

O 4:4'-DIAMINO-DIFENIL-SULFONA NO TRATAMENTO DA LEPRO LEPROMATOSA

LUIZ GARCIA DUARTE (*)

PAULO HOMEM DE MELLO (*)

Na Alemanha, 1908, sintetizaram-se duas substâncias, quimicamente afins, cujas notáveis propriedades terapêuticas seriam reveladas só muitos anos depois: a p-aminobenzeno-sulfonamida (sulfanilamida), Gelmo ²⁰, e a 4:4'-diamino-difenil-sulfona (A.M.), Fromm & Wittmann ³⁸. De fato, somente em 1935, é que Domagk ²⁰ descobriu a extraordinária ação anti-estreptocócica de um derivado monossustituído da sulfanilamida — "Prontosil rubrum" (sulfamido-crisoidina), que abriu a Era das Sulfas. Pouco mais tarde, 1937, o grupo de Fourneau ³⁸, em França, e o de Bluttel³⁸, na Inglaterra, demonstraram que o A.M. era também ativo contra cócos; mas a droga só despertou interesse quando Rist ³⁸ assinalou, em 1939, sua ação bacteriostática sobre culturas do *M. tuberculosis*. Dadas suas afinidades com as sulfas, cuja posologia é de cerca de 3 a 6 grs. diárias, o A.M. foi ensaiado contra os ácido-resistentes em doses semelhantes. Não é, pois, de estranhar fôsse julgado excessivamente tóxico, e logo abandonado em favor dos seus derivados. Esse novo rumo nas pesquisas viria a culminar, em 1943, com a histórica comunicação do grupo de Faget ¹³ sobre a atividade anti-leprosa de um derivado dissustituído — "Promin" (didextrose sulfonato de sódio). O êxito de Carville incentivou o experimento doutras sulfonas complexas, vindo a granjear prestígio o "Diasone" (bisformaldeído sulfoxilato de sódio), Muir ³⁰, 1944, e o "Sulphetrone" (bisfenilpropilamino sulfonato de sódio), Wharton ⁴⁰, 1947. Entretanto, a equivalência dos resultados terapêuticos obtidos com êsses e outros derivados, e a verificação de que, em grau maior ou menor, desdobravam-se em A.M. no organismo, pôs em evidência, por volta de 1948, a hipótese de que fôsse essa substância (sulfona-mãe) o núcleo ativo e tóxico de todas as demais sulfonas (repetia-se, pois, aqui a fase assinalada por Tréfouel na história das sulfas). Cochrane ⁵, em Madras, imediatamente seguido por Souza Lima ³⁶, em São Paulo, Lowe ²⁴, em Uzuakoli, Floch ¹⁴, na Caiena, e Chaussinand ³, em Paris, foi o primeiro estudioso

(*) Médicos do Sanatório Pirapitinguí, Departamento de Profilaxia da Lepra, São Paulo, Brasil.

a retomar as pesquisas com o A.M. em pequenas doses. Os depoimentos desses três últimos autores, que concluíram ser o A.M. a sulfona de escolha, suscitaram novos e numerosos estudos, dessarte esclarecendo-se muitos pontos da questão. Wade ³⁹, que analisou a bibliografia até 1951, concluiu favoravelmente à sulfona-mãe; não nos parece que até hoje esse conceito possa ser modificado. Porém, a se demonstrar que as sulfonas complexas não apresentam, sob o aspecto terapêutico, qualquer sensível vantagem sobre o A.M., incomparavelmente mais barato, a sulfona-mãe deverá impor-se nos países leprogênicos, países subdesenvolvidos, cujos recursos financeiros para a campanha exigem a mais judiciosa e eficiente aplicação.

O presente trabalho resume nossa experiência de dois anos com o A.M. na rotina sanatorial.

MATERIAL E MÉTODO

Desde junho de 1951, vimos tratando de enfermos lepromatosos, internados neste Sanatório, pela ministração oral de A.M.*, em comprimidos de 100 mgrs.. Neste trabalho foram incluídos somente os enfermos que, desde o início, receberam o A.M. como única terapêutica da moléstia: 90 casos.

Ao exame inicial, procedido na época da internação, foram os casos classificados segundo o grau de adiantamento da moléstia, empregando-se a conceituação de incipientes, moderados e avançados preconizada por Souza Lima ³⁸. Verificou-se a seguinte distribuição do grupo em estudo:

QUADRO I — DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO POR GRAUS DA MOLÉSTIA

	Nº absoluto	Nº percentual
Incipientes	21	23
Moderados	17	19
Avançados	52	58
	90	100

Para a maior parte do grupo (79 casos) foi-nos possível manter o tratamento rigidamente dentro de esquemas bem definidos, como especifica o quadro II.

