



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Margarida Relva e Oliveira

A RECEÇÃO DOS MEDICAMENTOS ANTI-  
LEPRÓTICOS NO HOSPITAL COLÓNIA ROVISCO PAIS  
ESTUDO ATRAVÉS DA REVISTA “ROVISCO PAIS: REVISTA PORTUGUESA DA  
DOENÇA DE HANSEN” (1962-1981)

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada,  
orientada pelo Professor Doutor João Rui Pita e apresentada  
à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Margarida Relva e Oliveira

**A receção dos medicamentos  
anti-lepróticos no  
Hospital Colónia Rovisco Pais**  
Estudo através da revista “Rovisco Pais: Revista Portuguesa  
da Doença de Hansen”  
(1962-1981)

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada, orientada pelo  
Professor Doutor João Rui Pita e apresentada à Faculdade de  
Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2023



## Agradecimentos

Ao Professor Doutor João Rui Pita por ter aceitado orientar esta tese, e por todo o contributo dado.

À Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo, enquanto Diretora do Mestrado em Farmacologia Aplicada pelo apoio durante este período de formação.

Ao Secretariado do Conselho Diretivo do Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais, pela disponibilização em formato digital de algumas revistas, sempre que solicitei.

À minha cunhada, Dora Silva, pelas dúvidas de português esclarecidas a qualquer hora.

À minha colega, Dra. Júlia Santiago, pelo entusiasmo com que acompanhou o meu trabalho, e por toda a ajuda tão prática e tão útil.

À minha mãe, que vive intensamente todos os meus sucessos (e também os insucessos).

Ao Miguel, marido e companheiro, não consigo traduzir para palavras tudo o que agradeço.

À Amélia e ao João, como pedido de desculpa pelos momentos que perdemos. Iremos compensá-los brevemente.



## Resumo

A lepra, também designada doença de Hansen, é uma das doenças conhecidas mais antigas da humanidade. Mencionada na Bíblia e noutros escritos antigos, existem registos paleopatológicos que confirmam a sua existência na Índia cerca de 2000 a.C.

É causada pelo bacilo intracelular obrigatório *Mycobacterium leprae*, a primeira bactéria identificada como agente causador de uma doença humana, por G. Hansen em 1873. É uma bactéria de crescimento lento, e até agora, tem sido impossível promover o seu crescimento *in vitro*, dificultando o conhecimento verdadeiro do seu período de incubação, vias de transmissão e mecanismos de infeção. As manifestações clínicas da doença diferem conforme as formas clínicas, afetando primeiramente a pele e o sistema nervoso periférico.

Até à década de 40 do século XX, foi utilizado o óleo de chaulmoogra para a terapêutica da lepra, sem resultados promissores, e a doença era comumente considerada incurável. As leprosarias, criadas um pouco por todo o mundo, tinham como principal objetivo evitar a difusão da doença, sem qualquer expectativa de cura dos doentes internados. Em Portugal, a Leprosaria Nacional também designada Hospital Rovisco Pais foi inaugurada em 1947 na Tocha, Cantanhede.

É durante esta década que decorrem os estudos de Faget na leprosaria de Carville com o medicamento promin, uma sulfona produzida pela Parke Davis and Company, obtendo os primeiros resultados positivos no tratamento da lepra. Em 1947 as sulfonas passam a ser tratamento de primeira linha neste hospital. Do desenvolvimento desta classe terapêutica surge a dapsona na década de 1960, mais económica e com a vantagem de toma oral. Entretanto, surge o problema da resistência ao antibiótico. Posteriormente são descobertos novos fármacos efetivos contra a lepra, como a clofazimina e a rifampicina.

A poliquimioterapia com dapsona, clofazimina e rifampicina é recomendada pela Organização Mundial de Saúde para o tratamento da lepra desde 1982. Com esta estratégia, em quatro décadas, foi possível tratar cerca de 18 milhões de pessoas, e reduzir a prevalência da lepra em 95% em todo o mundo. Em Portugal, se no início do século XX, existiriam entre 1000 e 2000 casos de doença, a partir da década de 90, o número de casos estava abaixo de um por 10000 habitantes, colocando-nos dentro da meta designada para a eliminação da doença. O número de casos notificados entre 2013 e 2016 foram 12, todos importados.

A história do Hospital Rovisco Pais durante o seu funcionamento enquanto leprosaria, cruza-se com o desenvolvimento dos primeiros fármacos eficazes no tratamento da lepra. Se

nos primeiros anos de atividade, houve alguma dificuldade na aquisição de sulfonas, a partir de 1950 todas essas dificuldades estavam ultrapassadas, e os medicamentos eram largamente utilizados. No entanto, a noção de que as sulfonas eram a melhor terapêutica disponível, sem, contudo, ser a ideal, levou à busca por novas estratégias terapêuticas no tratamento da lepra. Além da atividade clínica e social, Hospital Rovisco Pais desenvolveu uma forte investigação epidemiológica, dinamizando o ensino da leprologia através de cursos internacionais e da publicação da revista *Rovisco Pais: Revista Portuguesa da Doença de Hansen*, entre 1962 e 1981. Consultando a revista, podemos conhecer os trabalhos de investigação, bem como os tratamentos utilizados, os ensaios clínicos e os consumos de medicação no Hospital Rovisco Pais.

**Método:** Estudo analítico tendo como fonte principal a revista científica *Rovisco Pais: Revista Portuguesa da Doença de Hansen*, publicada por aquele Hospital entre 1962 e 1981. Consulta e pesquisa das revistas na Biblioteca da Ciências da Saúde e na Biblioteca Geral da Universidade de Coimbra, na Biblioteca Municipal de Coimbra e na hemeroteca do Núcleo Museológico do Hospital Colónia Rovisco Pais.

**Palavras-chave:** Doença de Hansen, Hanseníase, sulfonas, Hospital Rovisco Pais.

## Abstract

Leprosy, also known as Hansen's disease, stands as one of the oldest known diseases in human history. Referenced in the Bible and other ancient texts, paleopathological records confirm its existence in India around 2000 BC. This disease is caused by the obligate intracellular bacillus *Mycobacterium leprae*, the first bacterium identified as the causative agent of a human ailment, elucidated by G. Hansen in 1873. Characterized by a slow growth rate, the bacterium cannot be cultured on any known medium, impeding a thorough understanding of its incubation period, transmission routes, and infection mechanisms. Clinical manifestations of the disease diverge based on clinical forms, primarily affecting the skin and peripheral nervous system.

Until the 1940's, chaulmoogra oil was employed in leprosy therapy, yielding unpromising outcomes, and the ailment was commonly deemed incurable. Leprosaria, established worldwide, chiefly aimed at arresting disease dissemination, with little expectation of patient recovery. In Portugal, the Leprosaria Nacional, also known as Hospital Rovisco Pais, was inaugurated in 1947 in Tocha, Cantanhede.

It was during this decade that Faget's investigations at Carville Leprosarium, with the drug promin, a sulfone manufactured by Parke Davis and Company, yielded the initial positive treatment outcomes for leprosy. Sulfones became the first-line treatment at this hospital in 1947. The development of this therapeutic class gave rise to dapsone in the 1960's, more cost-effective and administered orally. Nonetheless, the awareness of antibiotic resistance emerged. Subsequently, new effective drugs against leprosy were discovered, such as clofazimine and rifampicin.

Polychemotherapy involving dapsone, clofazimine, and rifampicin has been recommended by the World Health Organization for leprosy treatment since 1982. With this strategy, over four decades, approximately 18 million individuals have been treated, leading to a 95% reduction in leprosy prevalence globally. In Portugal, where there might have been between 1000 and 2000 cases in the early 20th century, the number dwindled to below one case per 10,000 inhabitants from the 1990's onward, aligning with the designated goal for disease elimination. The reported cases between 2013 and 2016 were all imported, totalling 12.

The history of Hospital Rovisco Pais during its tenure as a leprosarium intersects with the development of the initial effective drugs for leprosy treatment. While there were challenges in procuring sulfones in the early years of its operation, such obstacles were

overcome by 1950, and medications became widely employed. Nonetheless, the perception that sulfones were the best available therapy, though not ideal, spurred the pursuit of new therapeutic strategies for leprosy treatment. In addition to its clinical and social activity, Hospital Rovisco Pais fostered robust epidemiological research, advancing leprology education through international courses and the publication of the *Rovisco Pais: Revista Portuguesa da Doença de Hansen* from 1962 to 1981. This journal offers insights into research efforts, treatments utilized, clinical trials, and medication consumption at Hospital Rovisco Pais.

**Methodology:** This study employs an analytical approach primarily based on the scientific journal *Rovisco Pais: Revista Portuguesa de Doença de Hansen* published by the hospital between 1962 and 1981. The journals were accessed and researched at the Biblioteca das Ciências da Saúde and the Biblioteca Geral of the University of Coimbra, the Municipal Library of Coimbra, and the archive of the Núcleo Museológico do Hospital Colónia Rovisco Pais.

**Keywords:** Hansen's Disease, Leprosy, sulfones, Hospital Rovisco Pais.

# Índice

Agradecimentos.....	3
Resumo.....	5
Abstract.....	7
Índice de Figuras e Tabelas .....	13
Índice de Anexos.....	13
Epígrafe .....	15
Introdução.....	17
Cap. 1: A doença de Hansen .....	21
1.1 Caracterização da doença .....	21
1.2 Breve história da Doença.....	28
Cap. 2: Os medicamentos em meados do século XX .....	33
2.1. O desenvolvimento da indústria farmacêutica.....	33
2.2. A inovação das sulfonas.....	35
Cap. 3: Os medicamentos utilizados no Hospital Rovisco Pais através da revista Rovisco Pais: Revista Portuguesa da Doença de Hansen .....	39
3.1 O Hospital-Colónia Rovisco Pais.....	39
3.2 Caracterização da revista.....	63
3.3 Os artigos sobre medicamentos .....	73
Uma experiência com o “CIBA 1906” em doentes internados no Hospital-Colónia Rovisco Pais [jan.-abr. 1962, continuado mai.-ago. 1962]	74
O B.C.G. na profilaxia da lepra (revisão e actualização de elementos) [set.-dez. 1962]	76
Reacção leprótica e «Histaglobin» (Ensaio em 7 casos) [abr.-jun. 1963]	79
Algumas considerações sobre os acidentes inespecíficos da sulfonoterapia (Revisão) [abr.- jun. 1963]	81
O Etisul no tratamento da Lepra [out.-dez. 1963]	83
Relatório das atividades dos Hospital-Colonia Rovisco Pais em 1962 [out.-dez. 1963]	84
Efeitos das sulfonas em formas lepromatosas (iconografia) [jan.-mar. 1964]	85
Método prático de vigilância do tratamento sulfónico dos doentes de Hansen [jan.-mar. 1964]	86
A sulfamida RO-4-4393 nas infeções intercorrentes dos membros inferiores em doentes de lepra [jan.-mar. 1964]	87
Relatório das Actividades clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1963 [abr.-jun. 1964]	88
Acerca do efeito terapêutico das sulfonas na lepra (revisão da literatura) [out.-dez. 1964]	89
Tratamento da Lepra [jan.-mar. 1965]	90
Tratamento da Lepra com CIBA-1906 injetável [abr.-jun. 1965]	95
Elementos estatísticos das Atividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais [abr.-jun. 1965]	97
Tratamento da Lepra com Madribon [jul.-set. 1965]	97
Elementos estatísticos das atividades clínicas do Hospital Rovisco Pais em 1965 [out-dez. 1965]	100

Sulfonémia na lepra (Estudo dos níveis sanguíneos de D.D.S. em doentes internados no Hospital Rovisco Pais) [jan.-mar. 1966]	100
Elementos estatísticos das atividades clínicas do Hospital Rovisco Pais em 1966 [jul.-set. 1967]	102
Vigilância do Tratamento Sulfónico [out.-dez. 1967]	103
Dois mil e quinhentos anos de tratamento da lepra [jan.-mar. 1968]	104
Reacção leprosa e Talidomida [jan.-mar. 1968]	108
Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1967 [abr.-jun. 1968]	110
RO 4.4393 (Fanasil) no tratamento da lepra [jul.-set. 1968]	110
Negativação da Baciloscopia com Sulfonoterápia [out.-dez. 1968]	112
A talidomida no tratamento da lepro-reacção (Experiência efectuada no Hospital Rovisco Pais) [jan.-mar. 1969]	114
Elementos Estatísticos referente à atividade Clínica do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1968 [jul.-set. 1969]	116
IX Congresso Internacional de Leprologia (Resumos) [out.-dez. 1969]	117
Sulfonémia na Lepra 2. Estudo dos níveis sanguíneos de D.D.S. em doentes tratados com uma nova suspensão injectável de absorção lenta [jan.-mar. 1970]	118
Relatório das actividades clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1969 [abr.-jun. 1970]	120
A Penimepiciclina no tratamento da Lepra [abr.-jun. 1970]	121
Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1970 [jan.-mar. 1971]	122
O B 663 no Tratamento da Lepra [jan.-mar. 1971]	123
A rifampicina (Rifadin) no tratamento da Lepra (Relatório preliminar de ensaio efectuado no Hospital Rovisco Pais) [out.-dez. 1971]	125
Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1971 [jul.-set. 1972]	126
Considerações sobre o uso da Talidomida na reacção Leprótica [out.-dez. 1972]	127
A Rifampicina (RIFADIN) no tratamento da Lepra (Ensaio efectuado em doentes do Hospital Rovisco Pais) (Tocha - Portugal) Relatório definitivo [jan.-mar. 1973]	129
Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1972 [abr.-jun. 1973]	132
Tratamento da Reacção Leprótica [out.-dez. 1973]	132
Relatório das Actividades Clínicas do Hospital Colónia Rovisco Pais em 1973 [jan.-mar. 1974]	133
Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1974 [jan.-jun. 1975]	134
Relatório das Actividades Clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1975 [jan.-jun. 1976]	134
Relatório das actividades clínicas do Hospital Rovisco Pais em 1976 [jul.-dez. 1976 e jan.-dez. 1977]	135
Relatório das Actividades Clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1977 [jul.-dez. 1978]	135
Relatório das actividades clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1978 [jan.-dez. 1979]	136
Terapêutica e Profilaxia da Lepra [jan.-dez. 1979]	136
Relatório das actividades clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1979 [jan.-dez. 1980]	145

Relatório das actividades clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1980 [jan.-dez. 1981]	146
Comentário	147
Conclusões .....	151
Bibliografia.....	155
Anexos.....	163



## Índice de Figuras e Tabelas

Figura 1 Casos notificados de doença de Hansen em Portugal entre 1950 e 2016 (Direção de Serviço de Informação e Análise, 2017). .....	28
Figura 2 Planta do Hospital-Colónia com a distribuição dos edifícios já construídos em 1952, (Silva, 1953) .....	45
Figura 3 Vista aérea parcial, num postal do Hospital Rovisco Pais.....	45
Figura 4 Núcleo familiar num postal do Hospital Rovisco Pais.....	47
Figura 5 Situação dos doentes no Hospital Rovisco Pais entre 1957 e 1965, (P. Basto, 1965b).....	57
Figura 6 Organização da atividade do Hospital Rovisco Pais em 1965, (P. Basto, 1965b). .....	58
Figura 7 Capa da primeira revista publicada. ....	65
Figura 8 Contracapa da primeira revista. ....	66
Figura 9 Índice da revista de outubro a dezembro de 1963. ....	67
Figura 10 Capa da revista de janeiro a março de 1965.....	68
Figura 11 Capa da revista nº 2 de 1976 e única de 1977.....	69
Figura 12 Página com publicidade na revista de janeiro a abril de 1962. ....	72
Figura 13 Página com publicidade na revista de abril a junho de 1963.....	73
Figura 14 Resultados obtidos no ensaio da «Histaglobin», (Bastos & Barbosa, 1963). ....	80
Figura 15 Formula química do Etisul, (P. Basto & Barbosa, 1963).....	83
Figura 16 O mesmo doente antes e depois da sulfonoterapia, (“Iconografia,” 1964).....	85
Figura 17 Diamino difenil sulfona (D.D.S),(Barbosa, 1965a).....	90
Figura 18 Resultados do ensaio com Ciba-1906 injetável, parte 1, (Barbosa, 1965b).....	96
Figura 19 Resultados do ensaio com Ciba-1906 injetável, parte 2, (Barbosa, 1965b).....	97
Figura 20 Resultados obtidos no grupo tratado com Madribon, (Barbosa & Ferreira, 1965).....	99
Figura 21 Resultados obtidos no grupo testemunha (D.D.S.), (Barbosa & Ferreira, 1965).....	99
Figura 22 Valores médios de sulfonémia em mg/ 100 ml,(H. S. Santos & Nogueira, 1966).....	101
Figura 23 Gráfico: sulfonémia vs. tempo,(H. S. Santos & Nogueira, 1966). ....	102
Figura 24 Resultados obtidos no grupo A na experiência no Fanasil, (Barbosa & Santos, 1968). ....	111
Figura 25 Resultados obtidos no grupo B na experiência do Fanasil, (Barbosa & Santos, 1968).....	111
Figura 26 Resultados obtidos no grupo C da experiência do Fanasil,(Barbosa & Santos, 1968) .....	112
Figura 27 Resultados da experiência com talidomida no tratamento da leproreacção, (Barbosa & Almeida, 1969) .....	116
Figura 28 Resultados do ensaio com suspensão injetável de D.D.S. a 25% (H. S. Santos & Barbosa, 1970). ....	120
Tabela 1: Altas concedidas pelo Hospital Rovisco Pais até 1962, conforme o relatório.....	55
Tabela 2 Valores de resultados obtidos no ensaio clinica da Rifampicina,(Barbosa, 1973a).....	131

## Índice de Anexos

Anexo 1 Consumo de Sulfónicos entre 1955 e 1962, (P. Basto, 1963).....	163
Anexo 2 Consumo de medicação sulfónica entre 1956 e 1963, (P. Basto, 1964).....	164
Anexo 3 Consumo de medicação sulfónica entre 1957 e 1964, (P. Basto, 1965a).....	164
Anexo 4 Consumo de medicação sulfónica entre 1957 e 1965, (P. Basto, 1965b). ....	165
Anexo 5 Consumo de medicação específica entre 1962 e 1966, (P. Basto, 1967).....	165
Anexo 6 Consumo de medicação específica entre 1962 e 1967, (P. Basto, 1968).....	166
Anexo 7 Consumo de medicação específica entre 1965 e 1969, (Barbosa, 1970).....	166
Anexo 8 Outros medicamentos específicos consumidos durante o ano de 1969, (Barbosa, 1970)..	167
Anexo 9 Consumo de medicação específica entre 1966 e 1970, (Barbosa, 1971b).....	167
Anexo 10 Outros medicamentos específicos consumidos em 1970, (Barbosa, 1971b).....	168

Anexo 11 Serviço de Enfermagem Domiciliária entre 1968 e 1970, (Barbosa, 1971b).....	168
Anexo 12 Consumo de medicação sulfônica entre 1967 e 1971, (Barbosa, 1972).....	169
Anexo 13 Atividade do Serviço de Enfermagem Domiciliária entre 1968 e 1971, (Barbosa, 1972)..	169
Anexo 14 Consumo de Medicação Sulfônica entre 1968 e 1972, (Barbosa, 1973b). ....	170
Anexo 15 Outros antilepróticos consumidos em 1971 e 1972, (Barbosa, 1973b). ....	171
Anexo 16 Medicamentos específicos consumidos em 1973 no Hospital Rovisco Pais, (Barbosa, 1974).....	172
Anexo 17 Consumo de medicação sulfônica entre 1969 e 1973, (Barbosa, 1974).....	173
Anexo 18 Outros anti-lepróticos consumidos em 1972 e 1973, (Barbosa, 1974). ....	174
Anexo 19 Medicamentos específicos consumidos em 1974, (Barbosa, 1975).....	175
Anexo 20 Consumo de medicação sulfônica entre 1970 e 1974, (Barbosa, 1975).....	176
Anexo 21 Consumo de outros antilepróticos entre 1972 e 1974, (Barbosa, 1975).....	176
Anexo 22 Consumo de medicação específica em 1976, (Barbosa, 1977).....	177
Anexo 23 Consumo de medicação sulfônica entre 1972 e 1976, (Barbosa, 1977).....	178
Anexo 24 Consumo de anti-lepróticos entre 1972 e 1976, (Barbosa, 1977).....	179
Anexo 25 Medicamentos específicos consumidos em 1977, (Barbosa, 1978).....	180
Anexo 26 Consumo de outros antilepróticos entre 1973 e 1977, (Barbosa, 1978).....	181
Anexo 27 Consumo de medicação sulfônica entre 1973 e 1977, (Barbosa, 1978).....	182
Anexo 28 Consumo de medicação específica em 1978, (Barbosa, 1979).....	183
Anexo 29 Consumo de medicação sulfônica entre 1974 e 1978, (Barbosa, 1979).....	184
Anexo 30 Consumo de outros antilepróticos entre 1974 e 1978, (Barbosa, 1979).....	185
Anexo 31 Consumo de medicação específica em 1979, (Barbosa, 1980).....	186
Anexo 32 Consumo de medicação sulfônica entre 1975 e 1979, (Barbosa, 1980).....	187
Anexo 33 Consumo de outros antilepróticos entre 1975 e 1979, (Barbosa, 1980).....	188
Anexo 34 Consumo de medicação específica em 1980, (Barbosa, 1981).....	189
Anexo 35 Consumo de medicação sulfônica entre 1976 e 1980, (Barbosa, 1981).....	190
Anexo 36 Consumo de outros antilepróticos entre 1976 e 1980, (Barbosa, 1981).....	191

## Epígrafe

*“Estava fraco e maltrapilho. Mas, com as fracas forças e a fraca roupa, lá se arrastou a Sanfins e bateu à porta do doutor, que o atendeu da janela.*

*- Queria consultar vossa senhoria...*

*- Muito bem, desço já.*

*Antes mesmo de se queixar, leu a sentença nos olhos arregalados e perscrutadores do médico.*

*- Onde é você?*

*- De Loivos.*

*- É curioso que nunca lá vi casos destes... Há quanto tempo isto lhe apareceu?*

*- Sempre é lepra?*

*O médico olhou-o, coçou a cabeça, pôs-se a mexer nos papéis da mesa, e acabou por dizer a triste verdade.*

*- Pois é, é... Infelizmente, é.*

*Nem falaram de remédios, nem de hospital, nem de nada. Despediram-se o mais tristemente possível, sem o doente perguntar quanto devia e sem o médico indicar o que era conveniente fazer. Ambos se resignavam sem luta àquela fatalidade monstruosa. O doutor ficava com o nome miraculoso e com a sabedoria inútil; o gafado ia mostrar ao mundo, de mão estendida, a sua repugnante desgraça.” (Torga, 1944).*



## Introdução

Na sua obra literária, conta-nos Miguel Torga que nesta consulta, médico e doente nem falaram de remédios nem de hospital.

O que haveria para falar sobre remédios e hospitais no tratamento da lepra em Portugal, caso este encontro tenha sido na década de 1930, ou nas décadas anteriores?

A descoberta dos primeiros medicamentos eficazes no tratamento da lepra foi no início da década de 1940, e a inauguração do Hospital Rovisco Pais ou Leprosaria Nacional aconteceu em 1947. Por isso, e infelizmente, não é de surpreender que não tivessem falado de remédios nem de hospitais, e ambos se tivessem resignado “*sem luta àquela fatalidade monstruosa*” (Torga, 1944).

Por outro lado, a doença lepra é conhecida da humanidade há milénios. Antes ainda da consulta com o médico em Sanfins, já os conhecidos do Julião, a personagem de que nos fala Miguel Torga, lhe tinham atribuído tal diagnóstico: “-*Ó meu leproso dos infernos!*” (Torga, 1944).

A evidência proveniente de estudos antropológicos e paleopatológicos comprova que a lepra terá surgido há cerca de 2000 anos a.C. na Ásia. A referência à lepra na Bíblia, no Antigo Testamento, e noutros documentos antigos demonstram a sua antiguidade. A partir da Grécia, terá chegado à Europa e alcançado a Península Ibérica ainda durante o Império Romano.

O crescimento da lepra na Europa durante a Idade Média, levou à criação das primeiras leprosarias. Os doentes de lepra eram condenados à exclusão social nas leprosarias, ou à mendicidade, anunciando-se através de roupagens próprias e por campainhas. Em Portugal, as primeiras leprosarias, ou gafarias terão surgido entre os séculos XI e XII.

Depois da Época Medieval, entre os séculos XIV e XVI, houve uma diminuição do número de casos pela Europa.

Nos finais do século XVIII e inícios do século XIX houve um recrudescimento da lepra pela Europa, relacionado com a maior mobilidade populacional, e a importação de casos de doença provenientes das colónias europeias das regiões subtropicais. A lepra deixou de ser vista como uma doença dos outros, dos trópicos, e a ser encarada novamente como flagelo europeu.

Será deste tempo o Julião de Miguel Torga?

A partir desta data, dá-se um aumento da investigação científica em torno da lepra, e surge o conceito de leprologia. A primeira descrição científica da lepra foi feita por Daniel Danielsson em 1847, e a descoberta do *Mycobacterium leprae*, o primeiro microrganismo identificado como causador de doença foi em 1873, por Gerhard Hansen. Contudo as dúvidas relativamente à transmissão da lepra por hereditariedade ou contágio ainda se mantiveram algumas décadas.

Surgiram novas propostas para evitar a transmissão da doença, nomeadamente o isolamento de doentes, o que levou à construção de modernas leprosarias pelo mundo, e também a separação dos filhos saudáveis e a vigilância dos contactos.

A lepra é uma doença infecciosa crónica causada pelo *Mycobacterium leprae*, um parasita intracelular obrigatório. Apesar de ainda não estar completamente esclarecida, aceita-se que a principal forma de contágio seja por inalação de gotículas expelidas das mucosas nasal e oral de indivíduos infetados. A principal fonte do contágio é o homem. A transmissão da doença depende do tipo de contacto, da contagiosidade do doente e também da resistência individual à infeção, pois uma grande parte da população é naturalmente imune à lepra.

As manifestações clínicas da doença surgem primeiramente na pele e mucosas, nervos periféricos, sistema linfático e posteriormente nos órgãos internos e ossos. As manifestações na pele são, obviamente, as mais visíveis: lesões cutâneas, maculas e pápulas, perda dos cílios e sobrancelhas. A rinite e obstrução nasal são os primeiros sintomas de doença, podendo levar à destruição da cartilagem e ao aparecimento de úlceras. As manchas solitárias, com alteração da sensibilidade, paralisias e hipoestésias são mais comuns na lepra tuberculóide.

Ao Julião *“havia muito que qualquer coisa em si medrava como o fungo nas espigas verdes. Cresciam-lhe na cara gomos de carne dura, insensível e vermelha”* (Torga, 1944). Com a progressão da doença e sem tratamento:

*“do mocetão que fora há pouco tempo ainda, restava agora um trambolho, engelhado aqui, balofo adiante, comido do mal da raiz à ponta. Os pés eram patorras informes, onde não se viam unhas nem veias; as pernas, ulceradas, pareciam pinheiros cascalhudos, sangrados sem piedade; no peito, medravam a esmo caroços, sôfregos como cogumelos num toco carunchoso. Mas no rosto é que os estragos da devastação se mostravam mais cruéis. Dir-se-ia que lhe tinham colado à cara natural bocados de toscos de barro vermelho, numa tentação demoníaca de caricatura impiedosa.”* (Torga, 1944).

Quanto à terapêutica *“a economia de pedinte que o Julião organizara metodicamente permitira-lhe já ensaiar mil mezinhas, um ror de drogas, e consultar até a santa de Nogueiredo.*

*Melhoras nenhuma, infelizmente.*” Experimentou ainda um banho de azeite, mas “*infelizmente, as chagas e os bubões da lepra foram insensíveis ao banho purificador*” (Torga, 1944).

Provavelmente, a única medicação específica para a lepra que poderia ter encontrado seria o óleo de chaulmoogra.

As sulfonas, os primeiros fármacos eficazes no tratamento da lepra, foram sintetizadas em 1908, mas só no início da década de 1940 o médico Guy Faget ensaiou a sua utilização nos doentes de lepra, na leprosaria de Carville, Estados Unidos da América. Obteve os primeiros resultados positivos com o promin, um derivado dissubstituído. Depois deste, surgiram outras sulfonas também eficazes: a diasona e a sulfetrona foram as mais utilizadas. Só alguns anos mais tarde, foi possível aferir a segurança da diaminodifenilsulfona (também designada sulfona-mãe, D.D.S. ou dapsona) que rapidamente ultrapassou a utilização das outras por ser tão eficaz como as restantes, mais económica e com a vantagem da administração oral.

Em 1947, a leprosaria de Carville adotou as sulfonas como terapêutica de primeira linha no tratamento dos doentes de lepra.

Os primeiros casos de resistência às sulfonas foram reconhecidos no início da década de 1960. Novos fármacos eficazes no tratamento da lepra surgiram entretanto: em 1965 a clofazimina e depois, em 1970, a rifampicina. Em 1982 a Organização Mundial de Saúde recomendou a utilização da poliquimioterapia no tratamento de todas as formas de lepra com dapsona, rifampicina e clofazimina. Se fosse hoje, e segundo a Organização Mundial de Saúde, o Julião podia ficar curado em 12 meses.

Quanto a hospital, o Julião apenas teria disponíveis o Pavilhão Curry Cabral no Hospital do Rego, em Lisboa, ou o Hospital Joaquim Urbano no Porto, pois o Hospital Rovisco Pais, ou Leprosaria Nacional, só foi inaugurado em 1947.

A inauguração do Hospital Rovisco Pais foi antecedida por um período de aproximadamente cinco décadas de várias propostas, pedidos e alertas por parte de médicos e cientistas para a ausência de assistência aos doentes de lepra em Portugal.

A Leprosaria Nacional foi criada em 1938, e as obras tiveram início em 1940. A 1 de outubro de 1947 entraram os primeiros doentes de Hansen no Hospital Rovisco Pais. No momento da criação da leprosaria a estratégia de combate assentava principalmente no isolamento dos doentes. No entanto, a inauguração do Hospital Rovisco Pais coincidiu com os primeiros tempos de utilização de sulfonoterapia como medicação eficaz contra a lepra.

Nos primeiros anos de atividade, o número de internados aumentou sucessivamente, pela chegada de novos doentes, muitos deles rastreados pelas Brigadas Móveis entre os comunicantes dos primeiros doentes. Por vezes, o hospital não dispunha de vagas suficientes para as necessidades, o que levou a abertura de novos pavilhões, e à conclusão da segunda fase de obras em 1962.

Durante a década de 1960, os benefícios obtidos com a sulfonoterapia, e a criação do Serviço de Enfermagem Domiciliária permitiram rever as normas para as Altas e Licenças Prorrogáveis a atribuir aos doentes, e assim o número de altas concedidas aumentava a cada ano, enquanto o número de novos casos se reduzia. Durante esta década, o hospital continuou a apostar fortemente na investigação científica relacionada com a doença, na realização de cursos de Leprologia e iniciou a publicação da revista científica *Rovisco Pais – Revista Portuguesa da Doença de Hansen*. No final da década, aumentaram progressivamente os casos de reinternamento de doentes, e a atividade do hospital tornou-se principalmente assistencial em vez de isolamento de doentes. O número de internados diminuiu fortemente, deixando inutilizados diversos pavilhões do hospital.

No início dos anos 70 a atividade das Brigadas Móveis reduziu e os novos casos eram rastreados maioritariamente por médicos externos ao Hospital Rovisco Pais. Mantinha-se a preponderância da atividade assistencial do hospital, com o regresso de muitos doentes com complicações próprias da idade geriátrica, que não tinham assistência noutras unidades de saúde. Em 1976, com o fim do internamento compulsivo de doentes, a possibilidade de assistência aos doentes de Hansen noutros hospitais, e a integração dos cuidados de rastreio e vigilância aos doentes nos Centros de Saúde, surgiu um período de incerteza face ao futuro do Hospital. A reconversão das unidades inutilizadas mantinha-se como preocupação constante.

Em 1986 foi dada alta coletiva aos doentes de Hansen, e a partir de então, permaneceram no hospital apenas os doentes que o pretendessem. A reconversão surgiu em 1996 com a criação do Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais, e criação do Serviço de Hansen para assistência aos doentes, enquanto dele necessitarem.

# Cap. I: A doença de Hansen

## I.1 Caracterização da doença

A lepra, doença de Hansen, ou hanseníase, é uma doença infecciosa crónica conhecida desde a Antiguidade. Foi em 1874 que Gerhard A. Hansen identificou o *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-acido resistente intracelular obrigatório, como agente patogénico da lepra. A pele e o sistema nervoso periférico são os sistemas mais afetados, podendo alcançar progressivamente outros órgãos e sistemas, principalmente se não for iniciado atempadamente o tratamento adequado.

Segundo a proposta da Organização Mundial de Saúde em vigor desde 1997, a doença é classificada em apenas dois tipos: paucibacilar e multibacilar. O tratamento preconizado é a terapêutica tripla com dapsona (D.D.S.), rifampicina e clofazimina (B 663).

Os casos da doença em Portugal e nos países industrializados são raros, no entanto, noutros países, como a Índia, o Brasil e a Indonésia, a hanseníase continua a ser um problema de saúde com milhares de casos diagnosticados a cada ano (Máquina *et al.*, 2020; Suzuki *et al.*, 2012).

O *Mycobacterium leprae* foi o primeiro microrganismo identificado como causador de uma doença humana. Atualmente ainda não foi possível a sua cultura *in vitro*, e a investigação em animais apenas é possível pela inoculação na almofada plantar de ratos, numa técnica desenvolvida por Charles Shepard em 1960. Em 1971, Kirchleimer e Storrs desenvolveram a técnica de multiplicação do *M. leprae* em tatus (em inglês: nine-banded armadillo), o que permitiu a investigação e desenvolvimento do conhecimento sobre o bacilo entre as décadas de 1980 e 1990, chegando à descoberta da sequência genómica em 2001 (Reibel *et al.*, 2015). O *M. leprae* é uma bactéria de crescimento lento, cujo processo de divisão demora cerca de 12 dias (Fischer, 2017; Máquina *et al.*, 2020; Suzuki *et al.*, 2012). Como comparação, pode-se referir que o tempo de divisão do *M. tuberculosis* são 24h, enquanto da *Escherichia coli* são 20 minutos (Reibel *et al.*, 2015). Em 2008 foi identificado um segundo agente etiológico da lepra, o *Mycobacterium lepromatosis*, responsável por uma forma única de doença endémica no México e Costa Rica, a lepra lepromatosa difusa (Máquina *et al.*, 2020).

A principal fonte de contágio da lepra é o homem, embora se tenham encontrados casos de doença em outros primatas e em tatus (armadillo) (Máquina *et al.*, 2020; Suzuki *et al.*, 2012). Apesar de ainda não estar completamente esclarecida, assume-se que a principal forma de infeção seja por inalação de gotículas expelidas das mucosas nasal e oral de indivíduos

infetados e esporadicamente através das erosões da pele (Fischer, 2017; Máquina *et al.*, 2020; Suzuki *et al.*, 2012). A transmissão da doença depende de alguns fatores: a frequência e proximidade do contacto; a contagiosidade do doente infetado, que será maior nos doentes lepromatosos; e a resistência individual à infeção, que pode ser influenciada por fatores genéticos, idade, e imunossupressão (Fischer, 2017; Máquina *et al.*, 2020). Apenas 5% dos indivíduos em contacto desenvolvem a doença (Máquina *et al.*, 2020) e o período de incubação pode durar vários anos, inclusivamente décadas (Fischer, 2017). Não sendo uma doença hereditária, as crianças são bastante suscetíveis à infeção (Máquina *et al.*, 2020).

As manifestações clínicas da lepra são determinadas pelo tropismo do microrganismo para a pele e tecido nervoso periférico: o *M. leprae* é um parasita intracelular obrigatório, afetando primeiramente os macrófagos e as células de Schwann, e as primeiras manifestações surgem na pele, nervos periféricos, sistema linfático, mucosas e posteriormente nos órgãos internos e ossos. A capacidade imunitária do indivíduo e a sua suscetibilidade à infeção, influenciam também as manifestações da doença, permitindo a classificação da forma clínica (Fischer, 2017; Máquina *et al.*, 2020).

Em 1997, a Organização Mundial de Saúde propôs um método simples para facilitar o diagnóstico e classificação da lepra, situação premente em zonas onde a doença é endémica e onde o acesso ao laboratório pode estar condicionado (Máquina *et al.*, 2020). Os critérios para o diagnóstico de hanseníase são: a perda definitiva de sensibilidade numa área hipopigmentada ou avermelhada da pele; espessamento do nervo, com perda de sensibilidade ou fraqueza muscular e a presença de bacilos álcool-ácido resistentes. A presença de um destes sinais justifica o diagnóstico da doença, que pode ser classificada como paucibacilar, se estão presentes até cinco lesões; ou multibacilar, nos casos em que existem mais de 5 lesões, ou existe envolvimento dos nervos, ou se comprova a presença de bacilos, independentemente do número de lesões (Máquina *et al.*, 2020; OMS, 2019).

A classificação proposta por Ridley-Jopling desde 1966, assenta em resultados histológicos, clínicos e dermatológicos classificando a lepra em duas formas polares opostas: a lepra tuberculóide e a lepra lepromatosa. Entre estas, existem três estádios intermédios: lepra borderline-tuberculóide, lepra borderline-borderline e lepra borderline-lepromatosa, além da forma indiferenciada.

Lepra indeterminada: corresponde à primeira manifestação da doença. É caracterizada por pequenas manchas hipopigmentadas, sem eritema nem inflamação, sendo por vezes difícil o diagnóstico diferencial de outras doenças de pele. Esta fase inicial pode perdurar alguns anos,

e se não for diagnosticada e iniciar tratamento, pode evoluir para outras formas de doença, dependendo da imunidade do hospedeiro (Fischer, 2017).

Lepra tuberculóide: caracterizada por pápulas e placas solitárias, hipopigmentadas, com distribuição assimétrica, com alteração da sensibilidade térmica, tátil e dolorosa. Podem surgir alterações sensitivas e motoras como hipoestésias, paralisias e atrofia muscular. Esta forma corresponde a boa resposta do sistema imunitário, com forte ativação dos linfócitos Th1, que mantêm a inflamação e limitam a progressão da doença às lesões da pele e do nervo e por isso o risco de contágio é baixo (Fischer, 2017; Máquina *et al.*, 2020; Reibel *et al.*, 2015).

Lepra lepromatosa: Surge em indivíduos com imunidade celular comprometida, havendo disseminação generalizada de grande número de bacilos pelo organismo. Há um predomínio da resposta humoral, com grande produção de IgG e IgM, o que resulta numa resposta inadequada do sistema imunitário para uma infecção por um microrganismo intracelular, permitindo a multiplicação descontrolada do bacilo e a progressão da doença. Caracteriza-se pela presença de inúmeras lesões cutâneas, maculas, pápulas e nódulos distribuídos de forma simétrica. A distribuição das lesões pela face pode levar à perda dos cílios e das sobrancelhas, originando a *facies* leonina característica da forma lepromatosa. O envolvimento da mucosa nasal, que se manifesta nos primeiros sintomas de rinite e obstrução nasal, pode chegar à destruição da cartilagem e dos ossos do nariz, à perfuração do septo, e ao aparecimento de úlceras no palato e laringe. As complicações oftálmicas são frequentes e podem causar cegueira. A distribuição sistêmica dos bacilos pode dar origem a diversas morbidades: insuficiência hepática, insuficiência renal, osteoporose, infertilidade (Fischer, 2017; Máquina *et al.*, 2020; Reibel *et al.*, 2015).

Formas borderline (borderline-tuberculosa, borderline-borderline e borderline-lepromatosa): em grande parte dos doentes infetados, a lepra manifesta-se de uma forma intermédia. As manifestações clínicas, histológicas, e bacteriológicas são variáveis e oscilam entre as formas polares tuberculóide e lepromatosa (Fischer, 2017; Máquina *et al.*, 2020).

A classificação de lepra paucibacilar pela Organização Mundial de Saúde corresponde aproximadamente às formas tuberculóide e borderline-tuberculóide pela classificação de Ridley e Jopling. A lepra multibacilar corresponderá às formas borderline-borderline, borderline-lepromatosa e lepromatosa (Fischer, 2017).

Aquando do diagnóstico, deve ser feita a observação de toda a superfície corporal do doente, incluindo a mucosa oral, procurando lesões com alteração da sensibilidade,

espessamento dos nervos periféricos com dor à palpação, ou a existência de atrofia muscular nas mãos e nos pés.

As baciloscopias da pele e do muco nasal são necessárias para a classificação da doença segundo o método de Ridley. Do muco nasal, faz-se a recolha com zaragatoa e depois um esfregaço sobre lâmina de vidro, posteriormente seco e fixo pelo calor. Na pele, numa lesão cutânea ativa, faz-se uma incisão com bisturi, seguida de raspagem do fundo e dos bordos da incisão, sem causar sangramento, para fazer o esfregaço que deve ser seco e fixado pelo calor da chama de álcool (Máquina *et al.*, 2020). No laboratório, os esfregaços são corados pela técnica de Ziehl-Neelson. Os resultados são apresentados por Índice bacteriológico e Índice morfológico. O Índice bacteriológico corresponde à contagem de bactérias por campo visual, e revela a intensidade bacteriana. Os resultados podem ser expressos em (+++) muitos bacilos, (++) número moderado de bacilos, (+ -) poucos bacilos e (--) sem bacilos. O Índice morfológico corresponde à percentagem de bacilos vivos (sólidos e intactos), que se distinguem dos bacilos mortos ou degenerados (fragmentados e granulados) (Fischer, 2017; Máquina *et al.*, 2020).

O estudo histopatológico das lesões permite observar 3 tipos de lepra: lepromatosa, tuberculóide e borderline. A classificação da doença não deve ser feita apenas em função do resultado histológico, exigindo sempre a correlação com as manifestações clínico-patológicas do doente.

Quando os resultados são inconclusivos, ou na monitorização da doença, ou para seguimento do tratamento, podem ser feitos outros exames como a pesquisa de ADN do *Mycobacterium leprae* pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR), ou testes serológicos para pesquisa de anticorpos glicolípido fenólico-I (PGL-I) (Fischer, 2017; Máquina *et al.*, 2020).

O teste da lepromina consiste na injeção intradérmica de uma suspensão padronizada de bacilos *M. leprae* mortos pelo calor. A reação tardia ou reação de Mitsuda é visível ao fim de três semanas. O aparecimento de uma pápula eritematosa no local da injeção, corresponde à resposta celular do sistema imunitário, e é característica das formas tuberculóides. A ausência de resposta pode indicar as formas borderline ou lepromatosa. Este teste não deve ser usado para estabelecer diagnóstico, mas apenas para prever a resposta imunitária do doente (Fischer, 2017).

A classificação da forma da doença segundo Ridley não pode ser considerada definitiva. Em qualquer fase da doença, em doentes tratados ou não, ou mesmo em doentes com

tratamento considerado definitivo, podem surgir exacerbações da doença, denominadas reações lepróticas. Correspondem a respostas do sistema imunitário do hospedeiro à presença do microrganismo. Existem três tipos de reação: tipo I, tipo II ou eritema nodoso leprótico, e tipo III ou fenômeno de Lúcio.

A reação de tipo I surge nas formas imunológicas instáveis, normalmente nos primeiros 12 meses de tratamento. Pode ser despoletada por outras situações como gravidez, comorbidades, ou terapêutica inadequada. Caracteriza-se pelo agravamento das lesões existentes, surgimento de novas lesões, febre, parestesias e espessamento dos nervos que se tornam dolorosos à palpação. Conclui com a melhoria ou o agravamento e a transição para outra forma de doença.

A reação do tipo II é mais frequente nas formas lepromatosa e borderline-lepromatosa. Pode corresponder à primeira manifestação da doença ou surgir nos primeiros 6 meses. Caracteriza-se pelo aparecimento de pápulas e nódulos eritematosos dolorosos, e por vezes, de alterações na hipoderme. Pode ser acompanhada de febre, mialgias, artralgias, dores ósseas e as lesões podem ulcerar e necrosar. Este tipo de reação pode ser despoletada por infecções intercorrentes, intervenções cirúrgicas, stress físico ou psicológico ou gravidez (Fischer, 2017; Máquina *et al.*, 2020).

As lepro-reações eram frequentes entre os doentes do Hospital Rovisco Pais.

A reacção de tipo III distingue-se das anteriores pelas lesões púrpura, e úlceras necróticas sem febre. É mais comum na lepra lepromatosa do México e América Central (Fischer, 2017; Máquina *et al.*, 2020).

A Organização Mundial de Saúde propôs a adoção do esquema de poliquimioterapia em 1982. Os fármacos de eleição são a dapsona, a rifampicina e a clofazimina.

A dapsona, também designada sulfona-mãe ou D.D.S., foi sintetizada na Alemanha em 1908, e foi usada em monoterapia no tratamento da lepra desde a década de 40 do século XX. Tem ação bacteriostática sobre o *M. leprae* e os efeitos adversos mais frequentes são anemias, alterações gastrointestinais e fadiga. A rifampicina é um antibiótico semissintético, com ação bactericida: inibe a RNA polimerase bacteriana. Em poucos dias de tratamento, consegue reduzir drasticamente a presença de bacilos na pele e nas mucosas, mas a taxa de resistência é bastante elevada. Os efeitos adversos mais graves são hepatotoxicidade e alterações gastrointestinais. A rifampicina é teratogénica e reduz a eficácia dos contraceptivos orais. A clofazimina (B 663) é um corante vermelho, sintetizado em Dublin em 1954, e usado no tratamento da lepra desde 1959. Tem ação predominantemente anti-inflamatória e

bactericida, com indicação para o tratamento das reações tipo II. O principal efeito adverso é a atribuição de coloração vermelha à pele, que permanece algum tempo após o fim do tratamento, o que pode levar à suspensão do tratamento por parte do doente (Fischer, 2017).

O tratamento é dispensado gratuitamente em blisters específicos de formulação única para a lepra paucibacilar ou multibacilar, para adultos ou crianças, contendo o tratamento para quatro semanas.

O regime terapêutico para a lepra paucibacilar em adultos é rifampicina 600mg uma vez por mês e dapsona 100mg diariamente durante 6 meses. Em crianças entre os 10 e os 14 anos é rifampicina 450mg uma vez por mês, e dapsona 50mg por dia, por 6 meses.

O regime terapêutico na lepra multibacilar é 600mg de rifampicina, 300mg de clofazimina e 100mg de dapsona uma vez por mês, e os restantes dias são 50mg de clofazimina e 100mg de dapsona, durante 12 meses. Nas crianças entre 10 e 14 anos o esquema é 450mg de rifampicina uma vez por mês, 150mg de clofazimina uma vez por mês e 50mg em dias alternados, e dapsona 50mg por dia, durante 12 meses (Fischer, 2017; OMS, 2019).

Para o tratamento de crianças com menos de 40kg de peso corporal não há blisters de formulação de combinação de poliquimioterapia disponíveis, e são necessários medicamentos de formulação única (OMS, 2019).

Além do esquema padrão, podem ser seguidos outros esquemas com ofloxacina, minociclina e claritromicina em situações de intolerância a algum dos fármacos (Fischer, 2017). A Organização Mundial de Saúde recomenda a toma de uma dose única de rifampicina como profilaxia pós-exposição em situações de contacto com doentes, o que pode reduzir em 60% o risco de doença (WHO, 2021).

No tratamento da reação leprótica tipo I devem ser administrados corticóides, habitualmente prednisolona a 40 – 60mg dia, com redução gradual (Fischer, 2017; Máquina et al., 2020). As alternativas são o metotrexato ou a ciclosporina (Máquina et al., 2020). Na reação tipo II, alguns autores defendem a talidomida (100 a 400mg) como primeira linha, seguida de prednisolona (Fischer, 2017), enquanto outros referem ordem inversa (Máquina et al., 2020). Considerando os efeitos teratogénicos da talidomida, esta só deve ser utilizada em homens, mulheres em pós-menopausa, ou mulheres que façam medicação contraceptiva, com supervisão ginecológica (Fischer, 2017; Máquina et al., 2020). O tratamento da reação tipo III é feito com corticosteroides sistémicos. Habitualmente o tratamento da reação leprótica é prolongado por semanas a meses, e o tratamento antileprótico deve ser mantido.

Além da terapêutica farmacológica, os doentes de lepra beneficiam de outras terapias na prevenção e tratamento das complicações próprias da doença: fisioterapia, cirurgia reconstrutiva, calçado ortopédico, bem como recomendações sobre os cuidados para a evicção de acidentes, e também na componente social, ajudando à reintegração do doente.

Em aproximadamente quatro décadas desde a implementação do esquema de poliquimioterapia no tratamento da lepra, foram tratadas 18 milhões de pessoas, e reduziu-se a prevalência da doença em 95%.

No entanto, a lepra não está erradicada e continua a ser um problema de saúde pública preocupante. Em 2019 foram reportados 202.256 novos casos em 118 países. Destes, 96% correspondem a 23 países, e 79% do total de casos foi detetado na Índia, Brasil e Indonésia. Foram detetados 14.983 novos casos em crianças (7,4 % dos novos casos) o que é um indicador de transmissão recente na comunidade. 10.816 novos casos tinham incapacidade de 2º grau, conforme a escala da Organização Mundial de Saúde, o que é um indicador de atraso no diagnóstico. Apenas 47 países referem taxas de tratamento completo superior a 85%. As recaídas num período de 5 a 10 acontecem em 1% dos casos, e os casos de resistência antimicrobiana são raros, o que permite afirmar que, teoricamente, todos os novos casos de lepra podem ser tratados em 6 a 12 meses (WHO, 2021).

O objetivo da Organização Mundial de Saúde a longo prazo é a eliminação da doença, por interrupção da cadeia de transmissão e ausência de doença. Os objetivos para o ano de 2030 são: redução de 70% no número de novos casos, redução de 90% nos novos casos detetados com incapacidade de 2º grau, e redução de 90% na taxa de novos casos de lepra em crianças (face aos valores projetados para 2020), e 120 países sem relato de novos casos autóctones. A estratégia da Organização Mundial de Saúde assenta em quatro pilares: implementar os “roteiros zero lepra” em todos os países endémicos; aumentar a prevenção apostando na deteção ativa; tratar a doença e as suas complicações e prevenir as incapacidades; combater o estigma associado à doença e assegurar que os direitos humanos são respeitados (WHO, 2021).

Em Portugal foram notificados 12 casos de lepra entre 2013 e 2016, todos importados (Direção de Serviço de Informação e Análise, 2017). A partir da década de 90 o número de casos situa-se abaixo de um caso por 10.000 habitantes, a meta designada pela Organização Mundial de Saúde para a eliminação da lepra (Máquina *et al.*, 2020). A imagem abaixo mostra o número de casos de lepra em Portugal entre 1950 e 2016.

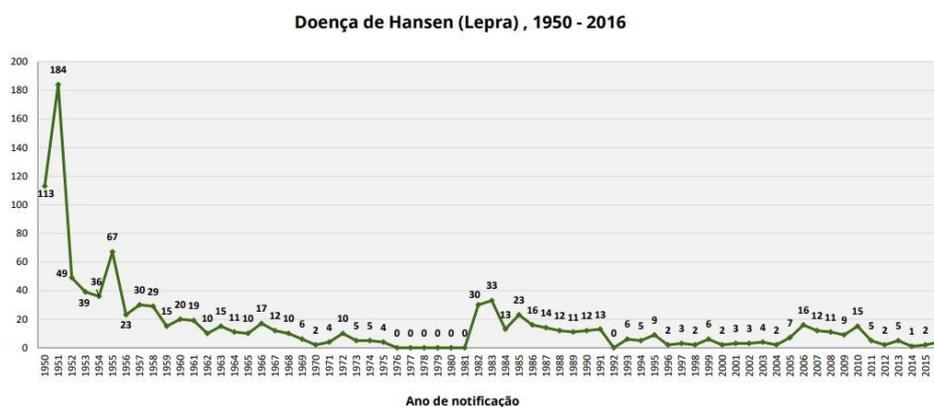


Figura 11 Número de casos notificados de Doença de Hansen (Lepra), por ano de notificação, Portugal, 1950-2016

Figura 1 Casos notificados de doença de Hansen em Portugal entre 1950 e 2016 (Direção de Serviço de Informação e Análise, 2017).

## 1.2 Breve história da Doença

A evidência atual tem demonstrado a antiguidade da Lepra.

Estudos antropológicos e paleopatológicos encontraram esqueletos humanos com lesões características da doença de lepra (V. Matos, 2009). Na Índia, foi descoberto um caso datado de 2000 a.C. (Robbins et al., 2009). As primeiras descrições da doença surgem em documentos do antigo Egito, da Índia, e também da literatura greco-romana (Pfrengle et al., 2021). A Bíblia, no livro do Levítico, recomenda que o homem atingido pela lepra seja levado ao sacerdote. Estas descrições sugerem o aparecimento da lepra na Ásia, tendo mais tarde viajado pela bacia do Mediterrâneo até à Grécia, depois ao Império Romano e à Europa (Pfrengle et al., 2021).

