

LUDGERO PINTO BASTO

A hidrazida do ácido isonicotínico, novo fármaco antituberculoso

SEPARATA DA REVISTA «MEDI-
CINA MODERNA», N.º 6, SEGUNDO
TRIMESTRE DE 1952, PUBLICADA
PELOS SERVIÇOS DE INFORMAÇÃO
E INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICAS DO
INSTITUTO LUSO-FÁRMACO

LISBOA

1952

A hidrazida do ácido isonicotínico, novo fármaco antituberculoso

por Ludgero Pinto Basto

HISTÓRIA

Ainda não vai longe o eco das ruidosas notícias publicadas pela Imprensa leiga sobre a sensacional descoberta dum novo remédio para a tuberculose. Iniciada pelo «New-York Times» em 21 de Fevereiro último, a espalhafatosa publicidade em torno da nova droga rapidamente se estendeu a todo o mundo, sem que os médicos tivessem informações fidedignas, através de publicações qualificadas, sobre as suas propriedades e valor terapêutico. Este facto é na realidade inédito na história da investigação médica e químico-farmacêutica. Também não era hábito as próprias casas produtoras começarem por fornecer directamente ao público, pela Imprensa e pela Rádio, esclarecimentos sobre os medicamentos, que interessariam naturalmente em primeiro lugar aos clínicos a quem iria incumbir a sua aplicação no tratamento dos doentes. Sinal dos tempos...

Por outro lado, publicam-se, em favor ou em desfavor da droga, apreciações mais ou menos decisivas, da autoria de pessoas irresponsáveis, que se permitem dar à estampa o produto das suas fantasiosas conjeturas sobre leituras mal digeridas.

Só algum tempo depois de desencadeada na Imprensa leiga esta tempestade publicitária apareceram as primeiras comunicações científicas sobre o assunto. O nú-

mero de trabalhos até agora publicados é ainda escasso, mas esses poucos trabalhos fornecem já dados orientadores sobre as propriedades do novo fármaco e sobre os seus efeitos terapêuticos.

A hidrazida do ácido isonicotínico foi sintetizada já há muitos anos (em 1912) por Hans Mayer e Joseph Nally. Estes químicos austríacos descreveram então as suas propriedades físicas e químicas, sem suspeitarem sequer da sua possível utilidade terapêutica.

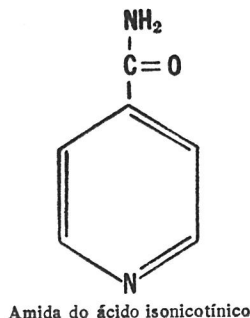
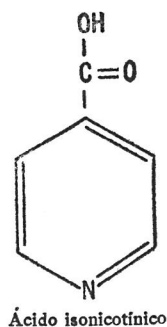
Noutra linha de trabalhos, Vital Chorine, investigador do Instituto Pasteur de Paris, verificou que a amida do ácido nicotínico tinha um notável efeito no tratamento de infecções experimentais pelos bacilos do género *Mycobacterium*. Dos seus trabalhos neste sentido, publicados em 1945, o autor concluía que a nicotilamida devia fazer parte duma nova série de agentes terapêuticos contra a tuberculose e a lepra, na qual provavelmente haveria outros dotados de maior actividade que a mesma nicotilamida. Vital Chorine emigrou pouco depois para Moscovo e não nos chegaram ultteriores notícias sobre os resultados das suas investigações.

Entretanto, autores franceses e italianos, continuando na mesma linha de trabalhos, chegaram a conclusões contraditórias. Recentemente (1951) Fust, Studer e Tanner, na Suíça, chamam a atenção para os

resultados benéficos da nicotilamida no tratamento da tuberculose laríngea do homem e da tuberculose experimental no cobaio.

Por outro lado, depois de Domagk ter descoberto as notáveis propriedades antituberculosas das tio-semicarbazonas, investigadores de vários países lançaram-se na pesquisa de novos derivados destas substâncias que fossem desprovidas de acções tóxicas. Uma parte destas tentativas consistiu em ensaiar produtos de conjugação das tio-semicarbazonas com derivados do ácido nicotínico.

A hidrazida do ácido isonicotínico, produto intermediário nos processos de síntese de alguns destes conjugados, mostrou uma altíssima actividade antituberculosa. Tal facto foi verificado independentemente pelos grupos de investigadores dos Laboratórios Hoffman - La Roche, Squibb e Bayer, sem que seja fácil estabelecer a precedência de qualquer deles. Por sua vez, Carrara e Chiancione, dos Laboratórios italianos Lepetit, comunicaram ter sintetizado a hidrazida do ácido isonicotínico

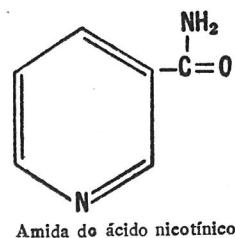
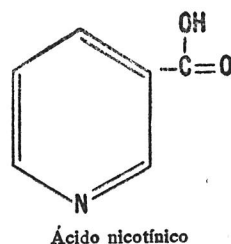


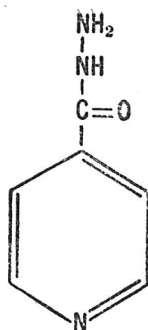
já em 1945 e verificado depois as suas propriedades antituberculosas, tendo abandonado as investigações nesse sentido em consequência do êxito obtido com o emprego da estreptomina, do PAS e das carbazonas já na experiência clínica.

Como se vê, a descoberta do novo fármaco não pode atribuir-se a este ou àquele investigador, neste ou naquele país; ela surge como consequência de esforços múltiplos cujos resultados se foram somando e conjugando.

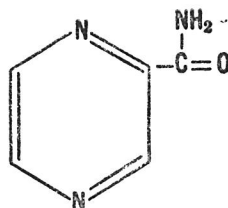
Além da hidrazida do ácido isonicotínico, foram ensaiados na tuberculose experimental e humana os seus derivados 1-isonicotil-2 isopropil-hidrazida e 1-isonicotil-2-glicosil-hidrazida. A preferência tem sido dada ao produto original, visto que estes dois derivados são menos activos e são transformados no organismo, por hidrólise, em hidrazida do ácido isonicotínico.

Outras drogas aparentadas, submetidas a ensaio — pirazinamida e amitiozona — não oferecem qualquer vantagem, segundo os trabalhos publicados na Am. Rev. of Tub. de Maio último.

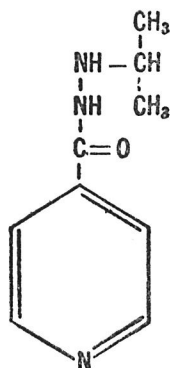




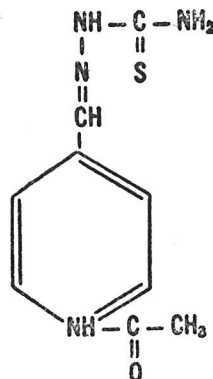
Hidrazida do ácido isonicotínico



Pirazinamida



1-isonicotil-2-isopropil-hidrazida



Amitiozona

Propriedades físicas e químicas

A hidrazida do ácido isonicotínico é uma substância sólida, inodora, de sabor levemente amargo, que se apresenta sob a forma de cristais brancos, prismáticos, transparentes e brilhantes, solúveis em água até 10 % e em álcool e éter até 2 %, pouco solúveis a frio em benzina e clorofórmio, mais solúveis a quente nestes meios, muito pouco solúveis em éter. O ponto de fusão indicado por Meyer e Mally é de 163°. Os autores que têm estudado recentemente o produto puro indicam pontos de fusão entre 169° e 173°. Estas diferenças resultam dos diferentes meios a partir dos quais a substância é cristalizada, que naturalmente variam consoante os métodos de preparação.

O pH do soluto aquoso anda em volta de 6,8. O soluto é isotônico a 3,4 %. Se se quiser uma solução isotônica com menor teor do produto, podem adicionar-se-lhe sais minerais. Não deve misturar-se-lhe glicose, porque esta pode transformar a hidrazida na correspondente hidrazona, sobretudo se a mistura tem de ser submetida a autoclavagem.

O espectro de absorção da substância, quando dissolvida em água destilada, apresenta o seu máximo a 263 micras e o seu mínimo a 228 micras.

