, o *Moranilato de Lomidina*, insolúvel na água, e por isso utilizado «per os»). Nos nossos casos, a aplicação das drogas não foi a mais recomendada, pois foram aplicadas uma depois da outra, quando os melhores resultados se verificam com a aplicação das duas drogas no mesmo dia, uma I. V. e outra I. M.

Em 2 dos 4 doentes houve agravamento (passagem à fase nervosa), pelo que se associou a *Triparsamida*. Todos os 4 casos curaram.

Eis o mapa global dos casos classificados e tratados como estando no período hemolinfático:

	Casos	Curados	Falecidos
Tratamento pela Germanina, Antripol ou Pentamidina, simples ou associados	61	53	8
Agravados (evolução nervosa)	9	8	1
Total	70	61	9

III — A TRIPARSAMIDA

A *Triparsamida* é o mais antigo dos grandes tripanocidas com acção efectiva sobre as formas nervosas da tripanossomíase, e, até ao aparecimento do *Melarsen* e derivados, era o único tripanocida de que dispúnhamos para o combate daquelas formas de doença. Prestou relevantíssimos serviços, e, graças a ela, o prognóstico das formas da doença em evolução nervosa que era carregadíssimo tornou-se muito mais favorável.

A *Triparsamida* é rapidamente eliminada, e por isso apenas uma pequena quantidade tem tempo de agir, depois de reduzida em produto activo — daí o seu pequeno poder tripanocida. Mostra-se, porém, um excelente modificador das alterações do sistema nervoso, pois atravessa com facilidade a barreira meníngea; com efeito o líquido céfalo-raquidiano de animais tratados com *Triparsamida* é activo, «in vitro» para o tripanossoma, o que não sucede ao próprio produto, inactivo «in vitro». A fraca acção tripanocida da droga se devem atribuir os supostos insucessos iniciais, com frequentes recaídas parasitárias. Houve, pois, que associar-se-lhe um tripanocida de acção electiva sobre o próprio agente; e verificou-se que a associação *Germanina* ou *Antripol-Triparsamida* era muito benéfica, pois parecia que o *Antripol* associado à *Triparsamida* esterilizava os doentes com doses inferiores às normalmente empregadas, e, mais, que restituía à *Triparsamida* a sua actividade primitiva, quando perdida, como o verificaram DE MARQUEISSAC e FAIRBAIRN.

Porém, alguns senões são atribuídos à *Triparsamida*, em especial a sua agressividade para o nervo óptico, o desencadeamento de dermatites arsenicais, e a criação de estirpes arseno-resistentes.

Com efeito, nos muitos anos durante os quais se utilizou a *Triparsamida* verificaram-se alguns casos de lesões oculares, em especial diminuição da acuidade visual, e até amaurose.

Seriam, essas lesões do nervo óptico, devidas à própria doença, ou deveriam ser imputadas à droga?

Como se sabe, o ataque nervoso da doença pode estender-se até ao nervo óptico, e dar perturbações visuais, ou por compressão devida à hipertensão meníngea ou por nevrite seguindo-se, a uma meningite peri-óptica — estes são os casos que, em regra, melhoram com o tratamento; por outro lado, sabe-se que os arsenicais têm tendência, remota, é certo, para provocarem perturbações do nervo óptico, a parte mais arseno-sensível do parênquima cerebral.

Já GAMA PINTO e JOSÉ DE MAGALHÃES, em 1909, estudando casos de nevrite óptica imputada ao *Atoxil* afirmavam que essa nevrite não era da exclusiva responsabilidade do medicamento, e que este nada mais fazia do que agravar lesões preexistentes, causadas ou não pela doença.

Quanto à *Triparsamida*, VAN DEN BRANDEN, com base em experiências efectuadas em coelhos e ratos, afirmou que os acidentes imputados à *Triparsamida* deviam, antes, ser atribuídos à não observância estrita das regras do emprego da droga. REBELO (A), no seu lapidar trabalho «A doença do sono no Distrito de Tete», afirma que os acidentes verificados com a *Triparsamida* são mais devidos à má aplicação da droga do que propriamente à sua nocividade. Refere não ter tido casos de lesões visuais, antes tendo verificado melhorias da acuidade em doentes queixando-se de distúrbios.

É inegável, porém, o aparecimento de perturbações visuais durante e após a aplicação da *Triparsamida*, e que devem ser imputados à droga.

NEUJEAN e EVENS, em 108 doentes tratados com a *Triparsamida*, tiveram 4 acidentes visuais: 1 cedeu imediatamente à mudança do tratamento, 2 melhoraram consideravelmente com o uso do B. A. L., e 1 faleceu, por agravamento da doença.

Nos nossos Sectores de Tete alguns casos tivemos de distúrbios oculares: uns regressaram com a

aplicação do *B. A. L.*, porém, outros evoluíram chegando alguns à amaurose. Há que atribuí-los à progressão de lesões já existentes, agravadas com a droga, ou a má aplicação desta? Parece ser de atribuir a cada uma das suposições a sua quota-parte na eclosão dos distúrbios.

Arsenical pentavalente como é, a *Triparsamida* pode dar, ainda que raramente, acidentes nervosos graves, semelhando a reacção de HERXHEIMER.

NEUJEAN e EVENS referem ter tido, em 108 tratados, 4 casos de síndromas nervosos graves, seguidos de morte, após 1 a 2 injeções de *Triparsamida*.

Outro senão se imputa à *Triparsamida*: a criação de estirpes arseno-resistentes. VAN HOOF atribui a arseno-resistência a 2 causas fundamentais: a) à sobrevivência das estirpes naturalmente resistentes, após a desaparecimento das sensíveis (BARLOVATZ, 1933-a); b) à criação de raças tornadas artificialmente resistentes por administração de arsenicais em doses subcurativas.

Não nos esqueçamos, antes de tudo, que o *T. rhodesiense*, é, biologicamente, arseno-resistente. Essa arseno-resistência natural poderia ser, e era-o muitas vezes, agravada.

A *Triparsamida* aparece no liquor em quantidade muito reduzida, pelo que a sua acção é lenta e demorada; uma interrupção do tratamento antes da eliminação total do tripanossoma (portanto da cura) cria formas arseno-resistentes, ou melhor, triparsamido-resistentes. Por virtude da lentidão da acção do medicamento o tratamento era demorado, arrastando-se, por vezes, por muitos meses. Havia, por esse facto, relutância da parte dos doentes em aceitarem tão longas hospitalizações, mormente quando, melhorados, se supunham já curados. E logo que tal lhes era possível fugiam dos hospitais. Antes de localizados, o que por vezes levava meses (e nem sempre era possível), e sujeitos a novos tratamentos, tinham já disseminado formas triparsamido-resistentes. Estas formas, para serem tratadas, obrigavam à ministração de maior quantidade de droga, não só globalmente, como por dose unitária, aumentando, assim, a possibilidade de eclosão de fenómenos de acumulação arsenical. Por outro lado, com o desejo de se reduzir o tempo de tratamento, aumentavam-se as doses unitárias da droga, donde resultava, por impossibilidade de excreção, acúmulo de arsénio.

Somos, pois, levados a concluir que os casos de diminuição da acuidade visual verificados com o tratamento triparsamídico se devem, em grande parte, ao agravamento de distúrbios visuais já existentes, agravamento devido à evolução própria da doença, e também ao facto de, por se tratar, por vezes de

estirpes triparsamido-resistentes, se ter aumentado a quantidade global e as doses unitárias da droga.

