

TERAPÊUTICA DA LEPROSA E FARMACOGENÉTICA (*)

B. BEIGUELMAN (**)

RESUMO — No presente trabalho foram analisadas algumas características farmacogenéticas que são polimorfismos genéticos humanos e que influenciam a ação da 4,4'-diaminodifenilsulfona (DDS), o medicamento mais amplamente empregado na terapêutica da lepra.

Deu-se atenção especial aos polimorfismos da acetiltransferase, da desidrogenase de 6-fosfato de glicose e da NADH redutase de metemoglobina.

Além da revisão e análise crítica da literatura, foram apresentadas sugestões para novas investigações.

Termos indice: Hanseníase. Terapêutica. Dapsona. Genética. Farmacogenética.

Key words: Hanseniasis. Therapy. Dapsone. Genetics. Pharmacogenetics.

O problema da lepra longe está de poder ser considerado como resolvido, pois, de acordo com as estimativas mais otimistas, os afetados por essa moléstia constituem mais de dez milhões de seres humanos, dos quais menos de vinte por cento recebem tratamento médico (4, 5).

Evidentemente, esse número estimado é o resultado de aproximações pouco rigorosas. E nem poderia ser de outra forma, já que grandes áreas da superfície terrestre ainda não foram submetidas a um censo demográfico, en-

quanto que em outras, investigadas censitariamente, é freqüente que o número de casos de lepra registrados em determinada ocasião, seja relacionado ao resultado do censo populacional feito em época diversa. Além disso, em alguns países, os doentes que deixam de apresentar bacterioscopia positiva são eliminados dos registros, ao passo que, em outros, os dados fornecidos incluem casos de lepra benigna fichados há muitos anos.

De qualquer modo, porém, parece plausível supor que as fre-

(*) Trabalho realizado com apoio da Organização Mundial de Saúde.

(**) Prof. Titular e Chefe do Depto. de Genética Médica da Fac. de Ciências Médicas da UNICAMP, C. P. 1170, 13 100 Campinas, SP, Brasil.

quências de doentes de lepra assinaladas nas estatísticas oficiais constituem subestimativas do valor real, pois, mesmo em países com serviços de tratamento e controle desses pacientes considerados satisfatórios, a Equipe Consultiva da Organização Mundial de Saúde foi capaz de verificar, em amostras aleatórias da população, ser possível a descoberta de novos casos, na proporção correspondente a 75% das cifras registradas oficialmente (5).

Só o exposto, portanto, já bastaria para justificar estudos farmacogenéticos em relação aos medicamentos empregados no tratamento da lepra, emprestando-se b. palavra farmacogenética a sua acepção mais ampla, isto é, definindo-a, juntamente com Motulsky (47), como sendo o estudo dos efeitos da variabilidade humana sobre a resposta a drogas, ou a sua definição mais restrita, como quer Vesell (73), isto é, como o estudo das conseqüências clinicamente significativas da variação hereditária, decorrente da ação de drogas.

Entretanto, e para reforçar, ainda mais, o argumento a favor da necessidade de tais estudos de farmacogenética, tem-se que a medicação mais amplamente empregada no tratamento da lepra, a 4,4'-diaminodifenilsulfona, também vem sendo utilizada na quimioterapia e quimioprofilaxia da malária causada pelo *Plasmodium falciparum*, depois que se notou a ausência de malária entre os hansenianos e que se descobriu que a malária do tipo *falciparum* podia apresentar resistência à cloroquina e a outros antimaláricos sintéticos (14, 16, 48). Além disso, essa sulfona está tendo emprego crescente na prática dermatológi-

ca, por causa da demonstração de seus efeitos benéficos no tratamento de algumas doenças dermatológicas crônicas (1, 18, 40, 41, 75).

OS MEDICAMENTOS EMPREGADOS NA TERAPÊUTICA DA LEPRO

Os medicamentos empregados no tratamento específico da lepra, a respeito dos quais existe uma experiência apreciável, são as sulfonas, as sulfonamidas de ação prolongada, a clofazimina, as tiosemicarbazonas e difeniltiouréias, e diversos antibióticos.

O grupo das sulfonas terapêuticamente ativas em lepra compreende a 4,4'-diaminodifenilsulfona, amplamente conhecida pela sigla DDS e seus derivados monossubstituídos (*diaminodifenilsulfona-N-acetato de sódio*, *succinilsulfona*, *hidroxietilsulfona*) e dissubstituídos simétricos (4,4'-diaminodifenilsulfona-N,N' - didextrose-sulfonato de sódio, 4,4' - diaminodifenilsulfona N,N' bis (metanolsulfóxido de sódio), 4,4'-bis (γ-fenilpropilamino) difenilsulfona α,γ, α',γ', γ' tetrassulfonato tetrassódico, 4,4' - diacetildiaminodifenilsulfona) resultantes da combinação de um ou dos dois grupos amina da DDS, bem como os produtos decorrentes de combinações em um dos radicais benzênicos (4,4'-diaminodifenilsulfona-2-N - acetilsulfonamida sódica, 4,4'-diaminodifenilsulfona - 2 - N - sulfonapropriamida sódica). Ainda entre as sulfonas terapêuticamente ativas, cumpre mencionar a *tiazolsulfona* ou *promizole* que difere da diaminodifenilsulfona por possuir um radical aminotiazolila, ao invés de um radical aminofe-

Terapêutica e farmacogenética

nila, ligado ao grupo sulfônico (4 - aminofenit-2' -aminotiazoli1-5'-sulfona).

Dentre as sulfonamidas de ação prolongada, usadas na terapêutica da lepra, existe uma boa experiência a respeito de quatro delas, a saber, a *sulfadimetoxina*, a *sulfalene*, a *sulfamonometoxina* e a *sulformetoxina*, (*N'*- (2, 6-dimetoxi-4-pirimidinil) sulfanilamida, *N'*- (3-metoxi-2-pirazinil) sulfanilamida, *N'*- (5 ,6-dimetoxi-4-pirimidil) sulfanilamida) sendo que as duas últimas tiveram maior emprego.

Os medicamentos do grupo das tiosemicarbazonas e difeniltiouréias são, geralmente, considera dos em conjunto porque tudo indica que é ao grupo funcional tiouréico, presente tanto nos derivados da tiosemicarbazida, quanto nos derivados da difeniltiouréia, que se deve atribuir a atividade bacteriostática desses compostos. Desses medicamentos, apenas qua tro foram empregados em escala apreciável no tratamento de lepra (*tiacetazone*, *tietazone*, *tiambusina* e a própria *difeniltiouréia*), existindo maior experiência acumulada em relação à *tiacetazone* (*tiosemicarbazona de acetila-minobenzaldeido*) e a *tiambutozina* (*4-butoxi, 4'-dimetilamino tiocarbanilida*).

No concernente aos antibióticos, já se relataram ensaios terapêuticos com a *estreptomicina*, a *cicloserina*, a *kanamicina*, o *tianfenicol*, diversas tetraciclina, mor mente a *clorotetraciclina* e a *oxitetraciclina*, a *griseofulvina* e a *rifampicina*, entre outros (13, 37, 50-53, 61-63, 65).

Apesar de os diferentes medicamentos aqui mencionados merecerem considerações interessantes a respeito da variabilidade de res-

postas que suscitam, as quais, muito provavelmente, dependem de um componente genético apreciável dos doentes de lepra, apenas nos deteremos na discussão dos efeitos de um deles : a *4,4'-diaminodifenilsulfona*.

