

RESULTADOS TERAPÊUTICOS EM 50 CASOS DE NEUROSSÍFILIS

HORACIO MARTINS CANELAS *

O advento da penicilina veio abalar as bases do tratamento malárico da neurosífilis. A experiência do último lustro demonstrou que o tratamento por êsse antibiótico, além de ser de execução muito mais simples e isento dos riscos inerentes ao processo de Wagner-Jauregg, parece também igualá-lo em eficácia. Nos Estados Unidos a malário-arsenoterapia tende a ser abandonada, discutindo-se apenas se a piritoterapia deve ou não ser associada ao tratamento pela penicilina. Chesney e Reynolds¹ obtiveram melhores resultados com esta associação; o Conselho de Farmácia e Química dos Estados Unidos recomenda² o emprêgo de doses de 4 a 10 milhões de unidades nos casos de neurolues assintomática ou meningovascular, e de 10 a 20 milhões, associada à piritoterapia, nas formas parenquimatosas; McDermott e col.³ julgam essa associação necessária apenas nos casos de paralisia geral e neurite óptica. Segundo Bruetsch⁴, na meningoencefalite difusa luética, deve ser utilizada a penicilina cristalina em injeções de 50 a 100 mil unidades, no total de 15 milhões. De acôrdo com Stokes e Gammon⁵, as modificações liquóricas obtidas com o emprêgo da penicilina cristalina e da procainada são comparáveis. McDermott e col.³ já adotaram esta última no tratamento rotineiro da tabes e da neurolues meningovascular, empregando-a em injeções diárias de 300.000 unidades, no total de 4.200.000 U. E' evidente que, se o emprêgo da penicilina-procaína fôr coroado de sucesso **, será possível prescindir da hospitalização no tratamento da neurolues.

Apresentamos os resultados terapêuticos obtidos em 50 casos de neurosífilis observados na Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de 1945 a 1950. Êste número representa cêrca de um têrço do total de neuroluéticos tratados neste Serviço; entretanto, as dificuldades com que nos defrontamos ao tentar o "follow up" em nosso material hospitalar, obrigaram a esta restrição no número de casos.

* Assistente de Clínica Neurológica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo (Prof. Adherbal Tolosa).

** A penicilina procainada vem sendo estudada na Clínica Neurológica, seja do ponto de vista das concentrações obtidas no sangue e no líquido em casos de neurolues, e suas relações com a dose administrada (Dr. H. P. Vallada), seja do ponto de vista dos resultados clínicos e das modificações liquóricas, especialmente em relação à reação de Wassermann quantitativa (Dr. J. M. T. Bittencourt e nós).

Os resultados do tratamento foram avaliados exclusivamente do ponto de vista liquórico. Este é o critério recomendado por Dattner e col.⁵, por várias razões: a) a avaliação das modificações clínicas exige longo tempo de observação, devido à existência de remissões espontâneas, especialmente na paralisia geral; além disso, há sintomas reversíveis e outros irreversíveis, de modo que a melhora de algumas manifestações clínicas pode ser transitória, o que falseará a avaliação da marcha do processo luético; b) alguns sintomas podem persistir e mesmo se agravar, apesar do estacionamento da lesão nervosa; c) devem ainda ser levados em conta os casos assintomáticos do ponto de vista clínico. Por êstes motivos, já em 1924 Dattner⁷ salientava a importância dos elementos objetivos fornecidos pelo exame do líquido, especialmente a citometria, para a avaliação do estado da lesão neuroluética. Em trabalho ulterior, Dattner e col.⁶ reafirmaram êsse critério, aduzindo novos argumentos contrários ao estudo exclusivo da evolução clínica: a) em casos avançados de neurolues pouca ou nenhuma melhora clínica se pode esperar do tratamento; b) a terapêutica visa apenas à destruição do treponema e não à restauração do tecido nervoso lesado. Concluem que “a síndrome liquórica fornece o melhor guia para avaliar a atividade de uma infecção sífilítica do sistema nervoso central, e o efeito da terapêutica”. É óbvio que, quando possível, a avaliação liquórica deve ser secundada pela clínica, a qual, entretanto, dependendo de elementos subjetivos, baseada em dados de ordem qualitativa e não quantitativa, é menos digna de confiança.