A hidrazida isonicotínica tem um alto poder redutor (reduz fortemente o licor de Fehling, o permanganato de potássio, o nitrato de prata amoniacal, etc.). Precipita pelo ácido benzoico, pelo sulfato de cobre e por sais de vários outros metais

(prata, ouro, mercúrio, cádmio, estanho e alumínio). Por aquecimento a seco com carbonatos alcalinos, decompõe-se libertando piridina.

Alguns dados farmacológicos gerais

A substância é absorvida rapidamente através do tubo digestivo, atingindo a sua concentração máxima no sangue dentro de 1 a 6 horas após a ingestão. Para uma dose única de 3 mgrs. por quilo de peso corporal essa concentração máxima atingiu de 1,3 a 3,4 gamas por c. c.

Concentrações iguais ou superiores a 0,4 gama por c. c. (mínimo demonstrável pelo método de análise usado) ainda se verificavam no plasma decorridas 6 a 24 horas depois da ingestão. Esta concentração é manifestamente superior ao mínimo necessário para inibir o *Mycobacterium «in vitro»* (0,05 a 0,10 gama, em presença de soro de cavalo).

O doseamento no sangue, feito 3 horas depois da administração matinal da droga em doentes que a tomavam de 12 em 12 horas durante vários dias seguidos, mostrou que não havia acumulação.

A hidrazida do ácido isonicotínico atravessa a barreira hemato-encefálica, tanto em indivíduos com meninges indemnes como nos doentes de meningite, atingindo no liquor concentrações que ultrapassam francamente o mínimo indispensável «in vitro» para inibir o *Mycobacterium*, quando administrado em doses diárias de 1,5 a 3,5 mgrs. por quilo de peso.

Também se encontrou a droga em concentrações francamente bacteriostáticas nos líquidos de derrame pleural e peritoneal.

Das investigações feitas por autores americanos, pode concluir-se que a droga administrada nas doses habituais se distribui por todos os humores orgânicos atingindo aí níveis terapêuticos. A pormenorização quantitativa desta distribuição pode ver-se nos quadros e gráficos do artigo de Elmendorf e colab. (17). Os «tests» biológicos executados com esses humores mostram que a droga se mantém neles sob

forma plenamente activa e que portanto não sofre qualquer alteração no organismo que diminua o seu efeito antibactérico.

Os investigadores alemães do grupo do Prof. Domagk estudaram os níveis humorais apenas por métodos biológicos, visto não disporem dum método químico quantitativo fidedigno. Com as doses terapêuticas por eles usadas (muito superiores às dos autores americanos), verificaram que a adição, aos meios de cultura de B. K. de soro ou de liquor de doentes tratados inibia o desenvolvimento do *Mycobacterium*.

Se juntavam o soro na proporção de 50 ou de 20 % ao meio de cultura, verificavam tal efeito inibitório em soro extraído 12 ou mais horas depois da ingestão; se o juntavam na proporção de 10 % ainda o efeito inibitório se mantinha para além das seis horas após a ingestão.

Com as doses mais elevadas (12 mgrs. por quilo de peso), o desenvolvimento do *Mycobacterium* era inibido, pelo soro extraído 24 horas ou mais depois da ingestão quando adicionado na proporção de 50 ou 20 % ao meio de cultura. Na proporção de 10 % ainda era activo o soro extraído 12 horas depois da ingestão e na proporção de 1 % ainda se verificava actividade do soro extraído 6 horas depois da ingestão.

Fazendo «tests» do mesmo tipo com sangue extraído de doentes que tomavam a dose diária fraccionada em 3 ou 4 porções verificou-se que em todos eles a droga se mantém no sangue a níveis plenamente eficazes.

Resultados pormenorizados destas experiências podem ver-se no artigo do Prof. Klee (23).

Não há dados sobre a distribuição do medicamento por órgãos e tecidos.

A excreção da droga faz-se na sua maior parte pelos rins. Verificou-se, porém, que uma parte apreciável se elimina também com a saliva, com as fezes e com a expectoração.

Experiências feitas no intestino isolado e em animais intactos (coelhos e cães)

mostram que a hidrazida do ácido isonicotínico não exerce acções farmacológicas apreciáveis do tipo das da atropina, nem em relação ao intestino, nem em relação às secreções. Em relação à musculatura brônquica, a hidrazida do ácido isonicotínico tem um efeito anticolinérgico vinte vezes menor do que o da atropina, mas o seu derivado isopropílico tem uma actividade muito superior à da atropina. Pelo contrário, nenhuma das duas drogas mostrou efeito anti-histamínico apreciável sobre a musculatura brônquica.

Em relação à tensão arterial nenhuma destas hidrazidas mostrou qualquer efeito apreciável em cães. A resposta vaso-pressora à estimulação vagal, à oclusão das carótidas, ou à injeção de acetilcolina, de histamina ou de adrenalina também não foi alterada por qualquer das hidrazidas. No gato, a hidrazida do ácido isonicotínico, na dose de 8 mgrs./Kg., por via intravenosa, mostrou um leve efeito depressor.

Não se observou acção bloqueante sobre os gânglios nem sobre as placas mio-neurais. Também não se verificou qualquer efeito farmacológico sobre a termo-regulação. Não se observaram os efeitos hipoglicemiantes e excitantes da secreção clorídrica que se tinham previsto, dada a actividade neste sentido do ácido nicotínico, quimicamente aparentado com a droga. Nenhuma das drogas se mostrou estimulante do crescimento nem produziu aumento de peso nos animais.

A verificação destes dados farmacológicos negativos tem importância para a compreensão do mecanismo da acção terapêutica da droga, como adiante teremos ocasião de ver.

Os efeitos da intoxicação aguda consistem sobretudo em excitação, prostração, movimentos de corrida e convulsões clónicas, independentemente da via de administração; contudo, é menor a toxicidade por via digestiva do que por via parentérica para o derivado isopropílico. A administração intratecal em coelhos não provocou alterações locais do SNC nem das me-

ninges. Em um de dois cães injectados com altas doses por esta via (1 a 2 c. c. do soluto a 5 % neutralizado) observaram-se aderências meníngeas.

No ratinho a dose letal em 50 % (DL_{50}), ou seja a dose que mata 50 % dos animais tratados, foi de 203 mgs./Kg., «per os» ou por via subcutânea, e de 171 mgs./Kg. por via intravenosa. Dado que, «per os», a dose de protecção em 50 % (DP_{50}), ou seja a dose que protege ou mantém vivos 50 % dos ratinhos inoculados com BK, é de 4,6 mgs./Kg., para os animais infectados por via intravenosa, e de 6,2 mgs./Kg., para os animais infectados por via intranasal, a relação LD_{50}/PD_{50} é francamente favorável: 44,1 e 32,7 respectivamente. Para o derivado isopropílico esta relação é ainda mais favorável: 100 para qualquer das vias de infecção.

Os efeitos da intoxicação subaguda, em doses de 25 mgs./Kg., em cães, revelaram-se laboratorialmente por diminuição da oxi-hemoglobina e da hemoglobina total. No rato observou-se anorexia, perda de peso, algumas vezes convulsões e, na autópsia, ligeiras alterações hepáticas.

Não se revelaram efeitos de intoxicação crónica no rato. No cão, doses de 20 a 25 mgs./Kg., durante 2 a 13 semanas, determinaram vômitos, letargia e inibição do aumento de peso ou mesmo perda de peso, ataxia, convulsões tónico-clónicas, degenerescência gorda do fígado e icterícia. Estas alterações parecem reversíveis. Nenhum dos animais mostrou alterações hemáticas nem urinárias, nem perturbações funcionais do fígado reveláveis pela prova da bromosulfaleína. Nos cães sacrificados e autopsiados observam-se ligeiras alterações macroscópicas do fígado, com doses de 5 a 20 mgs./Kg.

Tanto no murganho como no cão, os efeitos secundários do derivado isopropílico são manifestamente menos acentuados, ao contrário do que se verifica nos ratos e coelhos para os quais a toxicidade da hidrazida do ácido isonicotínico é menor.

A tolerância parece estar relacionada com as áreas corporais relativas dos animais.

Da experiência nestes mamíferos inferiores poderia concluir-se que, administrando a droga prolongadamente em doses terapêuticas, seriam de temer perturbações funcionais e lesões anatómicas de importantes órgãos da economia. Contudo as experiências feitas no *Macacus rhesus*, mostram que este animal tolera perfeitamente o tratamento prolongado em doses suficientemente altas para produzir pleno efeito terapêutico, sem que se observem quaisquer alterações dos órgãos, atribuíveis à acção da droga.