Como já dissemos, a *Triparsamida* tem fraco poder tripanocida, pelo que se concluiu ser necessário associar-se-lhe um tripanocida de acção rápida periférica (*Germanina*, *Antripol*, *Pentamidina*, etc.). Por vezes associaram-se 2 destas drogas, verificado que a associação aumenta a tolerância e parece aumentar a eficácia terapêutica de cada um dos componentes. Muitos investigadores rejeitam a associação *Pentamidina-Triparsamida*, por perigosa e por ter sido a que mais casos de amaurose lhes deu. NEUJEAN e EVENS, em 20 doentes novos tiveram 9 óbitos ainda que 3 por intercorrências.

Nos nossos sectores médicos do Distrito de Tete a associação da *Triparsamida* com o *Antripol*, tem vindo, ultimamente, a ser feita na mesma seringa, com o que têm verificado resultados brilhantes. A associação assim feita resulta dos trabalhos de LAUNOY, que já em 1930 tinha proposto substituir-se a alternância dos medicamentos pela «sinergia medicamentosa». Afirma LAUNOY que a acção terapêutica das duas drogas, injectadas em associação na mesma seringa, não seria devida nem a uma acção anti-mutativa, nem à adição das propriedades tripanocidas de cada uma delas, mas sim à sua multiplicação, o que permite utilizar pequenas doses de cada medicamento, doses reconhecidas como insuficientes se utilizadas separadamente.

Antes de apresentarmos a casuística dos casos tratados pela *Triparsamida*, e para justificação da modéstia dos resultados obtidos, lembremo-nos do que já foi dito: a morosidade de tratamento, que obrigava a hospitalizações demoradas e arrastadas, tão pouco do agrado dos doentes, originava muitas fugas e posteriores repetições dos tratamentos e, por esse facto, a criação de estirpes triparsamido-resistentes, que mais dificilmente reagiram à terapêutica. É facto conhecido que, com a repetição dos tratamentos os medicamentos se vão tornando incapazes e os agentes vão adquirindo resistência. EHRLICH e colaboradores estabeleceram que esta propriedade adquirida se pode conservar intacta através de um grande número de gerações assexuadas; daí poderem surgir verdadeiras raças ou mesmo subespécies secundárias, e, muitas vezes, às modificações de ordem fisiológica juntam-se outras, de ordem biológica. Por outro lado, era mais difícil o rastreio dos doentes, que se escondiam para evitarem as hospitalizações demoradas, de modo que, na maioria dos casos, os doentes eram diagnosticados em períodos avançados da doença.

A crescer a isso, o aparecimento de distúrbios visuais obrigava a interrupções do tratamento ou à redução das doses eficazes, contribuindo, assim, também, para a criação de formas resistentes.

Vejamos os resultados verificados com a utilização da *Triparsamida* no tratamento dos casos em evolução nervosa.

A casuística abrange todos os casos, mesmo aqueles doentes a quem foram ministrados apenas 1 ou 2 injeções de *Triparsamida*. Dos 533 tratados tivemos 271 curas e 262 óbitos.

A título meramente informativo juntamos um quadro indicando os resultados obtidos consoante os tripanocidas periféricos associados:

	Casos	Curados	Falecidos
<i>Triparsamida</i> associado c/			
Germamina	112	40	72
Germamina-Pentamidina . .	4	2	2
Germamina-Antrapol . . .	14	7	7
Germamina-Antrapol-Pentamidina	1	1	—
Antrapol	213	108	105
Pentamidina	128	70	58
Antrapol-Pentamidina . . .	61	43	18
Total	533	271	262

A modéstia dos resultados obtidos em nada diminui o valor da droga; há que apreciar esses resultados à luz dos condicionalismos já referidos, e da forma atrabiliária como muitas vezes se aplicava a droga. Ainda hoje, na época do *Arsobal* e do *Mel W* não podemos, ou melhor, não devemos prescindir da *Triparsamida*, que continua a prestar inestimáveis serviços. A *Triparsamida* permite reduzir durante muito tempo as alterações do L. C. R., e, bloqueando a invasão nervosa, parece atrasar a marcha da doença — comporta-se, pois, como um neurostático.

IV — O ARSOBAL

É o *Arsobal*, o último dos grandes tripanocidas que figuram nestas ligeiras notas, e é sobre ele que mais nos demoraremos.

É um poderoso tripanocida, não só periférico como das fases nervosas da doença.

Nos sectores médicos do Distrito de Tete verificou-se que, após a injeção de *Arsobal* os tripanossomas desapareciam do sangue periférico dentro

de 2 a 3 horas, em regra. Esta poderosa acção tripanocida apresenta-se como uma arma de dois gumes; com efeito, muitas das mortes verificadas após uma única injeção de *Arsobal* (em especial nos casos de parasitêmia intensa) podem ser atribuídas à tripanólise maciça provocada pela droga, com libertação de toxinas em tal quantidade que o organismo não consegue eliminá-las. Verificando e estudando tais acidentes, APTED preconizou, em 1957, (seguido, depois por ROBERTSON) a aplicação preliminar, antes do uso do *Arsobal*, de *Suramina* ou *Antrapol*, para «se limpar a parasitêmia e controlar a febre». Diga-se, porém, que nos casos com parasitêmia e nos casos febris a injeção de *Antrapol* é seguida, 3 a 4 horas depois, de febre ou de exacerbação da já existente, que desaparece em lise, 24 a 48 horas depois.

Nos já referidos sectores da M. C. T., a aplicação do *Arsobal*, iniciada em 1952, era antecedida, muitas vezes, da aplicação de uma injeção de *Antrapol* ou de *Pentamidina*, alguns anos, pois, antes da recomendação de APTED. Só não se precedia o *Arsobal* por um dos tripanocidas periféricos quando se pretendia verificar a sua acção tripanocida no sangue periférico, escolhendo-se sempre doentes em boas condições físicas. Posteriormente, passaram a aplicar-se mais injeções de *Antrapol*, consoante o estado do doente. Em 1957, nos doentes em estado precário, passam a associar-se em alguns sectores, a *Triparsamida* ao *Antrapol*, ambos em pequenas doses (em regra 3 injeções de *Antrapol* seguidas de outras 3 de *Triparsamida* em doses de 1,5 a 2 g). E, em 1958, o *Antrapol* e a *Triparsamida* passaram a ser misturados na mesma seringa (o que já tinha sido preconizado em 1933 por DE MARQUEISSAC, para a *Germanina*); este método é ainda hoje utilizado, quase obrigatório nos casos de doentes graves e bastante utilizado nos outros doentes com o que se têm obtido excelentes resultados.

O *Arsobal* abriu novos horizontes na terapêutica da doença do sono: a percentagem de curas dos doentes novos na fase nervosa aumentou substancialmente, com consequente redução da mortalidade; reduziu-se, vultosamente, o período de hospitalização o que foi muito do agrado dos doentes; e ficou-se de posse de uma arma de valor para o combate dos casos considerados incuráveis com o tratamento clássico (*Pentamidina* ou *Antrapol-Triparsamida*). Ainda que arsenical, como o é a *Triparsamida*, o *Arsobal* age nos casos resistentes à *Triparsamida* — estes casos são, como já dissemos, tripanossomido e não arseno-resistentes.

