

## ***Diazone na Terapêutica da Lepra***

A lepra, cuja sinonímia inclui nomes que exprimem claramente certas características de tão penosa e temida enfermidade, tais como: Elefantíasis dos gregos, Leontiasis, Satiriasis, Mal morto, Mal de São Lázaro, Morfeia, Aussatz, Lepra, Spedalskhed, é uma infecção granulomatosa crônica, causada por um agente específico, o *Mycobacterium leprae*, descoberto por Armauer Hansen em 1871. É uma moléstia peculiar da espécie humana, que apresenta uma incubação e curso prolongados. Na maioria dos casos os pacientes apresentam manchas eritêmato-pigmentares na pele e formação de nódulos característicos, principalmente no tegumento cutâneo, mucosas, nervos, ossos e vísceras, os quais dão origem às vêzes a engrossamentos e tumores granulomatosos, e em outros a perturbações sensitivas (analgesia) e anestésicas, e a degeneração dos tecidos orgânicos, ulcerações, constrictões progressivas e mutilações das extremidades (1, 2).

Até pouco tempo, a maioria dos autores considerava sempre que a lepra, depois de um curso prolongado, é usualmente fatal. Hoje, os novos progressos terapêuticos, em particular o desenvolvimento de novas drogas do grupo das sulfonamidas, despertaram as esperanças de um prognóstico menos sombrio para esta moléstia cuja origem se remonta a épocas antiquíssimas. É realmente muito difícil determinar a origem da lepra: vemo-la citada com frequência na bíblia e muitas vêzes confundida com outras enfermidades, tal como a psoríase, o que é natural sucedesse em tal época (1). No papiro egípcio descoberto por Brugsch em 1875, é mencionada uma enfermidade que recorda a lepra no reinado de Hesepti da primeira dinastia, provavelmente 4600 anos antes da era cristã, e a mesma moléstia é citada no papiro de Ebers compilado 1500 anos A. J..

Igualmente, há razões para se acreditar que a moléstia existiu entre os fenícios, indús, e populações de outras regiões da Ásia, pelo que se considera asiática a origem da lepra. O aparecimento da lepra na Europa, parece ter-se verificado pela primeira vez no século primeiro da era cristã e foi introduzida pelas legiões de Pompeu na sua volta do Egito.

Na América foi observada pela primeira vez por volta do ano de 1755 e seu aparecimento está relacionado com a introdução da escravatura.

Durante a idade média a propagação da lepra atingiu proporções enormes, atingindo o máximo no século XIII. A literatura

da época faz frequente menção ao leproso proscrito, vivendo errante em palhoças e cavernas. Existem dados sôbre as regras rigorosas aplicadas aos leprosos e particularmente com referência ao matrimônio e isolamento dêstes infelizes.

Voltando ao aspecto clínico desta moléstia, atualmente se admite dois tipos da mesma: o neural e o lepromatoso, antigamente chamado cutâneo. O leproma é a lesão anátomopatológica típica da lepra, o qual se forma pela presença do *Mycobacterium leprae*.

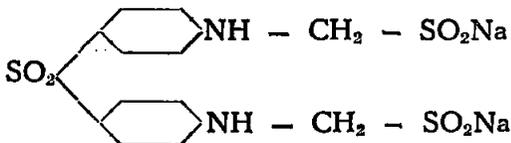
Os fatores que influenciam a moléstia como raça, idade, sexo, imunidade, clima, modo de contágio e transmissão, assim como evolução e sintomatologia são extensivamente descritos nos tratados de moléstias Tropicais e de Dermatologia, motivo porque não serão comentados neste curto artigo destinado especialmente a relatar os resultados obtidos no tratamento por via bucal da lepra pelo DIASONE ABBOTT, o derivado sulfoxilatoformaldeidodissódico da diaminodifenilsulfona.