Na avaliação do quadro liquórico, tem importância especial o estudo da citometria, da taxa de proteínas totais, das reações coloidais e das reações de desvio de complemento para sífilis. Segundo Dattner, a primeira constitui o elemento de maior valor; assim, um número de células superior a 4 por mm³ indica atividade do processo inflamatório. A hipercitose é a primeira alteração a se normalizar com o tratamento. Seguem-se-lhe a taxa de proteínas, as reações coloidais e, por último, a reação de Wassermann. A negatificação desta reação, em alguns casos tratados pela malária, exigia mais de 5 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Material — Fizemos a avaliação dos resultados de várias terapêuticas antilúéticas em 50 casos de neurosífilis (quadro 1), dos quais 49 internados na Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Hospital das Clínicas).

Quanto à *forma clínica*, os pacientes distribuíram-se como segue: tabes, 17 casos; paralisia geral, 16; taboparalisia, 5; neurite óptica, 4; mesencefalite, 2; endarterite, 2; outras formas parenquimatosas, 4. Todos os pacientes apresentavam, antes do tratamento, quadro liquórico característico de neurosífilis, embora apenas em 27 se tratasse de *forma ativa* (citometria superior a 4 células por mm³). Somente em 3 casos havia sido feito *tratamento anterior*: caso 8 (malarizado 1 ano antes) e casos 14 e 48 (malarizados 5 anos antes).

CASO	REAÇÃO H.C.	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO	EXAMES DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO														
				ANTES			2-3 MESES			4-6 MESES			7-9 MESES			1 ANO OU MAIS		
				CITOMETRIA	PROTEÍNAS	BENJOIM	CITOMETRIA	PROTEÍNAS	BENJOIM	CITOMETRIA	PROTEÍNAS	BENJOIM	CITOMETRIA	PROTEÍNAS	BENJOIM	CITOMETRIA	PROTEÍNAS	BENJOIM
1	8100	TAB 1		4,5	30	15	++											
2	7654	TAB 1		26,8	15	10	++											
3	8364	PG 1		28,4	30	8	++											
4	8509	TPG 1		69,6	40	21	++	8,4	15	10	++	1,2	30	12	++			
5	9035	TAB 1		4,2	25	8	++											
6	58560	PG 3		0	20	12	++	0	25	12	++							
7	9146	TAB 1		3,4	10	8	++					0,4	10	0	++			
8	59251	TAB 2		5,4	15	12	++					2,0	10	8	--			
9	15920	PG 2		2,4	30	17	++											
10	18504	TAB 1		1,2	20	15	++					0	15	12	--			
11	17535	END 5		0,6	15	4	--											
12	18752	TAB 2		14,8	25	17	++					16,5	15	10	++			
13	27493	PG 2		0	15	10	++					0,6	15	6	++			
14	26721	TAB 5		0,8	20	6	++	0	15	14	++							
15	38715	NO 2		0,3	15	6	--	0	10	8	--							
16	46889	NO 3		9,3	20	15	++	0	15	5	--							
17	48558	TAB 3		0,7	20	0	++					0	20	0	++			
18	49058	TAB 3		0,2	10	0	++					1,0	10	5	++			
19	46434	PG 3		0,8	10	0	++	0	10	0	--							
20	58976	TPG 2		932,6	400	27	++	0	100	17	++	0,4	20	7	--			
21	65677	PG 5		52,2	30	12	++					0,4	10	0	--			
22	66549	TAB 3		1,0	20	6	++	1,0	15	4	++							
23	47191	TAB 3		34,4	30	18	++											
24	8290	MES 1		22,0	15	7	++	18,0	20	4	++							
25	62967	PAR 3		11,2	20	10	++					0	15	10	--			
26	76856	TAB 2		48,8	20	18	++					0,6	15	4	++			
27	78901	PG 2		2,0	10	4	--					0	15	0	--			
28	79063	TPG 1		7,0	20	13	++					0	20	8	++			
29	77297	PG 2		0,5	20	19	++	1,0	20	16	++	0	20	16	++			
30	77423	MES 3		10,6	15	16	++					3,0	15	16	++			
31	85980	FAR 2		15,0	20	17	++					2,6	15	8	++			
32	89966	NO 1		2,1	20	8	++					0,4	10	0	--			
39	*	END 2		8,4	16	10	++					0	10	0	--			
34	85449	PG 3		0	20	17	++	0,3	15	10	++	0	20	10	++			
35	98205	TPG 3		0,3	15	17	++					0	15	8	++			
36	104205	TAB 3		140,6	20	16	++	2,0	15	6	++							
37	110228	PG 4		226,4	40	19	++	1,0	10	0	++	0	15	0	--			
38	110956	PAR 3		0,9	15	6	++					0	10	0	--			
39	121220	PG 3		7,4	40	23	++	0,3	20	18	++							
40	118814	NO 3		0,8	10	10	++					3,6	10	0	--			
41	100006	TAB 4		16,0	20	10	++					0	20	0	--			
42	124470	PG 3		1,0	30	19	++	0,6	20	6	++							
43	86099	TPG 3		10,0	20	14	++											
44	119596	PG 3		4,0	20	16	++											
45	128489	TAB 3		20,3	25	8	++					0	20	6	++			
46	84085	PAR 2		33,0	15	10	++											
47	154008	TAB 3		1,0	10	4	++					2,6	10	0	--			
48	166800	PG 3		2,3	40	18	++					0	15	18	++			
49	161213	PG 2		313,3	60	9	++					7,0	15	0	--			
50	172279	PG 4		3,0	15	12	++	0	10	18	++	2,0	15	12	++			