No entanto, o conhecimento subsequente da história da lepra é muito mais vezes apresentado por médicos leprologistas do que por autores de outras áreas de investigação. A investigadora Rita Nóvoa apelidou de “médicos-historiadores” os “*individuos formados em Medicina que reflectiam acerca da lepra no seu tempo começaram a produzir trabalhos sobre o passado, com especial destaque para o período medieval*” (Nóvoa, 2010).

O médico Armando Madeira, na sua tese de doutoramento apresentada em 1924, assumia que a lepra teria chegado à Grécia, a partir do Oriente “*entre a época de Hipócrates e a de Aristóteles, isto é, entre os anos de 400 e 345 antes de Cristo*” (Madeira, 1924). Teria depois alcançado a Itália, e invadido toda a Europa durante o Império Romano. Na Idade Média, as cruzadas no Oriente levaram a maior propagação da doença. Daqui surgiu a ordem de S. Lázaro e as primeiras leprosas, que conseguiram controlar a progressão da doença. Mais tarde, as invasões napoleónicas teriam também sido responsáveis pela propagação da doença. À data, as regiões mais atingidas pela lepra eram as designadas regiões intertropicais. Na

Europa, existiam alguns focos de lepra em diferentes países, maioritariamente na Noruega e na Suécia. Em Portugal, existiam alguns casos autóctones de lepra, mas a maior parte dos casos seria importada dos países intertropicais principalmente do Brasil (Madeira, 1924).

Na sua tese, o médico Leão de Meirelles afirmava ser a lepra uma das mais antigas doenças que afetam a humanidade. Teria surgido no Egipto, e transportada pelo povo de Israel até à Palestina, de onde alastrou à Ásia Ocidental e à Europa. Teria chegado à Itália, e de lá alcançou a Península Ibérica pelas expedições romanas. O crescimento da endemia na Europa durante a Idade Média, originou diversas perseguições aos doentes. Seria dessa época a criação das primeiras Gafarias em Portugal (Meirelles, 1886).

Fontes históricas e arqueológicas demonstram o recrudescimento da doença durante a Idade Média na Europa, coincidindo com a criação das primeiras leprosarias (Pfrengle *et al.*, 2021). Em França terão existido cerca de duas mil (Doria, 2014). O leproso medieval foi condenado à exclusão social e à mendicidade. As regras impostas para o afastamento social dos leprosos eram radicais: eram despojados dos seus bens, o casamento estava proibido, estavam obrigados a usar um hábito que os identificasse e deviam anunciar por campainhas quando se aproximassem de agregados populacionais. Existiam ainda castigos caso não cumprissem as regras. Em alguns países chegaram a ser considerados mortos civilmente. A “morte em vida” concretizava-se numa cerimónia religiosa semelhante ao rito fúnebre (Cruz, 2008).

Em Portugal, as leprosarias, que nessa época eram designadas Gafarias, serão provavelmente anteriores à nacionalidade. Na época de D. Afonso Henriques existiria cerca de uma dezena, e podem, entretanto, ter chegado às setenta (Doria, 2014). A Gafaria de Coimbra, também designada Casa de S. Lázaro, foi fundada em 1210 pelo rei D. Sancho I, e em 1329 o Rei D. Afonso IV emitiu o seu regimento (Rocha, 2016). O regimento da Casa de S. Lázaro de Santarém data de 1223, e o de Lisboa de 1460, veio atualizar um documento antigo de data desconhecida (Nóvoa, 2010). Nas gafarias, os leprosos tinham garantida alimentação, cuidados na morte, e assistência espiritual. Não existia assistência médica nem acesso a qualquer terapêutica<sup>1</sup>: a cura não era uma preocupação nas gafarias da idade média em Portugal (Nóvoa, 2010; Rocha, 2016).

Depois da Idade Média, entre o século XIV (Pfrengle *et al.*, 2021) ou XVI (Doria, 2014), houve uma regressão da doença na Europa. Tal situação pode ser justificada pela imunidade

---

<sup>1</sup> Na gafaria de Santarém os leprosos podiam viajar até às Caldas, provavelmente para usufruir da ação das águas termais (Nóvoa, 2010).

cruzada com a tuberculose, por competição com outras doenças infecciosas, (como a peste ou a tuberculose que dizimaram 1/3 da população, sobretudo aquela imunologicamente mais frágil) ou por alterações nas condições de higiene, entre elas, a criação das leprosarias (Doria, 2014; Pfrengle et al., 2021).

Em finais do século XVIII e inícios do século XIX, a Europa voltou a dirigir a sua atenção para a lepra. Considerada uma “*desordem constitucional dos trópicos*” (Cruz, 2008), o aparecimento de casos diagnosticados na Europa provenientes das colónias, relacionados com a maior mobilidade populacional, fez ressurgir o interesse e o temor da doença. A morte do Padre Damião com lepra, em Molokai<sup>2</sup> “*foi determinante para a reaparição dos fantasmas da lepra e do “leproso” medieval no imaginário ocidental*” (Cruz, 2008). Estes fatores conduziram ao surgimento da leprologia moderna.

O médico norueguês Daniel Danielssen, considerado o pai da leprologia moderna, fez a primeira descrição científica da lepra em 1847. Classificando-a em dois tipos: tubercular e anestésica, da sua investigação concluiu que a lepra seria hereditária. Inspirada neste estudo, a Noruega implementou várias estratégias que foram posteriormente adotadas por outros países: o Registo Nacional de Lepra, a criação de conselhos locais de saúde nas zonas de maior endemicidade, e de hospitais especializados na lepra, que eram também centros de investigação científica da doença. Nestes hospitais fazia-se um rigoroso registo das entradas e saídas dos doentes, havia separação por sexos, os doentes estavam ocupados em tarefas, e a qualidade da alimentação fornecida era normalmente superior à disponível para a restante população.

A hereditariedade da doença foi posta em causa com a descoberta do *Mycobacterium leprae*, o agente etiológico da lepra em 1873 pelo médico Gerhard H. Hansen. No entanto, o desconhecimento sobre o mecanismo de infeção e da acção do microrganismo, e as dificuldades no sua cultura *in vivo* e *in vitro* fizeram com que as dúvidas sobre a teoria da hereditariedade e contagiosidade se mantivessem por mais algum tempo (Cruz, 2008).

Essa dúvida e divergência é perceptível em algumas teses publicadas em Portugal em finais do século XIX e início do século XX.

Leão de Meirelles, em 1886, afirmava que a lepra não era contagiosa (Meirelles, 1886).

---

<sup>2</sup> A ilha de Molokai, no Havai, era uma colónia para onde eram enviados os doentes de Hansen sem qualquer assistência. O padre Damião, de origem belga, foi missionário nessa ilha, onde construiu uma igreja, um hospital, uma escola e algumas casas. Em Molokai contraiu a doença e morreu em 1889. Foi beatificado em 2009 por Bento XVI.

Na tese de Aleixo Guerra publicada em 1900, o autor apresenta as várias teorias a favor da hereditariedade, mas defende a contagiosidade da lepra (Guerra, 1900).

Apesar de reconhecer a origem microbiana e a existência de um “agente bacilar” o médico Avelino Padrão, na sua tese apresentada em 1916 defende a hereditariedade da lepra. Nas suas observações, mesmo considerando o pequeno numero “*não dá logar a duvidas sobre a influencia que na sua propagação exerce o factor hereditário*”<sup>3</sup> e acrescenta que “*bom seria e muito para desejar que a questão da contagiosidade da lepra (...) se provasse ou infirmasse de vez*” (Padrão, 1916).

Já o médico Armando Madeira, na sua tese apresentada em 1924 reconhecia o bacilo como causa única de toda a lepra. Juntamente com a descrição interessante das diferentes fases da doença, da sintomatologia, do aspeto, progressão e localização das manchas, do diagnóstico diferencial com outras doenças, do diagnóstico bacteriológico, afirmava:

*“nós não sabemos no que diz respeito ao germen infeccioso se êle penetra no organismo sob a forma de sporo ou de bacillus, o meio no qual êle vive ou pelo qual é veiculado, se penetra no organismo com os alimentos, pela água, pelo ar, se atravessa os epitélios sãos ou se é inoculado por qualquer insecto”*,

mas reconhecia que a lepra “*é o resultado duma infecção e que o agente infeccioso provém doutro leproso*” (Madeira, 1924).

O conhecimento científico sobre a lepra foi prosseguindo. Em 1897 realizou-se a Primeira Conferência Internacional sobre Lepra em Berlim, onde esteve o médico português Zeferino Falcão. Em 1906, Hansen esteve presente no Congresso Internacional de Medicina em Lisboa. Só no Terceira Conferência Internacional sobre Lepra, realizada em Estrasburgo em 1923 se alcançou a unanimidade relativamente à hipótese do contágio versus hereditariedade na transmissão da lepra.

As medidas implementadas na Noruega conseguiram reduzir o número de casos na segunda metade do século XIX, e o “modelo norueguês” foi proposto como estratégia de combate à doença. Da Segunda Conferência Internacional sobre Lepra, realizada em 1909 na Noruega foram propostas as seguintes medidas profiláticas: o isolamento compulsivo dos doentes, a separação dos seus filhos, o exame médico das pessoas próximas ao doente, e o investimento na investigação e pesquisa sobre a doença. Destas propostas surgiu o conceito de leprosaria moderna, da qual são exemplos o Hospital Rovisco Pais, a leprosaria de Carville,

---

<sup>3</sup> Nas transcrições, optámos por manter a grafia da época.

nos Estados Unidos da América, a de Santo Ângelo no Brasil e a de Fontilles, em Espanha (Cruz, 2008).

A recomendação para o isolamento de doentes manteve-se até meados do século XX. Desde a Primeira Conferência realizada em Berlim em 1897 e a Quarta Conferência Internacional realizada no Cairo em 1938, principalmente nos países onde a incidência fosse elevada, o isolamento dos doentes era recomendado. Só no Quinto Congresso Internacional de Lepra, realizado em Havana em 1948, os especialistas recomendaram o isolamento nos casos contagiantes, e nos restantes, a duração e forma de isolamento poderia variar em função das condições clínicas e sociais dos doentes e da zona geográfica (Carvalho, 2015).

O valor do isolamento na profilaxia da lepra foi posto em causa com surgimento das sulfonas e com a dificuldade de controlar o aparecimento de novos casos mesmo em países onde o isolamento estava implementado. No Brasil, e noutros países da América do Sul, o isolamento de doentes começou a ser questionado no fim da década de 1950, e foi oficialmente terminado no Brasil em 1962, se bem que tenha ainda perdurado em algumas leprosarias até ao fim da década de 1970. Para esta medida, foram considerados diversos fatores: de carácter económico, pois o doente isolado e os seus filhos menores eram um encargo financeiro para o estado; fatores estatísticos, pois mesmo com isolamento, o número de novos casos não parava de aumentar, o que se pode compreender pelo longo período de incubação da doença, de forma que em contexto familiar o contágio pode acontecer antes do isolamento; e fatores sociais: a sociedade teria de aceitar o regresso dos doentes do isolamento (Carvalho, 2015).

Em 1966, a Organização Mundial de Saúde estimou (provavelmente por baixo) que o número de doentes de Hansen no mundo seria 10.786.000. Entre 1960 e 1980 o total de casos deve ter estabilizado entre 10 e 12 milhões. A implementação da poliquimioterapia no tratamento da lepra em 1982 conseguiu reduzir o número de doentes para 5,5 milhões em 1991. A deteção de novos casos de doença reduziu grandemente no início dos anos 2000: de 719.219 novos casos no ano 2000 para 265.661 em 2006. A partir de então, o decréscimo no número de novos casos tem sido menos acentuado: em 2016 foram 215.656 (Reibel *et al.*, 2015) e em 2019 foram reportados 202.256.

## Cap. 2: Os medicamentos em meados do século XX

### 2.1. O desenvolvimento da indústria farmacêutica

A evolução do conhecimento científico nos finais do século XIX contribuiu para o desenvolvimento da indústria farmacêutica nesse período e no início do século XX.

Na física, o conhecimento na área da termodinâmica e do funcionamento das ondas elétricas, a descoberta dos raios X, do eletrão e os estudos na radioatividade caracterizam esta época. Na química, aprofundou-se o conhecimento relativo à estrutura das moléculas, surgiu a tabela periódica dos elementos, desenvolveu-se o conhecimento na área da síntese orgânica, da velocidade das reações e do equilíbrio químico.

A teoria de evolução orgânica de Charles Darwin (1809-1882), o maior conhecimento de anatomia, e o estudo da genética enquanto ciência marcam o desenvolvimento na área da biologia. Rudolph Virchow (1821-1902) criou o conceito de patologia celular: a origem da doença estaria numa alteração a nível celular. As descobertas independentes de Louis Pasteur (1822-1895) e Robert Koch (1843-1910) desenvolveram o conceito etiopatológico de doença. Em 1882 (oito anos depois da descoberta do *Mycobacterium leprae* por Gerard Hansen), Robert Koch isolou o *Mycobacterium tuberculosis*, o microrganismo responsável pela tuberculose. A médio prazo, estas descobertas conduziram ao desenvolvimento do conceito de assepsia cirúrgica e ao surgimento da higiene e saúde pública enquanto disciplina médica e científica (Pita, 2007).

Tecnologicamente, surgiram novas formas farmacêuticas. A patente da criação do comprimido foi registada em 1877 pela John Wyeth & Brother: utilizando uma adaptação de uma máquina para fabricar minas de grafite, esta invenção abriu caminho à produção industrializada de medicamentos, facilitando a produção em grande escala (Valduga, 2009). Foi possível a produção de medicamentos injetáveis em condições de assepsia adequadas. Surgem os primeiros laboratórios industriais de medicamentos como a Merck, Bayer, Sandoz e Parke-Davis e nas farmácias os medicamentos preparados industrialmente começaram a competir com os medicamentos manipulados, uma competição que terminaria com a vitória dos medicamentos industrializados (Pita, 2007).

A industrialização do medicamento cresceu após a Primeira Guerra Mundial (1914-1918), e a produção industrial de medicamentos foi ultrapassando a produção de medicamentos manipulados. Além do desenvolvimento tecnológico e industrial, as estratégias

comerciais também foram uma aposta dos laboratórios. Os medicamentos começaram a ser publicitados em revistas de especialidade e da atualidade (Pita, 2007; Temin, 1978).

No início dos anos 1930, eram poucos os medicamentos disponíveis: além das vacinas e antitoxinas eficazes contra algumas doenças (difteria, varíola, raiva, tétano), e do Salversan eficaz no tratamento da sífilis, os restantes fármacos tinham apenas ação preventiva: podiam diminuir os sintomas, aliviar a dor e induzir o sono. O público-alvo das campanhas comerciais dos laboratórios era o público geral, já que a maioria dos medicamentos podia ser adquirida sem receita médica. Apenas os medicamentos narcóticos exigiam prescrição para a aquisição. Nessa época, o mesmo medicamento podia ser produzido por diversos laboratórios e não eram alvo de investigação pela indústria antes de serem colocados no mercado. A ciência evoluiu no conhecimento das vitaminas, e a insulina foi isolada no início dos anos 1920 (Temin, 1978).

Em 1928, a descoberta da penicilina, o primeiro antibiótico, por Alexander Fleming (1881-1955) foi um marco extremamente importante na história da medicina e abriu caminho à procura de outros antibióticos. Em 1935 Gerhard Dogmak (1895-1964) publicou a descoberta da atividade anti-infecciosa do Prontosil. Além desta, a descoberta de que a atividade do Prontosil se devia à sulfanilamida, um metabolito do Prontosil, que tinha sido descoberta em 1908 e pertencia ao domínio público, levou à investigação em torno da atividade da sulfanilamida.

A Segunda Guerra Mundial (1939-1945) trouxe uma grande necessidade de antibióticos, o que levou à procura de novas tecnologias de produção de antibióticos, e ao crescimento da indústria farmacêutica. No pós-guerra surgiram novos antibióticos: a estreptomicina em 1943, o cloranfenicol em 1947, as tetraciclina em 1947, e em 1959 as rifamicinas. A descoberta das sulfonas eficazes no tratamento da lepra foi em 1941 (Pita, 2007; Temin, 1978).

Outros grupos terapêuticos foram surgindo: na terapêutica cardiovascular os primeiros estudos com a heparina foram feitos em 1918. A clorotiazida, um derivado das sulfas, comercializado pelo Merck, Sharp and Dohme, foi dos primeiros diuréticos disponíveis. Surgiram os primeiros antidiabéticos orais, também derivados das sulfonamidas: a tolbutamida, comercializada pela Upjohn, e a cloropropamida, comercializada pela Pfizer. A metil dopa para o tratamento anti-parkinsoniano surgiu em 1957. A cloropromazina, a reserpina e depois o haloperidol foram os primeiros fármacos utilizados na terapêutica neuropsiquiátrica, ainda na década de 1950. A indometacina surgiu em 1963 e foi um dos primeiros anti-inflamatórios disponíveis. A cortisona e seus derivados, anti-inflamatórios potentes, foram inicialmente

comercializados pela Upjohn. Os primeiros anti-histamínicos surgiram em 1947, com a prometazina (Pita, 2007; Temin, 1978).

Na década de 1950, no rescaldo da Segunda Guerra Mundial houve, no geral, um aumento de consumo de diversos bens, entre eles o consumo de medicamentos. As descobertas anteriores aliadas ao crescimento da indústria farmacêutica facilitaram o acesso da população a novos medicamentos: antihipertensores, antibióticos, contraceptivos, sedativos e barbitúricos. O ambiente pós-guerra justificou o elevado consumo de barbitúricos, sedativos e calmantes. O acesso à pilula anticoncepcional bem como a facilidade de utilização de antibióticos no controlo das doenças sexualmente transmissíveis, podem ter sido fatores adjuvantes à revolução sexual (F. L. Santos, 2020).

Esta utopia que os medicamentos tudo podiam resolver, terminou com o surgimento dos riscos até então desconhecidos, subestimados ou ignorados.

No caso dos barbitúricos, que foram altamente prescritos para situações de insónias, e outras perturbações psicológicas, só a médio prazo foi possível perceber as situações de dependência, as tentativas de suicídio e os suicídios consumados com a sua utilização (F. L. Santos, 2020). O efeito teratogénico da talidomida só foi conhecido depois desta ter sido responsável pelo nascimento de milhares de crianças com deficiências graves. Utilizada como sedativo, hipnótico e antiemético, chegou a ser comercializada em 46 países durante parte das décadas de 1950 e 1960. O episódio da utilização da talidomida sem conhecimento prévio dos riscos da sua utilização em grávidas, foi responsável pela criação de legislação relacionada com o medicamento no espaço europeu (F. L. Santos, 2020; Sousa *et al.*, 2016). Estes e outros episódios foram responsáveis pela evolução no processo de controlo de novos medicamentos que conduziram às exigências e legislação atuais.

Além do surgimento de novos grupos terapêuticos, do desenvolvimento da tecnologia de produção e industrial e das estratégias de comercialização, surgiu também a preocupação com a biodisponibilidade. A investigação em torno da disponibilidade do fármaco no organismo para exercer o seu efeito tornou-se uma nova área de investigação. Os primeiros estudos de farmacocinética realizaram-se na década de 1960 (Pita, 2007). Terá sido em meados da década de 1960 que foram publicados os primeiros artigos na área da farmacocinética com impacto na terapêutica criando o conceito de farmacocinética clínica (Wagner, 1981).

## 2.2. A inovação das sulfonas

No fim do século XIX em Portugal, a tese do médico Aleixo Guerra considerava falsa a teoria de que a lepra era incurável. A cura era possível e “é o tratamento precocemente

*instituído que fornece melhores probabilidades de bom êxito*” (Guerra, 1900). O tratamento a instituir era o óleo de chaulmoogra. As dúvidas relativas à sua ação benéfica prendiam-se com o facto de não estar devidamente estabelecido o método de tratamento pelo óleo de chaulmoogra. A administração por via oral era dificilmente tolerada pelos doentes, por isso a melhor estratégia seria pela administração de injeções subcutâneas. O ensaio realizado num doente permitiu obter bons resultados e segundo Aleixo Guerra “*a eficácia (...) do novo methodo de tratamento, pelas injeções subcutaneas, fica irrefutavelmente comprovada pelo brilhante resultado que nos proporcionou no doente da obs. XXIV*” (Guerra, 1900). O tratamento devia ser prolongado durante muito tempo para alcançar a cura definitiva (Guerra, 1900).

Já em 1924, a tese do médico Armando Madeira apresentava as novas estratégias ensaiadas no tratamento da lepra. A seroterapia e as vacinas tinham sido tentadas, sem que se obtivessem resultados satisfatórios. Na quimioterapia, foram ensaiados diversos medicamentos, também sem resultados apreciáveis e definitivos: neosalvarsan, cianeto de mercúrio, cuprucianeto de potássio, ácido fénico, percloro de mercúrio, salicilato de sódio. Alguns extratos de plantas também foram ensaiados sem resultados convincentes. Apenas o óleo de chaulmoogra era reconhecido como tratamento específico da lepra. A ação deste óleo devia-se à ação específica dos ácidos gordos palmítico, chaulmóogrico e hidnocárpico. A administração por via oral causava vômitos e náuseas, e por isso se procuraram novas formas de administração sendo a via intramuscular a mais usada. Tinham sido testadas diversas estratégias terapêuticas utilizando sais de óleo de chaulmoogra e ésteres etílicos do óleo de chaulmoogra (Madeira, 1924).

O óleo de chaulmoogra é extraído de plantas da família das Flacourtiáceas, maioritariamente do género *Hydnocarpus*. Já seria usado há muitos séculos na Ásia para o tratamento de doenças de pele, inclusivamente da lepra. Em meados do século XIX a sua acção terapêutica começou a ser ensaiada por vários médicos e cientistas dentro do padrão científico ocidental. A chaulmoogra foi incluída na quarta edição da *British pharmacopeia* em 1898. O seu baixo preço pode ter facilitado a maior utilização. Inicialmente foi aplicado externamente, com resultados limitados (F. S. D. Dos Santos *et al.*, 2008). A eficácia do ácido hidnocárpico sobre algumas espécies de micobactérias foi demonstrada *in vitro*, mas não sobre o *M. Leprae* (Reibel *et al.*, 2015). A utilização por via oral estava limitada pela tolerância digestiva: a sua toma causava vômitos e diarreias. Nos finais do século XIX o óleo começou a ser administrado sob a forma de injeções intramusculares e subcutâneas. As injeções eram extremamente dolorosas e podiam causar reações locais e febre, mas evitavam-se as náuseas do tratamento oral. O tratamento hipodérmico também foi recomendado, no entanto também este era

bastante doloroso e demorado. Além dos óleos, foram ainda ensaiados e utilizados diversos ésteres de chaulmoogra. Qualquer que fosse a forma de administração usada para o óleo de chaulmoogra e seus derivados, o tratamento era muito penoso para os doentes (F. S. D. Dos Santos *et al.*, 2008).

As sulfonas surgiram no contexto da intensificação das técnicas de produção industrial de medicamentos na década de 1940. Partindo dos estudos do alemão Gerhard Dogmak relativamente ao Prontosil surgiram vários produtos eficazes no controlo de infeções, entre eles as sulfanilamidas e as sulfonas (F. S. D. Dos Santos *et al.*, 2008). A eficácia das sulfonas no tratamento da lepra foi descoberta pelo médico Guy Faget no início da década de 1940.

Guy Faget nasceu em 1891 em Nova Orleães, e conclui a sua formação em medicina em 1914. Foi médico da marinha e passou por vários hospitais, onde focou a sua investigação na malária e na tuberculose. Esta investigação prévia pode ter impacto na descoberta da eficácia das sulfonas no tratamento da lepra pois a tuberculose e a lepra são ambas provocadas por micobactérias, e na malária já tinha ensaiado o uso de sulfonamidas e sulfas. Chegou à leprosaria de Carville em 1940, onde rapidamente iniciou a investigação com a utilização das sulfas na terapêutica de lepra. Até essa data, a terapêutica usada era o óleo de chaulmoogra e seus derivados sem que fosse considerada a terapêutica ideal. Considerando que, à data, não tinha sido possível cultivar o *Mycobacterium leprae*, nem existiam modelos animais de doença, a investigação de novos fármacos foi feita em humanos voluntários (Parascandola, 1996).

Faget começou por testar a sulfanilamida e o sulfatiazol, mas, desviou a sua investigação para o promin, uma sulfona produzida pela Parke Davis and Company que já tinha sido testada no tratamento da tuberculose, sem eficácia comprovada. Faget solicitou autorização à Parke Davis para testar as sulfonas na lepra. As primeiras utilizações revelaram a toxicidade do promin por via oral, e o ensaio progrediu com a utilização por via intravenosa. Os resultados do primeiro ensaio realizado com o promin foram publicados em 1943: de 22 doentes tratados com promin durante 12 meses, 15 melhoraram; e os resultados preliminares mostravam que 26 de 46 doentes tratados com promin por menos de um ano já apresentavam melhorias. Faget e colaboradores concluíram cautelosamente que o promin poderia inibir a progressão da lepra, sendo necessários mais estudos para conclusões definitivas. Em 1947 a utilização do óleo de chaulmoogra foi oficialmente abandonada, e as sulfonas passaram a ser o tratamento de primeira linha na leprosaria de Carville. Foram surgindo outras sulfonas eficazes no tratamento da lepra (Parascandola, 1996).

Um artigo publicado em 1949 pelo médico leprologista brasileiro Avelino Alonso Miguez reconhecia o valor dos novos medicamentos utilizados no tratamento da lepra. De

entre as sulfonas, eram quatro: promin, promizol, diasona e sulfetrona. As sulfonas eram responsáveis por resultados positivos no tratamento da lepra principalmente em formas de doença incipientes, mas nem tanto em formas mais avançadas. As manifestações clínicas mais notórias aconteciam nas lesões naso-faringo-laringeas: verificava-se a cicatrização das úlceras do septo nasal, com negatização da baciloscopia nasal, regressão da disфонia e recuperação da fonação, e ainda melhoria das lesões oculares e regressão dos lepromas e infiltrações. As melhorias histológicas também eram notórias. No entanto, as melhorias bacteriológicas surgiam bastante depois das melhorias clínicas, e nem sempre se alcançava a negatização dos exames bacterioscópicos. O tratamento com as sulfonas era geralmente seguro, sem ser isento de riscos. Os principais acidentes da sulfonoterapia eram a anemia e as alterações hépato-renais. Durante o tratamento, as análises laboratoriais (hemograma, exame da urina) deveriam ser realizadas a cada 15 a 20 dias. Astenia, emagrecimento, palidez, cefaleias, náuseas e anorexia podiam ser sinais de intolerância ou intoxicação. A anemia era perceptível por sinais como dispneia e sensação de fadiga. A reação leprótica acontecia principalmente no primeiro trimestre de tratamento. Se fosse acompanhada de febre superior a 38,5° a terapêutica devia ser suspensa até a febre ceder. A tolerância ao medicamento surgia ao fim de alguns ciclos de terapêutica, reação leprótica, suspensão e reinício da terapêutica (Miguez, 1949).

Foram surgindo outras sulfonas no tratamento da lepra. A mais importante terá sido a dapsona (D.D.S. ou sulfona-mãe), por ser mais barata e ter a vantagem de administração oral, o que permitia que os doentes pudessem seguir o tratamento domiciliário.

Os primeiros casos de resistência à dapsona foram publicados em 1964. Alguns anos depois das sulfonas, surgiram outros fármacos eficazes contra a lepra: a clofazimina (B 663 ou Lamprene) foi sintetizada em 1956 e a rifampicina demonstrou a sua eficácia na lepra em 1970. A estratégia de poliquimioterapia, implementada para o tratamento da tuberculose na década de 1970, foi proposta para o tratamento da lepra pela organização Mundial de Saúde em 1982, com a dapsona, clofazimina e rifampicina (Reibel *et al.*, 2015).

O trabalho do médico Guy Faget e colaboradores é por vezes designado o “milagre de Carville” (Parascandola, 1996) por ter alterado o destino dos doentes de Hansen, anteriormente forçados ao isolamento sem qualquer esperança de cura.

## Cap. 3: Os medicamentos utilizados no Hospital Rovisco Pais através da revista Rovisco Pais: Revista Portuguesa da Doença de Hansen

### 3.1 O Hospital-Colónia Rovisco Pais

Nos finais do século XIX e inícios do século XX, surgiu de uma forma generalizada pela Europa um crescente interesse pela lepra. A doença era frequente em vários territórios ultramarinos o que levava à procura de medidas de combate adequadas, num tempo em que não existia terapêutica eficaz. Este fatores despertaram a atenção da comunidade médica e científica para esta doença (Nóvoa, 2010) por toda a Europa, inclusivamente em Portugal. Entre a descoberta do *Mycobacterium leprae* por Gerard Hansen em 1873, e a descoberta do primeiro medicamento eficaz no tratamento da lepra por Guy Faget na década de 1940, erigiram-se várias leprosarias por todo o mundo com o objetivo de isolar os doentes e evitar a transmissão da doença. A leprosaria de Carville, nos Estados Unidos da América, onde o médico Faget desenvolveu a sua investigação com a utilização das sulfonas, a Leprosaria de Santo Ângelo no Brasil e a Leprosaria de Fontilles, em Espanha, criadas nesse período, serviram de inspiração ao modelo português. A Leprosaria Nacional, no Hospital Rovisco Pais que surge “*desfasada cerca de meio século em relação às leprosarias dos países centrais, foi (...) celebrada como a mais avançada infra-estrutura do género no espaço europeu*” (Cruz, 2008).

O Hospital-Colónia Rovisco Pais foi inaugurado a 7 de setembro de 1947. Esta data foi o culminar de um longo período, em que foram lançados vários alertas por parte de diversas personalidades para a situação de abandono a que eram “condenados” os doentes de Hansen em Portugal.

Bernardino Gomes (1768-1823), médico e higienista, considerado o primeiro dermatologista português, foi um dos primeiros médicos da era moderna a propor a criação de hospitais específicos para o internamento de doentes de Hansen. Em 1821 publicou um livro intitulado “*Memoria sobre os meios de diminuir a Elephantiase em Portugal, e de aperfeiçoar o conhecimento e cura das doenças cutaneas, Offerecida às Cortes de Portugal*” e impulsionou a realização de um inquérito pelo Intendente Geral da Polícia de onde se concluiu a existência de 1403 doentes de Hansen em Portugal (Cruz, 2008; V. M. J. Matos, 2013; Nogueira, 2022).

No ano de 1897 realizou-se em Berlim o I Congresso Internacional sobre Lepra, no qual esteve presente o médico português Zeferino Falcão (1856-1924). Este médico criou a consulta de *moléstias* de pele no Hospital de S. José, publicou um novo censo onde apontou a existência de cerca de 1500 doentes, e notabilizou-se por ser um dos primeiros leprologistas

a referir a rinite como sintoma precoce da doença, previamente ao aparecimento de lesões cutâneas (V. M. J. Matos, 2013; Nogueira, 2022).

No I Congresso Nacional de Medicina, realizado em Lisboa em 1898, Zeferino Falcão *“fez algumas propostas no sentido de melhorar a sorte dos desgraçados”* (Guerra, 1900) nomeadamente a necessidade de organizar o ensino e estudo da lepra em Portugal, e o estabelecimento de colónias agrícolas (Guerra, 1900).

Do Congresso Nacional de Medicina saiu a seguinte recomendação ao Governo: *“a organização do estudo cuidadoso da lepra e do seu ensino, a organização do censo dos leprosos e o estabelecimento de colónias agrícolas destes doentes, fundando, junto de cada colónia, os serviços clínicos, em que se ensaiassem os meios de combate à doença”* (Silva, 1967).

A tese do médico Aleixo Guerra apresentada à Escola Médico-Cirúrgica do Porto no ano de 1900 chamou a atenção às autoridades sanitárias para várias dificuldades existentes no combate à doença em Portugal, onde existiam cerca de 2000 doentes numa população de 4.500.000 habitantes. O primeiro de todos seria a falta de assistência hospitalar: na zona norte do país, os doentes de Hansen não eram acolhidos nas Misericórdias nem mesmo no Hospital dos Lázarus. Este hospital, que tinha sido criado para acolher os doentes de Hansen, foi sendo ocupado por outros doentes quando *“os leprosos eram raros”*. Posteriormente, apesar do aumento do número de doentes de Hansen, foi-lhes negado o acesso a este hospital. *“Hoje, que os leprosos abundam n’estes arredores do Porto, os intrusos não permitem a entrada dos leprosos, mesmo que sobrem camas, porque se receia a contaminação pelo bacillo de Hansen”* (Guerra, 1900).

De acordo com a mesma tese, o ensino da dermatologia e da *nevropatologia* não estava devidamente estabelecido e poucos médicos estariam familiarizados com a doença e a terapêutica a instituir. A terapêutica existente era precária, e tornava-se difícil para o doente suportar as despesas associadas ao tratamento crónico de uma doença também crónica. A falta de higiene em ambientes familiares onde existia lepra tornava os restantes membros da família focos secundários de contágio e mantinha a disseminação da doença. Referiu também Aleixo Guerra que o facto de vários doentes exercerem profissões de grande contacto com o público em geral *“sem vigilância da autoridade competente”* (Guerra, 1900), tornava-se um risco para quem com eles se relacionava. Para a resolução do problema Aleixo Guerra propunha a criação de *“colónias de leprosos e estufas de desinfeção”* (Guerra, 1900).

O médico e professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra Alberto Rocha Brito (1885-1955) dedicou parte da sua atividade à luta contra a lepra. Recorde-se que

este médico e professor foi docente das disciplinas de Dermatologia e Sifilografia e de Clínica Médica. Em 1922 participou no Congresso Pan-Americano de Lepra, realizado no Rio de Janeiro, e em 1930 pertenceu à Comissão presidida pelo Dr. Machado Pinto, Diretor Geral da Assistência, que procurava estudar a melhor forma de prestar assistência aos hansenianos<sup>4</sup>. Em 1933 o Professor Rocha Brito publicou no “Portugal Médico” um artigo intitulado “Quadro estratégico da defesa contra a lepra”. Este artigo foi estudado por Poiães Batista que relata as propostas apresentadas:

*“a criação de um organismo central de assistência aos leprosos e de profilaxia, a declaração obrigatória, o inquérito familiar, o isolamento dos contagiantes em gafarias e em colónias agrícolas, o tratamento gratuito em dispensários com fiscalização periódica, a vigilância dos filhos até aos 5 anos de idade, a criação de três gafarias do tipo colónias agrícolas, com capacidade de cerca de 1000 doentes, em que os trabalhos agrícolas ou outros seriam pagos e o acompanhamento do cônjuge não doente seria voluntário e, finalmente, a criação de um Instituto de Leprologia destinado à investigação”* (Batista, 2005).

Nas palavras do Dr. Manuel Santos Silva, que foi o primeiro diretor clínico do Hospital Rovisco Pais, o Professor Rocha Brito foi “*um dos maiores e melhores agitadores contemporâneos dos problemas da lepra*” sintetizando a sua luta na celebre frase “*guerra à lepra, paz aos leprosos*” (Silva, 1967).

Durante a década de 1930, os Hospitais da Universidade de Coimbra passaram a interditar o internamento aos doentes de Hansen, ficando apenas disponíveis para estes doentes o Pavilhão Curry Cabral do Hospital do Rego, em Lisboa, e ainda o Hospital Joaquim Urbano, no Porto (Silva, 1967).

As condições de abandono a que eram votados os doentes de Hansen incomodavam a sociedade médica e civil. O Professor Rocha Brito, em 1934, na revista *Coimbra Médica*, dava conta da situação de uma “*mulher leprosa, em fase contagiante, mãe de três filhinhos sãos*” que implorava “*se a podia internar mais as crianças. Não era possível hospitalizá-la, por ser leprosa, nem aos meninos por serem sãos*” (Brito, 1934). Na mesma revista apresentou a situação de um homem “*que vinha a pé de Cantanhede, esmolando de logarejo em logarejo e pedia uma entrada no hospital*”. Não sendo possível, após a inscrição no dispensário, voltou à terra e “*no dia seguinte noticiaram os jornais que ele degolara a mulher com uma navalha de barba*”. A notícia deste acontecimento fez levantar algumas questões: “*...poder-se-ia ter evitado? Um serviço social anexo ao Dispensário talvez tivesse impedido a catástrofe*” (Brito, 1934).

---

<sup>4</sup> Além do Doutor Rocha Brito, pertenciam a essa comissão o Dr. Uriel Salvador e o Doutor Bissaya-Barreto.

Funcionava então a Associação Nacional de Assistência aos Leprosos, uma associação de caráter particular, que vivia de quotas de benfeitores, subsídios oficiais e resultados de campanhas. Foi presidida primeiramente pelo Monsenhor Carneiro de Mesquita, e posteriormente pelo Padre Moreira das Neves, e a principal dinamizadora terá sido a Sra. Berta de Figueiredo Mota Marques. Esta associação visitava frequentemente os hansenianos internados no Hospital do Rego. Numa dessas visitas, a Sra. Leonor Guedes, membro da Comissão de Senhoras da Propaganda da Assistência Nacional ao Tuberculosos acompanhou a Sra. Berta Marques. Ficando bastante consternada com o que vira, enviou ao Presidente do Conselho Dr. Oliveira Salazar, em 1941, uma carta a que teve acesso Cristina Nogueira, onde relatava a visita, as condições que encontrara: “*aquelas pobres almas assim enjauladas... só esperam a morte com uma serenidade comovente*”, e ainda outros casos de que tinha conhecimento: “*perto de Penacova uma leprosa, também banida da sua terra, vivia num casebre a meio da encosta da serra, e de lá descia furtivamente ao povoado*”, bem como “*três leprosas vivendo numa capoeira e a quem se deitam os alimentos pelas frechas das grades*” (Nogueira, 2022) entre outras situações de doença e miséria.

Em fevereiro de 1938, Bissaya Barreto, médico e professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, deu início à campanha “Pelos leprosos. Contra a Lepra” com a publicação de um artigo no Jornal “A Saúde”<sup>5</sup> onde afirmava: “*necessitamos, com Urgência, de um Dispensário Anti-Leproso*” (B. Barreto, 1972).

Bissaya Barreto (1886-1974) foi um prestigiado médico cirurgião e professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. A sua tese de Doutoramento defendeu a helioterapia. Republicano convicto, membro da Maçonaria, foi deputado da assembleia nacional constituinte, presidente da Junta Distrital de Coimbra, entre outros cargos e funções onde exerceu atividade política. Em 1958 criou a Fundação Bissaya Barreto, a qual fez herdeira universal, com o compromisso de dar continuidade à obra por si iniciada. Humanista e filantropo, foi no exercício das suas funções que colocou em prática o conceito evolucionista da medicina social, tornando-se uma personalidade de referência na história da assistência pública e da medicina social em Portugal.

Foi responsável pela criação de uma vasta obra assistencial no centro de Portugal. A sua campanha contra a lepra surge depois de uma outra com algumas semelhanças “Pelos tuberculosos, contra a tuberculose” que levou à criação em Coimbra e sua região dos

---

<sup>5</sup> A *Saúde* era um periódico gratuito, bimensal, com tiragem de 20.00 exemplares. Pretendia inculcar hábitos de higiene, fornecer informações sobre doenças (do foro psiquiátrico, a lepra, o alcoolismo e o tabagismo) e sobre a infância (Gil, 2012).

Sanatórios de Celas, Colónia Portuguesa do Brasil e Sanatório Infantil. Outra sua campanha “Façamos felizes as crianças da nossa terra” conduziu à abertura de várias *Casas da Criança* pelo centro do país. No âmbito da assistência psiquiátrica, inauguração do Hospital Sobral Cid deve-se também a outra campanha lançada pelo Dr. Bissaya Barreto com o slogan “quem acode os nossos loucos?” (B. Barreto, 1972). A sua extensa obra distribui-se pelas seguintes áreas: Obra de Proteção à Grávida e Defesa da Criança, com várias casas, creches e escolas; Obra Antituberculosa, dispensários, preventórios, casas de educação e trabalho, escola e asilos; Luta Antileprosa; Assistência Psiquiátrica, Luta Antisezonática e Antivenérea e Outras Obras Sociais, onde se inclui a Escola de Enfermagem Bissaya Barreto, o Centro de Neurocirurgia e o Bairro Económico, em Coimbra, e o Asilo de Cegos e Aleijados de Semide, em Miranda do Corvo (F. B. Barreto, 2023).

Para a campanha contra a lepra, eram vários os argumentos que a validavam pela voz do Professor Bissaya Barreto: Portugal era um dos países da Europa com maior número de doentes de lepra e sem qualquer assistência a estes doentes. Além disso, a assistência aos hansenianos era considerada um indicador do grau de civilização de um país, de tal forma que essa falta justificou a invasão da Etiópia por Mussolini em 1935<sup>6</sup>, e a Sociedade das Nações aceitou essa justificação como válida (B. Barreto, 1972). Este pode ter sido um dos argumentos mais fortes para captar a atenção das autoridades para a falta de assistência aos doentes de Hansen em Portugal.

Efetivamente, em 22 de maio de 1938 o Ministro do Interior Dr. Mário Pais de Sousa acompanhou o Professor Bissaya Barreto numa visita à Quinta da Fonte Quente na Tocha, para avaliar as condições e a viabilidade deste terreno para a construção da Leprosaria. A localização da leprosaria na zona centro do país justificava-se pelo facto de serem os distritos de Coimbra, Aveiro e Viseu aqueles com maior número de doentes (Nogueira, 2022). As restantes características do terreno, a situação geográfica, a área, a localização relativamente aos centros populacionais, e as vias de comunicação foram critérios para a escolha desta propriedade para a construção da Leprosaria Nacional. Nesse mês de maio de 1938, anunciava o jornal *A Saúde*: “Portugal vai ter uma leprosaria!” (B. Barreto, 1972).

O Decreto-Lei n.º 29.122 de 15 de novembro de 1938 criou a Leprosaria Nacional Rovisco Pais que, de acordo com o mesmo diploma, era “*destinada ao internamento e tratamento de leprosos de ambos os sexos de todo o País e ao estudo da profilaxia e cura da lepra. A Leprosaria compor-se-á de um hospital para tratamento da doença, de um asilo para os julgados incuráveis e*

---

<sup>6</sup> A invasão da Etiópia pela Itália em 1935 é um acontecimento que precede e contribui para o início da II Guerra Mundial. A Etiópia e a Itália eram ambas países membros da Sociedade das Nações.

*de uma colónia agrícola onde se estabeleçam casais para famílias leprosas que possam trabalhar e mais instalações complementares necessárias*”. A verba para a sua construção veio da herança do benemérito José Rovisco Pais (1862-1932)<sup>7</sup> deixada aos Hospitais Cívicos de Lisboa, dos quais a Leprosaria dependia técnica e administrativamente. O mesmo decreto criou a Comissão de Obras para a execução de obras e instalações fixas e a Comissão Instaladora responsável pelas instalações móveis e atos de administração necessários (Decreto-Lei N.º 29.122, 1938).

A Comissão de Obras tomou posse em 1940 sendo constituída pelo Professor Bissaya Barreto (presidente), o Engenheiro Carlos Maçãs e o Arquiteto Carlos Ramos. A construção ocorreu em duas fases. A primeira entre 1941 até 1947, data da inauguração do Hospital Rovisco Pais.

A criação do projeto aconteceu num tempo em que ainda não existia terapêutica verdadeiramente eficaz contra a lepra, assentando principalmente no modelo de isolamento de doentes e tendo como referências outras leprosas já existentes: a leprosaria de Carville, nos Estados Unidos da América, a colónia de Santo Ângelo, no Brasil, e a leprosaria de Fontilles em Espanha (Cruz, 2008). A primeira fase de construção coincide com o período da II Guerra Mundial, o que condicionou oscilações de preços e dificultou o acesso a matéria-prima para a construção. Da primeira fase, concluiu-se a construção do Conventinho (para alojamento da comunidade religiosa, serviços administrativos e sociais, biblioteca e arquivo clínico), hospital, asilos, casas de trabalhadores, núcleos familiares, cozinha, lavandaria, capela e creche e preventório.

O hospital possuía bloco operatório, maternidade, consulta externa, serviço de admissão, radiologia, fisioterapia, farmácia, laboratório e histopatologia. Dentro do perímetro do Hospital distinguiam-se três zonas: a zona sã, com o Bairro Residencial para os trabalhadores, a zona intermédia, onde ficavam os serviços de observação e o preventório, e a zona infetada, ou de isolamento, onde ficavam os pavilhões dos doentes separados por sexos, e sobre a linha de separação assentava o hospital, a capela e os serviços administrativos, comuns aos dois sexos (B. Barreto, 1972). A Figura 2 mostra a planta, e a Figura 3 mostra a vista parcial do Hospital Rovisco Pais.

---

<sup>7</sup> José Rovisco Pais (1862-1932) foi um grande proprietário agrícola e industrial de cervejas, que deixou os seus bens em testamento aos Hospitais Cívicos de Lisboa do Estado Português, para apoiar instituições de saúde. Do seu testamento foi possível concluir as obras na Maternidade Alfredo da Costa, na Santa Casa da Misericórdia de Setúbal, e a criação da Leprosaria Rovisco Pais. Muitas dos donativos feitos em vida foram em segredo, só se conhecendo o autor após a sua morte.



Figura 2 Planta do Hospital-Colônia com a distribuição dos edifícios já construídos em 1952, (Silva, 1953).



Figura 3 Vista aérea parcial, num postal do Hospital Rovisco Pais.

Após a inauguração do Hospital Rovisco Pais, na segunda fase de construção, que durou até 1962, realizaram-se vários melhoramentos à estrutura inicial trazendo melhores condições de habitabilidade: arranjos urbanísticos, jardins, pomares, implementação de sistema central de som, cinema e campos de jogos, construção de oficinas, escritórios, galinheiros, pocilgas,

vacarias, moradias para funcionários, três pavilhões para habitação de doentes inválidos e o locutório, que permitia a visita dos doentes aos filhosãos (Nogueira, 2022).

A 2 de agosto de 1947 foi promulgado o Decreto-Lei n.º 36.450 de 1947, que organizava o regime jurídico de combate à lepra, criando o Instituto de Assistência aos Leprosos “*ao qual compete ainda proceder a estudos e à investigação sobre a lepra, além da divulgação educativa*”. Apresentava as regras para a organização dos estabelecimentos e serviços, nomeadamente dos dispensários, dos preventórios e das casas de educação, do Hospital Colónia e Asilo e das Brigadas Móveis e os critérios para admissão e alta dos doentes (Decreto-Lei N° 36.450, 1947).

Com este decreto, quase cinco décadas depois, de acordo com o diploma:

*“dá-se agora execução, finalmente, ao voto emitido em 1898 pelo Congresso de Medicina de Lisboa, satisfazendo as aspirações dos cientistas citados e adoptam-se as medidas preconizadas pela comissão especializada da Sociedade das Nações. Assim, temos:*

- a) *Declaração obrigatória da doença e recenseamento dos leprosos;*
- b) *Organização do tratamento;*
- c) *Isolamento dos casos contagiosos;*
- d) *Vigilância dos casos clinicamente curados e dos suspeitos;*
- e) *Separação dos filhos dos leprosos;*
- f) *Propaganda educativa;*
- g) *Investigação científica.”* (Decreto-Lei N° 36.450, 1947).

Na mesma data de 2 de agosto foi publicado ainda o Decreto-Lei n.º 36.451 de 1947, que promulgou a organização dos serviços do Hospital-Colónia Rovisco Pais. Este hospital era constituído pelo Dispensário Central; o hospital, para tratamento de doenças intercorrentes e tratamento de doentes onde devia funcionar o centro de estudos e investigação científica relacionada com a lepra; o asilo, para internamento de doentes inválidos para trabalho; as casas de trabalhadores, para doentes aptos para o trabalho; os núcleos familiares (Figura 4); o preventório e casa de educação, destinado ao internamento e educação dos filhos dos doentes de Hansen. O mesmo decreto enumerou as competências do diretor clínico, do administrador e do conselho de administração (Decreto-Lei N° 36.451, 1947).



*Figura 4 Núcleo familiar num postal do Hospital Rovisco Pais.*

A inauguração do Hospital Rovisco Pais aconteceu no dia 7 de Setembro de 1947 com a presença dos Ministro do Interior e das Obras Públicas, do Professor Doutor Bissaya Barreto e dos membros da comissão de obras, e de muitas outras pessoas que acorreram ao local para testemunhar este momento (Macedo, 1948).

Os primeiros doentes deram entrada no Hospital Rovisco Pais a 1 de outubro de 1947. Nos primeiros cinco anos de atividade do hospital foram admitidos 994 doentes: 368 entre outubro e dezembro de 1947, 232 em 1948, 119 doentes em 1949, 65 doentes em 1950 (por não haver capacidade para mais), 118 doentes em 1951 e 92 doentes em 1952. Os doentes de Hansen internados nos Hospital Joaquim Urbano no Porto, e no Hospital Curry Cabral em Lisboa, os únicos hospitais que acolhiam doentes de Hansen antes da abertura do Hospital Rovisco Pais, foram também transferidos para este hospital. Os doentes vieram de todos os pontos do país, por vontade própria ou encaminhados por familiares ou por diversas entidades. Além dos doentes internados, foi necessário dar assistência às crianças nascidas na Colônia, e ainda aos filhos de doentes que não podiam continuar a viver com os pais ou com a família.

O corpo clínico percebeu, pelo que foi dito por Santos Silva que:

*“era urgente proceder ao rigoroso recenseamento de todos os casos, por observação clínica direta, classificando-os para efeito de tratamento domiciliário ou internamento, depois de*

*ponderados, criteriosamente, os elementos de ordem clínica e social, ao mesmo tempo que se procedia ao registo da idade, sexo, residência, profissão, início da doença, seu tipo e primeiros sintomas, causas de eclosão, fonte e grau de contágio, etc.” (Silva, 1953).*

A chegada de cada doente ao hospital incluía a abertura do processo clínico, laboratorial, social e administrativo, a recolha de fotografias do doente e das lesões, e a realização de análises, biopsias e radiografias. O diagnóstico de lepra assentava na exploração da sensibilidade nas lesões cutâneas, na avaliação neurológica e na identificação de distúrbios motores e tróficos pelo médico. A pesquisa de *Mycobacterium leprae* no muco nasal e na pele e o exame histopatológico complementavam o diagnóstico. A realização da prova de Mitsuda permitia classificar a forma clínica e possibilitar o prognóstico da doença. Assim, a situação clínica de cada doente definia se o internamento seria no hospital, no asilo ou nas casas para trabalhadores. Quando existiam doentes da mesma família eram encaminhados para os núcleos familiares. O controlo de doença era realizado com frequência entre todos os funcionários e restantes pessoas ligadas ao hospital (V. M. J. Matos, 2013; Nogueira, 2022).

O Hospital Rovisco Pais funcionava como dispensário central, tendo a sua atividade dividida em serviços internos e serviços externos. Nos serviços internos, além da clínica geral e leproológica no serviço de internamento, existiam várias outras especialidades médicas como cirurgia, obstetrícia, ginecologia, oftalmologia, estomatologia, psiquiatria e otorrinolaringologia.

Nos primeiros anos as cirurgias foram realizadas pelo professor Bissaya Barreto (Silva, 1953) que projetou o bloco operatório do hospital. Além de alguns partos, eram comuns os procedimentos cirúrgicos para tratamento de lesões relacionadas com a doença, nomeadamente no âmbito da cirurgia plástica e reconstrutiva (Nogueira, 2022). Alguns artigos da revista editada pelo hospital dão conta de procedimentos cirúrgicos realizados no hospital. A especialidade de oftalmologia era frequentada por 400 dos 994 doentes internados até 1952. A partir de outubro de 1950 foi possível disponibilizar o serviço de estomatologia aos doentes, e mais tarde foi criado outro serviço de estomatologia na zona sã, disponível para as crianças da creche e casa de educação e trabalho. Nos primeiros anos de atividade, o hospital acolheu principalmente pessoas com a doença manifestada há vários anos, sem acesso prévio a cuidados de saúde o que justificou a maior necessidade de assistência clínica (Silva, 1953).

No edifício do hospital funcionava o laboratório, responsável por executar as análises baciloscópicas e clínicas, solicitadas pelos serviços externos, internos e de investigação do hospital. No ano de 1952, realizaram-se mais de 6000 análises, sem que fosse possível dar resposta a todas as situações necessárias (Silva, 1953). Na instituição funcionava também o

gabinete de histopatologia, fundamental para esclarecer diagnósticos, auxiliar a classificação da doença e o seu estado evolutivo, e elucidar relativamente à terapêutica e à possibilidade de cedência de altas (Silva, 1953).