Vários fatores nos levam a isso. Assim, em relação ao grupo das tiosemicarbazonas e difeniltiouréias, tem-se que, apesar de existirem resultados favoráveis ao emprego desses compostos, está fora de dúvida que o tratamento prolongado com tais medicamentos conduz ao desenvolvimento de micobactérias resistentes a eles. Por isso, apesar de tais substâncias apresentarem bons resultados no tratamento dos casos não lepromatosos, podendo servir até, segundo Miguez-Alonso (45) para reconhecer dentre os pacientes classificados como lepromatosos os que deveriam ter sido diagnosticados como dimorfos, já que estes respondem rapidamente ao tratamento, as tiosemicarbazonas e difeniltiouréias não são considerados como de primeira escolha (17) porque os doentes lepromatosos necessitam de muitos anos de medicação sendo, assim, suscetíveis de desenvolver resistência. Concorrem, ainda, para essa consideração, o alto custo e as grandes doses necessárias, que tornam difícil a sua administração e a sua aceitação na luta antileprótica em escala mundial.

Ainda no concernente As dificuldades de administração desses medicamentos, deve-se recordar que o grupamento = N — CS — é responsável pela produção de sensação amarga nos indivíduos classificados como sensíveis A PTC ou feniltiouréia (27, 29, 30), os quais, como se sabe, constituem maioria

nas populações, havendo indicações de que são mais freqüentes, ainda, entre os doentes de lepra. Assim, reunindo os dados de dois trabalhos do autor (6,8) a respeito da freqüência de sensíveis e insensíveis à feniltiouréia, verifica-se que em 2459 doentes de lepra a proporção de sensíveis foi de 80,4%, sendo significativamente maior do que a observada em 1000 brasileiros sadios, também caucasóides (75,3%) tomados para controle ($\chi^2 = 10,362$; 1 G.L.; $P < 0,01$). Apesar da existência de associação entre sensibilidade gustativa à PTC, A lepra e A tuberculose (7), não se pode assinalar correlação entre esse caráter e a resposta ao tratamento, quanto situação clínica e bacteriológica dos doentes de lepra (9).

De qualquer modo, em todas as populações humanas, a fração da população de pacientes que não se queixa do gosto amargo das tiosemicarbazonas e difeniltiouréias é bem menor do que a daqueles que acusam essa reação gustativa.

As sulfonamidas de ação prolongada também não tiveram aprovação geral na terapêutica da lepra, muito embora, segundo alguns leprólogos, elas sejam bastante ativas para essa finalidade. Além de existirem resultados discordantes, tem-se que os pacientes que mostram resistência à DDS também revelam resistência às sulfonamidas de ação prolongada (17). Por outro lado, o uso das sulfonamidas na terapêutica de lepra requer controle muito rígido dos pacientes, em consequência dos efeitos colaterais sérios que podem advir e que, muitas vezes, conduzem rapidamente ao êxito letal.

As opiniões a respeito do efeito da clofazimina no tratamento da lepra são concordantes. Assim, aceita-se que esse derivado fenazínico (3-(*p*-eloroanilino)-10 (*p*-clorofenil)sulfanilamida), também conhecido pelos nomes de *lamprene* e *B-663*, pode ser considerado como um bom antileprótico, mas que deve ser usado apenas em pacientes com bacilos resistentes DDS ou em doentes leptomatosos corticóide-dependentes, com reação leprótica. Por ser a clofazimina de eliminação muito lenta, ficando retida pelas células do sistema retículo-endotelial dos tecidos, o grande inconveniente para o seu emprego é que os doentes tratados com essa medicação, mormente os de pele clara, passam a apresentar, após dois a três meses de tratamento, uma coloração vermelho escura, que persiste por vários meses após a suspensão do medicamento (17).

No concernente aos antibióticos, como bem salientaram Opromolla *et al.* (52), os resultados contraditórios tornam difícil a análise dos efeitos da antibioticoterapia na lepra, pois, além da heterogeneidade dos tipos de pacientes estudados, da irregularidade dos períodos de tratamento ou das doses empregadas, existe muita variação nas técnicas de avaliação da eficácia desses medicamentos, decorrente das diferentes condições de trabalho dos pesquisadores. Contudo, em relação à rifamicina, que é um antibiótico semi-sintético pertencente ao grupo da rifamicina SV, usada pela primeira vez por leprólogos brasileiros (50, 53), tudo indica que esse medicamento poderá vir a ser o melhor produto dentre os incluídos

no arsenal terapêutico antileprótico (37, 62, 63, 65).

Em relação às sulfonas, a experiência da maioria dos leprólogos tem indicado que não vale a pena trocar a DDS por seus derivados, pois, talvez, com exceção da 4,4'-diacetil diaminodifenilsulfona (DADDS) (43, 67), nenhum deles pode ser considerado como melhor do que a sulfona-mãe, seja do ponto de vista terapêutico, seja do ponto de vista econômico, ou da facilidade de sua administração por via oral, que permite a suspensão do tratamento, quando há efeitos colaterais indesejáveis.

Por outro lado, os efeitos tóxicos dos derivados da DDS são similares aos da sulfona-mãe e, quando menores, são atribuídos ao fato de alguns deles corresponderem a doses mais reduzidas de DDS, necessitando ser transformados nessa última para adquirir atividade antimicobacteriana (18). Tal transformação, entretanto, não parece ser necessária aos derivados monossustituídos da DDS ou àqueles derivados de combinações no radical benzênico, cujas moléculas inalteradas são consideradas como possuindo efeito antibacteriano (74). No caso da tiambutosina, tem-se ainda, que ela pode ter efeitos bocígeno e estimulatório das características sexuais secundárias, provocando aumento dos mamilos e dos tecidos mamários, bem como crescimento de pelos pubianos (39).

Em relação à DADDS, mencionada acima, existem resultados promissores para o tratamento da lepra pelo emprego de injeções intramusculares desse medicamento a cada 75 dias (43, 67). Essa sulfona é insolúvel e forma um depósito que libera lentamente

DDS ou seu derivado monoacetilado (MADDS) pela ação de enzimas dos tecidos. Até o presente não parecem ter sido descritas reações no local da injeção, nem intolerância seria à DADDS. Apesar disso, aguarda-se maior experiência com esse produto, tendo em vista que os efeitos indesejáveis da DDS, se provocados pela acedapsona, correm o risco de serem dificilmente controlados, pois, a DADDS é injetável.

Em resumo, pode-se dizer que, apesar de a DDS ter efeito hemolítico, produzir metemoglobinemia, causar freqüentemente anorexia, náuseas e vômitos, e poder provocar cefaléia, perturbações nervosas, incluindo psicoses, insônia, alterações da visão, hematúria e problemas dermatológicos associados a uma variedade de outras complicações mais ou menos graves (2, 18, 32, 36, 74), ainda é essa sulfona o medicamento de primeira escolha e o mais amplamente utilizado na terapêutica de lepra em todo o mundo, muito embora o seu tempo de administração seja longo, nunca inferior a cinco anos nos casos lepromino-negativos, e de ser ela insuficiente para impedir que os casos bacilíferos tratados constituam focos de contágio (68).

Por outro lado, cumpre lembrar que não é só na quimioprofilaxia da malária que a DDS tem sido usada, pois também a própria quimioprofilaxia da lepra tem sido feita, na Índia e nas Filipinas, com o emprego da DDS, seja em doses elevadas, quase iguais às doses terapêuticas, como na Índia, seja em doses pequenas, como nas Filipinas (76).

Feitas essas considerações, passemos a analisar as diferenças ge-

néticas humanas com transmissão monogênica que influenciam a ação da DDS e que são polimorfismos genéticos, por serem características farmacogenéticas frequentes.

DDS E A
DEFICIÊNCIA DE
ACETILTRANSFERASE

Sabe-se, atualmente, que a capacidade de acetilação da DDS, avaliada através da razão entre os níveis plasmáticos de seu derivado monoacetilado (MADDS) e a diaminodifenilsulfona (MADDS/DDS), ou por intermédio do porcentual $\frac{\text{MADDS} \times 100}{\text{DDS MADDS}}$, constitui

um polimorfismo genético da espécie humana (25, 56-58).