Quadro I — Resultados dos exames de líquor. Citometria referida em células por mm³; proteínas totais, em cg por litro; reação do benjoim coloidal, resultado da soma dos números correspondentes aos 15 tubos. Diagnósticos: TAB, tabes; PG, paralisia geral; TPG, taboparalisia; NO, neurite óptica; MES, mesencefalite; END, endarterite; PAR, outras formas parenquimatosas. * Paciente da clínica particular.

Métodos — Os processos de tratamento foram divididos em 5 grupos: 1) malária e arsenoterapia; 2) penicilina isolada; 3) penicilina, pireto e arsenoterapia; 4) penicilina e piroterapia; 5) arsenoterapia isolada. Consideramos como fazendo parte do grupo 2 também aqueles casos em que foi associado o arsênico à penicilina, visto que este metalóide, sem o concurso da piroterapia, em casos de neuroles parenquimatosas, não deve ter influído nos resultados. Conforme esse critério, nossos casos dividem-se da seguinte forma: grupo 1, 10 casos; grupo 2, 13 casos; grupo 3, 21 casos; grupos 4 e 5, 3 casos cada.

A *penicilina* foi administrada sempre por via intramuscular, geralmente em injeções de 50.000 U.Ox. cada três horas; porém, em 12 casos foi associada a via intratecal, pela qual foram injetadas doses totais que variaram entre 30 e 830 mil unidades. Quanto ao total geral de penicilina, os pacientes podem ser divididos da seguinte forma: a) de 2 a 4 milhões de unidades, 9 casos; b) de 4 a 15 milhões, 28 casos. Quanto à *piretoterapia*, foi utilizada malária (terça benigna) ou, em caso de ter sido negativa a inoculação, o Termogênio (suspensão de bacilos de Ducrey); o número médio de acessos de hipertermia foi de 10. O *arsênico* foi dado na dose mínima total de 1 cg de Arsenox por quilo de peso.

Quanto ao *tempo mínimo de seguimento*, os casos se classificam da seguinte forma: 6 meses, 9 casos; 9 meses, 2 casos; 12 meses ou mais, 38 casos. Em um caso o exame foi realizado apenas uma vez, 3 meses após o tratamento, dada a pronta negatificação do líquor.

Embora nos *líquidos cefalorraqueanos* tivessem sido sempre praticadas várias pesquisas consideradas como de rotina*, deixamos de referir os caracteres físicos, os resultados das dosagens de glicose e cloretos, as reações para globulinas, a reação de Takata-Ara e as reações para lues de Eagle e Meinicke. Só cuidaremos da citometria, da dosagem de proteínas totais, da reação do benjoim coloidal e das reações de desvio de complemento para sífilis com antígeno cardíaco (Wassermann) e com antígeno de cérebro humano (Steinfeld). Com finalidades expositivas, adotamos uma representação quantitativa da reação do benjoim, segundo critério utilizado por alguns autores americanos^{6 e 8} para as reações do mastique e do ouro coloidal; assim, somamos os valores numéricos dos 15 tubos, considerando como limite superior da normalidade o valor 4, em razão da frequência com que se verifica a precipitação nos dois tubos centrais, na ausência de lesão do neuraxe. Devemos salientar que o estudo das variações da reação do benjoim é de valor relativo, em vista da pouca segurança quanto à uniformidade na obtenção das soluções do colóide. Não foi possível utilizar um processo quantitativo para a representação das reações específicas (Wassermann e Steinfeld), porquanto não houve planificação prévia dos trabalhos, no sentido de ser determinada, em todos os exames, qual a menor dose de líquor que determinava a positividade da reação.