Segundo os diversos autores (1, 2, 3) existem cêrca de três a cinco milhões de leprosos no mundo, com predominância na Ásia, África e América do Sul.

Igualmente a moléstia existe em vários países europeus e na América do Norte, sendo entretanto mais frequente nas regiões tropicais e subtropicais. Na América o número de leprosos atinge cerca de 10.000 na Colômbia, 40.000 no Brasil e uns 15.000 na Argentina. A moléstia existe no México, Cuba e América Central. Estas cifras são aproximadas e, possivelmente não representam a realidade completa da verdadeira frequência da lepra nos países latino-americanos. Isto mostra entretanto, que a moléstia está muito longe de ser erradicada, e está a espreita de novas vítimas. O aparecimento de DIASONE ABBOTT e drogas similares representa para todos estes pacientes uma verdadeira esperança de cura sempre que seja administrado por clínicos conhecedores das propriedades, doses e métodos recomendados à droga.

### DADOS FARMACOLÓGICOS

DIASONE ABBOTT, é o derivado SULFOXILATOFORMALDEIDODISSÓDICO DA DIAMINODIFENILSULFONA e sua fórmula estrutural é a seguinte:



Este composto foi sintetizado simultânea e independentemente pelos investigadores Raiziss, Clemens e Freifelder<sup>4</sup> dos LABORATÓRIOS ABBOTT, e por Bauer e Rosenthal<sup>5</sup> do Departamento de Saúde Pública dos E. U. A.. Diaminodifenilsulfona e seus derivados são o fruto natural das investigações feitas sobre as sulfonamidas. Embora alguns derivados da diaminodifenilsulfona, sejam eficazes no tratamento de infecções estreptocócicas e pneumocócicas, estes não mostraram superioridade nítida sobre as sulfamidas atualmente disponíveis, o que aliado a sua maior toxidez e menor tolerância, não justificou o uso clínico de tais compostos no tratamento de infecções bacterianas comuns, combatidas eficazmente pela sulfanilamida e os derivados mais conhecidos desta substância. Entretanto, informações relativas ao valor da sulfanilamida e de alguns de seus derivados no tratamento experimental da tuberculose, efetuado em cobaios, deu margem á investigações similares com a diaminodifenilsulfona e seus derivados.

DIASONE foi sintetizado com o fim de desenvolver um composto que exercesse o efeito antibactérico da diaminodifenilsulfona contra as micobactérias, e que ao mesmo tempo não determinasse efeitos tóxicos sobre o organismo hospedeiro de tais microorganismos.

Depois que as experimentações em animais demonstraram sua atividade quimioterápica contra a micobactéria da tuberculose (6), realizaram-se numerosas provas clínicas com a droga na tuberculose.

Os resultados, em geral, foram desalentadores, uma vez que a droga não alterou materialmente o curso da tuberculose, quando foi administrada aos pacientes em doses que puderam ser toleradas.

Recentemente a droga foi utilizada no terapêutica da lepra, e, os resultados foram mais animadores.

Entre os diferentes compostos que foram postos á prova, DIASONE ABBOTT se salientou porque além de possuir um grau de eficácia maior, era melhor tolerado pelo organismo humano em doses terapêuticas úteis por via bucal do que os outros derivados da diaminodifenilsulfona usados até então.

Este composto atualmente está sendo utilizado em estudos clínicos extensos no tratamento da lepra.

Por via bucal, a dose máxima de DIASONE ABBOTT tolerada por camondongos é de 4 mg. por quilo de pêso orgânico. Pela mesma via os ratos toleram em uma só dose 7 mg. por quilo de pêso corporal, e os coelhos, 3,5 mg. para o mesmo pêso. As experiências iniciais indicaram de modo geral que a droga é bem tolerada por animais de várias espécies.

## APLICAÇÃO CLÍNICA

A literatura médica vem consignado últimamente algumas comunicações sobre os resultados obtidos no tratamento da lepra por meio do DIASONE ABBOTT (8, 9, 10) .