O estudo e a investigação científica aplicada à doença de Hansen foram uma componente importante da atividade do hospital desde o primeiro momento. De acordo com Bissaya Barreto:

*“O Hospital Rovisco Pais não discute quanto se apresente de utilidade para os trabalhos médicos e de investigação. Caritas ataque Ciência, está, como aviso, à entrada do pavilhão hospitalar, a afirmar que a leprosaria não é asilo, nem armazém de doentes incuráveis”* (B. Barreto, 1964).

Os diretores clínicos e médicos do hospital participavam em vários congressos internacionais, os médicos frequentavam estágios em dermatologia, histologia e anatomia patológica e radiologia, e desenvolviam o estudo em cirurgia plástica em diferentes hospitais em Portugal e noutros países europeus. O investimento aplicava-se também na aquisição de livros, revistas, tratados e enciclopédias para a biblioteca do hospital (B. Barreto, 1964). O trabalho realizado era divulgado em congressos, cursos de leprologia e através de publicações. Eram frequentes as visitas de alunos dos cursos de medicina, farmácia, enfermagem e assistentes sociais, mas também de outras áreas profissionais, como seminaristas e professores primários, bem como a realização de cursos de férias das Faculdades de Letras e Medicina. Em todas as visitas se divulgava o conhecimento existente sobre leprologia (Silva, 1953). O hospital recebeu ainda a visita de várias personalidades: leprologos conceituados oriundos de outros países, o Dr. Raoul Follereau<sup>8</sup>, bem como autoridade oficiais e eclesiásticas (Silva, 1953).

Os ensaios clínicos realizados no hospital podem ser conhecidos através de vários artigos publicados na revista *Rovisco Pais*, *Revista Portuguesa da Doença de Hansen*, e confirmam a afirmação do Professor Bissaya Barreto: *“no Rovisco Pais faz-se ciência e presta-se assistência”* (B. Barreto, 1964).

Dos serviços externos do hospital, faziam parte: as consultas externas, as brigadas médicas, as brigadas de enfermagem e as brigadas sociais.

As consultas externas funcionavam na envolvência do hospital. Não estando limitadas às situações de leprologia, atendiam todas as pessoas que as procurassem, servindo principalmente a comunidade residente na Tocha e os familiares dos hansenianos, que

---

<sup>8</sup> - Fundador da Associação da Luta contra a Leprosia, em França

disponham assim de um acompanhamento assíduo, inclusive ao domingo, quando visitavam os seus familiares internados (Silva, 1953).

A constituição célere do serviço de Brigadas Móveis em 1948 (Nogueira, 2022) permitiu rastrear e conhecer todos os doentes e novos doentes, principalmente entre os comunicantes<sup>9</sup> dos primeiros internados.

*“Como tarefa correlativa – que desde logo julgámos indispensável e de suma importância – era mister observar, também, milhares de pessoas – tornadas suspeitas pelo convívio ou contactos, de qualquer natureza, com hansenianos. Só assim era possível assentar em bases sólidas e eficientes um futuro plano de acção”.* (Silva, 1953)

As Brigadas Médicas eram constituídas por uma equipa multidisciplinar, composta por médico, analista, agente social, e motorista. Utilizando uma carrinha própria, que dispunha de equipamento completo, percorreram todo o território nacional: *“foi possível, logo nos primeiros meses de trabalho das Brigadas Móveis totalizarmos, em deslocações, 30.000 quilómetros, para observar os hansenianos e comunicantes”* (Silva, 1953). As visitas ocorriam principalmente em Subdelegações de Saúde, hospitais, consultórios médicos e Casas do Povo. A visita domiciliária também era possível quando devidamente justificada, e por oposição, alguns doentes preferiam ser observados periodicamente longe das suas áreas de residência *“para que as pessoas das suas relações não saibam que, a seu respeito, há problemas de saúde com tão pejorativo significado”* (Silva, 1953). Com esta estratégia, as Brigadas Móveis chegaram a vigiar de forma periódica dez mil pessoas chegando a afirmar que *“não haverá, hoje, doentes sem o nosso conhecimento, e porventura, sem a nossa minuciosa observação”* (Silva, 1953). No intervalo entre as visitas, também os delegados e subdelegados de saúde, médicos municipais e muitos outros colaboravam com as Brigadas Móveis, fazendo a vigilância e a distribuição de terapêutica entre os casos seguidos. Com esta rede implementada, foi possível adotar critérios mais adequados para o internamento de doentes: em função dos riscos de contágio, da evolução da doença, do modo de vida, meios de sustento e condições de habitação, e da situação dos comunicantes.

A distribuição gratuita de terapêutica sulfónica a doentes não internados proporcionou uma melhor aceitação por parte da comunidade da atividade das Brigadas Móveis e do próprio Hospital Rovisco Pais já que as melhorias obtidas permitiam aos doentes *“recuperar a crença na cura”* (Silva, 1953) trazendo-os de volta às visitas periódicas para solicitarem a medicação e pedindo por vezes o internamento.

---

<sup>9</sup> - Designação atribuída às pessoas que conviveram com os doentes de lepra, por situação familiar, de coabitação ou profissional.

Na sua atividade, as Brigadas Móveis procuravam rastrear novos casos e elucidar diagnósticos, instruir médicos, promover a educação sanitárias das famílias dos hansenianos, distribuir medicamentos e subsídios pecuniários. Assim se conseguia cumprir os primeiros objetivos: fazer o diagnóstico precoce e iniciar a terapêutica antes que se tornasse contagiante, sem necessidade de internamento; e reduzindo a longo prazo a existência de doentes com formas tão avançadas de doença e com reduzida probabilidade de recuperação.

A atividade das Brigadas Móveis permitiu traçar o padrão epidemiológico do país:

- Conhecendo o número real de doentes: no início da atividade do Hospital Rovisco Pais, em 1947, a listagem dos Serviços da Direcção-Geral de Saúde, contabilizava 867 doentes. No fim de 1952, eram já seguidos 1889 doentes, incluindo 7 dos Açores:

*“o número de casos registados tem vindo a aumentar desde que o Hospital Rovisco Pais deu princípio aos seus trabalhos, pelo facto de a doença eclodir em criaturas já anteriormente contagiadas e, também, pela circunstância de os nossos serviços terem feito, ou suscitarem, em escala crescente, a despistagem de casos já antigos”* (Silva, 1953).

- Identificando o número de casos por distrito: os distritos com maior número de casos situavam-se na zona centro do país, como indicavam os anteriores estudos, nomeadamente Leiria, Coimbra e Aveiro.
- Calculando os índices de prevalência: também aqui Leiria e Coimbra eram os distritos com maior número de doentes por habitante, seguidos pelo distrito de Faro.
- Conhecendo a distribuição de doentes por sexo: o número de doentes no sexo masculino (993 diagnosticados) superava o número de doentes do sexo feminino (896), em conformidade com os dados obtidos noutros países.
- Estratificando o número de doentes por faixa etária: em 1952, o maior número encontrava-se entre os 40 e os 50 anos.
- Apesar de nem sempre ser possível determinar rigorosamente a idade de início dos sintomas nos doentes, foi possível estimar que na maioria dos casos teria sido entre os 15 e os 30 anos (Silva, 1953).

Ao fazer o rastreio de todos os hansenianos em Portugal, foi possível encontrar vários doentes, que se encontravam válidos exercendo diversas profissões em contacto com o público em geral, desde vendedores ambulantes, motoristas de praça, pasteleiros, padeiros, costureiras, soldados, bem como muitos outros que viviam da mendicidade, em condições de vida de extrema pobreza. A atividade das Brigadas Móveis foi de máxima importância para o

controlo da doença em Portugal, pois permitiu associar a ação preventiva às ações paliativa e curativa exercidas no hospital.

A construção do Hospital Rovisco Pais decorreu durante a década de 40 do século XX, e foi também durante esta década que o médico Guy Faget realizou os primeiros estudos com o medicamento promin nos doentes de Hansen, obtendo pela primeira vez resultados positivos no tratamento desta doença. Em 1947, ano da inauguração do Hospital Rovisco Pais, as sulfonas tornaram-se tratamento de escolha na leprosaria de Carville (Parascandola, 1996). Assim, a inauguração do Hospital Rovisco Pais, aconteceu num período cheio de nova esperança no tratamento desta doença, como o demonstraram as palavras do Professor Bissaya Barreto nesse dia, citado por Cristina Nogueira: “*aqui se aplicarão promin, diazona e tantos outros produtos que pela revolução que estão fazendo no tratamento desta peste, vão revolucionando já os conceitos clássicos e hão-de dar um novo aspeto a este flagelo*” (Nogueira, 2022).

No início da atividade do hospital, nem sempre foi possível adquirir medicamentos sulfónicos, nas quantidades necessárias. O promin, adquirido à América do Norte, foi o responsável pelos “*primeiros resultados brilhantes obtidos na terapêutica farmacológica da lepra*” (Silva, 1953). No entanto, além das dificuldades de obtenção, o custo diário era bastante elevado (cerca de 20\$00 por doente por dia), o que levou à procura de outros sulfónicos mais económicos. A diasona, um sulfónico de mais baixo custo, foi adquirido em grande quantidade durante uma viagem oficial a Cuba, em 1948, e depois oferecida pelo Diretor do Serviço Nacional de Lepra do Brasil. A sulfeterona foi adquirida em quantidade apreciável à Casa Wellcome, de Londres. A partir de 1950 as dificuldades de aquisição de sulfónicos, e também as dificuldades alfandegárias foram finalmente ultrapassadas, e os fármacos passaram a ser adquiridos em função das necessidades, a diversos países como América, Inglaterra, França e Itália. Em 1952 todos os sulfónicos eram largamente administrados, com resultados terapêuticos bastante semelhantes entre si, mas com diferenças significativas na tolerância pelos doentes, e no custo diário de cada fármaco. A despesa diária por doente com a sulfona-mãe ficava por 0\$30, com a diasona por 2\$40, enquanto com o promin aproximava-se dos 12\$00<sup>10</sup> o que levava à necessidade de uma rigorosa avaliação e distribuição dos medicamentos em função dos custos, dos doentes, e da particularidade de cada medicamento. Apesar do custo bastante elevado de acordo com Santos Silva, “*não tem sido possível eliminar do nosso*

---

<sup>10</sup> “*a despeito de o adquirirmos a preços excecionalmente vantajosos, dada a importação que dele fazemos em embalagens especiais, só a nós destinadas. Doutra forma o encargo diário com este sulfónico ascenderia a 18\$00, mesmo que déssemos preferência ao produto similar já hoje preparado em Portugal, com o nome comercial de sulfona*” (Silva, 1953).

arsenal terapêutico (...) o Promin – visto ser o único tolerado por alguns doentes, sobretudo em face de certas complicações oculares, laringeas, etc., que, habitualmente, dão lugar às mais graves consequências” (Silva, 1953). O encargo anual com a medicação sulfônica nos primeiros anos de atividade do Hospital Rovisco Pais, correspondendo ao consumo por parte dos doentes internados e dos doentes seguidos pelas Brigadas Móveis, ficou em: 409.711\$72 em 1948; 378.974\$30 em 1949; 439.783\$70 em 1950, 435.102\$96 em 1951 e 411.293\$90 em 1952.<sup>11</sup> Do valor de 1952, os encargos com a aquisição de promin correspondem a 200.000\$00, enquanto os restantes sulfônicos ficaram em 211.293\$90.

Apesar da obtenção de resultados tão evidentes e benéficos com a terapêutica sulfônica, principalmente com o desaparecimento das lesões macroscópicas, os resultados a nível bacteriológico eram muito mais demorados, e nem sempre se estabeleciam, o que impunha algum cuidado e prudência na concessão de altas. Quando as lesões não apresentavam sinais de atividade, e após uma série ininterrupta de exames bacteriológicos negativos era concedida alta condicional, e alguns doentes continuavam em vigilância e tratamento, “pois que a interrupção deste pode dar lugar ao recrudescimento da doença” (Silva, 1953). Em 1952, cerca de 150 doentes tinham já voltado às suas residências, e muitos outros permaneciam no hospital, apesar da alta, por não pretenderem voltar as suas terras.

Para além da medicação sulfônica, no tratamento específico da doença de Hansen:

*“temos feito, outrossim, largo e útil emprego das tiosemicarbazonas, do ácido para-amino-salicílico, e, mais recentemente, da hidrasida do ácido iso-nicotínico. E, além de toda esta terapêutica (...) temos recorrido ao emprego de outros tratamentos – os mais variados – consoante as exigências das múltiplas situações clínicas, relacionadas ou não com a lepra”* (Silva, 1953).

No projeto do Hospital Rovisco Pais, a assistência social é indissociável da assistência clínica “É tão complexa e, ao mesmo tempo tão delicada a função do S. Social, que não é fácil dar com suficiente evidência, uma ideia precisa da sua amplitude” (Pereira, 1962). A distribuição de subsídios pecuniários era uma das funções das Brigadas Móveis; os filhos dos doentes, recebiam do Estado até aos 14 anos uma pensão de 50\$00 mensais. A cada doente eram dispensados todos os meses, dois selos de um escudo, para que pudesse corresponder-se com a família. O Fundo de Assistência aos Leprosos, criado e mantido principalmente de ofertas de

---

<sup>11</sup> Como termo de comparação, podemos considerar que, em 1952, a despesa com a remuneração do pessoal clínico foi 172.161\$90, a remunerações aos doentes, como compensação dos trabalhos efetuados, foi 210.980\$20, e com telefone foi 29.962\$20 (Silva, 1953).

particulares, permitia pagar algumas viagens de doentes, ou de familiares até ao hospital, bem como suportar o material necessário à componente recreativa da colónia.

Na colónia, como noutra aldeia qualquer, faziam-se festas, procissões, eucaristias, piqueniques, sessões de cinema, passeios à lagoa, jogos de futebol e magustos, entre outros momentos organizados pelo Serviço Social e pela comunidade religiosa.

Os doentes que viviam nos núcleos familiares recebiam os alimentos em cru, para que pudessem cozinhar, e podiam cuidar da sua horta e dos animais. Os doentes que se encontravam válidos participavam nas atividades no hospital, mantendo a profissão que exerciam antes do internamento, ou aprendendo novas profissões já no hospital. Os serviços mais comuns iam desde carpinteiros, bibliotecários, costureiras, lavadeiras, eletricitistas, rachadores e pedreiros a serviços de escritório. As oficinas e os serviços de colchoaria, barbearia, sapataria e limpezas eram mantidas na totalidade pelos doentes internados. O trabalho efetuado era pago, e o valor auferido podia ser usado para ajudar a manter a família ou em proveito próprio. No entanto, o número de horas de trabalho dependia sempre da capacidade de cada doente, e a ausência no trabalho acontecia sempre que o decurso da doença o condicionasse. No momento da alta *“vão devidamente vestidos e calçados, levando consigo algumas economias reunidas com o produto do trabalho que executaram”* (Silva, 1953).

A Ação Social chegava ainda a tantos problemas e situações de vida de doentes, desde a gestão de situações familiares, de finanças, relações com a polícia ou com tribunais, do recrutamento militar (Silva, 1953) tentando que o seu trabalho fosse sempre *“obscuro, discreto e prudente, oportuno e firme, agindo de acordo com as necessidades impostas para cada caso individual”* (Pereira, 1962).

Em 1952, sentia-se a falta de algumas instalações que trariam melhores condições à Colónia: casa mortuária e de autópsias, cemitério privativo, locutório (espaço que permitisse as visitas a internados com o menor risco possível), dispensário para atendimento aos doentes externos, instalações adequadas para os serviços administrativos, de laboratório e de farmácia, melhorias no abastecimento de rede elétrica e de água, um matadouro e instalações agropecuárias, bem como maior número de máquinas na cozinha e lavandaria e um cineteatro (Silva, 1953). Parte destas instalações ficaram concluídas em 1962 na segunda fase de obras.

A inauguração de dois novos pavilhões em 1955, permitiu um aumento no número de internados face aos anos anteriores. Também a partir deste ano, aconteceu um aumento visível no número de altas concedidas, conforme se verifica na Tabela I, resultado que pode ser atribuída à sulfonoterapia (P. Basto, 1963).

*Tabela 1: Altas concedidas pelo Hospital Rovisco Pais até 1962, conforme o relatório das actividades clínicas de 1962 (P. Basto, 1963).*

	Homens	Mulheres	Total
1947	4	4	8
1948	26	31	57
1949	17	4	21
1950	11	14	25
1951	7	7	14
1952	14	7	21
1953	12	11	23
1954	34	23	57
1955	52	47	99
1956	62	89	151
1957	89	62	151
1958	59	66	125
1959	51	43	94
1960	78	57	135
1961	81	69	150
1962	86	46	132
Total	683	58	1263

Entre 1961 e 1962 deu-se um elevado número de situações de reinternamento, com diferentes justificações, em que frequentemente se dava a reativação da doença. O reconhecimento de que a irregularidade do tratamento de consolidação poderia ser causa desta reativação, levou à criação do Serviço de Enfermagem Domiciliária, que tinha como principal objetivo a administração de D.D.S. (diaminodifenilsulfona ou sulfona-mãe) por via parentérica, garantindo o tratamento contínuo e regular dos doentes externos. Apesar deste tratamento regular, continuavam a verificar-se algumas situações excepcionais de doentes com exames baciloscópicos positivos (P. Basto, 1963). Nesta fase, aos médicos internos do Hospital Rovisco Pais competia: dar assistência aos internados e às crianças na creche e preventório, chefiar as Brigadas Móveis e atender a consulta externa. A consulta de dermatologia atraía muitas situações externas, graças à elevada formação dos médicos nesta especialidade. As especialidades que mais vezes ocorriam ao hospital, continuavam sendo oftalmologia, estomatologia e cirurgia. A cirurgia reparadora permitiu resolver situações de úlceras e males perfurantes característicos da doença, que condicionavam por vezes a permanência do doente no hospital, mesmo após a negatificação bacteriológica (P. Basto, 1963).

Em 1962, 17 anos após a inauguração do hospital e da atividade das Brigadas Móveis, ainda se encontraram 10 doentes com início da doença nesse mesmo ano, não se encontrando

nenhum novo caso em menores de 14 anos, o que permitiu inferir que a endemia se encontraria em fase de extinção em Portugal:

*“Por curiosidade referimos o que a tal propósito, se escreve no já mencionado Manual de Leprologia, o que aliás não tem outro valor senão o de mera hipótese: “As discordâncias são devidas a condições diferentes nas diversas regiões endemizadas. Preponderância de lepra infantil e juvenil significa endemia activa. A prevalência da lepra nos adultos e velhos pode ter dupla significação: endemia inactiva em via de extinção por não mais atacar as novas gerações, ou, então, fase primitivas da epidemia, na qual os primeiros indivíduos atingidos são adultos e, posteriormente, a doença comprometerá as crianças por ele contagiadas nos domicílios”.*

*Como em Portugal se tem verificado que a lepra incide sobretudo nas idades maiores de 15 anos, poderíamos admitir, baseados nos conceitos referidos, que a nossa endemia estaria em via de extinção” (P. Basto, 1963).*

Ao fim de 17 anos de atividade do Hospital Rovisco Pais, o comentário feito por Pedro Magalhães Basto, diretor clínico do hospital, ao relatório de atividades relativo a 1962 afirma:

*“É indiscutível que o isolamento, apesar do seu elevado valor na profilaxia da lepra não basta para o êxito da campanha. Mais importante é o rastreio de novos casos e o seu oportuno tratamento. Por esta razão é que defendemos, cada vez com maior convicção e entusiasmo, a ideia de que a luta contra a lepra deve travar-se mais fora dos muros do Hospital do que dentro deles. Por outras palavras, há necessidade de aumentar não só o número de Brigadas Médicas como o interesse, pela campanha, de todos os médicos não ligados a estes Serviços, para assim se fazerem mais diagnósticos precoces, e, em seguida (...) se instituir um tratamento efetivo. Com esse método, serão, cada vez menos, os casos que requerem isolamento, e caminhar-se-á para uma situação em que a investigação científica poderá vir a ser um dos principais aspectos da actividade do Hospital Rovisco Pais” (P. Basto, 1963).*

Neste relatório refere-se, pela primeira vez, a “libertação” de alguns doentes pelas equipas das Brigadas Móveis. Esta condição aplicava-se a doentes e comunicantes que, cumprindo determinadas condições, passaram a estar dispensados do tratamento e da vigilância dos serviços do hospital, passando à situação de “Alta definitiva” ou “Externo libertado”, permitindo reorganizar e reduzir o número de indivíduos seguidos pelas Brigadas Móveis e melhorar a sua atividade.

A inauguração do Centro de Recuperação em Espariz – Tábua em 1962, absorveu a transferência de alguns doentes não contagiantes que por diversos motivos permaneciam no

hospital, libertando vagas para serem usadas na principal função de “isolamento dos casos contagiantes e tratamento de intercorrências graves, médicas ou cirúrgicas, de todos os doentes de lepra do continente português” (P. Basto, 1964).

Em 31 de dezembro de 1964, o Hospital Rovisco Pais tinha internados 795 doentes, se bem que nem todos em fase contagiante, e mantinha 1962 doentes em vigilância pelos Serviços Externos, mais os respetivos comunicantes e ainda os “suspeitos”. A atividade externa do hospital foi-se adaptando à realidade e necessidade do país, e nesta data dividia-se pela ação das Brigadas Médicas já referidas, das “Brigadas Foguetes” (para observação de pessoas com diagnóstico de lepra sugerido por médico), da “Brigada à Guia, Leiria e Pombal” (tratava-se de uma consulta regular, na primeira 2ª feira de cada mês, por ser elevada a incidência de lepra nestas localidades), e ainda a “Brigada Ensaio” (que se realizou numa zona limitada do concelho de Pombal, onde se observaram todos os residentes, com o objetivo de rastrear qualquer caso incipiente). A verificação do elevado número de novos casos com fonte de contágio extrafamiliar ou ignorada, revelou a incapacidade dos Serviços Externos para diagnosticar todos os casos existentes, e fez perceber a necessidade de envolvimento, interesse e colaboração de todas as entidades médicas no diagnóstico de possíveis novos casos de lepra. A publicação da *Rovisco Pais: Revista Portuguesa da Doença de Hansen*, a realização de cursos no hospital, e o contacto dos médicos das Brigadas Móveis com os médicos locais onde as Brigadas atuavam, foram as estratégias adotadas para reforçar a envolvimento de todas as entidades médicas (P. Basto, 1965a). A imagem abaixo sintetiza a situação dos doentes no Hospital Rovisco Pais entre 1957 e 1965.

	Exist. de doentes internados em 31 de Dezembro			INTERNAMENTOS			A L T A S				ÓBITOS DOENTES INTERNADOS			
	SEXO		TOTAL	SEXO		TOTAL	SEXO		TOTAL	PERCENTAGEM	SEXO		TOTAL	PERCENTAGEM
	M	F		M	F		M	F			M	F		
1957	433	420	853	102	68	170	89	62	151	17,7	8	11	19	2,22
1958	472	424	896	107	69	176	59	66	125	13,9	5	5	10	1,11
1959	473	428	901	71	59	130	51	43	94	10,4	14	12	26	2,88
1960	471	420	891	86	55	141	78	57	135	15,1	9	5	14	1,57
1961	462	419	881	80	78	158	81	69	150	17,02	6	11	17	1,92
1962	447	412	859	45	27	72	86	46	132	15,36	6	6	12	1,39
1963	423	397	820	40	29	69	87	53	140	17,07	10	7	17	2,07
1964	416	379	795	39	23	62	84	43	127	15,97	13	11	24	3,01
1965	431	376	807	46	16	62	50	20	70	8,67	14	16	30	3,71

QUADRO - 1

Figura 5 Situação dos doentes no Hospital Rovisco Pais entre 1957 e 1965, (P. Basto, 1965b).

A ação dos médicos externos ao hospital no diagnóstico de novos casos, principalmente em pessoas sem relação com os doentes já seguidos pelo hospital, permitiria encontrar doentes com formas pouco evoluídas da doença e pouco contagiantes, o que reduziria a necessidade de internamento e hospitalizações (P. Basto, 1965b). Nas palavras de Pedro Magalhães Bastos:

*“No entanto, diz-nos a experiência, que a maioria dos Médicos, a pretexto de que existem serviços especificamente organizados e mantidos para o combate à lepra, não se interessam por conhecer os meios de que podem dispor para a diagnosticar.*

*Em consequência, a maior parte dos novos doentes têm uma forma já evoluída quando nos são notificados, pois o que sucede com enorme frequência é esses Médicos enviarem o doente só depois de verificarem que as terapêuticas que prescrevem não trazem benefícios, a um Dermatologista que então faz o diagnóstico correto”* (P. Basto, 1968).

Efetivamente, no relatório referente ao ano de 1969 verificou-se que “as brigadas de rotina rastreiam cada vez menos enquanto que os outros médicos rastreiam cada vez mais” (Barbosa, 1970).

A estrutura dos Serviços contra a Lepra, em 1965, podia apresentar-se conforme a imagem abaixo:

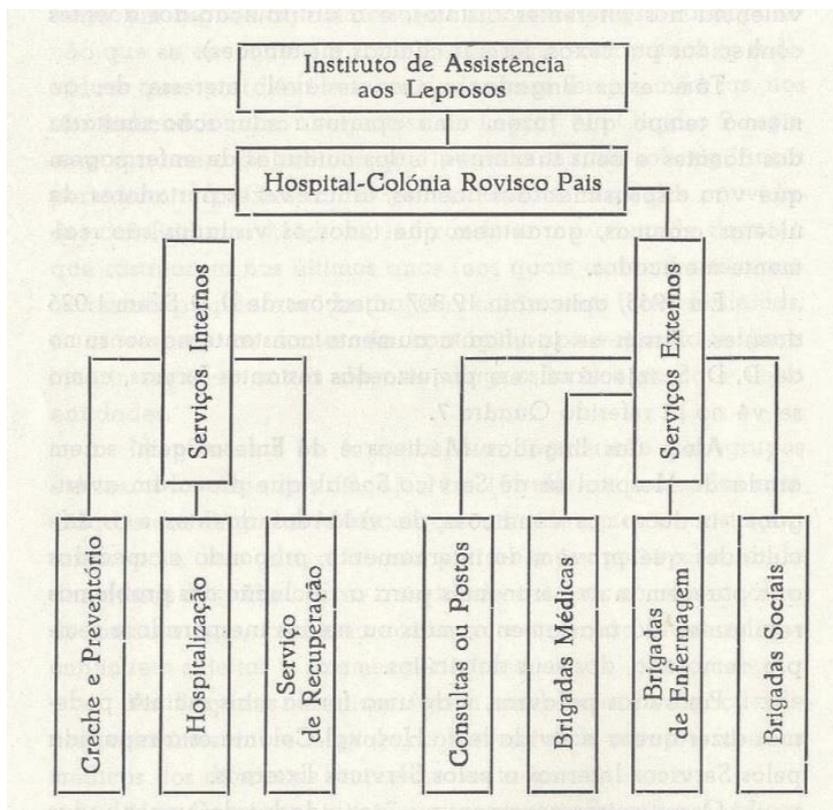


Figura 6 Organização da atividade do Hospital Rovisco Pais em 1965, (P. Basto, 1965b).

A atividade das Brigadas Móveis dentro das necessidades expectáveis, registou alguma dificuldade no ano de 1966, causada pela *“mobilização militar de Médicos do nosso Quadro de Pessoas, o que origina ausências mais ou menos inesperadas e sempre demoradas”* (P. Basto, 1967). Ainda nesse ano, verificou-se um número de altas superior ao número de internamentos (P. Basto, 1967).

A possibilidade de criação de Dispensários mais próximos das populações, dotados de mobilidade, foi idealizada com o objetivo de proceder a diagnósticos mais cedo, em fases iniciais da doença e em que o isolamento hospitalar pudesse ser dispensado (P. Basto, 1968).

Em 1970, *“o numero de altas atingiu o maior valor desde o início desta campanha sanitária, e o numero de internamentos desceu ao mais baixo nível”* (Barbosa, 1971b). Ao longo da década de 1960, o total de internados reduziu drasticamente, desde 891 internados em 1960, até 582 no ano de 1970, deixando livre parte das instalações do Hospital Rovisco Pais. No final deste período, verificou-se que o número de reinternamentos superava o de internamentos, significando um predomínio da função assistencial do hospital, face à função de isolamento. As causas de reinternamento eram principalmente ulcerações, intercorrências médicas e cirúrgica, e um pequeno número por reativação da doença (Barbosa, 1971b). Dos 567 doentes internados em 1971, é necessário considerar que 114 se encontravam em situação de licença prorrogável, 100 doentes encontravam-se em situação irregular (doentes internados que se ausentaram sem permissão, ou não regressaram no fim das licenças concedidas) e 26 doentes estavam internados no Centro de Recuperação de Espariz, reduzindo para cerca de 300 o número de doentes realmente internados no hospital (Barbosa, 1972), deixando vários pavilhões desocupados, e levantando a questão sobre o seu destino adequado. Por isso se escreveu que:

*“O Hospital será cada vez maior (e portanto mais desocupado) para a função de Isolamento Sanitário, embora continue a ser indispensável para a função de assistência médico-cirúrgica e social. Os novos doentes serão negativados em menos tempo, o que incurrirá a sua permanência. Há que pensar seriamente no destino a dar às instalações que vão ficando desocupadas. Naturalmente, o Hospital deixará de ser estritamente de Lepra para se tornar Polivalente”* (Barbosa, 1972).

A importância do hospital mantinha-se enquanto Centro de Investigação Leprológica, hospital especializado, Núcleo de irradiação das Brigadas e Arquivo Clínico Central no combate à Lepra (P. Basto, 1972), considerando-se entretanto a possibilidade de dispensar parte das instalações para outros fins. Outra preocupação à data era a atualização da lei em vigor: *“Torna-se necessária a modificação da legislação especial referente à doença de Hansen, visto*

que a existente já não se adapta às características do tempo presente e do doente actual” (Barbosa, 1973).

No início dos anos 70, Pedro Magalhães Basto escreveu que:

*“A Lepra, está dominada na medida em que se controlam e tratam todos os doentes conhecidos, e se mantém sob vigilância a maior parte dos seus comunicantes. (...) A elevação cultural dessas populações (rurais), fá-las-á conscientes do seu direito à saúde, e não as deixará hesitar em recorrer ao médico perante quaisquer alterações do seu estado”* (P. Basto, 1972).

A atividade das Brigadas Móveis focava-se cada vez no seguimento de doentes externos, e depositava-se a expectativa de maior eficiência de diagnósticos na ação dos Centros de Saúde, que não carregavam o estigma associado à ação das Brigadas Móveis (Barbosa, 1972). O relatório das atividades relativo ao ano de 1973 previa a extinção das Brigadas Móveis, e propunha a responsabilidade do rastreio de novos casos e a vigilância dos doentes ao cuidado dos Centros de Saúde, com a assistência do Hospital Rovisco Pais para orientar e dar apoio técnico nessas funções. A atividade das Brigadas Foguete, necessárias para a confirmação de diagnósticos de lepra, sempre que solicitados, deveria manter-se a cargo do Hospital Rovisco Pais. Apesar da evolução apontar para o controlo e diminuição da endemia, não se previa a sua total extinção, considerando os focos ativos de doença, a possibilidade de regresso do Ultramar de militares contagiados, e o regresso de doentes emigrados. Considerando que a assistência ao doente de Hansen deveria ser sempre e em qualquer situação assegurada pelo hospital, mantinha-se a preocupação com a existência de pavilhões inutilizados, e a adequada utilização a dar-lhes (Barbosa, 1974). Efetivamente, o relatório das atividades relativo ao ano de 1974 dá conta da existência de uma Comissão nomeada para estudar o projeto da reconversão do Hospital Rovisco Pais. Além da reconversão, as principais expectativas nessa data assentavam na descentralização e integração dos serviços de rastreio e vigilância nos Serviços de Saúde Pública, e na alteração da legislação sobre a doença de Hansen (vigoravam os Decretos-Lei desde 1938, 1947 e 1962), que se encontrava desatualizada face à realidade do país (Barbosa, 1975).

Em 1973, encarava-se *“com optimismo a evolução da lepra nos próximos vinte anos”* (Bastos, 1974b). Tal previsão assentava na diminuição sucessiva de casos rastreados anualmente, na percentagem de doentes com mais de 55 anos (80,8%), e na diminuição da percentagem de doentes em fase contagiante. A endemia estaria controlada pois existia terapêutica eficaz, de baixo custo e fácil administração. Além disso, os doentes não internados mantinham o tratamento efetivo, com as injeções de D.D.S. (diaminodifenilsulfona)

administradas pelo Serviço de Enfermagem Domiciliária, e vigilância sistemática e periódica pelas Brigadas Móveis, e pelas Consultas de Lepra em Lisboa e Porto e a possibilidade de internamento hospitalar, sempre que necessário. Ainda o fato de cada vez mais os médicos estarem alerta para o problema da lepra, e as medidas implementadas tendentes a elevar o nível socio económico das populações rurais, permitiam chegar a esta previsão. Assim, *“a lepra, pela sua actual incidência, e pela diminuição progressiva do numero total de doentes, não constitui mais um problema agudo de saúde pública em Portugal metropolitano”* (Bastos, 1974b).

O preventório foi encerrado em 1975, a creche em 1977, e o Centro de Recuperação de Espariz foi entregue à Psiquiatria da Zona Centro, também em 1977. Os poucos doentes lá internados, transitaram para o Hospital Rovisco Pais. Também o Serviço de Enfermagem Domiciliária foi extinto em 1977 (Barbosa, 1978). Das Brigadas Móveis de rotina, apenas se manteve a brigada do concelho de Pombal, e realizaram-se 3 brigadas-foguete no ano de 1976. (Barbosa, 1977).

A descentralização e integração, bem como as alterações pretendidas na legislação relativa à doença, surgiram em 1976, com o Decreto-Lei n.º 547/76, de 10 de julho. Este decreto começa sugerindo a utilização da designação Doença de Hansen, em vez de Lepra; cria o Instituto de Assistência aos Doentes de Hansen, e extingue o Instituto de Assistência ao Leprosos. As principais alterações trazidas pelo Decreto-Lei são: o fim do internamento compulsivo de doentes (*Art. 5º - 1 Os doentes devem ser tratados regularmente e vigiados periodicamente, de preferência em regime ambulatorio, reservando-se o internamento para aqueles que o necessitem...*), a possibilidade de internamento em enfermarias de dermatologia ou de doenças infetocontagiosas nos hospitais gerais e no Hospital Rovisco Pais, e o fim do isolamento dos filhos dos doentes. A doença mantém-se de notificação obrigatória. Além do Hospital Rovisco Pais, a assistência aos doentes de Hansen passou também a ser prestada pelos Centros de Saúde e em consultas diferenciadas, a quem competia:

- 1º a assistência clínica a doentes;*
- 2º a elaboração de inquéritos epidemiológicos;*
- 3º o exame e a vigilância dos contactos;*
- 4º a adoção de medidas tendentes a que os doentes não abandonem o tratamento;*
- 5º o controle da distribuição de medicamentos específicos;*
- 6º a comunicação ao Instituto dos casos de doença, dos suspeitos e dos contactos;*
- 7º a assistência social”.*

Ao Hospital Rovisco Pais competia o tratamento em regime de internamento de doentes, as consultas e a colaboração com todos os outros serviços, sempre que necessário.

A reconversão das instalações não necessárias não ficou ainda definida com este Decreto-Lei (Decreto-Lei N° 547/ 76, 1976).

Com o fim do internamento compulsivo de doentes, e após uma redução significativa no número de internados durante a década de 60, ao longo da década de 70 verificou-se uma redução progressiva, muito mais lenta do que a verificada primeiramente. O número de doentes internados dependia do balanço entre as admissões e saídas. As admissões consideravam o número de internamentos (que vão diminuindo ao longo da década) e de reinternamentos (que vão aumentando no mesmo período) e as saídas correspondiam às altas concedidas e aos óbitos ocorridos. As características dos doentes internados: mais idosos, com complicações geriátricas, ou com dificuldades de adaptação social, concentrando a atividade do hospital na componente assistencial mais do que de isolamento, podem justificar esta situação. *“Sucedem até (...) que se assiste a uma fase da vida hospitalar, em que os doentes se internam mais por motivos de medicina geral ou sociais do que por motivos leproológicos específicos”* (Barbosa, 1980).

A integração das atividades de rastreio e vigilância dos doentes por parte das estruturas de saúde ainda não tinha acontecido, como propunha o Decreto-Lei, até 1980, como dão conta, com alguma preocupação, os relatórios das atividades relativos aos anos de 1979 e 1980: *“as estruturas de combate à doença de Hansen estão ainda por integrar efetivamente nos Serviços de Saúde”* (Barbosa, 1980). De acordo com o mesmo autor:

*“Os órgãos de Saúde Pública, têm conforme o espírito e a letra da Lei de tomar conta da tarefa de vigiar os doentes e examinar comunicantes com o fim de tratar os casos já conhecidos e detectar novos. Isto terá de fazer parte das actividades rotineiras. Neste aspecto, como em tantos outros, a descentralização corresponderá eficiência. Preciso é «arrancar» neste sentido, o que até agora não se tem feito. Urge porém que se faça”* (Barbosa, 1979).

A partir de 1979, em virtude do reduzido número de internados, e da alteração da lei que permitia a permanência de doentes de Hansen nos hospitais gerais, vários doentes internados no Hospital Rovisco Pais deslocaram-se a diversos Serviços Hospitalares de Coimbra, para consultas especializadas, e internamentos, demonstrando a progressiva aceitação destes doentes nas restantes unidades de Saúde (Barbosa, 1980, 1981). Américo Barbosa, diretor de Serviço do Hospital Rovisco Pais refere: *“Como no relatório anterior, queremos expressar o nosso agrado pela aceitação que os doentes hansenianos vão conseguindo nos diversos (Serviços) Hospitalares, que têm frequentado”* (Barbosa, 1981).

No início da década de 80 as principais preocupações seriam: a necessidade de integração da luta contra a doença de Hansen na saúde pública, pois, os Centros de Saúde ainda não faziam a devida vigilância e rastreio dos doentes, e as Brigadas Móveis, como se conheciam, não teriam qualquer vantagem neste período; e a aguardada reconversão do Hospital Rovisco Pais:

*“Na verdade, a hipótese da Orto-Traumatologia, tão desejada, acarinhada e apoiada, parece esfumar-se, e sem outra hipótese viável, a considerar no momento, não sabemos se ainda é lícito visionar a almejada reconversão. Apenas sabemos que é grande o nosso desgosto por vermos degradar-se, a pouco e pouco mas inexoravelmente o «velho» Hospital de Rovisco Pais, exatamente porque nenhum serviço ou ocupação – fosse qual fosse – lhe voltou a dar vida, animação, movimento” (Barbosa, 1981).*

O Instituto de Assistência aos Leprosos foi extinto em 1984, e as suas funções integradas no recém-criado Departamento de Cuidados Primários (Decreto-Lei N° 530/79, 1979), que integrava também o Instituto Maternal, o Serviço de Luta Antituberculosa, o Instituto de Assistência Psiquiátrica e o Serviço de Higiene Rural e Defesa Anti-Sezonática. Em 1985 foi concedida alta coletiva aos doentes internos e externos que se mantinham sob vigilância do hospital (V. M. J. Matos, 2013). Destes, alguns escolheram manter-se internados no hospital, onde, em 1989 residiam ainda 120 (N. M. do H. C. R. Pais, 2023).

A tão aguardada reconversão surge em 1996, com a extinção do Hospital de Rovisco Pais e a criação do Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais, assegurando a continuidade de tratamento aos doentes de Hansen internados no Hospital Rovisco Pais, enquanto dele necessitarem (Decreto-Lei N° 203/96, 1996).

### 3.2 Caracterização da revista

A revista *Rovisco Pais, Revista Portuguesa de Doença de Hansen* foi publicada sob a edição, propriedade, redação e administração do Hospital-Colónia Rovisco Pais entre 1962 e 1981.

A partir de 1961, a administração do Hospital Rovisco Pais ficou a cargo do recém-criado Conselho Técnico de Leprologia, constituído pelos Professores Doutores Bissaya Barreto e Juvenal Esteves e o Dr. Castro Soares, sendo este o diretor do Instituto de Assistência aos Leprosos (Soares, 1962b). O Decreto-Lei n.º 43.756 de 28 de junho de 1961, criou o Conselho Técnico de Leprologia que deveria funcionar junto do Instituto de Assistência aos Leprosos e sob a dependência técnica da Direção Geral de Saúde. Ao

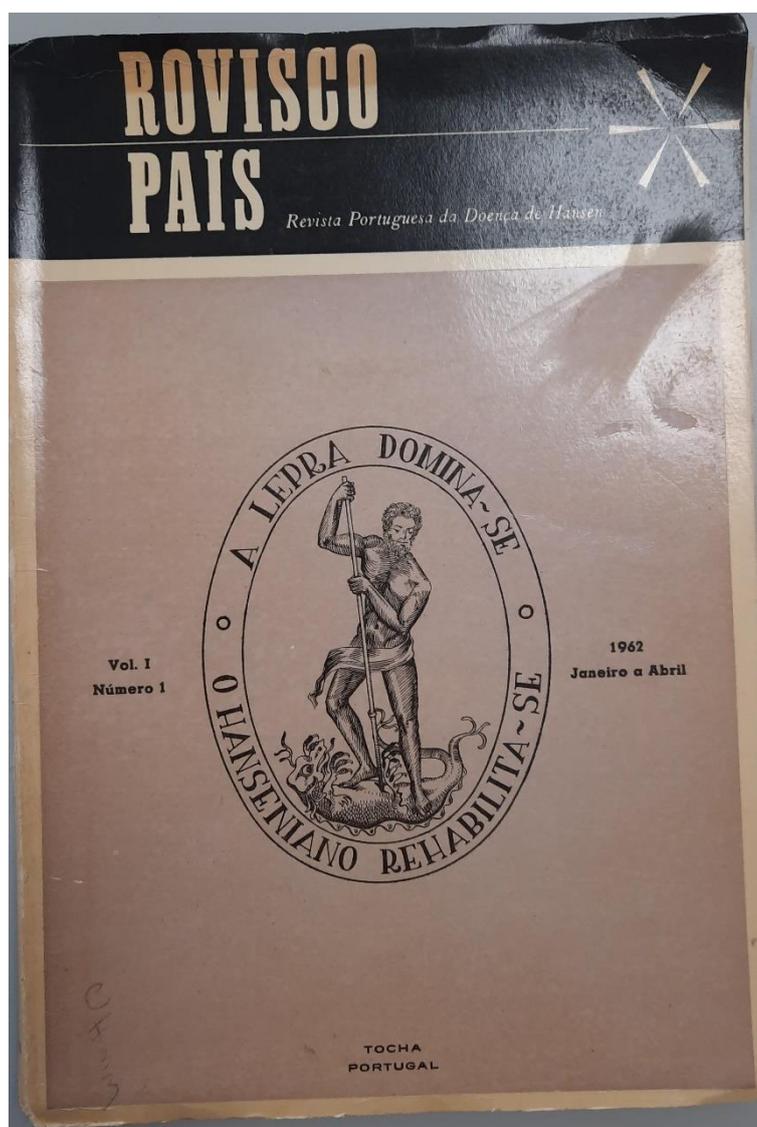
Conselho Técnico de Leprologia, de acordo com a legislação, competia criar as normas necessárias para a estratégia de combate à lepra, entre elas:

- a) *“Elaborar os pareceres que lhe forem solicitados pelo Ministro da Saúde e Assistência ou pela Direcção-Geral de Saúde;*
- b) *Orientar os estudos sobre a lepra e os trabalhos de investigação científica, nesta matéria, estabelecendo e mantendo relações com os organismos estrangeiros congéneres;*
- c) *Orientar os planos pedagógicos e de educação sanitária e os cursos e estágios de formação e aperfeiçoamento de médicos, enfermeiros e do serviço social;*
- d) *Promover a criação de uma revista sobre leprologia;*
- e) *Orientar tecnicamente os serviços clínicos, de enfermagem, de laboratório, de farmácia e de recuperação e readaptação dos Hospital-Colónia Rovisco Pais e dos restantes estabelecimentos indicados no artigo 3º;*
- f) *Elaborar as normas técnicas para a concessão de licenças e altas a doentes internados no referido Hospital-Colónia e definir as condições em que poderá ser autorizado o regime de tratamento e de isolamento domiciliário;*
- g) *Aprovar o plano de actividade das brigadas móveis do Hospital-Colónia, a elaborar pelo diretor clínico deste;” (Decreto-Lei N° 43 756, 1961).*

A revista veio a público com o objetivo de:

*“dar a conhecer a atividade, que nele realizam os médicos, analistas, trabalhadores sociais e de enfermagem, na tríplice função: prevenir a doença, dominá-la e reabilitar o hanseniano; transmitir (...) as conclusões de trabalhos de investigação; divulgar os conceitos mais modernos sobre leprologia; combater velhos preconceitos (...) procurando assim, melhorar a educação sanitária do Povo para uma mais eficiente acção preventiva; movimentar o interesse público no sentido de se obter maior proteção e auxílio às vítimas da doença de Hansen e suas famílias; levar o Hospital Rovisco Pais ao contacto da comunidade leproológica mundial” (Soares, 1962a).*

Na capa da primeira revista, apresentada na Figura 7, e na página de índice de todos os restantes números publicados, como na Figura 9, está presente o ícone com a frase “a lepra domina-se, o hanseniano reabilita-se”.



*Figura 7 Capa da primeira revista publicada.*

A comissão de redação da revista era composta pelos Dr. Magalhães Basto, diretor-clínico do Hospital; Seabra Santos, 2º Assistente; Américo Barbosa, 1º assistente; e, ainda, Almeida Gonçalves, 1º Assistente do Instituto de Assistência aos Leprosos. A revista apresentou ainda um vasto conjunto de colaboradores, apresentado na Figura 8, que ao longo dos anos foram contribuindo com diversos artigos, conforme o seu trabalho e investigação. Também o Doutor Bissaya Barreto escreveu várias vezes para a revista sob a forma de “carta” e assinando com diferentes pseudónimos como João Semana, Um da Novíssima Vaga, Um Médico Ultra, ou João Ninguém (R. Pais, 2017). Em todas as revistas, as doutrinas expostas eram da responsabilidade dos autores, como mencionado nas condições de publicações de trabalhos.

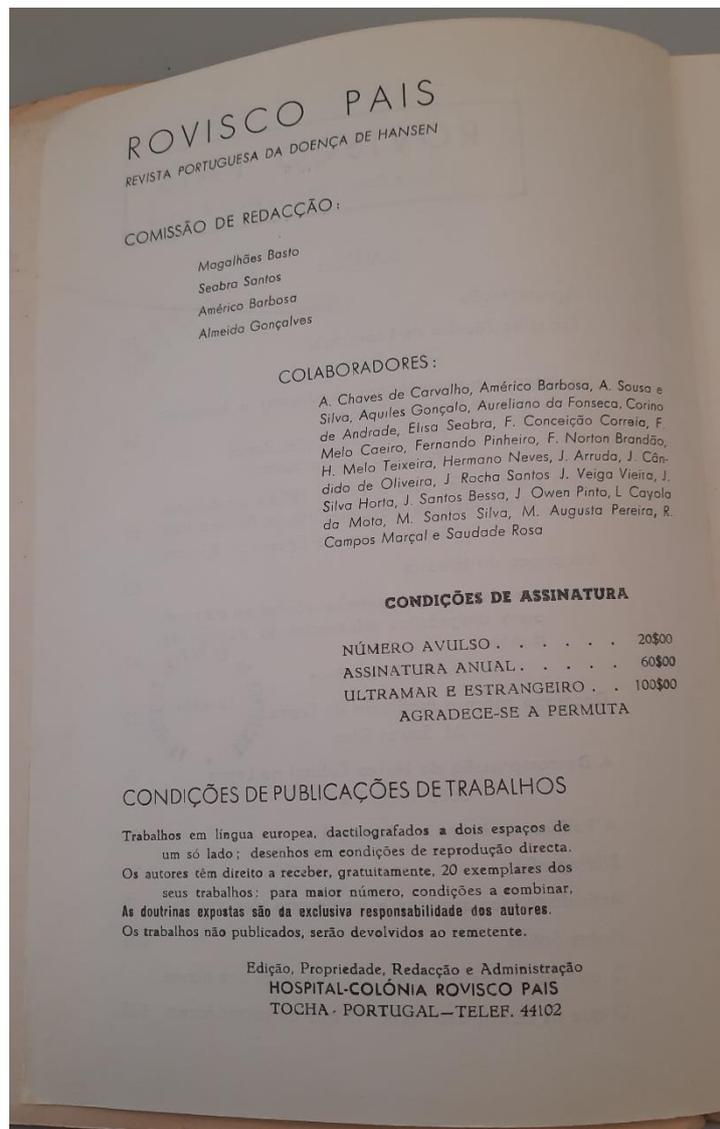


Figura 8 Contracapa da primeira revista.

A periodicidade da revista foi irregular ao longo dos seus quase 20 anos de publicação. No primeiro ano, 1962, foram publicados três números. Entre 1963 e 1973 a revista foi publicada trimestralmente de forma constante. A partir de 1974 a periodicidade tornou-se bastante irregular e, nos últimos anos, de 1978 a 1981, foi publicada uma revista anual.

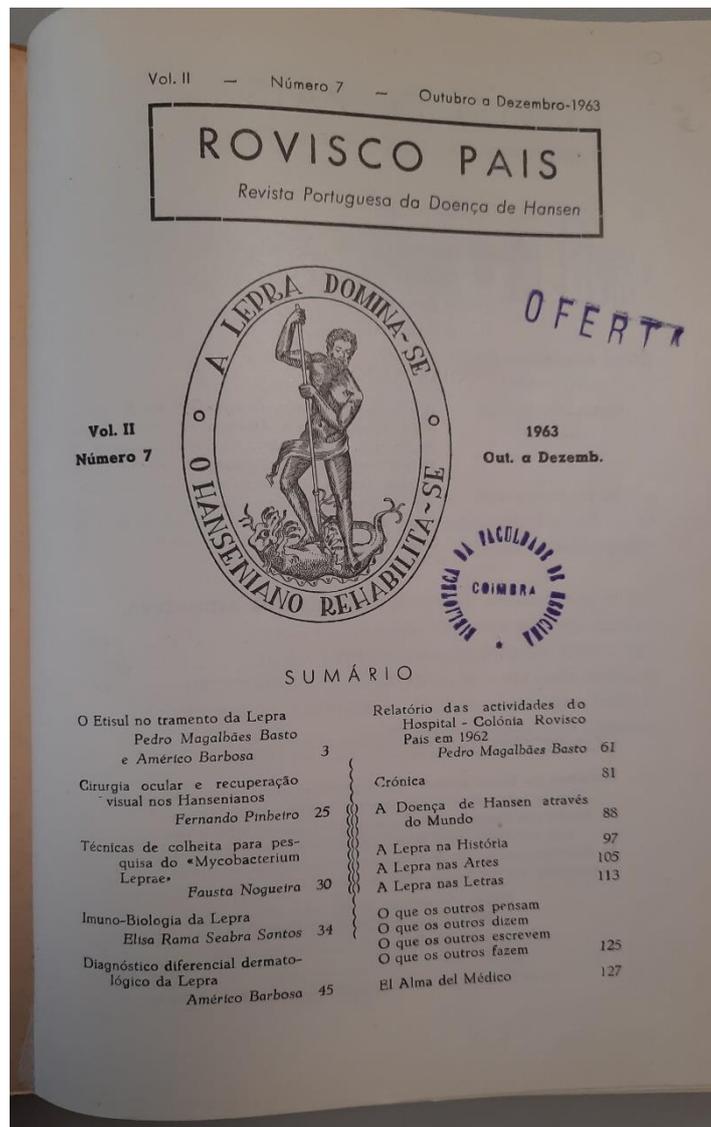


Figura 9 Índice da revista de outubro a dezembro de 1963.

Um número avulso da revista custava 20\$00, enquanto o valor da assinatura anual ficava a 60\$00, ou a 100\$00 para o estrangeiro e Ultramar.

Na abertura do Curso de Leprologia, realizado no Hospital Rovisco Pais em outubro de 1964, Bissaya Barreto fez um balanço da atividade da revista, como sendo o “repositório de tudo o que entre nós se escreve sobre a doença de Hansen” e o meio de transmissão do conhecimento clínico que se desenvolvia pelo mundo. A revista estava organizada de modo a dar a conhecer ao médico a informação atualizada relativa ao diagnóstico e ao tratamento dos doentes de Hansen. Para ser perfeita e completa, segundo a opinião de Bissaya Barreto, faltava à revista a colaboração dos delegados de saúde e médicos rurais, das brigadas, dos médicos e leprólogos residentes em “terras de Além-Mar”, e dos responsáveis do serviço social (B. Barreto, 1964).

No início de 1965, o editorial publicado na revista de janeiro a março, cuja capa se apresenta na Figura 10, manifestava a esperança e a vontade de erradicar a doença em Portugal: “Um ano acaba, outro começa e o programa mantém-se. Há pois espírito de continuidade: a vida da Revista «Rovisco Pais» dá a certeza de que no Rovisco Pais se trabalha, tendo como guia o desejo máximo de ver extinta, em terra lusitana, a hedionda Peste Negra”. E conclui: “Pelos leprosos, contra a lepra” (Bastos, 1965).