Submetemos os resultados a *estudo estatístico***, deixando de considerar, neste particular, os casos 20, 36, 37 e 49, dada a grande disparidade das alterações líquóricas em relação à média, e o caso 24, no qual ocorreu, indiscutivelmente, recidiva do processo luético. Em consequência, os resultados globais dos estudos estatísticos são referidos a 45 casos; os resultados após 6 meses de seguimento, a 20 casos; o grupo 1 compreende 9 casos; o grupo 2, 11 casos; o grupo 3, 20 casos.

Embora criticável, a avaliação dos resultados pelo estudo das médias é processo utilizado correntemente e o único que pode dar uma idéia global. É verdade que, para o tratamento estatístico, seria preferível um número grande de casos, pois é sabido que, desse modo, reduzimos a variabilidade da estimativa que pretendemos. No entanto, não é menos certo que, em casos especiais, é possível fazer uso da estatística *t* (Student), cuja sensibilidade é muito boa, mesmo que a amostra seja pequena. Em alguns dos casos (quadro 3) usamos a técnica aconselhada por Snedecor⁹ para pôr à prova a homogeneidade das variâncias (no caso de se trabalhar com duas amostras independentes) fazendo o quociente da variância maior pela menor. Sempre que o valor desse quociente (*F'*) fôr significante, a estatística *t* perde grande

* Os exames de líquor foram realizados na Secção de Líquido Cefalorraqueano do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a cujo chefe, Dr. J. M. Taques Bittencourt, agradecemos a preciosa colaboração.

** Os estudos estatísticos por nós realizados obedeceram à orientação do Dr. Lindo Fava, a quem manifestamos a nossa gratidão.

parte de seu valor, pôsto que a significância de *t* pode então ser atribuída à diferença das variâncias e não à diferença das médias.

RESULTADOS E COMENTARIOS

Os resultados dos estudos estatísticos dos efeitos terapêuticos estão referidos nos quadros 2 a 6. Calculamos o valor de *t* em relação às médias iniciais e finais da citometria, da taxa de proteínas e da reação do benjoim, quer no total de 45 casos, quer nos casos com seguimento de 6 meses, quer nos três principais grupos terapêuticos. Obtivemos sempre valores de *t* significantes ao nível de 5% ou mesmo 1% (o que significa que é apenas de 5% a probabilidade de que os resultados iniciais e finais se expliquem sòmente pela influência do acaso).

		Valores iniciais	Valores finais	<i>t</i>
Resultados globais (45 casos)	Células	10,39 ± 11,84	0,74 ± 1,23	5,899
	Proteínas	0,204 ± 0,078	0,152 ± 0,050	5,128
	Benjoim	11,53 ± 5,68	4,64 ± 5,04	9,187
Resultados após 6 meses (20 casos)	Células	11,51 ± 18,01	1,69 ± 3,57	2,343
	Proteínas	0,187 ± 0,088	0,147 ± 0,049	2,439
	Benjoim	10,80 ± 5,56	6,40 ± 5,98	4,314
Evolução global da citometria	Grupo 1	18,64 ± 21,43	0,99 ± 1,66	2,413
	Grupo 2	11,87 ± 15,00	0,76 ± 1,26	2,384
	Grupo 3	5,81 ± 8,44	0,68 ± 0,98	2,604
Evolução global das proteínas	Grupo 1	0,233 ± 0,085	0,156 ± 0,064	3,610
	Grupo 2	0,182 ± 0,053	0,132 ± 0,032	2,250
	Grupo 3	0,205 ± 0,084	0,163 ± 0,047	2,485
Evolução global do benjoim	Grupo 1	11,78 ± 4,55	4,78 ± 4,98	5,973
	Grupo 2	12,91 ± 4,92	3,73 ± 4,14	6,506
	Grupo 3	11,45 ± 6,79	5,45 ± 5,64	4,898
Uso do método 3 na tabes (6 casos)	Células	9,60 ± 13,20	0,48 ± 0,95	1,507*
	Proteínas	0,192 ± 0,098	0,150 ± 0,050	1,038*
	Benjoim	6,00 ± 6,11	2,50 ± 2,56	2,071*
Uso do método 3 na paralisia geral (7 casos)	Células	2,21 ± 2,49	0,51 ± 0,82	1,878*
	Proteínas	0,257 ± 0,105	0,164 ± 0,052	2,779
	Benjoim	13,00 ± 6,84	8,14 ± 6,24	3,179

Quadro 2 — Cálculo de *t* para as diferenças entre as médias iniciais e finais. Os valores não significantes são assinalados com asterisco.