Outros relatos foram apresentados na II Conferência Panamericana da Lepra, realizada no Rio de Janeiro em outubro de 1946 (11) , e alguns ainda inéditos, e unicamente confiados ao Departamento de Investigações Clínicas dos LABORATÓRIOS ABBOTT para a avaliação da droga (10, 13, 14). Resumiremos a seguir, algumas das comunicações clínicas que dão a conhecer os resultados alcançados com a administração bucal de DIAZONE ABBOTT por longos períodos de tempo.

Os pesquisadores Faget, Pogge e Johansen (8) , do Leprosário Nacional de Carville, Louisiana, E. U. A. empregaram DIA- ZONE ABBOTT em 104 pacientes leprosos. Os estudos abrangeram um período de dois anos e meio, e 66 dos pacientes receberam a droga durante 6 meses ou mais. Dêstes, cerca de 74% eram predominantemente do tipo lepromatoso; 20% do tipo francamente misto e, 5% do tipo neural. Em 19% dêste grupo as lesões eram mínimas, em 51% estas eram moderadamente avançadas e em 19% muito avançadas. Em 24% dos pacientes tratados durante 6 meses ou mais, a micobactéria da lepra desapareceu das lesões da pele, e em 65% se obteve melhoria objetiva das lesões leprosas. Em outros 12% houve melhoria apenas das lesões não específicas, e em 23% não houve modificações significativas. Nenhum dos pacientes teve seu mal clinicamente agravado. Segundo a observação dos investigadores, a terapia requer um período de seis meses, pelo menos, para poder-se avaliar o efeito da droga. Diversas reações obrigaram a suspender a administração da droga em 30% dos pacientes que foram tratados nesta série.

Uma comunicação clínica de dois dêstes autores, Faget e Pogge, foi anteriormente publicada no *The New Orleans Medical and Surgical Journal* (9).

Fernández (10) em seu primeiro estudo clínico sobre DIASONE ABBOTT, administrou a droga a 62 pacientes da Clínica para o Tratamento da Lepra "Prof. P. Fidanza", de Rosário, Rep. Argentina.

Dêstes doentes, 42 receberam a droga durante um tempo relativamente longo, para se observar os efeitos da mesma. A medicação foi dada em periodos de oito semanas, iniciando-se a administração com doses pequenas e aumentando - as progressivamen-

te. Em 50% dos pacientes houve melhoria depois de um período. Nos pacientes que receberam dois períodos a melhoria atingiu 63%, e nos que receberam três períodos todos melhoraram. O sinal mais frequente e precoce da ação da droga, foi o amolecimento e ulceração dos nódulos leprosos, tubérculos e placas.

Posteriormente as lesões regrediram, tornando-se menores. Algumas vêzes a reabsorção das lesões foi completa, e em outras, o centro da lesão foi reabsorvido, enquanto que a regressão da porção periférica foi apenas parcial. Êste investigador, também observou reações tóxicas com o uso da droga, sendo obrigado a limitar consideravelmente a dosificação, e mesmo, algumas vezes, suspendê-la.

Posteriormente, êste mesmo autor, Fernández (11) , apresentou na II Conferência Panamericana da Lepra, celebrada no Rio de Janeiro, em outubro de 1946, uma comunicação intitulada "Ação da DIAZONA no Tratamento da Lepra", na qual confirmou os resultados satisfatórios obtidos em seus primeiros pacientes, já com sua casuística elevada para 82 casos.

Muir (12) , da "British Empire Leprosy Relief Association" comunicou os resultados obtidos com o uso do DIASONE ABBOTT no tratamento de 100 pacientes asilados no Leprosário Chacachacare, Trindade, Antilhas Inglesas. Nos pacientes que estavam no terceiro período da enfermidade, classificado pelo autor como de eliminação. e que se caracterizava por reações leprosas frequentes, abertura expontânea e ulceração dos nódulos e engrossamento das áreas lepromatosas, Muir observou, depois da administração da droga, bem estar geral, aumento de apetite e melhoria do estado geral, regressão dos nódulos e cicatrização das úlceras leprosas da pele e melhoria do estado inflamatório dos olhos, desaparecimento da febre e da reação leprosa.