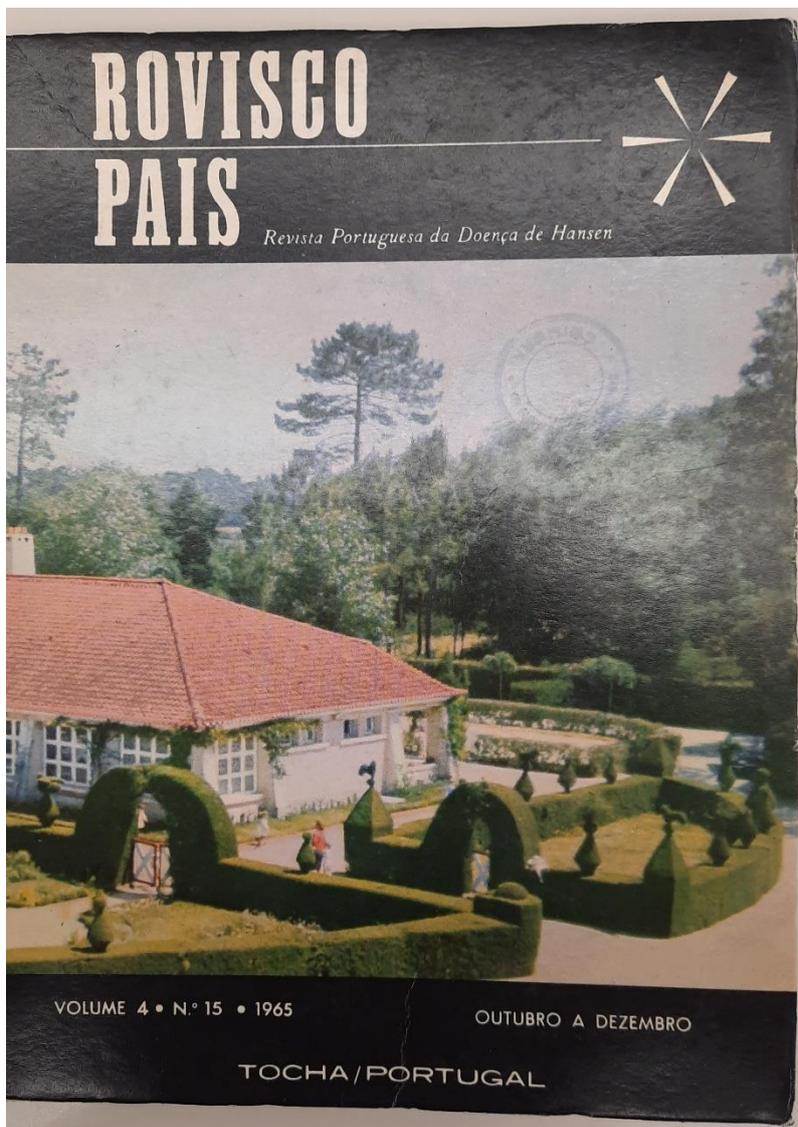


Figura 10 Capa da revista de janeiro a março de 1965.

No início de 1970, a redação congratulava-se com a publicação regular da revista ao longo de oito anos, e reconhecia “o esforço persistente de todos os seus colaboradores na luta pela expansão dos conhecimentos leproológicos”. E apresenta uma novidade: “A partir desta data, os quatro números anuais serão paginados em sequência, constituindo um volume, no final do qual se publicará o respetivo índice”. Com este novo sistema de paginação, pretende-se “facilitar a consulta ou referência das nossas páginas a quantos no honram com a sua leitura” (Bastos, 1970).

Na revista publicada em julho de 1974, foi apresentado o novo ritmo de publicação da revista. A partir desta data pretendeu-se:

“1. Alterar a periodicidade da Revista: de trimestral passa a ser semestral; 2. Adotar uma capa uniforme; 3. Rever as entidades a quem tem sido gratuitamente distribuída; 4. Criar duas secções: ‘Galeria de leprólogos’ e ‘casos Clínicos da Doença de Hansen’”.

A conveniência de reduzir despesas foi um dos fatores que levou a esta atualização da periodicidade. Além deste fator é dado a conhecer neste editorial a dificuldade que já existia há algum tempo em obter “material” para a publicação regular da revista, situação que foi agravada pelas alterações na tipologia de prestação de serviços dos médicos causada pela dispersão das atividades do Hospital Rovisco Pais (Bastos, 1974a).

A Figura 11 apresenta a nova capa da revista, que se repete em todas as seguintes.

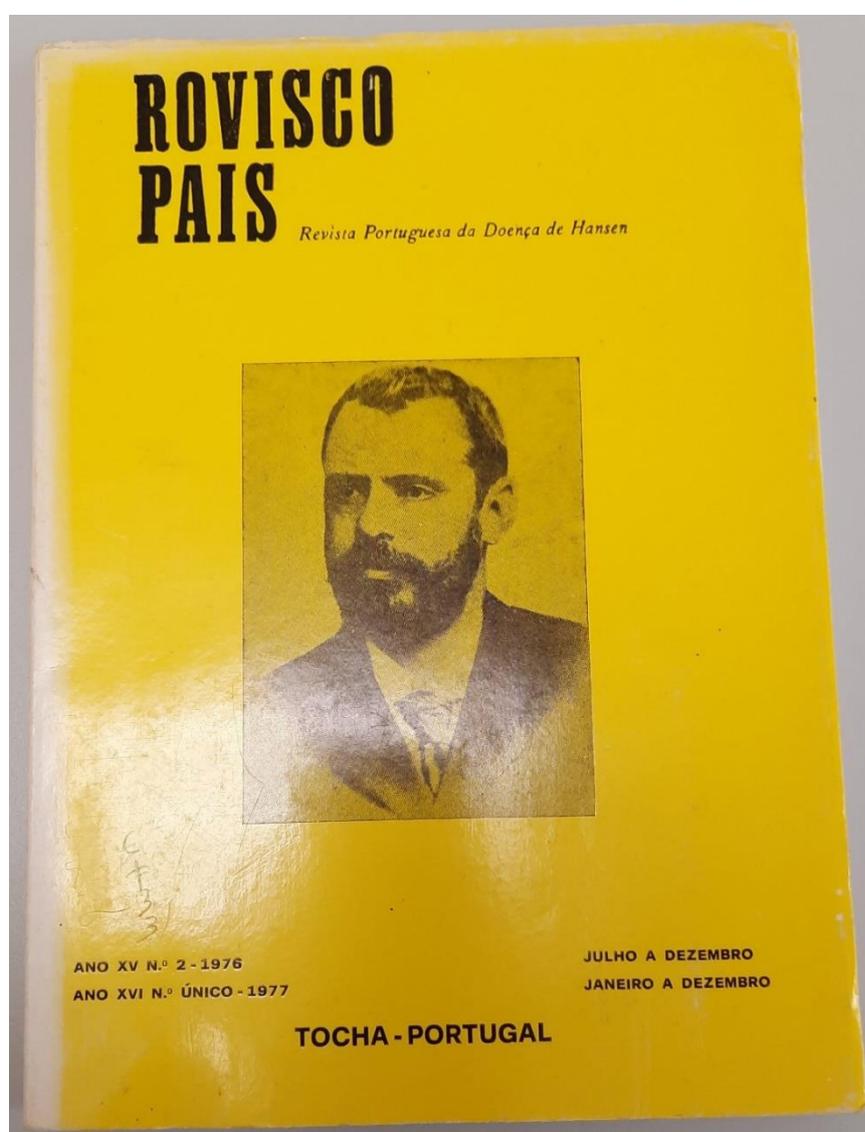


Figura 11 Capa da revista n.º 2 de 1976 e única de 1977.

Esta situação agravou-se até que no editorial da revista de janeiro de 1976 se relata que *“desde há anos, que não dispomos de um conjunto de colaboradores suficientemente numeroso e diversificado”*. Apesar de se manter a lista de nomes de colaboradores desde a primeira revista, muitos já não colaboravam com regularidade e por diversos motivos: partiram para o estrangeiro, falecidos ou colocados noutros serviços sem relação com a doença de Hansen. Além disso: *“os médicos jovens, justamente preocupados com as suas carreiras, quase nunca dispõem de tempo e de ambiente para prestarem o seu concurso à revista”* (M. Basto, 1976).

Todas estas situações justificavam os atrasos sucessivos na publicação e colocavam dúvidas quanto ao futuro da revista, que nesta fase ficaria certamente reduzida a uma publicação por ano civil: *“tudo faremos para não deixar morrer esta voz, enquanto nos convenceremos que através dela, haja ainda algo para transmitir”* (M. Basto, 1976).

A situação de indefinição vivida pelo hospital em 1976, com a implementação do Decreto-Lei n.º 547/76 e as alterações daqui oriundas, como o fim do internamento obrigatório e o seguimento de doentes de Hansen pelos Centros de Saúde, trouxe alguma indefinição também ao futuro da revista. Assim, esta seria publicada de futuro *“com regularidade, uma vez em cada ano, na presente conjuntura”* (M. Basto, 1976).

Ao alcançar os 20 anos sucessivos de publicação, foi feita a análise da atividade da revista. Transcorrido este tempo, encontramos escrito nas suas páginas várias situações que explicam a dificuldade existente na sua continuidade e periodicidade, a saber: a ausência de colaboradores e a falta de interesse dos médicos para trabalhos relacionados com a doença; atrasos atribuídos à tipografia; e, por último, a falta de matéria-prima. A publicação da revista foi acompanhando a atividade do Hospital Rovisco Pais e a progressão da doença em Portugal. Se aquando da abertura do hospital, este chegou a ter 900 doentes internados, em 1981 tinha cerca de 150, *“a maioria destes pouco interessante no ponto de vista didático ou científico, por serem doentes negativados bacteriologicamente, portadores de lesões tróficas mais ou menos estabilizadas e involutivas, ou ainda internados por motivos meramente sociais”* (“Vinte Anos,” 1981). Também a situação endémica da doença em Portugal estava reduzida, na sequência das medidas médicas e assistenciais implementadas.

À questão *“Vale a pena continuar?”* a revista responde com um convicto *“SIM!”* com as seguintes justificações:

*“primeira a função de arquivo indispensável para a história da Doença de Hansen em Portugal na segunda metade deste século; segunda, a acção que pode ter, divulgando, esclarecendo e*

*orientando a descentralização da luta contra a doença de Hansen , que agora mal se começa”* (“Vinte Anos,” 1981).

Em forma de balanço, o editor recordou as palavras e os propósitos da *Rovisco Pais, Revista Portuguesa de Doença de Hansen* publicados no primeiro número, e concluiu que a revista não se afastou do caminho desenhado no momento do seu surgimento (“Vinte Anos,” 1981).

Apesar do propósito de continuidade manifestado, este número publicado em 1981 foi último número publicado da revista.

Num total de 58 revistas publicadas ao longo de 20 anos, foram vários os temas e o âmbito dos artigos publicados, sempre relacionados com a doença e a atividade do Hospital Rovisco Pais. Encontramos vários artigos que abordam os critérios de diagnóstico, de cura e de classificação da doença, bem como uma vasta iconografia, procedimentos cirúrgicos em doentes portadores da doença de Hansen e relatórios de casos clínicos.

Os artigos relacionados com a terapêutica farmacológica apresentam uma diferente tipologia: revisões de literatura, reações adversas, técnicas de vigilância do consumo de fármacos e ensaios clínicos realizados no hospital. Contabilizámos 26 artigos. Outros artigos abordam as medidas de profilaxia, as estratégias da luta anti lepra, e as medidas políticas aplicadas em Portugal durante o tempo da publicação da revista; a acção social do Hospital Rovisco Pais, a acção das Brigadas Móveis, a atividade dos serviços e o movimento de doentes; e notícias dos cursos internacionais de leprologia e de visitas ao hospital. Durante vários anos foram publicados relatórios de atividades e elementos estatísticos do hospital. Alguns títulos como “A doença de Hansen através do mundo”, “A lepra na história”, “A lepra nas artes” e “A lepra na literatura” são recorrentes ao longo de vários números.

Alguns números da revista incluem páginas de publicidade, como na Figura 12 e Figura 13. A publicidade a medicamentos é recorrente e proveniente (na sua generalidade) de laboratórios farmacêuticos multinacionais sendo de sublinhar também instituições portuguesas como os Laboratórios Andrade e os Laboratórios Azevedos, duas importantes indústrias farmacêuticas da época. Os medicamentos mais frequentemente publicitados são antibióticos, mas também outros: Neociclina<sup>®</sup> (tetraciclina em drageias e suspensão oral); Neociclina vitaminada<sup>®</sup> (tetraciclina + vitaminas compensadoras em cápsulas e em suspensão oral); CIBA-1906<sup>®</sup> (Leprostativo de elevada eficácia e ótima tolerância); Superciclin<sup>®</sup> (oxitetraciclina disponível em cápsulas, ampolas, pomada e solução oftálmica, dos laboratórios Andrade); Levofenicol<sup>®</sup>, (cloranfenicol em cápsulas e suspensão, do laboratório Andrade); Adremycine<sup>®</sup>

(cloroprednisona e neomicina em pomada, do laboratório Organon); Terramicina<sup>®</sup> (oxitetraciclina em forma tópica, do laboratório Pfizer); Sandoxal<sup>®</sup> (comprimidos estratificados, do laboratório Sandoz); Dermoplasmina<sup>®</sup> (Farmoquímica Baldacci); Hemostáticos Baldacci: Zinema K<sup>®</sup>, Zimospuma<sup>®</sup>, Zimotrombina<sup>®</sup>; Locorten<sup>®</sup> (“um corticoide específico para a pele”, em loção, creme e pomada, do laboratório Ciba); Dianabol<sup>®</sup> (“anabolizante de classe especial activo por via oral” em comprimidos, gotas e ampolas, do laboratório Ciba); Placidil<sup>®</sup> (etclorovinol, do laboratório Abbot); Adremycine<sup>®</sup> (cloroprednisona e neomicina em pomada, do laboratório Organon); Bilergene<sup>®</sup> (do laboratório Azevedos).

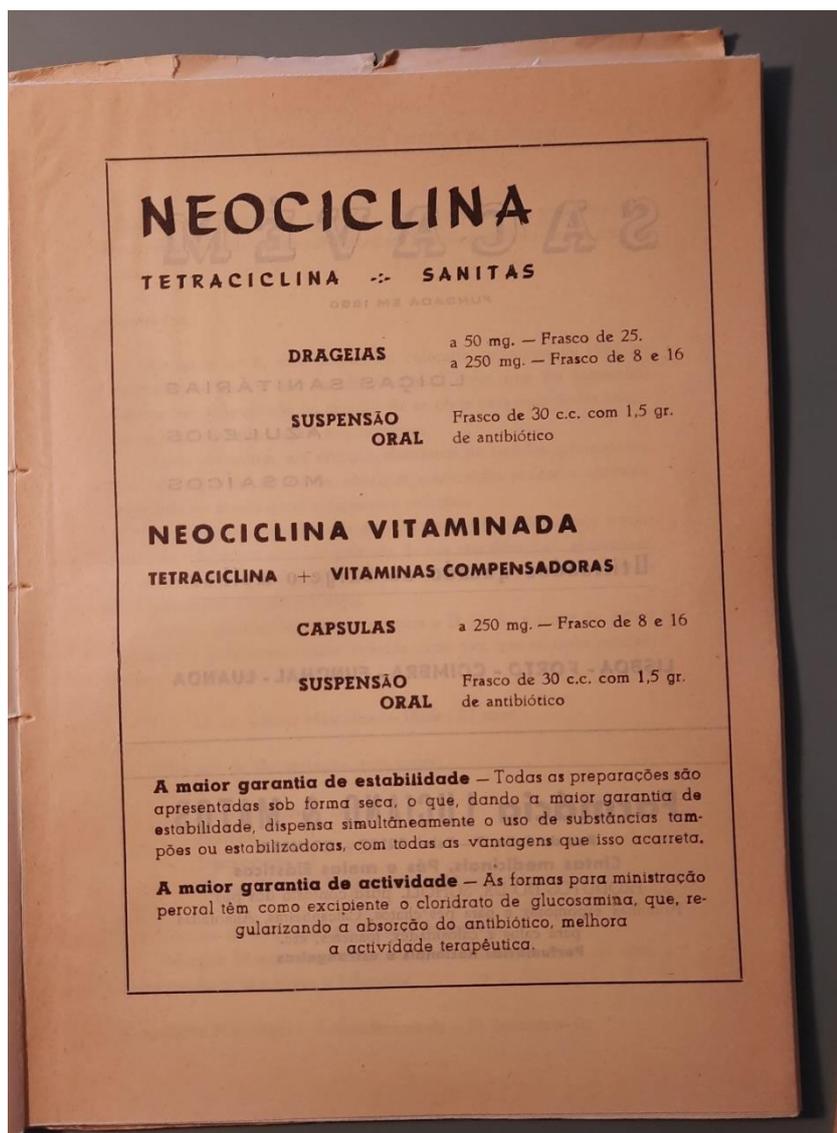


Figura 12 Página com publicidade na revista de janeiro a abril de 1962.

Por outro lado, também muitas outras empresas de serviços e marcas de produtos que seriam utilizados no hospital, têm publicidade da revista, como por exemplo: Farmácia Luciano e Matos, Coimbra; Sacavém<sup>®</sup> (loijas sanitárias, azulejos, mosaicos); Robialac<sup>®</sup> (tintas);

Companhia de Carvões e Cimentos do Cabo Mondego; Mathias e C Lda. (armazéns de mercearias-azeite, cereais, sulfato de cobre e enxofre); Valdemar Ramalho (peixe fresco, comércio geral); Empresa carbonífera do Douro (combustível nacional recomendado e largamente utilizado para aquecimento e cozinha nos hospitais, casas de saúde e para usos domésticos); S. L. do Rosário Branco (papeleria, impressos oficiais); Tipografia Rainha Santa.

Companhia de Carvões e Cimentos do Cabo Mondego  
Cimentos  
Cal Hidraulica  
Carvões  
Avenida dos Aliados, 41-3.º  
PORTO

**ROBBIALAC**  
**Cor é Vida**

**dermoplasmina**  
Usada, de proleínas plasmáticas associada a fármaco estimulante do trajeto epitelial.  
3 formas de apresentação: Simplex e Clorfenicol (1% e 2%).  
Úlceras varicosas. Úlceras por decúbito. Feridas infectadas. Dermiteles. Herpes. Queimaduras.

**FARMOQUÍMICA BALDACCÍ, S.A.R.L.**  
R. DUARTE GALVÃO, 44 - LISBOA - TEL. 782071

**Waldemar Ramalho**  
Peixe fresco  
Comércio geral  
REPRESENTAÇÕES  
Rua da República, 152-154  
Telefs. 22824 e 23176  
FIGUEIRA DA FOZ

Figura 13 Página com publicidade na revista de abril a junho de 1963.

### 3.3 Os artigos sobre medicamentos

Da pesquisa efetuada nas 58 revistas publicadas, identificámos 26 artigos sobre medicamentos. Podemos distingui-los em ensaios clínicos e artigos de revisão. Existe uma publicação iconográfica sobre o efeito das sulfonas. Estão ainda disponíveis os relatórios de consumos de medicamentos relativos aos anos civis de 1962 até 1980. Os artigos serão apresentados por ordem cronológica (inscrevendo-se à frente de cada um a identificação da

revista) pois assim se compreenderá melhor a evolução do conhecimento científico, a atualidade científica do Hospital Rovisco Pais, e a relação existente entre alguns artigos, com os ensaios clínicos e os consumos de medicamentos.

Dos artigos estudados, os autores mais frequentes são os médicos Américo Barbosa, 1º assistente, e Pedro Magalhães Basto, diretor clínico do Hospital Rovisco Pais. Os artigos consultados foram escritos por médicos do hospital, à exceção do artigo “Reacção leprosa e Talidomida”, escrito pelo médico dermatologista do Hospital S. João do Porto, Wilhelm Osswald.

### **Uma experiência com o “CIBA 1906” em doentes internados no Hospital-Colónia Rovisco Pais [jan.-abr. 1962, continuado mai.-ago. 1962]**

Realizou-se no Hospital Rovisco Pais um ensaio clínico para avaliar a eficácia do medicamento Ciba-1906. Quimicamente é o butoxi 4-dimetil amoni 4' difenil *tio-ureia*, também designado por D.P.T, com atividade antileprótica referida por alguns autores como equivalente e por vezes superior à das sulfonas. O ensaio realizado foi publicado nesta revista pelo médico Américo José de Figueiredo Barbosa.

O conhecimento prévio do fármaco indicava a possível utilização em todos os estados e formas de lepra, com resultados rápidos na diminuição do índice bacteriano e na regressão clínica; uma excelente tolerância com poucos fenómenos reacionais, retração cicatricial e destruição nervosa raras, e a possibilidade de administração em simultâneo ou sucessivamente a outros leprostáticos.

O ensaio clínico decorreu com dois braços. O primeiro grupo (Ciba-1906) era constituído por 13 doentes (9 lepromatosos, 1 tuberculoide, 2 borderline e 1 indiferenciado) internados no Hospital Rovisco Pais. Estes doentes estavam internados desde o fim de 1958, e iniciaram o tratamento específico com o Ciba-1906 (alguns doentes apenas tinham tomado “*escasso número de comprimidos de D.D.S.*” (Barbosa, 1962b) 25mg). Mais tarde, somaram-se ao grupo do Ciba-1906, 2 doentes já tratados com D.D.S., “*na esperança de se controlarem ou se tornarem pelo menos suportáveis, os intensos e irrefreáveis fenómenos reacionais que vinham apresentando, o que, infelizmente, não veio a verificar-se*” (Barbosa, 1962a).

O grupo de controlo, constituído por 14 doentes, foi tratado com a D.D.S. (diamino difenil sulfona ou sulfona-mãe), um antileprótico com atividade terapêutica comprovada “*como preconiza a Comissão de Peritos da Lepra da O.M.S*” (Barbosa, 1962b). Do grupo de controlo faziam parte doentes sem tratamento específico anterior, internados aproximadamente na

mesma data e “*tanto quanto possível equivalentes pelas formas e natureza dos casos clínicos*” aos doentes do grupo de ensaio.

O ensaio teve início a 8 de janeiro de 1959. O tempo de ensaio preconizado era 2 anos, se bem que nem sempre foi possível prosseguir o tratamento com o CIBA-1906 durante tanto tempo. Todos os doentes de grupo de teste ultrapassaram um ano de tratamento, mas seguindo “*a indicação da já citada Comissão de Peritos da Lepra da O.M.S., que preconiza a interrupção do ensaio nos casos que pioram ou não melhorem após prazo razoável*”, (Barbosa, 1962b) alguns doentes transitaram para o tratamento com D.D.S., quando se verificava “*a desvantagem de prosseguir a experiência*” (Barbosa, 1962b). No momento da publicação do estudo, apenas 3 doentes continuavam a tomar o Ciba-1906.

No primeiro ano do ensaio, realizaram-se de forma repetida e periódica, as seguintes análises: hemogramas, fórmulas leucocitárias, resistências globulares, tempos de protrombina, coeficientes serina-globulina, uremias, glicémias, calcémias, reações de Hanger, Mac Lagan, Van den Bergh, e análises sumárias da urina, entre outras. Para avaliação dos resultados terapêuticos obtidos, fizeram-se ainda exames eletroforéticos às proteínas do soro: a normalização da globulina  $\gamma$  era considerada um indicador da eficiência terapêutica.

Dos diversos testes realizados aos doentes, foi possível aferir a boa tolerância do medicamento. Não se encontraram alterações significativas das funções renais e hepáticas, nem nas contagens de glóbulos vermelhos ou taxa de hemoglobina. Apresentou boa tolerabilidade gástrica pois apenas um doente manifestou queixas dispépticas, que desapareceram com a toma de alcalinos.

Considerando a boa tolerância do medicamento, os fatores considerados para comparar os dois grupos foram “*a eficácia maior ou menor avaliada em cada caso e a presença ou ausência de fenómenos reacionais específicos de certa gravidade*” (Barbosa, 1962a). Os resultados obtidos foram classificados em três categorias: bons resultados (ação eficaz), resultados duvidosos (ação incerta ou fraca) ou resultados nulos (falta de eficácia), e a presença de reações graves foram indicadas com presentes (Sim) ou ausentes (Não).

No grupo do Ciba-1906 obtiveram-se os seguintes resultados relativos à eficácia do medicamento: 4 bons, 5 duvidosos ou incertos e 3 nulos (excluiu-se desta leitura o caso infantil), e dos 12 casos, 3 com estados reacionais graves ou duradouros. Como já mencionado, vários doentes sem melhoras visíveis ao fim de 12 ou 15 meses de tratamento, transitaram para o tratamento com D.D.S. Um dos casos considerado incerto, e também um dos casos considerado nulo concluíram os 2 anos de tratamento preconizado com Ciba-1906.

No grupo da D.D.S. obtiveram-se 7 casos bons, 3 duvidosos e 2 nulos, no que respeita à eficácia do medicamento, e 6 (em 12) casos com estados reacionais graves e duradouros.

Estes resultados permitiram alcançar as seguintes conclusões:

- O Ciba-1906 apresentava acção antileprótica.
- Quando comparado com a D.D.S, teve menor atividade terapêutica.
- Foi bem tolerado, sem alterações significativas nas diversas análises realizadas a todos os doentes.
- As manifestações reacionais foram mais frequentes no grupo da D.D.S., mas também aconteceram no grupo tratado com o Ciba-1906, levando à suspensão por vezes prolongada da toma do medicamento.
- A D.D.S. continuava a ser o medicamento de escolha para o tratamento da lepra, ficando o Ciba-1906 reservado para situações de intolerância à D.D.S. (Barbosa, 1962b, 1962a).

### **O B.C.G. na profilaxia da lepra (revisão e actualização de elementos) [set.-dez. 1962]**

O pediatra José dos Santos Bessa escreveu um artigo de revisão relativamente à profilaxia da lepra pelo B.C.G.

*“Não se estranhe que um pediatra português se debruce sobre este aspecto do problema da profilaxia da lepra e procure carrear elementos de actualização para os pôr ao alcance dos demais colegas que possam não dispor de bibliografia especializada que a ele se vem consagrando.”* (Bessa, 1962).

Justificava esta necessidade de actualização o facto de Portugal ter um número considerável de doentes de lepra que podiam constituir focos de disseminação da doença e o facto de a lepra ser considerada por alguns dermatologistas uma doença essencialmente da infância (pela falta de protecção imunológica, pela sensibilidade da criança ao bacilo de Hansen, e pelo contacto íntimo e prolongado a que estavam expostos os filhos dos hansenianos).

Vários estudos publicados demonstraram a elevada percentagem de doentes cujos sintomas de doença teriam iniciado na idade infantil, bem como os casos infantis (com menos de 14 anos) rastreados pelos Serviços do Hospital Rovisco Pais: 72 casos até ao fim de 1955, e 60 rastreados entre 1956 e 1959, destes, 48 com contacto familiar. Daqui se conclui a importância de estar atento às primeiras manifestações da doença na criança. O pediatra José Bessa acrescentava que *“a justificar o nosso interesse pelo caso cresce ainda a circunstância de*

nos caber a responsabilidade da vigilância técnica dos filhos dos hansenianos recolhidos na Creche e no Preventório do Hospital Rovisco Pais” (Bessa, 1962).

A profilaxia da lepra pelo B.C.G. era um assunto “do mais palpitante interesse” (Bessa, 1962), sobre o qual se debruçavam numerosos investigadores. O antagonismo entre tuberculose e lepra já seria conhecido “do fim do século passado” (Bessa, 1962), porque conhecendo a disseminação das duas doenças se verificava que nos países onde a lepra era endêmica, a tuberculose tinha menor incidência, e também o contrário. As populações fortemente atingidas pela tuberculose eram resistentes à lepra (porém o contrário não acontecia) e verificava-se a regressão das lesões leprosas quando os doentes eram atingidos pela tuberculose. No entanto, este pensamento não era aceite por todos os investigadores, já que em alguns países as duas infeções coexistiam de forma mais ou menos equilibrada. Referia ainda que:

*“os trabalhos executados no sentido de esclarecer as viragens positivas da reação de Mitsuda levaram à conclusão que o bacilo de Koch virulento era um dos agentes capazes de o conseguir. (...) À luz destas ideias, afirmou-se que, por efeito do alastramento da tuberculose, foi havendo, nos diversos países, cada vez maior número de indivíduos Mitsuda positivos, isto é, que adquiriam um novo estado biológico que se opunha às formas lepromatosas graves e altamente virulentas.*

*Compreende-se quanto de aliciente tem esta conceção da evicção da lepra pela tuberculose ou mesmo a da atenuação das suas formas clínicas graves que são também as mais altamente contagiantes.”* (Bessa, 1962).

A prova de Mitsuda foi apresentada a primeira vez em 1916 pelo japonês Mitsuda. Este investigador preparou a lepromina, a partir de lepromas colhidos de doentes com lepra lepromatosa, triturados e fervidos, (foram testadas várias outras soluções semelhantes por outros investigadores). A lepromina preparada era injetada por via intradérmica (cerca de 0,1 ml), e faziam-se duas leituras: entre as 24h e as 48h correspondendo à reação precoce, e entre o dia 21 e 30 para a reação clássica. Também os vários tempos de leitura dos resultados foram avaliados por diferentes investigadores.

A resposta à primeira leitura podia ter os seguintes resultados: *negativa* (ausência de reação), *duvidosa*, *fracamente positiva*, *moderadamente positiva* ou *fortemente positiva* (reação eritemo-edematosa com diâmetro igual ou superior a 20mm). Também a leitura da reação tardia podia apresentar 5 resultados distintos: *negativa* (ausência de qualquer manifestação),

*duvidosa, fracamente positiva ou positiva (em função do diâmetro da infiltração manifestada) e fortemente positiva quando existe ulceração além da infiltração.*

*“A reacção positiva quer em sãos, quer em doentes, é considerada como expressão dum certo grau de resistência à infecção leprosa (...) Uma reacção negativa em doentes de lepra, considera-se de prognóstico desfavorável, nos sãos, como falta de protecção contra a infecção leprótica, quando assim se mantiver em provas repetidas.” (Bessa, 1962).*

A prova de Mitsuda era usada para avaliar o prognóstico e esclarecer a classificação da doença.<sup>12</sup>

A lepromina podia ficar retida na derme por períodos muito largos de até 3 anos, e após a vacinação pelo B.C.G. podia manifestar um resultado positivo, denominada por positividade remota de Mitsuda. Outros agentes como a tuberculose ou a lepra, tanto a infecção como a doença, podiam causar esta viragem na prova de Mitsuda. Esta característica foi utilizada em diversos estudos para avaliar a capacidade profilática da administração da B.C.G. na lepra.

Os primeiros estudos realizados para avaliar a protecção da vacina B.C.G. na lepra teriam sido realizados em 1934-35, e desde aí vários outros ensaios tinham sido realizados. A administração da B.C.G. na profilaxia da lepra foi recomendada no V Congresso Internacional de Leprologia, em 1948, e na III Conferência Pan-Americana em 1951. No entanto, o VI Congresso Internacional de Leprologia, em Tóquio em 1958, não repetiu a recomendação, propondo apenas uma firme indicação para tal, e propôs um esquema uniforme para a realização de novos ensaios.

*“As razões que levaram a esta mudança de atitude não provieram do reconhecimento da falência das experiências realizadas ou das estatísticas de diferente valor, recolhidas no espaço de tempo que mediou os dois Congressos. Mas resultaram: a) de se não ter recolhido a unanimidade de opiniões quanto ao resultados dessas experiências; b) do tempo decorrido não ser suficiente para estabelecer provas indiscutíveis de protecção do B.C.G. contra a infecção leprótica; c) das experiências não terem sido sujeitas ao mesmo protocolo; d) de uns empregarem B.C.G. oral e outros servirem-se da via intradérmica; e) de usarem o B.C.G. fresco, cuja potencialidade varia muito com a distância a que se está da data de preparação, e também com os métodos de conservação; f) das experiências não terem sido acompanhadas de estudo por técnicos estatistas” (Bessa, 1962).*

---

<sup>12</sup> A prova de Mitsuda era usada com frequência no Hospital Rovisco Pais, em doentes para as situações já apresentadas, e também em funcionários e comunicantes para avaliar o tipo de resposta individual.

No entanto, alguns indivíduos (cerca de 20% da população), nunca chegariam a manifestar reação positiva à prova de Mitsuda, “*por mais íntimos que sejam os contactos que tenham com elementos positivantes*” (Bessa, 1962). Estes seriam os indivíduos “*destinados a contrair formas graves de lepra (f. lepromatosas) se forem expostos ao contágio*” (Bessa, 1962).

Muitos foram os ensaios realizados no sentido de esclarecer todas estas possibilidades, também em crianças filhas de doentes de lepra lepromatosa, a que o pediatra Santos Bessa fez referência neste ensaio de revisão. Inclusivamente no Hospital Rovisco Pais: de 23 crianças, filhas de doentes de Hansen e isoladas na creche, com reação de Mitsuda negativa, em 21 aconteceu a viragem lepromínica positiva após a vacinação B.C.G.; ainda entre outras 15 crianças, conviventes com hansenianos, e com reações de Mitsuda negativas, após a vacinação pelo B.C.G. 13 fizeram viragem positiva, enquanto as outras 2 que se mantiveram positivas “*vieram a exhibir lepra*” (Bessa, 1962).

Após a análise de tantos e tão variados estudos, o autor não consegue chegar a uma única conclusão, apenas que “*o que está exuberantemente provado... é que nos vacinados por B.C.G., em geral, não há lepra, nos raros casos de lepra em vacinados pelo B.C.G. e que foram publicados só se registaram formas benignas*” (Bessa, 1962).

### **Reacção leprótica e «Histaglobin» (Ensaio em 7 casos) [abr.-jun. 1963]**

O diretor clínico, Pedro Magalhães Basto, e o médico Américo Barbosa, 1º assistente, apresentaram neste artigo o ensaio clínico realizado no Hospital Rovisco Pais para avaliar a eficácia de «Histaglobin» no tratamento da reação leprótica. Em nota de rodapé, sabemos que a «Histaglobin» corresponde à “*Gama globulina humana de origem placentária e dicloridrato de histamina*” (Bastos & Barbosa, 1963), dos Laboratórios Vitória.

De entre os fármacos disponíveis “*contam-se o cálcio, os corticoesteróides, as vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub>, C, etc., o soro glicosado, as transfusões de sangue ou de plasma, corantes, antibióticos, a hidrazida do ácido isonicotínico, o tártaro emético, o ácido succínico, etc.*” (Bastos & Barbosa, 1963), sem que nenhum pudesse ser considerado fármaco de eleição para o tratamento da reação leprótica.

A reação leprótica correspondia a um estado transitório que resolvia espontaneamente com agravamento ou melhoria da situação clínica do doente, e que surgia com bastante frequência em vários doentes do Hospital Rovisco Pais. Apesar de ainda não estar completamente esclarecida a etiopatogenia da doença, a justificação aceite seria por “*um mecanismo alérgico, isto é, uma sensibilização dos tecidos para os produtos de elaboração e*

*desintegração bacilar, motivada esta, quer pelas defesas naturais do organismo quer pelo efeito de tratamentos específicos” (Bastos & Barbosa, 1963).*

Não existindo terapêutica de eleição para o tratamento da reação leprótica, e considerando um ensaio já realizado por outro autor com este fármaco para esta situação, realizou-se este ensaio no Hospital Rovisco Pais.

Participaram neste estudo 7 doentes que “sofriam de reacções subintrantes com alteração mais ou menos pronunciada do estado geral” (Bastos & Barbosa, 1963). Nas reacções anteriores, os doentes haviam sido medicados com corticoterapia com regressão das manifestações, que, no entanto, reapareciam ou intensificavam-se após a suspensão terapêutica. Administrou-se «Histaglobin» em injeções semanais subcutâneas na dose de 2ml. O ensaio durou aproximadamente 2 meses, com realização de hemograma, proteinogramas, urémia e sumárias da urina aos doentes.

Os resultados obtidos estão apresentados na FFigura 14.

Casos	Formas clínicas	Doses	Ritmo	Duração	Resultados
I	Lepromatosa	6 cc.	Semanal	3 sem.	+
II	»	16 cc.	»	8 »	—
III	»	16 cc.	»	8 »	+
IV	Dimorfa	14 cc.	»	7 »	+
V	Lepromatosa	14 cc.	»	7 »	+
VI	»	20 cc.	»	10 »	+
VII	»	20 cc.	»	10 »	—

*Figura 14 Resultados obtidos no ensaio da «Histaglobin», (Bastos & Barbosa, 1963).*

Considerando o pequeno número de doentes e o pouco tempo de ensaio decorrido, foi possível retirar-se as seguintes observações:

- No total dos 7 casos obtiveram-se resultados positivos em 3 doentes, duvidosos em 2 e negativos em 2.
- A ação da «Histaglobin» seria maior na erupção nodular, e insignificante nas reacções dolorosas ou gerais.
- Seria necessário prosseguir o ensaio para estabelecer a eficácia da «Histaglobin» nas reacções tipo eritema nodoso leproso.
- Não foi possível dispensar a administração de corticoesteróides e restante terapêutica habitual no tratamento das reacções com sintomatologia dolorosa ou geral (Bastos & Barbosa, 1963).

## **Algumas considerações sobre os acidentes inespecíficos da sulfonoterapia (Revisão) [abr.- jun. 1963]**

A médica Saudade Rosa Carmo Martins escreveu este artigo de revisão, completando com várias informações provenientes da prática decorrente da utilização da sulfonoterapia no Hospital Rovisco Pais.

Sintetizada em 1908 na Alemanha, a sulfona-mãe ou D.D.S. (diamino-difenil sulfona), foi aplicada ao tratamento da lepra pelo médico Faget em 1943. A partir desta molécula (por isso se designava habitualmente de sulfona-mãe) foram sintetizados vários derivados sulfónicos, principalmente os derivados dissubstituídos como o promin, a diasona e a sulfeterona, que mantinham a eficácia no tratamento da lepra e melhoravam a toxicidade e a insolubilidade face à sulfona-mãe. Apesar das melhorias alcançadas, a D.D.S. continuava a ser o fármaco de eleição, considerando as suas vantagens: baixo custo, administração *per os*, ou por via parentérica com boa absorção e eliminação lenta.

As sulfonas eram eficazes em todas as formas de doença. Os primeiros resultados benéficos surgiam ao nível da mucosa nasal com “*restabelecimento da permeabilidade nasal, desaparecimento da corisa e epistaxis*” (Martins, 1963) seguidos pelas melhorias cutâneas: “*infiltrações que se apagam, lepromas que se aplanam e regridem(...), ulcerações que cicatrizam*” (Martins, 1963). As lesões nervosas eram as menos influenciáveis pelo tratamento sulfónico. Apesar de ainda não estar completamente esclarecida, as sulfonas teriam acção bacteriostática.

Considerando a lepra uma doença crónica onde o bacilo se encontra em grande abundância nas lesões e resistindo aos agentes terapêuticos, a sulfonoterapia era uma terapêutica de acção lenta e de uso prolongado. Para reduzir os inconvenientes da terapêutica, os doentes eram sujeitos a elevada vigilância, com realização periódica de exames laboratoriais (hemograma, urémia, sumária da urina).

Os acidentes associados à sulfonoterapia podiam ser classificados em específicos ou inespecíficos.

Como acidente específico, vários autores referiam a reacção leprótica. No entanto, esta não era a opinião do corpo clínico do hospital “*pois temos observado doentes, virgens de tratamento, com nítidas manifestações reaccionais*” (Martins, 1963).

Os acidentes inespecíficos da sulfonoterapia podiam ser vários, desde anemias, perturbações gástricas, hepatites, nefropatias, dermatites e psicoses.

Os mais frequentes eram as anemias: normalmente anemias ferriprívicas, transitórias e que respondiam bem à terapêutica de compensação com ferro. Nas situações em que tal não

acontecia, estava preconizada a hemoterapia. “*Os resultados com as transfusões pequenas (250-300cc) e repetidas são bastante benéficas*” (Martins, 1963). O tratamento sulfônico só seria interrompido para valores de hemoglobina inferiores a 60%. As manifestações de anemia “*encontram-se, hoje em dia, mais reduzidos pois que, associados aos sulfônicos, vêm já os compostos ferrosos*” (Martins, 1963). Os casos de agranulocitose eram raros, apesar de descritos.

As perturbações gastrointestinais eram frequentes, principalmente a situação designada por “*gastrite sulfônica*”, com características de cronicidade. Estas situações respondiam bem à toma de alcalinos e antiespasmódicos. “*Também para prevenir e combater estes fenómenos, as sulfonas estão associadas ao carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio e beladona*” (Martins, 1963). A frequência de úlceras gástricas era semelhante à da população em geral. As situações de diarreia, ou obstipação eram referidas pelos doentes, mas sem gravidade associada.

As complicações hepáticas eram frequentes, contudo “*nem sempre nos é fácil distinguir até que ponto podemos incriminar as sulfonas*” (Martins, 1963). Clinicamente manifestavam-se por aumento do volume do fígado, dor à palpação e icterícia. “*Laboratorialmente podemos afirmar como norma que todos estes doentes têm provas hepáticas positivas*” (Martins, 1963). Na situação de hepatite, a prática passava pela redução até à suspensão do tratamento com administração de terapêutica: “*complexo Bê, extractos hepáticos, soro glicosado, lipotrópicos*” (Martins, 1963).

A ação nefrotóxica das sulfonas não estaria totalmente esclarecida: as situações de albuminúria, hematúria e urémia elevadas poderiam ser consequência da terapêutica, ou da evolução da doença. De qualquer modo, estas situações revertiam com a suspensão do tratamento e regime dietético adequado, sem compromisso da tensão arterial.

As manifestações cutâneas atribuídas à sulfonoterapia estavam descritas, mas muito raramente eram observadas no Hospital Rovisco Pais.

Os casos descritos de manifestações psicóticas, entre eles a psicose-maniaco depressiva, não tinham surgido em nenhum doente seguido no hospital.

De um modo geral, as manifestações tóxicas da sulfonoterapia eram mais frequentes no início do tratamento. A adoção do esquema preconizado pelo início da terapêutica com pequenas doses, seguido de aumento lento e progressivo até à dose ótima, tinha contribuído para a redução dos efeitos adversos da sulfonoterapia (Martins, 1963).

## O Etisul no tratamento da Lepra [out.-dez. 1963]

Com o objetivo de encontrar medicação “que supere os efeitos notáveis, mas ainda não totalmente satisfatórios das sulfonas na lepra” (P. Basto & Barbosa, 1963) foram realizados vários ensaios clínicos. Os médicos Pedro Magalhães Basto, diretor clínico do Hospital Rovisco Pais, e Américo Barbosa, 1º assistente, publicaram nesta revista o ensaio realizado no hospital com o medicamento Etisul.

Este fármaco também conhecido como 15.688, Etip, ET e Ditophal, foi sintetizado pela Divisão Farmacêutica da firma britânica I.C.I., e é um derivado do etil-mercaptan e do ácido isoftálico. Quimicamente é o dietildicthio-isoftalato com a fórmula de constituição abaixo.

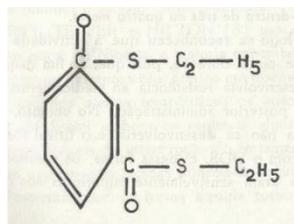


Figura 15 Fórmula química do Etisul, (P. Basto & Barbosa, 1963).

É um medicamento para utilização tópica, destinado a “ser introduzido no organismo através da pele, por meio de fricção” (P. Basto & Barbosa, 1963) que foi inicialmente apresentado como creme e posteriormente como líquido oleoso, volátil e com forte cheiro a alho (característica que foi restringido a sua difusão). O seu modo de acção não estava completamente elucidado: “bactericida? bacteriostático? aumento da capacidade fagocitária dos macrófagos?” (P. Basto & Barbosa, 1963).

A atividade antituberculosa do Etisul em cultura de tecidos foi a primeira a ser demonstrada, e posteriormente foi testada a atividade antileprótica no controlo da infeção da córnea de ratos pelo *Mycobacterium leprae*. Os ensaios clínicos posteriores realizados em doentes de Hansen demonstraram melhoria clínica com redução do índice bacteriano num período de três a quatro meses. Contudo, rapidamente se reconheceu que ao fim deste período curto, surgia resistência ao medicamento. “No entanto, verificou-se que a resistência não se desenvolveria se o Etisul fosse utilizado em conjugação com a D.D.S. e, desta forma, os resultados clínicos e bacteriológicos eram sensivelmente superiores aos obtidos pela D.D.S” (P. Basto & Barbosa, 1963). Esta conclusão conduziu à realização de vários ensaios clínicos com Etisul sob a forma de creme, na forma líquida, em associação com a D.D.S. ou o DPT (Ciba-1906), por diferentes autores e em diferentes populações.

Considerando a experiência no tratamento da lepra no Hospital Rovisco Pais com a sulfonoterapia, que não sendo a medicação ideal, era a melhor disponível, “*estamos sempre interessados em novos medicamentos, que, pela potenciação dos efeitos leprostáticos das sulfonas ou por mérito próprio possam encurtar a duração do período contagiante*” (P. Basto & Barbosa, 1963).

Foram selecionados 7 doentes, com cinco ou mais anos de tratamento sulfónico, com resultados negativos no muco nasal, e positivos na pele. O método utilizado foi:

*“três fricções semanais, em partes variadas do corpo, na dose de 5 cc, durante cerca de 20 minutos cada, seguidos de outros tantos de repouso, com exposição ao ar das zonas cutâneas friccionadas e banho quente, de chuveiro (...) O cheiro, apesar de bastante activo, não constitui obstáculo de grande monta. As fricções foram executadas por Enfermeiros, e a experiencia prolongou-se por quatro meses, desde 6 de Maio a 6 de Setembro de 1963”* (P. Basto & Barbosa, 1963).

Foram realizados mensalmente exames baciloscópicos do muco nasal e pele, e índices de sedimentação. E ainda hemogramas, urémias e proteinogramas.

Ao fim de 8 administrações do medicamento, o doente n.º 4 manifestou uma intensa erupção, tipo dermite de contacto, levando à suspensão do ensaio. Após o recomeço, repetiu-se a manifestação da dermite, o que conduziu ao abandono do ensaio.

Nos restantes doentes que terminaram o ensaio, verificou-se uma boa tolerância do medicamento. Relativamente às análises, mantiveram-se os resultados obtidos no início do ensaio (negativos no muco nasal, e positivos na pele), sem alterações significativas na baciloscopia da pele (P. Basto & Barbosa, 1963).

### **Relatório das atividades dos Hospital-Colônia Rovisco Pais em 1962 [out.-dez. 1963]**

Antes do aparecimento das sulfonas, os doentes internados nas leprosarias não tinham qualquer esperança de cura, nem de regresso ao seu ambiente, vivendo ali isolados indefinidamente. O início da “era sulfónica” permitiu o fim deste paradigma, e no final de 1962 já tinham sido concedidas 1263 altas provisórias a doentes do Hospital Rovisco Pais.

A experiência de 17 anos de administração da sulfonoterapia no Hospital Rovisco Pais permitiu aferir os seus benefícios, “*tanto mais imediatos e sensíveis, quanto mais precocemente ela é instituída*”, mas também as suas limitações: “*não se julgue porém que as sulfonas constituem a medicação ideal para o tratamento da lepra*” (P. Basto, 1963). A reativação da doença e a presença de resultados clínicos e laboratoriais positivos após suspensão ou interrupção da

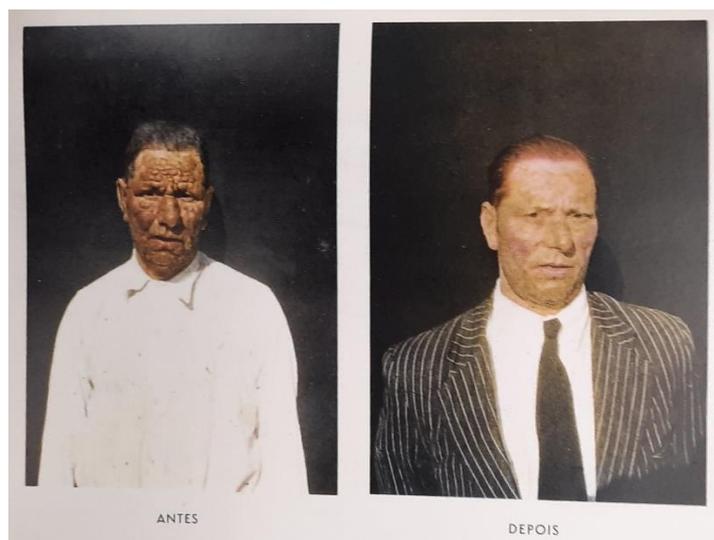
toma da medicação não permitiam considerar a cura definitiva. Também o aparecimento de alterações neurológicas decorrentes do tratamento, e a existência de vários doentes que, apesar das melhorias dermatológicas, e com tratamento instituído durante anos consecutivos se mantinham contagiantes com resultados baciloscópicos positivos, levantando suspeitas de sulfonoresistência, faziam da sulfonoterapia a melhor terapia disponível, não sendo ainda a terapia ideal para a doença de Hansen (P. Basto, 1963). Em busca de um medicamento ideal, realizaram-se vários ensaios clínicos no Hospital Rovisco Pais com outros medicamentos procurando melhores resultados. O medicamento mais utilizada era a sulfona-mãe (D.D.S.), tanto *per os* como por via intramuscular.

O mapa de consumo de sulfónicos entre 1955 e 1962, no Anexo I permite perceber que entre 1957 e 1958 terá havido a transferência de muitos doentes da diasona para a D.D.S., em virtude das vantagens da última face à primeira.

### **Efeitos das sulfonas em formas lepromatosas (iconografia) [jan.-mar. 1964]**

Com o objetivo de cativar a atenção de todos os médicos para a colaboração na luta contra a doença de Hansen, a revista Rovisco Pais apresentou várias vezes a secção Iconografia.

Na publicação de janeiro a março de 1968, publicou uma série de fotografias onde eram possível avaliar a evolução de alguns doentes comparando o antes e o depois da sulfonoterapia. Nas diferentes imagens era possível perceber a regressão dos nódulos e das infiltrações. Na imagem abaixo podemos ver um exemplo apresentado na revista.



*Figura 16 O mesmo doente antes e depois da sulfonoterapia, ("Iconografia," 1964).*

## **Método prático de vigilância do tratamento sulfônico dos doentes de Hansen [jan.-mar. 1964]**

O médico Castro Soares, Inspetor Superior de Saúde e Diretor do Instituto de Assistência aos Leprosos, reconhecia neste artigo a “*grande vantagem que proporcionaria um processo simples de vigilância do tratamento sulfônico*” (Soares, 1964). Tal processo “*teria em vista duas finalidades: a vigilância do doente e também a do pessoal responsável pela administração do fármaco*” (Soares, 1964). Esta questão colocava-se numa fase em que o Serviço de Enfermagem Domiciliária estava já em funcionamento, e que existiam vários doentes a seguir o tratamento sulfônico no Serviço Externo do Hospital.

Conhecendo a existência de um método já utilizado no controlo do tratamento antituberculoso, iniciou a procura de um método equiparável para controlo da terapêutica antileprótica.

Começava por fazer referência ao método desenvolvido por Braton & Marshall no Departamento de Farmacologia e Terapêutica experimental na Universidade de John Hopkins (EUA). Este método, apesar de extremamente sensível, não se generalizou por necessitar de equipamento dispendioso e pessoal técnico especializado, tornando-o inadequado para trabalhos de rotina.

Referiu depois o método proposto por Homem de Mello<sup>13</sup>, inspirado na técnica de Fennel para a pesquisa de sulfônicos na urina. Utilizando um único reagente de utilização laboratorial comum, impregnava pequenos círculos de papel de filtro (com cerca de 6 a 7cm de diâmetro), que depois de secos deviam ser guardados numa caixa ao abrigo da luz. A prova realizava-se colocando uma gota de urina no círculo de papel impregnado. A reação positiva manifestava-se pelo surgimento de um anel amarelo-vivo. A experiência de Homem de Mello permitiu concluir que a reação era positiva para as sulfas clássicas, para as novas sulfonas, e para as sulfonas de ação de lenta. O método permitia apenas a pesquisa de sulfonas na urina, não permitindo a avaliação quantitativa, nem inferir relativamente à sulfonémia. Com este método, a administração de 100mg de D.D.S. podia ser detetada na urina cerca de 60 a 90 minutos após, enquanto nos pacientes “*impregnados pela sulfona*” as sulfonas eram detetáveis até aproximadamente 20 a 30 dias de pausa no tratamento.

