

Quimioterapia da Lepra

J. RZEPPA

Químico no Inst. Butantan

Dois agentes, empregados no tratamento químio-terápico da lepra, que têm causado muito entusiasmo e muitas esperanças são: o óleo de chaulmoogra e a diamino-difenilsulfona e seus derivados, que entre as inúmeras preparações, proclamadas como terapêuticos ativos contra a lepra, demonstraram em experimentações criteriosas e exatas um real efeito clínico.

Um químio-terápico em termos gerais, é um agente químico qualquer, empregado no tratamento de uma doença infecciosa. Esta definição, entretanto, não corresponde aos princípios do conceito moderno da quimioterapia no sentido aplicado originalmente por Ehrlich. Podemos tratar por exemplo a febre tifoide com doses pequenas de clorêto de mercúrio mas não curamos a doença, porque não podemos administrar quantidades suficientes do agente, devido a sua toxidez. Portanto, quimioterapia pode ser definida como: prevenção e tratamento de doenças infecciosas com agentes químicos específicos, sem efeito tóxico acentuado. Sob condições ideais, o medicamento deve ser altamente bacteriostático e bactericida e ser praticamente atóxico para o organismo. Considerando o mecanismo de ação de um agente quimioterápico, chegamos às seguintes conclusões: o agente deve possuir uma afinidade específica e seletiva sobre o microorganismo, que chamamos de Parasitotropismo, enquanto a afinidade do agente e seu efeito sobre o sangue e os tecidos é chamado organotropismo. A relação entre os dois é o índice químio-terapêutico. O fim das pesquisas quimioterápicas portanto deve ser o de descobrir substâncias altamente parasitotrópicas e pouco organotrópicas, isto é, sintetizar substâncias com um alto índice terapêutico. Muitas vezes não é a molécula inteira, que é responsável pela ação químio-terapica, mas sim um ou mais grupos característicos ligados na molécula em posição definida.

Reações químicas e físico-químicas são envolvidas no efeito químico-terapico, que a substância exerce tanto sobre o agente patogênico bem como sobre as células do organismo. A destruição seletiva dos microorganismos nos tecidos obedece a um ou diversos dos seguintes processos:

1.º Ação direta da substância por si ou de um produto de transformação da mesma sobre o protoplasma do agente patogênico.

2.º Ação física ou físico-química, incluindo coagulação, precipitação, ou modificação da carga elétrica dos coloides.

3.º Produção de anti-corpos, provenientes de antígenos produzidos pelos micróbios sob o efeito do agente químio-terapico.

4.º Estimulação de processos de oxidação, produção de leucocitose, de fermentos proteolíticos e lipolíticos, que interferem no metabolismo dos micro-organismos.

De maneira igual podemos classificar o mecanismo do órgão-tropismo.

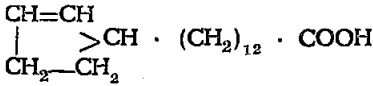
Emquanto podemos facilmente determinar a toxidez de um agente químio-terapico em animais pela simples expressão da dose tóxica por quilo de peso, no caso da lepra é difficilimo de se verificar o valor terapêutico do medicamento. Até hoje não se conseguiu reproduzir a lepra humana em animais, sendo que o micróbio da lepra murina deve ser considerado saprofita. Experiências *in vitro* têm pouco valor, como veremos mais adiante, entretanto, temos que admitir, que não se pode prescindir de experiências "*in vivo*" e "*in vitro*", pelo menos como orientadoras nas pesquisas químio-terapicas. Mesmo o empirismo tem dado à químio-terapia muitos medicamentos de valor, como a emetina, a quinina e outros e até certo ponto ainda hoje o empirismo faz parte integrante do progresso químio-terapico.

Sobre a relação que existe entre a constituição química e o efeito terapêutico pouco podemos dizer. Indubitavelmente, modificações na constituição podem alterar profundamente a toxidez de uma substância, tanto para o agente patogênico como para o organismo.

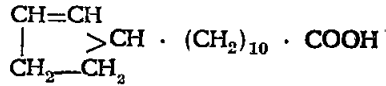
Os bacilos ácido-resistentes são caracterizados por uma cápsula protetora, que consiste de ácidos graxos e de fosfátides. Este fato originou a seguinte teoria de Bergmann 1) : somente químio-terápicos lipófilos podem ter ação sobre os bacilos da lepra e da tuberculose. Muitas substâncias químicas foram preparadas e examinadas sob este ponto de vista. Foram introduzidos radicais lipófilos, especialmente ácidos graxos, em determinados compostos químicos, afim de aumentar a afinidade destes, para os bacilos ácido-resistentes. Até os esteres dos próprios ácidos graxos foram estudados, entretanto, com resultados pouco satisfatórios.

