

Um progresso
no tratamento da lepra

Ciba-1906

Leprostático
de elevada eficácia
e ótima tolerância

Resultado de pesquisas da CIBA

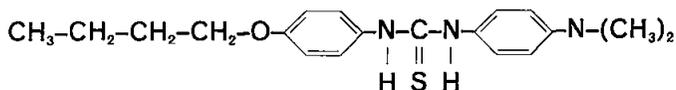
Um progresso no tratamento da lepra

Há quase 20 anos, ou seja, desde que os ensaios clínicos efetuados no Leprosário de Carville, em Louisiana, revelaram pela primeira vez a eficácia das sulfonas no tratamento da lepra, as investigações efetuadas neste domínio se limitaram particularmente ao estudo de novos derivados sulfônicos. Tal atitude se justifica, em face do baixo custo das sulfonas e da larga experiência confirmando resultados favoráveis na maioria dos casos. Reconhecendo porém o fato de que, quanto à eficácia há pouco que escolher entre as numerosas sulfonas empregadas contra a lepra, pôsto que se equivalem, como assinalou Jopling no 7.º Congresso Internacional de Leprologia em Tóquio, era mais importante concentrar os esforços na descoberta de compostos de estrutura química diferente, ou pelo menos na associação de tais compostos com as sulfonas.

A êste esforço de aprimorar a quimioterapia da lepra a CIBA recentemente proporcionou uma contribuição valiosa, levando a cabo um detido estudo sôbre os derivados da tiouréia, que somavam um total de 350 compostos afins, e selecionando aquêle que pela sua elevada atividade inibidora do crescimento dos bacilos álcool-ácido-resistentes e toxicidade praticamente nula oferecia possibilidades alentadoras para uso na clínica. Esta substância é o Ciba-1906 que, através de ensaios clínicos rigorosos, revelou-se, pelo menos, equivalente aos medicamentos até então empregados, sendo, entretanto, o início do efeito um tanto mais rápido; em certos casos, as melhoras clínicas e bacteriológicas obtidas, foram mesmo superiores.

Química e farmacologia

O Ciba-1906 é um derivado da tiouréia obtido nos Laboratórios de Pesquisa da CIBA. Quimicamente trata-se da 1-(p-N, N-dimetilaminofenil) — 3 — (p — n — butoxifenil) — 2 — tiouréia. É um pó branco, quase insípido, pouco solúvel em água e facilmente solúvel em acetona. A sua fórmula estrutural é a seguinte:



O efeito antibacteriano do Ciba-1906 foi estudado inicialmente sobre o "Mycobacterium tuberculosis" verificando-se elevada eficácia "in vitro", e, quando se ensaiou na tuberculose do rato e da cobaia comprovou-se que o efeito protetor e terapêutico da substância é comparável ao do PAS, estreptomicina e isoniazida. Além de sua potente ação inibidora sobre o crescimento dos bacilos álcool-ácido-resistentes o Ciba-1906 é bem tolerado. Sua toxicidade é insignificante nas doses terapêuticas. As doses relativamente altas de Ciba-1906 (em média 3 a 6 g diários durante 2 meses e meio) produziram um intenso efeito tuberculostático embora não atingisse aquêle da estreptomicina.

Schmid e Tripod comunicaram recentemente dados interessantes quanto à absorção do Ciba-1906 e sua distribuição no organismo. Contrastando com as determinações colorimétricas que não revelaram concentrações apreciáveis do medicamento no sangue e na urina dos pacientes tratados por via oral, induzindo a supor que a absorção gastrintestinal era mínima, os estudos bioquímicos realizados com Ciba-1906 marcado ou radioativo indicam que, na realidade, a maior parte da substância é absorvida. Assim por exemplo, de uma dose total de Ciba-1906 administrada em coelhos durante 7 dias, encontrou-se 61% na urina, 14% nas fezes e 14 % no intestino dos animais sacrificados. Não há sinais de acúmulo nos tecidos. Outras experiências levam a crer que nem tôda a

parte encontrada nas fezes deixou de absorver-se, pelo contrário, certa quantidade passou pelo fígado, foi desdobrada e modificada, retornando novamente ao intestino. De qualquer modo ainda não é possível afirmar com segurança se a atividade terapêutica do Ciba-1906 se deve diretamente a substância em natureza ou a seus metabólitos.

