

Cloromicetina e Aureomicina

mais dois poderosos antibióticos utilizáveis na clínica

Revisão de conjunto

por LUDGERO PINTO BASTO

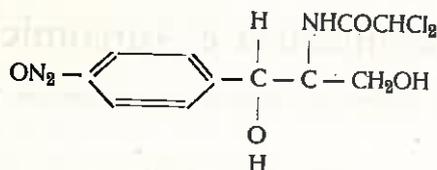
Interno dos Hospitais Cívicos de Lisboa

Depois da memorável descoberta de FLEMING e CHAIN têm-se multiplicado os esforços da investigação no sentido de procurar substâncias do tipo da Penicilina, que, com pequena ou nula acção tóxica sobre o organismo humano, sejam capazes de inibir o desenvolvimento dos microorganismos causadores de doenças infecciosas ou parasitárias. Dezenas de produtos desse tipo, baptizados genericamente de antibióticos, têm sido isolados, mas alguns deles, tais como a Bacitracina, a Gramicidina e a Tirotricina, são de aplicação bastante restrita e muitos outros são inaplicáveis à clínica humana por variadas razões. As pesquisas de novos antibióticos prosseguem com resultados francamente prometedores, mas entretanto são já aquisições para o arsenal terapêutico do clínico prático — além da Penicilina e da Estreptomina, hoje de uso corrente — a Cloromicetina e a Aureomicina, que vieram alargar de maneira notável o âmbito da terapêutica anti-infecciosa específica, permitindo-nos dominar algumas doenças perante as quais estávamos até há pouco praticamente desarmados.

Como o faz notar WOODWARD, as nossas aquisições no campo da terapêutica etiológica iniciaram-se pelos fármacos que actuam sobre os microorganismos de maiores dimensões (protozoários, treponemas), estendendo-se mais tarde às bactérias e finalmente às rickettsias e vírus. Os anti-palúdicos, a emetina, os antimonialis, o mercúrio, o bismuto e os arsenicais representam os primeiros passos no caminho que, ultimamente, desde o aparecimento das sulfamidas, tem sido percorrido com vertiginosa rapidez. As sulfamidas e a penicilina permitiram-nos jugular a maior parte das infecções por cocos e por bacilos gram-positivos; a estreptomina, de tão grande utilidade no tratamento da tuberculose, abriu o caminho para o combate eficaz às infecções por bacilos gram-negativos; a cloromicetina e a aureomicina, além de alargarem as nossas possibilidades terapêuticas no domínio dos bacilos gram-negativos, proporcionam-nos uma arma segura no combate a todas as rickettsioses e a algumas viroses até agora inacessíveis a qualquer tratamento específico.

CLOROMICETINA

Extraída dum Actinomiceto recentemente isolado e caracterizado, o «*Streptomyces Venezuelae*», a Cloromicetina é uma substância cristalizável, de reacção neutra, solúvel na água até à concentração de 2,5 mgs. por cc. e contendo na sua molécula cloro não ionizável. A sua fórmula de constituição está já estabelecida; trata-se do 1 — paranitrofenil — 2 — dicloracetamida — 1,3 — propanodiol.



A cloromicetina ou cloranfenicol foi o primeiro antibiótico que se obteve sinteticamente. A sua produção industrial por via sintética tornou-se mais barata do que a extracção a partir do Actinomiceto, pelo que esta última foi abandonada.

Estabilidade. — Muito estável sob a forma seca cristalina em que é expandida no mercado, a cloromicetina resiste à fervura por 5 horas e à temperatura ambiente por mais de 24 horas em solutos de pH entre 2 e 9.

Absorção. — É bem absorvida pela mucosa do tubo digestivo, atingindo níveis no soro tão elevados como os que se conseguem com a administração intramuscular. Meia hora depois da ingestão de 1 gr. de cloromicetina, tem-se encontrado uma concentração no soro em volta de 10 γ por cc.. Fazendo seguir à dose inicial de 1 gr. doses de 200 mgrs. de 4 em 4 horas, mantêm-se níveis no sangue entre 5 e 10 γ por cc., perfeitamente suficientes para um bom efeito terapêutico. Na urina obtêm-se concentrações muito mais fortes (20 vezes mais) com as mesmas doses.