O oleo de chaulmoogra representa um dos químio-terapicos lipófilos que foi usado durante centenas de anos no tratamento da lepra. Como todos os óleos obtidos de Flacourtiáceas, contem,

ácidos graxos muito interessantes sob todos pontos de vista. Os principais são ácidos graxos não saturados da seguinte constituição:

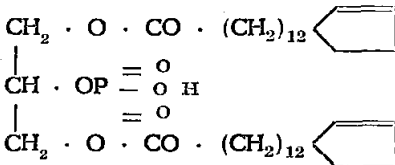


ácido chaulmoogrico



ácido hidnocárpico

Como vemos, estes ácidos contem um anel ciclo-pentenico e uma cadeia de grupos metilénicos, característica para os ácidos graxos. São substâncias óticamente ativas, devido a presença de um átomo de carbono assimétrico. Não quero descrever aqui os inúmeros derivados, que foram preparados destas substâncias. Quero apenas mencionar alguns mais interessantes do ponto de vista terapêutico. Um deles é o ácido α , γ -dichaulmoogrilglicerínofosfórico 2) , que, como vemos, contem, duas moléculas de ácido chaulmoogrico ligado a um ácido β - glicerínofosfórico



Essa substância é de ótima tolerância, é lipófila e contem um resto de ácido fosfórico, que talvez possua uma afinidade para os bacilos ácido-resistentes. A relação que existe entre a constituição química e a atividade

bactericida dessas substâncias não foi esclarecida, talvez possa ser atribuída à dupla ligação, pois certos ésteres do álcool chaulmoogrico com ácidos não saturados, como p. exemplo o ácido cinâmico possuem, forte ação pelo menos na lepra murina. 3)

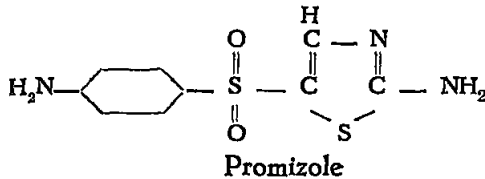
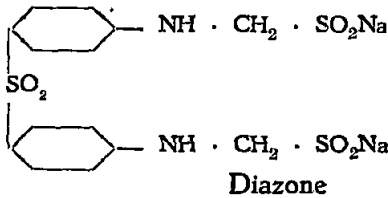
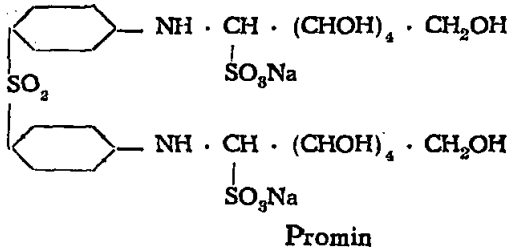
A atividade bacteriostática in vitro desses derivados do ácido chaulmoogrico é bem acentuada. Em concentrações de..... 1:150.000 a 1:200.000 impedem o desenvolvimento de culturas de M. tuberculosis e de certas raças de lepra murina.

Sobre o metabolismo dessas substâncias no organismo sabemos pouco. O fato interessante é, que poucas horas após a administração não se encontram mais ácidos graxos óticamente ativos nos tecidos. Provavelmente estes são saturados, o que provoca a perda da atividade ótica em consequência da perda de assimetria na molécula. Por fim eles são hidrolizados e eliminados.

Logo após a descoberta do efeito químio-terapico da sulfanilamida por Domagk, 4) foram feitas tentativas para empregar substâncias desse tipo no tratamento da lepra. Enquanto todos os derivados das sulfas, a sulfadiazina, sulfatiazol, sulfapiridina e outras não mostraram ação terapêutica sobre os bacilos ácido-resis -

tentes 5) a diamino-difenilsulfona foi experimentada em 1942, em animais de laboratório, com resultados muito animadores 6). A diamino-difenilsulfona representa a substância mãe de todos os derivados como Promin, Diazone, Formilone e outros, que são considerados hoje os melhores agentes químio-terapicos no tratamento da lepra. A diamino-difenilsulfona tem dois inconvenientes: é praticamente insolúvel e é consideravelmente tóxica. Para evitar estes inconvenientes foram preparados os derivados acima citados: o Promin, que é um didextrose sulfonato de sódio da diamino-difenilsulfona, e que, pela introdução de grupos hidroxilicos e sulfônicos se torna solúvel. A Diazone, que é menos tóxica do que o Promin foi preparada, tomando o Neosalvarsan como exemplo, ligando o formaldehido sulfoxilato de sódio na diamino-difenilsulfona. A Diazone ainda tem a vantagem de poder ser administrada por via oral, o que facilita muito seu emprego clínico.

Uma substância, que varia um pouco na constituição química das acima citadas, é o Promizole, que tem sido preparado e ex-



perimentado recentemente nos E.U.A. 7). E' um derivado do thiazol e já tem dado ótimos resultados no tratamento da tuberculose da pele. Foi experimentada em um número reduzido de pacientes

no leprosário de Lousiana e parece agir mais rapidamente do que o Promin e a Diazone. Como a Diazone também pode ser administrada via bucal.