Resultados clínicos

Há 4 anos que se vem realizando ensaios clínicos com o Ciba-1906 em mais de 20 países de diversas partes do mundo. Os resultados obtidos foram sumamente alentadores, verificando-se que a resposta ao Ciba-1906 é pronta e se caracteriza por redução rápida do índice bacteriano, regressão das lesões ao cabo de poucos meses e franca melhora subjetiva. A ação quimioterápica do Ciba-1906 é pelo menos tão intensa quanto a da diaminodifenilsulfona e francamente superior, de um modo geral, durante os primeiros 6 meses de tratamento. Os informes clínicos indicam que o Ciba-1906 é útil em todas as fases e em todas as formas da lepra.

Formas lepromatosa e tuberculóide: Tanto do ponto de vista clínico como bacteriológico foram comunicados resultados sumamente satisfatórios nestas duas formas de lepra. Davey chama a atenção sobre a diminuição contínua do índice bacteriano e sobre a retração das infiltrações lepromatosas da pele em resposta ao Ciba-1906. O processo curativo se caracteriza por uma tendência muito escassa para a formação de cicatrizes, isto porque, a elasticidade da pele se conserva intacta. Ross Innes e colaboradores observaram desaparecimento da côr típica, de cobre, da pele nos casos tuberculóides e o aplanamento e diminuição da turgescência das lesões cutâneas nos casos lepromatosos. Miguez Alonso apreciou uma nítida redução da infiltração com desvanecimento das máculas e redução dos tubérculos que o levou a concluir que "o medi-

camento é eficaz e sumamente útil". Fernandez e Gaté e colaboradores descrevem igualmente bons resultados clínicos. Quanto à ação sobre os bacilos álcool-ácido-resistentes a maioria dos autores observou redução do número e modificação de seu aspecto que faz pensar em degeneração (Davey; Ross Innes e colaboradores; Miguez Alonso; Gaté e colaboradores); os bacilos tendem a tornar-se bipolares e fragmentam-se, adquirindo um aspecto granuloso; esta alteração se observa, mais freqüentemente, no início do tratamento ou seja, antes do que nos pacientes tratados com DDS.

Formas dimorfas e indeterminadas: O Ciba-1906 mostrou-se particularmente útil nestas duas formas, cujo tratamento se vê dificultado, freqüentemente, pelas reações intensas e persistentes. Os comentários acêrca da resposta obtida com o medicamento em tais casos variam entre "espetacular" e "assombroso". Jopling considera o medicamento particularmente valioso para os pacientes do grupo dimorfo ("borderline") que apresentam neurite grave quando tratados com DDS, mesmo em doses baixas e naqueles em que é provável o aparecimento de uma deformidade, especialmente das mãos, caso se prossiga com o tratamento pela sulfona. Substitui-se a sulfona pelo Ciba-1906 e a neurite não reaparece. Outros autores informaram que embora eventualmente possa observar-se erupções ligeiras nos casos de lepra dimorfa e indeterminada, em tratamento prolongado com o Ciba-1906, os pacientes continuam fazendo progressos.

Associação do Ciba — 1906

com outros medicamentos antilepróticos

A experiência demonstrou que o Ciba-1906 conserva sua eficácia quando administrado em associação com outros agentes antilepróticos. Sabendo-se que o Ciba-1906 é nitidamente superior às sulfonas durante os primeiros 6 meses, o método

terapêutico recomendável consiste em administrá-lo isoladamente, durante o primeiro meio ano e, a seguir, empregar as sulfonas. Tem sido aconselhado, com freqüência, a administração simultânea do Ciba-1906 com DDS ou isoniazida, tomando por base que tal medida permite administrar os medicamentos em doses reduzidas afastando praticamente os efeitos secundários. Aliás, esta orientação é preconizada também por H. C. de Souza Araujo, em trabalho recém-publicado, recomendando o seguinte esquema para emprêgo em associação do Ciba-1906: "DPT (Ciba-1906) 2 g com 100 mg de DDS diariamente; DPT 2 g com 100 mg de INH (isoni-cotinamida) diariamente".

