

# RESULTADOS PRELIMINARES DO EMPRÊGO DA D-4 AMINO-3 ISOXAZOLIDINONE NO TRATAMENTO DE TRÊS CASOS LEPROMATOSOS

(Nota Prévia)

ESTEVAM DE ALMEIDA NETO\* e DURVAL DE PAULA E SILVA\*\*

O estreito parentesco filogenético entre o *Mycobacterium leprae* e o *Mycobacterium tuberculosis* tem propiciado grandes avanços no campo da terapêutica antileprótica. Assim é que os resultados favoráveis, obtidos com o emprêgo do Promin na tuberculose animal, deram comandamento, já há, dezesseis anos, à experimentação das sulfonas na lepra humana. Fatos análogos ocorreram com a introdução das tiosemicarbazonas, hidrazidas do ácido iso-nicotínico, P. A. S., estreptomycin, etc., que de certa forma vieram enriquecer o arsenal terapêutico antileprótico.

Foi seguindo essa mesma trilha que nos propusemos testar a D-4 Amino-3 Isoxazolidinone (\*\*\*) , cujos resultados na tuberculose humana, ainda que em face de experimentação, revelam-se promissores.

Êste novo medicamento é um antibiótico extraído do *Streptomyces orquidaceus*, descoberto por Harned et al.<sup>(1)</sup> e dotado de largo espectro de ação<sup>(3, 4)</sup>. Agindo sem seletividade sobre germes Gram-negativos e Gram-positivos e por revelar maior atividade *in vivo* do que *in vitro*, é a cicloserina, por tudo isso, um antibiótico cujo mecanismo de ação parece se fazer através de fatores enzimáticos ou metabólicos essenciais, comuns a tôdas as bactérias testadas, de acôrdo com a interpretação de Welch e Putnam. Êstes AA. e Morgan<sup>(6)</sup> dão conta de resultados favoráveis em pneumonia e infecções gênito-urinárias. Epstein<sup>(6)</sup> relata resultados bons em 29 casos de Tb crônica e espetaculares em dois casos de Tb caseosa.

As doses preconizadas variaram de 400 a 1.200 mg para os casos de Welch e de 1.000 a 1.500 mg/diários para os de Epstein. Estudos sobre a tolerância, realizados por Robinson et al.<sup>(5)</sup>, revelam que os fenômenos tóxicos são da esfera do sistema nervoso central e consistiram em vertigem, oftalmoplegia, visão embaçada, desorientada e o mais grave, convulsão crônica generalizada, ocorreu em doente tratado com a dose de 2.400 mg/diário durante 14 dias.

Fato que também merece registro é a capacidade de sinergismo da ciclo-serina com a penicilina e di-hidroestreptomycin, citado por Robinson e colaboradores.

A presente comunicação tem a finalidade de relatar tão-semente os primeiros resultados clínicos observados com o uso da cicloserina em três casos lepromatosos, tratados durante dois meses.

\* Encarregado da Secção de Terapêutica Clínica do Instituto de Pesquisas Científicas.

\*\* Médico do Sanatório Santo Ângelo.

(\*\*\*) A D-4 Amino-3 Isoxazolidinone foi registrada com o nome genérico de Cyclo-serine pelos pesquisadores da Commercial Solvents Corporations. (2).

## MATERIAL E MÉTODO

Escolhemos para o teste terapêutico, três doentes internados no Sanatório Santo Ângelo, lepromatosos avançados em plena evolução. Todos eram virgens de tratamentos ditos específicos e a possibilidade de terem tomado sulfonas antes da internação, por prescrição leiga ou médica, foi definitivamente afastada por uma indagação rigorosa e pelo aspecto nitidamente evolutivo das lesões cutâneas.

*Caso 1*

I. Barbosa, feminino, branco, internado em 17-1-1967. Pêso: 58 quilos.

*Ficha dermatológica:* lesões eritemato-infiltrativas difusas no rosto, tronco e membros, acentuando-se na região frontal, cotovelos, mãos, pernas e pés. Manchas ferruginosas nas nádegas. Tubérculos salientes, hemisféricos em média do tamanho de uma ervilha, localizados na coxa, joelho e pernas (fotografia).

Não apresentava nenhuma lesão do tipo reacional, nem havia na história pregressa relato de surtos de eritema nodoso ou polimorfo.

Baciloscopia: muco |—|; pele ++.

