



## ASSOCIAÇÃO DE ESTREPTOMICINA E DE DIAMINO-DIFENIL-SULFONA (DDS) NO TRATAMENTO DA LEpra MURINA

Antônio Carlos MAURI (1)

### RESUMO

A administração de diamino-difenil-sulfona e estreptomicina a ratos inoculados com o bacilo de Stefansky determinou involução mais nítida e mais rápida das lesões, do que a obtida com o uso isolado da sulfona.

A avaliação dos resultados foi feita pelo exame macroscópico, caráter histológico das lesões e pela sobrevida média do grupo de animais tratados pela associação, comparativamente a um grupo controle.

Os resultados obtidos permitiram concluir por uma potenciação da ação quimioterápica da associação diamino-difenil-sulfona e estreptomicina no tratamento da lepra murina experimental.

### INTRODUÇÃO

SMITH, JACKSON & BAUER<sup>7</sup> demonstraram que a diamino-difenil-sulfona é capaz de potencializar a ação da estreptomicina no tratamento da tuberculose experimental em cobaias. A eficácia quimioterápica da associação foi superior àquela obtida pelas duas substâncias quando empregadas isoladamente, com a vantagem de afastar as possibilidades de reações indesejáveis da estreptomicina, em virtude da redução das doses empregadas.

GRUMBERG & SCHNITZER<sup>1</sup> empregaram estreptomicina no tratamento da lepra murina de camundongos e concluíram que o antibiótico não possui atividade; tais resultados, no entanto, são criticáveis em vista do curto tempo de observação.

LEVADITI & CHAIGNEAU-ERHARD<sup>4</sup>, no tratamento da lepra murina de camundongos, puderam demonstrar nítida ação da diamino-difenil-sulfona e da estreptomicina, administradas isoladamente, embora a ação da primeira fôsse superior à do antibiótico.

MAURI, HADLER & CARVALHO<sup>6</sup> demonstraram que o DDS possui nítida ação sobre a evolução da lepra murina de ratos através da involução histológica das lesões e pelo retardamento do ritmo evolutivo da moléstia.

Estando descritas as ações isoladas da sulfona-mãe e do antibiótico e ainda os bons resultados obtidos pelo emprêgo da associação de ambos no tratamento da tuberculose experimental, no presente trabalho procurou-se determinar o valor da associação estreptomicina + diamino-difenil-sulfona no tratamento da lepra murina experimental de ratos, segundo o método de avaliação descrito por MAURI, HADLER & CARVALHO<sup>5, 6</sup>.

### MATERIAL E METODO

Foram utilizados 40 ratos, machos, que apresentavam, no início da experiência, cerca de 60 a 90 dias de idade, inoculados na mesma data com suspensão de bacilos de

Fac. Medicina Univ. São Paulo — Dep. de Farmacologia (Prof. C. E. Corbett).

(1) Assistente.

Stefansky. A técnica de preparação, concentração bacilar, via de inoculação e dose inoculada, são as preconizadas por HADLER & MAURI<sup>2</sup>.

Os animais foram divididos em 2 lotes:

Lote A — Constituído por 20 ratos mantidos como controle.

Lote B — Constituído de 20 ratos, aos quais, 13 dias após a inoculação, iniciou-se a administração diária de 0,020 g de diamino-difenil-sulfona (dose média fornecida em mistura com a dieta) e de 0,030 g de estreptomicina administrada por via subcutânea em duas doses iguais de 0,015 g (pela manhã e à tarde).

Procurou-se fornecer aos animais uma dose individual diária de 0,025 g; a droga e o alimento foram finamente pulverizados e a mistura homogeneizada para evitar-se possibilidade de escolha pelo animal. Conhecendo-se a quantidade da mistura fornecida por dia e as sobras no fim de 24 horas, foi possível a determinação da dose diária de droga ingerida por animal; a dose média geral foi de 0,020 g por dia.

A administração de DDS foi feita durante 296 dias na dose total média de 5,920 g por animal e a estreptomicina apenas durante 141 dias perfazendo a dose total de 4,230 g por animal. A interrupção do uso de estreptomicina foi determinada pela dificuldade de obtenção da droga em estado de pureza e porque, nesta fase do estudo, os animais começaram a apresentar leve queda de peso que pareceu depender do antibiótico.

Foram feitas anotações periódicas do peso corpóreo dos animais dos lotes A e B e autopsiados os que morreram espontaneamente e os que sobreviveram 309 dias após o início da experiência, quando então foram sacrificados.

Foram anotados os achados dos exames macroscópicos e retirados fragmentos de órgãos (fígado, baço e gânglios linfáticos traqueobrônquicos, abdominais e axilares e fragmentos de peritônio) para exames histológicos.

## RESULTADOS

A análise dos dados fornecidos pela sobrevivência dos animais revelou que todos os ratos do lote B (tratados pela associação DDS + estreptomicina) sobreviveram até o fim da experiência (309 dias). O peso final médio atingido foi de 352 gramas.

Os animais do lote A (controles) tiveram sobrevivência média menor; a partir do 90º dia após a inoculação, morreram 2 animais; aos 120 dias, 4 ratos; aos 180 dias, 6 ratos e assim sucessivamente até que no 240º dia haviam morrido todos os animais desse grupo controle.

Todos os animais controles (lote A), que morreram após o 180º dia de inoculação, apresentavam lesões intensas e comprometimento grave do fígado, baço, gânglios linfáticos, traqueobrônquicos, abdominais e axilares, peritônio parietal, visceral, epíplon e medula óssea.