A experiência clínica tem mostrado que a acção terapêutica da droga continua a manifestar-se mesmo quando as concentrações no soro descem a níveis muito inferiores aos necessários para a bacteriostase «in vitro». Este facto também observado com outros antibióticos, leva a supor que continua a existir uma concentração suficiente da droga nos tecidos, onde aliás se exerce a sua acção.

Toxicidade. Acções secundárias. — A administração prolongada da droga por via intramuscular produziu ligeira anemia em animais de experiência (cães).

Na clínica, a maioria dos autores não observou quaisquer efeitos tóxicos. Inicialmente nem sequer se referiam acções secundárias dignas de nota. No decorrer da experiência terapêutica, porém, têm-se verificado com bastante frequência acções secundárias transitórias, tais como preversões do apetite, anorexia, vômitos e diarreia; algumas vezes observaram-se também alterações das mucosas e da pele (glossite, estomatite, vulvo-vaginite, irritação anal, fissuras do ânus e do períneo, eritema,

urticária); raras vezes, polaquíuria, sonolência ou perturbações visuais transitórias.

Estas acções secundárias, particularmente as perturbações digestivas, podem ser tão pronunciadas que obriguem a suspender a administração da droga.

Alguns autores (MOLLARET e col., SEDOLIAN e col., de Paris) têm atribuído à cloromicetina acidentes mais graves, observados no decurso do tratamento da febre tifóide; tais como hipotensão e colapso circulatório, perturbações psíquicas, enterorragias, perfurações intestinais, flebites. Outros (SHAH, de Bombaim) consideram que não é fácil saber se tais acidentes são devidos à droga ou à própria doença. A maioria, porém, admite que as complicações referidas são inerentes à própria doença e independentes da acção da droga, já porque todas elas são verificadas exclusivamente na febre tifóide e não com maior frequência do que antes do uso da cloromicetina, já porque a maior parte delas só incidem em casos clínicos particularmente graves, isto é, casos em que são já de temer complicações.

Os autores franceses, sem porem de parte uma acção tóxica directa da droga, inclinam-se a crer que o agravamento súbito, que verificaram várias vezes por ocasião da defervescência produzida pela cloromicetina, se deve a libertação de grandes quantidades de endotoxinas por uma bacteriólise brutal. Esta interpretação não é muito de aceitar, dado o que se conhece sobre o modo de acção da cloromicetina, predominantemente bacteriostática.

Entre nós, CRISTIANO NINA, na série de casos que tratou no Hospital Curry Cabral, não observou quaisquer manifestações de agravamento da doença atribuíveis a acção directa ou indirecta da droga. Isto está de acordo com o que se tem observado no tratamento doutras doenças pela cloromicetina, em que esta se mostrou desprovida de acções tóxicas sérias.

Modo de administração. Doses. — Uma das mais apreciáveis vantagens da cloromicetina, como também da aureomicina, é a sua resistência aos sucos digestivos e a sua fácil absorção pela mucosa gastro-intestinal, o que permite administrá-las por via oral de modo a obter-se uma boa concentração nos humores sem grande desperdício da droga. Esta é naturalmente a via de escolha por ser a mais cómoda e prática. O sabor muito desagradável da cloromicetina obriga a administrá-la em cápsulas. Na clínica pediátrica, em que o uso das cápsulas é muitas vezes impraticável, pode mascarar-se-lhe o sabor misturando-a a alimentos sápidos, tais como chocolate, papas doces, mel, sorvete, sumos de frutos, etc.

A via intramuscular não é aconselhável porque não traz qualquer vantagem sobre a via oral e produz reacções locais intensas. Se a ingestão for impraticável (crianças pequenas, doentes inconscientes) pode recorrer-se à administração gástrica por sonda, à administração rectal por supositórios ou à injeção intravenosa em solução no propileno-glicol.