Exame anatomopatológico: Leproma em regressão. Bacilos AAR: ++. Exame de urina: normal. Exame de fezes: normal. Hemoglobina: 13%. Hematócrito: 40%. Dosagem de uréia no sangue: 25,5 mg em 100 ml.

Reação de Mitsuda: leitura precoce e tardia negativas.

*Caso 2*

Mário R., masculino, branco, internado em 27-1-1967. Pêso: 59 quilos.

*Ficha dermatológica:* Lesões cutâneas eritemato-infiltrativas bem evidentes no rosto. Tubérculos isolados e confluídos, em grande número, disseminados, nos membros e tronco, predominando nos membros inferiores, todos salientes e de coloração vinhosa. Os lepromas do tronco são menores e entremeiam-se de manchas ferruginosas.

Não apresentava lesões reacionais e nem faz referencia de surtos reacionais anteriores.

Baciloscopia. Lesão cutânea: +++ ; muco nasal: ++.

Exame anatomopatológico: Infiltração lepromatosa em regressão. Bacilos AAR: +++, em parte de aspecto granuloso.

Reação de Mitsuda: leitura precoce e tardia negativas.

Exames auxiliares de laboratório: urina: normal; fezes: normal; hemoglobina: 16%; hematócrito: 42%; uréia no sangue: 30,2 mg em 100 ml.

*Caso 3*

Carlos A. T., masculino, branco, 21 anos. Pêso: 67,5 quilos. Internado em 4-2-1957.

*Ficha dermatológica:* Lesões cutâneas eritemato-infiltrativas discretas no rosto, tronco e membros. Tubérculos em vários estádios evolutivos no tronco e nádegas. Nos membros inferiores, sobretudo joelhos e pernas, os lepromas são bem desenvolvidos e salientes. Nos membros superiores há tubérculos disseminados, mas em menor número do que nos membros inferiores. Há no tronco também manchas ferruginosas.

Não há lesões nodosas reacionais, nem história pregressa de surtos reacionais.

Baciloscopia. Lesão cutânea: +++++; muco nasal: raros bacilos. Exame anatomopatológico. Lesão lepromatosa em regressão. Bacilos AAR: ++, em parte de aspecto granuloso.

Reação de Mitsuda: leitura precoce e tardia negativas.

Exame auxiliares de laboratório. Urina: normal; fezes: normal; hemoglobina: 15%; hematócrito: 46%.

Administramos a Cicloserina, comprimidos de 250 mg, inicialmente, dois comprimidos por dia, e em vista da ausência de fenômenos tóxicos, aumentamos, a partir do dia 26 de março, para 3 comprimidos diários (\*).

Os doentes foram, no início, submetidos a provas laboratoriais de rotina. Foram feitas revisões semanais, tendo-se em vista a avaliação dos resultados dermatológicos e a tolerância medicamentosa. Os exames de urina e hematológicos, baciloscopia de pele e muco nasal estão sendo repetidos mensalmente. As biopsias, para avaliação dos resultados anatomopatológicos, serão repetidas cada dois meses.

## RESULTADOS

Decorridos dois meses de observação, vamos nos restringir, tão-sómente, ao registro dos resultados clínico-dermatológicos, já que êles revelaram-se apreciáveis, podendo descortinar novos rumos ou trazer alguma contribuição terapêutica antileprótica.

A avaliação dos resultados baciloscópicos e anatomopatológicos, que reconhecemos de máxima importância, será feita posteriormente, quando tivermos mais tempo de observação.

Para analisar os resultados, vamos considerar duas ordens de fatos: subjetivos e objetivos. Os primeiros referidos pelos doentes, antecederam os objetivos e embora devam ser considerados com reservas, julgamos interessante mencioná-los. Já nas revisões feitas em 9 de março, verifica-se que no caso 1 e 3, os doentes informam que estão respirando melhor e já não dormem de boca aberta. O caso 2 não apresentava, de início, esta queixa. Nos três casos tivemos como denominador comum a melhoria do estado geral, e o caso 3 informa que já consegue jogar futebol sem se cansar, o que não acontecia antes do início do tratamento.