Modo de administração e posologia

Dado que o medicamento é perfeitamente absorvido quando administrado «per os» e não exerce acção irritante sobre as mucosas do tubo digestivo, não se tem recorrido à via parentérica senão em casos especiais (estados de obnubilação, vômitos, localizações meníngeas e pleurais, fistulas, etc.).

As doses mais correntemente usadas pelos autores americanos são de 4 mgs. por quilo de peso corporal e por dia, o que equivale a 4 a 6 comprimidos diários para indivíduos de corpulência média, administrados após as refeições. Em alguns casos as doses foram aumentadas, sem que se tivessem observado quaisquer inconvenientes dignos de nota. No entanto, os fisiologistas americanos concluem da sua experiência que a incidência de efeitos secundários aumenta com o montante da dose. Também se tem colhido a impressão de que são mais frequentes e intensos os efeitos secundários quando a ingestão da droga se faz com o estômago vazio.

Os primeiros ensaios clínicos foram feitos com 1 mgr. por quilo e por dia, dose que foi aumentada para 2 mgs. e depois para 4 e mais, tendo sido fixada como norma 4 mgs., com receio de que doses mais altas pudessem produzir alterações viscerais irreversíveis, receio este funda-

mentado nos achados anatomo-patológicos em animais tratados por períodos prolongados, que apontámos no capítulo precedente. A fixação desta norma foi ainda determinada pela verificação de que estas pequenas doses, e mesmo as doses iniciais ainda menores, se mostraram eficazes, embora os efeitos terapêuticos não sejam tão rápidos nem tão pronunciados como com as doses mais elevadas.

Os autores alemães, procurando tirar o máximo efeito possível da acção antibacterica da droga, usam doses muito maiores e, na realidade, a sua experiência, tão longa ou mais que a dos americanos, não revelou, por agora, qualquer inconveniente desta prática.

Como dose média diária, estabeleceu o Prof. Klee 10 a 15 mgs. por quilo de peso corporal, ou seja 12 a 18 comprimidos de 50 mgs. para um indivíduo de 60 quilos. Estas doses têm mesmo sido largamente excedidas (até 20 mgs. por quilo), sem efeitos secundários particulares.

A dose diária é repartida em quatro porções, que se administram após as comidas.

Para evitar possíveis efeitos cumulativos (observados em condições experimentais, ao contrário do que verificaram os investigadores americanos), faz-se uma pausa de 3 dias ao fim de cada 10 dias de tratamento, durante a qual o doente é tratado com ácido para-amino-salicílico. No entanto, alguns tratamentos foram executados sem interrupção durante três meses e mais, com as mesmas doses elevadas.

Para tratamento parentérico utiliza-se o soluto a 2 %. Este soluto não ocasiona irritação local.

O mesmo soluto é usado para injeccão intrapleural no tratamento de empiemas ou de derrames serosos específicos. Recomenda-se, para evitar reacções febris, que não se faça evacuação prévia do derrame nas pleuritis iniciais.

Para injeccão intratecal emprega-se o mesmo soluto, diluindo 1 a 2,5 c. c. em 10 c. c. de liquor. Não foram observados efeitos secundários com esta prática, fazen-

do-se notar no entanto que a experiência clínica, suficientemente prolongada, se limitou a adultos. Estão em curso experiências análogas em serviços pediátricos.

Para inalações e para aplicação local em fístulas e cavernas, utilizou-se com bons resultados um soluto a 1 %.

Acções secundárias

Com as doses utilizadas na experiência clínica não se registam manifestações tóxicas notáveis.

Os efeitos secundários são mínimos e não muito frequentes, quer com pequenas quer com grandes doses. Efectivamente, embora os autores americanos assinalem que os efeitos secundários aumentam em frequência e intensidade com a magnitude das doses, os autores alemães, que usam doses em média três vezes maiores, não registam senão efeitos secundários escassos, que aliás não se manifestam na maioria dos doentes.

Os mais frequentes sintomas secundários observados na série de doentes, de Robitzek e Selikoff do Sea View Hospital foram: abalos musculares das extremidades, hiper-reflexia, obstipação e sensação vertiginosa. Mais raramente notou-se o aparecimento de tonturas, sonolência, insónia, cefaleias, fraqueza nas pernas, estrangúria, dispneia, secura da boca, miopia, zumbidos, hipotensão postural, cilindrúria, albuminúria e presença de substâncias redutoras na urina. O aparecimento destes sintomas dava-se especialmente durante a segunda semana, começando a notar-se o seu declínio a partir da quarta semana, apesar de se prosseguir o tratamento com as mesmas doses. Não se apresentou qualquer fenómeno de alergia medicamentosa em nenhum dos doentes.

Na série de doentes do Prof. Klee do Stadtische Krakenanstalt de Wuppertal-Elberfeld, surgiram alguns exantemas medicamentosos e, num só caso, febre medicamentosa. Os fenómenos secundários mais frequentemente observados foram acroparestesias, sobretudo em doentes do sexo

feminino, e sensação vertiginosa, aliás leve e passageira.

Estes sintomas não mostraram qualquer relação de dependência com as doses administradas e não cederam ao tratamento pelas vitaminas B₁, B₁₂ ou complexo B.

A maior parte dos doentes, contudo, não manifestou qualquer perturbação atribuível ao medicamento.

Em ambos estes grupos de doentes foram feitas pesquisas laboratoriais com o fim de descobrir qualquer perturbação das funções hepáticas, renal e hematopoiética. Os resultados de todas as análises indicam que a droga não altera de nenhuma maneira estas funções. A única modificação significativa foi observada na fórmula leucositária, aliás com bastante frequência: eosinofilia chegando até 8 a 20 %. Esta modificação da fórmula faz-se paralelamente à melhoria do estado dos doentes e parece por isso ter um significado favorável.

Entre os 52 doentes que nós próprios temos tratado, com doses de 4 a 6 comprimidos diários, alguns dos quais aliás ainda durante muito pouco tempo, só em poucos casos encontramos perturbações atribuíveis à droga: tonturas, sensação de fraqueza nas pernas e cefaleias.

Parte destes sintomas tem sido considerada como de origem neurovegetativa por estimulação do simpático; outra parte de origem medulo-encefálica (hiper-reflexia, abalos musculares, insónia e sonolência).

As tonturas parecem ser de origem vasomotora, por hipotensão transitória. Contudo, não se encontraram, duma maneira geral, efeitos apreciáveis da droga sobre a tensão arterial.

Os efeitos secundários são agravados pela adrenalina, beladona e piribenzamina; em alguns casos atenuaram-se com prostigmina.

Acção antibacterica da droga

Experiência «in vitro»

A acção antibacterica «in vitro» da hidrazida do ácido isonicotínico é muito

superior à de qualquer das outras drogas até hoje usadas no tratamento da tuberculose.

As experiências de Steenken e Wolinsky mostram que na concentração de 0,025 a 0,05 gama por c. c. (1/40.000.000 a 1/20.000.000) a hidrazida inibe por completo, durante 14 dias, o desenvolvimento da estirpe H37 RV do *M. tuberculosis*, em qualquer dos 4 meios de cultura por eles usados. O derivado isopropílico tem uma actividade um tanto inferior; as concentrações que impedem o desenvolvimento das culturas são de 1,6 a 3,1 gamas por c. c. Juntando soro de cavalo ao meio, o efeito bacteriostático da hidrazida do ácido isonicotínico é reduzido a 1/2 e o do seu derivado isopropílico a 1/4.

Nas experiências de Domagk e col. a hidrazida do ácido isonicotínico mostrou pleno efeito inibitório sobre todas as estirpes de *Mycob. tub.* em diluições de 1/10.000.000 ou mais, quer fosse ou não adicionado ácido para-aminobenzoico ao meio de cultura. Sabido que o efeito inibitório da estreptomina não se manifesta em diluições para além 1/100.000, verifica-se que a actividade da hidrazida é, pelo menos, 100 vezes maior que a da estreptomina.

Em relação ao PAS e às tio-semicarbazonas mais activas o poder bacteriostático da hidrazida «in vitro» é pelo menos 10 vezes maior. A actividade do PAS é reduzida para 1/20 ou menos, se se adiciona ácido para-aminobenzoico ao meio de cultura. Nestas condições a actividade da hidrazida em relação ao PAS torna-se, pelo menos, 200 vezes maior.

Devemos notar que não há correlação proporcional entre a actividade «in vitro» e «in vivo».