Dadas as pequenas variações dos valores de *t* nos três grupos terapêuticos, procuramos comparar os efeitos dos vários métodos de tratamento aplicando a estatística *t* às médias finais da citometria, da taxa de proteí-

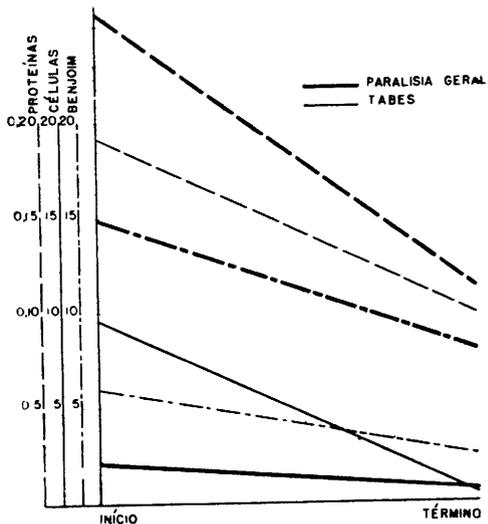
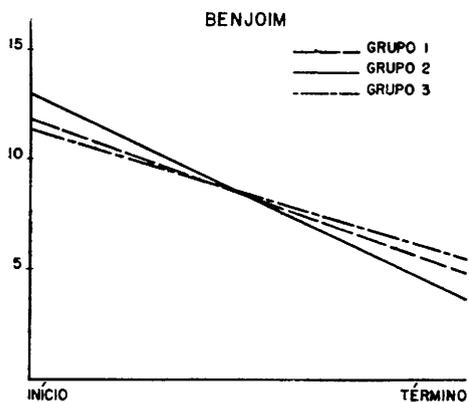
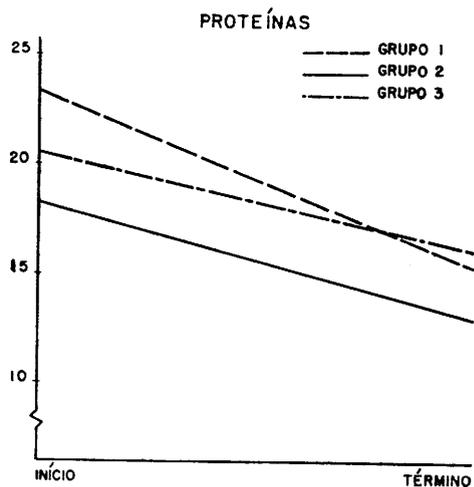
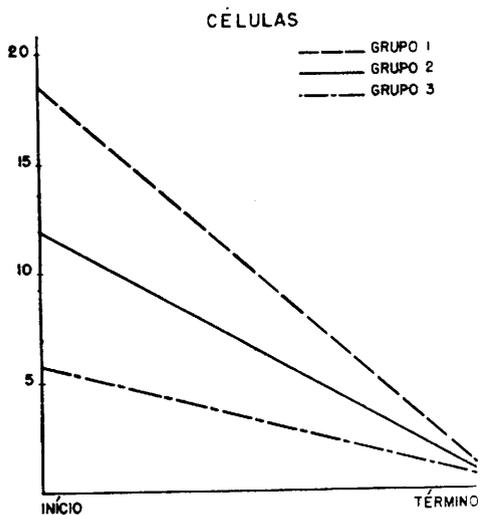
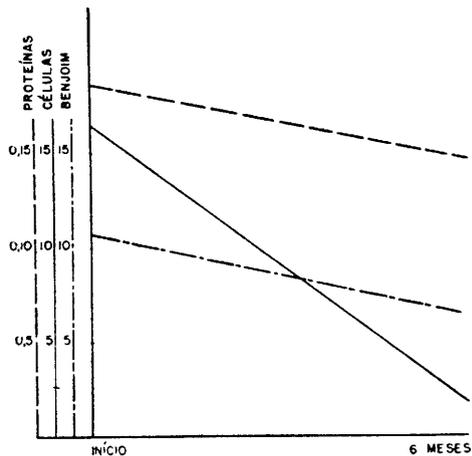
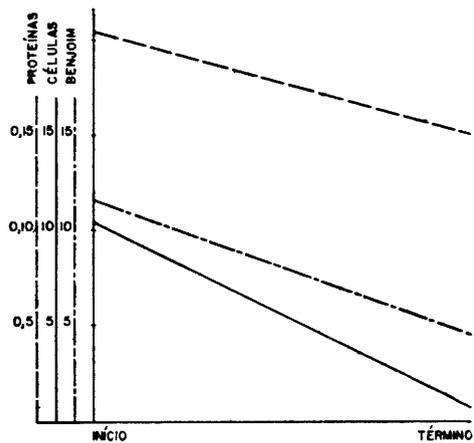
nas e da reação do benjoim. Os resultados obtidos estão representados no quadro 3. Verifica-se, pois, que não houve diferença significativa nas médias finais da citometria nos três grupos. Entretanto, devem ser salientados os resultados obtidos para as taxas de proteínas e para a reação do benjoim coloidal, porquanto nota-se que: a) não há diferença significativa, neste particular, entre os grupos 1 e 3; b) os efeitos obtidos no grupo 2 diferem significativamente e superam aquêles a que se chegou nos grupos 1 e 3.