Para se chegar a essa conclusão não houve necessidade de estudos familiares porque, desde o início, ficou claro que o tempo de vida plasmática média da isoniazida (INH), bem como a capacidade de acetilação da INH e da sulfametazina (SMZ) estão alta e positivamente correlacionados com a capacidade de acetilado de DDS medida através de qualquer dos dois parâmetros anteriormente mencionados, muito embora nem sempre seja fácil separar os fenótipos quanto à capacidade de acetilação da DDS (56). Também ficou evidente que a capacidade de acetilado da DDS é uma característica individual estável, isto é, apresenta valores reprodutíveis no tempo, a exemplo do que ocorre com a velocidade de acetilação da INH e da SMZ (25, 58).

Em outras palavras, portanto, pode-se dizer que o gene autossômico principal que, em homozigose, determina o fenótipo acetilador lento de INH e SMZ, através da

atividade diminuída de uma N-acetiltransferase hepática (22, 23, 33, 55, 69, 70) é o mesmo que determina a menor capacidade de acetilação da DDS.

Visto que a frequência de acetiladores lentos de isoniazida varia de 44% a 75% entre os caucasóides, atinge valores de 65% entre negróides e é baixa (5% a 20%) entre os indivíduos de origem mongólica (47), pode-se dizer que esses são os percentuais de indivíduos com pequena capacidade de acetilação da DDS, que são esperados nas populações constituídas por esses grandes grupos raciais.

O mecanismo de acetilação da DDS não é, entretanto, tão simples quanto o da INH e da SMZ porque, *in vivo*, o MADDS pode sofrer, simultaneamente ao processo de acetilação da DDS, a reação inversa, isto é, ser desacetilado, o que não ocorre com a INH e a SMZ (25, 55-58).

De qualquer modo, já no trabalho de Gelber *et al.* (25) ficou demonstrado que a desacetilação do MADDS é muito mais lenta do que a acetilação da DDS e que esta última reação é o determinante primário da razão MADDS/DDS. Ali ficou claro, também, que a velocidade de eliminação da DDS ou do MADDS do plasma não depende do fenótipo acetilador, e que não existe diferença entre os acetiladores lentos e rápidos de INH e de SMZ quanto excreção de DDS e de seus conjugados na urina de 24 horas. Entretanto, os acetiladores rápidos excretam mais MADDS e conjugados ácido-lábeis do que os acetiladores lentos. Tal característica, porém, não serve, ainda, para a discriminação do fenótipo acetilador de DDS.

Terapêutica e farmacogenética

Tendo em vista que na quimioterapia da tuberculose a eficácia da isoniazida pode ser influenciada pelo fenótipo acetilador dos pacientes, isto é, nos acetiladores rápidos o tratamento com INH menos eficiente do que nos lentos quando a INH é empregada de modo intermitente (44, 72), tornava-se imperioso verificar se a taxa de acetilado da DDS não teria valor prognóstico no tratamento da lepra.

A investigação de Ellard *et al.* (21) sugere que tal valor prognóstico não existe, enquanto que Peter *et al.* (58) verificaram o oposto, ao assinalarem que a acetilado rápida e/ou intermediária está associada a apresentação de resistência à DDS. De acordo com esses últimos autores (58) para que haja o desenvolvimento de resistência à DDS é necessário, contudo, que o fenótipo acetilador rápido esteja associado a um tempo de vida média mais curto da DDS no plasma, sendo essa característica independente do fenótipo acetilador.

Um trabalho realizado pelo autor e seus colaboradores no Brasil (12) indica, entretanto, que o problema dos níveis de sulfona no sangue merece ser reexaminado. Nessa investigação os níveis sanguíneos de DDS foram avaliados pelo método de Simpson (apêndice do trabalho de Molesworth & Narayanaswami (46), 4 e 6 horas depois da ingestão de uma sétima dose diária de 100 mg desse medicamento, em 36 doentes de lepra adultos, caucasóides de origem mediterrânea, do sexo masculino, com função renal normal, sem diarreia ou emese, que viviam em um mesmo sanatório. Nenhum dos doentes dessa amostra estava in-

gerindo outro medicamento que não a sulfona à época em que foi feita a investigação.

Visto que a distribuição dos níveis de DDS após 6 horas sugeria bimodalidade fez-se uma análise de regressão múltipla para investigar a razão da aparente antimoda, que separava indivíduos com sulfonemia alta de outros com sulfonemia baixa. Os resultados dessa análise (Tabela 1) permitiram concluir que o nível sanguíneo de DDS não depende de idade, peso, número estimado de anos de duração da doença, número de anos de tratamento sulfônico, nem dos níveis de hemoglobina, globulinas e albuminas, mas está significativa e negativamente correlacionado ao valor do hematócrito. Assim, fazendo a distribuição dos níveis de DDS com valores ajustados por intermédio da equação $Y_a = Y + (X - X) b$, onde Y é o nível observado de DDS 6 horas após a ingestão desse medicamento, Y é o nível ajustado X é a média dos valores de hematócrito, X o valor de hematócrito observado e b o coeficiente de regressão parcial dos níveis de DDS sobre o valor do hematócrito, a antimoda anteriormente observada desapareceu.

A associação dos níveis de sulfonemia altos com o valor de hematócrito ficou ainda mais evidente quando se observou que 81,8% dos pacientes com sulfonemia alta apresentavam valores de hematócrito abaixo de 36%, enquanto que somente 20% dos indivíduos com sulfonemia baixa tinham valores de hematócrito inferiores aos considerados baixos em adultos do sexo masculino (X^2 corrigido = 7,062; 1 G.L. $P < 0,01$). (Figs. 1 e 2 — Tabela 1)

DDS E DEFICIÊNCIA DE DESIDROGENASE DE 6-FOSFATO DE GLICOSE (G-6PD)

Visto que as hemácias não tem ciclo de Krebs, parece claro que, se a via oxidativa direta da glicólise estiver prejudicada, as hemácias não terão possibilidade de obter fosfato de nicotinamida adenínico reduzido (NADPH), pois, nelas, o lactato não pode ser oxidado pela via aeróbica, na qual há a produção, tanto de dinucleotídeo de nicotinamida adenínico (NADH), quanto de NADPH.

Nesse caso, também haverá prejuízo na produção de glutatião reduzido (GSH), porque a redutase de glutatido (G S S G) requer NADPH. Com isso, as hemácias sofrerão falta de grupos sulfidríla, importantes para a manutenção da integridade celular e para impedir o aparecimento de anemia hemolítica não esferocítica.

A falta de NADPH contribui, por outro lado, para que haja aumento dos níveis de metemoglobina, isto é, de hemoglobina com ferro oxidado (Fe⁺⁺), já que ele é necessário a uma *NADPH redutase*, que reduz o ferro desse pigmento desprovido de função respiratória. Além disso, é importante salientar que a falta de NADPH, ao diminuir os níveis de GSH, necessário à desidrogenase de 3-fosfogliceraldeído, restringirá a produção de NADH, o qual também é empregado na redução de metemoglobina, através de uma *NADH redutase*.

Os estudos bioquímicos da G-6PD obtida de hemácias hemolisadas permitiram reconhecer mais de 80 variantes genéticas dessa

enzima, cuja produção é determinada por alelos ligados ao cromossomo X e que se diferenciam por suas características cinéticas, mobilidade eletroforética e especificidade de substrato (77). Dentre essas variantes, cerca da metade tem atividade enzimática normal ou muito pouco deficiente, não estando, por isso, associadas a manifestações clínicas perceptíveis; cerca de 20 mostram atividade deficiente e estão associadas à anemia hemolítica não esferocítica crônica constitucional, enquanto que as restantes, apesar de sua pouca atividade enzimática, somente estão associadas à hemólise quando os indivíduos que as possuem são expostos a fatores desencadeantes desse processo, que podem ser drogas, ingestão de favas (*Vicia faba*) ou infecções.