(*) 4:4'-diamino-difenil-sulfona.

QUADRO II - DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO POR ESQUEMAS DE TRATAMENTO

Nº de casos	Esquema	Dose diária inicial e máxima	Séries	Repouso
48	I	100 mgrs.	42 dias	15 dias
20	II	200 mgrs.	42 dias	15 dias
11	III	200 mgrs.	Tri-semanal	—
11	—	100 a 200 mgrs.	Variáveis	Variável

Recomendamos aos enfermos ingerissem os comprimidos durante as refeições. Em nenhum dos casos em aprêço empregamos medicação auxiliar que pudesse mascarar os eventuais efeitos tóxicos da droga.

Indispensável frisar que este trabalho foi intencionalmente realizado dentro dos padrões de rotina da sulfonoterapia nos sanatórios do D.P.L. — mensalmente: revisão clínico-dermatológica, baciloscopia no muco nasal e material de lesão cutânea, hematimetria e exame de urina.

Como os enfermos apresentavam-se ao nosso Serviço na medida que iam sendo internados para tratamento, isto é, em datas muito diversas, verificamos que, na última revisão dos casos (julho de 1953), o grupo distribuía-se por tempos variáveis de sulfonização, segundo esclarece o quadro III.

QUADRO III - DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO POR TEMPO DE TRATAMENTO

Tempo de tratamento em meses	Nº de casos
3 ou menos	14
6 ou menos	20
9 ou menos	18
12 ou menos	6
15 ou menos	8
18 ou menos	6
21 ou menos	5
24 ou menos	12
25	1
Nº de enfermos	90

A revisão precoce de certo número de casos ainda no limiar do tratamento, em outras palavras, casos que não tinham ultrapassado o primeiro semestre de sulfonoterapia — tempo considerado necessário para a evidenciação dos resultados clínicos — foi realizada com o propósito de observarmos a chamada "fase de latência" ou o advento de exacerbações iniciais.

Os resultados terapêuticos foram observados quanto à clínica e à baciloscopia. A documentação histopatológica, infelizmente pequena, não merece publicação. Os fatos observados não nos indicaram, em nenhum momento, a oportunidade de praticarmos a lepromino-reação.

RESULTADOS

Nossos resultados são compendiados em cinco itens: eficácia, toxicidade, administração, custo, e estímulo à reação leprosa; coincidindo com o quintuplo aspecto proposto por Cochrane ⁶ para o julgamento do exato valor de qualquer droga sulfônica.

1 — *Eficácia* — Os resultados dermatológicos estão resumidos nos quadros IV, V, VI e VII, nos quais as letras B (branqueados), MM (muito melhorados), M (melhorados), I (inalterados) e P (piorados) correspondem à conceituação de Souza Lima ³⁸.

QUADRO IV - LEPROMATOSOS INCIPIENTES: RESULTADOS DERMATOLÓGICOS EM FUNÇÃO DO TEMPO DE TRATAMENTO

	3 m.	6 m.	9 m.	12 m.	15 m.	18 m.	21 m.	24 m.	25 m.	
B	—	—	—	—	—	1	2	2	—	5
MM	—	1	1	—	—	1	1	4	—	8
M	1	3	—	—	—	—	—	—	1	5
I	2	1	—	—	—	—	—	—	—	3
P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
	3	5	1	0	0	2	3	6	1	21

QUADRO V — LEPROMATOSOS MODERADOS: RESULTADOS DERMATOLÓGICOS EM FUNÇÃO DO TEMPO DE TRATAMENTO

	3 m.	6 m.	9 m.	12 m.	15 m.	18 m.	21 m.	24 m.	25 m.	
B	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1
MM	—	—	2	3	1	1	1	2	—	10
M	—	1	—	—	—	—	—	1	—	2
I	3	—	—	—	—	—	—	—	—	4
P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
	4	1	2	3	1	1	1	4	0	17

QUADRO VI - LEPROMATOSOS AVANÇADOS: RESULTADOS DERMATOLÓGICOS EM FUNÇÃO DO TEMPO DE TRATAMENTO

	3 m.	6 m.	9 m.	12 m.	15 m.	18 m.	21 m.	24 m.	25 m.	
B	—	—	—	—	2	—	—	1	—	3
MM	—	1	5	1	3	3	—	1	—	14
M	6	13	10	2	2	—	1	—	—	34
I	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1
P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
	7	14	15	3	7	3	1	2	0	52