Souza Lima (13), do Sanatório Padre Bento, Gopouva. São Paulo, Brasil, nas conclusões de uma nota preliminar intitulada "Tratamento da Lepra pela Disona", relata que "com a experimentação da Disona em 58 pacientes do Sanatório Padre Bento, desde setembro de 1945 a junho de 1946, obtivemos resultados clínicos, baciloscópicos e histopatológicos, muito superiores em intensidade e duração do que os obtidos até o momento com outras medicações empregadas no tratamento da lepra, equiparando-se. contudo, aos obtidos com o sal sódico do p. p. diaminodifenilsulfona n.n. sulfonato de didextrosa, cujo radical é o mesmo. Pela observação de nossos casos, embora em número pequeno e por curto espaço de tempo, verificou-se que a DIASONA é ativa, possivelmente pelo radical diaminodifenilsufona... sendo o efeito

mais notável a detenção do progresso da moléstia na quase totalidade dos pacientes... O emprego da Diasona praticamente sem perigo, demonstrou que o mesmo é um medicamento perfeitamente tolerado, mesmo nos pacientes de pouca idade, tomando-se as precauções necessárias, sendo desejável sua generalização como medicação coadjuvante no tratamento da lepra".

Romero e seus colaboradores (14) comunicaram resultados satisfatórios em 21 sobre 25 casos de lepra tratados com uma dose total de 100 mg. de DIASONE administrada em doses bucais até uma grama durante 3 a 4 meses. Estes autores recomendam o uso concomitante de sais de ferro, vitaminas e extrato de fígado cru para evitar a ação tóxica do medicamento. Ao enumerar seus resultados manifestaram que houve melhoria nos 21 casos do tipo lepromatoso, os quais receberam uma dose média de 100 gramas. Esta melhoria não podia ser considerada somente psíquica, pois foi clinicamente determinada pela diminuição do tamanho e forma dos lepromas, pela natureza benigna das crises leprosas, desaparecimento das manifestações purpúricas, reaparecimento de pêlos em áreas de alopecia em sete casos, e finalmente, diminuição do baço e fígado. As lesões nervosas e as atrofia musculares pareceram melhorar, o que entretanto, não se pode afirmar com segurança. Os resultados obtidos durante cinco meses foram animadores e semelhantes, talvez melhores do que aqueles obtidos com p.p. diaminodifenilsulfona sulfonato de didextrose. Não se observaram manifestações cutâneas de intolerância à droga. Êstes autores assim concluíram suas observações: DIASONE apresenta a vantagem de ser administrada por via bucal; não deve ser utilizado sem o auxílio de meios laboratoriais para determinação periódica do quadro sanguíneo e exame de urina; para evitar os efeitos prejudiciais da droga deve-se administrar sais de ferro e extrato de fígado cru. A dose diária de DIASONE deve ser de uma grama pelo menos durante 4 meses. Parece que suspensa a medicação, ao ser depois retomada, há um período breve de reativação da enfermidade.

A curta experiência dos autores somente permitiu-lhes manifestar que seus resultados são animadores e justificam pesquisas futuras com DIASONE.

### DOSIFICAÇÃO

A maioria dos leprólogos recomenda iniciar o tratamento com doses mínimas, uma vez que não se pode prever a sensibilidade individual dos pacientes aos efeitos tóxicos secundários. A dose inicial de prova para os adultos deve ser de uma drágea de 0,3 mb. ao dia.