Uma notável propriedade da droga é o seu poder verdadeiramente bactericida, verificado «in vitro»: um caldo de cultura contendo 200.000 bacilos viáveis por c. c., não continha mais de 10 bacilos viáveis por c. c., cinco dias depois de se lhe ter adicionado o derivado propílico da hidra-

zida do ácido isonicotínico na concentração de 10 gamas por c. c.

Em todas as experiências a hidrazida mostrou o mesmo alto grau de actividade sobre as estirpes resistentes à estreptomina, ao PAS e às tio-semicarbazonas. No entanto, já foram assinalados fenómenos de resistência à própria hidrazida, durante as experiências «in vitro».

Em algumas experiências verificou-se o desenvolvimento do bacilo em meios, contendo 5 e mesmo 8 gamas por c. c. da droga. A resistência aumenta rapidamente se se fazem subculturas. Nestas condições, Knox e col. viram desenvolver-se o bacilo em meios com 62,5 gamas por c. c.

Segundo estes mesmos autores, a resistência pode ser adiada ou abolida pela adição de estreptomina ao meio.

Também foi assinalada fármaco-resistência de estirpes isoladas de doentes tratados, em alguns casos já ao cabo de um mês de tratamento. Num grupo de doentes referido num relatório da American Trudeau Society, observou-se fármaco-resistência em 2/3 dos casos ao cabo de onze semanas de tratamento.

A acção antibacterica da droga é específica para o *Mycobacterium*, não se tendo manifestado em relação às outras espécies de bactérias, nem de vírus ou de protozoários em que foi ensaiada. A droga parece ter também uma ligeira acção fungicida.

Estudos na tuberculose experimental e na tuberculose espontânea do macaco

No murganho

A dose protectora em 50 % ou PD₅₀ (dose capaz de proteger 50 % dos ratinhos infectados ou seja de assegurar a sua sobrevivência), por via oral, foi de 4,6 mgs. por quilo de peso, nos casos de infecção intravenosa, e de 6,2 mgs. por quilo de peso, nos casos de infecção intranasal. Para o derivado isopropílico estas doses são um tanto maiores (respectiva-

mente 7,5 e 10,7 mgs./Kg.). A PD₅₀ é bastante menor quando a hidrazida ou os seus derivados se administram por via subcutânea (1,86 mgs./Kg., para a hidrazida na infecção intravenosa).

Estas doses são consideravelmente menores que as de todas as outras drogas antituberculosas, para a infecção por via intravenosa, e ainda muito menores para a infecção por via intranasal:

PD ₅₀ para a infecção por via intravenosa		PD ₅₀ para a infecção por via intranasal
Hidrazida isonicotínica	4,6 mg./kg.	6,2 mg./kg.
Estreptomicona	25 mg./kg.	100 mg./kg.
Ácido para-amino-salicílico	1.250 mg./kg.	Mais de 2.500 mg./kg.
TB ₁	50 mg./kg.	829 mg./kg.

Nas experiências de Bernstein e col. os ratinhos tratados com hidrazida sete dias depois da inoculação sobrevivem todos; tratados quinze dias depois, já gravemente atacados, sobrevivem ainda numa alta percentagem, sobretudo se a droga é administrada por via parentérica. Nestas mesmas condições, morrem todos os ratinhos tratados com estreptomicona ou PAS.

Além desta superioridade quantitativa em relação às drogas antituberculosas já clássicas, a hidrazida do ácido isonicotínico e os seus derivados mostram uma notabilíssima superioridade qualitativa: tudo indica que a sua acção, além de bacteriostática, é também verdadeiramente bactericida. Efectivamente, já vimos no capítulo precedente que a droga reduz grandemente o número de bacilos viáveis por c. c. nos meios de cultura. Por outro lado, na tuberculose experimental do murganho, usando doses altas (50 mgs./Kg.) consegue-se não só a cura clínica e anatomo-patológica da doença, mas também o desaparecimento de bacilos viáveis dos órgãos atacados, segundo as experiências de Grunberg e Schnitzer. O facto de a infecção por via intranasal responder pelo menos tão bem ao tratamento pelas hidrazidas como a infecção por via intravenosa parece indicar que estas drogas são realmente bactericidas. De facto, os medicamentos bacteriostáticos (estreptomicona e PAS) dominam mais facilmente as infecções por via intravenosa, mais graves, do que as infecções por

via intranasal, mais leves. Este aparente paradoxo interpreta-se como resultado das diferentes condições imunitárias dos animais infectados por uma e outra via: a infecção intranasal, mais leve, despertaria menor reacção imunitária e, como desta depende, em última análise, o extermínio dos bacilos, cujo desenvolvimento foi suscitado pela droga bacteriostática, seria mais difícil a cura nos casos de infecção intranasal. Pelo contrário, com as hidrazidas do ácido isonicotínico a acção bactericida destas seria suficiente para exterminar os bacilos, mesmo em condições imunitárias deficientes.

Ulteriores experiências de Grunberg, Leiwant, D'Ascencio e Schnitzer confirmam as propriedades bactericidas das hidrazidas do ácido isonicotínico: ratinhos infectados por via intravenosa e tratados com doses altas da droga (25 mgs./Kg. ou mais) durante vinte e um dias, não mostraram sinais clínicos ou anatomo-patológicos consideráveis de tuberculose, nem durante o período do tratamento, nem durante um período de mais vinte e um dias depois de suspenso o tratamento. Também não foi possível cultivar o bacilo a partir dos órgãos dos animais sacrificados, habitualmente atingidos por lesões tuberculosas. Pelo contrário, em todos os animais tratados com estreptomicona, PAS e TB₁, em altas doses, produziram-se disseminações da infecção extensas e fatais, desde que o tratamento foi suspenso.

São muito menos favoráveis os resultados de Knox, MacLean e Robson, usando como via de infecção a intracorneana: nos ratinhos infectados por esta via, a administração de 12 mgs./Kg., «per os», foi perfeitamente suficiente para impedir o aparecimento de sintomas ou sinais de tuberculose; no entanto, suspendendo o tratamento ao fim de quatro semanas, desenvolveram-se lesões idênticas às que se tinham observado nos animais não tratados. Disto concluem os autores que a droga não esteriliza a córnea inoculada. Efectivamente, os resultados que obtiveram com a hidrazida são idênticos aos que tinham obtido com a tio-semicarbazona.

No cobaio e no coelho

Domagk e colaboradores verificaram no cobaio e no coelho, infectados respectivamente com BK de tipo humano e bovino, um efeito protector da hidrazida do ácido isonicotínico muito superior ao da estreptomina, do PAS e do TB₁.

Do mesmo modo verificaram em coelhos já com lesões tuberculosas estabelecidas, nos quais foi iniciado o tratamento catorze dias depois da inoculação do bacilo, que a hidrazida do ácido isonicotínico era muito mais eficaz do que a estreptomina, o PAS e o TB₁, para impedir o desenvolvimento de processos tuberculosos progressivos.

Steenken e Wolinsky trataram com o derivado isopropílico, na dose de 20 ou 25 mgs./Kg., cobaios inoculados com BK de tipo humano por via subcutânea. O tratamento foi iniciado vinte e um dias depois da inoculação. Os sobreviventes foram sacrificados ao 73.º dia, a partir da inoculação. Nenhum deles mostrou lesões macroscópicas dos pulmões nem do fígado. O exame histológico também não revelou alterações tuberculosas nos pulmões, nem no fígado, nem no rim. Nos gânglios linfáticos do fígado encontraram-se tubérculos epitelióides, nos quais foram vistos alguns bacilos. Formações do mesmo tipo foram encontradas no baço.

Em cobaios inoculados por via intracerebral, o tratamento foi iniciado no dia imediato. Todos os animais tratados sobreviveram. É de notar que em experiências anteriores todos os animais infectados por esta via eram sistematicamente vitimados pela doença; só a estreptomina e a viomicina exerciam um efeito protector semelhante neste tipo de experiências, mas a recaída e morte dos animais verificavam-se alguns dias depois de suspenso o tratamento.

Entre os animais tratados com hidrazida, a tuberculino-reacção tornou-se negativa em quase todos os cobaios infectados por via subcutânea e manteve-se negativa em todos os infectados por via intracerebral.