Porém, a par daquelas qualidades, dois senões apresenta o *Arsobal*: o desencadeamento, quase constante, de flutuações do liquor (designados por «tempestades»), flutuações que, em regra só desaparecem passados 6 a 7 meses, o que ocasiona morosidade no controle de cura; e a eclosão de acidentes, numa percentagem de certo modo elevada, muitas vezes graves, por vezes mortais. Os acidentes revestem-se de certo polimorfismo, e a sua eclosão é imprevisível, o que impossibilita o médico de, muitas vezes, agir com eficiência.

Dada a importância de que se revestem, demoremo-nos um pouco no assunto dos acidentes:

A aplicação do *Arsobal* é seguida, em regra, de acidentes ligeiros imediatos, por tromboflebite das veias superficiais: calor ao longo do braço, dor, febre, rigidez, dores abdominais — estes acidentes são quase constantes, em especial nos casos com parasitemia. Podem, também, aparecer náuseas e vômitos, que devem ser ligados à libertação de histamina ou a alergia. Mas outros acidentes, estes graves, podem também surgir. Em regra, são acidentes de duas espécies: uns podem surgir após a aplicação de 1 (mais frequentes) ou 2 injeções, e são de começo brusco, logo violentos de início, caracterizados por ataques convulsivos, prostração, apatia, evoluindo rapidamente para o coma — revelam fenómenos de encefalopatia arsenical; outros surgem em regra 3 a 5 dias depois de terminado o tratamento, são mais frequentes depois de tratamentos prolongados, e são caracterizados por tremores, vertigens, vômitos, dores abdominais, rigidez, artralgias e mialgias (reumatismo arsenical), ataxia, disartria, congestão da face e das conjuntivas, e depois anemias, etc.: são fenómenos de intoxicação arsenical, que muitas vezes desaparecem espontaneamente, e que, recentes, cedem ao *B. A. L.*

Como acidentes tardios podem aparecer nevrites e polinevrites dos membros inferiores.

O aparecimento destes acidentes não deve causar estranheza, pois não nos podemos esquecer que o *Arsobal* é um arsenical e já BEERMAN e STOCKES, em 1941, tinham verificado que nos sífilíticos tratados com arsenicais trivalentes se verificaram reacções tóxicas severas em 2.4 por mil.

Os acidentes tóxicos raras vezes são devidos a superdosagem; muitas das vezes são devidos a uma acção de biotropismo, que faz com que a virulência do tripanossoma, por ter sido atacado de forma brutal se exalte, dando uma reactivação; a essa encefalopatia chamam alguns autores «encefalopatia reactiva». Verifica-se que, controlada a encefalopatia as reac-

ções desaparecem e o tratamento pode ser continuado, o que exclui, pois, a hipótese de superdosagem.

A superdosagem pode dar, ainda que raramente encefalopatias hemorrágicas: são de começo brusco, com vômitos e inconsciência imediata, diminuição do pulso e morte rápida (em sífilíticos tratados com arsenicais BEERMAN e STOCKES verificaram que a incidência da encefalite hemorrágica era de 1 para 5 398 tratados).

Os acidentes devidos ao *Arsobal* são tratados em regra, pelo *B. A. L.* (não nos esqueçamos que o *Arsobal* já contém *B. A. L.*); não parece, porém, poder assegurar-se a acção do *B. A. L.* como antídoto de todas as reacções do *Arsobal*, pois muitas vezes as reacções desaparecem sem o seu uso. Para alguns autores, como ERCOLI e WILSON, entre outros, o *B. A. L.* diminuiria mais o efeito da droga do que a sua toxicidade, conclusão que, aliás não é perfilhada por outros, como FRIEDHEIM ⁽¹⁾.

Com o *Arsobal* surgem, por vezes, reacções da pele são reacções de hipersensibilidade alérgica, e que devem ser controladas pela cortisona.

Juntam-se alguns quadros e um mapa relativos aos acidentes verificados com o *Arsobal*. Verifica-se que a frequência de acidentes que respigamos, em relação aos tratados foi de 6,6 %, percentagem aproximada da indicada por ANDRADE SILVA e col., que foi de 7,4, e inferior à indicada por CECCALDI, que teve 9,5 % de acidentes.

O outro senão apontado ao *Arsobal* e ao qual já nos referimos, é o aparecimento, em percentagem elevada, de tempestades, do L. C. R. Essas «tempestades» consistem em flutuações dos valores do liquor, em regra agravamentos. Apesar desses agravamentos o estado geral em regra melhora. Considera-se de 7 meses o prazo médio para o desaparecimento das flutuações, pelo que muitos investigadores recomendam que só se repitam tratamentos depois de decorrido um ano. As flutuações retardam, como é óbvio, o controle de cura e podem colocar-nos na situação de termos deixado evoluir a doença, pois não podemos concluir se o agravamento do liquor se deveu a tempestade passageira ou à evolução da doença.

(1) A aparentemente inexplicável toxicidade do Mel B é esclarecida por GOODMAN e GILMAN no seu trabalho sobre «complexos metálicos—B.A.L.», que afirmam o seguinte: quando o preformado complexo é injectado não fica disponível nenhum excedente de B.A.L. e como o complexo «B.A.L. — metal» se dissocia em partículas de dimensões insignificantes parte do B.A.L. é reduzido, e o equivalente do metal é libertado, exercendo então o seu efeito nocivo.

Vejamos, agora, os resultados obtidos nos casos que coligimos, conforme o grau de evolução da doença:

a) *Doentes novos na fase hemolinfática*

Foi tratado apenas 1 doente, a quem foi aplicada 1 injeção de *Arsobal*. O doente curou.

É opinião unânime que deve ser rejeitado o tratamento dos doentes no período hemolinfático pelo *Arsobal*. Com efeito, o *Arsobal* não se tem revelado superior aos tripanolíticos de acção periférica (*Pentamidina* e *Antripol* ou similares) no tratamento destes casos, e apresenta-se com os 2 defeitos já apontados: a possibilidade de desencadeamento de flutuações do L. C. R., e a possibilidade de desencadeamento de fenómenos graves de encefalopatia. As flutuações

do liquor, que podem levar 7 meses a desaparecerem, retardarão o contróle de cura, e poderão colocar-nos na situação de termos deixado evoluir a doença para o ataque nervoso; quanto à possibilidade de aparecimento de fenómenos de encefalopatia, iremos colocar o doente no risco, diminuto, é certo, (na percentagem de 1,6) de apresentar aqueles fenómenos.

b) *Doentes novos na fase nervosa*

Diga-se, antes de tudo, que nos sectores médicos aos quais dizem respeito os elementos coligidos, só raramente se seguiram as normas terapêuticas estabelecidas por outros investigadores, como os indicados por ROBERTSON. Cada médico seguia o seu critério pessoal, considerando a gravidade e evolução do doente, critério que ia modificando à medida que obtinha melhores conhecimentos da droga, dos possi-