As doses óptimas para cada doença continuam em estudo, através da rapidamente crescente experiência clínica. Limitamo-nos por isso a indicar os esquemas mais usados nos ensaios de tratamento das várias doenças em que a droga tem dado resultados favoráveis. Não queremos contudo deixar de frisar que estas indicações têm um carácter provisório e que, pelas informações que já possuímos, serão certamente modificadas, quer no sentido de economizar a droga, quer no sentido de a tornar mais eficiente.

Âmbito de actividade terapêutica. — Estudos «in vitro» e em animais mostraram que a cloromicetina actua contra todas as rickettsias e contra os vírus do grupo psitacose-*linfogramuloma* inguinal, bem como contra um certo número de bactérias gram-negativas até agora fora do alcance da quimioterapia específica (*salmonellas*), ou ainda mal dominadas pelos meios terapêuticos existentes (*brucellas*, grupo *colli*).

Na clínica, os resultados foram plenamente concordantes com os da experiência laboratorial.

Não se têm observado, quer no laboratório quer na clínica, fenómenos comprovativos de que os germes microbianos sensíveis à droga possam tornar-se-lhe resistentes. Contudo, ultimamente, com base em dados clínicos, começa a admitir-se essa possibilidade.

AUREOMICINA

Substância cristalizável, extraída do «*Streptomyces aureofaciens*», levemente alcalina, praticamente insolúvel na água, mas muito solúvel em meios aquosos de pH superior a 8,5 (o cloridrato de aureomicina é solúvel na água e muito mais solúvel ainda em meios aquosos alcalinos); o seu peso molecular é 508; além de C, H, O e N, contém na sua molécula cloro não ionizável, como a cloromicetina.

Estabilidade. — É muito estável na forma de cloridrato de aureomicina cristalino, sob a qual é fornecida no mercado; em soluto ácido concentrado é também muito estável; em solutos ácidos diluídos e em solutos neutros ou alcalinos perde rapidamente a sua actividade à temperatura ambiente.

Absorção, excreção e distribuição. — No homem, quando dada pela boca, a aureomicina aparece na urina dentro de 1 hora e continua e excretar-se durante 24 horas. O seu nível no sangue pode manter-se entre 5 e 20 γ por cc, com doses perorais de 1 gr. repetidas de 4 em 4 ou de 6 em 6 horas. Por injeção intravenosa conseguem-se também bons níveis de concentração no sangue, mas estes caem rapidamente na primeira hora e mais lentamente nas seguintes. A via intramuscular não proporciona concentrações satisfatórias no sangue e dá reacções locais desagradáveis.

Uma parte da droga é excretada pela mucosa intestinal. A passagem da aureomicina para o liquor foi averiguada em casos de meningite, mas continua a discutir-se se ela atravessa a barreira hemato-encefálica em quaisquer outras circunstâncias.

Toxicidade. Acções secundárias. — Nos animais a toxicidade é mínima, mesmo quando a droga é administrada em grandes doses. Na clínica têm-se observado acções secundárias do mesmo tipo das da cloromicetina, mas mais frequentes e mais acentuadas. Peculiar à aureomicina é a intensa acção nauseante que exerce sobre alguns doentes, obrigando muitas vezes à suspensão do tratamento. HARRIS descreve reacções de tipo Herxheimer em 2 de 135 casos de bruceloses tratadas com aureomicina «per os».

As manifestações de intolerância à aureomicina são muito mais frequentes no sexo feminino do que no masculino (cerca de 3 vezes mais), o que faz pensar numa possível influência das hormonas sexuais. Não se sabe contudo de que maneira tal influência se exerceria.