Relação entre os grupos de tratamento	Citometria	Proteínas		Benjoim	
	<i>t</i>	<i>t</i>	<i>F</i>	<i>t</i>	<i>F</i>
1:2	0,863*	2,674	4,000	2,184	1,447
2:3	0,484*	3,506	0,464	4,783	1,111
1:3	0,982*	0,518*	—	1,594*	—

Quadro 3 — Comparação entre as médias finais resultantes dos três principais métodos de tratamento. Os valores de *t* assinalados com asterisco não são significantes. Todos os valores de *F* não são significantes, o que confere legitimidade aos valores de *t*.

O exame dos gráficos e do quadro 2 evidencia, por outro lado, que, tanto globalmente, como após 6 meses de seguimento, obtivemos, nas médias finais, normalização da citometria e da taxa de proteínas. Quanto à reação do benjoim, podemos admitir que foi obtida normalização, se tomarmos em consideração os resultados globais; esta reação persistiu alterada nos casos com seguimento de 6 meses. O exame das médias iniciais e finais, relativamente aos três grupos de terapêutica, representadas nos gráficos, revela também a obtenção de valores normais de células e proteínas por qualquer dos métodos de tratamento; houve maior redução dos níveis do benjoim pelo emprêgo da penicilina isolada.

Comparemos êstes resultados com os referidos por alguns autores americanos. Dattner e col.⁶ classificaram em três grupos os resultados obtidos: a) Resultados satisfatórios, quando a citometria se normalizou e foram obtidas melhoras no tocante às proteínas, reações coloidais e específicas. Êste resultado foi obtido em 131 de seus 151 casos (87%). b) Resultados desfavoráveis, indicando falência do tratamento, quando as células não se haviam normalizado até o prazo de 6 meses após o tratamento, ou que recidivaram em época ulterior. Êste resultado foi verificado em 20 pacientes (13%) por Dattner e col.⁶; dos 23 casos em que pudemos fazer o exame do líquor seis meses após o tratamento, apenas em 1 (0,48%) tal resultado foi verificado. c) Resultados indefinidos, quando os quadros líquidos apresentavam caráter fronteiroço entre a normalidade e atividade patológica; neste grupo se podem enquadrar 11 de nossos 50 casos. No caso 24 de nossa série (pertencente ao grupo 1) houve indiscutível recidiva do processo neurolúético.



Heyman¹⁰ menciona mais um item além dos referidos por Dattner e col.: a volta à normalidade. Julgamo-lo imprescindível, porquanto corresponde à normalização das alterações liquóricas, inclusive a negatificação das reações específicas, indicando, assim, a desnecessidade de novo tratamento. Convém salientar, contudo, que admitimos, com Dattner e col., que, nos casos que estejam sendo acompanhados regularmente, se a evolução geral do quadro liquórico tender para a normalização, apesar da positividade das reações específicas, não deve ser instituído novo tratamento; neste ponto será de grande valor a determinação da reação de Wassermann quantitativa.

Resultado	Wassermann	Steinfeld
Global (50 casos)	38%	62%
Após 6 meses (23 casos)	26%	52%
No grupo 1 (10 casos)	30%	80%
No grupo 2 (13 casos)	61%	69%
No grupo 3 (21 casos)	29%	62%

Quadro 4 — Percentagens de negatificação das reações de desvio de complemento.