1 — *Acidentes verificados com a aplicação do Arsobal — Descrição dos casos*

Número de ordem	Número da ficha	Exame ao baixar				Tratamento feito antes da apli. do Arsobal			N.º de inj. de Arsobal aplicadas	Período decorrido desde a última injeção até ao aparecimento dos acidentes	Sintomas apresentados	Diagnóstico do acidente	Evolução		
		Sangue — Trip.	L. C. R.			Pentamidina grs.	Antripol grs.	Tripanamida grs.					Recuperados	Número	Dias decorridos até à morte
			Alb.	Cél.	Trip.										
1	1/50a	—	0,85	480	+	—	12,5	85	4	1 dia	Tremores, febre, agitação, rigidez	Intoxicação	1	—	—
2	2/51a	++	0,85	184	—	2,1	6,5	95	1	Imediato	Fibrilação, febre, rigidez, coma	Encefalopatia	1	—	—
3	7/52a	+	0,40	22	++	1,6	—	6	4	4 dias	Febre, tremores, agitação, coma	Intoxicação	—	1	5
4	12/52b	+	0,22	84	++	1,5	6	56	1	Imediato	Febre, inconsciência, tremores, coma	Encefalopatia	—	1	1
5	4/53a	++	0,39	38	++	0,1	—	—	4	2 dias	Tremores, febre, rigidez, coma	Intoxicação	—	1	3
6	15/53a	—	0,92	102	++	0,1	—	—	4	4 dias	Febre, agitação, tremores	•	1	—	—
7	24/53a	+	0,56	153	+++	0,1	—	—	4	1 dia	Tremores, trismus, febre, coma	•	—	1	2
8	36/53a	+++	0,71	138	—	—	0,5	—	8	3 dias	Agitação, febre, tremores, coma	•	1	—	—
9	7/54a	+	0,56	23	+++	—	0,5	—	4	2 dias	Fibrilação, albuminúria, febre, coma	•	—	1	4
10	9/54a	+++	0,31	33	—	—	0,5	—	4	1 dia	Inconsciência súbita, febre, coma	•	—	1	4
11	22/54a	+	0,56	765	+	—	0,5	—	4	1 dia	Tremores, febre, hipotensão	•	1	—	—
12	5/55a	+	0,31	55	++	—	0,5	—	4	2 dias	Cefaleias, febre, tremores, coma	•	—	1	4
13	1/56a	+	0,22	15	—	—	0,5	—	3	2 dias	Agitação, febre, cefaleias	•	1	—	—
14	7/57c	+++	0,45	246	—	—	—	—	1	Imediato	Tremores, febre, rigidez, agitação	Encefalopatia	1	—	—
15	23/57a	+	0,70	177	—	—	1,5	—	3	4 dias	Agitação, fibrilação, febre, coma	Intoxicação	—	1	2
16	3/58a	+	0,31	4	—	—	6	14	3	3 dias	Agitação, febre, tremores	•	1	—	—
17	6/58a	+	0,31	9	++	—	5,5	—	2	Imediato	Cefaleias, febre, agitação	Encefalopatia	1	—	—
18	2/59b	+++	0,40	176	+	—	—	—	5	4 dias	Fibrilação, rigidez, febre, coma	Intoxicação	—	1	4
19	10/60b	+	0,56	1416	++++	—	—	—	2	4 dias	Agitação, febre, convulsões	•	1	—	—
20	14/60b	+	0,56	434	—	—	6	9	2	Imediato	Tremores, agitação, febre	Encefalopatia	1	—	—
21	7/63b	+	0,56	32	++	—	2,5	6	3	2 dias	Convulsões, febre, rigidez, coma	Intoxicação	—	1	4
													11	10	

2 — Arsobal — Acidentes e complicações

a) Frequência dos acidentes

Número total de tratados com Arsobal	Número de acidentes	Percentagem de acidentes	Número de falecidos com acidentes	Percentagem de falecidos com acidentes
316	21	6,6	10	3,1

b) Gravidade dos acidentes

Número de acidentes	Recuperados		Falecidos	
	Número	Percentagem em relação aos acidentes	Número	Percentagem em relação aos acidentes
21	11	52,4	10	47,6

c) Diagnóstico dos acidentes

Classificação dos doentes	Número	Percentagem em relação aos acidentes	Recuperados		Falecidos	
			Número	Percentagem em relação aos acidentes	Número	Percentagem em relação aos acidentes
Intoxicação medicamentosa	16	76,2	7	43,7	9	56,3
Encefalopatia	5	23,8	4	80	1	20
Total	21		11		10	

d) Influência da presença do Tr. rh. no L. C. R. na eclosão e gravidade dos acidentes

Número de acidentes	L. C. R. com Tr. rh.			L. C. R. sem Tr. rh.		
	Total	Recuperados	Falecidos	Total	Recuperados	Falecidos
21	13	5	8	8	6	2

e) Influência do tratamento anterior na eclosão e gravidade dos acidentes

Número total de acidentes	Pentamidina			Antripol			Antripol e Triparasamida			Pentamidina e Triparasamida			Pentamidina-Antripol-Triparasamida			Nada		
	N.º de casos	Recuperados	Falecidos	N.º de casos	Recuperados	Falecidos	N.º de casos	Recuperados	Falecidos	N.º de casos	Recuperados	Falecidos	N.º de casos	Recuperados	Falecidos	N.º de casos	Recuperados	Falecidos
21	3	1	2	8	4	4	3	3	1	1	—	1	2	1	1	3	2	1

veis acidentes que poderiam eclodir, agindo por forma a obter sempre um melhor rendimento da droga. Baseados no conhecido aforismo de que há doentes e não doenças, parece ser de apoiar tal critério, pois o que se tem pretendido — a cura do doente —, tem sido conseguido em escala bastante elevada.

O Arsobal nos casos novos em evolução nervosa

Casos novos em evolução nervosa
Quadro Global

N.º de casos	Curados	Em observação	Desconhecidos	Falecidos
275	230	11	10	24

Resultados obtidos consoante os tripanocidas utilizados antes da aplicação do Arsobal

Precedido de:	Número de casos	Curados	Observação	Desconhecidos	Falecidos
Pentamidina . . .	17	13	1	—	3
Antripol	97	85	1	5	6
Antripol e Triparasamida	16	9	2	1	4
Antripol - Triparasamida, mesma seringa	63	52	3	4	4
Arsobal simples . .	82	71	4	—	7
Total . . .	275	230	11	10	24

Resultados verificados conforme o número de tratamentos

Número de tratamentos de Arsobal	Número de casos	Curados	Observação	Desconhecidos	Falecidos
1 Tratamento . . .	225	182	11	9	23
2 Tratamento . . .	38	37	—	1	—
3 Tratamento . . .	10	9	—	—	1
4 Tratamento . . .	2	2	—	—	—
Total . . .	275	230	11	10	24

O *Arsobal* foi aplicado, em regra, em 1 ou 2 séries de 3 ou 4 injeções diárias ou com um dia de intervalo, sendo as séries separadas de 7 a 10 dias.

Nos doentes graves, com mau estado físico as 2 primeiras injeções são dadas em doses inferiores à indicada pela maioria dos investigadores (0,1 c. c. por quilo de peso corporal), atingindo-se na 2.^a ou 3.^a injeção a dose indicada; nos doentes em bom estado foi aplicada, de início, a referida dose de 0,1 c. c. por quilo de peso.

Juntam-se alguns quadros e um mapa ilustrando os casos tratados e os resultados verificados. O mapa, coligido a título de curiosidade mostra os resultados consoante o panorama do liquor.