Em coelhos infectados por via intravenosa com bacilos de tipo bovino, o tratamento pelo derivado isopropílico impediu o aparecimento de lesões de tuberculose miliar, durante a administração da droga. No entanto, observam-se lesões pulmonares específicas dez semanas depois de suspenso o tratamento. A evolução destas lesões está em estudo.

No macaco rhesus

Um macaco «rhesus» atacado espontaneamente de tuberculose foi tratado sucessivamente com pequenas doses de hidrazida do ácido isonicotínico (10 mgs. por dia) e de 1-isonicotil-2-glucosil-hidrazida, durante cerca de dois meses e meio. Verificou-se pronta recuperação do estado geral e paragem da evolução clínica do processo tuberculoso.

O resultado terapêutico é de considerar dada a particular susceptibilidade destes animais para o BK.

O animal foi sacrificado no fim do tratamento e o exame anatomo-patológico confirmou a ausência de evolutividade do processo tuberculoso. Não se encontraram bacilos nos pulmões, nem se conseguiram cultivar a partir de focos pulmonares. No pus extraído dum gânglio traqueobrônquico encontraram-se alguns bacilos, mas as culturas tentadas com o mesmo pus foram

sistematicamente negativas durante três meses.

Resultados clínicos

Não dispomos de estudos clínicos pormenorizados, além dos do grupo de Selikoff, Robitzek e col., do Sea View Hospital e dos do Prof. Klee e col. (*). No entanto, as primeiras impressões manifestadas por outros investigadores em vários países, que têm experiências clínicas em curso, estão de acordo com as conclusões daqueles autores americanos e alemães. Nós próprios temos verificado, em 52 doentes que começámos a tratar com a hidrazida do ácido isonicotínico desde princípios de Abril passado, resultados que são duma maneira geral coincidentes com os da experiência clínica estrangeira.

Todas as observações são concordes em que a hidrazida do ácido isonicotínico tem, como nenhum outro fármaco anteriormente usado, uma acção benéfica em relação à generalidade dos doentes, que se traduz por melhoria do estado geral, desaparecimento da febre, recuperação do apetite, diminuição da tosse, diminuição do volume da expectoração e modificação qualitativa desta, de purulenta para mucosa.

Como as observações pormenorizadas que citamos acima abrangem um apreciável número de casos e portanto podem fornecer indicações bastante fidedignas do valor da droga, daremos um rápido resumo delas.

Selikoff e Robitzek fazem o seu estudo sobre 92 dos 150 doentes que trataram. Não consideram os restantes 68, por terem uma duração de tratamento inferior a quatro semanas.

Todos os doentes pareciam ter fechadas as perspectivas para os restantes métodos terapêuticos antituberculosos. Todos padeciam de formas extensas, progressivas, bi-

laterais, cavitadas, de tuberculose pulmonar. Muitos eram casos que se consideravam desesperados.

Na sua maior parte, estes doentes tinham sido tratados anteriormente com estreptomicina ou PAS ou com ambos conjuntamente, nas doses habituais. Uma grande parte tinha feito colapsoterapia médica ou cirúrgica. Num ou noutro caso tinham sido feitas ressecções pulmonares parciais. Alguns tinham também formas de tuberculose extrapulmonar (laríngea, genito-urinária, etc.).

Todos os restantes meios terapêuticos foram suprimidos neste grupo de doentes, à excepção de sedativos da tosse, que vieram depois a tornar-se desnecessários. Nos casos em que havia pneumotórax unilateral eficaz, manteve-se este, mas em tais casos o pulmão não colapsado apresentava lesões evolutivas.

Além dos exames clínicos, procedia-se semanalmente a análises de expectoração e pesagem dos doentes, e mensalmente a exame radiológico do tórax.

A dose diária da droga foi de 2 a 4 mgs. por quilo de peso para a hidrazida do ácido isonicotínico e de 2 a 10 mgs. por quilo de peso para o seu derivado isopropílico, dividida em três doses parciais que se administravam a seguir às refeições.

Todos os 92 doentes beneficiaram com o tratamento, em maior ou menor grau, qualquer que fosse a sua idade, sexo, raça, forma clínica de doença ou estado evolutivo desta.

As alterações observadas no decurso da doença foram as seguintes:

Febre

44 dos 92 doentes tinham febre persistente, mais ou menos elevada. Em todos eles a febre desapareceu, em regra dentro do prazo máximo de duas semanas, as mais das vezes durante a primeira semana, e por vezes mesmo nos dois ou três primeiros dias, ou mesmo no primeiro dia, quando se utilizavam doses altas. A maior parte das vezes a queda

* Depois de entregue este trabalho para publicação, recebemos o n.º de 24 de Maio da *Minerva Médica*, inteiramente dedicado à hidrazida do ácido isonicotínico. Nele veem insertos estudos experimentais, farmacológicos e clínicos de muito interesse.

da temperatura fazia-se em lise. A apirexia mantinha-se mesmo quando se suspendia a medicação. A droga não manifestou qualquer efeito sobre hipertermias determinadas por quaisquer doenças intercorrentes.

Estado geral

Logo aos primeiros dias do tratamento, às vezes mesmo antes de se iniciar a queda da temperatura, os doentes acusavam uma sensação geral de bem-estar. A pele readquiria o seu turgor normal. A recuperação da força e da energia verificou-se em todos os doentes; os que estavam de cama, alguns há longos meses, passam a levantar-se. Restabeleceu-se a menstruação em sete das oito mulheres tornadas amenorreicas pela doença. Desapareceram as manifestações de avitaminose, em todos os doentes que as acusavam, sem qualquer fornecimento suplementar de vitaminas.

Apetite

O aumento de apetite verificou-se em 91 dos 92 doentes tratados. Na maior parte dos casos este aumento foi verdadeiramente notável, de tal modo que alguns dos doentes se tornavam por assim dizer insaciáveis.

O consumo de alimentos aumentou de mais de 50 % na enfermaria onde estão alojados estes doentes.

Peso

A perda de peso cessou quase imediatamente a seguir à instituição da terapêutica. Em regra, ao fim da terceira semana, começava a notar-se aumento de peso, mesmo naqueles doentes que estavam estabilizados há meses. O aumento foi considerável duma maneira geral (de 15 a 50 % do peso inicial), mas mais acentuado nos casos em que havia um profundo grau de desnutrição. Alguns doentes chegaram a aumentar cinco quilos numa semana.

O aumento médio geral foi de nove quilos em nove semanas.

Tosse

Em todos os doentes tratados a tosse ou desapareceu por completo ou diminuiu notavelmente. Como se disse, tornaram-se desnecessários os sedativos da tosse.

Expectoração

Também em todos os doentes diminuiu grandemente, ou desapareceu de todo, a expectoração. A par da diminuição do volume, notava-se modificação do aspecto da expectoração, que progressivamente perdia o seu carácter purulento.

Baciloscopia

Todos os doentes tinham inicialmente baciloscopia positiva. Ao fim do período de tratamento, em 25 % dos casos não se encontram bacilos nem na expectoração nem no suco gástrico; em 28 % dos casos a baciloscopia tornou-se só ocasionalmente positiva; em todos os restantes diminuiu grandemente o número de bacilos por campo.

Os autores chamam a atenção para o facto de as doses terapêuticas por eles utilizadas serem bastante inferiores às que se mostraram bactericidas na experiência animal.

Aspecto radiográfico

Em cerca de metade dos casos (42) não se observaram modificações do aspecto radiográfico das lesões. Os autores chamam a atenção para o facto de ser certamente irreversível uma grande parte das lesões produzidas pela doença.

Em quatro casos pareceu notar-se extensão do exsudado. Num caso apareceu uma cavidade na região em que havia um infiltrado.

Nos restantes verificou-se diminuição do componente exsudativo e diminuição das

dimensões das cavidades. Em três casos as cavidades deixaram de observar-se na telerradiografia simples. Não se tinha procedido ainda a exames tomográficos. Os autores fazem notar que o tempo de observação é curto para que se possa concluir acerca do pleno efeito do tratamento sobre as lesões, e lembram que, embora seja de observação corrente a oclusão espontânea duma cavidade isolada, é excepcional a diminuição simultânea de cavidades múltiplas, como sucedeu nos seus casos.

Dados laboratoriais

Manifestou-se tendência para uma lenta diminuição da velocidade de sedimentação, acompanhando a melhoria do estado dos doentes. Em muitos casos verificou-se eosinofilia paralelamente à evolução favorável da doença.