A divulgação deste método pretendia despertar a atenção para a procura e a necessidade de um método de pesquisa de sulfonas, de forma a controlar e avaliar as tomas e

---

<sup>13</sup> Patologista do Instituto de Pesquisas Científicas, apresentou este novo método à Sessão Ordinária do mês de agosto de 1961, da Sociedade Paulista de Leprologia, São Paulo, Brasil.

a administração de sulfônicos em doentes. E concluía afirmando que: “*todos nós sabemos dos extraordinários prejuízos causados pela irregularidade de tratamento da Doença de Hansen e do grande benefício proveniente de uma terapêutica precoce, oportuna, bem instituída e regular. Aqui fica a sugestão...*”(Soares, 1964).

### **A sulfamida RO-4-4393 nas infeções intercorrentes dos membros inferiores em doentes de lepra [jan.-mar. 1964]**

Considerando a elevada frequência de erisipela, linfangite e adenites nos membros inferiores dos doentes de Hansen, habitualmente com situações muito resistentes à terapêutica habitual, realizou-se no Hospital Rovisco Pais um ensaio clínico para avaliar a eficácia do medicamento RO-4-4393 nestas situações.

A sulfamida RO-4-4393, produzida pelos Laboratórios Hoffman-la-Roche, é uma sulfamida com acção terapêutica longa, superior a qualquer outra sulfamida conhecida à data, com excreção renal igualmente lenta. Estas características facilitavam a posologia e a administração, que podia reduzir-se a uma dose única de 1g por semana.

Assim, realizou-se no Hospital Rovisco Pais um ensaio clínico que pretendia avaliar a acção curativa do medicamento nas intercorrências nos membros inferiores e a sua capacidade profilática.

Foram seleccionados 35 doentes “*sujeitos a surtos inflamatórios repetidos nos membros inferiores*”, (E. S. Santos, 1964) baciloscopicamente curados ao fim de anos de tratamento. O critério adotado para a selecção dos doentes foi “*a existência de intercorrências agudas, repetidas, nos membros inferiores*”(E. S. Santos, 1964).

O ensaio decorreu em duas fases: a primeira fase de observação e que serviu como comparação decorreu durante 3 meses. Neste período, as infeções foram tratadas com os métodos habituais “*antissépticos locais, antibióticos, etc.*” (E. S. Santos, 1964).

Na segunda fase, o medicamento RO-4-4393 foi administrado na dose de 1g/ semana, e registou-se o número de intercorrências infeciosas. Este ensaio prosseguiu durante 6 meses com 27 doentes. Nos restantes 8 doentes a medicação foi suspensa ao fim de 3 meses por motivo de cura (4 doentes), intolerância gástrica (1 doente) ou falta de colaboração (3 doentes).

Os resultados obtidos foram os seguintes:

- Cicatrização das úlceras ou males perfurantes em 11 doentes, 4 deles ao fim de 3 meses de tratamento.

- Diminuição da extensão da úlcera ou mal perfurante em 11 doentes.
- Em 13 doentes não houve alteração visível das úlceras, mas houve diminuição do número de surtos inflamatórios.
- O número de surtos registados diminui de 103 na primeira fase do estudo (sem tratamento) para 27 na segunda (com tratamento).
- Não surgiram quaisquer surtos inflamatórios em 17 doentes durante 6 meses.
- Não houve situações de intolerância ao medicamento, além da situação de intolerância gástrica descrita.
- Sem alterações nas análises clínicas realizadas.

Destes resultados se pôde concluir que “a sulfamida RO-4-4393 permite curar parte dos casos de mal perfurante plantar e úlceras de perna, residuais nos doentes de lepra, e diminuir o numero de surtos inflamatórios secundários” (E. S. Santos, 1964).

### **Relatório das Actividades clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1963 [abr.-jun. 1964]**

A instituição da sulfonoterapia preventiva em comunicantes familiares com leprominoreação negativa ou debilmente positiva foi proposta como estratégia para a profilaxia da doença de Hansen no relatório de atividades de 1963.

A atividade intensa das Brigadas Móveis, e as visitas regulares aos comunicantes tinham por objetivo o diagnóstico da doença o mais cedo possível e a instituição imediata de tratamento, sem necessidade de internamento e prevenindo a evolução para formas mais graves da doença.

A solução adotada para garantir que o doente externo ou com Alta Provisória cumprira o tratamento de forma rigorosa, passou pela administração do medicamento por via parentérica. Para isso surgiu o Serviço de Enfermagem Domiciliária, primeiramente nos concelhos de maior endemicidade (Cantanhede e Pombal), que visitava os doentes quinzenalmente para administrar a injeção intramuscular de D.D.S., enquanto nos outros concelhos, o tratamento injetável era administrado por diferentes médicos e autoridades sanitárias. A preferência dada a este tipo de tratamento é visível no aumento progressivo do consumo de D.D.S. injetável entre 1958 e 1963 (P. Basto, 1964).

O mapa de consumo de medicação sulfónica publicado nesta revista pode ser consultado no Anexo 2.

## **Acerca do efeito terapêutico das sulfonas na lepra (revisão da literatura) [out.-dez. 1964]**

A médica Saudade Rosa Carmo Martins Gonçalves que já tinha publicado na revista de abril a junho de 1963 o artigo “*Algumas considerações sobre os acidentes inespecíficos da sulfonoterapia*”, escreveu novamente um artigo de revisão, relativamente ao efeito terapêutico das sulfonas na doença de Hansen.

Após a introdução das sulfonas na terapêutica da doença de Hansen pelo médico Faget na década de 40, “*a cura da lepra tornou-se uma aparente realidade*” (Gonçalo, 1964).

Inicialmente a D.D.S. (diamino-difenil sulfona ou sulfona-mãe) foi pouco utilizada por se acreditar ser tóxica, em detrimento dos seus derivados como o promin, a diasona e a sulfeterona. Mais tarde, foi demonstrado que a atividade “*dos derivados sulfônicos, se devia à sua desintegração no organismo, libertando D.D.S em maior ou menor quantidade*” (Gonçalo, 1964), tornando-se a sulfona mais utilizada, devido também ao “*baixo custo, boa absorção, bons níveis sanguíneos e boa tolerância*” (Gonçalo, 1964).

O esquema posológico não era estanque, iniciando-se com doses baixas, que aumentavam progressivamente num período de alguns meses, de modo a evitar “*fenómenos reaccionais ou acidentes tóxicos*” (Gonçalo, 1964).

A ação terapêutica das sulfonas era bastante notória nas lesões da pele, mucosas e oculares, e sem efeito nas lesões nervosas ou ósseas. As melhorias clínicas eram normalmente comprovadas por resultados laboratoriais e histológicos, fazendo das sulfonas o melhor tratamento disponível.

Ao longo das duas décadas de utilização de sulfonoterapia no tratamento da doença de Hansen foram vários os ensaios clínicos realizados que permitiram conhecer melhor as características da terapêutica: as melhorias clínicas na pele e mucosas precisavam de cerca de três a seis meses de tratamento, antecedendo as melhorias baciloscópicas; a negatividade surge primeiro no muco nasal, e só depois nas lesões cutâneas; o tempo necessário à negativação bacterioscópica podia ser alguns anos; a administração de D.D.S injetável é mais vantajosa do que a administração oral; as recidivas após a cura podiam surgir, havendo suspensão ou irregularidade do tratamento, e vários autores propunham a continuidade do tratamento por toda a vida do doente.

Considerando as recidivas, estas podiam surgir em doentes com baciloscopia negativa após suspensão do tratamento, mas também em doentes com tratamento regular. Por vezes, acontecia situações de agravamento clínico e bacteriológico durante o tratamento. Para as

duas últimas situações, era colocada a possibilidade do desenvolvimento de resistência à sulfonoterapia. Os autores do estudo revisto propõem várias associações de leprostáticos: “D.D.S., difenil-tiureia, sulfamidas retard, tiosemicarbazonas, antibióticos (rifampicina, cicloserina, estreptomicina, etc.) (Gonçalo, 1964).

Do confronto entre a revisão sistemática e a experiência pela prática no Hospital Rovisco Pais, a autora chegou às seguintes conclusões:

- As sulfonas eram a melhor terapêutica conhecida contra a doença de Hansen.
- A sulfona mais usada era a D.D.S., tanto por via oral como por via parentérica, sendo esta a mais recomendada.
- A melhoria clínica surgia antes da baciloscópica, e a negatificação baciloscópica surgia primeiro no muco nasal e só depois na pele.
- O tempo de negatificação variava para cada doente, podendo demorar desde um a catorze anos.
- A recidiva era um problema real da sulfonoterapia.
- Existia a hipótese de desenvolvimento da resistência bacteriana às sulfonas.
- Considerando que as sulfonas têm atividade bacteriostática e não bactericida, teoria aceite pela maioria dos leprologistas, o tratamento deveria ser continuado por toda a vida (Gonçalo, 1964).

### **Tratamento da Lepra [jan.-mar. 1965]**

O médico Américo Barbosa escreveu um artigo onde apresentou e classificou a terapêutica usada na doença de Hansen. Esta é uma doença crónica, com alguns episódios agudos, por isso a terapêutica podia ser classificada em tratamento específico ou etiológico e tratamento inespecífico ou sintomático.

Tratamento Específico, etiológico ou fundamental: Ao longo dos tempos, foram várias as terapêuticas usadas no tratamento da doença de Hansen, sem que, no entanto, a sua eficácia fosse comprovada. O óleo de chaulmoogra e os seus derivados foram os últimos medicamentos usados antes do aparecimento das sulfonas.

Sulfonas: As sulfonas foram sintetizadas em 1908 por From e Wittmann. A fórmula química da sulfona mãe (diamino-difenil sulfona) está na imagem abaixo

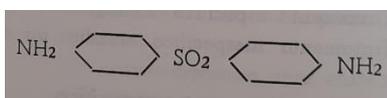


Figura 17 Diamino difenil sulfona (D.D.S), (Barbosa, 1965a).

Da substituição de um átomo de H no grupo  $\text{NH}_2$  por um radical, surge um derivado monossubstituído, e se forem substituídos os dois átomos de H por dois radicais, forma-se uma sulfona dissustituída. A preparação das sulfonas monossustituídas era mais difícil e mais dispendiosa e estas não apresentavam vantagem terapêutica face às sulfonas dissustituídas, de tal forma que a sua utilização não era habitual. Das sulfonas dissustituídas eram utilizadas habitualmente o promin (apenas por via endovenosa); a diasona (via oral), e a sulfeterona (por via oral ou intramuscular).

A primeira sulfona usada por Faget na leprosaria de Carville em 1941 foi o promin. Inicialmente foi utilizado por via oral, mas a toxicidade associada levou ao abandono desta via, e passou a ser administrado por via endovenosa. Foi uma das primeiras sulfonas, e também das mais utilizadas no Hospital Rovisco Pais “*sendo mesmo o medicamento mais pretendido pelos doentes*” (Barbosa, 1965a). No entanto, o seu consumo foi ultrapassado pela D.D.S. graças aos bons resultados terapêuticos, à facilidade de administração e ao seu menor custo. O promin estava reservado para as situações de intolerância à D.D.S., e em determinadas situações como lesões oculares e laríngeas.

A utilização da diasona estava, tal como o promin, reservado à condição de sulfona de recurso, por não ter vantagem terapêutica nem económica face à D.D.S. A utilização da sulfeterona sempre foi residual, não se usando à data da publicação do artigo.

Se no início da sua utilização a sulfona-mãe teve alguns acidentes que limitaram a sua utilização, uma revisão posterior permitiu estabelecer novas doses para utilização segura. Considerando as diversas vantagens face às outras sulfonas: “*baixo custo de aquisição, e quase total absorção, a constância e persistência de sulfonémias elevadas, etc.*” (Barbosa, 1965a), a D.D.S. rapidamente passou a ser usada em larga escala tornando-se a sulfona de eleição.

A D.D.S. podia ser administrada por via oral ou intramuscular. O início da terapêutica deveria ser titulado, começando com cerca de  $\frac{1}{4}$  da dose a atingir e demorando entre 5 e 6 meses nas formas benignas, e 8 e 10 meses nas formas malignas a atingir a dose máxima, mantendo-se o doente sob vigilância clínica e laboratorial. Para evitar a acumulação excessiva no organismo, o esquema posológico habitual contemplava períodos de intervalo (por exemplo: 6 dias por semana durante 3 semanas seguindo-se uma semana de pausa, no caso da administração oral).

A farmacologia das sulfonas não estava totalmente esclarecida. Alguns autores defendiam que as sulfonas dissustituídas se convertiam em sulfona-mãe no estômago quando administradas oralmente, ou no fígado no caso do promin. Outros autores afirmavam que a

D.D.S. detetada no sangue e na urina de doentes tratados com sulfonas dissubstituídas seria apenas uma impureza do fármaco. As sulfonas são eliminadas pela urina (a D.D.S. na taxa de 80 a 100%, a diasona entre 30 e 50%, e a sulfeterona entre 10 e 20%), ou pelas fezes (70 a 90% no caso da sulfeterona, 50 a 60% para a diasona, e a D.D.S em valores residuais). O promin era rapidamente eliminado pela urina, sendo detetável 2h após a injeção, e totalmente eliminado em 12h.

As sulfonas têm ação bacteriostática sobre o bacilo de Hansen.

De forma a evitar os acidentes específicos da sulfonoterapia, que aconteciam com maior frequência no início do tratamento, estava preconizada a titulação do fármaco até alcançar a dose ótima, realizando-se análises hematológicas e urinárias mensalmente. Os acidentes mais frequentes eram: anemias ferropénicas, que respondiam bem ao tratamento com sais de ferro, mas que podiam implicar a suspensão do tratamento quando os valores de hemoglobina desciam abaixo de 60%; transtornos digestivos que normalmente cediam bem ao tratamento com alcalinos, antiespasmódicos, etc. e não exigiam a suspensão do tratamento; toxidermias de grau variável mas pouco frequentes; psicoses do tipo maníaco-depressivo que apesar de descritas ainda não tinham sido detetadas entre os doentes do Hospital Rovisco Pais e alterações renais, que também implicavam a suspensão do tratamento até regularização da situação. As lepro-reações eram bastante frequentes, com maior ou menor intensidade, e podiam reger o ritmo do tratamento específico.

Os primeiros efeitos clínicos da medicação sulfónica eram visíveis nas lesões das mucosas nasal, orofaríngea e laríngea.

*“Rapidamente, em 2 ou 3 meses, desaparece a obstrução nasal, cicatrizam as úlceras do septo, melhora ou desaparece a afonia, restabelece-se a permeabilidade das vias aéreas superiores, etc. É notável o facto que, desde a introdução destes medicamentos desapareceu a necessidade de traqueotomias, outrora tão frequentes”*(Barbosa, 1965a)

As lesões oculares também melhoravam, no entanto, era sempre necessário o encaminhamento do doente com lesões oculares graves ao oftalmologista. As lesões cutâneas melhoravam em aproximadamente 6 a 7 meses, conforme o tipo de lesão. As lesões nervosas não tinham benefício com a sulfonoterapia, podendo *“piorar, devido à esclerose cicatricial que produzem. No entanto, têm valor na profilaxia das lesões desta natureza e das suas consequências”* (Barbosa, 1965a).

A melhoria bacteriológica era menos evidente e mais demorada do que a clínica. A negatividade bacteriológica do muco nasal era a primeira, e acontecia ao fim aproximadamente

1 a 2 anos de tratamento, enquanto nas lesões cutâneas podia demorar entre 3 e 5 ou mais anos, e em alguns doentes podia permanecer positiva indefinidamente.

*“Estes factos, para alguns determinados por sulfono-resistência, constituem o grande óbice desta terapêutica, e levam-nos a desejar armas ainda mais poderosas e eficientes para o controlo da doença de Hansen”*(Barbosa, 1965a)

O tratamento sulfónico devia ser mantido de forma indefinida nos doentes lepromatosos e nas formas borderline.

#### Outros leprostáticos:

Tiosemicarbazona: é um fármaco com atividade antituberculosa e também antileprótica, usado no tratamento da doença de Hansen desde 1950. Quimicamente, tem alguma semelhança com o Ciba-1906. Por ter menor atividade que a D.D.S. era muito pouco utilizado, mantendo-se como terapêutica de recurso nos casos de intolerância à D.D.S.

CIBA-1906: era utilizado na terapêutica da doença de Hansen desde 1956. Teoricamente apresentava várias vantagens face à D.D.S.: *“a possibilidade de ser utilizado em todas as formas de lepra, boa tolerância, raridade de fenómenos reaccionais (...) rápida regressão clínica, boa descida do índice bacteriano, escassa tendência à retracção cicatricial, etc.”* (Barbosa, 1965a).

O estudo conduzido no Hospital Rovisco Pais comparando a eficácia do Ciba-1906 com a D.D.S. não reconheceu a vantagem do Ciba-1906 estando a sua utilização reduzida às situações de intolerância à D.D.S.

Etisul: tratava-se de um fármaco para aplicação tópica por fricção. No ensaio clínico realizado no Hospital Rovisco Pais não mostrou benefícios que compensassem as desvantagens inerentes: *“custo, cheiro penetrante, ausência de melhorias significativas”* (Barbosa, 1965a).

Sulfamidas lentas: as sulfamidas foram rapidamente substituídas pelas sulfonas no tratamento da doença de Hansen. No entanto, o surgimento das sulfamidas lentas trouxe *“novo interesse nesta matéria”* (Barbosa, 1965a). Dos diversos ensaios realizados, alguns no Hospital Rovisco Pais, foi possível concluir a sua acção evidente, contudo mais lenta, do que a das sulfonas. Estavam indicadas como fármaco de substituição quando a D.D.S. fosse contraindicada, ou ainda para *“efectuar tratamentos alternantes”* (Barbosa, 1965a). A comodidade e facilidade de administração (uma toma semanal) aliadas à eficácia demonstrada conferiam às sulfamidas lentas *“lugar de destaque na terapêutica da lepra”* (Barbosa, 1965a).

Outras drogas experimentais ou em estudo: nos fármacos referidos neste grupo encontramos diamino difenilsulfóxido, estreptomicina, isoniazida, B 663 e rifampicina.

Tratamento inespecífico, auxiliar ou sintomático: O autor menciona o tratamento recomendado para as várias situações intercorrentes que podiam surgir em qualquer fase da doença, mesmo depois de alcançadas as melhorias clínicas e bacteriológicas.

Anemias ferropénicas: para o tratamento desta situação podia usar-se ferro (por diferentes vias), extratos hepáticos e vitamina B<sub>12</sub>. Se a anemia fosse acompanhada de hemorragia estava preconizado o recurso à transfusão sanguínea.

Síndromes hépato biliares: “*são tratados pelos colagogos e coleréticos, anti-espasmódicos, amino-ácidos, diuréticos, transfusões de plasma ou sangue, cortico-esteróides, etc.*” (Barbosa, 1965a).

Síndromes renais: para estas complicações tardias da doença o tratamento podia passar por dieta (hipossalina e hipoproteica), soro, etc.

Linfagites e erisipelas: eram situações bastante comuns nos membros inferiores dos doentes, o tratamento fazia-se com penicilina, sulfamidas lentas e medicação tópica.

Intercorrências médico-cirúrgicas: nas situações não relacionadas com a doença de Hansen, a única particularidade no tratamento dos doentes de Hansen seria a necessidade de suspender a medicação específica. A cirurgia plástica e reconstrutiva “*tem largo e promissor papel no tratamento das sequelas e estigmas que tanto afectam o doente de lepra*” (Barbosa, 1965a).

A fisioterapia podia anteceder ou suceder as intervenções cirúrgicas, com benefício em diversas deformações causadas pela doença. A ergoterapia (terapia ocupacional) foi implementada no Hospital Rovisco Pais desde o início atuando tanto “*na prevenção como na atenuação de perturbações motoras, e ainda, especialmente, no psiquismo do doente*” (Barbosa, 1965a).

Relativamente à dieta, esta “*nada tem de especial, salvo nas eventuais intercorrências. A alimentação deve ser equilibrada, sem gorduras nem condimentos em excesso, adaptada ao clima, usos e características regionais.*” (Barbosa, 1965a).

O tratamento da reacção leprótica: A intercorrência mais frequente e específica da doença de Hansen é a reacção leprótica. Existiam vários tipos de reacção leprótica, com diversa sintomatologia (cutânea, ocular, nervosa, articular, visceral), com diferentes níveis de frequência e intensidade, que surgiam principalmente

*“nos períodos iniciais ou na retomada do tratamento específico da lepra, parecendo tanto maiores quanto este é mais eficaz”.*

*Esta verificação, obriga-nos a conscienciosa escolha entre a continuação ou a suspensão do tratamento específico, atitude que nos pode ser imposta pela gravidade e importância dos fenómenos reaccionais” (Barbosa, 1965a).*

Não existindo terapêutica específica para o tratamento da leproreação, este assentava no tratamento sintomático. Eram usados os corticoides prednisona, dexametasona, betametasona e outros, *“sem descurar os possíveis acidentes e contra-indicações do uso prolongado destes fármacos”* (Barbosa, 1965a). Antes destes, era usado tártaro emético em injeção endovenosa, cálcio, adrenalina, vitaminas B<sub>1</sub> e B<sub>12</sub>, soro glicosado entre outros.

A procura de tratamento adequado a esta reação frequente conduziu à realização no Hospital Rovisco Pais dum ensaio clínico em 7 doentes com Histaglobin. O resultado demonstrou atividade no tratamento da reação leproótica, contudo inferior à dos corticoides.

As lepro-reações com nevrites exigiam por vezes a *“injecção intra ou perineural de novocaína, histamina ou de esteróides”* (Barbosa, 1965a), ou de recorrer à cirurgia para descompressão do nervo. As irites eram tratadas topicamente com midriáticos e corticoesteróides, e as artrites podiam necessitar de injeção intra-articular de hidrocortisona.

No fim de uma descrição tão completa e pormenorizada do tratamento da doença de Hansen, o médico Américo Barbosa concluiu este artigo afirmando:

*“Em resumo, a droga de escolha, é por enquanto a sulfona-mãe, ou qualquer das outras sulfonas di-substituídas, se aquela não é praticável. As outras substâncias poderão servir de medicação alternante.*

*O efeito do tratamento sulfónico, é superior ao das outras drogas, mas talvez o ensaio de tratamentos concorrentes ajude a resolver problemas que a sulfonoterapia tem deixado em aberto”* (Barbosa, 1965a).

### **Tratamento da Lepra com CIBA-1906 injetável [abr.-jun. 1965]**

Neste artigo, o médico Américo Barbosa apresenta um ensaio clínico realizado no Hospital Rovisco Pais com o medicamento Ciba-1906 administrado por via injetável. Este medicamento já tinha sido testado no hospital em 1959, sob a forma de comprimidos, durante cerca de 1 a 2 anos. Desse primeiro ensaio concluiu-se que o Ciba-1906 apresentava acção antileproótica, mas com menor atividade terapêutica quando comparada com a D.D.S. No geral

foi bem tolerado, sem alterações significativas nas diversas análises realizadas aos doentes. Este novo ensaio decorreu entre 1963 e 1965.

Partindo dos bons resultados descritos por outros autores, procurava-se “*uma arma mais na terapêutica da lepra*” (Barbosa, 1965b). A absorção parcial quando administrado *per os*, e a eliminação do fármaco pelas fezes justificavam a procura de novas formas de administração.

Não sendo o medicamento solúvel em água nem em óleo, optou-se pela suspensão. As suspensões aquosas apresentavam a desvantagem de “*rápida absorção do meio com depósito da substancia activa e má reabsorção posterior desta*” (Barbosa, 1965b), enquanto as suspensões oleosas “*permitted boa absorção, por ficarem durante mais tempo homogêneas no local da injeção*” (Barbosa, 1965b). Na experiência usou-se a suspensão de Ciba-1906 em óleo *arachideo* a 20% em frascos de 20ml, contendo cada frasco 4g de princípio ativo. Em nota de rodapé ficamos a saber que “*todo o medicamento utilizado na experiência foi oferecido pelos Laboratórios Ciba*” (Barbosa, 1965b).

O ensaio envolveu 14 doentes com formas lepromatosas. Destes, 4 iniciaram o tratamento específico para a doença com este medicamento. Os restantes 10 já faziam tratamento sulfónico, com situações suspeitas de resistência ou de intolerância à sulfonoterapia.

A segurança do medicamento já tinha sido estabelecida no ensaio com Ciba-1906 em comprimidos onde foram realizados vários exames de forma periódica aos doentes participantes. Para avaliação da eficácia consideraram-se os efeitos clínicos e laboratoriais.

Os resultados obtidos estão condensados na Figura 18 e na Figura 19.

Casos	Duração	Tolerância local	Total (grs.)	Efeitos	
				Clín.	Lab.
1	20m.	Deficiente (1)	66	+	+
2	6m.	Boa	20	-	-
3	6m1/2	Má (abcesso)	23	-	-
4	5m.	Má (abcesso)	16	-	-
5	3m.	Má (abcesso)	10	-	-
6	3m (2)	Boa	10	-	-
7	12m.	Boa	39	+	+
8	14m.	Boa	44	?	?
9	9m.	Boa	29	+	-
10	12m.	Boa	38	-	-

Figura 18 Resultados do ensaio com Ciba-1906 injetável, parte 1, (Barbosa, 1965b).

11	6m.	Má (abcesso)	20	—	—
12	16m.	Má (enquistamento)	54	+ ?	+ ?
13	4m.	Boa	14	—	—
14	9m.	Boa	30	++	++

(1) Enquistamento ao fim de 20m.  
(2) Em associações com 1 dragea de Disona

Nota — Os sinais significam :

(+) Efeitos clínicos ou laboratoriais sensíveis embora discretos  
(++) Efeitos clínicos ou laboratoriais notórios  
(?) Efeitos duvidosos  
(—) Ausência de efeitos úteis verificáveis.

Figura 19 Resultados do ensaio com Ciba-1906 injetável, parte 2, (Barbosa, 1965b).

A primeira conclusão apresentada revela que “a experiência foi curta e rodeada de incidentes” (Barbosa, 1965b). A formação de abcessos no local de administração justificou a interrupção do ensaio em vários doentes. Em dois casos foi o aparecimento ou o agravamento dos surtos reacionais que levou à suspensão do tratamento ao fim de poucos meses. Os resultados positivos apareceram em poucos doentes. Dois doentes com possível resistência à sulfonoterapia (por recidiva ao fim de alguns anos de alta) tiveram resultados positivos.

De um modo geral, considerando que a eficácia pela via injetável não é superior à da via oral, e a elevada intolerância associada à formação de abcessos (situação raríssima entre os milhares de injeções de D.D.S. administradas) os resultados obtidos “não são favoráveis à introdução do Ciba-1906 Inj. no arsenal terapêutico anti-hanseniano” (Barbosa, 1965b).

### **Elementos estatísticos das Atividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais [abr.-jun. 1965]**

Este relatório informa que a área abrangida pelo Serviço de Enfermagem Domiciliária foi crescendo, alcançando todos os concelhos dos distritos de Leiria, Coimbra e Aveiro, o que justifica o aumento do consumo de DDS injetável principalmente entre os doentes externos. No ano de 1964 foram administradas 14.825 injeções a 718 doentes seguidos pelos Serviço de Enfermagem Domiciliária. A D.D.S. foi o medicamento mais utilizado (P. Basto, 1965a).

O mapa de consumos desta revista está apresentado no Anexo 3.

### **Tratamento da Lepra com Madribon [jul.-set. 1965]**

“Desejosos de ter ideias próprias” (Barbosa & Ferreira, 1965) relativamente à eficácia e tolerância em doentes de Hansen alcançadas com um novo medicamento, realizou-se este

ensaio clínico no Hospital Rovisco Pais. O medicamento em estudo era o Madribon (2,4-dimetóxi-6-sulfanimalido-1,3 diazina), e ensaio publicado nesta revista pelos médicos do Hospital Rovisco Pais, Américo Barbosa e Néilson Ferreira, realizou-se entre o segundo semestre de 1962 e o primeiro de 1963.

O estudo decorreu com três braços. No primeiro grupo administrou-se Madribon a 11 doentes que ainda não tinham recebido qualquer tratamento específico. A dose inicialmente administrada foi de 1g/dia, e posteriormente, alguns doentes passaram para a dose de 0,5g/dia. O grupo controlo incluiu 11 doentes também sem tratamento específico prévio, medicados com D.D.S. O terceiro grupo era composto por 3 doentes que podiam ser classificados como sulfono resistentes, e fizeram também o tratamento com Madribon, para avaliar a eficácia deste medicamento nesta situação.

No grupo do tratamento com Madribon, o tempo médio de tratamento foram 23 meses. No grupo tratado com a D.D.S. considerou-se para termo de comparação os resultados obtidos ao fim de 26 meses de tratamento.

Os doentes do primeiro grupo foram sujeitos a análise baciloscópica mensal do muco nasal e das lesões cutâneas, e à avaliação da glicémia, urémia, calcémia, colesterolémia, sulfamidémia, fórmulas hemoleucocitárias, proteinogramas e provas de função hepática.

Reconhecendo a dificuldade existente na classificação dos resultados obtidos, a escala usada foi a seguinte:

*“Ausência de melhoria clínica e baciloscópica ... (-)*

*Melhoria clínica + sem alterações significativas na baciloscopia... (±)*

*Melh. clín. + neg. do muco sem modif. dign. de bac. da pele ... (+)*

*Melh. clín. + neg. do muco + desaparecimento de globias na pele ... (++)*

*Melh. clínica + neg. do muco + neg. completa da pele ... (+++) (Barbosa & Ferreira, 1965).*

Os resultados obtidos apresentam-se na Figura 20 e na Figura 21.

I – Doentes tratados pelo Madribon

Casos	Forma clínica	N.º de meses	Reacções	Ação
1	L	27		
2	L	26	Sim	+
3	L	26	Sim	+
4	L	28 1/2	Sim	+
5	L	33	Sim	++
6	B	29	Não	±
7	T	16	Não	+
8	L	15	Não	+
9	L	17	Sim	++
10	L	13	Sim	±
11	L	22	Sim	-
		14 1/2	Sim	±

Figura 20 Resultados obtidos no grupo tratado com Madribon, (Barbosa & Ferreira, 1965).

II – Doentes do grupo testemunha (D. D. S.)

Casos	Forma clínica	N.º de meses	Reacções	Ação
1	L	26	Sim	+
2	L	26	Não	+
3	L	26	Não	+
4	L	24	Não	+
5	L	11	Sim	±
6	L	24	Sim	+++
7	B	28	Não	++
8	B	15	Sim	+
9	T	23	Sim	+
10	L	21 1/2	Sim	+
11	L	31	Sim	+

Figura 21 Resultados obtidos no grupo testemunha (D.D.S.), (Barbosa & Ferreira, 1965).

Não esquecendo “que o número de doentes é diminuto e os dois grupos não são perfeitamente sobreponíveis”, foi possível retirar algumas ilações dos resultados obtidos.

A análises clínicas e laboratoriais realizadas permitiram assegurar a boa tolerância do Madribon. As manifestações reacionais, relativamente à intensidade, duração e características foram equivalentes nos dois grupos.

A atividade antileprótica manifestou-se evidente. A negatização do muco nasal, nos doentes em que surgiu, apareceu ao fim de 7 meses em média no grupo do Madribon, enquanto no grupo testemunha demorou em média 14 meses. A negatização das análises da pele surgiu apenas em dois doentes tratados com D.D.S. No entanto, em todos os doentes lepromatosos dos dois grupos se verificou uma tendência para o declínio na positividade das baciloscopias da pele. Estes resultados pareciam indicar que “a actividade de drogas em ensaio é maior durante o primeiro ano, e justificar que a ela se recorra, de preferência, ao iniciar tratamentos” (Barbosa & Ferreira, 1965). Clinicamente, a evolução a favor da regressão foi semelhante nos dois grupos.

No grupo dos três doentes considerados sulfonoresistentes “*apenas em um se observou resultado significativo com a substituição da D.D.S. pelo Madribon*” (Barbosa & Ferreira, 1965).

Destes resultados, sem esquecer o limitado número de doentes, os autores retiraram as seguintes conclusões:

*“O Madribon tem acção como leprostático;*

*Negativa o muco nasal mais rapidamente que a D.D.S.;*

*Tem acção equivalente ou ligeiramente inferior à da D.D.S na baciloscopia cutânea que, em regra, continua positiva ao fim de dois anos da sua utilização;*

*Tem acção duvidosa nos casos de sulfono-resistência;*

*Deve entrar, ao lado da D.D.S., na terapêutica da lepra, parecendo até preferível durante o primeiro ano de tratamento”* (Barbosa & Ferreira, 1965).

### **Elementos estatísticos das atividades clínicas do Hospital Rovisco Pais em 1965 [out-dez. 1965]**

Neste ano, a atividade dos Serviços de Enfermagem Domiciliária alcançava inteiramente os distritos de Aveiro, Coimbra, Viseu e Porto, e alguns concelhos dos distritos de Santarém e Castelo Branco. O Serviço de Enfermagem Domiciliária aplicou 19.807 injeções de DDS a 1026 doentes, aumentado cerca de 5000 injeções administradas e cerca de 300 doentes visitados. A D.D.S. continuava a ser o medicamento específico mais utilizado (P. Basto, 1965b).

O mapa de consumos publicado nesta revista corresponde ao Anexo 4.

### **Sulfonémia na lepra (Estudo dos níveis sanguíneos de D.D.S. em doentes internados no Hospital Rovisco Pais) [jan.-mar. 1966]**

Realizou-se no Hospital Rovisco Pais, um ensaio clínico com o objetivo de conhecer os níveis sanguíneos de D.D.S. em doentes em sulfonoterapia. O ensaio foi apresentado nesta revista pelos médicos do Hospital Rovisco Pais, Humberto Seabra Santos, Chefe do Laboratório, e Fausta G. Nogueira.

Dos trabalhos realizados anteriormente alguns autores apresentavam o valor ideal de sulfonémia (com atividade terapêutica e sem toxicidade) entre 0,2mg/100ml e 0,3mg/100ml, enquanto outros autores consideravam que valores entre 0,15 e 0,25mg/100ml teriam resposta clínica adequada.

Um outro ensaio demonstrou que os valores de sulfonémia alcançados com injeções bimensais de 1,25mg de D.D.S. podiam apresentar resultados bastante diferentes conforme o veículo usado: a absorção da suspensão em óleo de amendoim era bastante irregular (desde

nula até 1,05mg/100ml), enquanto a suspensão chaulmógrica proporcionava resultados mais regulares (entre 0,5 e 0,1mg/100ml).

O ensaio realizado no Hospital Rovisco Pais englobou 49 doentes internados, 29 homens e 20 mulheres, pesando entre 41kg e 88kg. A terapêutica consistia em injeções semanais de D.D.S a 12,5% em óleo de amendoim. Dos 49 doentes, 40 recebiam uma injeção semanal de 5ml, que correspondia a 625mg de D.D.S., durante 3 semanas, seguida de 1 semana de intervalo. Os restantes 9 doentes recebiam uma injeção de 2,5ml, seguindo igual esquema. Foram colhidas 330 amostras de sangue, ao fim de 6 horas, 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 dias após a injeção. A colheita do dia 7 era feita imediatamente antes da nova administração.

A técnica utilizada para a determinação seguia o método de Bratton e Marshall (já referido por Castro Soares no artigo “Método prático de vigilância do tratamento sulfónico dos doentes de Hansen” na revista publicada em janeiro de 1964).

Os resultados obtidos estão na Figura 22 e na Figura 23.

QUARDO I

Valores médios da sulfonémia, em mg/100 ml de sangue, durante um período de quatro semanas.

Tempo depois da injeção	6 h	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d ***
1.ª semana:	0,12 (16) *	0,25 (16)	0,22 (16)	**	0,15 (16)	0,16 (16)	0,11 (16)	0,08 (11)
2.ª semana:	0,30 (16)	0,35 (16)	0,26 (22)	—	0,16 (16)	0,14 (15)	0,12 (10)	0,09 (10)
3.ª semana:	0,26 (15)	0,33 (15)	0,29 (15)	0,24 ( 4)	0,17 (20)	0,11 (15)	0,08 (16)	0,09 (11)
4.ª semana:	0,07 ( 1)	—	—	—	0,08 ( 5)	0,06 ( 1)	—	—

\* — Entre parenteses, o número de determinações correspondentes à média apresentada.  
 \*\* — O terceiro dia é domingo, pois os doentes são habitualmente injectados à quinta-feira.  
 \*\*\* — A determinação do sétimo dia foi feita imediatamente antes da injeção seguinte.

Figura 22 Valores médios de sulfonémia em mg/ 100 ml,(H. S. Santos & Nogueira, 1966).

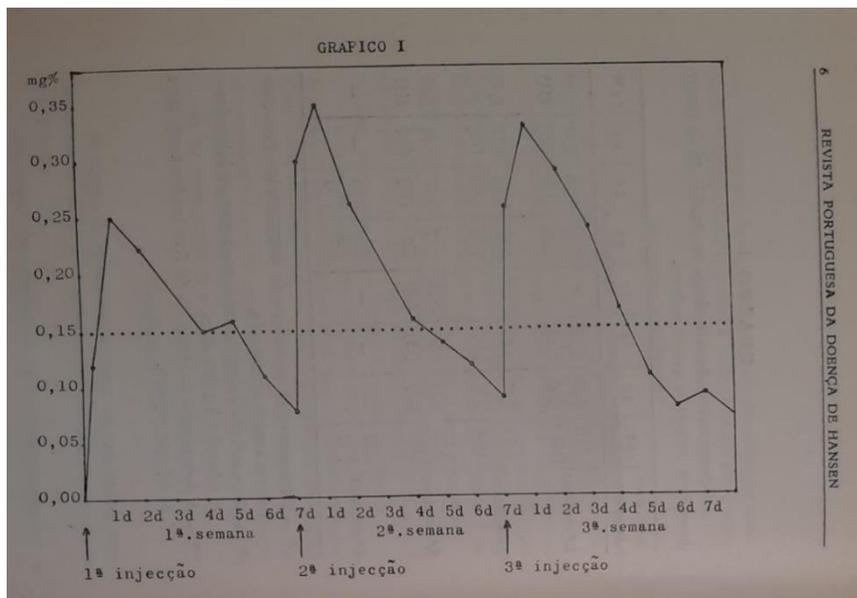


Figura 23 Gráfico: sulfonémia vs. tempo, (H. S. Santos & Nogueira, 1966).

O estudo menciona que para cada grupo de determinações o valor mediano era sempre inferior à média, ou seja, o traçado de sulfonémia para a maior parte dos doentes era inferior ao traçado médio.

Considerando como nível mínimo terapêutico a valor de 0,15mg/100ml, o estudo permitiu tirar as seguintes conclusões:

- 1) O valor de sulfonémia é superior ao valor mínimo (0,15mg/100ml) durante os primeiros 4 dias após a administração;
- 2) Nos restantes 3 dias, e nos 7 dias de pausa (perfazendo 16 dias por cada período de 28) o valor de sulfonémia é inferior ao valor considerado mínimo terapêutico;
- 3) O valor da sulfonémia sobe rapidamente após a administração, e atinge o seu valor máximo antes das 24h.

Apesar destes valores, a evolução clínica e bacteriológica dos doentes a participar no estudo demonstrava o efeito terapêutico da D.D.S.

Este estudo mostra a atualidade da investigação científica realizada no Hospital Rovisco Pais, pois, segundo Wagner, os primeiros estudos de farmacocinética clínica terão sido realizados em meados da década de 1960 (Wagner, 1981).

### **Elementos estatísticos das atividades clínicas do Hospital Rovisco Pais em 1966 [jul.-set. 1967]**

No ano de 1966 a equipa do Serviço de Enfermagem Domiciliária administrou 20.499 injeções de D.D.S. a doentes externos. O protocolo adotado dava preferência ao tratamento de todos os doentes externos por via injetável, sempre que possível, com preferência pela

D.D.S. Porém, alguns doentes prosseguiram o tratamento por via oral, ou com Ciba-1906 e outras sulfamidas por via injetável.

Nesta fase, as situações de reinternamento de doentes eram frequentes, ora por motivos médico-cirúrgicos, por razões de ordem social e também por recidiva da doença. Duas hipóteses poderiam justificar as situações de recidiva de doença: negligência de tratamento, o que era uma situação confessada por alguns doentes, ou a possibilidade de sulfono-resistência, uma vez que um caso de recidiva aconteceu num doente que mantinha o tratamento injetável. Neste relatório, é considerada “a possibilidade, ainda que hipotética, de um ou outro caso de recidiva só justificável por um fenómeno de “sulfono-resistência”” (P. Basto, 1967).

De entre a medicação específica, o medicamento mais consumido neste ano foi a D.D.S., seguido, de longe, pela diasona e o Ciba-1906, como se verifica no Anexo 5.

### **Vigilância do Tratamento Sulfónico [out.-dez. 1967]**

Seriam duas as principais razões que justificavam a necessidade de um método de vigilância fácil e rápido do tratamento sulfónico: a possível existência de doentes que, querendo adiar a cura e a saída do hospital, não cumpriam o esquema posológico proposto; e existência cada vez mais frequente de casos de recidivas e recaídas da doença em doentes clinicamente curados e que declaravam cumprir o tratamento correto.

A técnica de Homem de Mello, sugerida pelo médico Castro Soares no artigo “*Método prático de vigilância do tratamento sulfónico dos doentes de Hansen*” publicado na revista de janeiro a março de 1964, foi testada e aprimorada para servir à necessidade do hospital como método de eleição para vigilância do tratamento sulfónico, e foi apresentada neste artigo pela médica Elisa Seabra Santos, 2º assistente no Hospital Rovisco Pais.

“*Um ensaio preliminar convenceu-nos da vantagem de simplificar ainda mais a técnica*” (E. S. Santos, 1967). Assim, os círculos de papel de filtro foram substituídos por tiras de 1 cm de largura, que seriam mergulhadas diretamente na amostra da urina. Em busca de resultados mais seguros, adotou-se a utilização de reagente diluído a 1:25 (em vez da proporção 1:50 proposta inicialmente). Os papéis impregnados e secos deviam ser guardados ao abrigo da luz. Sempre que existiam dúvidas relativamente à atividade das tiras, esta podia ser comprovada com um soluto de D.D.S. a 0.5 mg%.

As alterações foram testadas em 135 amostras de urina de doentes internados, em 4 grupos diferentes:

1º grupo: doentes em tratamento com DDS oral (a 25, 50, 75 ou 100 mg): foram colhidas amostras 2, 4, 6, 12 e 24 horas após a toma do medicamento.

2º grupo: doentes em tratamento com dose única semanal de D.D.S.: foram feitas análises diárias.

3º grupo: doentes tratados com sulfamidas lentas (grupo testemunho).

4º grupo: doentes não tratados com sulfamidas (grupo testemunho).

Os resultados obtidos foram os seguintes:

1º grupo: reação positiva em todas as amostras, mais fraca na amostra das 24 h.

2º grupo: reação positiva em todas as amostras, mais fraca no 6º e 7º dia após a toma.

3º grupo: reação positiva em todas as amostras.

4º grupo: reação negativa.

Os resultados obtidos permitiram concluir que o método proposto por Homem de Mello “*pode ser um auxiliar precioso na resolução de numerosos problemas de interpretação que se põem com frequência aos leprólogos. cremos que a simplificação que propomos é vantajosa*” (E. S. Santos, 1967).

Com este ensaio realizado no Hospital Rovisco Pais foi possível avaliar e melhorar um método descrito, útil ao seguimento de doentes a fazer sulfonoterapia.

### **Dois mil e quinhentos anos de tratamento da lepra [jan.-mar. 1968]**

O autor A. J. de Sousa e Silva, 1º assistente do Hospital Rovisco Pais, escreveu este artigo onde relata as diversas terapêuticas usadas na doença de Hansen desde a antiguidade, com especial atenção para a terapêutica usada à data no Hospital Rovisco Pais.

A lepra, ou doença de Hansen, era uma doença conhecida desde há muitos séculos pela humanidade. Existiam descrições da doença nos Vedas e nas leis de Manu, na Bíblia e no Alcorão, e também em algumas referências no Japão. No geral, o “*conceito de contagiosidade envolve esta doença desde os tempos mais recuados*” (Silva, 1968).

Esta doença milenar impactou a sociedade em vários dos seus setores, desde a arquitetura, à pintura ou à literatura. Os alpendres contruídos em volta das Igrejas “*a fim de que dali os doentes assistissem aos ofícios divinos e não se misturassem com os sãos*” (Silva, 1968), era um exemplo de adaptação das construções arquitetónicas a esta doença. A pintura medieval e a renascentista foram demonstrando a doença e os doentes de lepra ao longo dos tempos. Na literatura, Teixeira Gomes e Miguel Torga relataram a miséria e agonia dos doentes. Destaque ainda para os místicos que, num ideal de espiritualidade, dedicaram de forma especial a sua vida ao cuidado dos doentes de Hansen: a rainha Isabel da Hungria, a

rainha Isabel de Portugal, e já no final do século XIX, Damião de Veuster, que viveu os últimos anos no leprosário de Molokai, contraindo a doença.

Foram muitas as tentativas de alcançar a cura ou atenuar o sofrimento dos doentes “desde toda a espécie de exorcismos ao banho de todos os óleos e de águas de todas as fontes minero-medicinais” (Silva, 1968). Das tradições médicas da Índia Antiga desde os anos 600 a.C. ressaltava a utilização de óleo extraído de uma planta, que pela descrição coincidiria com o óleo de chaulmoogra “largamente usado desde então até praticamente aos nossos dias no tratamento da lepra” (Silva, 1968). Efetivamente, só com “o uso da sulfonas entramos numa era terapêutica antileprosa que pela eficácia da sua acção se costuma chamar, a era sulfônica do tratamento da lepra” (Silva, 1968).

As sulfonas foram sintetizadas em 1908 por From e Wittman. A D.D.S. ou sulfona mãe, foi a primeira a ser testada no tratamento da tuberculose, mas foi abandonada pela toxicidade demonstrada. Mais tarde, em 1941, o médico Faget testou por via oral e por via endovenosa o derivado promin nos doentes da leprosaria de Carville. A administração por via oral também se revestiu de toxicidade, mas por via endovenosa o promin “foi bem tolerado e os resultados da sua administração representaram o alvorecer de uma nova esperança para milhões de doentes” (Silva, 1968).

Quimicamente o promin é a diamino-difenil-sulfona-di-dextrose-sulfoxilato de sódio, um derivado dissustituído da sulfona-mãe. Os outros derivados dissustituídos da sulfona-mãe com atividade antileprótica são a diasona (diamino-difenil-sulfona-dimetil-sulfoxilato de sódio) e a sulfeterona (difenil-propil-amino-difenil-sulfona-tetra-sulfoxilato de sódio). A diasona era administrada por via oral “em grageias de 0,33 gr” (Silva, 1968), enquanto a sulfeterona se usava por via oral em comprimidos de 0,5g, e por via intramuscular. À data do artigo, estas sulfonas já não eram utilizadas no Hospital Rovisco Pais, dada a desvantagem económica, e sem vantagem terapêutica frente à sulfona-mãe.

A utilização da sulfona-mãe na terapêutica antileprótica foi mais tardia, consequência dos acidentes que surgiram nas primeiras utilizações. Uma revisão posterior, feita por Cochrane em 1948, estabeleceu a segurança da D.D.S. em doses menores. Rapidamente a sulfona-mãe passou a fármaco de eleição, por apresentar atividade equiparável às restantes sulfonas, com grande vantagem económica. No Hospital Rovisco Pais, a D.D.S. era utilizada por via oral ou intramuscular. O tratamento iniciava-se com doses baixas que aumentavam lentamente até à dose ideal, demorando cerca de 6 meses nas formas benignas, e 8 a 10 meses para as formas malignas. Para contornar a acumulação das sulfonas no organismo, o esquema habitual incluía intervalos, por exemplo: 6 dias por semana durante três semanas, seguido de

uma semana de pausa. A D.D.S. era administrada por via intramuscular numa suspensão de azeite neutro, na doses de 0,625g por 5ml, uma vez por semana ou quinzenalmente “conforme o doente é ainda um portador de bacilos ou já está em fase de consolidação de tratamento” (Silva, 1968). Esta forma de administração era usada principalmente no tratamento de doentes externos.

Alguns autores defendiam que as sulfonas dissubstituídas seriam metabolizadas no organismo originando a sulfona-mãe, enquanto outros afirmavam que a sulfona-mãe detetada nos doentes a fazer sulfonas dissubstituídas corresponderia a impureza.

Relativamente à eliminação dos fármacos, sabia-se que era feita pela urina em diferentes proporções: cerca de 80% a 100% para a D.D.S, 30% a 50% para a diasona, 20% para a sulfeterona, e o promin era totalmente eliminado pela urina cerca de 12h após a administração. A eliminação pelas fezes era considerável para a diasona (cerca de 50%) e para sulfeterona (até 90%).

De entre todas as sulfonas, era a D.D.S. a que apresentava valores de sulfonémia eficazes durante mais tempo, característica que aliada ao baixo custo, fez deste o fármaco de eleição no tratamento antileprótico.

A acção da D.D.S. sobre o bacilo de Hansen tem “um carácter efectivamente bacteriostático e não bactericida o que explica o tempo por vezes extraordinariamente longo que demora o branqueamento dos doentes” (Silva, 1968).

Da experiência pessoal do autor, os acidentes da sulfonoterapia podiam ser evitados “se observarmos uma posologia gradual e progressiva na administração das sulfonas” (Silva, 1968). De todos, a leproreação era o mais frequente, chegando a implicar a suspensão do tratamento específico. Caracterizada por manifestações cutâneas, nervosas, artrálgicas e oculares, a leproreação podia ser entendida como uma “manifestação de carácter alérgico resultante da acção sobre o tecido sensibilizado dos produtos da desagregação ou elaboração bacilar, motivada a primeira quer pelas defesas naturais quer pelo efeito dos tratamentos específicos” (Silva, 1968). Para o tratamento da leproreação usavam-se corticosteroides por via oral, parentérica e intra-articular. A utilização dos corticoides não estava isenta de risco:

“pois acidentes como úlceras do estomago, osteoporose avançada (...) e acidentes vasculares, são possíveis, pois que já os contámos entre nós.

A pesar dos inconvenientes enumerados (...) ela é em boa verdade de eleição se a compararmos à terapêuticas de que anteriormente dispunhamos” (Silva, 1968).

Outra situação que podia levar à suspensão do tratamento específico eram as anemias ferropénicas quando o valor de hemoglobina descia abaixo de 60%. O tratamento passava pela administração de *“sais de ferros e medicação tónica adequada”* (Silva, 1968), ou, nos casos mais complexos, pelas transfusões de sangue *“o que felizmente é pouco vulgar”*.

Os primeiros efeitos da sulfonoterapia apareciam nas lesões das mucosas nasal, orofaríngea e laríngea. Em aproximadamente três a quatro meses de tratamento *“desaparece a obstrução nasal com a cicatrização de eventuais úlceras do septo e a voz rouca tão característica dos doentes de lepra evoluídos, aclara-se totalmente, quando não existem lesões destrutivas das cordas vocais”* (Silva, 1968). As lesões oculares também melhoravam rapidamente, e as lesões cutâneas *“no espaço de um ano planificam-se totalmente”* (Silva, 1968). Contudo, as lesões nervosas não eram beneficiadas, podendo até piorar com a sulfonoterapia, que nestes casos seria usada apenas com efeito profilático. O efeito das sulfonas sobre a baciloscopia era bastante mais demorado: entre um e três anos para o desaparecimento de bacilos no muco nasal, e entre três e oito anos nas lesões da pele. Para além das melhorias clínicas e bacteriológicas, o exame histológico era o que permitia a concessão de altas aos doentes. Não existindo ainda *“um critério de cura que nos mereça inteira confiança”* (Silva, 1968), o doente devia manter o tratamento sulfónico *“enquanto for vivo”* (Silva, 1968). Nesse sentido, a criação do Serviço de Enfermagem Domiciliária facilitava a manutenção do tratamento nos doentes em situação de alta.

Dos outros medicamentos antilepróticos além das sulfonas, o autor referiu *“sucintamente alguns, pois segundo a minha experiência nenhum revelou até agora actividade superior ou sequer igual à D.D.S.”* (Silva, 1968).

O T.B.I, com atividade antituberculosa e antileprótica, *“usa-se hoje muito pouco e só quando se verifica intolerância às sulfonas”* (Silva, 1968).

Com alguma semelhança química ao anterior pela presença do núcleo da tiourea, existia o Ciba-1906. Este fármaco era usado sobretudo nas situações de intolerância às sulfonas, pois raramente causava situações de leproreação. A eficácia era semelhante à da D.D.S. apenas nos primeiros dois anos de utilização, e depois desse período perdia a *“sua eficácia inicial”* (Silva, 1968).

O Etisul era um fármaco sob a forma de líquido oleoso que se aplicava três vezes por semana por fricção. Tinha várias desvantagens: mau cheiro característico, dificuldade de aplicação, caro, sem melhoria significativa para os doentes e por estes motivos já não era usado no hospital.