Não surgindo sintomas de intolerância durante a primeira semana, a dose pode ser aumentada para duas drágeas diárias de 0,3 mg., dose esta que deve ser mantida durante seis meses ou mais se não surgirem efeitos de certa gravidade. Êste tempo de seis meses é necessário para observar-se o efeito da droga.

Também se administrou diariamente de 7 a 8 drágeas de 0,3 gm. Por Este método o período de medicação deve limitar-se á oito semanas, dando-se um intervalo de 3 a 4 semanas de repouso antes de recommençar outro série de tratamento.

As doses de DIASONE não devem ser aumentadas si aparecerem efeitos tóxicos graves; nesta eventualidade deve-se erduzir a dose, ou suspendê-la, segundo a gravidade da intoxicação.

### REAÇÕES TÓXICAS

A reação tóxica mais comum no curso da terapêutica pela DIASONE é a anemia normocítica transitória, que se manifesta mesmo quando as dosagens são adequadas e, não deve ser motivo para suspensão da droga, a não ser que tal efeito seja muito pronunciado.

O estado anêmico progride rãpidamente durante a primeira, segunda ou terceira semana, e a contagem globular é muito baixa, pois o número de glóbulos vermelhos pode descer até 2.500.000 por milímetro cúbico.

Ordinariamente a recuperação da anemia começa na terceira semana e na sexta o número de glóbulos vermelhos se etabiliza ao redor de 4.000.000. Alguns pesquisadores, preferem administrar hematínicos ao iniciar o tratamento pela DIASONE com o fito de reduzir ao mínimo esta razão. As contagens eritrocitárias que revelam menos de 2.500.000 glóbulos durante as primeiras três semanas, ou as contagens que não indicam recuperação até a sexta semana, constituem causas para suspender a administração da droga, ou para reduzir consideravelmente a dose. Durante o período de anemia, e intimamente ligado a mesma, pode aparecer astenia, depressão mental, dispnêia moderada ao esforço, dores de cabeça e vertigens. A metahemoglobinemia ocorre em metade dos pacientes tratados com DIASONE, e se manifesta por cianose, a qual não constitue motivo para o afastamento da droga, a não ser que venha acompanhada de outros sintomas de anoxemia. A náusea é comum nos pacientes sob tratamento pela DIASONE, porém, raramente determinam a suspensão da mesma, e tal efeito se reduz a um mínimo, dando-se a droga durante as refeições, e não entre as mesmas. Alguns investigadores relataram casos de hematúria,

como complicação da terapêutica pela DIASONE, e, nestes casos a droga deve ser afastada imediatamente. A dermatite medicamentosa provocada pela DIASONE, e que aparece no tratamento da lepra, não deve ser confundida com as reações dos lepromas, as quais traduzem a ação da droga sobre as lesões da moléstia. As reações lepromatosas não constituem contra-indicações á droga, a menos que sejam de caracter difuso e violento. Comunicam-se casos de dermatite medicamentosa provocada pela DIASONE em forma de eritema nodoso, eritema multiforme e dermatite eczematóide. Tais inflamações cutâneas constituem indices para suspender a droga, ou reduzir a dose se tais processos inflamatórios forem leves.

Ao mesmo tempo que a droga atúa nas lesões leprosas, observa-se aumento de temperatura. Os nódulos cutâneos e as placas tendem a suavizar-se e a abrir-se; depois diminuem de tamanho e se cicatrizam.

Durante esta fase pode-se observar reações generalizadas da pele, ou focos localizados da moléstia podem inflamar-se, provocando sintomas tais como neurites acentuadas. Nenhum efeito específico provocado por DIASONE sobre a contagem de glóbulos foi relatada; entretanto a hematimetria deve ser feita periódicamente, quando os pacientes estão tomando a droga, em vista da tendência que têm as substâncias dêste grupo de causar agranulocitose em certos doentes sensíveis a mesma. Um número de leucócitos abaixo de 5.000 por milímetro cúbico, indica que a droga não deve ser continuada. Finalmente, em pacientes que não toleram a droga, ao aparecerem uma ou mais reações das já descritas, é necessário um período de descanso, e depois o tratamento será retomado de modo gradual, aumentando a dose de 0,065 a 0,13 mg. por dia para poder continuar a terapia.