QUADRO VII - LEPROMATOSOS COM MAIS DE 6 E MENOS DE 26 MESES DE TRATAMENTO: RESULTADOS DERMATOLÓGICOS EM FUNÇÃO DO GRAU DE ADIANTAMENTO DA MOLÉSTIA

	Incipientes	Moderados	Avançados	Nº abs.	Nº %
B	5	1	3	9	16
MM	7	10	13	30	54
M	1	1	15	17	30
I	—	—	—	0	0
P	—	—	—	0	0
	13	12	31	56	100

Quanto ao S.N.P., lesado ou não, manteve-se indiferente ao tratamento. Em um único enfermo, sem que se apurasse relação de causa e efeito, observamos rápida e completa regressão do quadro polinevrítico.

Resultados baciloscópicos (quadros VIII e IX) — Atribuímos 3 graus às baciloscopias: |—| ou 0 (negativo), + ou 1 (positivo), ++ ou 2 (fortemente positivo). Neste trabalho, consideramos como negativos tão somente os casos que apresentaram tal resultado às três últimas pesquisas mensais.

No quadro VIII, cada fração simples é o resultado de um caso. O algarismo no numerador indica exame no muco nasal; no denominador, no material de lesão cutânea.

QUADRO VIII - RESULTADOS BACILOSCÓPICOS EM FUNÇÃO DO TEMPO DE TRATAMENTO

Nº de casos	Baciloscpias iniciais	Tempo de tratamento (em meses)	Baciloscpias atuais
14	00000111111111 1111111111222	3 ou menos	00000011111111 11111111111111
20	0000000011111111112 1111111111122222222	6 ou menos	0000000000000000111 1111111111111111122
18	001111111111111222 1111112222222222222	9 ou menos	00000000000000000 0001111111111111111
6	001111 112222	12 ou menos	000000 000111
8	01111112 11122222	15 ou menos	00000000 00011111
6	001111 112222	18 ou menos	000000 000011
5	00001 11112	21 ou menos	00000 01111
12	000000000012 111111111222	24 ou menos	000000000000 000000011111
1	0 — 1	25 meses	0 — 0

QUADRO IX - LEPROMATOSOS COM MAIS DE 6 E MENOS DE 26 MESES DE TRATAMENTO: RESULTADOS BACILOSCÓPICOS NO MUCO-NASAL E LESÃO CUTÂNEA

Muco nasal			Lesão cutânea	
Inicial	Atual		Inicial	Atual
22	56	—	0	22
29	0	+	27	34
5	0	++	29	0
56	56		56	56

2 — *Toxicidade* — Com a dose diária máxima de 200 mgrs. de A.M., não observamos efeitos tóxicos que nos obrigassem a intervir. Alguns enfermos queixaram-se de náuseas e cefaléia, que desapareceram com a continuação do tratamento; outros, seduzidos pelo alto conceito em que é tida certa sulfona entre a população do Sanatório, alegaram que "não se davam bem com o novo tratamento", subterfúgio que vieram posteriormente a nos confessar. Não ocorreram, em nenhum momento, complicações hepáticas ou renais. Quanto ao sangue, verificamos na maioria dos pacientes a conservação dos valores iniciais da série vermelha; e mesmo, em 5 casos, nítida ascensão da taxa hemoglobínica no decurso do tratamento. O quadro X mostra os valores hemoglobínicos do grupo antes e depois da sulfonização.

QUADRO X - VALORES HEMOGLOBÍNICOS DE 83 ENFERMOS LEPROMATOSOS ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO PELO A.M.

Hemoglobina (grs./100 ml.)	Distribuição dos enfermos	
	Antes do tratamento	Depois do tratamento
8.0- 8.4	2	—
8.5- 8.9	1	—
9.0- 9.4	4	3
9.5- 9.9	9	8
10.0-10.4	3	3
10.5-10.9	25	24
11.0-11.4	22	21
11.5-11.9	10	6
12.0-12.4	2	12
12.5-12.9	5	6
Média do grupo	10.7	11.0

3 — *Administração* — A droga foi ministrada por via oral e segundo os esquemas já mencionados. Não realizamos estudos farmacodinômicos sobre a absorção, níveis sangüíneos e eliminação da droga. Os quadros XI, XII e XIII representam a relação esquema adotado: resultados clínicos, em função do tempo de tratamento e do grau de adiantamento da moléstia.