Em nenhum caso houve qualquer sintoma de intolerância ao medicamento e as doses totais foram as seguintes, até o dia 10 de abril:

Caso 1 .....	68 dias .....	38,0 g
Caso 2 .....	63 dias .....	35,5 g
Caso 3 .....	58 dias .....	33,0 g

Quanta aos fatos objetivos, de maior valia, vamos analisar o comportamento das lesões cutâneas. Fenômenos regressivos começaram a ser percebidos à partir de 23 de março. Houve desinfiltração parcial e esmaecimento do tom eritematoso nos casos 1 e 2, mais evidente no caso 1. As lesões maculares ferruginosas apresentam-se esmaecidas nos casos 1 e 2. Os tubérculos apresentara-se parcialmente desinfiltrados, amolecidos nos casos 1 e 2, e neste último verifica-se início de preguamento epidérmico.

O caso 3 teve comportamento um pouco diverso. No primeiro mês de observação, houve piora clínica e individuaram-se alguns microtubérculos no local de manchas ferruginosas, sobretudo no tronco, seguindo-se parada do processo evolutivo até o presente. Êste caso vinha tendo um processo de lepromatização rápida, e a dar crédito às informações do paciente, muitos dos lepromas haviam se desenvolvido em poucos meses. Possivelmente, tratava-se de um caso de lepromatização aguda. De qualquer forma, no princípio tivemos arrefecimento na marcha evolutiva, seguida de parada do processo evolutivo.

Até o presente nenhum dos casos apresentou fenômenos reacionais.

---

(\*) A Cicloserine foi gentilmente oferecida pela firma F. Hoffman-La Roche & Cia., por intermédio dos Drs. Frey e Herrero, a quem consignamos nossos agradecimentos.

## COMENTÁRIOS

Acabamos de apresentar os resultados preliminares, com o emprêgo da cicloserina, em três casos lepromatosos, com dois meses de tratamento. Acreditamos que os resultados favoráveis, se bem que iniciais, são dignos de registro. Não podemos afiançar se os casos continuarão a responder favoravelmente ao tratamento. É possível que surjam fenômenos de resistência, pois que para o tratamento da tuberculose humana com essa droga, há registro de fenômenos dessa ordem assinalados por Lester<sup>(7)</sup>.

O fato de têmos empregado a nova droga em tão pequeno número de casos, justifica-se por dispormos de apenas 1.000 comprimidos.

A comprovação dos fatos que apresentamos nesta Nota dependerá, evidentemente, de confirmação posterior e sobretudo da avaliação dos resultados baciloscópicos e anatomopatológicos.

## SUMMARY

A preliminary report is given about Cycloserine In Leprosy. Three lepromatous patients were treated with doses of 500 and 750 mg. a day of Cycloserine during two months. A clinical improvement was noted without lepra reaction, but definitive conclusions must wait a longer time of Cycloserine therapy.

## BIBLIOGRAFIA

1. HARNED, R. L.; HIDY, P. R. & KROPP LA BAW, E. — Cycloserine. — Preliminary report. *Antibiotics & Chemother.*, 1955: 5 (4) 204-205.
2. CONZELMAN, G. M. — Excretion and metabolism of D-4-Amino-3-Isoxazolidinone (Cycloserine) by the Rhesus monkey. *Antibiotics & Chemother.*, 1955: 5 (8) 444-447.
3. WELCH, H., PUTNAM, L. E. & RANDALL, W. A. — Antibacterial activity and blood and urine concentration of Cycloserine. A new antibiotic, following oral administration. *Antibiotic Med.*, 1955: 1 (2) 72-79.
4. HARRIS, D. A.; RUGER, M.; REAGAN, M. A.; WOLF, F. J.; PECK, R. L.; WALLICK, H. & WOODRUFF, H. B. — Discovery, development and antimicrobial properties of D-4-Amino-3-Isoxazolidinone (Oxamycin), a new antibiotic produced by *Streptomyces garyphalus* n. sp. *Antibiotics & Chemother.* 1955: 5 (4) 183-190.
5. ROBINSON, H. J.; MORGAN, C.; RICHARDS, D. W.; FROST, B. M. & ALPERT, E. — Preliminary clinical observations on Oxamycin: a new antibiotic. *Antibiotic Med.*, 1955: 1 (6) 351-357.
6. EPSTEEN, I. G.; NAIR, K. G. S. & BOYD, L. J. — Cycloserine. A new antibiotic, in the treatment of human pulmonary tuberculosis: a preliminary report. *Antibiotic Med.* 1955: 1 (2) 80-93.
7. LESTER, SALOMON, REIMANN, SCHULRUFF & BERG — Cycloserine therapy in tuberculosis in humans. *Am. Rev. Tubers.*, 1956: 74 (1) 121-127. Resume in *Yr. Bk. "Therapeutic"*, Chicago, 1957.