Não há dúvida que só o tempo e as investigações clínicas futuras permitirão o estabelecimento de conclusões precisas com referência a terapia da lepra por meio dêste derivado da diaminodifenilsulfona; sem embargo, os resultados até agora obtidos pelos investigadores citados é uma verdadeira esperança para chegar a erradicar mais um dos males que vêm atormentando a humanidade desde tempos imemoriais.

## APRESENTAÇÃO

DIASONE é apresentado em drágeas de 0,3 mg. em vidros de 100, 500 e 1000. N. de Lista, 3385.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1) STRONG, R. P. — **Stitt's Diagnosis Prevention and Treatment of Tropical Diseases**, VI Edición, Vol. I, Capítulo XXIX (Leprosy), pág. 813.
- 2) SAVY, PAUL — **Trait de Thérapeutique Clinique**, 3.<sup>a</sup> Edición, Tomo III, pág. 2752 (Traitement de la Lèpre).
- 3) ARGUELLO, PITT, L. — **La Lepra**, El Dia Médico, Año XVIII. N. 31, p. 1017, Julho 29, 1946.
- 4) RAIZISS, G. W. — (1943), **Diasone**, A New and Active Chemotherapeutic Agent *Cience*, 98:350, 15 de Outubro.
- 5) BAUER, H., and ROSENTHAL, S. M. (1938) — **Studies in Chemotherapy**, VII, *Pub. Health Rep.* 53:40.
- 6) FELDMAN, W. H., HINSHAW, H. C., and MOSES, H. E. (1943) — **Therapeutic Effects on Disodium Formaldehyde Sulfoxilate Diaminodiphenylsulfone In Experimental Tuberculosis**, *Arch. Pathol.* 36:64, Julho.
- 7) OLSON, K. B., THOMPSON, J. F., and ZINTHEO, C. J. JR.: — **Treatment of Pulmonary Tuberculosis with Diasone**. *Am. Rev. Tuber.*, 52:474, 1945, Reproduzido em: **The Canadian Medical Association Journal**, 54:4, Abril, 1946, p. 412.
- 8) FAGET, G. H., POGGE, R. C., and JOHANSEN, F. A. — **Diasone in the Treatment of Leprosy**, *Pub. Health Rep.*, no prelo.
- 9) FAGET, G. H., POGGE, R. C. (1945) — **Diasone in the Treatment of Leprosy**, *New Orleans Med. & Surg. J.* 98:1945.
- 10) FERNANDEZ, J. M. M. — **Diasone in the Treatment of Leprosy**, A Preliminary Report, *International J. of Leprosy*, no prelo.
- 11) FERNANDEZ, J. M. M., and CARBONI, E. A. — Accion de la Diasona en el Tratamiento de la lepra. Serviço de Leprologia "Professor Enrique P. Fidanza", Hospital Carrasco, Rosário, Argentina. Comunicação apresentada na II.<sup>a</sup> Conferência Panamericana de Lepra, realizada em Rio de Janeiro, 19 de outubro de 1946.
- 12) MUIR, W. (1944) — **The Treatment on The Leprosy with Diasone**, *International J. of Leprosy*, Third Special War Number and. Vol. 18:1 de Dezembro.
- 13) DE SOUZA LIMA, L. — **Tratamento da Lepra pela Diasona**, Sanatorio Padre Bento, Gopoúva, Brasil, Comunicação pessoal.
- 14) ROMERO, ARTURO e Colaboradores — **Preliminary Report on 25 Cases of Leprosy Treated During Five Months with Diasone**. *Dispensário Dermatológico de Sao José, Costa Rica*. Comunicação pessoal.

— Publicação Abbott. —