QUADRO XI — RESULTADOS DERMATOLÓGICOS SEGUNDO OS ESQUEMAS ADOTADOS

	Resultados dermatológicos					
	B	MM	M	I	P	
Esq. 1	—	11	33	4	—	48
Esq. 2	5	14	1	—	—	20
Esq. 3	1	6	4	—	—	11
	6	31	38	4	—	79

QUADRO XII — COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS POR ESQUEMA E GRAU DE ADIANTAMENTO DA MOLÉSTIA

	Grau de adiantamento da moléstia			
	Incipientes	Moderados	Avançados	
Esq. 1	6	7	35	48
Esq. 2	9	2	9	20
Esq. 3	1	4	6	11
	16	13	50	79

QUADRO XIII — COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS POR ESQUEMA E TEMPO DE TRATAMENTO

	3 m.	6 m.	9 m.	12 m.	15 m.	18 m.	21 m.	24 m.	25 m.	
Esq. 1	11	19	16	—	2	—	—	—	—	48
Esq. 2	—	—	—	1	2	4	4	9	—	20
Esq. 3	—	—	2	4	3	1	—	1	—	11
	11	19	18	5	7	5	4	10	—	79

4 — *Custo* — Até a coleta destes dados, tinham sido administrados aos 90 enfermos em estudo exatamente 29.891 comprimidos de A.M., cujo custo, na base de 20 centavos a unidade, monta a Cr\$ 5.978,20. A média do número de comprimidos por doente branqueado igual a 777, ou sejam Cr\$ 155,40; com um mínimo de 580 (Cr\$ 116,00) e máximo de 1.008 (Cr\$ 201,60).

5 — *Estímulo à reação leprosa* — No quadro XIV compendiam-se os casos estudados com relação à reação leprosa, ou, mais propriamente, ao eritema nodoso da lepra. Rotulamos como - casos com E.N. - somente aqueles em que o fenômeno surgiu na vigência do tratamento ou intensificou-se notavelmente. Convém assinalar que apenas 8 enfermos apresentaram surto reacional intenso.

QUADRO XIV - POSSÍVEL INDUÇÃO DO TRATAMENTO AO ERITEMA NODOSO DA LEPRO

Eritema Nodoso			
Presente		Ausente	
Nº abs.	Nº %	Nº abs.	Nº %
27	30	63	70

DISCUSSÃO

1 — *Eficácia* — Que o A.M. é notavelmente eficaz na lepra — testemunham, entre outros, Cochrane⁶⁻⁹, Souza Lima³⁶, Lowe²⁵⁻²⁶, Floch¹⁶, Chaussinand³, Muir³¹, Dharmendra¹⁰, Molesworth²⁹, Garrett¹⁸, Gate & Rousset¹⁹, Languillon²³, Meredith & Patton²⁸, Francis & Spinks¹⁷, Estrada¹², Muraz³², sem contestação. A maioria dos autores refere ter obtido resultados pelo menos comparáveis aos das sulfonas complexas; e alguns deles prestigiam a hipótese de ser o A.M. o núcleo ativo e tóxico, senão de tôdas, pelo menos das sulfonas dissubstituídas. Dentre os que possuem mais ampla experiência com a droga, ressaltam os seguintes depoimentos. Cochrane: — "a mais ativa das sulfonas" — "parece razoável concluir-se que o efeito de qualquer derivado esteja principalmente em relação com o aumento do seu conteúdo de diamino-difenil-sulfona". Lowe: — "é provavelmente a mais ativa das sulfonas" — "o uso das sulfonas complexas constitui método de tratamento dispendioso e desnecessário para assegurar a ação da diamino-difenil-sulfona no organismo". Floch: — "a S.M. é pelo menos tão ativa quanto as dissubstituídas" — "as sulfonas dissubstituídas não são mais do que uma espécie de diluição do produto ativo no seio de grande molécula, cuja aparente menor toxidez é proporcionalmente acompanhada de menor atividade" — "não nos parece que as sulfonas atualmente empregadas apresentem qualquer vantagens verdadeira sobre a S.M.". Chaussinand: — "os derivados substituídos, tais como a Diazona e a Sulfetrona, agem libertando a S.M., mais ou menos lentamente, no tubo digestivo" — "pudemos observar resultados terapêuticos absolutamente comparáveis aos obtidos com a Diazona e a Sulfetrona, usando a S.M.".