Tolerância

Uma das virtudes primordiais do Ciba-1906, aliás ressaltada por todos os autores que ensaiaram o medicamento, é a sua tolerância absolutamente satisfatória. Não foram constatados efeitos nocivos de caráter gastrointestinal, renal ou hepático, nem observou-se lesões da medula óssea ou modificações da crase sanguínea, enfim, não foi registrada depressão psíquica. Gaté e colaboradores estudando uma possível ação nociva sôbre os rins, o fígado e o quadro sanguíneo, chegaram à conclusão que a toxicidade do preparado é "nula nas doses terapêuticas".

Miguez Alonso afirma: "Nossos pacientes tomaram 3 g ou mais por dia, do medicamento, pelo espaço de 1 ano sem apresentar efeitos secundários ou sinais de intoxicação". Davey observou perfeita tolerância do produto e apenas em 2 casos, em um total de 200 pacientes observou hipotireoidismo; fato ate agora não confirmado por outros autores.

As reações lepromatosas seguem de ordinário um curso moderado e, por via de regra, não obrigam a interromper o

tratamento. A ampla margem de segurança do leprostático Ciba-1906 permite empregá-lo em todos os pacientes, independentemente da idade, sexo e estado físico. Pela mesma razão é especialmente recomendado para crianças e pacientes que não toleram as sulfonas.

Posologia

Nos adultos inicia-se o tratamento com doses de 1 g diário (2 comprimidos) enquanto que para crianças é suficiente 1 comprimido de 0,5 g por dia. Esta dose deve ser aumentada logo a seguir, gradualmente, até chegar a 2 g diários nos adultos e a 1,5 g nas crianças, variando nessas, a dose, segundo a idade. Conforme resposta do paciente a dose diária pode ser aumentada, se fôr necessário, até o máximo de 40 mg/kg.

Em alguns casos está indicado empregar 2 doses por semana, especialmente quando se prescreve o Ciba-1906 associado com outros agentes antilepróticos.

Não é necessário interromper o tratamento com Ciba-1906 se surgem enfermidades intercorrentes. Nos pacientes que recebem Ciba-1906 as reações lepróticas seguem de ordinário um curso benigno e não obrigam, regra geral, a interromper a terapêutica.

Apresentação

Comprimidos de 0,5 g:

Vidros com 100, 500 e 1000 comprimidos

Bibliografia

Davey, T. F.: Leprosy Rev. (Ingl.) 29: 25, 1958 ; Davey, T. F.: Leprosy Rev. (Ingl.) 30: 20, 1959; Davey, T. F. e G. Currie : Leprosy Rev. (Ingl.) 27: 94,1956; Davey, T. F. e L. M. Hogerzeil: Leprosy Rev. (Ingl.) 30: 61,1959; De Souza Araujo, H. C.; J. Bras. Med. 4: 539, 1959; Gaté J., J. Rousset e J. Coudert: Lyon méd. núm. 36: 274, 1958; Jopling, W. H.: Leprosy Rev. (Ingl.) 30: 24, 1959; Miguez Alonso, A.: Bol. Serv. Nac. lepra (Bras.) 17: 1, 5, 1958; Ross Innes, J., M. Smith e W. Harden-Smith : East Mr. Med. J. 34: 395, 1957; Schmid, K. e J. Tripod : Leprosy Rev. (Ingl.) 30: 85, 1959.

Argumentos em favor do

leprotático Ciba -1906®

novo resultado de pesquisas da CIBA

- Ativo em tôdas as fases e em tôdas as formas da lepra
- Redução imediata do índice bacteriano e por conseguinte rápida melhora clínica
- Excelente tolerância inclusive nas crianças e nos pacientes hipersensíveis
- Reações lepróticas relativamente raras e de caráter mais leve
- Possibilidade de associação com outros agentes antilepróticos

PRODUTOS QUÍMICOS CIBA S. A. — Rio de Janeiro