*
* *

O Prof. Klee relata os resultados obtidos em 61 dos 126 doentes tratados pela hidrazida do ácido isonicotínico no seu Serviço. Não são considerados os restantes 65, porque fizeram tratamentos combinados, ou têm ainda um curto tempo de observação, ou não receberam doses suficientes da droga.

Os doentes não foram seleccionados, mas predominavam entre eles as formas de média gravidade. Foram tratados durante períodos de 1,5 a 5 meses com as doses de hidrazida atrás apontadas. Os efeitos sobre o decurso da doença foram os seguintes:

Febre

Dos 45 doentes com febre, ficaram apiréticos, num curto espaço de tempo, 32; os restantes 13 mantêm-se num estado subfebril.

Estado geral

Nenhum dos doentes piorou nem manifestou sinais de evolutividade dos focos

tuberculosos. Mais de 2/3 melhoraram rapidamente, os restantes mantêm-se no mesmo estado.

Apetite

O apetite melhorou em todos os doentes e as mais das vezes tornou-se quase insaciável. Se se suspendia o medicamento, o apetite diminuía, para aumentar novamente quando se recomeçava o tratamento.

Peso

Ligado com o aumento de apetite, observou-se um aumento de peso tão rápido e considerável como nunca tinha sido observado com qualquer outro tratamento antibacterico. Num caso, o ganho de peso atingiu catorze quilos em duas semanas.

Nos tratamentos intermitentes, o peso mantinha-se nos períodos de pausa, para voltar a subir quando se recomeçava a administração da droga.

Baciloscopia

Dos 58 doentes que tinham baciloscopias positivas, 15 passam a tê-las negativas.

Aspecto radiográfico

Em 14 dos 61 casos observou-se rápida regressão dos focos infiltrativos. Nos restantes 47 manteve-se o mesmo aspecto, mas em nenhum se observou qualquer agravamento das lesões. 40 dos doentes tinham cavernas, em alguns casos de grandes dimensões. Em 4 doentes o desaparecimento das cavernas foi verificado por exame tomográfico. Em 18 diminuíram nitidamente de tamanho.

Dados laboratoriais

Os valores da velocidade de sedimentação diminuíram à medida que se foram acentuando as melhoras. Frequentemente

observou-se eosinofilia acompanhando a melhoria do quadro clínico.

Os resultados do Prof. Klee foram igualmente favoráveis nos doentes com bacilos averiguadamente estreptomicino-resistentes.

Tuberculose extrapulmonar

Entre os doentes de Selikoff e Robitzek, 10 com laringite específica ficaram rapidamente livres de sintomas laríngeos e não voltaram a recair. Efeitos igualmente brilhantes refere o Prof. Klee nos seus doentes com tuberculose laríngea, que foram tratados por via oral e por inalação.

Igualmente referem estes autores resultados favoráveis na meningite tuberculosa, resultados que terão naturalmente de ser submetidos à prova do tempo, embora a curto prazo sejam realmente brilhantes. Os casos apontados eram resistentes à estreptomina, pelo que se podem considerar salvadores da vida dos doentes os efeitos imediatos.

Também foram rápidos e brilhantes os efeitos da droga sobre a tuberculose intestinal, bem como em casos de tuberculose da língua e do ouvido médio.

Bosworth e colaboradores apresentam um trabalho preliminar relatando seis casos de tuberculose osteoarticular, tratados com êxito pelas hidrazidas. Estes doentes continuam em observação para conclusões sobre os resultados a distância.

Estão em curso estudos sobre o tratamento de tuberculose urogenital, cujos resultados iniciais se afiguram favoráveis. (Melhoria do estado geral e alívio dos sintomas).

O Prof. Juvenal Esteves refere óptimos resultados em cinco casos de tuberculose cutânea, em que empregou a hidrazida.

Vários outros clínicos têm dado a conhecer as suas primeiras impressões dos casos que têm entre mãos, tratados com a hidrazida do ácido isonicotínico. Essas impressões são concordantes, como já dissemos,

com os resultados dos autores americanos e alemães citados. O mesmo podemos dizer do que observamos em 52 doentes que temos em tratamento, desde os primeiros dias de Abril, e do que nos foi comunicado pelos colegas Francisco Branco e Rodrigues Cardoso, que têm em tratamento respectivamente 20 e 10 doentes, cujas histórias clínicas nos facultaram. (*)

Alguns dos nossos doentes têm ainda um período muito curto de observação, mas em todos eles colhemos alguns dados sobre os resultados da terapêutica.

Inicialmente, quando dispúnhamos ainda de quantidades insuficientes da droga, escolhemos para ensaio apenas aqueles doentes que já não respondiam aos outros meios quimioterápicos nem tinham qualquer indicação de colapsoterapia médica ou cirúrgica. Eram portanto casos maus, praticamente desesperados. As melhoras que notámos nestes primeiros doentes, alguns com extensas cavitações bilaterais, foram realmente impressionantes.

Alargámos depois o ensaio aos doentes que tinham feito mais de 90 grs. de estreptomina, tivessem ou não respondido bem a este antibiótico, e ainda àqueles em que se tinha manifestado intolerância para o PAS e para o TB₁, continuassem ou não com estreptomina.

Em face da evidente melhoria do estado geral de todos os doentes tratados, resolvemos ensaiar também a droga, associada ou não à estreptomina, naqueles casos em que havia sinais de agravamento da doença, ou em que, apesar do tratamento clássico, esta se mantinha estacionária.

Mantivemos a terapêutica clássica, abstenho-nos de administrar a hidrazida,

(*) Dos nossos 52 doentes, 40 são da Caixa de Previdência dos Trabalhadores do Porto e Distrito de Lisboa, 8 são do Serviço 1 do Hospital D. Estefânia (Director Dr. Falcão de Miranda) e 4 da nossa clínica particular.

nos doentes que toleravam bem essa terapêutica e que lhe respondiam favoravelmente.

Dos 52 doentes em que ensaiámos a droga, 44 são de tuberculose pulmonar, 4 de meningite tuberculosa, 1 de polissierosite com orquiepididimite específica e doença de Hogdkin, 2 de peritonite tuberculosa e 1 de tuberculose ganglionar. Como regra, usamos a dose diária de 3 a 4 mgs. por quilo de peso, fraccionada em 3 ou 4 porções.

Os quatro casos de meningite são pouco adequados para avaliar o efeito terapêutico da droga, dado que o primeiro se encontrava em estado agónico quando iniciou o tratamento e faleceu quatro dias depois; os restantes estavam estabilizados há meses, sem sinais clínicos e com liquor praticamente normal. Substituiu-se a hidrazida à estreptomina intramuscular, porque começavam a aparecer sinais de lesão do VIII.º par (surdez), continuando a administrar semanalmente a estreptomina intra-raquídea.

Nos restantes 48 doentes verificámos, praticamente em todos, marcado aumento de apetite, na maioria dos casos espontaneamente acusado pelo doente em termos que correspondiam à sensação de insaciedade apontada pelos clínicos americanos e alemães, e ganhos de peso, que contudo não ultrapassam 4,5 Kg. em cinco semanas.

Dizemos praticamente em todos, porque, nos raros casos em que não se verificaram aumento de apetite e ganho de peso, havia circunstâncias incidentais a que podia atribuir-se a falha.

Também na generalidade dos casos se notou, algumas vezes logo na primeira semana, melhoria do estado geral, com recuperação da força e da energia e sensação de bem-estar.

Não foi tão constante o efeito sobre a tosse e a expectoração, embora uma e outra diminuíssem na maioria dos doentes e mesmo desaparecessem de todo em dois deles. Em alguns casos houve nítida modi-

ficação do aspecto da expectoração, que perdeu o seu carácter purulento.

Na hipótese de a expectoração ser mantida por infecção secundária, ou por bronquiectasias coexistentes, começámos a tratar alguns doentes com Pneumocilina. Não colhemos ainda elementos de apreciação suficientes.

Nos poucos doentes que tinham febre, a temperatura voltou ao normal dentro de duas semanas.

Não temos ainda dados sobre baciloscopia, velocidade de sedimentação e aspecto radiográfico, depois do tratamento, senão em muito poucos doentes. Só decorrido mais algum tempo, como é óbvio, poderemos dispor de elementos de algum valor neste sentido.

Foram muito escassos e insignificantes os efeitos secundários, que se manifestaram apenas em cinco dos nossos doentes e consistiram em tonturas (em 4), sensação de fraqueza nas pernas (em 2), cefaleias (em 1).