De acordo com Yoshida (77), a anemia hemolítica constitucional decorrente de deficiência de G-6PD não depende da intensidade da deficiência apresentada pelas variantes enzimáticas, mas sim da capacidade destas em se combinar com NADP. Assim, as variantes de G-6PD associadas anemia hemolítica apresentam constante de Michaelis com valor alto para NADP, sendo inibidas por concentrações muito baixas de NADPH e ATP.

De todas as variedades de G-6PD com atividade deficiente, as que mostram maior importância, pela sua frequência, são a variante negra ou africana, que ocorre comumente em indivíduos negróides, e a variante denominada mediterrânea, que é encontrada, mais usualmente, em italianos, principalmente da Sardenha e da Sicília, em gregos, judeus orientais, árabes e persas. Evidentemente, por

ser um caráter ligado ao cromossomo X, a deficiência de G6PD é mais freqüente em indivíduos do sexo masculino do que em mulhe- res.

A variante deficiente negróide, também conhecida como A- apresenta, geralmente, 8% a 20% da atividade da enzima normal, nas hemácias mais velhas. Entretanto, nas hemficias com menos de 50 dias, a atividade enzimática é suficiente para evitar o efeito hemolítico de medicamentos. Portanto, entre os indivíduos com o tipo A- de G6PD, os riscos de hemólise fatal por efeito de medicamentos de ação hemolítica são pequenos, pois só as hemácias mais velhas é que ficam sujeitas A, destruição.

O mesmo, entretanto, não é verdadeiro em relação b, variedade mediterrânea de G6PD com atividade deficiente. Isso porque no tipo mediterrâneo a atividade enzimática pode ser nula ou não chegar a 4% da atividade normal, além do que, tanto as hemácias velhas quanto as novas se mostram afetadas. O risco de casos fatais por efeito iatrogênico é, pois, apreciável. Aliás, é interessante lembrar que, enquanto os indivíduos com a deficiência do tipo mediterrâneo manifestam o *favismo* ou *febre primaveril de Bagdá*, que é a crise hemolítica, decorrente da ingestão de favas, isso não acontece com aqueles que possuem o tipo negróide de deficiência de G6PD.

Depois que Gilles & Taylor (26) relataram a ocorrência de anemia hemolítica, conseqüente ao tratamento com DDS, em dois nigerianos doentes de lepra com deficiência de desidrogenase de 6-fosfato de glicose, vários pesquisadores passaram a dispensar atenção a este problema, visto que a queda

dos níveis de hemoglobina nos dois pacientes referidos por Gilles & Taylor (26) foi impressionante. De fato, esses doentes do sexo masculino que apresentaram, no início do tratamento, 92% e 98% de hemoglobina (14,7 g% e 15,7 g %) passaram, depois dos primeiros três meses de tratamento sulfônico, a mostrar, respectivamente, 26% e 42% de hemoglobina, que correspondem a 4,2 g% e 6,7 g%.

As observações de Gilles & Taylor (26) não puderam, entretanto, ser confirmadas por outros autores. Assim, Pettit & Chin (59) investigando 1.073 doentes de lepra em um sanatório da Malásia, 80% dos quais chineses, encontraram 47, ou seja, 4,38% com deficiência de G6PD. Tais pacientes, contudo, revelaram, apenas, uma pequena redução dos valores de hematócrito quando comparados aos não deficientes de G6PD, mas não tinham história de hemoglobimíria. Também não foi possível detectar diferenças entre o estado clínico dos deficientes e dos controles, embora os primeiros apresentassem maior freqüência de episódios reacionais.

No Brasil, o autor e seus colaboradores (10, 11) encontraram 8 deficientes de G6PD dentre 83 pacientes lepromatosos negróides, isto é, 9,64%, e 9 pacientes com essa deficiência entre 323 lepromatosos caucasóides, ou seja, 2,79%. Nesses doentes com deficiência de G6PD, cuja proporção foi semelhante à observada em amostras caucasóides e negróides brasileiras (10, 38), não se observou hematócrito diminuído, nem história de icterícia ou de hemoglobimíria. Contudo, é importante salientar que 8 dentre os 17 pacientes deficientes de G6PD, isto 6,

47%, apresentaram 4 ou mais corpúsculos de Heinz em 25% ou mais de suas hemácias.

Lechat *et al.* (35) trabalhando nas Filipinas, além de verificarem que a frequência de deficientes de G6PD entre os doentes de lepra (5% em 222) não diferia significativamente daquela observada nos controles (2,6% em 270), não mencionaram qualquer alteração nos doentes com aquela deficiência. Entretanto, assinalaram que a proporção de casos com deficiência de G6PD com e sem reação leprótica durante o tratamento não diferiu significativamente.

Mais recentemente, Languillon & Linhard (34) também concluíram que, nos doentes de lepra do Senegal, a deficiência de G6PD não tem efeito, seja sobre a severidade da doença, seja sobre o tratamento.

A nosso ver, entretanto, o problema do efeito da DDS em doentes de lepra com deficiência de G6PD longe está de poder ser considerado como assunto encerrado, baseando-se tal opinião em alguns motivos que são considerados relevantes.

Em primeiro lugar, deve-se mencionar o fato de que nenhum dos estudos a respeito da deficiência de G6PD em doentes de lepra e resposta ao tratamento sulfônico foi feito prospectivamente. E, em estudos retrospectivos, é difícil, se não impossível, saber a quantidade de medicamento administrado, a regularidade do tratamento sulfônico, todas as intercorrências que estiveram associadas ao período de tratamento, já, que o internamento de doentes de lepra em sanatórios não (la garantias de obtenção dessas informações. Por outro lado, em estudos retrospec-

tivos não se tem informações a respeito de casos que poderiam ter sido selecionados, negativa ou favoravelmente, em consequência do tratamento pela DDS.

O único estudo prospectivo a respeito do efeito da DDS em indivíduos deficientes de G6PD foi de curta duração e consistiu de uma experiência em *anima nobile* feita por DeGowin *et al.* (19) em 6 negróides sadios deficientes de G6PD, 5 dos quais receberam doses variáveis de DDS, e em 13 indivíduos não deficientes dessa enzima, também sadios (4 caucasóides e 9 negróides), 10 dos quais (3 caucasóides e 7 negróides) receberam, igualmente, doses variáveis de DDS, mas geralmente maiores que os deficientes. Nesse trabalho, DeGowin *et al.* (19) verificaram que, apesar de a DDS provocar hemólise com intensidade correlacionada A quantidade ingerida dessa sulfona, tanto em deficientes, quanto em não deficientes de G6PD, o efeito hemolítico era mais pronunciado nos deficientes dessa desidrogenase.

O segundo motivo que nos leva a considerar que o problema da deficiência de G6PD em doentes de lepra deve ser revisto é que em todos os trabalhos a esse respeito, os deficientes de G6PD foram averiguados através de testes qualitativos, não havendo a preocupação de se determinar a atividade da G6PD em unidades clínicas, ou a de se procurar investigar o tipo de variante enzimática encontrada. Ora, considerando que as variantes enzimáticas caucasóides diferem das africanas ou das encontradas no Este e Sudeste Asiático, seja quanto A sua atividade, seja quanto A resposta a medicamentos (49), é plausível supor que as respostas A DDS apresentadas

Terapêutica e farmacogenética

por doentes com diferentes tipos de deficiência de G6PD sejam, também, diferentes.

Um terceiro argumento que deve ser levado em conta é que não é aconselhável extrapolar para os doentes de lepra os dados a respeito do efeito da DDS em indivíduos que tomam essa medicação como antimalárico ou para tratamento dermatológico, tendo em vista a variabilidade, seja do tempo de tratamento sulfônico, seja da dose recebida, nessas três condições apontadas.