Grupos	Wassermann	Steinfeld
1:2	1,566	0,611
1:3	0,057	1,091
2:3	1,909	0,421

Quadro 5 — Cálculo de *t* para as diferenças entre as percentagens de negatificação das reações de desvio de complemento para lues nos três primeiros grupos de tratamento. Todos os valores de *t* não são significantes.

Resultados globais	Resultados após 6 meses	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
2,472	1,876*	2,690	0,429*	2,277

Quadro 6 — Cálculo de *t* para as diferenças entre as percentagens de negatificação das reações de Wassermann e de Steinfeld. Os valores de *t* não significantes são assinalados com um asterisco.

Dattner e col.⁶ não se referem explicitamente aos resultados obtidos em seus casos no tocante à reação de Wassermann; porém, Heyman¹⁰ só consigna volta à normalidade em casos de meningite luética e de neuroles assintomática. Nossos resultados, no que se relaciona à reação de Wassermann (quadro 4) evidenciam que, após 6 meses, em 6 de 23 pacientes já se verificara negatificação (26%); o estudo global dos 50 casos mostra que, em 19 casos (38%), foi obtida negatificação. Embora o exame das percentagens de negatificação nos três principais grupos de tratamento pareça indicar superioridade do método 2 (quadro 4), o estudo estatístico veio demonstrar que as diferenças entre as percentagens de negatificação das reações de desvio de complemento para lues nos três grupos não são significantes (quadro 5). Pôde-se comprovar, entretanto, que os efeitos diferiam significativamente entre a reação de Wassermann e a de Steinfeld (quadro 6).

Nos casos 30 e 49, apesar na negatificação das reações biológicas, subsistiram alterações de outros dados líquóricos. Portanto, podemos classificar nossos resultados da seguinte forma: a) retôrno à normalidade, 17 casos (34%); b) resultados satisfatórios, 21 casos (42%); c) resultados indefinidos, 11 casos (22%); falência do tratamento, 1 caso (2%).

RESUMO E CONCLUSÕES

Estudo da evolução dos quadros líquóricos em 50 casos de neurosífilis submetidos aos seguintes processos terapêuticos: 1) malária e arsênico; 2) penicilina isolada; 3) penicilina, piretoterapia e arsênico; 4) penicilina e piretoterapia; 5) arsenoterapia isolada. Entre os dados fornecidos pelo exame do líquido cefalorraqueano, só constituíram objeto de estudo a citometria, a taxa de proteínas, a reação do benjoim coloidal e as reações de desvio de complemento para sífilis.

Em 34% dos casos foi obtido retôrno à normalidade; em 42%, resultados satisfatórios; em 22%, resultados indefinidos; em 2%, falência do tratamento e recidiva. A aplicação da estatística *t* aos resultados líquóricos revelou: a) significância das diferenças entre os valores iniciais e finais da citometria, da proteinorraquia e da reação do benjoim coloidal, quer nos 45 casos, quer nos casos com 6 meses de seguimento, quer ainda nos três principais grupos terapêuticos; b) a comparação das médias finais da citometria nestes três grupos não revelou diferenças significantes; c) quanto à taxa de proteínas e à reação do benjoim, o mesmo processo comparativo revelou não haver significância entre os resultados dos grupos 1 e 3, enquanto que o grupo 2 diferiu significativamente dos demais; d) não houve diferença significativa nas percentagens de negatificação das reações de desvio de complemento, por qualquer dos três métodos de tratamento; e) foi significativa a diferença entre as percentagens de negatificação da reação de Wassermann e da de Steinfeld.

Os resultados do estudo estatístico levam, pois, à conclusão de que os efeitos determinados pela penicilinoterapia isolada (grupo 2), embora equi-

valentes, no tocante à citometria, aos obtidos pelos demais métodos de tratamento, foram superiores no referente à taxa de proteínas e à reação do benjoim coloidal. Este fato surpreendeu-nos, pois esperávamos que, se predomínio houvesse entre os três processos, êle deveria caber ao grupo 3, que consiste na soma dos meios terapêuticos utilizados nos grupos 1 e 2. Dados os riscos inerentes à malarioterapia, conclui-se que o tratamento atual de escolha, em casos de neurolues, é representado pelo emprêgo exclusivo da penicilina, em doses elevadas. A substituição da penicilina cristalina pela procainada, parece possível à vista da experiência dos autores americanos.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Therapeutic results in 50 cases of neurosyphilis

Cerebrospinal fluid changes were studied in 50 cases of neurosyphilis, which were treated as follows: 1) malaria and arsenotherapy, 10 cases; 2) penicillin alone, 13 cases; 3) penicillin, fever and arsenotherapy, 21 cases; 4) penicillin and fever therapy, 3 cases; 5) arsenotherapy, 3 cases. Results of treatment were evaluated by the study of cell count, total protein contents, colloidal benzoin test and complement fixation tests for syphilis with heart antigen (Wassermann test) and human brain antigen (Steinfeld test).