Embora represente este trabalho apenas a fase inicial de nossos estudos, julgamos pudesse ser de alguma utilidade a publicação e crítica dos resultados até esta altura obtidos. Para a interpretação correta desses resultados é preciso ter em mente, frisamos, que não se referem a um único lote de enfermos tratados durante 25 meses, mas, sim, grupos a variáveis alturas do tratamento. Nessas condições, pareceu-nos mais interessante apreciá-los em dois períodos: resultados no primeiro semestre e

resultados depois do primeiro semestre. A apreciação precoce dos casos, cujo objetivo já foi definido, mostrou-nos que, no primeiro semestre, 26 em 34 enfermos (76,4%), evidenciavam melhoria clínica, corroborada pelos achados baciloscópicos; o que nos induz a pensar num encurtamento da "fase de latência" ou, em outras palavras, resultados imediatos mais rápidos que os usuais com outras sulfonas. Devemos ainda registrar que não verificamos exacerbação da moléstia em nenhum dos pacientes.

A negatificação do muco nasal, a partir do terceiro trimestre, atingiu a cifra de 100%; e, no decurso dos 6 aos 25 meses, 39,2% dos pacientes apresentavam-se negativos no material de lesão cutânea e 100% ascenderam a graus vários de melhoria clínica (16% branqueados, 54% muito melhorados e 30% melhorados). Tais resultados são comparáveis aos melhores conseguidos com as sulfonas complexas.

2 — *Toxicidade* — Divergem os autores, mas parece-nos que o cômputo das opiniões é favorável ao A.M.. A propósito vejamos ainda os depoimentos de Lowe ²⁵⁻²⁷: - "é errônea a idéia, geralmente aceita, de que o produto é muito tóxico" — "nas doses de 800 a 1.200 mgrs. semanais, lentamente atingidas, a toxicidade é rara"; de Floch ¹⁶: - "a pretendida grande toxidez da diamino-difenil-sulfona é um mito" — "a dose terapêutica diária de 200 mgrs., que recomendamos, apresenta margem de segurança muito largamente suficiente, e, tratando a lepra pela S.M., não temos tido maior número de acidentes do que com o Promin, a Diazona e o Cimedone, bem ao contrário"; de Chaussinand ³: — "a S.M., administrada oralmente na dose diária máxima de 200 mgrs., era tolerada sem nenhuma perturbação por nossos enfermos adultos". Também Muir ³¹ e Estrada ¹² não verificaram a propalada grande toxicidade do A.M.. Garrett ¹⁸ e Irvine ²¹ publicaram observações que sugerem a viabilidade do manejo da droga, em larga escala, sob escassa vigilância médica. Por outro lado, Dharmendra ¹⁰ considera-a mais tóxica que os derivados, opinião compartilhada por Cochrane ⁷, que julga estreita sua margem de uso. Porém, a termos em vista as doses utilizadas pelos experimentadores, verificaremos que apenas Allday & Barnes ¹ e Barnes & Barnes ² fazem menção de acidentes mais graves (hepatite severa e dermatite exfoliativa), com dose de 200 mgrs. diários; os demais autores que acusam toxidez muito acentuada do A.M., como Souza Lima ³⁶, Jelliffe ²², Meredith ²⁸, Scott ³⁴ e Ramanujan ³³, ministraram-no em doses de 300 ou mais mgrs. diários, posologia excessiva, como demonstrouse em Uzuakoli.

A tolerância de nossos enfermos a doses diárias máximas de 100 a 200 mgrs. foi praticamente perfeita. Bem cedo nos convencemos que, dentro de tais condições, eram perfeitamente dispensáveis as provas funcionais do rim e do fígado, e o exame hematológico completo, sendo suficientes as verificações da rotina do Sanatório: exame de urina e taxa hemoglobínica mensais. Sem que se ministrassem qualquer medicação hematinica, nenhum dos pacientes revelou anemia que indicasse modificação ou complementação da conduta terapêutica; muito ao contrário, pelo me-

nos 5 casos, beneficiaram-se nitidamente no que toca à oligocromemia inicial. A média hemoglobínica inicial do grupo, que já era baixa (10,7 grs. por 100 ml.), praticamente não se alterou (11,0). A propósito, Souza Lima ³⁸, já chamára a atenção para o fato de que os enfermos, internados nos nossos Sanatórios, mostram, aos exames de admissão, certo grau de anemia. No nosso Sanatório, que recebe grande número de indivíduos do meio rural, somam-se aos fatores carenciais de anemia elevados índices de ancilostomose (20% no grupo estudado). E' possível, portanto, que a ação hemotóxica das sulfonas venha a ser compensada pela regressão da própria lepra, pelas correções dietéticas e pela erradicação das verminoses.