Das sulfamidas lentas, usava-se a sulfadimetoxina e a sulfametoxipiridazina que apesar de terem atividade mais lenta, eram mais bem toleradas e com menos casos de lepro-reações do que as sulfonas. O R.O.-4-4393 (Fanasil) era outra sulfamida lenta usada e ensaiada no hospital que tinha demonstrado bons resultados “no tratamento de feridas e úlceras das extremidades inferiores” (Silva, 1968).

Concluindo a descrição da terapêutica, o autor refere a existência de “outras drogas de que vemos frequentes referências na literatura como tendo actividade leprostática mas de que não temos qualquer experiência e por este facto nos limitamos somente a enunciar: diaminodifenilsulfóxido ou D.D.S.O., estreptomicina, B 663, threcator, cicloserina D, rifamicina, kanamicina, etc.” (Silva, 1968).

Além da terapêutica específica, foram referidas diversas situações recorrentes da situação clínica dos doentes de Hansen e os cuidados adequados: situações de “deformidades faciais, mutilações, garras, úlceras, perfurantes” (Silva, 1968) podiam recorrer à cirurgia plástica e reconstrutiva e assim melhorar a qualidade de vida dos doentes; as nevrites eram tratadas com infiltrações de corticosteroides; os vários cuidados para evitar queimaduras e o aparecimento de feridas (cuidados com a marcha, tipo de calçado) eram transmitidos aos doentes, e “o menor ferimento deverá pois ser tratado cuidadosamente neste doentes a fim de que a infecção possa ser evitada” (Silva, 1968); a fisioterapia procurava evitar deformidades, e quando estas já estavam estabelecidas, o recurso seria a cirurgia ortopédica e funcional. Estes e tantos outros procedimentos cirúrgicos específicos podiam ser realizados nos doentes de Hansen com objetivo de corrigir as variadas características da progressão da doença.

Para além dos cuidados médicos, conclui o autor que o objetivo final da atividade da equipa médica, de assistência social, de enfermagem, e de assistência religiosa, seria a inclusão e o reenquadramento do doente na sociedade.

### **Reacção leprosa e Talidomida [jan.-mar. 1968]**

O médico Wilhelm Osswald, dermatologista do Hospital S. João no Porto, relata a primeira utilização de talidomida num doente de Hansen para controlo das reações lepróticas.

O acidente mais comum do tratamento antileprótico era as situações de leproreação. O tratamento destas situações com corticoides era recomendado pela maioria dos autores, e recusado por outros que para tal recomendavam a administração de analgésicos e anti-inflamatórios. Considerando uma experiência realizada por outro autor “*resolvemos ensaiar a Talidomida (2 N ftatil-imidazida do ácido glutárico) num doente que repetidamente tinha reacções leprosas*” (Osswald, 1968).

O caso clínico apresentava um homem de 48 anos de idade, natural do Porto, que entre 1952 e 1962 viveu na Venezuela e trabalhou na construção civil.

*“Cerca de 3 anos depois de lá ter chegado, surgiram-lhe na face, região intra-ciliar e membros, pequenos nódulos que se multiplicaram progressivamente. Consultou um médico, que lhe prescreveu penicilina em grande quantidade, não tendo benefícios; perante esta circunstância indicara-lhe corticoides, tendo sentida manifesta melhoria, chegando a desaparecer as lesões. Porém, logo que suspendia a medicação, as manifestações nodulares reapareciam. E assim se manteve” (Osswald, 1968).*

Dirigiu-se à consulta em 1963. Clinicamente apresentava nódulos, lesões, manchas e cicatrizes característicos, engrossamento dos nervos, atrofia dos músculos, perda de sensibilidade térmica, e diminuição da sensibilidade tátil e dolorosa. Os resultados obtidos no exame histológico, na pesquisa no muco nasal e com a lepromina-reação permitiram estabelecer o diagnóstico de lepra lepromatosa.

Iniciou a terapêutica com D.D.S. e *“ao fim de 2 anos de medicação, e já com as lesões em franca regressão, surgiram subitamente nódulos vermelhos, inflamatórios, muito dolorosos, nas pernas, do tipo eritema nodoso, com febre elevada, artralguas e prostração” (Osswald, 1968).*

Esta situação reverteu com o tratamento com corticosteroides. Três meses depois surgiu nova reação, semelhante à anterior, que reverteu novamente com a corticoidoterapia. Nos três meses seguintes sucederam-se as reações e:

*“perante a impossibilidade de suster definitivamente as reacções lepróticas, resolveu-se administrar a Talidomida na dose de 0.6 g por dia. Ao fim de uma semana de tratamento as manifestações agudas desapareceram e com elas as lesões cutâneas, estando a pele com aspecto quase normal” (Osswald, 1968).*

As queixas de sonolência e náuseas sentidas pelo doente durante o tratamento, desapareceram com a suspensão do medicamento. Ao fim de quatro meses *“o doente mantém-se bem” (Osswald, 1968)* e pela primeira vez obteve resultados negativos nos exames bacteriológicos da pele.

A menção deste caso clínico pretendia *“fomentar o estudo da Talidomida no tratamento da doença de Hansen” (Osswald, 1968).*

## **Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1967 [abr.-jun. 1968]**

O ano de 1967 não trouxe alterações significativas no consumo de medicação específica, face aos anos anteriores. A D.D.S. continuava a ser o fármaco de preferência.

Todos os medicamentos consumidos pelos doentes, tanto a medicação específica como a restante, eram dispensados de forma gratuita, bem como toda a assistência médico-cirúrgica (P. Basto, 1968).

O mapa de consumo de medicação específica publicado nesta revista corresponde ao Anexo 6.

### **RO 4.4393 (Fanasil) no tratamento da lepra [jul.-set. 1968]**

Os médicos Américo Barbosa e Elisa Seabra Santos apresentaram os resultados obtidos num ensaio realizado no Hospital Rovisco Pais com o medicamento RO 4.4393 (Fanasil).

O Fanasil era uma sulfamida da família do Madribon, com a vantagem da administração em dose única semanal com níveis sanguíneos estáveis.

Foi administrada a alguns doentes internados no Hospital Rovisco Pais a partir de 1964. Os doentes estavam sujeitos às:

*“mesmas condições de vigilância clínica e laboratorial de todos os outros, para não estabelecer condicionalismos que (...) pudessem influir na apreciação dos resultados. Tratou-se, mais de uma observação que de uma experiência. Limitámo-nos a verificar os resultados e a ponderá-los com resultados médios obtidos com outros fármacos”* (Barbosa & Santos, 1968).

Organizaram-se três grupos de doentes:

Grupo A: 8 doentes que iniciaram o tratamento específico com o Fanasil, na dose de 1000mg em toma única semanal, durante 11 e 16 meses.

Grupo B: 12 doentes que fizeram tratamento com Fanasil (na dose de 500 ou 1000mg por semana) e D.D.S. (25mg, 3 a 5 vezes por semana), durante 12 a 45 meses.

Grupo C: 4 doentes com vários anos de tratamento específico, sem resultados positivos principalmente na baciloscopia da pele, medicados com Fanasil.

A eficácia e tolerância dos medicamentos foram avaliadas e comparadas a casos equivalentes tratados com D.D.S. ou outra medicação específica. Os resultados obtidos estão condensados na Figura 24, na Figura 25 e na Figura 26.

GRUPO A

Casos	Forma Clín.	Bacil. <sup>a</sup> inicial	Bacil. Final	Duraç. do trat.	Reacções	Mucos negat. a partir de	Resultados
1	L.	M. +/-/ P. +++/=/	M. 0 P. +	12	N.	12 M.	BOM
2	L.	M. 2 bac. P. +++3/=/	M. 0 P. +/-/=	16	N.	6 M.	SAT.
3	B.	M. 0 P. ++2/=/	M. 0 P. +/-/=	15	N.	Desde o início	NEG.
4	L.	M. + P. ++2/=/	M. 0 P. +	12	N.	3 M.	BOM
5	L.	M. ++2/= P. +++3/=/	M. +/-= P. ++	12	S+	—	DUV.
6	L.	M. ++2/= P. +++2/=/	M. 0 P. 0	11	N	3 M.	BOM
7	L.	M. +/-= P. ++2/=/	M. 0 P. ++2/=/	13	S	7 M.	SAT.
8	L.	M. +/-= P. +++/=/	M. + P. ++2/=/	15	S	15 M.	SAT.

Figura 24 Resultados obtidos no grupo A na experiência no Fanasil, (Barbosa & Santos, 1968).

GRUPO B

RO associado à D. D. S.

Casos	Forma Clín.	Bacil. inicial	Bacil. Final	Dur. do trat. Meses	Reacções	Mucos neg. a partir de	Resultados
1	L	P. +++/= P. +++/=/	M. +/-= P. +/-/=	36 M.	S	—	NEG.
2	L	M. 3+;3/= P. 3+;3/=/	M. 0 P. +/-/=	27 M.	N.	24 M.	SUF.
3	L	M. 2+;2/= P. 4+;4/=/	M. 0 P. 0	26 M.	S+	26 M.	BOM
4	L	M. 4+;4/= P. 3+;3/=/	M. 0 P. +	42 M.	N.	10 M.	BOM
5	L	M. 2+;2/= P. 3+;3/=/	M. 0 P. +/-/=	42 M.	N.	33 M.	DUV.
6	L	M. +/-= P. 3+;3/=/	M. 0 P. 0	25 M.	S++	9 M.	BOM
7	L	M. +/-= P. 3+;3/=/	M. 0 P. +/-/=	35 M.	S.	17 M.	SAT.
8	L	M. + P. +/-/=	M. 0 P. 0	17 M.	N.	6 M.	BOM
9	L	M. +/-= P. +/-/=	M. 0 P. 0	17 M.	S.	7 M.	BOM
10	L	P. 2+;2/= M. +;2/=/	P. 0 M. 0	12 M.	N.	12 M.	BOM
11	L	P. 3+;3/= M. /	P. + M. 0	12 M.	S++	8 M.	SAT.
12	L	P. 3+;3/= M. 0 P. +	P. 2+;1/= M. 0 P. 0	12 M.	N.	Início	SAT.

Figura 25 Resultados obtidos no grupo B na experiência do Fanasil, (Barbosa & Santos, 1968).

GRUPO C  
(Sulfono-resistência)

Casos	Resultados	Duração
1	BOM	36
2	NULO	20
3	BOM	34
4	Reacção de E. N. L. (Grave e general)	—

Figura 26 Resultados obtidos no grupo C da experiência do Fanasil, (Barbosa & Santos, 1968)

Comparando os resultados deste ensaio com os resultados ainda não publicados obtidos pelo autor Américo Barbosa e pelo médico P. Magalhães Basto com outras terapêuticas específicas (publicados na revista seguinte, de outubro a dezembro de 1968), a negatificação do muco nasal e da pele aconteceu muito mais rapidamente com o Fanasil: cerca 3 meses para o muco, e entre 11 e 12 meses para a pele, no grupo A. No grupo B, a negatificação do muco nasal aconteceu entre os 6 e os 26 meses. No grupo C, houve 2 resultados positivos. Um doente deste grupo desenvolveu uma reação grave e intensa, que levou à suspensão do tratamento, mas que foi interpretada pelos autores como “sinal evidente da acção deste fármaco sobre bacilos não influenciados pelas sulfonas” (Barbosa & Santos, 1968).

As conclusões deste ensaio vão ao encontro das apresentadas pelos diversos ensaios referidos na literatura: O Fanasil tem ação antileprótica evidente, com resultados negativos nas baciloscopias do muco nasal e pele mais rápidas do que com a D.D.S; bem tolerado; a associação Fanasil + D.D.S. não apresenta vantagens, e podia ser recomendado em casos de sulfonorresistência.

A facilidade de administração, aliada à boa tolerância e rapidez de resultados, fazia do Fanasil uma opção a considerar no tratamento específico da hanseníase, contudo, os resultados deviam ser comprovados com a utilização prolongada.

### **Negatificação da Baciloscopia com Sulfonoterápia [out.-dez. 1968]**

O diretor-clínico do Hospital Rovisco Pais, Magalhães Basto, e o 1º assistente, Américo Barbosa, apresentaram este trabalho no IX Congresso Internacional de Leprologia.

As sulfonas tinham-se tornado o fármaco de eleição para o tratamento da hanseníase a partir do ensaio realizado por Faget na leprosaria de Carville em 1947. Desde a inauguração do Hospital Rovisco Pais, nesse mesmo ano, as sulfonas foram utilizadas em larga escala nos doentes internos e nos doentes externos: primeiramente os mais consumidos foram o promin e a diasona e mais tarde a D.D.S.

No entanto, desde cedo se verificou uma “*considerável disparidade entre os efeitos clínicos e bacteriológicos das sulfonas. Se aqueles eram, na maioria dos casos, espectaculares, estes eram muito menos rápidos e evidentes*” (P. Basto & Barbosa, 1968). Além disso, a experiência fazia perceber que a negatificação começava no muco nasal, e só depois surgia na pele. Por outro lado, procurava-se perceber a relação entre os resultados negativos das baciloscopias e o aparecimento de recidivas em doentes que mantinham o tratamento sulfónico.

Para esta análise, constituíram-se 2 grupos:

Grupo A: 155 doentes lepromatosos que iniciaram o tratamento sulfónico entre 1958 e 1960 e que antes de iniciarem o tratamento tinham baciloscopias positivas do muco e da pele. A estes doentes realizaram-se exames baciloscópicos do muco nasal e pele a cada três meses. Nestes doentes, tentou-se perceber:

- quantos permaneciam com resultado positivo no muco nasal em 1968.
- qual o tempo de tratamento médio necessário à negatificação estável no muco nasal, quando esta aconteceu.
- qual o número de doentes com negatificação do muco nasal, mas não da pele.
- qual o tempo de tratamento médio necessário à negatificação estável da pele, quando esta aconteceu.

Grupo B: constituído por 150 doentes lepromatosos, com resultados de baciloscopia negativos no muco nasal e pele que mantinham a sulfonoterapia. Pretendia-se saber qual o número de doentes que voltaram a apresentar resultados positivos nas baciloscopias, o que seria um indicador de sulfonoresistência.

Os resultados obtidos para o grupo A foram:

- Em 1968, todos os doentes tinham alcançado baciloscopias negativas do muco nasal.
- 13 doentes (8,39%) ainda não tinham alcançado a negatificação da pele.
- O tempo médio necessário para obter resultados negativos foi 31 meses para as baciloscopias do muco nasal, e 66 meses para as análises da pele.

No grupo B, 30 doentes (20%) voltaram a apresentar resultados positivos na pele, e apenas 2 tiveram resultados positivos no muco nasal.

Os resultados coincidem com os publicados na literatura. Em média são necessários 2 anos e meio de tratamento sulfônico para alcançar resultados negativos nas baciloscopias do muco nasal e cerca de 5 anos e meio para os mesmos resultados na pele. Ou seja, os efeitos clínicos das sulfonas manifestam-se rapidamente, mas os efeitos sobre as baciloscopias são muito mais lentos, existindo a possibilidade real de voltar aos resultados positivos. Tudo isto fazia prever a necessidade de manter indefinidamente o tratamento sulfônico, mesmo após a obtenção de resultados baciloscópicos negativos.

No caso português, com a distribuição gratuita da terapêutica, e o serviço de enfermagem domiciliário implementado, a manutenção do tratamento sulfônico não seria difícil de alcançar. Contudo, estas questões seriam mais difíceis de resolver nos países com endemia ativa, ou países em vias de desenvolvimento, em que as condições sanitárias e sociais poderiam ser insuficientes.

Este ensaio permitiu concluir que, apesar do seu valor inquestionável, a sulfonoterapia tinha ainda diversas limitações e insuficiências, que também não eram superadas por qualquer outra terapêutica entretanto conhecida (P. Basto & Barbosa, 1968).

Ou como já mencionado por outros autores; sem ser a terapia ideal, era a melhor disponível.

### **A talidomida no tratamento da lepro-reacção (Experiência efectuada no Hospital Rovisco Pais) [jan.-mar. 1969]**

Os médicos Américo Barbosa (1º Assistente) e Raul Almeida (médico estagiário) relatam uma experiência realizada no Hospital Rovisco Pais para avaliar a eficácia da talidomida no tratamento da leproreacção.

A informação proveniente de numerosos trabalhos de outros autores publicados nos 3 anos anteriores, era a seguinte:

- A talidomida atuava rapidamente, “*diremos mesmo espectacular*” (Barbosa & Almeida, 1969), sobre a reacção leprótica.
- A talidomida atuava primeiro sobre os sinais gerais, como temperatura, prostração e anorexia. Seguidamente sobre os sinais dermatológicos e posteriormente nas nevrites, artralguas e restantes fenómenos dolorosos.
- As melhorias surgiam ao fim de alguns dias, inclusivamente nos doentes que em situações anteriores tratadas com corticoides “*permaneciam no leito durante semanas a meses*” (Barbosa & Almeida, 1969).

- Nas situações de recidivas, após a suspensão do tratamento com talidomida, estas regrediam rapidamente com a retoma do tratamento.
- Os efeitos adversos relatados foram sonolência, obstipação e perturbações visuais ligeiras.
- A talidomida seria o fármaco de eleição para o tratamento das leproreações, por ser mais potente e com menos inconvenientes do que a terapia com corticoides.
- A talidomida estava “*absoluta e formalmente contra-indicada*” (Barbosa & Almeida, 1969) a mulheres grávidas “*dados os seus temíveis e documentados efeitos teratogénicos*” (Barbosa & Almeida, 1969). Podia ser administrada a homens, e mulheres em pós-menopausa. Nas mulheres em idade fértil apenas seria usada “*se estiverem sob a acção da terapia anovulatória*” (Barbosa & Almeida, 1969).
- A remissão rápida da situação leprótica pela talidomida, permitia diminuir o período de suspensão da terapêutica específica.

A experiência decorreu em 10 doentes de formas lepromatosas, do sexo masculino, com reações graves e permanentes tratadas com corticóides. Muitos tiveram de suspender o tratamento específico da hanseníase durante longos períodos, em virtude da recorrência das reações.

A dose inicial foi 300mg de talidomida, com redução gradual para 200mg e 100mg conforme a resposta do doente. A suspensão aconteceu ao fim de três semanas “*já com todos os ferimentos reacionais controlados há alguns dias*” (Barbosa & Almeida, 1969).

Esta experiência não pode ser realizada mais cedo (há o relato de utilização de talidomida no tratamento da reação leprótica num doente um ano antes) pelas dificuldades na aquisição do medicamento.

Os resultados obtidos estão resumidos na imagem abaixo.

Casos	Reacção desde	Nevrite	E. N. L.	Febre	Reacção ocular	Artralgias	Corticoterapia anterior	Talidomida	N.º dias p. debil. a reacção	Recidivas após a Talidomida (tempo)	Ação da Tali. nas recidivas
1	Fev. 67	+	+	+	-	+	+	20-7-68 o 13-8-68	7	5 sem.	Rápida
2	?	-	+	+	+	+	+	20-7-68 o 16-8-68	5	-	-
3	Jan. 67	+	+	+	-	+	+	6-6-68 o 22-6-68	5	18 dias 18 dias 8 dias	Rápida
4	Jul. 67	+	+	+	-	+	+	5-7-68 o 20-7-68	6	1 1/2 m. 1 mês	Rápida
5	Jul. 67	+	+	-	-	-	+	11-11-68 o 25-11-68	5	-	-
6		+	+	+	-	+	+	25-6-68 o 7-7-68	6	5 m.	Rápida
7	Out. 68	-	+	-	-	-	+	4-11-68 o 9-11-68	5	1 sem.	Rápida
8		+	+	-	-	+	+	1-8-68 o 20-8-68	6	2 m.	Rápida
9	?	-	+	-	-	-	-	1-7-68 o 15-7-68	5	-	-
10	?	+	+	+	-	+	-	7-7-68 o 22-7-68	6	2 1/2 m. 1 m.	Rápida

Figura 27 Resultados da experiência com talidomida no tratamento da leproreacção, (Barbosa & Almeida, 1969)

Os extraordinários resultados obtidos nesta experiência confirmavam as conclusões de outros autores relativamente à eficácia e segurança do medicamento:

- Melhoria clínica em aproximadamente uma semana.
- As recidivas, que podiam surgir ao fim de semanas ou um mês, cediam novamente à talidomida.
- Sem efeitos colaterais significativos nas doses utilizadas.

Desta experiência realizada no Hospital Rovisco Pais os autores “consideram a Talidomida como o medicamento mais eficaz para controlo da lepro-reacção, entre os actualmente conhecidos” (Barbosa & Almeida, 1969).

### Elementos Estatísticos referente à atividade Clínica do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1968 [jul.-set. 1969]

Este relatório não apresenta nenhuma alteração de relevo face aos anos anteriores.

“No decurso do ano de 1968 não houve, em relação aos últimos, modificações de vulto nas actividades clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais.

Por tal razão, e para evitar repetições desnecessárias parece-nos preferível limitar-mo-nos à publicação de Quadros em que se deixam registados os principais elementos informativos referentes a essa actividade” (P. Basto, 1969).

O mapa publicado nesta revista reflete o consumo de medicação específica entre 1965 e 1968.

### **IX Congresso Internacional de Leprologia (Resumos) [out.-dez. 1969]**

O IX Congresso Internacional de Leprologia realizou-se em Londres, nos dias 16 a 21 de setembro de 1968. Nesse congresso estiveram presentes os médicos do Hospital Rovisco Pais, Magalhães Basto e Américo Barbosa, a apresentar o seu ensaio “*Negativação da baciloscopia com sulfonoterapia*”, entretanto publicado na revista de outubro a dezembro de 1968.

Além deste, terão sido apresentados cerca de duas centenas de outros estudos. Esta secção da revista expõe os resumos dos ensaios apresentados no Congresso. Os artigos estão organizados por grandes temas como “Epidemiologia, incluindo genética”, “Quimioterapia da Lepra – aspetos experimentais”, “Quimioterapia da Lepra – aspetos clínicos e terapêuticos”, “Reabilitação do doente de Lepra” ou “Miscelânea”, entre outros.

Nas secções da quimioterapia na lepra, os temas apresentados pelos diversos investigadores procuravam dar resposta às preocupações também recorrentes no tratamento da doença no Hospital Rovisco Pais: “*Estado actual do tratamento com talidomida na reacção e na lepra*”, “*A talidomida no tratamento da reacção leprótica*”, “*Controle do eritema nodoso leproso com referência especial à terapêutica contínua com dapsona*”, “*Os corticosteróides no controle dos estados de reacção na lepra*”, “*O uso do B 663 no tratamento de doentes de lepra chineses com reacção crónica*”, “*Tratamento de exacerbações agudas de lepra com indometacina*”, “*Um ensaio de nove anos do uso de sulfonamidas no tratamento da lepra*”, “*Negatividade bacterioscópica e reactivação de doentes lepromatosos em tratamento sulfónico*”, “*O controle da lepra suspeita de sulfono-resistência*”, “*Efeitos de pequenas doses de D.D.S. em cerca de 9000 casos de lepra, observados durante mais de 8 anos*”, “*O B 663 na lepra lepromatosa – estudos de toxicidade*”, “*Observações de tratamento pelas sulfonas em baixa dosagem durante um período de 34 meses*”, “*Quimioterapia da lepra, especialmente com sulfonas de acção prolongada*”, “*Tratamento da lepra por sulfa de eliminação ultra-lenta*”, “*Determinação da dose mínima eficaz de D.D.S. na terapêutica de lepra*”.

E ainda: “*Estudos experimentais e clínicos sobre a concentração inibidora mínima (MIC) do dapsona (D.D.S.) na lepra*”, “*Estudos sobre a resistência medicamentosa na lepra usando a infecção da almofada plantar do ratinho*”, “*Efeitos da D.D.S. no crescimento de M. lepraemurium em almofadas plantares de ratinhos*”, “*Problemas sociais da lepra em países onde é endémica*”, “*O*

*estudo do polimorfismo genético na lepra – perspectivas e enganos”, “Recaídas da lepra num programa de controlo em massa”.*

Neste congresso internacional estiveram presentes investigadores de vários pontos do mundo: Israel, Brasil, Inglaterra, Malásia, Hong Kong, México, Nigéria, Índia, Espanha, Bélgica, USA, Argentina, Suíça, França, Congo, Japão, Irão, Dinamarca, Mali, Cairo e Portugal (“IX Congresso Internacional de Leprologia,” 1969).

### **Sulfonémia na Lepra 2. Estudo dos níveis sanguíneos de D.D.S. em doentes tratados com uma nova suspensão injectável de absorção lenta [jan.-mar. 1970]**

O médico Humberto Seabra Santos, desta vez com o médico Américo Barbosa, voltou a apresentar um estudo sobre a avaliação da sulfonémia realizado no Hospital Rovisco Pais, com uma nova suspensão de absorção lenta.

*“Apesar de todos os progressos recentes na quimioterapia da lepra, as sulfonas, e entre todas, a diaminodifenilsulfona (D.D.S.) ou sulfona-mãe, são ainda hoje a arma mais poderosa de que dispomos para o tratamento desta doença” (H. S. Santos & Barbosa, 1970).*

As principais limitações da sulfonoterapia eram a sulfonoresistência e a elevada frequência de reações lepróticas. As situações de sulfonoresistência guiavam a procura por novos fármacos com atividade antileprótica. O Ciba 1906, o Etisul e o B 663, podiam ser usados nessas situações, contudo, ao fim de algum tempo de tratamento a resistência também aparecia para estes fármacos. As reações lepróticas, que eram mais frequentes e intensas com as sulfonas do que com os restantes, podiam ser reduzidas pela administração de B 663, já que este medicamento tinha acção antileprótica, com poucas manifestações reacionais.

A D.D.S. tinha sobre os restantes medicamentos antilepróticos, a enorme vantagem de ser o mais barato, situação que não podia ser desprezada considerando a existência de cerca de 10 milhões de doentes de Hansen no mundo.

No início da década de 1970, a maior parte dos doentes era já tratada em ambulatório, o que levava à procura de *“uma forma farmacêutica que, 1º: garanta a efectivação do tratamento; 2º: produza níveis sanguíneos eficazes; 3º: mantenha esse níveis pelos períodos mais longos” (H. S. Santos & Barbosa, 1970).* Em Portugal, a efectivação do tratamento estava assegurada pelo Serviço de Enfermagem Domiciliária do Hospital Rovisco Pais, que quinzenalmente administrava as injeções de D.D.S. aos doentes externos.

Faltava conhecer quais os níveis sanguíneos eficazes. Até 1960, a observação clínica era o único indicador para concentrações mínimas ativas. E os estudos (já considerados no

primeiro artigo sobre a sulfonémia) consideravam ativos valores de sulfonémia entre 0,2 e 0,3mg/100ml, ou entre 0,15 e 0,25mg/ml. A partir de 1960, com a inoculação de *Mycobacterium leprae* nas almofadas plantares de ratinhos, a nova concentração eficaz foi calculada entre 1 e 2µg/100ml. Os ensaios realizados com estas novas doses (20mg por dia de D.D.S., em vez dos habituais 100mg/dia) demonstraram que “os índices morfológicos destes doentes baixam no mesmo ritmo que nos doentes com o tratamento habitual, mas as reacções lepróticas não são menos frequentes nem menos graves e os índices bacterianos podem aumentar” (H. S. Santos & Barbosa, 1970). Desconhecia-se se a utilização de D.D.S. em doses baixas poderia fazer surgir um “desenvolvimento em larga escala de resistência à sulfona” (H. S. Santos & Barbosa, 1970).

Com a administração diária de D.D.S., era relativamente fácil alcançar as concentrações inibitórias. No entanto, a administração semanal de D.D.S. injetável a 12.5% em óleo de amendoim, conforme o ensaio anterior do mesmo autor, tinha demonstrado que:

- 1° - Só durante 4 dias a seguir à injeção é que a sulfonémia era superior a 0,15 mg/ 100 ml
  - 2° - Em 16 de cada período de 28 dias, os doentes tinham sulfonémia inferior a 0,15 mg/100 ml
  - 3° - A sulfonémia subia rapidamente após a injeção, atingindo o valor máximo antes das 24h”
- (H. S. Santos & Barbosa, 1970).

Considerando estas premissas, realizou-se no Hospital Rovisco Pais um ensaio em 24 doentes. Administrou-se uma nova suspensão de D.D.S. a 25% (D.D.S. II) em monostearato de alumínio e óleo de amendoim, na dose de 2,5 ml, equivalente aos 5 ml da suspensão de 12.5% usada habitualmente (D.D.S. I). Realizaram-se 238 medições da sulfonémia, em intervalos regulares durante 3 semanas.

Os resultados obtidos estão na imagem abaixo:

Máximos atingidos :	DDS I	DDS II
1. <sup>a</sup> semana :	0,25 (antes de 24 horas)	0,18 (ao 4. <sup>o</sup> ou 5. <sup>o</sup> dia)
2. <sup>a</sup> semana :	0,35 (antes de 24 horas)	0,29 (entre o 3. <sup>o</sup> e o 5. <sup>o</sup> dia)
3. <sup>a</sup> semana :	0,33 (antes de 24 horas)	0,37 (entre o 2. <sup>o</sup> e o 5. <sup>o</sup> dia)
Dias c/ valores superiores a 0,15:		
1. <sup>a</sup> semana :	4	3
2. <sup>a</sup> semana :	4	5-6
3. <sup>a</sup> semana :	4	5-6

Figura 28 Resultados do ensaio com suspensão injetável de D.D.S. a 25% (H. S. Santos & Barbosa, 1970).

Verificou-se que com a D.D.S. a 12.5% se obtém uma rápida elevação da sulfonémia, seguida de uma descida também rápida. Com a D.D.S. a 25%, a elevação da sulfonémia é mais lenta, no entanto, os valores permanecem durante mais tempo dentro do intervalo considerado terapêutico. Além dos resultados medidos, foi possível concluir que a injeção era menos dolorosa com a administração de um volume menor, e a nova suspensão era mais estável com menor risco de sedimentação (com a D.D.S. a 12.5% “*podia injetar-se o veículo oleoso sobrenadante, com pouca ou nenhuma substância activa*” (H. S. Santos & Barbosa, 1970)).

Com este ensaio concluíram os autores que a nova suspensão apresentava as seguintes vantagens face à habitual:

- “1 – Suspensão mais estável;
- 2 – Menor volume injectado;
- 3 – Injecção indolor;
- 4 – Mais lenta libertação do produto activo,
- 5 – Níveis terapêuticos mais prolongados” (H. S. Santos & Barbosa, 1970).

Seriam necessários mais estudos para determinar as doses e intervalos ótimos para níveis de sulfonémia úteis durante o máximo tempo possível (H. S. Santos & Barbosa, 1970).

### **Relatório das actividades clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1969 [abr.-jun. 1970]**

Durante este ano, o Serviço de Enfermagem Domiciliária administrou em média 24 injeções por doente. Houve uma ligeira diminuição no consumo de medicamentos específicos (D.D.S, diasona e Ciba-1906) face ao ano anterior, o que foi justificado pela diminuição do

número de doentes e pela utilização de outros anti-lepróticos recentes como o antibiótico Duamin (penimepiciclina) ou outros mais antigos como o promin. O anti-leprótico mais usado continuava a ser a D.D.S., para administração oral ou injetável (Barbosa, 1970).

Nesta revista foram publicados dois mapas de consumos que correspondem ao Anexo 7 e Anexo 8.

### **A Penimepiciclina no tratamento da Lepra [abr.-jun. 1970]**

A observação ocasional pelo médico Almeida Gonçalves, de um surto de reação leprótica num doente de Hansen medicado com penimepiciclina (PMC) para o tratamento de uma situação de “*fleimão do pé*” (Gonçalves *et al.*, 1970), suscitou a dúvida sobre a possível atividade antileprótica deste antibiótico. Assim, realizou-se no Hospital Rovisco Pais um ensaio clínico para avaliar a atividade antileprótica da penimepiciclina, apresentado nesta revista pelos médicos J. C. Almeida Gonçalves, 1º assistente do Instituto de Assistência aos Leprosos, A. J. Figueiredo Barbosa, 1ª Assistente do Hospital Rovisco Pais e H. Seabra Santos, Chefe de Serviço de Laboratório e anatomopatologista do Hospital Rovisco Pais.

O medicamento foi cedido gratuitamente pelo Instituto Luso-Fármaco de Lisboa ao Hospital Rovisco Pais para a realização do ensaio. Administrou-se a PMC na forma farmacêutica injetável “*por não ser disponível em Portugal a forma oral deste antibiótico*” (Gonçalves *et al.*, 1970).

Formaram-se 3 grupos de doentes:

Grupo I: 5 doentes tratados com 500mg de PMC em injeção diária durante os primeiros 3 meses, e depois em dias alternados, durante 6 e 9 meses.

Grupo II: 3 doentes tratados com D.D.S. oral, 6 dias por semana, com o esquema de titulação 25mg/dia, por três semanas, passando a 50mg/dia, 75mg/dia até 100mg/dia a cada 3 semanas, durante 7 e 10 meses.

Os casos dos grupos I e II eram doentes lepromatosos, sem tratamento específico anterior.

Grupo III: 4 doentes considerados resistentes ou pouco sensíveis às sulfonas por critérios clínicos, bacteriológicos e histológicos, que seguiram o esquema posológico igual ao do grupo I.

Os doentes foram sujeitos a exame clínico e baciloscópico do muco nasal e pele a cada 3 meses. Nos doentes dos grupos I e II fez-se o estudo histológico da biopsia cutânea, e calculou-se a densidade bacilar (DB), proporção de granulomas (G), e o índice logarítmico de biopsia (LIB), segundo o método proposto por Ridley. As preparações foram executadas pelo

mesmo técnico e “*estudadas no fim do ensaio, ao acaso e sem conhecimento do seu número de ordem*” (Gonçalves *et al.*, 1970). O estudo das biópsias não foi feito no grupo III, por se tratar de doentes já subtidos a tratamento específico prévio com lesões recidivantes.

Todos os doentes do grupo I tiveram acentuada melhoria clínica. Na maioria, houve regressão dos sintomas nasais, redução das máculas, desaparecimento ou diminuição das lesões, redução dos lepromas, e melhoria nas baciloscopias nasais.

No grupo II, também melhoraram todos os doentes, embora menos que no grupo I. No entanto, a melhoria da baciloscopia negativa foi mais acentuada do que grupo I.

Todos os doentes do grupo III mostraram melhoria significativa da situação clínica com o tratamento com PMC.

O pequeno número de participantes e curto período em que decorreu o ensaio, não permitiram tirar conclusões definitivas. De um modo geral, percebeu-se a maior eficácia sobre as manifestações clínicas, com menor impacto nos resultados das baciloscopias do muco nasal e pele. A avaliação dos resultados da biópsia deveria ser feita com cautela, uma vez que não foram cumpridos rigorosamente todos os critérios propostos pelo autor do método usado.

Este ensaio permitiu concluir que a penimepiciclina tem acção antileprótica, mais acentuada na sintomatologia clínica do que na baciloscópica, e por tal não deve substituir a terapêutica habitual, ficando reservada para os casos identificados de resistências. Seriam necessários ensaios com maior número de doentes e maior duração, para avaliar o verdadeiro valor da penimepiciclina no tratamento da hanseníase (Gonçalves *et al.*, 1970).

### **Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1970 [jan.-mar. 1971]**

O consumo de medicação específica no ano de 1970 mostrou pequenas alterações face aos anos anteriores. Apesar da diminuição do volume de doentes internados, os doentes externos, cada vez em maior número, prosseguiram o tratamento com a medicação sulfónica. E coube a estes doentes a maior fatia de consumo de medicamentos sulfónicos neste ano. A experiência adquirida permitia perceber que a interrupção do tratamento por parte dos doentes externos traria posteriormente maior número de situações de recidivas e de reativação da doença.

Além da medicação sulfónica, vários outros medicamentos com acção antileprótica eram usados no hospital, principalmente em ensaios clínicos. Neste ano, pela primeira vez, é

referida a utilização da rifampicina no hospital, no decurso de um ensaio clínico (Barbosa, 1971b).

Os mapas publicados nesta revista correspondem ao Anexo 9 e Anexo 10. O Anexo 11 mostra a atividade do Serviço de Enfermagem Domiciliária.

### **O B 663 no Tratamento da Lepra [jan.-mar. 1971]**

A atividade do medicamento B 663 (clofazimina) foi avaliada num ensaio nos doentes de Hansen do Hospital Rovisco Pais, e apresentada nesta revista pela médica Saudade M. Gonçalves, 1º Assistente do Hospital Rovisco Pais.

O B 663 é um produto com cor vermelha, estável, insolúvel em água, mas solúvel no soro humano e nos dissolventes orgânicos. É bem tolerado, e acumula-se nos depósitos de gordura conferindo um tom vermelho. É visível nos cortes histológicos na forma de cristais de cor violeta escura. Era comercializado pela casa Geigy com o nome Lamprene em cápsulas de 100mg. O medicamento utilizado neste ensaio foi cedido pela casa Geigy ao Hospital Rovisco Pais.

Com atividade antimicrobiana conhecida desde 1948, tinha também sido testado no tratamento da tuberculose. A atividade antileprótica tinha sido comprovada por vários autores, e *“a sua acção anti-inflamatória levou-o ainda à utilização nos estados de reacção leprótica”* (Gonçalo, 1971).

Com este ensaio pretendia-se avaliar a atividade do B 663 em doentes considerados resistentes à restante medicação específica, e em doentes com estados reacionais frequentes.

Formaram-se 3 grupos:

Grupo I: 6 doentes, com evolução da doença entre 18 meses e 8 anos, sem qualquer medicação específica anterior, tratados com B 663;

Grupo II: 8 doentes, com evolução da doença entre 15 e 29 anos, que já tinham feito vários tratamentos específicos, mas mantinham a sintomatologia clínica ativa. Foram tratados com B 663.

Grupo III: 5 doentes, com períodos de evolução entre 18 meses e 3 anos, sem tratamento específico anterior. Como grupo testemunho, foram medicados com D.D.S. segundo esquema habitual de titulação (25mg/dia, 6 dias por semana, descanso na 4ª semana, e aumento progressivo até à dose de 100 mg/dia).

Os doentes foram sujeitos a exame clinico-dermatológico e geral, exames laboratoriais, baciloscopias do muco nasal e pele e biopsia das lesões no início do ensaio e a cada 3 meses. Para a avaliação da lesão por biopsia usou-se o método proposto por Ridley.

O B 663 foi administrado na dose de 100mg/ dia, com pausa ao domingo, aumentando a dose para 200 ou 300mg/dia quando surgia reação leprótica. O tratamento durou entre 4 e 11 meses.

No geral o medicamento foi bem tolerado. Apenas dois doentes relataram pirose e gastralgias com a toma do medicamento. Alguns doentes tiveram ligeiros surtos lepróticos, que melhoraram com aumento da dose para 200 ou 300mg por dia.

A melhoria clínica surgiu em média a partir do terceiro mês de tratamento nos doentes dos grupos I e II. Todas as lesões apresentaram pigmentação vermelho violáceo. A pele e, por vezes, também o suor apresentavam cor avermelhada.

A melhoria clínica no grupo III foi semelhante ao grupo de ensaio, mas a melhoria na análise baciloscópica do muco nasal foi mais acentuada no grupo II.

As conclusões ao ensaio são limitadas pelo pequeno número de doentes. Tal como no ensaio da penimepiciclina, não foi possível avaliar rigorosamente as biopsias pelo método de Ridley por “*dificuldades de vária ordem*” (Gonçalo, 1971). Mesmo assim, foi possível aferir a atividade antileprótica do medicamento; a sua boa tolerância; a menor incidência de reações lepróticas, que melhoravam com o aumento da dose; a coloração vermelha conferida à pele, que persistia por meses além do tratamento e dificultava a aceitação do medicamento pelos doentes.

As conclusões obtidas foram as seguintes:

*“O B 663 é um medicamento activo no tratamento da lepra.*

*A sua acção é mais evidente e precoce sobre a sintomatologia clínica do que sobre a baciloscopia.*

*A pequena incidência e fraca intensidade da reacção leprótica, tornam-no indicado nos casos de reacções fortes ou permanentes.*

*É o medicamento a utilizar nas formas largamente evoluídas e tratadas, com manifestações de sulfono-resistência.*

*Estas vantagens compensarão altamente o prejuízo estético da pigmentação, que torna o medicamento dificilmente aceitável pelos doentes”* (Gonçalo, 1971).

## **A rifampicina (Rifadin) no tratamento da Lepra (Relatório preliminar de ensaio efectuado no Hospital Rovisco Pais) [out.-dez. 1971]**

O ensaio clínico para avaliar a atividade da rifampicina (Rifadin) no tratamento da doença de Hansen decorreu no Hospital Rovisco Pais entre 1 de junho de 1970 e 1 de dezembro de 1972. Nesta revista foi apresentado o relatório preliminar, e na revista de janeiro a março de 1973 foi publicado o relatório definitivo, ambos pelo médico Américo Barbosa.

A rifampicina é um antibiótico semissintético, do grupo das rifamicinas, preparado a partir do *Streptomyces mediterranei* sp, e derivado da rifamicina. Com largo espectro de atividade, é ativo contra muitos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, e sobre o *Mycobacterium tuberculosis*, o que faria suspeitar da sua atividade antileprótica. Tem a comodidade de administração oral.

Ao contrário dos restantes antilepróticos conhecidos, que são bacteriostáticos, a rifampicina é bactericida. Atua bloqueando a polimerase do RNA, impedindo a síntese de RNA mensageiro e outros tipos de RNA da célula bacteriana.

Os ensaios realizados com a rifampicina, em estirpes sensíveis e resistente à D.D.S. inoculados na almofada plantar de ratos, e em pequenos grupos de doentes lepromatosos, tinham obtido bons resultados.

O ensaio realizado no Hospital Rovisco Pais com a rifampicina pretendia avaliar:

- a) *“Eficácia como medicamento específico único*
- b) *Tolerância e efeitos secundários*
- c) *Incidência e importância de fenómenos reaccionais*
- d) *Acção em doentes sulfono-resistentes”* (Barbosa, 1971a).

Para tal, formaram-se 3 grupos de doentes:

Grupo I: 8 doentes sem tratamento específico anterior, medicados com rifampicina na dose de 600mg/dia.

Grupo II: 7 doentes, sem tratamento anterior específico, tratados com D.D.S. seguindo o esquema de titulação habitual desde 25mg/dia até 100mg/dia.

Grupo III: doentes com vários anos de tratamento específico, com sintomatologia clínica ativa e baciloscopia positivas, medicados com rifampicina.

Os doentes foram sujeitos a análises sanguíneas (hemograma, velocidade de sedimentação, uremia, glicémia, bilirrubinemia, transaminases, etc.) no início e a cada 3 meses, para avaliar a tolerância aos medicamentos. Para a avaliação da atividade dos medicamentos, fizeram-se os seguintes exames: clínico dermatológico-geral no início e a cada 3 meses; exames

laboratoriais de pele e muco, conforme o esquema habitual no Hospital Rovisco Pais e a determinação da fórmula da biópsia segundo a técnica de Ridley, onde se estudou para cada preparação a densidade bacilar, a proporção do granuloma e o índice logarítmico da biópsia.

O Laboratório Lepetit forneceu a quantidade necessária de rifampicina para a realização do ensaio.

Aquando da publicação do relatório preliminar, estavam disponíveis os resultados de 8 doentes do grupo I, 7 do grupo II e 6 do grupo III. O ensaio decorria com doentes dos grupos I e III que tinham iniciado posteriormente.

As diversas análises realizadas não demonstravam alterações significativas. Surgiram algumas queixas gástricas ligeiras, e foi referida pelos doentes a coloração avermelhada da urina e, por vezes, das fezes. Mas no geral, podia afirmar-se a boa tolerância do medicamento. Os fenómenos reacionais foram pouco frequentes com a rifampicina e com a D.D.S. e foram mais frequentes e intensos nos doentes do grupo III.

Dentro das condicionantes relacionadas com pouco tempo de ensaio, poucos doentes, e algumas faltas na obtenção dos índices de biópsia, os resultados demonstravam o seguinte:

No grupo I são visíveis os resultados ao fim do 2º ou 3º mês, e que *“a melhoria observada se foi acentuando ao longo do tratamento”* (Barbosa, 1971a). As melhorias clínicas são manifestas, e os doentes referiam uma melhoria geral subjetiva. As baciloscopias reduziram e quase todos conseguiram a negatividade persistente a partir do 6º mês, mais rapidamente do que no grupo testemunha.

No grupo III *“os resultados com o RIFADIN pareceram ainda mais relevantes: no curto prazo decorrido (entre 6 a 12 meses) verificaram-se notáveis regressões de sintomatologia que vinha a persistir (...) apesar de muitos anos de sulfonoterapia”* (Barbosa, 1971a). Ao fim de 6 meses todos os doentes tinham alcançado resultados negativos na baciloscopia do muco.

Aa conclusões preliminares permitiam aferir a atividade antileprótica da rifampicina, a sua segurança e aceitação pelos doentes, a rápida ação na sintomatologia clínica e nos resultados laboratoriais e a influência benéfica sobre os casos de sulfonoresistência.

Os resultados e conclusões finais seriam apresentados no relatório definitivo.

### **Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1971 [jul.-set. 1972]**

O consumo de sulfónicos não se alterou grandemente face aos anos anteriores. O número absoluto de doentes a fazer medicação sulfónica incluía os doentes internos e os

externos, que prosseguiram o “*tratamento de consolidação indefinidamente*” (Barbosa, 1972). Os doentes em situação de alta confirmada mantinham o tratamento específico em doses menores por forma a evitar a reativação da doença. A D.D.S. continuava a ser o leprostático de primeira linha, considerando a enorme experiência com o fármaco e o seu custo moderado.

Alguns doentes externos que faziam terapêutica injetável passaram, a seu pedido, para a terapêutica oral, o que fez diminuir o número de injeções administradas pelo Serviço de Enfermagem Domiciliária face ao ano anterior, como se verifica no Anexo 13. As situações de reativação de doença apareciam igualmente em doentes a fazer terapêutica oral ou a fazer terapêutica injetável, o que excluía a justificação de abandono da terapêutica, e permitia classificar estas situações como casos de sulfonorresistência.

*“Na maioria, devem ser casos de sulfono-resistência, cujo número, decerto, virá a aumentar nos anos futuros e influir sobre a extensão da endemia.*

*Para este problema, que se afigura grave, dispomos de alguns paliativos, mas não encontramos solução geral satisfatória e prática”* (Barbosa, 1972).

Para as situações de sulfonoresistência “*em número cada vez maior*” (Barbosa, 1972), era usada a rifampicina ou a penimepiciclina. A utilização do fármaco B 663 nestas situações, apesar da sua atividade antileprótica reconhecida, não era tolerada pelos doentes pela coloração que dava à pele (Barbosa, 1972).

O mapa de consumo de medicação específica publicado nesta revista corresponde ao Anexo 12.

### **Considerações sobre o uso da Talidomida na reação Leprótica [out.-dez. 1972]**

O médico Raúl Almeida escreveu um novo artigo onde apresentou algumas considerações sobre a utilização da talidomida no tratamento da reação leprótica.

Nos quatro anos que tinham passado entre a realização do ensaio clínico e este novo artigo, nem sempre foi possível adquirir a talidomida nas quantidades necessárias. Administrada na dose máxima de 300mg/ dia, em homens, ou mulheres na pós-menopausa, “*mantemos ainda a mesma impressão extremamente favorável em relação ao uso do medicamento*” (Almeida, 1972), sem efeitos secundários a mencionar.

Tinham surgido, no entanto, situações de doentes que, ao fim de administrações sucessivas de talidomida “*deixaram praticamente de responder à medicação*” (Almeida, 1972).

Esta artigo apresentava 3 casos clínicos de doentes seguidos no Hospital Rovisco Pais com respostas diferentes à talidomida no tratamento da reação leprótica. Descrevia o médico Raul Almeida que:

*“A reacção leprótica, apesar da medicação de que hoje dispomos para a combater, apresenta-se ainda em certos doentes com um grau de severidade que coloca médico e doente em situação difícil. Aceitamos que todo o surto reaccional deve ser prontamente combatido, pois nada de benéfico pode trazer ao doente”* (Almeida, 1972).

O primeiro caso apresentava um doente internado com lepra lepromatosa, que cerca de 15 dias após iniciar o tratamento com D.D.S. teve a primeira crise reacional. Nesta situação, a D.D.S. foi substituída pelo Madribon, e iniciou a terapêutica com talidomida 300mg/dia, revertendo o surto. As crises sucessivas foram tratadas com tártaro emético, corticóides e talidomida alternadamente. Ao fim de aproximadamente 18 meses de tratamento *“nova crise violenta surgiu, levando o doente ao leito, com febre elevada, inapetência, dores articulares, lesões musculares e cutâneas eritematosas”* (Almeida, 1972), que não foi possível reverter com a talidomida. Administrou-se tártaro emético, corticóides e aspirina e *“só ao cabo de 2 semanas foi possível ao doente abandonar o leito. A partir desta data o Softenon<sup>14</sup> mostrou-se praticamente ineficaz”* (Almeida, 1972).

O segundo caso expunha um doente internado, que ao fim de aproximadamente 9 meses de sulfonoterapia teve o primeiro surto que cedeu facilmente com a talidomida. Durante alguns meses teve vários surtos sucessivos tratados com corticoides. Surgiu então um novo surto reacional *“particularmente grave, com febre a 40°, anorexia extrema, extensa erupção cutânea”* (Almeida, 1972), que não foi possível debelar com corticóides, nem com tártaro emético ou aspirina. *“Conseguidas algumas embalagens de Softenon foi o doente medicado com 300mg/dia. Resultados espectaculares. Ao cabo de 3 dias a febre apagou-se, o apetite voltou, as erupções cutâneas reduziram-se e o doente pode deixar o leito antes de decorrida uma semana”* (Almeida, 1972).

O terceiro caso apresentava um doente que veio do Hospital Curry Cabral em estado reacional. Iniciou tratamento sulfónico e talidomida, e conseguiu reverter a sintomatologia de crise. As crises sucessivas e frequentes foram tratadas com talidomida e corticóides alternadamente. Num situação de falta de talidomida, as crises passaram a ser tratadas apenas com corticóides, mas era *“de notar que nessa altura o Softenon se mostrava já insuficiente para dominar as crises”* (Almeida, 1972). Numa crise sucessiva, *“e tendo sido possível adquirir-se*

---

<sup>14</sup> Designação comercial da talidomida.

*algumas embalagens de talidomida*” (Almeida, 1972), foi-lhe novamente administrada na dose de 300mg/dia durante uma semana, mas “*não foi possível obter qualquer melhoria, sendo o próprio doente a reconhecer que o medicamento já não resultava*” (Almeida, 1972). A crise reverteu após a suspensão da talidomida e a administração de corticóides.

A apresentação destas três situações servia para ilustrar a experiência e conclusões da utilização da talidomida no tratamento da reação leprótica no Hospital Rovisco Pais. A talidomida continuava a ser o medicamento de eleição, com efeito rápido e espetacular, todavia “*o seu uso deve apenas ser limitado às crises graves. De outro modo arriscamo-nos a perder uma arma valiosa para a qual não possuímos ainda equivalente*” (Almeida, 1972). As crises reacionais deveriam ser sempre tratadas, com medicação alternativa e reservando a talidomida para as situações mais graves ou em que a corticoterapia estivesse formalmente contraindicada (Almeida, 1972).

**A Rifampicina (RIFADIN) no tratamento da Lepra (Ensaio efectuado em doentes do Hospital Rovisco Pais) (Tocha - Portugal) Relatório definitivo [jan.-mar. 1973]**

O presente artigo é o relatório definitivo do ensaio clínico da rifampicina, realizado no Hospital Rovisco Pais, e do qual já tinha sido apresentado o relatório preliminar na revista de outubro a dezembro de 1971. Corresponde ao trabalho apresentado pelo médico Américo Barbosa no “Simposium sobre as Rifamicinas” realizado em Sevilha, a 6 e 7 de dezembro de 1972.

A origem e a atividade da rifampicina já tinham sido referidas no relatório preliminar. A rifampicina estava indicada “*em numerosos estados infecciosos, v. g. das vias respiratórias, biliares, urinárias, dos ossos e tecidos moles, em septicémias e septicopionémias, etc. e muito particularmente na tuberculose (pulmonar e extra-pulmonar)*” (Barbosa, 1973a).

A atividade bactericida da rifampicina estava demonstrada para o bacilo de Koch e outras bactérias, no entanto ainda não tinha sido para a *Mycobacterium leprae*. A rifampicina impossibilita “*a síntese do ARN mensageiro e de outros tipos de ARN bacteriano, consequência do bloqueio da polimerase ARN*” (Barbosa, 1973a).

Neste relatório é referido um ensaio experimental com a rifampicina<sup>15</sup>. São ainda apresentados 8 estudos clínicos realizados por diversos autores, em diferentes doentes

---

<sup>15</sup> A avaliação experimental de fármacos antilepróticos só era possível desde o desenvolvimento do método de inoculação do bacilo na almofada plantar do ratinho. Esta técnica foi desenvolvida por Shepard em 1960. (Reibel et al., 2015)

(lepromatosos e outros), onde se procurava estabelecer a dose e a duração de tratamento mais adequadas.