Pelo mapa e quadros nota-se que se obteve uma percentagem de curas verificadas de 83,6; porém, essa percentagem deve aumentar quando forem controlados os 11 casos que se encontram em observação, a maioria dos quais deverá evoluir para a cura. A percentagem de óbitos foi de cerca de 8,7; de notar,

Panorama do L. C. R. dos casos novos em evolução nervosa tratados pelo *Arsobal*

Panorama do L. C. R. ao baixar			Total de casos tratados	Casos curados	Falecidos				Casos em observação	Casos de paradeiro desconhecido
					Doença do sono	Causa desconhecida	Acidentes derivados do Arsobal	Total de falecidos		
Recente	Alb. até 0,25 Cél. até 10	s/ tripan.	27	26	—	—	—	—	1	—
		c/ tripan.	3	2	—	—	—	—	1	—
		Total . . .	30	28	—	—	—	—	2	—
Intermédio	Alb. até 0,30 Cél. até 10	s/ tripan.	7	6	—	—	—	—	—	1
		c/ tripan.	5	4	—	—	1	—	—	1
		Total . . .	12	10	—	—	—	1	—	1
	Alb. até 0,25 Cél. de 10 a 20	s/ tripan.	32	31	1	—	—	—	—	—
		c/ tripan.	8	8	—	—	—	—	—	—
		Total . . .	40	39	—	—	—	1	—	—
Antigo	Alb. até 0,35 Cél. até 200	s/ tripan.	35	32	2	—	—	—	1	1
		c/ tripan.	27	24	—	—	1	—	2	—
		Total . . .	63	56	—	—	—	3	3	1
	Alb. de 0,35 a 0,40 Cél. indetermin.	s/ tripan.	16	11	2	—	—	—	—	3
		c/ tripan.	28	22	2	—	3	—	1	—
		Total . . .	44	33	—	—	—	7	1	3
	Seb. 0,40-0,60 Cél. indetermin.	s/ tripan.	33	28	2	—	—	—	2	1
		c/ tripan.	26	19	3	1	2	—	—	1
		Total . . .	59	47	—	—	—	8	2	1
	Seb. 0,60-0,75 Cél. indetermin.	s/ tripan.	8	5	—	—	1	—	1	1
		c/ tripan.	7	4	1	1	—	—	1	—
		Total . . .	15	9	—	—	—	3	2	1
	Alb. de 0,75 Cél. indetermin.	s/ tripan.	6	6	—	—	—	—	1	2
		c/ tripan.	6	6	1	—	—	—	—	—
		Total . . .	12	12	—	—	—	1	1	2
Total			275	230	14	2	8	24	11	10

porém, que dos óbitos verificados (24), 2 se deveram a causas desconhecidas, a que deve ser estranha a doença do sono, e 8 são resultado de acidentes provocados pelo medicamento. Nota-se, pelo exame do mapa e quadros a presença de um grande número de casos com paradeiro desconhecido: a maioria desses doentes são oriundos dos territórios vizinhos, Rodésia e Zâmbia, que recorrem muito aos nossos serviços. Não nos é possível procurá-los e solicitar a sua presença, para efeitos de controle; e é possível e provável, até, que muitos deles se encontrem já curados. Por todas estas razões, a percentagem de curas deve ser mais elevada do que a indicada.

não foi possível, pois, afirmar-se se se trataria de um agravamento ou de uma recidiva.

É possível, e já noutro lugar se abordou o assunto, que os 6 casos se encontrassem já no início do ataque nervoso, pelo que teria sido insuficiente a terapêutica aplicada. Há, pois, necessidade de instituir um controle de cura mais apertado nos doentes classificados como encontrando-se na fase hemolinfática, para que, em caso de progressão para a evolução nervosa o diagnóstico se faça o mais precocemente possível, possibilitando, assim, uma terapêutica mais eficaz.

Casos classificados como do período hemolinfático e tratados pelos tripanocidas periféricos e que evoluíram para a fase nervosa — tratamento pelo Arsobal

Número de ordem	Número da ficha	Exames iniciais						Tratamento feito			Exames após tratamento			Número de tratamentos com o Arsobal	Exames após Arsobal			Evolução	Data da cura ou óbito
		Sang. Trip.	L. C. R.			Pentamidina g	Antropol g	L. C. R.			Trip.	Alb.	Cel.		Trip.	Alb.	Cel.		
			Alb.	Cel.	Trip.			Trip.	Alb.	Cel.									
1	5/54 a	+++	0,20	3	—	1,4	2,5	—	0,30	8	1	—	0,18	2	C	4/965			
2	10/54 a	++++	0,25	2	—	1,4	1,5	—	0,31	16	1	—	0,22	1	C	6/955			
3	4/55 a	+++	0,20	1,8	—	1,4	3,5	—	0,31	7	2	—	0,22	2	C	6/959			
4	8/56 a	++++	0,22	4	—	—	5,5	—	0,18	6	1	—	0,22	3	C	4/958			
5	6/62 a	++	0,22	4	—	—	6,5	—	0,31	9	2	—	0,25	1	C	8/963			
6	9/63 b	++	0,11	5	—	0,02	—	+++	0,35	243	1	—	—	—	F	6/964			

C — Curados.

F — Falecidos.

c) Doentes novos classificados e tratados como estando na fase hemolinfática e cuja doença evolui para a forma nervosa.

Foram coligidos 6 casos que, ao baixarem, e pelo panorama do L. C. R. tenham sido classificados como estando no período septicêmico da doença e como tal tratados; a terapêutica tinha sido instituída com a *Pentamidina* e o *Antitripol*, simples ou associados. Ao ser feito o controle de cura verificou-se que apresentavam sinais de ataque do neuro eixo, pelo que se lhes aplicou o *Arsobal*. Dos 6 casos, houve 5 curas e 1 óbito; o óbito ocorreu numa criança de 10 meses de idade que tinha baixado com a mãe, também doente do sono em estado grave (faleceu no dia seguinte). Depois de tratada, a criança voltou para a povoação, sediada em zona infectada, voltando a apresentar-se posteriormente, em estado grave;

d) Casos antigos da fase nervosa já tratados com outros tripanocidas e considerados incuráveis.

Foram coligidos 34 casos de doentes antigos, alguns com bastantes anos de evolução, já tratados pelos métodos clássicos até então em uso, e cuja cura se não verificava.

Obtiveram-se resultados brilhantes no seu tratamento pelo *Arsobal*. Verificaram-se 31 curas e 3 óbitos, dos quais 2 por acidentes desencadeados pela droga, e apenas 1 por doença. A percentagem de curas foi, pois, de 91 %, número bastante superior ao obtido por CECCALDI que refere apenas 40 % de sucessos.

Na tripanossomíase por *T. gambiense*, FRIEDHEIM refere que, em 394 casos triparsamido-resistentes 97,4 % reagiram favoravelmente à droga, não indicando, porém, a percentagem de curas.

Junta-se um mapa minucioso ilustrando os 34 casos tratados, mapa que, parece, é bem elucidativo, dispensando explicações.

*
* *
*

Muitos investigadores, entre os quais CECCALDI, que é, em parte, apoiado por ANDRADE SILVA e colaboradores, são de opinião que o «Arsobal dá tudo ou nada», e que, por esse facto, nada se lucrará com novos tratamentos.

Os casos por nós coligidos parecem invalidar tal critério. Com efeito, em 48 dos casos de doentes novos só se obteve a cura após repetição dos tratamentos, a intervalo de meses.

Os casos vão indicados em mapa anexo, com indicação das modificações da panorâmica do L. C. R.