A nosso ver, portanto, é recomendável um estudo sistemático e prospectivo da resposta dos doentes de lepra deficientes de G6PD ao tratamento com DDS, que leve em conta, pelo menos, a atividade das enzimas em unidades clínicas (78) e o tipo de variante enzimática, os valores de hematócrito, a contagem de hemácias, a taxa de reticulócitos, o volume corpuscular médio, os níveis de hemoglobina, de metemoglobina e de bilirrubinas, a proporção de hernácias com 4 ou mais corpúsculos de Heinz, o urobilinogenio urinário e fecal, as doses de DDS prescritas, os níveis sanguíneos de DDS e de MADDS, bem como os níveis séricos de haptoglobina.

A mensuração dos níveis de haptoglobina é sugerida porque a diminuição dessas alfa₂ globulinas do soro (hipo ou anaptoglobulinemia) é uma indicação de hemólise, já que a haptoglobina se combina com a oxihemoglobina livre até cerca de 135 mg% e, somente após essa concentração plasmática ser ultrapassada é que ocorre hemoglobinfria (3). Aliás, é interessante assinalar que Povey & Horton (60) encontraram 11,7% de indivíduos anaptoglobinemicos em

281 doentes de lepra que examinaram na Índia, enquanto que a frequência de anaptoglobinemicos nessa região é de cerca de 2%.

Nos dados de Schwantes *et al.* (64), a respeito da distribuição das haptoglobinas em doentes de lepra do Sul do Brasil, não foi assinalada, entretanto, diferença significativa na proporção de anaptoglobinemicos verificada em doentes (1,8% em 935) e em não doentes de lepra (1,6% em 500). Nesse trabalho, contudo, não existiu a preocupação de se investigar a frequência de indivíduos hipohaptoglobinemicos. Já Lechat *et al.* (35) não fazem menção ao encontro de anaptoglobulinemia, seja na amostra de doentes, seja na amostra-controle por eles investigada nas Filipinas.

De qualquer modo, no trabalho prospectivo que, eventualmente venha a ser realizado, deve-se estar prevenido, também, para o encontro de níveis muito aumentados de haptoglobinas, que, normalmente, variam entre 50 a 130 mg% (média 84 mg%), pois eles podem estar muito elevados em pacientes com doenças inflamatórias (54).

Por outro lado, e a nosso ver, deve-se estar preparado, igualmente, para encontrar o oposto do que se vem esperando até o presente, ou seja, para verificar se os deficientes de G6PD, pelo menos aqueles em que não houver crise hemolítica grave causada por DDS, podem, eventualmente, responder melhor ao tratamento sulfônico do que os não deficientes. Existe uma base lógica para essa hipótese, pois, como já se mencionou anteriormente, os valores de hematócrito baixo estão correlacionados a níveis mais altos de

sulfonemia (12), do mesmo modo que a resistência a DDS parece estar associada a níveis sanguíneos baixos dessa sulfona (58).

DDS E DEFICIÊNCIA DE NADH REDUTASE

Já é suficientemente sabido que a DDS é capaz de produzir um aumento de metemoglobina nas hemácias do sangue circulante (18, 74). Contudo, na maioria dos pacientes tratados com DDS, os níveis de ferrihemoglobina não parecem ser muito elevados porque eles possuem *NADH redutase de metemoglobina* com atividade normal. 2 por isso que a maioria dos seres humanos pode tolerar, ao que tudo indica, até 200 mg diários de DDS, pelo menos durante três semanas, com apenas uma elevação discreta dos níveis de metemoglobina (28).

Entretanto, de acordo com a observação de Cohen *et al.* (16), os heterozigotos do gene que, em homozigose, provoca deficiência severa de *NADH redutase de metemoglobina* são muito sensíveis a pequenas doses de DDS, a qual tem maior potencialidade do que a cloroquina ou a primaquina para induzir metemoglobinemia. Assim, em soldados norte-americanos que, no Vietnam, recebiam doses diárias de 25 mg de DDS, como terapêutica profilática contra a malária, Cohen *et al.* (16) verificaram que a DDS foi capaz de produzir cianose, acompanhada de cefaléia, vômitos, fadiga e As vezes de vertigem, náusea, anorexia, dispnéia ou desmaio resultante de níveis de metemoglobina que variaram de 20% a 32% da hemoglobina total.

Visto que os heterozigotos do gene que determina a deficiência

de *NADH redutase de metemoglobina* podem ter freqüência apreciável nas populações humanas, parece importante que o problema de metemoglobinemia resultante dessa deficiência enzimática parcial seja revisto nos pacientes de lepra, muito embora os casos de cianose entre tais doentes sejam, comumente, atribuídos a doses excessivas dessa medicação (15,20).

Por outro lado, deve-se ter em mente que entre os doentes de lepra sob tratamento sulfônico os níveis de hemoglobina são quase sempre inferiores aos normais e que, se a concentração de metemoglobina não ultrapassar 2 g%, a cianose não será assinalada clinicamente. Além disso, parece Obvio que existe maior dificuldade em se notar cianose em indivíduos de pele escura do que naqueles com pele clara.

OUTROS PROBLEMAS DE FARMACO GENÉTICA

O presente trabalho não pode ser encerrado sem que se faça menção, embora superficialmente, a dois assuntos de relevante importância. Um deles refere-se à necessidade de serem pesquisados os mecanismos que fazem com que, em certos indivíduos, a sulfonoterapia provoque cefaléia, insônia, perturbações nervosas, psicose, alterações da visão ou problemas dermatológicos, enquanto que em outros, tratados da mesma forma, essas manifestações não ocorrem. O outro assunto que merece investigação diz respeito ao estudo do efeito neurotóxico da talidomida.

Depois que Sheskin (66) verificou em Israel que a talidomida tinha eficácia extraordinária no tratamento dos fenômenos reacio-

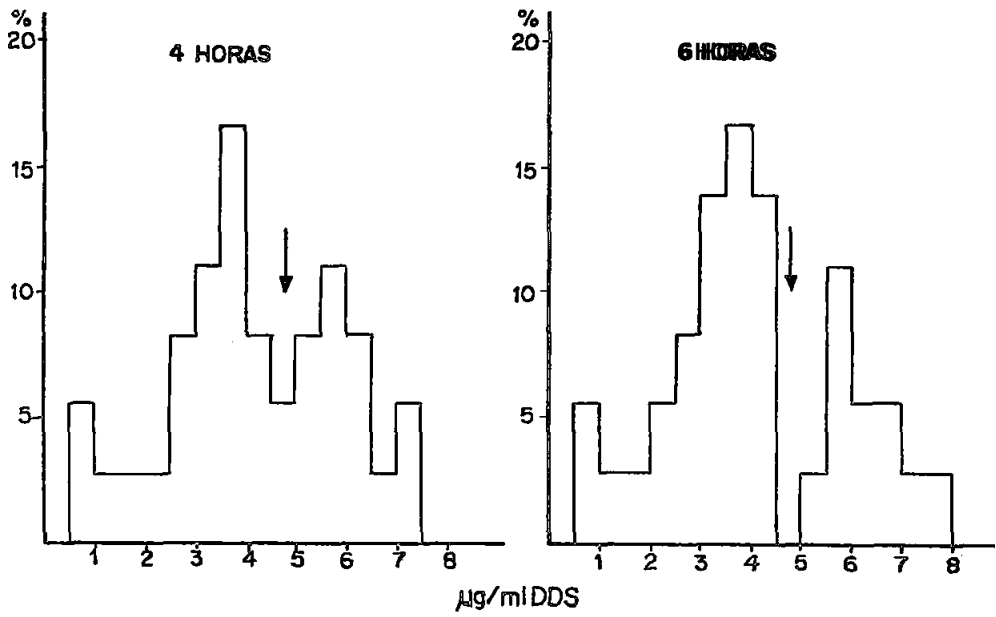


Fig. 1 - Distribuição dos 36 doentes de lepra estudados por BEIGUELMAN *et al.* (12) segundo o nível sanguíneo de DDS 4 e 6 horas após a ingestão de 100 mg de DDS.