Os aspectos macroscópicos e as lesões histológicas assemelhavam-se às descritas por HADLER & MAURI<sup>2,3</sup>, isto é, uma infecção generalizada grave de caráter progressivo, comprometendo intensamente os órgãos descritos.

O aspecto externo dos animais inoculados e não tratados foi precário, isto é, pelo eriçado, secreção conjuntival, abdome grande, hepatomegalia facilmente perceptível pela palpação e edema dos membros posteriores.

Contrastou fortemente com os animais controles (lote A) a sobrevivência e o aspecto dos animais tratados (lote B). Por esse motivo durante a experiência não foi sacrificado nenhum animal deste lote e, atingindo o 309º dia após a inoculação, foram sacrificados e necropsiados.

O exame macroscópico das vísceras revelou, em 1 rato, hipertrofia do baço e infiltrados no rebordo inferior do fígado; em 2 outros, lesões infiltrativas no epíplon. Os exames histológicos desses infiltrados revelaram tratar-se de lesões nodulares de aspecto involutivo e lesões cicatrizadas. A maioria dessas lesões não continha bacilos ou eram pauci-bacilares e, em algumas, foram encontradas grânulações ácido-resistentes.

Os restantes 17 ratos não apresentaram lesões macroscópicas e o exame histológico revelou número reduzido de pequenas lesões no peritônio e gânglios linfáticos e quadro nítido de alterações de caráter involutivo. Notou-se também lesões cicatrizadas, sem bacilos ou raras granulações ácido-resistentes. Resumindo, o aspecto geral dos órgãos dos animais tratados foi, na maioria, normal, sem lesões confluentes, de caráter regressivo, abacilíferas ou pauci-bacilares. O comprometimento visceral foi muito menor do que nos animais contrôles e, histologicamente, êsse aspecto foi ainda mais evidente.

#### DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Embora não tenha sido obtida a demonstração histológica de cura das lesões da lepra murina e o desaparecimento total dos bacilos, o uso da associação DDS + estreptomicina revelou que num intervalo de tempo de 309 dias foi capaz de determinar um quadro geral de involução da moléstia mais rápido do que aquele que pode ser obtido com o uso isolado de DDS em doses maiores (cêrca de 500 dias, segundo MAURI, HADLER & CARVALHO<sup>6</sup>), não obstante haver sido interrompido no 141º dia a administração da estreptomicina.

Embora seja desconhecido o modo de ação dessas drogas sôbre o bacilo de Stefansky, o confronto dos resultados obtidos com os animais do grupo contrôle permitiu concluir que a sulfona e estreptomicina, usadas concomitantemente, possuem nítida ação sôbre a infecção, nas condições experimentais descritas. Por outro lado, foi demonstrado em trabalho anterior<sup>6</sup> que resultados comparáveis são obtidos com o uso de DDS isoladamente, nas doses médias de 42,66 mg por dia após 15 a 18 meses de tratamento. Com o emprêgo da associação da sulfona-mãe (dose média de 20 mg por dia durante 296 dias) e estreptomicina (30 mg por dia durante 141 dias) foram obtidos os mesmos resultados em 309 dias, o que permite concluir por uma potenciação da ação quimioterápica de ambos, quando usados concomitantemente no tratamento da lepra murina experimental de ratos, embora interrompida a administração de estreptomicina após 141 dias de uso diário.

#### SUMMARY

#### *Association of diamino-diphenylsulfone (DDS) and streptomycin in the treatment of murine leprosy.*

The concomitant administration of diamino-diphenylsulfone and streptomycin to rats inoculated with the Stefansky bacillus caused more pronounced and more rapid regression of lesions than the isolated use of the sulfone.

The evaluation of the results was accomplished by comparing the macroscopic and histological aspects of the lesions and the average duration of life of animals treated with both drugs and with the sulfone alone. The results obtained justify the conclusion of the existence of a potentiating action between diamino-diphenylsulfone and streptomycin in the treatment of the experimental murine leprosy.

#### REFERÊNCIAS

- 1 — GRUMBERG, E. & SCHNITZER, R. J. — Chemotherapy of murine leprosy. Ann. New York Acad. Sci. 54:107-114, 1951.
- 2 — HADLER, W. A. & MAURI, A. C. — Lepra murina; estudo patogênico evolutivo no rato inoculado por via peritoneal. Rev. brasil. Leprol. 16:139-163, 1948.
- 3 — HADLER, W. A. & MAURI, A. C. — Studies of murine leprosy. Int. J. Leprosy 18:67-178, 1950.
- 4 — LEVADITI, C.; CHAIGNEAU & ERHARD, H. — Activité anti-microbienne de la Streptomycine, de l'acide p-amino-salicylique et de la diamino-diphenylsulfone chez les souris contaminées par le bacille de Stefansky. Comp. Rend. Soc. Biol. 145:328-330, 1951.
- 5 — MAURI, A. C. & HADLER, W. A. — Contribuição ao contrôle experimental das drogas antilepróticas. Memória del V Coongreso Internacional de Lepra, Ed. Cenit, La Habana (Cuba). 1322 pgs., 1949.
- 6 — MAURI, A. C.; HADLER, W. A. & CARVALHO, C. M. — Quimioterapia da lepra. I. Ação do 4,4'-diamino-difenil-sulfona na lepra murina. Rev. brasil. Leprol. 19:85-115, 1951.
- 7 — SMITH, M. I.; JACKSON, E. L. & BAUER, H. — Evaluation of the sulfones and streptomycin in experimental tuberculosis. Ann. New York Acad. Sci. 52:704-718, 1949.