É certo que, nalguns dos casos é possível que a repetição dos tratamentos tenha sido prematura, antes de decorrido o prazo aceite como necessário para a normalização do L. C. R., porém, na maioria dos casos os tratamentos foram repetidos muito tempo

O Arsobal nos casos considerados incuráveis com o tratamento pela Triparsamida

N.º de ordem	N.º da ficha	Exames iniciais				Tratamento feito antes da aplicação do Arsobal			Exame antes da aplicação do Arsobal			N.º de tratamentos com o Arsobal	Exame após a aplicação do Arsobal			Evolução		Data da cura ou óbito
		Sangue Tripan	L. C. R.			Pentamidina grs.	Antirípico grs.	Triptacamida grs.	L. C. R.				L. C. R.			Curados	Falecidos	
			Alb.	Célul.	Tip.				Tip.	Alb.	Célul.		Tip.	Alb.	Célul.			
1	36/46 b	++	0,58	25	—	—	7	40	—	0,55	394	1	—	0,25	3	1	—	7/958
2	3/47 a	++	0,56	55	—	—	14	120	—	0,64	113	2	—	0,25	3	1	—	6/956
3	31/47 a	+	0,40	55	—	—	21	185	—	0,64	43	3	—	0,22	1	1	—	2/957
4	13/49 a	+	0,40	25	—	1,4	1	50	—	0,54	38	3	—	2,22	2	1	—	1/955
5	1/50 a	—	0,85	480	++	—	14	85	—	0,56	284	2	—	—	—	—	1	11/952
6	4/50 a	+	0,72	Incont.	++	—	9,5	40	—	0,28	60	3	—	0,22	2	1	—	12/954
7	10/50 a	—	0,40	21	+	2,1	3	95	—	0,31	11	1	—	0,25	2	1	—	4/954
8	2/51 a	++	0,85	184	—	—	14	55	—	1,00	429	3	—	0,22	1	1	—	9/965
9	7/51 c	+	0,60	442	+	1,5	—	45	+	0,71	192	1	—	0,24	3	1	—	4/955
10	8/51 a	++	0,25	7	—	—	14	81	+	0,35	78	1	—	0,22	2	1	—	12/956
11	15/51 a	+	0,48	49	—	0,4	3	46	—	0,31	13	4	—	0,25	3,4	1	—	11/963
12	4/52 a	+	0,71	101	—	—	8,5	40	—	0,42	20	1	—	0,22	2	1	—	4/954
13	5/52 a	++	0,56	508	++	—	—	41,5	—	0,40	128	1	—	0,22	1	1	—	12/953
14	6/52 a	++	0,35	96	++++	2	—	35,5	—	0,31	18	3	—	0,22	2	1	—	2/956
15	12/52 b	+	0,22	84	+	1,4	6	56	—	0,35	122	1 inj	—	—	—	—	1	3/953
16	12/52 a	+	0,40	611	++	—	3	40	—	0,31	64	1	—	0,22	1	1	—	12/958
17	5/53 a	++	0,29	17	—	1,3	20	60	—	0,31	47	1	—	0,20	2	1	—	4/955
18	8/53 a	+	0,64	22	+++	0,9	12,5	30	—	0,54	68	3	—	0,22	1	1	—	4/955
19	12/54 b	+	0,48	26	+	3,3	—	104	—	0,30	5	1	—	0,25	4	1	—	5/957
20	14/54 b	++	0,11	8	—	2,8	6	63	—	0,30	8	1	—	0,18	3	1	—	6/957
21	15/54 b	+	0,90	252	—	—	22	66	—	0,30	Incont.	1	—	0,20	3	1	—	11/956
22	20/54 b	++	0,40	Incont.	—	2,1	—	80	—	0,35	262	2	—	0,18	2	1	—	6/957
23	21/54 b	+	0,40	146	++	—	19	60	—	0,56	421	1	—	0,40	161	—	1	11/959
24	4/55 b	+	0,75	632	++	2,1	—	60	—	0,30	9,2	1	—	0,20	3	1	—	7/959
25	6/55 b	++	0,38	12	—	—	10	38	—	0,38	47	2	—	0,16	4	1	—	5/957
26	7/55 b	+	0,40	428	++	—	12	45	—	0,31	14	1	—	0,22	1	1	—	10/959
27	5/56 b	++	0,35	90	+++	—	9	33	—	0,28	8	1	—	0,22	1,1	1	—	6/959
28	1/57 c	+	0,22	53	+	1,8	—	24	+	0,32	464	1	—	0,20	3	1	—	8/960
29	3/57 a	+	0,31	102	++	—	5,5	14	—	0,31	16	3	—	0,22	1	1	—	7/968
30	5/57 a	+	0,56	275	+++	—	14	60	—	0,25	10	2	—	0,22	4	1	—	8/962
31	26/57 a	+	0,56	87	+++	—	9	40	—	0,40	5	1	—	0,22	2	1	—	2/959
32	25/58 a	++	0,85	940	—	—	9,5	24	—	0,50	104	1	—	0,22	3	1	—	4/961
33	30/58 a	++	0,70	825	—	—	15	45	—	0,56	123	1	—	0,25	1,1	1	—	2/964
34	42/58 a	+	0,40	57	—	—	16,5	48	—	0,31	12	2	—	0,22	3	1	—	8/961
															31	3		

Casos novos na fase nervosa que necessitaram de mais do que 1 tratamento pelo Arsobal