Pareceu-nos interessante registrar a observação de 2 casos não incluídos neste trabalho. Um enfêrmo que, a despeito da prescrição, começou por ingerir 4 comprimidos (400 mgrs.) diâriamente, desenvolveu, ao fim de uma semana, quadro febril, com hepatite e intensa icterícia; fenômenos que regrediram com a suspensão do medicamento. Outro caso, que, por duas vezes, havia reagido com dermatite eritrodérmica, à instituição da terapêutica pelo Promin, passou a receber o A.M. com perfeita tolerância.

3 — *Administração* — A via oral é a preferida pelos autores, dentre os quais cumpre anotar Lowe ²⁵, Chaussinand ³, Dharmendra ¹¹, Muir ³¹. Os estudos da farmacodinâmica do A.M., especialmente os de Smith ³⁵ e Dharmendra ¹¹, parecem justificar plenamente a ministração "per os"; ao contrário da Diazona e Sulfetrona que perdem-se pelas fezes nas proporções respectivas de 50-60% e 70-90% das doses ingeridas, o A.M. é absorvido na proporção de 80-100%. Smith, que considera o A.M. a melhor sulfona do ponto de vista farmacológico, diz que "apresenta grandes vantagens, pois, dada oralmente, é bem absorvida, vagarosamente excretada pelos rins, sendo necessário pequena quantidade para estabelecer e manter concentração sangüínea comparável à obtida com outras sulfonas". Os esquemas para tratamento por via oral variam de autor para autor, desde doses hebdomadárias de 600 mgrs. a 2.100 mgrs. administradas diâriamente (100, 200 ou 300 mgrs.), ou bi-semanalmente (300, 400 ou 500 mgrs.) ou de uma só vez (600 ou 800 mgrs.). A dose diâria máxima deverá ser atingida lentamente, tateando-se a tolerância de cada enfêrmo. Por outro lado, accentuam a urgência de verificar-se até que ponto poderá ser diminuir a posologia do A.M. sem prejuízo de sua eficácia.

O cômputo dos resultados clínicos que obtivemos com os vários esquemas, correlacionado ao grau de adiantamento da moléstia e ao tempo de tratamento, parece demonstrar que doses hebdomadárias tão baixas quanto 600 mgrs. (200 três vezes por semana) ou 700 mgrs. (100 por dia) são provavelmente tão eficazes quanto 1.400 mgrs. semanais (200 por dia). Dentro da devida reserva, inclinamo-nos atualmente para o esquema 1:100 mgrs. diários durante 42 dias, com 15 de repouso. Ficou-nos ainda a impressão de que a dose diâria máxima de 100-200 mgrs. pode ser dada logo de início, sem maiores precauções.

4 — *Custo* — Êste é ponto de excepcional importância, pois que são exatamente os países subdesenvolvidos os que arcam com o problema de endemias de larga envergadura. E' óbvio que a sulfona-mãe, como produto industrial, é menos cara que os seus derivados; porém, a grande re-redução do custo do tratamento deve-se ao fato de ser o A.M. igualmente ativo em doses consideravelmente menores. Exemplificando: Floch ¹⁶ assinala que, em um ano de tratamento, 60 grs. de S.M. agem como 300-500 de Diazona, 1.500 de Promin, 1.800 de Sulfetrona; Cochrane ⁴, com a sulfona-mãe injetável, verificou que 70 grs. equivalem a 700 de Diazona e 2.470 de Sulfetrona oral. A nos louvarmos nos dados de Floch e traduzindo em cruzeiros aquelas proporções ponderais, deduziríamos que o resultado terapêutico obtido com Cr\$ 120,00 de A.M., aproximadamente, custa com o Promin Cr\$ 3.500,00, com a Sulfenona Cr\$ 1.750,00, com a Diazona Cr\$ 800,00, com o Diaminoxil Cr\$ 500,00. Êste aspecto da questão, que tem sido salientado por Lowe ²⁵, Floch ¹⁶, Muir ³¹, Chaussinand³, Francis ¹⁷, Estrada ¹², explica porque mesmo autores que fazem certas restrições ao uso do A.M. (Cochrane ⁸, Dharmendra ¹⁰), recomendam-no para o tratamento maciço.