O ensaio no Hospital Rovisco Pais teve início a 1 de junho de 1970 e terminou a 1 de dezembro de 1972, independentemente do tempo de tratamento de cada doente. O tempo máximo de participação no ensaio foi 2 anos. Foram constituídos três grupos (apresentados com pormenor no relato provisório): o grupo I fez tratamento com rifampicina, o grupo II fez tratamento com D.D.S., e o grupo III era constituído por doentes com sulfonoresistência documentada, que fizeram tratamento com rifampicina. O grupo III foi recebendo mais doentes “à medida que a respectiva sulfono-resistência era comprovada” (Barbosa, 1973a).

As análises clínicas, e os exames clínicos e laboratoriais realizados aos doentes foram apresentados no comentário ao relatório preliminar a este ensaio. No entanto, “por dificuldades de natureza técnica, que não foi possível remover” (Barbosa, 1973a) ainda não tinham sido obtidos os resultados da fórmula da biopsia, além dos já expostos no relatório preliminar, e por isso não foram considerados para a análise de resultados.

Relativamente à tolerância, obtiveram-se bons resultados com a rifampicina. Os resultados laboratoriais mantinham-se dentro dos valores de referência, e apenas houve algumas queixas de dispepsia. O medicamento foi bem aceite pelos doentes “e ganhou rapidamente prestígio entre eles, a ponto de que, muitos com outras terapêuticas, pediam para “mudar” para o RIFADIN” (Barbosa, 1973a).

No grupo I, nenhum dos doentes completou os 2 anos de tratamento porque “antes surgiram condições necessárias e suficientes para o tratamento ambulatorio, cessando portanto o internamento” (Barbosa, 1973a). O tempo médio de tratamento com a rifampicina no grupo I foi 17 meses. Neste grupo, todos os doentes (à exceção de um que fez o tratamento irregular) melhoraram clínica e bacteriologicamente, com acentuada melhoria clínica. As melhorias clínicas eram bastante notórias ao fim de 1 ano de tratamento, e os mucos nasais passaram a negativos em 6 a 12 meses para quase todos os doentes (à exceção de dois). Três doentes do grupo alcançaram resultados negativos nas lesões cutâneas antes do fim do ensaio. As reações leproticas foram poucas e “bem toleradas, sem alteração do estado geral” (Barbosa, 1973a).

No grupo II o tempo médio de tratamento com a D.D.S. foi 22 meses. As melhorias clínicas e bacteriológicas corresponderam à expectativa, embora um pouco mais demoradas. Nenhum doente de grupo conseguiu a negativação das lesões cutâneas até ao fim do ensaio.

Do grupo III fizeram parte 19 doentes no total. Eram doentes com longos anos de terapêutica específica (em média: 16 anos de sulfonoterapia) que ainda apresentavam

manifestações clínicas da doença e exames laboratoriais positivos na pele, e alguns ainda no muco nasal. O tempo de tratamento com rifampicina neste grupo variou entre 3 e 24 meses, com média de 9 meses. As melhoras foram evidentes, principalmente a nível clínico, mas também laboratorial. As lepro-reações foram mais “frequentes, duradouras e repetidas” (Barbosa, 1973a) neste grupo.

Para a notação dos resultados adotou-se o critério preconizado pelo “PROTOCOLO PARA UM ENSAIO PILOTO” proposto pelo “*International Journal of Leprosy*” em 1967.

- a) Melhoria: Ligeira 1, Moderada 2, Acentuada 3
- b) Agravamento: Ligeiro (-1), Moderado (-2), Acentuado (-3)

Com este critério foi possível atribuir a cada doente um valor para o resultado clínico e bacteriológico. Da soma destes obtém-se o valor geral para cada doente, e daqui se calcula a média para cada grupo em ensaio, “a que poderíamos chamar coeficiente de melhoria” (Barbosa, 1973a). A informação resumida está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 Valores de resultados obtidos no ensaio clinica da Rifampicina,(Barbosa, 1973a)

Resultados	Grupo I (Rifampicina)	Grupo II D.D.S.	Grupo III (sulfonoresistentes tratados com rifampicina)
Clínicos	1.5	1.5	1.6
Laboratoriais	1.25	0.8	0.5
Gerais	2.8	2.4	2.1

Deste ensaio foi possível concluir:

- “O RIFADIN é activo no tratamento das formas malignas de lepra, é bem tolerado e aceite pelos doentes” (Barbosa, 1973a).
- Os resultados obtidos eram mais rápidos com a rifampicina do que com a D.D.S, mas não justificavam a sua utilização como fármaco de primeira linha, em situações correntes da doença.
- A indicação da rifampicina estaria nos casos de doentes sulfonoresistentes, onde os resultados eram evidentes na regressão da sintomatologia e na negatização do muco nasal.
- “Os casos, em número cada vez maior de sulfono-resistências e também de possíveis resistências ao RIFADIN – sugerem a utilização deste em associação com a D.D.S. (...) no intuito de prevenir resistências e promover, eventualmente, a potenciação medicamentosa” (Barbosa, 1973a).

## **Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1972 [abr.-jun. 1973]**

Relativamente ao ano de 1972, o consumo de medicação sulfónica não registou grandes alterações face aos anos anteriores. Diminuiu o consumo de D.D.S. na dose de 100mg, e aumentou nas doses de 50mg e 25mg, como reflexo do aumento do número de doentes negativados e em tratamento de manutenção.

As situações de recidiva da doença apareciam em diversos doentes, mesmo a fazer D.D.S. sob a forma injetável, suspeitando-se então de casos de sulfonoresistência.

O consumo de rifampicina aumentou 150% face ao ano anterior (4604 vs. 11672 cápsulas a 300mg), principalmente em doentes sulfonoresistentes, em virtude dos bons resultados obtidos no ensaio clínico realizado no Hospital Rovisco Pais. Por outro lado, reduziu o consumo de isoniazida, e o B 663 não foi utilizado “*apesar da sua incontestada acção anti-leprótica, em virtude do prejuízo estético da pigmentação, que os doentes não aceitam*”. (Barbosa, 1973b).

O mapa de consumo de medicação sulfónica entre 1968 e 1972 corresponde ao Anexo 14. A comparação entre os outros antilepróticos consumidos entre 1971 e 1972 corresponde ao Anexo 15.

### **Tratamento da Reacção Leprótica [out.-dez. 1973]**

O médico Raul Almeida, 2º Assistente do Hospital Rovisco Pais, dedicou um novo artigo ao tratamento da reacção leprótica.

Da poucas alternativas farmacológicas com eficácia comprovada para esta situação, “*nenhuma delas se apresenta como verdadeiramente eficaz, pois não se consegue com qualquer delas, senão debelar a crise momentaneamente*” (Almeida, 1973). A intensidade e frequência das crises era imprevisível, e sem relação com a terapêutica usada. Assim, a cada situação “*o médico terá de seguir um critério no qual terá que ter em conta não só a droga a utilizar, tendo em vista os seus efeitos secundários, mas ainda a situação do doente a tratar*” (Almeida, 1973). As alternativas disponíveis eram:

- Talidomida: “*já dissemos o suficiente sobre este medicamento em dois artigos anteriormente publicados nesta revista*” (Almeida, 1973). Sendo uma excelente alternativa, mantinha-se a dificuldade na sua aquisição.
- Corticoides: seria a alternativa mais utilizada no tratamento da reacção leprótica. Com notável eficácia, tinha várias limitações e contraindicações, por exemplo nos doentes com diabetes. A administração de “*duas ampolas de Solu-dacortina*” (Almeida, 1973) por

via endovenosa, ou em soro glicosado a 5%, era seguida por mais uma administração intramuscular algumas horas depois. A administração de terapêutica adjuvante (analgésicos, antipiréticos, vitamina B<sub>12</sub>, tártaro emético, vitamina C ou aspirina) era utilizada, de forma a evitar a terapêutica prolongada com corticoides por via oral.

- ACTH: foi ensaiada como terapêutica de substituição dos corticoides. No entanto, não foi possível comprovar a sua eficácia.
- Tártaro emético: administrado por via endovenosa, em gota a gota ou em soro glicosado em ampolas de 5ml a 2%, ou a 1%. Era usado quando os corticoides estavam contraindicados e a talidomida não estava disponível. Não devia ser usado por mais de 5 dias consecutivos.
- Aspirina e vitamina C: usadas apenas nas crises muito leves, ou “*durante um certo tempo após ter debelado um surto grave, numa tentativa para prolongar a intercrise*” (Almeida, 1973).
- B 663: este fármaco antileprótico, já anteriormente testado no Hospital Rovisco Pais com ação antileprótica, foi recusado pelos doentes “*em virtude da coloração que conferia à pele após algum tempo de tratamento*” (Almeida, 1973). Utilizado em doses mais baixas (100mg na primeira semana, e 200mg na segunda semana com pausa ao domingo), conseguia obter bons resultados na recuperação das crises, sem agravamento nas análises baciloscópicas, e sem trazer graves alterações na coloração da pele. Era o medicamento de eleição “*em todos os casos em que o surto reaccional vem complicar a evolução no decurso da terapêutica instituída*” (Almeida, 1973).

### **Relatório das Actividades Clínicas do Hospital Colónia Rovisco Pais em 1973 [jan.-mar. 1974]**

Verificou-se uma ligeira quebra no consumo de medicação específica, possivelmente pela dispensa de tratamento atribuída a alguns doentes com formas tuberculóides da doença. O B 663 voltou a ser utilizado, desta vez com doses mais baixas, de forma a minimizar o efeito adverso indesejado da pigmentação da pele, mantendo a atividade antileprótica. O Rifadin tornou-se num fármaco “*apreciado pelos doentes*”, e aumentou o seu consumo. O promin não foi utilizado durante este ano.

Muitos doentes externos pediam a transição do tratamento por via injetável para a via oral, “*invocando motivos clínicos (cianose, insónia, cefaleias), ou sociais*”. A questão da correta adesão à terapêutica mantinha-se, e “*o problema, é muitas vezes de solução difícil, pois que há o perigo de, para atender a razões que parecem pertinentes, corre-se o risco de recidivas motivadas por desleixo do tratamento “per os”*” (Barbosa, 1974).

O Serviço de Enfermagem Domiciliária reduziu a sua atividade, deixando alguns distritos com menores prevalências, como Braga, Guarda, Castelo Branco, Portalegre, Setúbal, Évora e Beja. Os doentes residentes nestes distritos recebiam o tratamento por intermédio dos Centros de Saúde, ou mesmo em suas casas. Apesar da diminuição no número de injeções administradas pelo Serviço de Enfermagem Domiciliária, manteve-se a média de administrações em 25.5 injeções por doente, correspondendo a mais de 2 injeções por mês.

Este relatório refere que “o grande fator de movimento da Farmácia” se deve maioritariamente a receituário de medicina geral e especializada, refletindo talvez o aumento da atividade assistencial do hospital, o internamento de doentes com idade cada vez mais avançada e as doenças características da idade geriátrica. A farmácia do hospital “*supre as necessidades medicamentosas dos internados e de muitos externos, que solicitam ao Hospital medicamentos prescritos por médicos extra hospitalares*” (Barbosa, 1974).

Os mapas publicados nesta revista correspondem ao Anexo 16, Anexo 17 e Anexo 18.

### **Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1974 [jan.-jun. 1975]**

A D.D.S. continuou a ser o fármaco mais utilizado, nas suas diferentes dosagens e formas de administração. O número total de doentes (internos mais externos) mantinha-se, apesar da diminuição do número de doentes internados, sem por isso influenciar o consumo total de D.D.S. A transição de muitos doentes da forma de administração injetável para tratamento por comprimidos transcreve-se numa diminuição acentuada (cerca de 10% menos face ao ano anterior) do consumo de D.D.S. injetável. Relativamente aos restantes antilepróticos, existiram ligeiras variações de consumo: aumento de B 663, ligeira quebra de Rifadin, e também de Ciba-1906, de Duamin e de isoniazida. Neste ano foi introduzido o Softenon (talidomida) para tratamento de reações lepróticas.

A atividade do Serviço de Enfermagem Domiciliária mantinha-se com regularidade “*aguardando a oportunidade de mais estreita colaboração com os Serviços Sanitários locais, na projetada reestruturação com descentralização das actividades anti-hansenianas*” (Barbosa, 1975).

Os mapas publicados nesta revista correspondem ao Anexo 19, Anexo 20 e Anexo 21.

### **Relatório das Actividades Clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1975 [jan.-jun. 1976]**

A D.D.S. continuava a ser o antileprótico de eleição. As características do fármaco que faziam dele insubstituível para o tratamento de grandes grupos de doentes eram: boa

tolerância, baixa incidência de efeitos adversos, posologia fácil (1 comprimido diário na maior parte das situações), eficácia em doses baixas e também baixo custo monetário (que era um fator importante para tratamento massivo e situações de saúde pública). A utilização de outros fármacos anti-lepróticos era recomendada nos casos de sulfonorresistência quando a D.D.S. era ineficaz.

Neste ano, o antileprótico mais consumido foi a D.D.S., seguido “*a grande distância*” da diasona. O terceiro fármaco mais consumido foi o Rifadin, que era o “*medicamento preferido por muitos doentes*”, mas apenas usado em situações de sulfonoresistência, devido ao custo mais elevado, e ao maior risco de efeitos secundário. Os restantes medicamentos anti-lepróticos apresentavam consumos muito inferiores, e tendencialmente menores. A utilização de Softenon comprimidos no tratamento da reação leprótica motivou o aumento do consumo deste fármaco (Barbosa, 1976).

#### **Relatório das actividades clínicas do Hospital Rovisco Pais em 1976 [jul.-dez. 1976 e jan.-dez. 1977]**

Dentro da medicação específica, a D.D.S. continuava a ser o fármaco mais utilizado. Houve uma diminuição no consumo dos comprimidos a 100mg, e inversamente, um aumento no consumo das formas de 25mg e 50mg. A passagem de cada vez mais doentes externos da via de administração injetável para a administração *per os*, devido aos inconvenientes e incómodos da primeira (“*acresce que, muitas vezes, há a formação de oleomas, que em determinadas ocasiões chegam a fistular*” (Barbosa, 1977)), trouxe uma redução no consumo de D.D.S. injetável, do número de injeções aplicadas e do número de doentes visitados, diminuindo o movimento do Serviço de Enfermagem Domiciliária.

Além da D.D.S., apenas a diasona foi consumida, dentre as sulfonas disponíveis. Outros antilepróticos utilizados foram o Ciba-1906, o Rifadin e o B 663. O Softenon (talidomida) comprimidos era o fármaco de eleição para tratamento da reação leprótica em homens, e mulheres em idade não fértil. “*Os outros medicamentos entram em quantidades insignificantes no arsenal terapêuticos anti-hanseniano*” (Barbosa, 1977).

Os mapas publicados nesta revista correspondem ao Anexo 22, Anexo 23 e Anexo 24.

#### **Relatório das Actividades Clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1977 [jul.-dez. 1978]**

Os medicamentos mais usados no tratamento específico da Doença de Hansen neste ano foram a D.D.S., a rifampicina e o B 663; e o Softenon no tratamento das situações de

leproreação. Os restantes medicamentos como o Ciba-1906, a isoniazida e o Madribon tiveram consumos residuais.

Neste ano a atividade do Serviço de Enfermagem Domiciliária foi reestruturada, e suspensa a administração de D.D.S. injetável aos doentes externos. As vantagens da administração injetável do fármaco foram superadas pelas desvantagens do serviço: encargo económico elevado, desconforto da administração injetável para o doente, situações frequentes de rejeição das suspensões oleosas, eficiência duvidosa (as situações de sulfonorresistência aconteciam tanto em casos de administração injetável como *per os*), e a visibilidade da situação perante vizinhos e conhecidos dos doentes. Estes doentes recebiam a medicação oral em sua casa, através dos Centros de Saúde, ou pelos enfermeiros do extinto Serviço, que visitavam antigos doentes fazendo colheitas de muco nasal e pele destinadas a exames no Hospital Rovisco Pais (Barbosa, 1978).

Os mapas de consumo publicados nesta revista são os Anexo 25, Anexo 26 e Anexo 27.

### **Relatório das actividades clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1978 [jan.-dez. 1979]**

A D.D.S. continuou a ser fármaco mais usado como primeira linha do tratamento da doença de Hansen, “*em quantidade fortemente superior a qualquer dos outros ou mesmo de todos os outros juntos*”. O consumo de outros leprostáticos como o Ciba-1906, a isoniazida ou o Madribon reduziu gradualmente “*até porque se chegou à convicção de que, quando a sulfona-mãe não resolve os problemas, aqueles, regra geral, também são inoperantes*” (Barbosa, 1979).

A rifampicina (“RIDAFIN”, Rifex, Rimactan) e o B 663 constituíam a 2ª linha de tratamento. Para o tratamento da reação leprótica, o consumo de prednisona comprimidos excedeu pela primeira vez a utilização do Softenon comprimidos. (Barbosa, 1979)

Os mapas de consumo de medicação publicados nesta revista são os Anexo 28, Anexo 29 e Anexo 30.

### **Terapêutica e Profilaxia da Lepra [jan.-dez. 1979]**

O médico do Hospital Rovisco Pais, Nelson Mateus Ferreira proferiu uma lição no Curso Sumário de Leprologia no Hospital Rovisco Pais a 1 de julho de 1978. A lição proferida deu origem a este artigo. Trata-se de um estudo extenso em que é feita uma revisão sobre diferentes terapêuticas medicamentosas da doença de Hansen.

A procura por uma terapêutica eficaz no tratamento da doença de Hanse teria sido uma constante nos últimos séculos. No entanto, das diversas terapêuticas ensaiadas, foram poucas as que se revelaram eficazes.

A utilização do óleo de chaulmoogra e seus derivados, terá sido a única medicação específica para o tratamento da doença durante muitos séculos, e perdurou “até aos nossos dias” (Ferreira, 1979). Estes óleos eram extraídos das sementes dos frutos de diversas árvores da família das *Flacurtáceas*, principalmente do género *Hydnocarpus*, plantas espontâneas em vários territórios da Índia. Existiam outros géneros semelhantes, dos quais se extraíam óleos com a mesma indicação, que eram comuns no Brasil e na África Central. “Os princípios activos destes óleos são essencialmente ácidos gordos superiores de núcleo cyclopenténico – os ácidos *hydnocárpico*, *chaulmoógrico* e *górlico*” (Ferreira, 1979). A atividade antileprótica resultaria da “reação química entre os ácidos gordos *chaulmoógricos* e os ácidos gordos da cápsula do bacilo de Hansen, cuja destruição permitiria a lise bacteriana” (Ferreira, 1979).

O óleo de chaulmoogra era usado por via oral, parenteral e local. Era administrado em gotas por via oral, aumentando gradualmente a dose. Esta via de administração era mal tolerada, por causar vômitos, anorexia, gastrite e prisão de ventre. Na administração parenteral, usava-se o óleo bruto associado a outros óleos, e administrava-se “uma a duas vezes por semana em séries de vários meses, separados por alguns intervalos de repouso” (Ferreira, 1979). Na administração local fazia-se a infiltração intradérmica nas lesões, com doses de 0.1ml, pois doses superiores causavam necrose local. Foram ainda utilizados alguns derivados destes óleos. “Em 1908 a Bayer produziu e comercializou um destes derivados com o nome de Antileprol. Tinha a vantagem sobre o óleo natural pela sua maior fluidez e melhor tolerância às injeções” (Ferreira, 1979).

A eficácia deste tratamento na hanseníase nunca foi devidamente comprovada, com alguns autores a defenderem e outros a negarem a sua atividade.

#### Terapêutica sulfónica:

A sulfona-mãe, ou diaminodifenilsulfona, foi sintetizada em 1908 na Alemanha por From e Wittmann. Os primeiros estudos experimentais com o promin, um derivado dissubstituído da sulfona-mãe, foram realizados em 1937 no tratamento da tuberculose. Em 1941 o médico Faget, médico da marinha americana, conduziu o primeiro ensaio com o promin em doentes na leprosaria de Carville, no estado do Luisiana nos EUA. “Os resultados publicados dois anos mais tarde foram de tal modo brilhantes, que o seu uso passou a ser norma nos diferentes centros leproológicos, muito embora as dificuldades iniciais da sua aquisição e o seu elevado custo” (Ferreira,

1979). Seguiram-se os estudos com novos derivados, procurando fármacos com maior acção e menor toxicidade. Em 1949, Cochrane confirmou a segurança da sulfona-mãe por via parentérica, e mais tarde, outro autor, confirmou a sua segurança por via oral e em doses menores que os seus derivados. A sulfona-mãe, ou D.D.S., tornou-se o medicamento de eleição no tratamento antileprótico. Os seus derivados dissubstituídos promin, diasona e sulfetrona foram os mais conhecidos e com maior utilização.

O promin é tóxico quando administrado por via oral, mas é seguro por via endovenosa. Foi o primeiro antileprótico a ser utilizado, mas foi substituído pela sulfona-mãe pela facilidade de administração desta. Era utilizado como medicação de recurso para situações de intolerância à D.D.S. Administrava-se diariamente durante 1 a 3 meses, seguido de 1 a 2 semanas de pausa. É rapidamente eliminado pela urina após a injeção.

A diasona é a mais bem tolerada por via oral. A dose diária máxima é de 3 grageias de 0,33g por dia. Era pouco utilizada devido ao seu custo elevado.

A sulfetrona podia ser administrada por via oral ou intramuscular. É menos tóxica e de absorção mais lenta do que a D.D.S. Foi pouco usado no Hospital Rovisco Pais por necessitar de doses mais elevadas.

A D.D.S. era o fármaco de escolha no tratamento antileprótico pelas várias vantagens que apresentava: mais baixo custo, mais eficiente e maior facilidade de administração: por via oral ou parentérica. A absorção por via oral era bastante elevada. O tratamento devia iniciar com 25mg/dia, aumentando lentamente para 50mg/dia, depois 75mg/dia até à dose máxima de 100mg/dia, num período de 8 a 10 meses ou 5 a 6 meses conforme a forma da doença. Era administrado 6 dias por semana durante 3 semanas, seguido de 1 semana de pausa.

A administração injetável era mais indicada para tratamento de grandes grupos. *“Entre nós foi utilizada durante muitos anos no tratamento dos doentes externos ou com alta, por intermédio do serviço de brigadas de enfermagem domiciliária”* (Ferreira, 1979). No geral, era bem tolerada pelos doentes, mas alguns queixavam-se de *“insónias nas noites seguintes à aplicação da injeção, sensação de mal estar geral e irritabilidade”* (Ferreira, 1979), e por vezes surgiam abscessos no local da injeção que tinham de ser resolvidos por cirurgia. A utilização das D.D.S. por via injetável tinha outra desvantagem: durante um intervalo de tempo entre as administrações *“não permitia um nível sulfónico eficiente, o que conduzia nalguns casos a uma recaída do processo”* (Ferreira, 1979). As suspensões oleosas de D.D.S. eram as mais utilizadas.

*Mecanismo de ação das sulfonas:* A ação das sulfonas contra os estreptococcus e o *M. Tuberculosis* era essencialmente bacteriostática. Assumia-se que o seria também sobre o bacilo de Hansen. “Esta ação é exercida por um metabolito o ácido p-amino-benzoico” (Ferreira, 1979).

“Sabe-se que num tratamento sulfônico, este poderá causar uma imediata e profunda mudança no bacilo. Após algumas semanas do começo do tratamento, ocorre uma fragmentação do bacilo em tudo semelhante à que ocorre durante a remissão espontânea da doença. Não há uma indicação clara, todavia, se estes bacilos fragmentados estão mortos ou são ainda formas viáveis capazes de reversão para formas comuns ao fim de muitos anos” (Ferreira, 1979).

Alguns autores consideravam que a ação das sulfonas seria sobre a célula de Virchow<sup>16</sup>. Outros defendiam que as sulfonas iriam libertar o bacilo das células expondo-os às “substâncias inibidoras dos fluidos extracelulares (...) que rapidamente reduzem e finalmente aboliam a respiração endógena do bacilo” (Ferreira, 1979). A teoria de Mitsuda defendia que com a sulfonoterapia “os bacilos são destruídos intracelularmente e transformados em formas granulares” (Ferreira, 1979).

Estas questões procuravam entender e dar resposta às situações de recaídas recorrentes em doentes tratados: “não seriam então devidas a uma potencial actividade deste bacilos degenerados, mas mais certamente à presença de bacilos normais que o organismo não conseguiu destruir albergados no fígado e nos ossos dos lepromatosos branqueados” (Ferreira, 1979).

*Efeitos da sulfonoterapia:* Em doses adequadas, os efeitos terapêuticos da D.D.S. e dos seus derivados eram semelhantes. As primeiras manifestações surgiam em poucos meses na sintomatologia nasal. Depois melhoravam as infiltrações da face e pavilhões auriculares, e os lepromas regrediam ao fim de alguns meses.

Nas baciloscopias, a melhoria era paralela à clínica: os primeiros resultados negativos surgiam no muco nasal e depois nas lesões cutâneas. O tempo necessário à negatificação dependeria do “estado clínico-baciloscópico em que o doente inicia o tratamento” (Ferreira, 1979), sendo mais rápido para formas iniciais e mais demorado para formas mais avançadas.

“A nevrite na lepra lepromatosa, devida à compressão do feixe nervoso por tecido granulomatoso, quando apanhada no início da sua evolução, pode melhorar. Pelo contrário,

---

<sup>16</sup> Segundo o médico Armando Madeira na sua tese de doutoramento apresentada em 1924, “a célula de Virchow é a característica histológica da lepra. É uma célula grande, tendo aproximadamente o tamanho de cinco leucócitos reunidos (...) Numerosos bacilos habitam toda a célula (...) À medida que a célula envelhece, o número de bacilos torna-se cada vez maior, desaparecendo o protoplasma quasi inteiramente debaixo da massa bacilar. (...) A reunião de células de Virchow, constitui o leproma”(Madeira, 1924)

*na forma tuberculoide, a sulfona desencadeia uma reacção de fibrose cicatricial no interior do axónio, agravando a lesão nervosa. Este comportamento costuma designar-se por “efeito paradoxal das sulfonas”*” (Ferreira, 1979).

As lesões oculares respondiam bem à sulfonoterapia se fosse implementada em fases incipientes, enquanto as grandes lesões oculares eram pouco sensíveis ao tratamento. As alterações tróficas melhoravam com o tratamento sulfónico. A sulfonoterapia não tinha qualquer impacto sobre as lesões ósseas.

*Acidentes da sulfonoterapia:* As primeiras utilizações de D.D.S. estiveram associadas a situações graves de toxicidade. Estas situações podiam ser evitadas se o tratamento com D.D.S. fosse iniciado com doses baixas, com aumento gradual até à dose ideal. As manifestações tóxicas eram geralmente reversíveis, e aconteciam sobretudo nos primeiros 6 meses de tratamento. As situações mais comuns da terapêutica sulfónica eram:

*Anemia:* normalmente anemias hemolíticas que cediam facilmente à administração de ferro. Por norma, não se iniciava a terapêutica sulfónica se o valor de hemoglobina fosse inferior a 60%. Nestas situações, o doente devia fazer tratamento intensivo com “ferro, vitaminas do Complexo B, extractos hepáticos” (Ferreira, 1979). Senão houvesse melhoria, “deve atribuir-se à lepra do paciente o principal factor de depressão do valor da hemoglobina, e poderá iniciar-se a terapêutica pelos sulfónicos” (Ferreira, 1979). Aos primeiros sinais de “mal estar geral” e “sensação de fraqueza” deveriam “repetir-se as contagens sanguíneas, ainda que as anteriores não tenham revelado grandes alterações, porque o desenvolvimento da anemia devida à toxicidade sulfónica é algumas vezes rápido e dramático” (Ferreira, 1979). Nestes casos, procedia-se à interrupção da terapêutica sulfónica e, sempre que necessário, à transfusão sanguínea.

*Dermite:* estas situações eram menos frequentes do que as anemias. Representavam “estados de sensibilização à droga” (Ferreira, 1979), e eram de grau variável desde prurido até eritrodermia exfoliativa.

*Hepatite:* os primeiros sintomas seriam anorexia, náuseas e vômitos seguidos de icterícia. “Se estes sintomas surgem é de boa norma proceder a um teste urinário. Se há suspeita de qualquer lesão hepática, deverá suspender-se a droga, pelo perigo que representa de poder desencadear um ataque de anemia hemolítica” (Ferreira, 1979).

*Transtornos digestivos:* caracterizados por pirose, anorexia e por vezes prisão de ventre. Eram situações benignas que respondiam bem à toma de antiácidos e antiespasmódicos, sem necessidade de suspensão da terapêutica.

Psicoses: predominava a psicose do tipo maniaco-depressivo. Eram situações raras, e reversíveis com a suspensão da terapêutica.

Reação leprótica: a reação leprótica era uma intercorrência aguda que podia surgir da evolução própria da doença ou ser despoletada pela medicação sulfônica, e resultaria da *“hipersensibilidade do doente aos produtos de destruição do bacilo de Hansen”* (Ferreira, 1979). Os sintomas e manifestações clínicas eram variáveis, sendo o mais comum o eritema nodoso leproso *“uma erupção de nódulos eritematosos, brilhantes, tensos e dolorosos ao toque”* (Ferreira, 1979) e febre. Por vezes outros sintomas como *“dores nos ossos e articulações dos dedos das mãos e dos pés, edemas das mãos e dos pés, mialgias, em particular do quadrícepede, e ainda, dores nos nervos cubitais, medianos e ciáticos políteos externos, quer espontâneas quer à pressão”* (Ferreira, 1979) podiam acompanhar o eritema nodoso leproso ou surgir isoladamente.

Para o tratamento destas situações recorrentes foram utilizados e ensaiados vários fármacos. Os mais comuns foram o tártaro emético, administrado por perfusão, e mais tarde a talidomida e os corticóides. A talidomida apresentou bons resultados no ensaio realizado no Hospital Rovisco Pais: rápida regressão da sintomatologia, em cerca de uma semana, sem efeitos colaterais importantes, e rapidamente eficaz nas recidivas. Só podia ser administrada a homens e a mulheres fora da idade fértil devido aos seus efeitos teratogénicos. Os corticóides podiam ser administrados por via oral nas reações de média ou baixa intensidade. Nas situações mais graves eram administrados por via parentérica para um efeito mais rápido já que *“em pouco tempo desaparecem as dores, a febre baixa e as lesões cutâneas regridem”* (Ferreira, 1979).

*Sulfonoresistência:* A introdução da D.D.S. no tratamento da hanseníase a partir de 1952 suscitou a ideia de *“erradicar virtualmente a doença”* (Ferreira, 1979). De facto, a D.D.S. era eficaz no tratamento da hanseníase, barata, com poucos efeitos adversos, e era um tratamento possível em contexto domiciliário.

Contudo, no fim da década de 1960 surgiram as primeiras dúvidas que colocavam em causa a ideia de erradicação da doença pela D.D.S.: a D.D.S. é bacteriostática e não bactericida, alguns doentes com vários anos de tratamento sulfónico mantinham exames baciloscópicos positivos, o aparecimento de reações adversas *“muito tormentosas”* (Ferreira, 1979), e o paralelismo com a tuberculose fazia prever que *“a monoterapia prolongada é uma prescrição quási certa para o aparecimento de resistência à droga”* (Ferreira, 1979).

Em outubro de 1976 o 5º Comité de Peritos da O.M.S. verificou “a existência crescente de fontes de origem de resistência sulfônica ao *M. Leprae* e o aparecimento de resistência em estirpes isoladas de pacientes recém-diagnosticados” (Ferreira, 1979).

Todas estas situações demonstravam que ainda não tinha sido encontrada a “solução terapêutica verdadeiramente eficaz para a lepra” (Ferreira, 1979).

#### Outros leprostáticos:

*Tiosemicarbazona (T. B. 1 / 698)*: Foi usado no tratamento da hanseníase a partir de 1950, sugerindo ser mais efetivo e menos tóxico do que a D.D.S. A utilização demonstrou vários casos de toxicidade, e o aparecimento de resistência ao fim 2 a 3 anos de tratamento. Seria usado apenas em situações de intolerância à D.D.S., se não existissem outros fármacos disponíveis, e apenas durante 12 a 18 meses.

*CIBA-1906*: Introduzido no tratamento da hanseníase em 1958, bem tolerado e com alguma atividade anti-inflamatória, seria preferível à D.D.S. por desencadear menos reações lepróticas. Das experiências realizadas no Hospital Rovisco Pais concluiu-se que tinha menor efetividade do que a D.D.S., era geralmente bem tolerado, todavia também desencadeava surtos reacionais, e a administração por via intramuscular originava abscessos com alguma frequência.

*Sulfamidas lentas (Madribon e Fanasil)*: As mais utilizadas foram a sulfametoxypiridazina, a sulfadimetoxina (Madribon) e o RO 4.4393 (Fanasil). A primeira podia ser administrada por via oral ou injetável. Bem tolerada por via oral, podia alcançar níveis estáveis de sulfamidemia com a toma em dias alternados. O Madribon era administrado por via oral. Geralmente bem tolerado, a frequência de reações lepróticas era semelhante à D.D.S. Não tinha indicação nos casos de sulfonoresistência. O Fanasil tinha por vantagem a administração em dose única semanal. A tolerância e atividade eram semelhantes ao Madribon.

“Mais recentemente foram introduzidos na terapêutica da lepra outros produtos, de que cabe destacar dois – o B 663 e o Rifadin”(Ferreira, 1979)<sup>17</sup>

*B 663 ou Clofazimina (ou Lamprene)*: É um fármaco pigmentado, com acção antileprótica estabelecida, bem tolerado, e com bons resultados clínicos. A posologia habitual era 1 a 2 cápsulas de 100mg por dia, ou 3 cápsulas/dia no tratamento das reações lepróticas. Ao fim de algum tempo de tratamento podia causar cólicas, diarreia, anorexia e vômitos. Conferia uma

---

<sup>17</sup>Como referido, este artigo foi publicado em 1979. Três anos depois, em 1982, a OMS recomendava para o tratamento da lepra o esquema de poliquimioterapia com o B 663 (clofazimina), o Rifadin (rifampicina) e a D.D.S. (dapsona) para todas as formas de doença. Daqui se percebe a atualidade do conhecimento científico no Hospital Rovisco Pais.

cor avermelhada à pele que podia persistir por meses, mesmo depois da suspensão do tratamento, e por isso era muitas vezes rejeitado pelos doentes.

*“É de início bacteriostático, depois torna-se bactericida actuando electivamente sobre o DNA micobacteriano. Penetra nas células onde se encontra o “M Leprae”, transforma-se em cristais e exerce uma inibição sobre a bactéria – o bacilo é destruído sem rebentamento celular nem abertura das membranas. Ele pode ser classificado com “bactericida intracelular”*

(...)

*A sua principal indicação é nas reacções lepróticas, quer isoladamente quer associando outras substâncias tais como a talidomida ou os corticosteroides. Parece ainda exercer acção benéfica nos sulfono-resistentes, quer isoladamente quer em associação com o Rifadin” (Ferreira, 1979).*

*Rifadin: O Rifadin é um antibiótico semissintético, isolado do streptomices mediterranei.*

*“É um micobactericida potente e é o anti-mycobacteriano mais rápido que os outros: - destrói o ML em 3 a 24 horas, contra 90 dias para a “sulfona-mãe” e 105 dias para a Clofazimina.*

*O seu mecanismo de acção não se conhece perfeitamente, parecendo ter uma actividade inibitória sobre a ARN polimerase das bactérias, o que provocaria uma inibição da síntese protéica bacteriana e a ruptura precoce das membranas do ML com os seus perigos antigénicos e reaccionais. Esta condição veio frenar um tanto o entusiasmo inicial. Convém desde já assinalar que tal condição se observa mais nos lepromatosos novos nos que já tratados ou sofrendo de uma recaída” (Ferreira, 1979).*

Facilmente absorvido por via oral, atinge a concentração máxima sanguínea em 2 a 3h após a administração. Estava contraindicado em doentes cirróticos por causa da sua hepatotoxicidade, e também em diabéticos e nos primeiros três meses de gravidez.

#### Profilaxia da Lepra:

A profilaxia da hanseníase assentava em três pressupostos:

- O doente com lepra lepromatosa era a principal fonte de contágio.
- A transmissão acontecia em situações de contactos estreitos e prolongados, principalmente em contexto domiciliário.
- Alguns indivíduos (cerca de 90%) tinham uma resistência natural à doença, conforme se podia perceber pela prova da lepromino-reacção, ou prova de Mitsuda.

Daqui podiam estabelecer-se as seguintes medidas profiláticas:

*Rastreio precoce:* Sabendo que a cura era “tanto mais rápida, fácil e eficiente quanto mais precocemente for rastreado um doente” (Ferreira, 1979), compreende-se a importância do rastreio precoce, até por que a experiência mostrava que, na maior parte das situações, o doente só recorria ao médico quando as lesões o incomodavam. O rastreio deveria ser feito de forma sistemática em toda a população nos países de grande endemicidade, enquanto nos países de fraca ou média endemicidade, a estratégia ideal seria o rastreio de determinados grupos como familiares, vizinhos, colegas de trabalho, etc.

*Tratamento regular e contínuo:* “O tratamento é o meio profilático mais eficaz, porque torna o doente lepromatoso abacilífero e impede a evolução lepromatosa do doente internado” (Ferreira, 1979). A estratégia ideal passaria pelo internamento do doente lepromatoso enquanto os seus exames bacteriológicos se mantivessem positivos, de forma a evitar o contágio entre doente e indivíduos saudáveis.

*Proteção e vigilância dos contactos:* A vigilância dos contactos dos doentes era um método fácil, prático e eficaz. Durante muitos anos o Hospital Rovisco Pais fez a vigilância dos contactos dos doentes através das Brigadas Médicas, procurando detetar precocemente quaisquer sinais de doença. “Foi deste modo que muitos doentes foram apanhados na fase incipiente da sua doença, e convenientemente tratados, ficaram sem quaisquer sequelas da doença” (Ferreira, 1979).

A técnica da injeção intradérmica de lepromina foi largamente utilizada e permitia conhecer a capacidade imunitária de cada indivíduo. A lepromina era “uma suspensão de bacilos de Hansen mortos pelo calor” (Ferreira, 1979), que era injetada, por norma, na face intradérmica de um braço, originando duas reações: a precoce, ao fim de 3 e 5 dias, e a tardia, na 3ª semana. A reação precoce forma um “halo eritematoso” que corresponde à “reação alérgica, coincidindo na maioria dos casos com a reação tardia. Indica-nos uma sensibilização do indivíduo às exotoxinas solúveis do bacilo” (Ferreira, 1979). A reação tardia, também designada prova de Mitsuda, caracteriza-se por “uma infiltração papular ou nodular” (Ferreira, 1979) que atinge o máximo no fim da terceira semana. Os resultados possíveis são:

Negativa (-): ausência de reação local.

Duvidosa (+-): endurecimento com menos de 5 mm de diâmetro.

Positiva (+): endurecimento entre 5 e 10 mm de diâmetro.

Positiva (++) : endurecimento com mais de 10 mm de diâmetro.

Positiva (+++) : endurecimento com ulceração.

A reação de Mitsuda permitia a classificação dos doentes em dois tipos distintos e opostos: os lepromatosos e os tuberculóides. Em doentes indeterminados, poderia avançar

um prognóstico: se a reação for negativa provavelmente será uma forma lepromatosa, e a resposta positiva indicaria evolução para a forma tuberculóide.

Relativamente à vigilância dos contactos, a prova de Mitsuda “*representa uma boa indicação de resistência dos contactos – os que apresentam uma reacção positiva, resistem à doença ou apenas a contraem na sua forma tuberculóide, despistados e tratados precocemente, curam. Pelo contrário o perigo é grande para os que reagem negativamente, os quais estão mais sujeitos a contraírem formas anérgicas de doença*” (Ferreira, 1979).

Aproximadamente 80% dos indivíduos responde positivamente à lepromina-reação, o que se justificaria pela presença de uma fator congénito e possivelmente hereditário designado “*factor de resistência contra o bacilo*” (Ferreira, 1979). Este fator necessitaria de ser estimulado para revelar a reação positiva. Os contactos com o bacilo de Hansen, com o bacilo de Koch, com a lepromina e a vacinação pelo B.C.G. conseguiriam estimular o fator e a resposta positiva.

Partindo do pressuposto de existência de imunidade cruzada entre a hanseníase e a tuberculose, e das semelhanças morfológicas entre as duas micobactérias, foram realizados vários ensaios para avaliar a capacidade de proteção do B.C.G sobre a hanseníase. No entanto, “*tudo o que se pode admitir é que o B.C.G. não pode senão revelar a capacidade de desenvolver uma lepromino-reacção de Mitsuda: “positiva os que possuem essa capacidade”*” (Ferreira, 1979).

Outra forma de proteção e vigilância dos contactos era a “*químio-prevenção dos contactos reiteradamente lepromino-negativos*” (Ferreira, 1979). Era mais comum a nível familiar, principalmente em crianças em contacto com doentes de Hansen, ou em estratégias de prevenção em massa.

A educação sanitária seria o último ponto nesta estratégia: a informação relativamente a regras de higiene pessoal e coletiva, os cuidados para prevenir complicações (queimaduras, ferimentos) e a consciencialização para a procura de cuidados de saúde sempre que houvesse uma lesão suspeita.

### **Relatório das actividades clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1979 [jan.-dez. 1980]**

Apesar de existir sempre alguma oscilação no consumo de medicamentos específicos, a D.D.S. permaneceu como o medicamento de maior consumo. A diasona, o Rifadin e o B 663 registaram um consumo importante, como segunda linha. Por outro lado, alguns fármacos registavam um consumo residual (Ciba-1906, Madribon, Isoniazida) enquanto outros deixaram efetivamente de ser utilizados (Duamin, Isoxil, sulfeterona, promin, sulfonazida)

A prednisona 5mg em comprimidos foi o fármaco mais utilizado no tratamento das lepro-reações, seguido do Softenon. A prednisona era utilizada no Hospital Rovisco Pais e também enviada para o Hospital Curry Cabral.

Os mapas de consumo de medicamentos referem a medicação usada por doentes internos e também externos, a quem a medicação era enviada diretamente ou para os Centros de Saúde. *“Além da específica, a farmácia fornece medicação geral ou especializada para os doentes internados, para os que frequentam a Consulta Externa e, em determinados casos mesmo para os doentes externos, satisfazendo pedidos directos, ou receitas médicas”*. Apesar de todo este cuidado, existiam situações de doentes que *“não tomam tratamento específico (que lhe é enviado) ou por desinteresse, ou por desleixo, ou por terem perdido contacto com os serviços, ou ainda, por outras razões mais ou menos de ponderar”* (Barbosa, 1980).

Os mapas de consumo de medicação publicados nesta revista correspondem ao Anexo 31, Anexo 32 e Anexo 33.

### **Relatório das actividades clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1980 [jan.-dez. 1981]**

O antileprótico mais consumido durante o ano de 1980 foi, como nos anos anteriores, a D.D.S. Com uma diferença significativa, o Rifadin foi o segundo fármaco mais consumido. A utilização do Rifadin estava limitada aos primeiros meses de tratamento, e às situações de recidivas ou resistentes ao tratamento, isoladamente ou em associação com a D.D.S. O B 663 e a diasona tinham consumo regular, e os restantes antilepróticos eram usados apenas em situações excepcionais.

A prednisona passou a ser o medicamento de primeira linha para o tratamento da reacção leprótica no Hospital Rovisco Pais, e era também enviada para o Hospital Curry Cabral para a mesma situação. A utilização do Softenon nestas situações tornou-se secundária. Pela primeira vez é descrita a utilização dos *“modernos corticoides injetáveis (CELESDEPOT, DIPROFS DEPOT, KENACORT Retard, etc.)”* que permitiam obter *“espetaculares remissões, infelizmente transitórias, mas imperativas para alívio imediato de certos doentes, pese embora os efeitos secundários deste fármacos”* (Barbosa, 1981).

Toda a medicação específica e a restante medicação era cedida de forma periódica e gratuita, enviada por correio, ou entregue pessoalmente no momento das consultas ou revisões clínicas, a todas os doentes (Barbosa, 1981).

Os mapas de consumo de medicamentos publicados nesta revista correspondem ao Anexo 34, Anexo 35 e Anexo 36.

## Comentário

Foi nosso objetivo analisar todos os artigos relacionados com a terapêutica medicamentosa publicados na revista *Rovisco Pais, Revista Portuguesa de Doença de Hansen*. São artigos sobre ensaios clínicos realizados no hospital e artigos de revisão.

Os artigos podem ser um sinal importante da atualidade científica do Hospital Rovisco Pais e dos médicos, que também podemos considerar como investigadores em matéria de terapêutica da hanseníase. A atualização científica presente no Hospital Rovisco Pais durante o seu funcionamento enquanto leprosaria é visível, então, a partir da análise dos artigos consultados na revista *Rovisco Pais, Revista Portuguesa de Doença de Hansen*.

Deve salientar-se todo um processo dinâmico na terapêutica da hanseníase. Em poucos anos, terapêuticas ou processos que eram considerados válidos eram rapidamente ultrapassados ou alterados por outros considerados mais adequados. Aquilo que numa determinada data é tido como verdadeiro, podia ser corrigido posteriormente num intervalo de tempo curto.

O artigo publicado em 1962 “*O B.C.G. na profilaxia da lepra (revisão e actualização de elementos)*” espelha bem esta mudança de opção terapêutica. O artigo apresentava vários estudos que afirmavam que a vacinação por B.C.G. podia causar a “viragem na prova de Mitsuda”. Em 1979, no artigo “*Terapêutica e profilaxia da lepra*”, a teoria vigente afirmava que a vacinação pelo B.C.G apenas ajudava à manifestação do resultado obtido na leprominoreação, resultado esse que era característico do indivíduo, e de origem provavelmente hereditária.

Esta alteração terapêutica pode ser vista em outros estudos. Por exemplo, em 1964, no artigo “*Acerca do efeito terapêutico das sulfonas na lepra (revisão da literatura)*”, considerava-se que a D.D.S. seria mais eficaz por via injetável do que por via oral. Por outro lado, no artigo de 1979 “*Terapêutica e profilaxia da lepra*”, já se afirmava que a D.D.S. era mais eficaz por via oral do que por via injetável.

Para esta conclusão, talvez tenham contribuído os diversos estudos de sulfonémia realizados no Hospital Rovisco Pais. Em 1966, o ensaio “*Sulfonémia na lepra*” avaliou as sulfonémias ao longo do tempo, para a administração bimensal de uma solução injetável de D.D.S. a 12.5%. Daqui se concluiu que a sulfonémia era inferior aos valores considerados ideais em 16 dos 28 dias do esquema terapêutico. Quatro anos depois, o artigo de 1970 intitulado “*Sulfonémia na lepra 2. Estudo dos níveis sanguíneos de DDS em doentes tratados com uma nova suspensão injetável de absorção lenta*” avaliou a sulfonémia em doentes com a administração de

D.D.S. na nova dose de 25%, obtendo níveis de sulfonémia dentro dos valores terapêuticos durante mais tempo.

O Hospital Rovisco Pais desenvolveu técnicas laboratoriais adequadas às necessidades da sua prática diária. Se no artigo *“Método prático de vigilância do tratamento sulfónico dos doentes de Hansen”* publicado em 1964 se fez a divulgação de um método proposto para a pesquisa de sulfonas na urina de doentes, a adaptação desse método já foi apresentada no artigo *“Vigilância no tratamento sulfónico”* em 1967.

A procura de novos medicamentos com atividade antileprótica foi constante. Em busca de medicamentos mais eficazes, mais seguros ou capazes de atuar nas situações de sulfonoresistência foram comparados à D.D.S. o Ciba-1906, o Etisul, o Fanasil, o Madribon e a penimepiciclina. E também o B 663 (clofazimina) e a rifampicina que fazem parte da estratégia de poliquimioterapia da hanseníase proposta pela Organização Mundial de Saúde em 1982 em vigor até à atualidade.

Relativamente ao tratamento da reação leprótica, uma reação comum no decurso da doença e da sulfonoterapia, é fácil perceber a atualização constante e a procura por um medicamento seguro e eficaz no tratamento desta complicação. Os estudos publicados neste sentido acentuam a dinâmica de investigação que estava estabelecida no hospital. No artigo *“Tratamento da Lepra”* publicado em 1965, não existia tratamento específico para o tratamento da reação leprótica, e eram administrados tártaro emético e corticóides. Em 1968, três anos depois, no artigo *“Dois mil e quinhentos anos de tratamento da lepra”* eram os corticóides o tratamento de eleição. Novamente em 1968, no artigo *“Reacção leprosa e Talidomida”* é mencionada pela primeira vez a utilização de talidomida no tratamento da reação leprótica, e as dificuldades existentes na aquisição do medicamento. No ano seguinte, em 1969 temos conhecimento de um ensaio clínico realizado no Hospital Rovisco Pais no artigo *“A talidomida no tratamento da lepro-reacção”* onde se conclui a eficácia deste fármaco nesta situação. Em 1972, no artigo *“Considerações sobre o uso da Talidomida na reacção leprótica”* temos conhecimento de algumas situações em que a talidomida não foi eficaz, devendo assim ficar reservada para o tratamento de reações graves. E finalmente, em 1973, foi publicado um artigo de revisão *“Tratamento da reacção leprótica”*.

É de referir ainda a importância dada à vigilância laboratorial (hemogramas, proteinogramas, urémias) durante a realização de ensaios clínicos por forma a confirmar a segurança do medicamento e a situação clínica do doente.

É conveniente lembrar que entre os finais dos anos 40 e os anos 60 a 70 do século XX se assiste a uma consolidação muito forte da indústria farmacêutica em Portugal e no mundo. A lógica industrial da produção medicamentosa altera-se gradualmente, mas, simultaneamente, de modo profundo e muito rápido.

Os requisitos de qualidade dos medicamentos acentuam-se com a industrialização do medicamento e sobretudo no pós-segunda guerra mundial. E a questão da experimentação, isto é, da qualidade dos medicamentos surge como exigência sobretudo a partir dos anos 50 do século XX e o problema dos ensaios clínicos igualmente a partir de meados do século XX com valores éticos muito importantes em defesa daqueles em quem se executa o ensaio clínico.

Recorde-se que em 1947 foi publicado o Código de Nuremberga (Luz, 2016), um normativo ético para a experimentação humana resultado dos julgamentos de Nuremberga decorridos no final da Segunda Guerra Mundial e que aconteceram na sequência dos crimes ocorridos na guerra e que violaram os direitos humanos. Foram determinados dez princípios éticos fundamentais para garantir os direitos das pessoas que participam em ensaios clínicos. Este momento foi decisivo para a experimentação medicamentosa. Contudo isto não quer dizer que nessa época se tenham iniciado sistematicamente os ensaios clínicos em medicamentos de acordo com os valores científicos e éticos atuais. Houve um percurso que foi realizado sendo de assinalar a Declaração de Helsínquia em 1964 (e que teve atualizações posteriores). Este documento é claro ao defender que a investigação em seres humanos é capital para a medicina, mas que tem de se orientar por normas éticas e parâmetros científicos claros e inequívocos.

Não foram estranhos à promulgação destes princípios éticos e clínicos da investigação clínica e da necessidade de haver um maior controlo da segurança e da eficácia dos medicamentos alguns acidentes terapêuticos acontecidos em plena ascensão da indústria farmacêutica. O mais representativo foi o caso da talidomida no início dos anos 60 do século XX (Luz, 2016) e que venceu a necessidade de haver um maior controlo do medicamento na fase de investigação e posteriormente de vigilância na fase de comercialização e de circulação do medicamento no mercado.

Deve assinalar-se que foi em 1940 que surgiu em Portugal a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (CRPQF), a primeira instituição reguladora das instituições farmacêuticas e também dos medicamentos, embora numa perspetiva mais económica e comercial.

Em 1957 foi promulgado em Portugal o Decreto-Lei n.º 41.448 de 18 dezembro que veio regular a introdução no mercado de novos medicamentos e instituiu a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos. A promulgação deste decreto foi muito provavelmente incentivada pelo acidente terapêutico acontecido em Portugal em 1955 com o medicamento Lipocina. (Sousa, 2017).

Toda esta legislação deve ser enquadrada na política regulamentar da saúde promulgada em pleno Estado Novo e em particular na legislação farmacêutica.

Em 1968 realizou-se em Lisboa o Primeiro Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica onde foram discutidos assuntos de interesse para a indústria nacional.

Voltando novamente aos artigos da revista *Rovisco Pais – Revista Portuguesa da Doença de Hansen* podemos concluir que a investigação realizada no hospital é feita em pleno período de ascensão e afirmação da indústria farmacêutica. Havia a preocupação de tentar conseguir a melhor e mais adequada terapêutica medicamentosa para os doentes de Hansen. Contudo não conseguimos apurar pelos artigos se os estudos se enquadravam em pesquisas multicêntricas ou se já se davam os primeiros passos nos normativos éticos.