Número de ordem	Exames iniciais				Exames efectuados após a aplicação do Arsobal																		Evolução		
	Sangue — Trip.	L. C. R.			L. C. R. após o 1.º tratamento				L. C. R. após o 2.º trat.				L. C. R. após o 3.º trat.				L. C. R. após o 4.º trat.								
		Alb.	Cél.	Trip.	Alb.	Cél.	Trip.	Períodos de meses Intervalo entre o 1.º e 2.º trat.	Alb.	Cél.	Trip.	Períodos de meses Intervalo entre o 2.º e 3.º trat.	Alb.	Cél.	Trip.	Períodos de meses Intervalo entre o 3.º e 4.º trat.	Alb.	Cél.	Trip.	Períodos de meses					
1	+++	0,40	120	—	0,35	3	—	8	8	0,25	1	—	14	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
2	++	0,31	2	—	0,29	12	—	6	9	0,25	3	—	50	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
3	++	0,20	9	—	0,31	2	—	5	6	0,28	2	—	7	6	0,29	2	—	10	—	—	1	—			
4	+	0,71	429	—	0,48	38	—	5	6	0,31	9	—	6	8	0,29	2	—	24	—	—	1	—			
5	+	0,42	38	+++	0,31	8	—	6	9	0,22	2	—	14	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
6	—	0,92	102	++	0,40	22	—	9	10	0,42	8	—	6	6	0,40	9	—	5	9	0,22	2	6	1	—	
7	+	0,26	7	+++	0,40	3	—	9	9	0,31	7	—	12	12	0,22	4	—	14	—	—	—	1	—		
8	++	0,71	368	+++	0,40	20	—	6	6	0,35	11	—	5	5	0,20	2	—	24	—	—	—	1	—		
9	++	0,36	20	+++	0,31	12	—	6	10	0,22	1	—	15	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
10	++	0,71	156	+++	0,31	3	—	9	9	0,22	3	—	20	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
11	+	0,26	9	—	0,31	1	—	5	10	0,22	3	—	12	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
12	+	0,48	416	—	0,39	4	—	10	11	0,31	27	—	16	16	0,22	3	—	46	—	—	—	1	—		
13	++	0,71	183	—	0,31	17	—	14	26	0,25	3	—	98	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
14	+++	0,31	13	—	0,31	6	—	6	9	0,20	1	—	9	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
15	++	0,56	923	+++	0,35	12	—	8	8	0,18	1	—	8	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
16	+	0,56	234	—	0,25	5	—	22	22	0,22	2	—	5	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
17	+++	0,25	11	—	0,25	6	—	22	22	0,22	2	—	5	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
18	+	0,85	150	++	0,31	28	—	10	10	0,22	3	—	12	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
19	++	0,40	266	—	0,22	5	—	22	25	0,22	2	—	5	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
20	+	0,22	25	—	0,22	8	—	16	18	0,20	3	—	7	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
21	+	0,40	297	—	0,22	5	—	14	14	0,28	6	—	10	12	0,18	3	—	14	—	—	—	1	—		
22	+	0,20	8	—	0,22	7	—	21	21	0,22	2	—	8	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
23	++	0,31	6	—	0,56	5	—	5	5	0,40	5	—	24	—	—	—	—	—	—	—	1	D			
24	+	0,32	16	—	0,24	5	—	12	14	0,22	2	—	14	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
25	++	0,31	18	++	0,31	5	—	17	18	0,25	1	—	34	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
26	+	0,31	6	—	0,31	2	—	12	30	0,25	1,1	—	36	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
27	+	0,40	47	+	0,31	11	—	14	14	0,31	9	—	17	17	0,25	3,2	—	36	—	—	1	—			
28	++	0,60	Inc.	—	0,22	14	—	10	12	0,22	2,3	—	10	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
29	+	0,56	60	—	0,48	178	++	8	8	0,31	72	+	9	12	0,25	6	+	12	12	0,22	1	—	20	1	—
30	+	0,56	398	—	0,40	556	+	8	8	0,31	155	+	6	13	0,31	41	—	12	—	—	—	—	F	—	
31	—	2,01	701	++	0,22	19	—	14	14	0,22	6	—	16	18	0,22	2,3	—	16	—	—	—	1	—		
32	+	0,56	227	—	0,31	28	—	8	12	0,18	1	—	8	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
33	+	0,40	74	—	0,22	8	—	12	16	0,25	3,1	—	30	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
34	++	0,48	397	+++	0,25	76	—	16	18	0,22	4	—	30	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
35	++	0,25	7	—	0,25	6	—	14	14	0,22	3	—	14	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
36	+	0,56	1140	—	0,56	555	—	12	14	0,22	2,3	—	12	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
37	++	0,56	709	—	0,25	9	—	14	17	0,25	2,3	—	18	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
38	+	0,22	23	+	0,28	50	—	8	9	0,11	1	—	9	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
39	++	0,31	19	—	0,25	47	—	8	12	0,22	3,4	—	18	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
40	+	0,70	825	+	0,31	9	—	7	9	0,25	6	—	6	0,22	1	5	—	—	—	—	1	—			
41	—	0,56	76	++	0,20	6	—	6	10	0,22	1,1	—	6	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
42	+	0,22	7	—	0,22	6	—	6	12	0,22	2,3	—	8	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
43	+	0,22	31	+	0,25	63	—	4	7	0,20	1	—	5	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
44	+	0,48	85	++	0,22	63	—	9	10	0,22	2,3	—	9	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
45	+	0,48	112	—	0,31	12	—	7	9	0,20	0,2	—	9	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
46	+	0,85	760	—	0,40	46	—	8	10	0,22	2,3	—	12	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
47	+	0,40	769	—	0,25	63	—	7	8	0,22	3,4	—	8	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
48	+	0,56	550	—	0,25	7	—	6	8	0,22	3	—	8	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
49	++	0,40	82	—	0,22	8	—	6	8	0,20	3	—	8	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
50	+	0,48	28	—	0,40	57	—	5	8	0,22	3	—	5	—	—	—	—	—	—	—	1	—			
																					48	1 D 1 F			

D — Desconhecidos; F — Falecidos.

depois de extinto aquele prazo. Mesmo nos doentes antigos, considerados incuráveis com a *Triparsamida*, e tratados, posteriormente, com o *Arsobal*, foi necessário, algumas vezes, repetir os tratamentos.

No quadro anexo verifica-se que, em 275 doentes novos, em evolução nervosa, se curaram 230, dos quais 182 com 1 só tratamento, e os outros 48 com repetição dos tratamentos, conforme consta do mapa.

Dos 31 doentes antigos considerados incuráveis com o tratamento triparsamídico, e aos quais, posteriormente foi aplicado o *Arsobal* a cura foi obtida com o seguinte número de tratamentos.

Com 1 tratamento	18 curados
Com 2 tratamentos	5 »
Com 3 tratamentos	7 »
Com 4 tratamentos	1 »

Temos pois que, no conjunto, em 261 doentes considerados curados com o tratamento pelo *Arsobal* a cura foi obtida com os seguintes números de tratamentos:

Com 1 tratamento	200 curados
Com 2 tratamentos	42 »
Com 3 tratamentos	16 »
Com 4 tratamentos	3 »

Houve pois, em perto de 23,4 % dos casos, necessidade de repetir os tratamentos pelo *Arsobal* para se verificar a cura dos doentes. Não parece, pois, repete-se, ser de aceitar a conclusão de CECCALDI de que nada se lucra com a repetição dos tratamentos; é inegável, porém, que a maior percentagem de curas (76,6) se verifica após apenas 1 tratamento.

Chegados ao termo deste breve estudo, podemos tirar as seguintes

CONCLUSÕES

1.^a — Que, quer o *Antripol* quer a *Pentamidina* são excelentes tripanocidas periféricos, com valor terapêutico semelhante, ainda que o *Antripol* pareça mais inócuo, e que qualquer deles basta para o tratamento dos casos de doença do sono evoluindo no período hemolinfático;

2.^a — Que os fracassos verificados com aquelas drogas, em alguns casos classificados como encontrando-se no período hemolinfático se devem, possivelmente, ao facto de já se encontrarem no início do

ataque nervoso, pelo que aquelas drogas se manifestaram insuficientes para a cura;

3.^a — Que a *Triparsamida* deve manter o seu lugar de bom tripanocida, em casos de ataque nervoso, apesar da lentidão da sua acção;

4.^a — Que os acidentes visuais verificados com a aplicação da *Triparsamida* se devem atribuir mais a defeitos de dosificação e de normas terapêuticas do que à nocividade da própria droga, ainda que se tenha de aceitar a possibilidade da sua acção nociva (como arsenical que é), electiva sobre o nervo óptico;

5.^a — Que mesmo nos casos em que se utilize o *Arsobal*, como terapêutica de fundo, há conveniência em fazer preceder este de *Antripol* e *Triparsamida*, preferivelmente misturados na mesma seringa: a *Triparsamida* agirá não só como tónico, mas também porque, iniciando de forma lenta a acção tripanocida em vista, vai impedir os fenómenos de biotropismo (com aumento da virulência do tripanossoma), e impedir, também, uma tripanólise brutal, da qual podem resultar acidentes graves;

6.^a — Que o *Arsobal* se mostra uma droga de eleição, não só para os casos novos em evolução nervosa, como para os antigos, considerados incuráveis com os outros tripanocidas;

7.^a — Que a acção do *Arsobal* é ensombrada pela sua toxicidade, pelo que muitas vezes se desencadeiam acidentes graves e imprevisíveis, por vezes mortais;

8.^a — Que, não se revelando o *Arsobal*, nos casos em evolução hemolinfática, de valor terapêutico curativo superior ao da *Pentamidina* ou do *Antripol*, é de rejeitar formalmente o seu emprego nestes casos (apesar de com ele, se poder obter a «therapia sterilisans magna», de EHRLICH), dada a possibilidade de desencadeamento de acidentes graves que podem surgir, mesmo após a aplicação de uma única injeção.