5 — *Estímulo à reação leprosa* — No julgamento de uma sulfona, esta cláusula é de difícil apreciação. Já do ponto de vista doutrinário, dada a obscuridade da significação biológica do fenômeno, há divergências nas opiniões dos estudiosos. A propósito, eminentes leprólogos julgam-na de bom prognóstico : Muir ³¹, Souza Lima ³⁷. Já do ponto de vista prático, visto que o E.N. incide e, como é sabido, com grande freqüência em casos virgens de qualquer tratamento sulfônico. Apenas Dharmendra ¹⁰ argüi o A.M. por maior incidência de E.N., Lowe e Floch não na julgam diferente das demais sulfonas neste particular.

Como quer que seja, pesquisando a possível indução do A.M. ao E.N.; em nossos 90 lepromatosos, obtivemos a cifra modesta de 30% (aliás idêntica à referida por Lowe). E, em nenhum dos casos, a qualquer momento, apresentou-se a sugestão de uma relação entre causa e efeito.

CONCLUSÕES

I — O A.M. é tão eficaz na lepra lepromatosa quanto as sulfonas complexas usadas no nosso Sanatório (grupo do Promin e grupo da Diazona). Entretanto, com o A.M., os resultados imediatos parecem mais rápidos (redução da fase de latência).

II — Na dose diária máxima de 100-200 mgrs., não revelou nenhum efeito tóxico digno de reparo, não provocou exacerbação inicial da moléstia, nem estímulo extraordinário à reação leprosa (E.N.).

III — Administrado o A.M., por via oral, em séries de 42 dias, com 15 dias de repouso, a dose diária de 100 mgrs. mostrou-se pelo menos tão eficiente quanto a dose diária de 200 mgrs..

IV — O A.M., embora ainda não possamos dizer que reduza sensivelmente o tempo de tratamento, reduz-lhe consideravelmente o custo.

V — Pela grande eficácia, escassa toxicidade, fácil administração e módico preço, o A.M. parece recomendar-se como a sulfona de escolha para o nosso meio.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Allday, E. J. & Barnes, J. — Toxic effects of diamino-diphenyl-sulphone in treatment of leprosy. *Tropical Diseases Bulletin*, London, 1951:48(12) 1126.
- 2 — Barnes, J. & Barnes, E. J. — Liver damage during treatment with diamino-diphenyl-sulphone. *Leprosy Review*, London, 1951:22(3/4)54.
- 3 — Chaussinand, R. — *La Lèpre*. Ed. L'Expansion, Paris, 1950.
- 4 — Cochrane, R. G. — Proceedings of the IV Int. Congr. Trop. Med. and Malaria — 1948, Washington, 1948:1, 374.
- 5 — Cochrane, R. G. — A comparison of sulphone and hydnocarpus therapy of leprosy. *Memoria del V Cong. Intern. de la Lepra — 1948*, Habana, 1949, 220.
- 6 — Cochrane, R. G. — A critical review of the present position of sulphonotherapy in leprosy. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, London, 1950:44(3)259.
- 7 — Cochrane, R. G. — Diamino-diphenyl-sulphone in leprosy. *Letters to the Editor. The Lancet*, London, 1951:260(6649)289.
- 8 — Cochrane, R. G. & Lowe, J. — Conclusões da Conferência sôbre Sulfonoterapia da BELRA. — Notícia. — *International Journal of Leprosy*, New Orleans, 1952:20(1)123.
- 9 — Cochrane, R. G., Ramanujan, K., Paul, H. & Russel, D. — Two-and-a-half years' experimental work on the sulphone group of drugs. *Leprosy Review*, London, 1949:20(1/2)4.
- 10 — Dharmendra — The present status of sulphones in the treatment of leprosy. *Revista Brasileira de Leprologia*, São Paulo, 1951:19(3)194.
- 11 — Dharmendra, Chaterjee, K. R. & Bose, R. — Diamino-diphenyl-sulphone (DDS) in the treatment of leprosy: pharmacological aspects. *Leprosy in India*, Calcutta, 1950:22(4)174.
- 12 — Estrada, S. C. — Experiencias mexicanas recientes en el tratamiento de la lepra con nuevos medicamentos. *La Prensa Mexicana*, Mexico, 1952:17 (1) 12.
- 13 — Faget, G. H., Pogge, R. G., Johansen, F. A., Dinan, J. F., Prejean, B. M. & Eccles, C. G. — The promin treatment of leprosy. A progress report *Public Health Reports*, Washington, 1943:58(48)1729.
- 14 — Floch, H. & Destombes, P. — Traitement de la lèpre par la "sulfone-mère". *International Journal of Leprosy*, New Orleans, 1949:17(4)367.
- 15 — Floch, H. & Destombes, P. — Réactions léprotiques et traitements sulfonés. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, Paris, 1950:43(11/12)726.
- 16 — Floch, H. & Rist, N. — Action thérapeutique anti-lépreuse de la sulfonemère et des sulfones complexes. *Rev. Bras. de Leprol.*, São Paulo, 18:3 (1950)111.
- 17 — Francis, J. & Spinks, A. — Antibacterial action and metabolism of five sulphones. *Bull. de l'Institut Pasteur*, Paris, 1952:50(3)315.