Três dos nossos doentes de T. P. e outros três dos colegas, Francisco Branco e Rodrigues Cardoso, ou seja 6 de 74 doentes, referiram repetidas vezes o aparecimento de expectoração levemente hemoptoica, que nos pareceu ligada à medicação. Estes doentes não tinham tido hemoptises anteriormente.

Acidentes do mesmo género, atribuídos à acção da droga, são assinalados por clínicos italianos.

No doente que tinha, concomitantemente com polissierosite e orquiepididimite específica, doença de Hogdkin, verificámos que a droga não tinha a mínima influência sobre a febre de tipo Epstein, que continuava a apresentar as suas ondulações com subidas ao mesmo nível que anteriormente ao tratamento.

Devemos salientar que a maioria destes nossos doentes está em regime ambulatório, exercendo alguns deles o seu mister, que implica violentos esforços físicos, e que o seu regime alimentar é, em muitos casos, pouco adequado, com a agravante de hábitos alcoólicos em regra carregados.

Problemas levantados pelo emprego da nova droga

1) *Mecanismo de acção* — Que as melhoras sintomáticas são devidas a um efeito antibactérico da droga, parece suficientemente provado.

Efectivamente o aumento de apetite não se verifica em individuos não tuberculosos, e pesquisas feitas no sentido de descobrir qualquer acção da droga sobre a secreção clorídrica ou sobre a glicémia deram resultados negativos.

(Apesar disso, Klee admite que este e outros efeitos da droga sobre os sintomas possam ser independentes da sua acção antibactérica, visto que os observou num doente em cuja expectoração havia bacilos resistentes à droga. Sugere que tais efeitos possam ser devidos a uma acção favorável sobre a função hepática ou se exerçam através do sistema hormonal).

Do mesmo modo, não se normaliza a temperatura em doentes febris por afecções alheias à infecção tuberculosa. Selikoff e Robitzek acham mesmo que a persistência de febre, durante o tratamento pelas hidrazidas, pode servir de indicação para diagnosticar uma doença intercorrente.

O ganho de peso parece indicar realmente uma melhoria das condições metabólicas, dado que as investigações feitas levaram à conclusão de que não havia retenção hídrica nos doentes. Aliás, o próprio aumento do apetite explica, pelo menos em parte, o ganho de peso. A supressão do efeito citotóxico da tuberculina pode explicar não só o aumento do apetite como também a melhoria das condições do metabolismo celular.

Por outro lado, há indicações bastante sugestivas de que a droga é realmente bactericida. A diminuição do número de bacilos viáveis nos meios de cultura, a dificuldade em encontrar bacilos nos animais de experiência tratados, a negatividade das culturas de bacilos a partir dos órgãos destes animais, e finalmente a persistência do efeito protector depois de terminado o tratamento (experiências de Grunberg,

Leiwant, d'Ascencio e Schnitzer no rato), depõem neste sentido. O estudo bacteriológico da expectoração por culturas deve fornecer dados importantes para a resolução do problema.

Faltam ainda estudos acerca do mecanismo de acção da droga sobre o bacilo. Não se sabe ainda se ela actua por interferência metabólica, a exemplo do que sucede com o PAS e provavelmente com a estreptomicina; por acção inibitória sobre os fermentos essenciais à actividade biológica do bacilo, ou de qualquer outro modo.

2) *Toxicidade* — Pouco se sabe ainda sobre a toxicidade do produto em relação ao homem. Os efeitos secundários imediatos são mínimos; as perturbações funcionais reveláveis pelos métodos laboratoriais de que dispomos são praticamente nulas. No entanto, não há tempo ainda para se conhecerem possíveis efeitos nocivos produzidos pelo emprego prolongado da droga.

3) *Posologia* — Não está ainda estabelecida a dose óptima. Há grande divergência, como vimos atrás, entre as doses usadas pelos clínicos americanos e alemães. Embora aqueles tenham colhido a impressão de que as doses mais altas são mais eficazes, receiam recorrer a doses elevadas, em virtude das alterações anatomo-patológicas encontradas em alguns animais de experiência — cães e ratos — submetidos a tratamento por períodos prolongados. Contudo, a tolerância varia muito consoante as espécies, de tal modo que o macaco «rhesus» suporta altas doses durante muito tempo, sem que se observe qualquer dano nos tecidos. É, portanto, necessário determinar o grau de tolerância da espécie humana, tanto mais que as doses até agora usadas na clínica estão ainda longe daquelas que parece exercerem um efeito fortemente bactericida nos animais. Se se confirmar a possível esterilização dos animais com doses altas, será naturalmente de tentar atingir essas doses no tratamento da tuberculose humana.

Também falta estabelecer se o trata-

mento deve ser contínuo ou intermitente e qual a via preferível de administração.

A experiência nos animais indica que não é necessário fraccionar a dose diária e que a via parentérica é um tanto mais eficaz que a via oral.

4) *Duração do tratamento* — Ignora-se ainda se a droga necessitará de actuar durante um longo período ou se bastará um tratamento consideravelmente mais curto, do que com os outros fármacos antituberculosos. A confirmar-se uma forte acção bactericida no homem, será mais provável a segunda hipótese.

5) *Fármaco-resistência* — Já há alguns exemplos de fármaco-resistência «in vitro» e «in vivo». Em alguns casos clínicos, esta estabeleceu-se com grande rapidez. É claro que, a verificar-se o fenómeno com frequência, ficará muito limitado o valor terapêutico da droga.

No entanto, a exemplo do que sucedeu com a estreptomina, a resistência pode retardar-se ou impedir-se por associações doutras drogas antituberculosas. As experiências de Knox e col. atrás citadas indicam que a associação hidrazida-estreptomina é eficaz neste sentido.

Aliás a fármaco-resistência tem uma importância relativamente menor à medida que vão aparecendo novos fármacos de que poderemos lançar mão. No caso da tuberculose, já dispomos de quatro, utilizados correntemente na prática clínica, que podem substituir-se entre si ou associar-se.

Em todo o caso, a fármaco-resistência já verificada é a maior objecção que se pode pôr à nova droga.

Está averiguado que são igualmente susceptíveis às hidrazidas estirpes resistentes à estreptomina, ao PAS e às carba-zonas.

6) *Possíveis recaídas* — Nada se sabe por ora sobre a possibilidade de recaída dos doentes, durante ou após o tratamento. Aqui ainda importa naturalmente o modo de acção da droga e a sua capacidade ou incapacidade de extermínio dos bacilos. É possível curar com ela a infecção tuberculosa? Dependerá o seu efeito esterili-

zante apenas do nível posológico? Se assim é, serão os níveis esterilizantes compatíveis com a tolerância no homem?

7) *Papel reservado à droga no tratamento da tuberculose*

A solução deste problema depende em grande parte da que for dada aos anteriormente postos.

Não é de supor que a nova droga substitua todos os demais métodos de tratamento da doença. Não há razões que permitam esperar que ela evite, por exemplo, a colapsoterapia. E sobretudo parece-nos que não devemos deixar de tomar as medidas terapêuticas comprovadamente úteis, fundamentados apenas em suposições mais ou menos legítimas.

Ao analisar estes problemas temos seguido a ordem por que são apresentados no relatório da Comissão Executiva da American Trudeau Society. Parece-nos no entanto que há outros problemas de carácter prático que se põem desde já a todos os clínicos, em relação ao tratamento medicamentoso da tuberculose:

Deve a hidrazida ser administrada a todos os doentes tuberculosos? Ou só a alguns e quais?

Há ou não vantagem em associar-lhe a estreptomina e os outros quimioterápicos antituberculosos?

Infelizmente, não nos parece por enquanto possível responder com segurança a estas perguntas.

A verificação de fármaco-resistência, pelo menos em alguns casos, põe-nos de sobreaviso em relação ao emprego indiscriminado da droga. Os resultados da associação hidrazida-estreptomina «in vitro» são de molde a incitar ao emprego desta associação na clínica.

Cada um terá de guiar-se pelo seu próprio senso em cada caso, ajudando-se dos esclarecimentos que nos fornecem os que têm já alguma experiência.

CONCLUSÕES

Do que fica exposto parece-nos poder concluir-se:

1) A hidrazida do ácido isonicotínico, bem como algum dos seus derivados, tem uma marcada actividade antituberculosa, comprovada em experiências «in vitro» e «in vivo» e na prática clínica.

2) A sua acção terapêutica beneficia pelo menos aqueles doentes que nada mais poderiam esperar dos outros métodos de tratamento antituberculoso.