BIBLIOGRAFIA

- BALFOUR (G. W.) — Arsenic as a remedy for the bite of tsetse — *Brit. Med. J.*, 1958.
- BÉCHAMP (A.) — De l'action de la chaleur sur l'arséniate de aniline et de la formation d'un anilide de l'acide arsenique — *C. R. Ac. Sci.*, 1863.
- BRODEN (A. VAN DEN) — *Bull. Soc. Path. Exot.*, — n.º 8, 1933.
- BRODEN e RODHAIN (J.) — Le traitement de la trypanossomiase humaine (maladie du sommeil), 1906-1908.
- BRODEN e RODHAIN (J.) — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1908.
- BRUCE (D.) — Preliminary (1895) and Further (1896) report on tsetse fly disease or nagana, in Zululand.
- CASTELLANI (A.) — *Brit. Med. J.*, 1903.
- CASTELLANI (A.) — *J. trop. med.*, 1903.

- CECCALDI (J.) — Nouvelles contributions au traitement de la trypanossomiase humaine par le Arsobal ou 3864 R. P. Son efficacité chez les anciens trypanossomés atteints de méningo-encéphalite résistant aux trypanocides généralement utilisés.
- DUTTON (J. E.) e TODD (J. L.) — *J. trop. med.* 1903 (Exp. Liverpool school of tropical medicine to the Congo).
- EHRlich (P.) — Biologische Therapie, 1907.
- EHRlich (P.) — Chemotherapeutique Trypanossomen — *Studien*, 1907.
- EHRlich e BERTHEIM (A.) — Zur Geschichte der Atoxylformel, 1907.
- EVENS (F.), NIEMEGERERS (K.) e PACKCHANIAN (A.) — Nitrofurazone therapy of Trypanosoma gambiense sleeping sickness in man, *Ann. J. Trop. Med.*, 1957.
- FILDES (P.) — A rational approach to research in chemotherapy, *Lancet*, 1942.
- FRIEDHEIM (E. A. H.) — Le traitement de la maladie du sommeil par le Mel B en injections intraveineuses — *C. A. T. T. Brazz.* 1948.
- FRIEDHEIM (E. A. H.) — Le traitement de la trypanossomiase humaine avec des substances stibées nouvelles: le Msh et le Msh-B — *C. A. T. T. Brazz.*
- FRIEDHEIM (E. A. H.) — Le Mel B dans le traitement de la maladie du sommeil à Trypanossomiase gambiense — *B. P. I. T. T.* 105/0.
- GREIG (E. W. H.) e GRAY (A. C. H.) — Treatment of human trypanosomiasis, 1905.
- HANINGTON (J.) — Notes on the treatment of human trypanosomiasis with «Bayer 205», 1924.
- HOOF (L. M. J. J. van) — Observations on trypanosomiasis in the Belgian Congo, 1947.
- JACOBS (W. A.) e HEIDELBERGER (M.) — Chemotherapy of trypanosome and spirochoete infections. I. N. Phenylglycineamid — p — arsenic acid, *Jorn. Exp. Med.* (30), 1919.
- JONCHERE (H.) — Traitement par les diamidines de la phase lymphatico-sanguine de la trypanossomiase humaine em A. O. F. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951.
- LAUNOY (L.) e LAGODSKY (H.) — in *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1940.
- LINGARD (A.) — Report on surra in equines, bovines, bufallos ou canines together with an account of experiments conducted with the Trypanosoma of rats, bandicots and fish. *Bombay*, 1899.
- LIVINGSTONE (D.) — Arsenic as a remedy for tsetse bite, *Br. med. J.*, 1858.
- LLOYD (L. L.) — Report on the treatment of sleeping sickness at the tsetse Investigation Camp, Sherifuri, 1925.
- LOURIE (E. M.) — The blood-brain barrier and cerebro-spinal fluid in relation to the efficacy of sleeping sickness drugs — *Trans. Faraday Soc.*, 1943.
- LOURIE (E. M.) e YORKE (W.) — Studies in chemotherapy — XVI — The Trypanocidal action of syntalin — *Ann. Trop. Med. Paras.* (31), 1937.
- LOURIE (E. M.) e YORKE (W.) — Studies in chemotherapy, XXI — The trypanocidal action of certain aromatic diamidines — *Ann. Trop. Med. Paras.* (33), 1939.
- LOW (G. C.) e CASTELLANI (A.) — Report on sleeping sickness from its clinical aspects — in *Sleep. Sick. Comm. Roy Soc.*, 1903.
- MAC LEAN (G.) e FAIRBAIRN (H.) — In *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1933.
- MAGALHÃES (J.) — In *Arq. Hig. e Pat. Exot.*, 1909.
- MANSON (P.) — My experiences of trypanosomiasis in Europeans and its treatment by atoxyl and other drugs — *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1908.
- MANSON (P.) e DANIELS (C. W.) — A case of trypanosomiasis — *Brit. Med. J.*, 1903.
- MARQUESSAC, DE — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1933.
- MARTIN (G.), LEBOEUF (A.) e RINGENBACH (J.) — Sur le traitement de la maladie du sommeil par l'orpiment seul. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1910.
- MICHELSSEN (P.) e TRIEST (A.) — In *B. P. I. T. T.* 134/1.
- MOORE (B.), NIERENSTEIN (M.) e TODD (J. L.) — Notes on the effects of therapeutic agents ou trypanossomes in respect to a) acquired resistance of the parasites to the drugs; and b) changes in virulence of the strains after escape from the drug. *Ann. trop. med. paras.*, 1908.
- MOORE (B.), NIERENSTEIN (M.) e TODD (J. L.) — Concerning the treatment of experimental Trypanosomiasis. *Ibid.* 1907.
- NABARRO (D.) e GREYG (E. D. W.) — Further observations on the trypanosomiasis (human and animal) in Uganda — *Ref. Sleep. Sick. Com. Roy. Soc.*, 1905.
- NEUJEAN (G.) — Considerations sur le controle de la thérapeutique de la maladie du sommeil, *B. P. I. T. T.* — 176/0.
- NEUJEAN (G.) e EVENS (F.) — Diagnostique et traitement de la maladie du sommeil à T. gambiense, 1958.
- ROBERTSON (D. H. H.) e BAKER (J. B.) — In *Trop. Dis. Bull.*, 1958.
- SILVA (M. A. A.) e CASEIRO (A.) — Prophylactic action of diamidines against T. rhodesiense infection. *Com. I. S. C. T. R.*, 8.^a reunião, *Salisb.*, 1956.
- SILVA (M. A. A.) e col. — I. S. C. T. R. — Rel. na 5.^a reunião. *B. P. I. T. T.*, 1954.
- THOMAS (H. W.) — Some experiments in the treatment of trypanosomiasis — *Brit. Med. J.*, 1905.
- TODD (J. L.) — The treatment of human trypanosomiasis by Atoxyl — *Brit. med. J.*, 1909.
- WOODS (D. D.) — The relation of p. aminobenzoic acid to the mechanism of the action of sulphanilamide, *Brit. J. Exp. Path.* (21), 1942.
- YORKE (W.) et col. — A new arsenical for the treatment of syphilis and trypanosomiasis. *Brit. med. J.*, 1936.