Return to normality was achieved in 34 per cent of the cases; satisfactory results, in 42 per cent; indefinite response, in 22 per cent; failure of treatment, in 2 per cent. The use of *t* statistics for the evaluation of results evidenced: a) significance of differences between inicial and final means of the cell count, total protein contents and colloidal benzoin test in the whole group of patients, in the 23 cases with 6 months of follow up and in the three main therapeutic groups; b) non significant differences between the final means of the cell count in these therapeutic groups; c) in what regards the total protein contents and the colloidal benzoin test, the statistical study of final means revealed no significant differences between groups 1 and 3, whether group 2 differed significantly from the others; d) there was not significant differences in the percentages of negativation of complement fixation tests in the three therapeutic groups; e) the differences in the percentages of negativation of complement fixation test with cardiac antigen (Wassermann test) and human cerebral antigen (Steinfeld test) were significant.

These results lead to the conclusion that penicillin therapy alone, though equivalent to the other methods of treatment in what refers to the cell count, is more effective concerning the total protein contents and the colloidal benzoin test. This is surprising because method 3, which is the sum of methods 1 and 2, was supposed to be more effective. Considering the dangers involved in malariatherapy, penicillin alone is thus the treatment of choice for neurosyphilis, in total doses of ten to fifteen million units.

Replacement of crystalline by procaine penicillin (which is on study in the Department of Neurology) seems to be possible according to the experience of American writers.

BIBLIOGRAFIA

1. Chesney, L. P. e Reynolds, F. W. — Penicillin in treatment of neurosyphilis. V: Tabes dorsalis. Arch. Neurol. a. Psychiat., **59**:347-359 (março) 1948.
2. Council on Pharmacy and Chemistry — The status of penicillin in the treatment of syphilis. J. A. M. A., **136**:873-879 (27 março) 1948.
3. McDermott, W., Webster, B., Wolff, H. G. e col. — Treatment of neurosyphilis. Am. J. Med., **9**:373-382 (setembro) 1950.
4. Bruetsch, W. L. — Penicillin or malariatherapy in the treatment of general paralysis? Dis. Nerv. Syst., **10**:368-371 (dezembro) 1949.
5. Stokes, J. H. e Gammon, G. D. — Effect of five years of penicillin alone in neurosyphilis. Am. J. Syph., Honor. a. Ven. Dis., **33**:537-560 (novembro) 1949.
6. Dattner, B., Kaufmann, S. S. e Thomas, E. W. — Penicillin in treatment of neurosyphilis. Arch. Neurol. a. Psychiat., **58**:426-435 (outubro) 1947.
7. Dattner, B. — Probleme und Ergebnisse der Paralysebehandlung. Klin. Wchnschr., **3**:177-182 (29 janeiro) 1924. Cit. por Dattner e col. ⁶.
8. a) Mohr, C. F. e Moore, J. E. — Penicillin in treatment of neurosyphilis. I: Asymptomatic neurosyphilis. Am. J. Syph., Honor. a. Ven. Dis., **30**:405-419 (setembro) 1946; b) Reynolds, F. W., Mohr, C. F. e Moore, J. E. — Idem. II: Dementia paralytica. J. A. M. A., **131**:1255-1260 (17 agosto) 1946; c) Tucker, H. A. — Penicillin treatment of Erb's syphilitic spastic spinal paraplegia. Bull. Johns Hopkins Hosp., **78**:161-179 (abril) 1946; d) Reynolds, F. W. — Penicillin in treatment of neurosyphilis. IV: Cerebrospinal fluid changes in cases of symptomatic neurosyphilis. Ann. Int. Med., **26**:393-404 (março) 1947.
9. Snedecor, G. W. — Statistical Methods. The Collegiate Press Inc., 1946, pág. 249, 10-13.
10. Heyman, A. — The treatment of syphilis of the central nervous system with penicillin. Am. J. M. Sc., **213**:661-670 (junho) 1947.

Hospital das Clinicas (Clínica Neurológica) — Av. Rebouças, São Paulo, Brasil.