- 18 — Garrett, A. S. — Mass treatment of leprosy with DADPS (Dapsone). *Leprosy Review*, London, 1951:22(3/4)47.
- 19 — Gaté, J. & Rousset, J. — Limite d'utilisation de la sulfone dans le traitement de la lèpre. *Bull. Soc. Française de Dermat. et Syph.*, Paris, 1950: 57(2)228.
- 20 — Gelmo, Domagk, Tréfoel — Cit. por Otto Bier — *Bacteriologia e Imunologia*, 68, Melhoramentos, 5ª ed., São Paulo, 1951.
- 21 — Irvine, C. — The running of a small leprosarium in Kenya. *Tropical Diseases Bulletin*, London, 1951:48(12)1129.
- 22 — Jelliffe, D. B. — Toxic hepatitis caused by diamino-diphenyl-sulphone. *Tropical Diseases Bulletin*, London, 1951:48(10)898.
- 23 — Languillon, J. — Les résultats du traitement de 15 cas de maladie de Hansen à forme lépromateuse par le 4-4' diamino-diphényl-sulfone. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, Paris, 1951:44(516)322.
- 24 — Lowe, J. — Quimioterapia da lepra pelas sulfonas. - Resumo e conclusões do Relatório Anual de 1948, da "BELRA Research Unit of Nigeria", Uzuakoli, N.E.R. Arquivos Mineiros de Leprologia, Belo Horizonte, 1949:9(4) 264.
- 25 — Lowe, J. — Treatment of leprosy with diamino-diphenyl-sulphone by mouth. *Leprosy in India*, Calcutta, 1950:22(4)202.
- 26 — Lowe, J. — Diamino-diphényl-sulphone dans la, lèpre. *Journal des Practiciens*, Paris, 1951:65(23)278.
- 27 — Lowe, J. — Studies in sulphone therapy. *Leprosy Review*, London, 1952:23 (1)4.
- 28 — Meredith, J. S. & Patton, C. Q. — A preliminary report on the use of the DADPS in leprosy. *Tropical Diseases Bulletin*, London, 1951:48(12) 1125.
- 29 — Molesworth, B. D., Narayanaswami, P. S. & Simpson, I. A. — The treatment of leprosy with 4-4'-diamino-diphenyl-sulphone in oil. *International Journal of Leprosy*, New Orleans, 1949:17(3)197.
- 30 — Muir, E. — Preliminary report on diasone in the treatment of leprosy. *International Journal of Leprosy*, Cleveland, 1944:12(3)1.
- 31 — Muir, E. — Preliminary report on 4-4'-diamino-diphenyl-sulphone (DDS) treatment of leprosy. *International Journal of Leprosy*, New Orleans, 1950:18 (3)229.
- 32 — Muraz — Une rapide enquête médicale en Afrique Occidentale Française. *La Presse Médicale*, Paris, 1951:59(36)757.
- 33 — Ramanujan, K. & Smith, M. — Hemolytic anemia during treatment of leprosy with diamino-diphenyl-sulphone by mouth. *Tropical Diseases Bulletin*, London, 1951:48(4)374.
- 34 — Scott, D. B. — Diamino-diphenyl-sulphone in the treatment of leprosy. *International Journal of Leprosy*, New Orleans, 1952:20(1)153.
- 35 — Smith, M. — A pharmacological study of three sulphones. *Leprosy Review*, London, 1950:21(1)17.
- 36 — Souza Lima, L. — Quimioterapia da lepra. Estudos terapêuticos-clínicos. *Rev. Bras. de Leprol.*, São Paulo, 1949:17(3)143.
- 37 — Souza Lima, L. — Reação Leprótica, 142, ed. S.N.L., Rio de Janeiro, 1949.
- 38 — Souza Lima, L. — Estado atual da terapêutica da lepra, ed. S.N.L., São Paulo, 1953.
- 39 — Wade, H. W. — The trend to DDS. — Editorial. *International Journal of Leprosy*, 1951:19(3)344.
- 40 — Wharton, L. H. — Preliminary report on a new sulphone drug — "Sulphetron". *International Journal of Leprosy*, Cleveland, 1947:15(3)231.