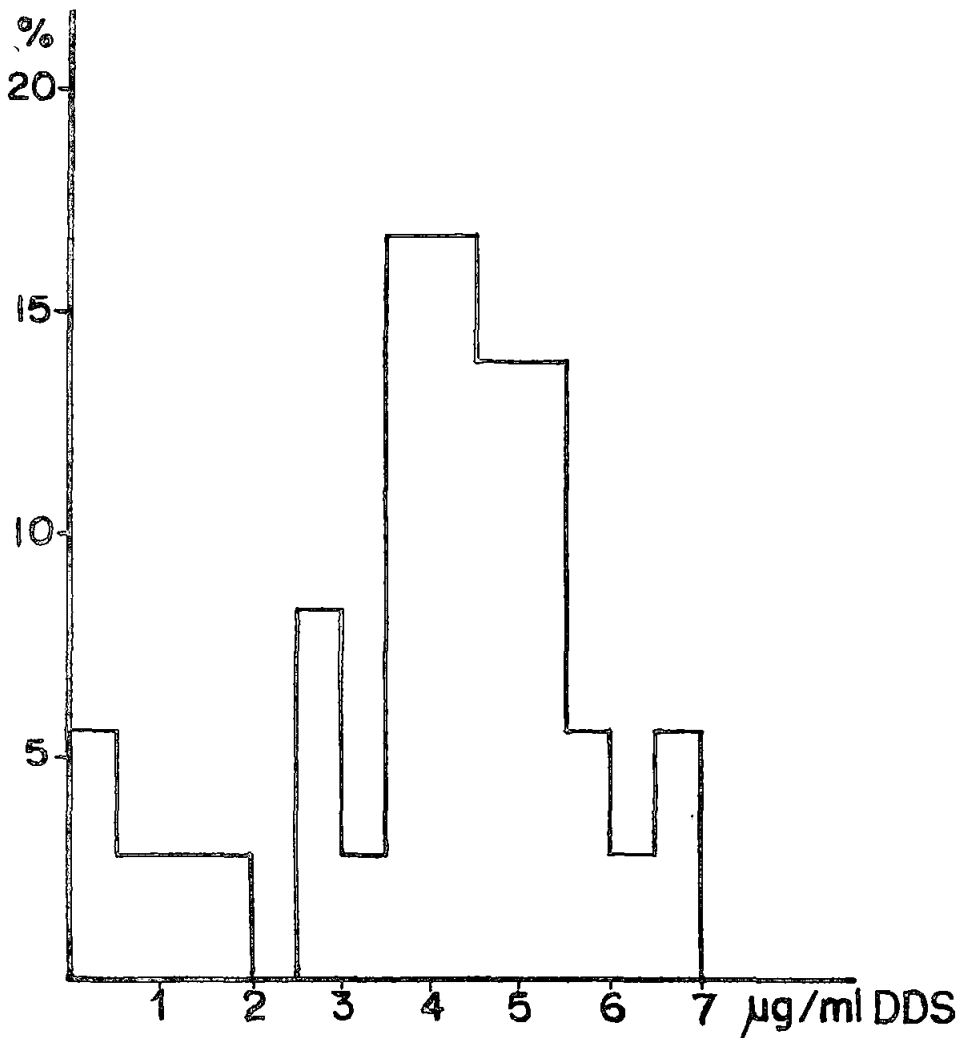


Fig. 2 - Distribuição dos 36 doentes de lepra estudados por BEIGUELMAN *et al.* (12) segundo o nível de DDS no sangue 6 horas após a ingestão de 100 mg de DDS, ajustado em função do valor de hematócrito.

Terapêutica e farmacogenética

nais que ocorrem nos doentes lepromatosos, e que as suas observações foram amplamente confirmadas (17, 31, 42), a talidomida está tendo o seu maior emprego, em substituição aos escravizantes corticosteróides, no tratamento da reação leprótica do tipo eritema nodoso, a qual era uma das principais causas de mutilação e de óbitos entre os doentes de lepra.

Apesar de os esquemas terapêuticos variarem muito quanto à dose empregada, a maioria administrando doses de 400 mg diários ou mais, enquanto outros, como o grupo de Opromolla (42), prescrevendo 100 mg diários de talidomida, todos os leprólogos são concordes em que esse medicamento requer uso prolongado concomitantemente ao tratamento sulfônico, apesar de os efeitos benéficos da talidomida já se fazerem sentir na primeira semana de tratamento, a

fim de evitar recidivas da reação leprótica. Evidentemente, as mulheres em idade reprodutiva recebem anovulatórios durante todo o período em que estão sob tratamento com a talidomida, para que fiquem a salvo de seu efeito teratogênico.

Tendo em vista que a talidomida, quando administrada por períodos longos, é considerada como tendo atividade neurotóxica, sendo capaz de produzir uma polineurite irreversível, com parestesia das mãos, perturbações sensoriais e atrofia dos polegares (24, 71) 6, pois, surpreendente que, até o presente, os leprólogos somente considerem como efeitos colaterais atribuíveis à talidomida, o aparecimento de constipação intestinal, secura da boca, edema das extremidades inferiores, sonolência e, mais raramente, reações cutâneas e diarreia.

T A B E L A 1

Resultados da análise de regressão múltipla dos dados de BEIGUELMAN, PINTO Jr., EL-GUINDY e KRIEGER (1974).

Variável	Coefficiente de regressão	Erro	t;34 G.L.	P
IDADE	— 0,0586	0,0542	— 1,081	> 0,20
PESO	— 0,0145	0,0374	— 0,388	> 0,60
ANOS DE DURAÇÃO DA DOENÇA	0,0115	0,0468	0,246	> 0,80
ANOS DE TERAPIA SULFÔNICA	0,0894	0,0520	1,719	> 0,05
VALOR DO HEMATÓCRITO	— 0,2317	0,0990	— 2,340	< 0,05
HEMOGLOBINA	0,0005	0,3179	0,002	> 0,90
GLOBULINAS	0,6950	0,8762	0,793	> 0,40
ALBUMINA	— 0,0793	0,6009	— 0,132	> 0,80

SUMMARY

LEPROSY THERAPY AND PHARMACOGENETICS

Some pharmacogenetic traits which are human genetic polymorphisms and that influence the action of 4,V-diaminodiphenylsulfone (DDS), the most widely used drug in leprosy therapy, were analysed.

Special attention was given to the polymorphisms of acetyltrans-

ferase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and NADH methemoglobin reductase.

Besides the review and critical analysis of the pertinent literature, suggestions for further investigations are presented.