3) A acção da nova droga parece ser qualitativamente diferente de todas as anteriormente usadas. As experiências «in vitro» e «in vivo» indicam que tem um forte poder bactericida. A experiência clínica depõe também neste sentido.

4) Esta acção é específica para o *Mycobacterium*, não se manifestando em relação às outras espécies de bactérias, nem de virus ou de protozoários em que foi ensaiada.

5) Ao contrário do que se conclui no relatório da American Trudeau Society, a nova droga não parece ser um equivalente terapêutico da estreptomina. Além de se mostrar eficaz em casos que não responderam ou deixaram de responder à estreptomina, há indicações de que exerce uma mais potente acção terapêutica do que este antibiótico (Ver trabalhos de Klee, de Grunberg e Schnitzer, de Grunberg, Leiwant, d'Ascencio e Schnitzer, de Domagk e colab., de Steenken e Wolinsky, de Bernstein, Lott, Steinberg e Yale).

6) Os seus efeitos secundários imediatos são leves ou nulos, mesmo com as doses elevadas, como as que utilizam os clínicos alemães. Não se verificaram sintomas de intolerância digestiva, tais como perturbações do apetite, náuseas, vômitos e dores epigástricas, referidas pelos doentes em tratamento pelo PAS ou pelo TB₁.

Não se conhecem ainda os seus possíveis efeitos nocivos a distância.

7) Não está ainda estabelecida a posologia óptima, mas são de tentar doses diárias da ordem de 10 a 15 mgs. por quilo de peso.

8) Dado o seu efeito sobre o estado geral dos doentes e sobre os sintomas dominantes, é de aconselhar um mais largo emprego da droga, estendendo-o àqueles doentes em que os restantes meios terapêuticos antituberculosos não conseguem melhoras francas e progressivas, não só nas localizações pulmonares como também nas extrapulmonares. Um emprego mais extenso da droga é limitado pela possibilidade de aparecimento de fármaco-resistência, não se sabe ainda em que medida.

9) A associação da estreptomina à hidrazida isonicotínica parece ter vantagens, no que respeita à hidrazido-resistência.

10) O papel da droga no esquema geral de tratamento da tuberculose está ainda por determinar.

Dado que na clínica deve primar o interesse do doente, não se justifica o abandono dos métodos reconhecidamente úteis substituindo-lhes a nova droga, cujas possibilidades só em parte são conhecidas. Por isso, não ousamos abandonar o emprego da estreptomina naqueles doentes em que tínhamos verificado a sua utilidade, limitando-nos, em alguns casos, a associar-lhe a hidrazida do ácido isonicotínico.

Nada justifica o abandono das medidas higiénico-dietéticas habituais, nem, de modo nenhum, o abandono da colapsoterapia ou de qualquer dos métodos cirúrgicos de tratamento da tuberculose.

BIBLIOGRAFIA

¹ American Trudeau Society — *Am. Rev. Tuberc.*, 65: 649 (Maio de 1952).

² BENSON, STEFKO e ROE — *Am. Rev. Tuberc.*, 65: 376 (Abril 1952).

³ BERNSTEIN e col. — *Am. Rev. Tuberc.*, 65: 357.

⁴ BESTA e VALENTI — *Il policlínico*, 59: 369 (24 Março 1952).

⁵ BOSWORTH, WRIGHT e FIELDING — *Quat. Bull. Sea View Hosp.*, 13: 3 (Jan. 1952).

⁶ *British Med. J.*, N.º 4.763, pg. 858 (19 Abril 1952).

⁷ *British Med. J.*, N.º 4.766, pg. 1.015 (10 Maio 1952).

⁸ BUSINELLI e ROCCHI — *Il Farmaco*, 7: 153 (Março-Abril 1952).

⁹ CAVALLINI, MASSARANI, MAZZUCCHI e RAVENA — *Il Farmaco*, 7: 138 (Março-Abril 1952).

¹⁰ CERIOTTI — *Il Farmaco*, 7: 146 (Março-Abril 1952).

¹¹ CHORINE — *C. R. Acad. Sci. Paris*, 220: 150 (1945).

¹² «Coloqui di Esculapio», sessão de 19 de Abril de 1952 — *Gazz. Med. Italiana*, 61: 124 (Abril 1952).

¹³ DESSAU, YEAGER, BURGER e WILLIAMS — *Am. Rev. Tuberc.*, 65: 519.

¹⁴ *Deutsche Med. Wschr.*, 77: 351 (14 Março 1952).

¹⁵ *Deutsche Med. Wschr.*, 77: 383 (21 Março 1952).

¹⁶ DOMAGK, OFFE e STIEFKEN — *Dtsch. Med. Wschr.*, 77: 573 (2 Maio 1952).

¹⁷ ELMENDORF JR., CAWTHON, MUSCHENHEIM e McDERMOTT — *Am. Rev. Tuberc.*, 65: 429 (Abril 1952).

^{17-A} ESTEVES, JUVENAL — *Jorn. do Médico*, XII, XIX, 492, 1.269.

¹⁸ FORNAROLI e KOLLER — *Il Farmaco*, 7: 173 (Março-Abril 1952).

¹⁹ GREENBERGER, GREENBERGER, KLEIN e TURELL — *New York St. J. Med.*, 52: 1.041 (15 Abril 1952).

²⁰ GRUNBERG, LEIWANT, D'ASCENCIO e SNHNITZER — *Dis. of Chets*, 21: 369 (Abril 1952).

²¹ GRUNBERG e SCHNITZER — *Quat. Bill. Sea View Hosp.*, 13: 3 (Jan. 1952).

²² *J. A. M. A.*, 148: 1.034 (22 Março 1952).

²³ KLEE — *Dtsch. Med. Wschr.*, 77: 578 (2 Maio 1952).

²⁴ KNOX, MACKEAN e ROBSON — *Brit. Med. J.*, N.º 4.767, pg. 1.801 (17 Maio 1952).

²⁵ *(The) Lancet*, N.º 6.707, pg. 547 (15 Março 1952).

²⁶ *(The) Lancet*, N.º 6.707, pg. 557 (15 Março 1952).

²⁷ *(The) Lancet*, N.º 6.710, pg. 102 (5 Abril 1952).

²⁸ LEWIS e ZIEPER — *Dis. of Chest*, 21: 378 (Abril 1952).

²⁹ MALLONE, SCHURR, LINDH, McKENZIE, KISER e WILLIAMS — *Am. Rev. Tuberc.*, 65: 511 (Maio 1952).

³⁰ MUSCHENHEIM — *New York St. J. Med.*, 52: 1.336 (15 Maio 1952).

³¹ *(Il) Policlinico*, 59: 406 (31 Março 1952).

³² PRATESI — *Il Farmaco*, 7: 177 (Março-Abril 1952).

³³ RAVINA — *Presse Méd.*, 60: 764 (21 Maio 1952).

³⁴ RENTCHNICK — *Méd. & Hyg.*, 10: 116 (15 Março 1952).

³⁵ RENTCHNICK — *Méd. & Hyg.*, 10: 127 (1 Abril 1952).

³⁶ RENTCHNICK — *Méd. & Hyg.*, 10: 156 (15 Abril 1952).

³⁷ ROBITZEK e SELIKOFF — *Am. Rev. Tuberc.*, 65: 402 (Abril 1952).

³⁸ ROBITZEK, SELIKOFF e ORNSTEIN — *Quat. Bull. Sea View Hosp.*, 13: 27 (Jan. 1952).

³⁹ RUBIN, DREKTER, SCHEINER e RITTER — *Dis. of Chest*, 21: 439 (Abril 1952).

⁴⁰ RUBIN, HASSERT JR., THOMAS e BURKE — *Am. Rev. Tuberc.*, 65: 392 (Abril 1952).

⁴¹ SELIKOFF e ROBITZEK — *Dis. of Chest*, 21: 385 (Abril 1952).

⁴² SIVRIÈRE — *Presse Méd.*, 60: 534 (12 Abril 1952).

⁴³ SOLDI, GIALDI e PONCI — *Il Farmaco*, 7: 200 (Março-Abril 1952).

⁴⁴ STEENKEN JR. e WOLINSKY — *Am. Rev. Tuberc.*, 65: 365 (Abril 1952).

⁴⁵ YEAGER, MUNROE e DESSAU — *Am. Rev. Tuberc.*, 65: 523 (Maio 1952).