A concentração dessas substâncias no sangue sofre uma queda rápida após a administração. Depois de 6 a 8 horas se encontram somente vestígios o que naturalmente não quer dizer, que sejam eliminadas rapidamente ou se tornem inativas. Não faltaram tentativas de introduzir grupos lipófilos na diamino-difenilsulfona o que provavelmente prolongaria o efeito e tornaria a absorção mais lenta. Também foram preparados derivados piridínicos e diazínicos análogos às sulfas, os quais não foram experimentados na terapia humana.

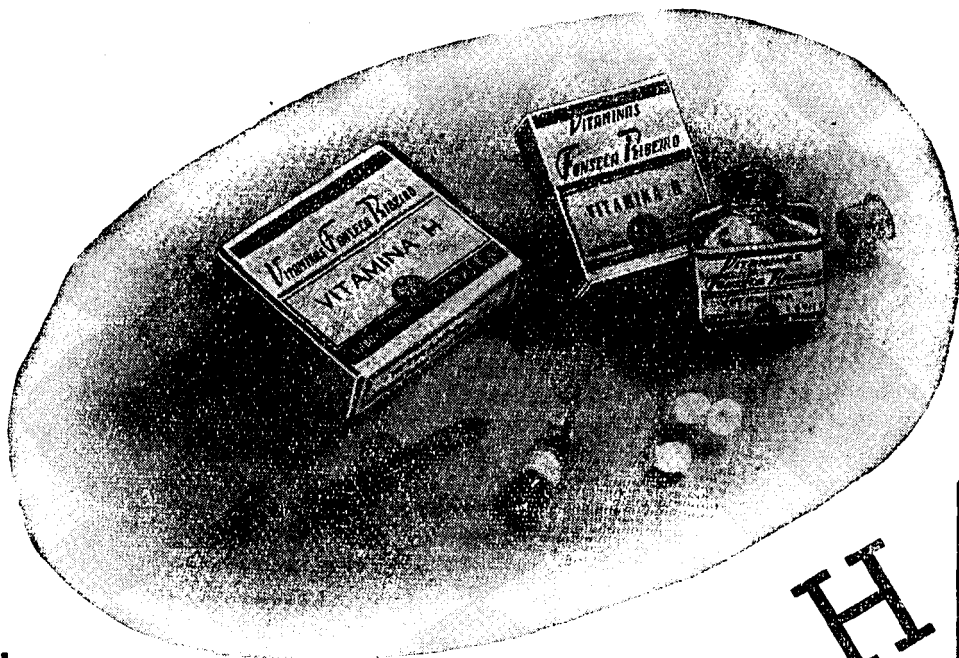
A ação dos derivados da diamino-difenilsulfona é lenta e exige um tratamento prolongado. De outro lado não devemos olvidar, que existem muitas razões, que explicam esta ação lenta. As lesões leprosas são localizadas na pele e no sistema nervoso periférico, onde o acesso do sangue e consequentemente o do medicamento é inferior ao dos órgãos vasculares. Em talvez nenhuma outra infecção o agente patogênico se encontra em tal abundância nas lesões como na lepra; e, finalmente, o *M. leprae* é muito resistente e é protegido por uma camada cerosa, que dificulta a ação da substância bacteriostática.

Apesar dos resultados animadores obtidos até hoje, as diaminodifenil-sulfonas não devem ser consideradas quimio-terápicos específicos contra a lepra. Entretanto é evidente, que possuem um efeito inibidor sobre o desenvolvimento da doença e em certo número de casos provocam regressão das lesões. Sem dúvida alguma foi alcançado um grande progresso na quimioterapia da lepra, que deve servir como base e ponto de partida para o preparo de substâncias mais ativas e menos tóxicas; verdadeiros quimioterápicos específicos.

Resumo da conferência realizada em 12 de Abril de 1947 na seção conjunta das Sociedades de Leprologia e Dermatologia de São Paulo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bergmann, E. e L. Haskelberg; J. chem. Soc. 1 (1939).
- 2) Wagner-Jauregg, Th. e H. Arnold; Ber. **70B**, 1459 (1937).
- 3) Burschkies, K.; Ber. **71B**, 1855 (1938).
- 4) Domagk, G.: Deut. med. Wochschr. **61**, 250 (1935).
- 5) Faget, G. H. e F. A. Johansen; Pub. Health Rep. **57**, 1892 (1942).
- 6) Feldman, W. H., H. C. Hinshaw e H. E. Moses; Am. Rev. Tuberc. **45**, 303 (1942).
- 7) Faget, G. H., R. C. Pogue e F. A. Johansen: Pub. Health Rep. **61**, 957 (1946).



AMPOLAS E
COMPRIMIDOS

VITAMINA H

FONSECA RIBEIRO

AFEÇÕES DA PELE — ECZEMAS,
FURUNCULOSE — ACNE — PSORIASSE

*Estados Seborréicos,
principalmente no lactente.*

LABORATÓRIO XAVIER

João Gomes Xavier & Companhia Limitada

COLABORADOR CIENTÍFICO: Prof. Dr. Dorival da F. Ribeiro

Rua Tamandaré, 553 — Caixa Postal, 3331

SÃO PAULO