REFERENCIAS

1. ALEXANDER, J. O. Dapsone in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Lancet*, 268(6876):1201-1202, 1955.
2. ALLDAY, E. J. & BARNES, J. Toxic effects of diaminodiphenylsulfone in the treatment of leprosy. *Lancet*, 261(6675):205-206, 1951.
3. ALLISON, A. C. & REES, W. The binding of haemoglobin by plasma proteins (haptoglobins). Its bearing on the "renal threshold" for haemoglobin and the aetiology of haemoglobinuria. *Br. Med. J.*, (5054):1137-1143, 1957.
4. BECHELLI, L. M. Leprosy today. *World Health*: 10-19, Oct. 1971.
5. BECHELLI, L. M. & MARTINEZ-DOMINGUEZ, V. The Leprosy problem in the world. *Bull. World Health Organ.*, 34:811-826, 1966.
6. BEIGUELMAN, B. Reação gustativa b. fenil-tio-carbamida (PTC) e lepra. *Rev. Bras. Leprol.*, 30:111-124, 1962.
7. BEIGUELMAN, B. Taste sensitivity to phenylthiourea among patients affected with both tuberculosis and leprosy. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 13(2): 190-192, 1964.
8. BEIGUELMAN, B. Taste sensitivity to phenylthiourea and leprosy. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 13(2):193-196, 1964.
9. BEIGUELMAN, B. & MARQUES, M. B. Taste sensitivity to phenylthiourea and drugs with antileprotic effect. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 13(2): 200-202, 1964.
10. BEIGUELMAN, B.; PINTO JR., W.; DALL'AGLIO, F. F.; SILVA, E.; VOZZA, J. A. Deficiência da desidrogenase de 6-fosfato de glicose (G-6PD) e lepra. In: REUNIÃO ANUAL DA SBPC, 18.º, Blumenau, SC, 1966. *Resumo das comunicagdes.*[s.n.t.] apud *Ciência e Cultura*, 18(2):95-96, 1966.
11. BEIGUELMAN, B.; PINTO JR., W.; DALL'AGLIO, F. F.; SILVA, E.; VOZZA, J. A. G-6PD deficiency among lepers and healthy people in Brazil. *Acta Genet.*, (Basel), 18:159-162, 1968.
12. BEIGUELMAN, B.; PINTO JR., W.; EL-GUINDY, M. M.; KRIEGER, H. Factors influencing the level of DDS in blood. *Bull. World Health Organ.*, 51:467-471, 1974.
13. BELDA, W. Resultados preliminares no tratamento da reação hansênica com o dextrosulfenidol. *Rev. Bras. Leprol.*, 37(1/4):5-16, 1970.
14. BRUCE-CHWATT, L. J. Changing tides of chemotherapy of malaria. *Brit. Med. J.*, 1(5383):581-586, 1964.
15. COCHRANE, R. G. Critical review of present position of sulfone therapy in leprosy. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 44:259-270, 1950.

Terapêutica e farmacogenética

16. COHEN, R. J.; SACHS, J. R.; WICKER, D. J.; CONRAD, M. E. Methemo- globinemia provoked by malarial chemoprophylaxis in Vietnam. *New Engl. J. Med.*, 279(21) :1127-1131, 1968.
17. CONVIT, J.; BROWNE, S. G.; LANGUILLON, J. • PETTIT, J. H. S. • RAMA- NUJAM, K.; SAGHER, F.; SHESKIN, J. -' SOUZA-LIMA, L. • TARABINI, G.; TOLENTINO, J. G.; WATERS, IW. F. R.; BECHELLI, L. M.; MAR- TINEZ-DOMINGUEZ, V. Therapy of leprosy. *Bull. World Health Or- gan.*, 42(5) :667-672, 1970.
18. DeGOWIN, R. L. A review of therapeutic and hemolytic effects of dapsone. *Arch. Intern. Med.*, 120:242-248, 1967.
19. DeGOWIN, R. L.; EPPES, R. B.; POWELL, R. D.; CARSON, P. E. The hae- molytic effects of diaphenylsulfone (DDS) in normal subjects and in those with glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. *Bull. World Health Organ.*, 35(2) :165-179, 1967.
20. DESFORGES, J. F.; THAYER, W. W. • DAWSON, J. P. Hemolytic anemia induced by sulfoxone therapy, with investigation into the mechanisms of its production. *Am. J. Med.*, 27:132-136, 1959.
21. ELLARD, G. A.; GAMMON, P. T.; HELMY, H. S.; REES, R. J. W. Dapsone acetylation and the treatment of leprosy. *Nature*, 239:159-160, 1972.
22. EVANS, D. A. P. • MANLEY, K. A.; McKUSICK, V. A. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br. Med. J.*, 1 (5197) :485-491, 1960.
23. EVANS, D. A. P. & WHITE, T. A. Human acetvlation polymorphism. *J. Lab. Clin. Med.*, 68:394-403, 1964.
24. FABRO, S.; SHUMACHER, H.; SMITH, R. L.; STAGG, R. B. L.; WILLIAMS, R. T. The metabolism of thalidomide: some biological effects of thalido- mide and its metabolites. *Br. J. Pharmacol.*, 25:352-362, 1965.
25. GELBER, R.; PETERS, J. H.; GORDON, G. R.; GLAZKO, A. J.; LEVY, L. The polymorphic acetylation of dapsone in man. *Clin. Pharmacol. The- rapeut.*, 12:225-238, 1971.
26. GILLES, H. 1W. & TAYLOR, B. G. The existence of the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency trait in Nigeria and its clinical implications. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 55:64-69, 1961.
27. HARRIS, H. & KALMUS, H. Chemical specificity in genetical differences of taste sensitivity. *Ann. Eugen.*, 15:32-45, 1949.
28. HJELM, M. & VERDIER, C. H. D. Biochemical effects of aromatic amines.
I. Methaemoglobinaemia, heamolysis and Heinz-body formation induced by 4,4'- diaminodiphenylsulphone. *Biochem. Pharmacol.*, /4:1119-1128, 1965.
29. HOPKINS, C. Y. A sulphur containing substance from the seed of *Coringia Orientalis*. *Canad. J. Res. B.*, 16:341-344, 1938.
30. HOPKINS, C. Y. Taste differences in compounds having NCS linkage. *Canad. J. Res. B.*, 20:268-273, 1942.
31. IYER, C. G. S.; LANGUILLON, J.; RAMANUJAM, K.; TARABINI-CAS- TELLANI, G.; TERCENIO DE LAS AGUAS, J.; BECHELLI, L. M.; UEMURA, K.; MARTINEZ DOMINGUEZ, V.; SUNUARESAN, T. Who co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull. World Health Organ.*, 45:719-732, 1971.
32. JELLIFFE, D. B. Toxic hepatitis caused by diaminocliphenyl-sulphone. *Lancet*, 260(6670) :1343-1344, 1951.
33. KNIGHT, R. A.; SELIN, M. J.; HARRIS, H. W. Genetic factors influencing isoniazid blood levels in humans. In: CONFERENCE ON CHEMOTHE- RAPHY OF TUBERCULOSIS, 18th, Washington, D.C., 1959. *Transactions*. p.52.