## Conclusões

O número casos de doença de Hansen diagnosticados em Portugal nos últimos anos colocam-no dentro do objetivo da Organização Mundial de Saúde para a eliminação da doença. Os poucos casos detetados, todos eles importados, permitem afirmar que a doença não é endémica em Portugal.

Contudo, há aproximadamente um século atrás, não era assim. Os censos realizados cifravam entre mil e dois mil o número de doentes de Hansen, e a assistência a esses doentes era pouca e praticamente inexistente em Portugal. A falta de assistência aos doentes de Hansen era uma preocupação para médicos, cientistas e comunidade em geral.

Finalmente, em 1938, é criada a Leprosaria Nacional Rovisco Pais. Com o valor da herança do benemérito José Rovisco Pais, a Leprosaria começou a ser contruída em 1941, num terreno na Tocha, Cantanhede, na região Centro de Portugal, onde a endemia era mais prevalente. Nesta fase, o objetivo assentava no isolamento dos doentes, pois não existia terapêutica comprovadamente eficaz no tratamento da hanseníase.

O período da sua construção coincide com a obtenção dos primeiros resultados positivos obtidos no tratamento da doença de Hansen. Primeiro o promim, pela experiência do médico Guy Faget na leprosaria de Carville, e depois também outras sulfonas tiveram a sua eficácia demonstrada no tratamento da doença.

O Hospital Rovisco Pais foi inaugurado em 1947. Nos primeiros cinco anos de atividade do hospital foram admitidos 994 doentes, chegando a não ter capacidade para todos os casos necessários. No início da sua atividade, nem sempre foi possível adquirir os medicamentos sulfónicos nas quantidades necessárias. Mas a partir de 1950 foram superadas as dificuldades alfandegárias e de aquisição, e os medicamentos sulfónicos eram largamente utilizados no Hospital Rovisco Pais. Em 1952, já tinham sido atribuídas 150 altas a doentes.

A segunda fase de construção ficou concluída em 1962. Nesta data é também criado o Conselho Técnico de Leprologia, a quem competia, entre outros, orientar os estudos e trabalhos de investigação científica sobre a doença de Hansen, orientar os planos pedagógicos, de educação e de formação de profissionais, e promover a criação de uma revista de leprologia.

Surge assim em 1962 a revista *Rovisco Pais – Revista Portuguesa da Doença de Hansen*, que serviu de base de trabalho a esta tese. Foi publicada entre 1962 e 1981.

Nela foi possível encontrar os vários artigos que dão conta dos ensaios realizados no hospital. A noção de que as sulfonas não seriam ainda a medicação ideal, sendo, no entanto, a melhor disponível à data, conduziu à realização de vários ensaios clínicos em busca de novos medicamentos tão ou mais eficazes no tratamento da hanseníase. O Ciba I906, o Madribon, o Fanasil, são alguns exemplos. Também a clofazimina (ou B 663) e a rifampicina, que fazem parte da estratégia de poliquimioterapia recomendada atualmente, foram ensaiados no Hospital Rovisco Pais. Para o tratamento da reação leprótica, uma complicação recorrente da doença, foram ensaiados alguns medicamentos. Em vários artigos, é possível perceber a vastíssima bibliografia consultada pelos especialistas antes de iniciar qualquer ensaio.

Por algumas vezes se dá conta da participação e apresentação da investigação feita no Hospital Rovisco Pais em encontros científicos nacionais e internacionais.

Os artigos de revisão publicados eram completados com a experiência adquirida no Hospital Rovisco Pais. Alguns artigos de revisão relativamente à profilaxia da doença, aos efeitos terapêuticos das sulfonas, aos seus efeitos secundários e à terapêutica a utilizar no tratamento da reação leprótica foram publicados ao longo dos vinte anos da revista.

Outros artigos dão a conhecer os métodos de pesquisa e vigilância do tratamento sulfônico que foram testados e melhorados no hospital. Os estudos clínicos para avaliação da sulfonemia em doentes são contemporâneos dos primeiros ensaios de farmacocinética, o que demonstra a atualidade científica da investigação feita no Hospital Rovisco Pais.

Muitos outros artigos foram publicados na revista relacionados com procedimentos cirúrgicos específicos realizados em doentes de Hansen, processos de reabilitação, critérios de diagnóstico e classificação da doença, exames baciloscópicos, e a existência de situações de comorbilidades em doentes de Hansen. Outros artigos publicados apresentavam estratégias políticas e sociais no controlo da doença, medidas profiláticas e de vigilância. Notícias relativas à doença de Hansen pelo mundo, na História, nas Artes e nas Letras também eram frequentes.

Os relatórios de atividades relativos a cada ano civil permitiram conhecer a dinâmica do hospital ao longo do tempo: o aumento do número de altas concedidas, bem como as oscilações no número de internamentos e de reinternamentos, relacionados com as situações de recidiva da doença; o movimento das consultas, do serviço de enfermagem domiciliária, e até da creche e do preventório.

Por fim, os mapas de consumos de medicamentos permitiram perceber quais os medicamentos mais consumidos no hospital ao longo do tempo, em resultado do

conhecimento e das recomendações mais atuais, da experiência dos profissionais do hospital, e por vezes até, da dificuldade de aquisição dos medicamentos.



## Bibliografia

- Almeida, R. (1972). Considerações sobre o uso da Talidomida na reacção Leprótica. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XI(4), 365–370.
- Almeida, R. (1973). Tratamento da Reacção Leprótica. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XII(4), 421–426.
- Decreto-Lei nº 43 756, 763 (1961).
- Barbosa, A. (1962a). Uma experiência com o “Ciba-1906” (continuação). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, I(2), 38–82.
- Barbosa, A. (1962b). Uma experiência com o “CIBA 1906” em doentes internados no Hospital-Colónia Rovisco Pais. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, I(1), 31–59.
- Barbosa, A. (1965a). Tratamento da Lepra. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, IV(12), 27–49.
- Barbosa, A. (1965b). Tratamento da lepra com Ciba-1906 injectável (Relato de uma experiência no H.C.R.P). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, IV(13), 35–50.
- Barbosa, A. (1970). Relatório das actividades clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1969. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, IX(2), 3–43.
- Barbosa, A. (1971a). A Rifampicina (Rifadin) no tratamento da Lepra (relatório preliminar de ensaio efectuado no Hospital Rovisco Pais). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, X(8), 23–46.
- Barbosa, A. (1971b). Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1970. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, X(5), 3–54.
- Barbosa, A. (1972). Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1971. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XI(3), 275–344.
- Barbosa, A. (1973a). A Rifampicina (Rifadin) no tratamento da Lepra (Ensaio efectuado em doentes do Hospital Rovisco Pais) (Tocha - Portugal) Relatório definitivo. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XII(1), 3–36.
- Barbosa, A. (1973b). Relatório das Actividades Clínicas do Hospital Colónia Rovisco Pais em 1972. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XII(2), 149–222.

- Barbosa, A. (1974). Relatório das Actividades Clínicas do Hospital Colónia Rovisco Pais em 1973. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XIII(1), 3–72.
- Barbosa, A. (1975). Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1974. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XIV(1), 3–70.
- Barbosa, A. (1976). Relatório das Actividades Clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1975. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XV(1), 5–66.
- Barbosa, A. (1977). Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1976. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XV e XVI, 129–188.
- Barbosa, A. (1978). Relatório das Actividades Clínicas do Hospital Rovisco Pais em 1977. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, Único(XVII), 3–46.
- Barbosa, A. (1979). Relatório das Actividades Clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1978. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XVIII(Único), 3–48.
- Barbosa, A. (1980). Relatório das Actividades Clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1979. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XIX(Único), 3–44.
- Barbosa, A. (1981). Relatório das Actividades Clínicas do Hospital de Rovisco Pais em 1980. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XX(Único), 7–46.
- Barbosa, A., & Almeida, R. (1969). A Talidomida no tratamento da lepro-reacção (Experiência efectuada no Hospital Rovisco Pais). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, VIII(28), 23–33.
- Barbosa, A., & Ferreira, N. (1965). Tratamento da Lepra com Madribon (Experiência com doentes do Hospital Rovisco Pais). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, IV(14), 69–112.
- Barbosa, A., & Santos, E. S. (1968). RO 4.4393 (Fanasil) no tratamento da Lepra. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, VII(26), 3–25.
- Barreto, B. (1964). Para começar... *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, III(10), 7.
- Barreto, B. (1972). E assim nasceu a Tocha... *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XI(3), 215–228.
- Barreto, F. B. (2023). *A Obra Social*. <https://www.fbb.pt/a-obra-social/>
- Basto, M. (1976). Aos nossos leitores. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XV(1), 3.

- Basto, P. (1963). Relatório das Actividades do Hospital - Colónia Rovisco Pais em 1962. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, 2(7), 61–80.
- Basto, P. (1964). Relatório das Actividades Clínicas do Hospital - Colónia Rovisco Pais. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, III(9), 55–72.
- Basto, P. (1965a). Elementos estatísticos das actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais no ano de 1964. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, IV(13), 51–64.
- Basto, P. (1965b). Elementos estatísticos das actividades clínicas do Hospital Rovisco Pais em 1965. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, IV(15), 17–24.
- Basto, P. (1967). Elementos estatísticos das actividades clínicas do Hospital Rovisco Pais em 1966. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, VI(22), 67–89.
- Basto, P. (1968). Relatório das Actividades Clínicas do Hospital-Colónia Rovisco Pais em 1967. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, VII(25), 48–82.
- Basto, P. (1969). Elementos Estatísticos referentes à actividade Clínica do Hospital Colónia Rovisco Pais em 1968. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, VIII(30), 26–53.
- Basto, P. (1972). Vinte e cinco anos de Actividade do Hospital Rovisco Pais. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XI(3), 251–274.
- Basto, P., & Barbosa, A. (1963). O Etisul no tratamento da Lepra. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, II(7), 3–24.
- Basto, P., & Barbosa, A. (1968). Negativação da Baciloscopia com Sulfonoterápia. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, VII(27), 23–29.
- Bastos, P. (1965). Mais um ano... *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, IV(12).
- Bastos, P. (1970). Editorial. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, IX(1), 3.
- Bastos, P. (1974a). Editorial. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XIII(2), 337.
- Bastos, P. (1974b). Evolução provável da Endemia Leprótica em Portugal Metropolitano nos próximos vinte anos. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XIII(3), 339–376.
- Bastos, P., & Barbosa, A. (1963). Reacção Leprótica e Histaglobin (Ensaio em 7 casos). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, II(5), 23–41.

- Batista, P. (2005). O Prof. Doutor Alberto Moreira de Rocha Brito. *Revista Ordem Dos Médicos*, 62, 26–28.
- Bessa, J. (1962). O B.C.G. na profilaxia da Lepra (Revisão e actualização de elementos). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, 1(3), 3–9 e 149–180.
- Brito, R. (1934). Escolas de Serviço Social. *Coimbra Médica*.  
<https://am.uc.pt/romulo/item/58096>
- Carvalho, K. A. (2015). Discussões em torno da reconstrução do significado da lepra no período pós-sulfônico, Minas Gerais, na década de 1950. *Historia, Ciencias, Saude - Manguinhos*, 22(2), 541–557. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702014005000026>
- Cruz, A. (2008). *A lepra entre a opacidade do véu e a transparência do toque*. Universidade de Coimbra.
- Decreto-Lei nº 203/96, (1996).
- Direção de Serviço de Informação e Análise, D. de E. e V. (2017). Doenças de Declaração Obrigatória 2013-2016, Volume I - Portugal. *Direção-Geral Da Saúde*, 1, 1–81.
- Doria, L. (2014). *Apontamentos históricos sobre a lepra*. 14, 109–115.  
[file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/155-Texto do Trabalho-258-1-10-20180901.pdf](file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/155-Texto%20do%20Trabalho-258-1-10-20180901.pdf)
- Dos Santos, F. S. D., De Souza, L. P. A., & Siani, A. C. (2008). O óleo de chaulmoogra como conhecimento científico: A construção de uma terapêutica antileprótica. *Historia, Ciencias, Saude - Manguinhos*, 15(1), 29–47. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702008000100003>
- Ferreira, N. (1979). Terapêutica e Profilaxia da Lepra. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XVIII(Único), 49–76.
- Fischer, M. (2017). Leprosy – an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 15(8), 801–827.  
<https://doi.org/10.1111/ddg.13301>
- Gil, Â. (2012). *PORTUGAL DOS PEQUENITOS - MUSEUS OU PARQUE TEMÁTICO, UMA ABORDAGEM MUSEOLÓGICA*. Faculdade de Letras, Universidade de Coimbra.
- Gonçalo, S. M. (1964). Àcerca do efeito terapêutico das sulfonas na Lepra (Revisão da Literatira). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, III(11), 40–54.
- Gonçalo, S. M. (1971). O B 663 no Tratamento da Lepra. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, X(5), 55–69.

- Gonçalves, A., Barbosa, A., & Santos, H. S. (1970). A Penimepiciclina no tratamento da Lepra. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, IX(2), 43–60.
- Guerra, A. (1900). *A Lepra em Portugal*. Escola Medico-Cirurgica do POorto.
- Iconografia. (1964). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, III(8), 17–30.
- Decreto-lei n° 29.122, (1938).
- Decreto-lei n° 36.450, (1947).
- Decreto-lei n° 36.451, (1947).
- IX Congresso Internacional de Leprologia. (1969). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, VIII(31), 31–179.
- Luz, F. (2016). *Ensaio Clinico: Evolução Regulamentar*.
- Macedo, C. (1948). *O Hospital-Colónia de Rovisco Pais*. Cinemateca Portuguesa.
- Madeira, A. (1924). *A Lepra e o seu tratamento*. Faculdade de Medicina do Porto.
- Máquina, A., Catarino, A., Silva, L., Catorze, G., Ferreira, L., & Viana, I. (2020). Lepra: Da Antiguidade aos Nossos Tempos. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, 77(4), 323–338. <https://doi.org/10.29021/spdv.77.4.1116>
- Martins, S. (1963). Algumas considerações sobre os acidentes inespecíficos da Sulfonoterapia (Revisão). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, II(5), 104–111.
- Matos, V. (2009). *O diagnóstico retrospectivo da lepra*. 1–244.
- Matos, V. M. J. (2013). *Leprosaria Nacional Modernidade e Ruína do Hospital-Colónia Rovisco Pais* (S. Xavier & P. Providência (Eds.); Dafne Edit).
- Meirelles, L. (1886). *Um Foco de Lepra*. Escola Medico-cirurgica do Porto.
- Miguez, A. A. (1949). Valor dos novos medicamentos empregados no tratamento da lepra. *Boletín de La Oficina Sanitaria Panamericana*, 356–362.
- Nogueira, C. (2022). *Historia e Memórias do Hospital Rovisco Pais*.
- Nóvoa, R. (2010). *A casa de São Lázaro de Lisboa*. Universidade Nova de Lisboa.
- OMS. (2019). Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase. *Organização Mundial Da Saúde*., <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127>.  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127>
- Osswald, W. (1968). Reacção leprosa e Talidomida. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença*

de Hansen, VII(24), 34–36.

Padrão, A. (1916). *O Aborto na Lepra*. Faculdade de Medicina do Porto.

Pais, N. M. do H. C. R. (2023). *Hansen Stories*. <https://www.hansen-stories.pt/acerca/>

Pais, R. (2017). *Leprosaria Nacional*. <http://www.ces.uc.pt/publicacoes/outras/201308/>

Parascandola, J. (1996). Sulfones and the miracle at Carville. *Revue d'histoire de La Pharmacie*, 44(312 suppl), 409–412. <https://doi.org/10.3406/pharm.1996.6262>

Pereira, M. (1962). O Serviço Social no Hospital-Colónia Rovisco Pais. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, I(2), 31–37.

Pfengle, S., Neukamm, J., Guellil, M., Keller, M., Molak, M., Avanzi, C., Kushniarevich, A., Montes, N., Neumann, G. U., Reiter, E., Tukhbatova, R. I., Berezina, N. Y., Buzhilova, A. P., Korobov, D. S., Suppersberger Hamre, S., Matos, V. M. J., Ferreira, M. T., González-Garrido, L., Wasterlain, S. N., ... Schuenemann, V. J. (2021). Mycobacterium leprae diversity and population dynamics in medieval Europe from novel ancient genomes. *BMC Biology*, 19(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s12915-021-01120-2>

Pita, J. R. (2007). *História da Farmácia* (E. Minerva (Ed.)).

Reibel, F., Cambau, E., & Aubry, A. (2015). Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 45(9), 383–393. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2015.09.002>

Robbins, G., Mushrif Tripathy, V., Misra, V. N., Mohanty, R. K., Shinde, V. S., Gray, K. M., & Schug, M. D. (2009). Ancient skeletal evidence for leprosy in India (2000 B.C.). *PLoS ONE*, 4(5), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005669>

Rocha, A. R. (2016). A dieta dos leprosos numa gafaria medieval: O caso de Coimbra. *Revista de Historia Da Sociedade e Da Cultura*, 16, 55–72. [https://doi.org/10.14195/1645-2259\\_16\\_3](https://doi.org/10.14195/1645-2259_16_3)

Santos, E. S. (1964). A sulfamida RO-4-4393 nas infecções intercorrentes dos membros inferiores em doentes de Lepra. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, III(8), 54–58.

Santos, E. S. (1967). Vigilância do Tratamento Sulfónico (Ensaio com o método Homem de Mello). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, VI(23), 17–21.

Santos, F. L. (2020). *Indústria farmacêutica durante os anos (nem tão) dourados: euforia e desencanto (1950-1960)* *Pharmaceutical industry during the (not so) „golden age“*:

- euphoria and disenchantment ( 1950-1960 ). 2, 155–184.*
- Santos, H. S., & Barbosa, A. (1970). Sulfonémia na Lepra. 2 - Estudo dos níveis sanguíneos de D.D.S. em doentes tratados com uma nova suspensão injectável de absorção lenta. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen, IX(1), 4–10.*
- Santos, H. S., & Nogueira, F. (1966). Sulfonémia na Lepra (Estudo dos níveis sanguíneos de D.D.S. em doentes internados no Hospital Rovisco Pais). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen, V(16), 3–8.*
- Silva, S. (1953). *Relatório das Gerências desde o Início das Actividades* (Coimbra Ed).
- Silva, S. (1967). A luta anti-lepra em Portugal. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen, VI(22), 8–50.*
- Silva, S. e. (1968). Dois mil e quinhentos anos de tratamento da lepra. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen, VII(24), 14–33.*
- Soares, C. (1962a). Apresentação. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen, I(1), 15–16.*
- Soares, C. (1962b). Conselho Técnico de Leprologia. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen, I(1), 17–23.*
- Soares, C. (1964). Método prático de vigilância do tratamento sulfónico dos doentes de Hansen. *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen, III(8), 31–38.*
- Decreto-Lei n° 547/ 76, 1529 (1976).
- Decreto-Lei n° 530/79, (1979).
- Sousa, M. (2017). *O processo histórico de cientificação de medicamentos em Portugal e a Europa do Medicamento. O caso específico da avaliação de medicamentos: vertente normativa e institucional (1920-2016)*. Universidade de Coimbra.
- Sousa, M., Pita, J. R., & Pereira, A. L. (2016). 50 anos de legislação farmacêutica na Europa (1965-2015): o caso específico da AIM. *DEBATER A EUROPA*.  
<http://hdl.handle.net/10316.2/39349>
- Suzuki, K., Akama, T., Kawashima, A., Yoshihara, A., Yotsu, R. R., & Ishii, N. (2012). Current status of leprosy: Epidemiology, basic science and clinical perspectives. *Journal of Dermatology, 39(2), 121–129*. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01370.x>
- Temin, P. (1978). *The Evolution of the Modern Pharmaceutical IndustrY* (No. 223).

- Torga, M. (1944). O Leproso. In C. Andrade (Ed.), *Novos Contos da Montanha* (9ª). Leya (2017).
- Valduga, C. J. (2009). A Indústria Farmacêutica - Uma Breve História. *Rev. Pesq. Inov. Farm.*, 40–52.
- Vinte anos. (1981). *Rovisco Pais, Revista Portuguesa Da Doença de Hansen*, XX(Único), 3.
- Wagner, J. G. (1981). History of Pharmacokinetics. *Pharmac. Ther.*, 12, 537–562.
- WHO. (2021). Towards zero leprosy Towards zero leprosy. *Global Report*, 1–30.

## CONSUMO DE SULFÓNICOS

	Doentes	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962
Diasona	Internos	163.670	129.846	49.723	21.506	26.387	24.265	24.522	22.535
	Externos	197.238	202.847	236.699	7.222	12.832	14.866	16.100	18.676
D. D. S. a 100 mgs.	Internos	9.639	37.355	79.810	95.720	84.502	71.175	74.073	59.005
	Externos	1.386	4.870	44.211	220.825	255.695	257.930	203.437	227.830
D. D. S. a 50 mgs.	Internos	—	146	2.610	—	53.200	38.950	13.611	43.062
	Externos	—	—	—	—	2.490	2.472	3.769	10.210
D. D. S. a 25 mgs.	Internos	—	60	36.350	87.350	51.005	53.560	78.188	56.826
	Externos	—	72	63.875	219.312	324.462	89.329	42.988	44.381
Sulfetrona	Internos	—	—	—	500	450	350	100	—
	Externos	—	—	—	7.016	9.000	7.218	4.554	3.511
Promin	Internos (amp)	—	—	—	441	357	337	243	561
	(frc.)	—	—	—	240	—	—	27	190
	Externos	—	—	—	—	—	—	—	—
D. D. S. inject. a 12,5 %	Internos	—	—	—	2.749	3.271	4.116	4.190	4.419
	Externos	—	—	—	66	142	5.036	11.540	15.290
Ciba 1906	Internos	—	—	—	—	—	—	—	572

Anexo I Consumo de Sulfónicos entre 1955 e 1962, (P. Basto, 1963).

DOENTES		1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963
Diazona	Internos	129 846	49 723	21 506	26 387	24 265	24 522	22 535	14 642
	Externos	202 847	236 699	7 222	12 832	14 866	16 100	18 676	18 638
D. D. S. a 100 mgs.	Internos	37 355	79 810	95 720	84 502	71 175	74 073	59 005	48 742
	Externos	4 870	44 211	220 825	255 695	257 930	203 437	227 830	204 860
D. D. S. a 50 mgs.	Internos	146	2 610	—	53 200	38 850	13 611	43 062	42 814
	Externos	—	—	—	2 490	2 472	3 769	10 210	9 952
D. D. S. a 25 mgs.	Internos	60	36 350	87 350	51 005	53 560	78 188	56 826	36 294
	Externos	72	63 875	219 312	324 462	89 329	42 988	44 381	29 408
Sulfetrona	Internos	—	—	500	450	350	100	—	—
	Externos	—	—	7 016	9 000	7 218	4 554	—	—
Promin	Internos	amp- frs.	—	441-240	357 - —	337 - —	243 - 24	561-190	1 007-57
	Externos	—	—	—	—	—	—	—	—
D. D. S. (amp. de 5 cc. a 12,5 %)	Internos	—	—	2 749	3 271	4 116	4 190	4 419	3 259
	Externos	—	—	66	142	5 036	11 540	15 290	16 739
Ciba-1906 (comp)	Internos	—	—	—	—	—	—	572	3 527
	Externos	—	—	—	—	—	—	—	256
Ciba-1906 (frs. 20 cc.)	Internos	—	—	—	—	—	—	—	119
	Externos	—	—	—	—	—	—	—	—

Anexo 2 Consumo de medicação sulfónica entre 1956 e 1963, (P. Basto, 1964).

		1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964
Diazona	Internos	49.723	21.506	26.387	24.265	22.535	14.642	24.522	14.784
	Externos	236.699	7.222	12.832	14.866	16.100	18.676	18.638	19.856
DDS-100	Internos	79.810	95.720	84.502	71.175	74.073	59.005	48.742	36.493
	Externos	44.211	220.825	255.595	257.930	203.437	227.830	204.860	209.033
DDS-50	Internos	2.610	—	53.200	38.850	13.611	43.062	42.814	33.300
	Externos	—	—	2.490	2.472	3.769	10.210	9.952	11.349
DDS-25	Internos	36.350	87.350	51.005	53.560	78.188	56.826	36.294	27.176
	Externos	63.875	219.312	324.462	89.329	42.988	44.381	29.408	34.331
DDS-12,5%	Internos	—	2.749	3.271	4.116	4.190	4.419	3.529	3.314
	Externos	—	66	142	5.036	11.540	15.290	16.739	21.093
Ciba 1906 (Comp.)	Internos	—	—	—	—	—	572	3.527	2.792
	Externos	—	—	—	—	—	—	256	338
Ciba 1906 (Inj.)	Internos	—	—	—	—	—	—	119	137
	Externos	—	—	—	—	—	—	—	—

Anexo 3 Consumo de medicação sulfónica entre 1957 e 1964, (P. Basto, 1965a).

		1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965
DIASONA	Int.	49 723	21 506	26 387	24 265	22 535	14 642	24 522	14 784	11 813
	Ext.	236 699	7 222	12 832	14 866	16 100	18 676	18 638	19 856	16 922
D. D. S. α 100 mgs.	Int.	79 810	95 720	84 502	71 175	74 073	59 005	48 742	36 493	31 673
	Ext.	44 211	220 825	255 595	257 930	203 437	227 830	204 860	209 033	151 919
D. D. S. α 50 mgs.	Int.	2 610	—	53 200	38 850	13 611	43 062	42 814	33 300	31 381
	Ext.	—	—	2 490	2 472	3 769	10 210	9 952	11 349	9 896
D. D. S. α 25 mgs.	Int.	36 350	87 350	51 005	53 560	78 188	56 826	36 294	27 176	28 542
	Ext.	63 875	219 312	324 462	89 329	42 988	44 381	29 408	34 331	25 616
D. D. S. α 12,5 %	Int.	—	2 749	3 271	4 116	4 190	4 419	3 529	3 314	3 958
	Ext.	—	66	142	5 036	11 540	15 290	16 739	21 093	26 347
Ciba 1906 (comp.)	Int.	—	—	—	—	—	572	3 527	2 792	2 158
	Ext.	—	—	—	—	—	—	256	338	—
Ciba 1906 (inj.)	Int.	—	—	—	—	—	—	119	137	—
	Ext.	—	—	—	—	—	—	—	—	—

QUADRO - 7

Anexo 4 Consumo de medicação sulfónica entre 1957 e 1965, (P. Basto, 1965b).

<b>Medição Específica</b>					
	1962	1963	1964	1965	1966
D. D. S. α 100 mg.	286.835	253.602	245.526	183.592	161.069
D. D. S. α 50 »	53.272	52.766	44.649	41.277	42.891
D. D. S. α 25 »	101.207	65.702	61.507	54.158	54.719
D. D. S. α 12,5%.	19.709	20.268	24.407	30.305	27.333
Diasona	33.318	43.160	34.640	28.735	23.352
Ciba — 1906	572	3.783	3.130	2.158	4.075

QUADRO 6

Anexo 5 Consumo de medicação específica entre 1962 e 1966, (P. Basto, 1967).

### CONSUMO DA MEDIÇÃO ESPECIFICA

	1962	1963	1964	1965	1966	1967
D. D. S. (100)	286835	253602	245526	183592	161069	46695
D. D. S. (50)	53272	52776	44649	41277	42891	38891
D. D. S. (25)	101207	65702	61507	54158	54719	54332
D. D. S. (12,5%) (amp. 5 c. c.)	119709	20268	24407	30305	27333	27921
Diasona	33318	43160	34640	28735	23352	20617
Ciba — 1906	527	3783	3130	2158	4075	4870

Anexo 6 Consumo de medicação específica entre 1962 e 1967, (P. Basto, 1968).

### *Consumo da medicação específica*

	1965	1966	1967	1968	1969
D. D. S. (100)	183592	161069	146695	146043	109656
D. D. S. (50)	41277	42891	38891	46760	41085
D. D. S. (25)	54158	54719	54332	60413	48861
D. D. S. (12,5%) Amp. 5 c. c.	30305	27333	27921	28508	26822
Diasona	28735	23352	20617	22898	18673
Ciba — 1906	2158	4075	4870	5211	3755

QUADRO 26

Anexo 7 Consumo de medicação específica entre 1965 e 1969, (Barbosa, 1970).

**Outros medicamentos específicos consumidos durante o ano de 1969**

Duamin	1.660
B. 663	2.473
Isoxil	710
Hidrazida	9.412
Madribon	1.948
Sulfetrona	6.584
Sulfona-Promin	2.106
T. B. A.	1.620
R. O. 4 (Fanasil)	1.532

QUADRO 26-A

Anexo 8 Outros medicamentos específicos consumidos durante o ano de 1969, (Barbosa, 1970).

**Consumo da medicação específica**

	1966	1967	1968	1969	1970
D. D. S. (100)	161069	146695	146043	109656	112882
D. D. S. (50)	42891	38891	46760	41085	42680
D. D. S. (12, 5%) Amp. 5 c.c.	27333	27921	28508	26822	6816
D D. S. (25)	54719	54332	60413	48861	45817
Diasona	23352	20617	22898	18673	20288
D. D. S «fras. 100ml»	—	—	—	—	916
Dapsona (frs. 10ml.)	—	—	—	—	385
Promin emp.)	—	—	—	2106	729

QUADRO XVI

Anexo 9 Consumo de medicação específica entre 1966 e 1970, (Barbosa, 1971b).

## Outros medicamentos específicos consumidos durante o ano de 1970

Ciba 1906	4686
B. 663	1267
Isoxil	370
Hidrazida	12599
Madribon	1291
Sulfetrona	2876
T. B. A.	1928
R. O. 4 (Fanasil)	493
*Rifadin c. 300mgs	2200

QUADRO XVII

\* — Em ensaio

Anexo 10 Outros medicamentos específicos consumidos em 1970, (Barbosa, 1971b).

## Serviço de enfermagem domiciliária nos últimos 3 anos

Anos	N.º de doentes visitados	Número de injeções	Total kms. percorridos	Média de inj. doente ano
1968	919	22318	272936	24,9
1969	964	22884	318256	23,7
1970	978	23318	324010	23,8

QUADRO XXX

Anexo 11 Serviço de Enfermagem Domiciliária entre 1968 e 1970, (Barbosa, 1971b).

## FARMÁCIA

(Consumo da Medicação Sulfónica nos Últimos 5 Anos)

Medicamentos	1967	1968	1969	1970	1971
D. D. S. 100 mgs	146 695	146 043	109 656	112 882	113 187
D. D. S. 50 mgs	38 891	46 768	41 085	42 680	50 086
D. D. S. 25 mgs	54 332	60 413	48 861	45 817	48 652
D. D. S. (12,50%) Amp. de 5 ml.	27 921	28 508	26 822	26 822	3 812
D. D. S. Frasco 109 ml.	—	—	—	916	783
Dapsona (frasco 10 ml)	—	—	—	385	303
Diasona (drageias)	20 617	22 898	18 673	20 288	23 842
Sulfetrona	—	—	6 854	2 876	752
Promin (amp. de 5 ml).	—	—	2 106	729	76

Quadro 24

Anexo 12 Consumo de medicação sulfónica entre 1967 e 1971, (Barbosa, 1972).

## SERVIÇO DE ENFERMAGEM DOMICILIÁRIA NOS ULTIMOS 4 ANOS

Anos	N.º de doentes visitados	N.º de injeções	Média de injeções a cada doente por ano
1968	919	22 318	24,9
1969	964	22 884	23,7
1970	978	23 318	23,8
1971	877	22 334	25,4

Quadro 49

Anexo 13 Atividade do Serviço de Enfermagem Domiciliária entre 1968 e 1971, (Barbosa, 1972).

FARMÁCIA  
(Consumo de Medicação Sulfônica nos últimos 5 anos)

MEDICAMENTOS	1968	1969	1970	1971	1972
Diasona	22898	18673	20288	23842	19159
D.D.S. a 100 mgs.	146043	109656	112882	113187	109664
D.D.S. a 50 mgs.	46768	41085	42680	50086	63430
D.D.S. a 25 mgs.	60413	48861	45817	48652	51439
D.D.S. a 12,5% amp. de 5 c. c.	28508	26822	26882	3812	3878
D.D.S. a 12,5% frs. de 100 c. c.	—	—	961	783	831

QUADRO 21

Anexo 14 Consumo de Medicação Sulfônica entre 1968 e 1972, (Barbosa, 1973b).

Outros anti-lepróticos (consumo em 1971 e 1972)

	1971	1972
Duamin a 500 mg. frs.	1622	1021
Ciba 1906 comp.	4586	4114
B. 663 comp.	100	—
Isoxil comp.	360	180
Isoniazida comp.	9826	5260
Madribon comp.	1643	1363
Rifadin cáp. a 300 mgs.	4604	11672
R. 04.4393	1222	410
Sulfetona a 0,5 comp.	752	—
Promin emp.	75	—
T. B. A. comp.	648	640

QUADRO 22

Anexo 15 Outros antilepróticos consumidos em 1971 e 1972, (Barbosa, 1973b).

## FARMÁCIA

Medicamentos específicos consumidos durante o ano de 1973  
nos diversos sectores do Hospital Rovisco Pais

( Consulta Externa, Tratamento Domiciliário, Brigadas  
Móveis e Consumo Interno )

Diasona comp.	16509
D. D. S. a 25 mg. comp.	59030
D. D. S. a 50 mg. comp.	58236
D. D. S. a 100 mg. comp.	100304
D. D. S. a 12,5% frs. de 100 c. c.	705
D. D. S. a 12,5% amp. de 5 c. c.	3180
Duamin a 500 mg.	252
Ciba 1906 comp.	2526
Isoniazida comp.	4567
Isoxil comp.	360
Madribon comp.	568
Rifadin cap. a 300 mg.	12967
R. O. 4 — 4393/2 comp.	373
T. B. A. comp.	972
B 663 comp.	1604

QUADRO 20

Anexo 16 Medicamentos específicos consumidos em 1973 no Hospital Rovisco Pais, (Barbosa, 1974).

## FARMÁCIA

(Consumo de Medicação Sulfônica nos últimos 5 anos)

MEDICAMENTOS	1969	1970	1971	1972	1973
Diasona	18673	20288	23842	19159	16509
D. D. S. a 25 mg.	48861	45817	48652	51439	59030
D. D. S. a 50 mg.	41085	42680	50086	63430	58236
D. D. S a 100 mg.	109656	112882	113187	109664	100304
D. D. S. a 12,5% amp. 5 c. c.	26822	26882	3812	3878	3180
D.D.S. a 12,5% frs. de 100 c.c.	—	961	783	831	705

QUADRO 21

*Anexo 17 Consumo de medicação sulfônica entre 1969 e 1973, (Barbosa, 1974).*

Outros anti-lepróticos (consumo em 1972 e 1973)

	1972	1973
Duamin a 500 mg. frs.	1021	252
Ciba 1906 comp.	4114	2526
B. 663 comp.	—	1604
Isoxil comp.	180	360
Isoniazida comp.	5260	4567
Madribon comp.	1363	568
Rifadin cap. a 300 mg.	11672	12967
R. O. 4 — 4393/2 comp.	410	373
T. B. A. comp.	640	972

QUADRO 22

Anexo 18 Outros anti-lepróticos consumidos em 1972 e 1973, (Barbosa, 1974).

## F A R M Á C I A

Medicamentos específicos consumidos durante o ano de 1974  
nos diversos sectores do Hospital Rovisco Pais

( Consulta Externa, Tratamento Domiciliário, Brigadas  
Móveis e Consumo Interno )

Diascna drag. ... ..	8864
D. D. S. α 25 mg. comp. ... ..	61723
D. D. S. α 50 mg. comp. ... ..	63229
D. D. S. α 100 mg. comp ... ..	122080
D. D. S. α 12,5% frs. de 100 c. c. ... ..	543
D. D. S. α 12,5% amp. de 5 c. c. ... ..	2704
Duamin α 500 mg. ... ..	103
Ciba 1906 comp. ... ..	1956
Isoniazida comp. ... ..	2649
Isoxil comp. ... ..	180
Madribon comp. ... ..	711
Rifadin cap. α 300 mg. ... ..	10434
R. O. 4 — 4393/2 comp. ... ..	474
T. B. A. comp. ... ..	648
B 663 comp. ... ..	2977
Softenon comp. ... ..	539
Softenon xarope ... ..	6

QUADRO 20

*Anexo 19 Medicamentos específicos consumidos em 1974, (Barbosa, 1975).*

## FARMÁCIA

(Consumo de Medicação Sulfônica nos últimos 5 anos)

MEDICAMENTOS	1970	1971	1972	1973	1974
Diasona	20288	23842	19159	16509	8864
D. D. S. a 25 mg	45817	48652	51439	59030	61723
D. D. S. a 25 mg.	42680	50086	63430	58236	63229
D. D. S. a 100 mg.	112882	113187	109664	100304	122080
D. D. S. a 12,5% amp. de 5 c. c.	26882	3812	3878	3180	2704
D. D. S. a 12,5% frs. de 100 c. c.	961	783	831	705	543

QUADRO 21

Anexo 20 Consumo de medicação sulfônica entre 1970 e 1974, (Barbosa, 1975).

Outros anti-lepróticos (consumo em 1972, 1973 e 1974)

MEDICAMENTOS	1972	1973	1974
Duamin a 500 mg. amp.	1021	252	103
Ciba 1906 comp.	4114	2526	1956
B. 668 comp.	—	1604	2977
Isoxil comp.	180	360	180
Isoniazida comp.	5260	4567	2649
Madribon comp.	1363	568	711
Rifadin cap. a 300 mg.	11672	12967	10434
R. O. 4 — 4393/2 comp.	410	373	474
T. B. A. comp.	640	972	648
Softenon comp.	—	—	539
Softenon xarope	—	—	6

QUADRO 22

Anexo 21 Consumo de outros antilepróticos entre 1972 e 1974, (Barbosa, 1975).

## F A R M Á C I A

Medicamentos específicos consumidos durante o ano de 1976  
nos diversos sectores do Hospital de Rovisco Pais

(Consulta Externa, Tratamento Domiciliário, Brigadas Móveis  
e Consumo Interno)

Diasona drag.	13638
D.D.S. a 25 mg. comp.	81042
D.D.S. a 50 mg. comp.	87135
D.D.S. a 100 mg. comp.	128232
D.D.S. a 12,5% frs. de 100 c.c.	360
D.D.S. a 12,5% frs. de 100 c.c.	1705
Duamin a 500 mg.	—
Ciba 1906 comp.	740
Isoniazida comp.	1613
Isoxil comp.	108
Madribom comp.	—
Rifadin Cap. a 300 mg.	8818
R. O. 4 — 4393 comp.	420
T. B. A. comp.	756
B 663 comp.	3121
Sultona Promin. Amp.	—
Softenon comp.	3780
Softenon xarope	—

QUADRO 20

*Anexo 22 Consumo de medicação específica em 1976, (Barbosa, 1977).*

F A R M Á C I A

(Consumo de Medicação Sulfônica nos últimos 5 anos)

MEDICAMENTOS	1972	1973	1974	1975	1976
Diasona	19159	16509	8864	12595	13638
D.D.S. a 25 mg.	51439	59030	61723	66807	81042
D.D.S. a 50 mg.	63430	58236	63229	76472	87135
D.D.S. a 100 mg.	109664	100304	122080	130722	128232
D.D.S. a 12,5% amp. de 5 c.c.	3878	3180	2704	1908	1705
D.D.S. a 12,5% frs. de 100 c.c.	831	705	543	434	360

QUADRO 21

Anexo 23 Consumo de medicação sulfônica entre 1972 e 1976, (Barbosa, 1977).

Outros anti-lepróticos (consumo em 1972,  
1973, 1974, 1975 e 1976)

MEDICAMENTOS	1972	1973	1974	1975	1976
Duamin a 500 mg. amp.	1021	252	103	—	—
Ciba 1906 comp.	4114	2526	1956	1648	740
B. 663 comp.	—	1604	2977	2182	3121
Isoxil comp.	180	360	180	54	108
Isoniazida comp.	5260	4567	2649	2025	1613
Madribon comp.	1363	568	711	260	—
Rifad'in cap. a 300 mg.	11672	12967	10434	10342	8818
R. O. 4 — 4393/2 comp.	410	373	474	452	420
T. B. A. comp.	640	972	648	486	756
Softenon comp.	—	—	539	3801	3780
Softenon Xarop	—	—	6	—	—
Sultona Promin. amp.	—	—	—	100	—

QUADRO 22

Anexo 24 Consumo de anti-lepróticos entre 1972 e 1976, (Barbosa, 1977).

## FARMÁCIA

Medicamentos específicos consumidos durante o ano de 1977 nos  
diversos sectores do Hospital de Rovisco Pais

(Consulta Externa, Tratamento Domiciliário, Brigadas Móveis e  
Consumo Interno)

Diasona drag. ... ..	12698
D. D. S. a 25 mg comp. ... ..	95192
D. D. S. a 50 mg comp. ... ..	95634
D. D. S. a 100 mg. comp. ... ..	161839
D. D. S. a 12,5% frs de 100 c. c. ... ..	170
D. D. S. a 12,5% amp. de 5 c. c. ... ..	2223
Duamin a 500 mg. ... ..	—
Ciba 1906 comp. ... ..	640
Isoniazida comp. ... ..	206
Isoxil comp. ... ..	54
Madribom comp. ... ..	992
Rifadin cap. a 300 mg. ... ..	9842
R. O. 4 — 4393/2 comp. ... ..	606
T. B. A. comp. ... ..	648
B 663 comp. ... ..	6905
Sulfona Promin. Amp. ... ..	—
Softenon comp. ... ..	3655
Softenon xarope ... ..	—

QUADRO 18

*Anexo 25 Medicamentos específicos consumidos em 1977, (Barbosa, 1978).*

**Outros anti-lepróticos (consumo em 1973, 1974, 1975, 1976 e 1977)**

MEDICAMENTOS	1973	1974	1975	1976	1977
Duamin a 500 mg. amp.	252	103	—	—	—
Ciba 1906 comp.	2526	1956	1648	740	640
B. 663 comp.	1604	2977	2182	3121	6905
Isoxil comp.	360	180	54	108	54
Isoniazida comp.	4567	2649	2025	1613	206
Madribon comp.	568	711	260	—	992
Rifadin cap. a 300 mg.	12967	10434	10342	8818	9842
R. O. 4. — 4393/2 comp.	373	474	452	420	606
T. B. A. comp.	972	648	486	756	648
Softenon comp.	—	539	3801	3780	3655
Softenon Xarope	—	6	—	—	—
Sulfona Promin. amp.	—	—	100	—	—

QUADRO 20

*Anexo 26 Consumo de outros antilepróticos entre 1973 e 1977, (Barbosa, 1978).*

## FARMÁCIA

(Consumo de Medicação Sulfônica nos últimos 5 anos)

MEDICAMENTOS	1973	1974	1975	1976	1977
Diasona	16509	8864	12595	13638	12698
D. D. S. a 25 mg.	59030	61723	66807	81042	95192
D. D. S. a 50 mg.	58236	63229	76472	87135	95634
D. D. S. a 100 mg.	100304	122080	130722	128232	161839
D. D. S. a 12,5% amp. de 5 c. c.	3180	2704	1908	1705	2223
D. D. S. a 12,5% frs. de 100 c. c.	705	543	434	360	170

QUADRO 19

*Anexo 27 Consumo de medicação sulfônica entre 1973 e 1977, (Barbosa, 1978).*

## FARMÁCIA

Medicamentos específicos consumidos durante o ano de 1978 nos diversos sectores do Hospital de Rovisco Pais

(Consulta Externa, Tratamento Domiciliário, Brigadas Móveis e Consumo Interno)

B. 663 comp. ... ..	7 370
Diasona Drageias ... ..	210
D. D. S. a 25 mgs. comp. ... ..	110 826
D. D. S. a 50 mgs. comp. ... ..	117 800
D. D. S. a 100 mgs. comp....	251 035
D. D. S. a 12,5% frs. de 100 c. c. ... ..	10
D. D. S. a 12,5% amp. de 5 c. c. ... ..	1 363
Ciba 1906 comp. ... ..	544
Duamin Amp. ... ..	0
Isoniasida a 0,05 mgs. comp. ..	1 240
Isoniasida a 300 mgs. comp. ..	530
Isoxil comp. ... ..	0
Madribon comp. ... ..	248
Prednisona comp. 5 mgs. (p/ tratamento das lepro- -reacções) ... ..	8 273
Prednisona comp. 5 mgs. (enviado ao H. C. Cabral) ...	12 000
Rifadin cap. 300 mgs. ... ..	7 280
R. O. 4393/2 comp. ... ..	242
Sulfetrona comp. ... ..	0
Sulfona Prolin amp. ... ..	0
Softenon, comp. ... ..	1 484
Sulfonazina comp. ... ..	4 230
T. B. A. comp. ... ..	630

QUADRO 18

*Anexo 28 Consumo de medicação específica em 1978, (Barbosa, 1979).*

## FARMÁCIA

(Consumo de Medicação Sulfônica nos últimos 5 anos)

MEDICAMENTOS	1974	1975	1976	1977	1978
Diasona	8864	12595	13638	12698	210
D. D. S. a 25 mgs.	61723	66807	81042	95192	110826
D. D. S. a 50 mg.	63229	76472	87135	95634	117800
D. D. S. a 100 mg	122080	130722	128232	161839	251035
D.D.S. a 12,5% amp. de 5 c. c.	2704	1908	1705	2223	1363
D.D.S. a 12,5% frs. de 100 c. c.	543	434	360	170	10

QUADRO 19

*Anexo 29 Consumo de medicação sulfônica entre 1974 e 1978, (Barbosa, 1979).*

**Outros anti-lepróticos (consumo em 1973, 1974, 1975,  
1976, 1977 e 1978)**

MEDICAMENTOS	1974	1975	1976	1977	1978
Duamin a 500 mg. amp.	103	—	—	—	—
Ciba 1906 comp.	1956	1648	740	640	544
B. 663 comp.	2977	2182	3121	6905	7370
Isoxil comp.	180	54	108	54	0
Isoniazida comp. 0,05	2649	2025	1613	206	1240
Isoniazida comp. 300 mg.	—	—	—	—	530
Madribon comp.	711	260	—	992	248
Rifadin cap. a 500 mg.	10434	10342	8818	9842	7280
R. O. 4. — 4393/2 comp.	474	452	420	606	242
T. B. A. comp.	648	486	756	648	630
Softenon comp.	539	3801	3780	3655	1484
Softenon Xarope	6	—	—	—	—
Sulfona Promin. Amp.	—	100	—	—	—

QUADRO 20

*Anexo 30 Consumo de outros antilepróticos entre 1974 e 1978, (Barbosa, 1979).*

## FARMÁCIA

Medicamentos específicos consumidos durante o ano de 1979 nos diversos sectores do Hospital de Rovisco Pais

(Consulta Externa, Tratamento Domiciliário, Brigadas Móveis e Consumo Interno)

B. 663 comp. ....	6 880
Diasona Drag. ....	11 824
D. D. S. a 25 mg. comp. ....	101 090
D. D. S. a 50 mg. comp. ....	94 404
D. D. S. a 100 mg. comp. ....	181 302
D. D. S. a 12,5% frs. de 100 c. c. ....	48
D. D. S. a 12,5% amp. de 5 c. c. ....	1 476
Ciba 1906 comp. ....	752
Duamin Amp. ....	0
Isoniasida a 0,05 mg. comp. ....	1 539
Isoniasida a 300 mg. comp. ....	320
Isoxil comp. ....	0
Madribon comp. ....	278
Prednisona comp. 5 mgs. (p/ tratamento das lepro-reacções) ....	8 846
Prednisona comp. 5 mgs. (enviado ao H. C. Cabral ...	3 000
Rifadin cap. 300 mgs. ....	10 671
Rifadin Susp. frasc. ....	22
R. O. 4393/2 comp. ....	198
Sulfetrona comp. ....	0
Sulfona Promin amp. ....	0
Softenon, comp. ....	1 780
Sulfonazina comp. ....	0
T. B. A. comp. ....	540

QUADRO 18

*Anexo 31 Consumo de medicação específica em 1979, (Barbosa, 1980).*

## FARMÁCIA

(Consumo de Medicação Sulfônica nos últimos 5 anos)

MEDICAMENTOS	1975	1976	1977	1978	1979
Diasona	12595	13638	12698	210	11824
D. D. S. a 25 mgs.	66807	81042	95192	110826	101090
D. D. S. a 50 mgs.	76472	87135	95634	117800	94404
D. D. S. a 100 mgs.	130722	128232	161839	251035	181302
D.D.S. a 12,5% amp. de 5c.c.	1908	1705	2223	1363	1476
D.D.S. a 12,5% frs. de 100c.c.	434	360	170	10	48

QUADRO 19

Anexo 32 Consumo de medicação sulfônica entre 1975 e 1979, (Barbosa, 1980).

**Outros anti-lepróticos (consumo em 1973, 1974, 1975,  
1976 e 1977)**

MEDICAMENTOS	1975	1976	1977	1978	1979
Duamin a 500 mg. amp.	—	—	—	—	—
Ciba 1906 comp.	1648	740	640	544	752
B. 663 comp.	2182	3121	6905	7370	6880
Isoxil comp.	54	108	54	0	—
Isoniazida comp. 0,05	2025	1613	206	1240	1539
Isoniazida comp. 300 mg.	—	—	—	530	320
Madribon comp.	260	—	992	248	278
Rifadin cap. a 300 mg.	10342	8818	9842	7280	10671
Rifadin susp. frasc.	—	—	—	—	22
R. O. 4 — 4393/2 comp.	452	420	606	242	198
T. B. A. comp.	486	756	648	630	540
Softenon comp.	3801	3780	3655	1484	1780
Softenon Xarope	—	—	—	—	—
Sulfona Promin. Amp.	100	—	—	—	—

**QUADRO 20**

*Anexo 33 Consumo de outros antileproticos entre 1975 e 1979, (Barbosa, 1980).*

## F A R M Á C I A

Medicamentos específicos consumidos durante o ano de 1980 nos  
diversos sectores do Hospital de Rovisco Pais

(Consulta Externa, Tratamento Domiciliário, Brigadas  
Móveis e Consumo Interno)

B. 663 comp. ....	5 381
Diasona Drag. ....	2 426
D. D. S. a 25 mgs comp. ....	90 698
D. D. S. a 50 mgs comp. ....	85 966
D. D. S. a 100 mgs comp. ....	182 912
D. D. S. a 12,5% frs. de 100 c. c. ....	13
D. D. S. a 12,5% amp. de 5 c. c. ....	1 572
Ciba 1906 comp. ....	6 140
Duamin Amp. ....	0
Isoniasida a 0,05 mgs. comp. ....	950
Isoniasida a 300 mgs. comp. ....	360
Isoxil comp. ....	0
Madribon comp. ....	230
Prednisona comp. 5 mg. (p/ tratamento das lepro- -reacções) ....	9 409
Prednisona comp. 5 mg. (enviado ao H. C. Cabral) ...	14 000
Rifadin cap. 300 mgs ....	8 737
Fanasil comp. ....	192
Sulfetrona comp. ....	0
Sulfona Promin amp. ....	0
Softenon, comp. ....	2 204
Sulfonazina comp. ....	0
T. B. A. comp. ....	432

QUADRO 18

*Anexo 34 Consumo de medicação específica em 1980, (Barbosa, 1981).*

## FARMÁCIA

(Consumo de Medicação Sulfônica nos últimos 5 anos)

MEDICAMENTOS	1976	1977	1978	1979	1980
Diasona	13638	12698	210	11824	2426
D. D. S. a 25 mgs.	81042	95192	110826	101090	90698
D. D. S. a 50 mgs.	87135	95634	117800	94404	85966
D. D. S. a 100 mgs.	128232	161839	251035	181302	182912
D. D. S. amp. de 5 c. c.	1705	2223	1363	1476	1572
D. D. S. a 12,5% Frs. de 100c. c:	360	170	10	48	13

QUADRO 19

*Anexo 35 Consumo de medicação sulfônica entre 1976 e 1980, (Barbosa, 1981).*

(Outros Anti-lepróticos (Consumo de 1976 a 1980)

MEDICAMENTOS	1976	1977	1978	1979	1980
Ciba 1906 comp.	740	640	544	752	2140
B. 663 comp.	3121	6905	7370	6880	5381
Isoxil comp.	108	54	0	—	—
Isoniazida comp. 0,05	1613	206	1240	1539	950
Isoniazida comp. 300 mgs	—	—	530	320	360
Madribon comp.	—	992	248	278	230
Rifadin cap. a 300 mgs.	8818	9842	7280	10671	8737
Fanasil	420	606	242	198	192
T. B. A. comp.	756	648	630	540	432
Softenon comp.	3780	3655	1484	1780	—
Softenon Xarope	—	—	—	—	—
Sulfona Promin. Amp.	—	—	—	—	—

QUADRO 20

Anexo 36 Consumo de outros antilepróticos entre 1976 e 1980, (Barbosa, 1981).