Beiguelman

34. LANGUILLON, J. & LINHARD, J. Research on association between genetic factors and leprosy in Africa. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 10th, Bergen, 1973. *Transactions* apud *Int. J. Leprosy*, 41(4): 603, 1973.
35. LECHAT, M. F.; BIAS, W. B.; BLUMBERG, B. S.; MELARTIN, L.; QUINTO, R. S.; COHEN, B. H.; TOLENTINO, J. G.; ABALOS, R. M. A controlled study of polyraorphisms in serum globulin and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in leprosy. *Int. J. Leprosy*, 36(2):179-191, 1968.
36. LEIKER, D. L. The mononucleosis syndrome in leprosy patients treated with sulfones. *Int. J. Leprosy*, 24(4):402-405, 1966.
37. LEIKER, D. L. & KAMP, H. First results of treatment of leprosy with rifadin. *Lepr. Rev.*, 41(1):25-30, 1970.
38. LEWGOY, F. & SALZANO, F. M. Dinâmica do gen que condiciona a deficiência em G-6-PD na população de Porto Alegre. In: REUNIÃO ANUAL DA SBPC, 17ª, Belo Horizonte, M.G., 1966. *Resumo das comunicações*. [s.n.t.] apud *Ciência e Cultura*, 17(2): 152, 1965.
39. LINCOLN, E. M.; STONE, S.; HOFFMAN, O. R. The treatment of miliary tuberculosis with promizole. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 82:56-75, 1948.
40. LINN, H. W. The use of dapsone in dermatology. *Aust. J. Derm.*, 6:203-207, 1962.
41. LORINCZ, A. L. & PEARSON, R. W. Sulfapyridine and sulfone type drugs in dermatology. *Arch. Dermatol.*, 85(1):2-16, 1962.
42. MARQUES, M. B. & OPRMOLLA, D. V. A. A talidomida no tratamento da reação leprótica. *Rev. Bras. Leprol.*, 37(1/4):41-49, 1970.
43. McRAE, D. H.; RUSSEL, D. A.; SCOTT, G. C.; VINCIN, D. R.; SHEPARD, C. C. Four year results in the therapeutic trial of acedapsone (DADDS) in the Karimui, New Guinea. *Int. J. Leprosy*, 40(2):222-223, 1972.
44. MENON, N. K. Madras study of two once-weekly regimens. Clinical aspects. Proc. Int. Tuberc. Conf., (New York, 1969). *Bull. Int. Union Against Tuberc.*, 43:271-275, 1970.
45. MIGUEZ ALONSO, A. Tratamento específico. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Serviço Nacional de Lepra. *Manual de Leprologia*. Rio de Janeiro, 1960. p.97-118.
46. MOLESWORTH, B. D.; NARAYANASWAMI, P. S.; SIMPSON, I. A. The treatment of lepromatous leprosy with 4:4'-diaminodiphenyl sulfone in oil: findings in 100 cases treated for one year' with a note on the technique of sulfone determinations. *Int. J. Leprosy*. 17(3):197-210, 1949.
47. MOTULSKY, A. G. Pharmacogenetics. *Progr. Med. Genet.*, 3:49-74, 1964.
48. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTA. Série de Rapports Techniques. Resistance des parasites du paludisme aux médicaments. Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS. Genève, n.º 296, 1965.
49. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Serie de Informes Técnicos. Farmacogenetica. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Ginebra, n.º 524, 1973.
50. OPRMOLLA, D. V. A. First results of the use of rifamycin SV in the treatment of lepromatous leprosy. *Int. J. Leprosy*, 31 :552, 1963.
51. OPRMOLLA, D. V. A. & ALMEIDA, S. C. Primeiros resultados do tratamento da lepra com kanamicina. *Rev. Bras. Leprol.*, 37(1/4):17-39, 1970.
52. OPRMOLLA, D. V. A.; PESSOA-MENDES, J.; SOUZA-LIMA, L. A terramicina na lepra. *Rev. Bras. Leprol.*, 38(1/4):1-21, 1965.
53. OPRMOLLA, D. V. A.; SOUZA-LIMA, L.; CAPRARA, G. Rifamycin SV in the treatment of lepromatous leprosy. *Lepr. Rev.*, 86(3):123-131, 1966.

Terapêutica e farmacogenética

54. OWEN, J. A.; MACKAY, I. R.; GOT, C. Serum haptoglobins in hepatobiliary disease. *Br. Med. J.*, (5135) :1454-1457, 1959.
55. PETERS, J. H.; GORDON, G. R.; BROWN, P. The relationship between the capacities of human subjects to acetylate isoniazid, sulfanilamide and sulfamethazine. *Life Sol.*, 4:99-107, 1965.
56. PETERS, J. H.; GORDON, G. R.; GHOUL, D. C.; TOLENTINO, J. G.; WALSH, G. P.; LEVY, L. The disposition of the antileprotic drug dapsone (DDS) in Philippine subjects. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 21:450-457, 1972.
57. PETERS, J. H.; GORDON, G. R.; KARAT, A. B. A.; MEYERS, W. M. Metabolic disposition of dapsone in Indian and African subjects. In: ANNUAL LEPROSY RESEARCH CONFERENCE, 7th, California, 1972 apud *Int. J. Leprosy*, 40(2) :221-222, 1972.
58. PETERS, J. H.; GORDON, G. R.; LEVY, L.; STORKAN, M. A.; JACOBSON, R. R.; ENNA, C. D.; KIRCHHEIMER, W. F. Metabolic disposition of dapsone in patients with dapsone-resistant leprosy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 23:222-230, 1972.
59. PETTIT, J. H. S. & CHIN, J. Does glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency modify the course of leprosy or its treatment. *Lepr. Rev.*, 35(4): 149-156, 1964.
60. POVEY, M. S. & HORTON, R. J. Leprosy and blood groups. *Lepr. Rev.* 37:147-150, 1966.
61. RAMOS E SILVA, J. Sur le traitement de la lèpre, en particulier de l'hypodermite nodulaire lepromateuse récidivante par la griseofulvine. *Dermat. Internat.*, 7:37-42, 1968 apud *Int. J. Leprosy*, 37:208, 1969.
62. BEES, R. J. W. Rifampicin as therapy in lepromatous leprosy. *Star*, 33 (4): 5, 12, 1974.
63. REES, R. J. W.; PEARSON, J. M. H.; WATERS, M. F. R. Experimental and clinical studies on rifampicin in the treatment of leprosy. *Br. Med. J.*, 1:89-92, 1970.
64. SCHWANTES, A. R.; SALZANO, F. M.; CASTRO, I. V.; TONDO, C. V. Haptoglobins and leprosy. *Acta Genet. (Basel)*, 17:127-136, 1967.
65. SHEPARD, C. C. The first decade in experimental leprosy. *Bull. World Health Organ.*, 44(6) :821-827, 1971.
66. SHESKIN, J. Further observation with thalidomide in lepra reactions. *Lepr. Rev.*, 36:183-187, 1965.
67. SLOAN, N. R.; JANO, B.; WORTH, R. M.; FASAL, P.* SHEPARD, C. C. Repository acedapsone in leprosy chemoprophylaxis and treatment. *Lancet*, 2:525-526, 1971.
68. SOUZA-LIMA, L. Considerações sobre o real valor da sulfonoterapia nos programas de profilaxia da lepra. *Rev. Bras. Leprol.*, 86(1/4) :31-36, 1968/ 1969.
69. SUNAHARA, S.; URANO, M.; LIN, H. T.; CHEG, T. J.* JARUMILINDA, A. Further observations on trimodality of frequency distribution curve of biologically active isoniazid blood levels and 'cline' in frequencies of alleles controlling isoniazid inactivation. *Acta Tuberc. Pneumol. Scand.*, 43 :181- 195, 1963.
70. SUNAHARA, S.; URANO, M.; OGAWA, M. Genetical and geographic studies on isoniazid inactivation. *Science*, 134:1530-1531, 1961.
71. TAUSSIG, H. B. A study of the German outbreak of phocomelia. The thalidomide syndrome. *J. Amer. med. Ass.*, /80:1106-1113, 1962.
72. TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY CENTRE, Madras. A controlled comparison of a twice-weekly and three once-weekly regimens in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Bull. World Health Organ.*, 48(1): 143-206, 1970.

Beiguelman

73. VESELL, E. S. Recent progress in pharmacogenetics. *Adv. Pharmacol. Chemother.*, 7:1-52, 1969.
74. WEINSTEIN, L. Medicamentos utilizados na quimioterapia da lepra e da tuberculose. In: GOODMAN, L. S. & GILMAN, A., ed. *As bases farmacológicas da terapêutica*. [trad. de Lauro SoHero] 4.a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1973. cap. 61, p. 1211-1241.
75. WOLF, M. Dermatitis herpetiformis: response to diaminodiphenylsulfone. *Arch. Derm,atol.*, 82(6) :1020-1021, 1960.
76. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Technical Report Series. WHO expert committee on leprosy. Fourth report. Geneva, n.º 459, 1970.
77. YOSHIDA, A. Hemolytic anemia and G6PD deficiency. *Science*, 179 :532- 537, 1973.
78. ZINKHAM, W. H.; LENHARD JR., R. E.; CHILDS, B. Deficiency of glucose 6-phosphate dehydrogenase activity in erythrocytes from patients with favism. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 102:169-175, 1958.

Recebido para publicação em 20 de setembro de 1975.