As acções secundárias tendem a diminuir à medida que se vai aperfeiçoando a preparação industrial da droga, o que leva a crer que em parte sejam devidas a subprodutos elimináveis com a purificação completa da aureomicina. Parece no entanto que alguns dos efeitos secundários são inerentes à própria acção antibiótica da droga que se exerce necessariamente ao longo do tubo digestivo (mesmo quando se administra por via parentérica, visto a aureomicina ser em parte eliminada pelo intestino), modificando a flora intestinal, tal como sucede com a cloromicetina. Ambas as drogas, fazendo desaparecer um grande número de espécies bacterianas das fezes, alteram o volume, a consistência e o cheiro destas. Da alteração da flora intestinal resultaria, segundo HARRIS, não só carência em vitaminas do complexo B, provavelmente responsável por alguns dos sintomas cutâneo-mucosos de intolerância, mas também a facilidade de proliferação de certos microorganismos que são saprófitas habituais do intes-

ECTAL

0,058 gr.
0,035 gr.
0,003 gr.
0,020 gr.
0,0001 gr.
0,15 gr.

fríos de 3 gr.
fríos de 2 gr.

AB''

ões
1812

tino e que adquirem virulência nestas condições ambientais particulares. É o que parece suceder com a «*Monilia albicans*», fungo isolado já de várias lesões cutâneas e mucosas aparecidas durante a administração da aureomicina e que só curaram depois de tratadas com fungicidas.

As perturbações dispépticas produzidas pela aureomicina atenuam-se e algumas vezes suprimem-se com anti-ácidos do tipo do hidróxido de alumínio. Nas mulheres têm sido usados, com algum êxito, os estrogêneos por via parentérica para combater as lesões mucosas, particularmente as localizadas nos órgãos genitais.

Modo de administração. Doses. — A via de escolha é a peroral, em cápsulas, por ser prática e cômoda e por proporcionar pelo menos tão bons resultados como a intramuscular. Esta tende a ser abandonada em virtude da irritação e dor locais produzidas pela injeção, reservando-se para os casos em que seja, difícil, inconveniente ou impraticável a administração por via digestiva. A via intravenosa tem-se utilizado nestas mesmas circunstâncias e ainda em casos de gravidade extrema que exigem uma terapêutica urgente. Este modo de administração, a par da vantagem de proporcionar rapidamente uma boa concentração da droga no sangue, tem o grande inconveniente de produzir flebites numa percentagem elevada de casos. Não é portanto recomendável senão como recurso transitório.

As doses, como as da cloromicetina, são variáveis consoante a doença e não estão definitivamente estabelecidas.

Âmbito de actividade terapêutica. — «*In vitro*» a aureomicina é mais activa contra os cocos do que contra os bacilos gram-negativos, mas é altamente activa contra várias estirpes de *Hemophylus*. Pelo contrário algumas estirpes de «*Pseudomonas aeruginosas*» e quase todas as de «*Pseudomonas vulgaris*» são resistentes à droga. Em comparação com os outros antibióticos, a aureomicina é menos activa que a penicilina contra os cocos, tão activa como a estreptomycina e menos activa que a polimixina contra os bacilos gram-negativos. A actividade da aureomicina em relação a qualquer estirpe bacteriana é independente da sensibilidade ou resistência que essa estirpe manifeste em relação aos outros antibióticos. Como com a penicilina e a cloromicetina, não se notou que estirpes sensíveis adquirissem resistência à droga. A aureomicina mostrou-se também activa contra as infecções experimentais de cobaias e embriões de pintos por todas as rickettsias conhecidas e pelos vírus do grupo psitacose-lyfogra-nuloma venéreo. Em relação a este grupo de vírus, a acção do

antibiótico não se manifesta «in vitro». Nenhum dos outros vírus submetidos a experiência se revelou sensível à aureomicina.

Em infecções bacterianas *experimentais* a aureomicina não mostrou vantagem em relação à estreptomina e polimixina para os bacilos gram-negativos. Pelo contrário, parece ser superior à penicilina para combater a febre recorrente no murganho e a leptospirose no cúceto.

Como tinha sucedido com a cloromicetina, a experiência clínica mostrou que a aureomicina era de grande utilidade no tratamento das doenças cujos agentes se tinham revelado sensíveis à droga «in vitro» ou em infecções *experimentais*. Além disso, tem-se verificado também que é um bom meio terapêutico em algumas doenças infecciosas cujos agentes se lhe tinham mostrado pouco ou nada sensíveis na investigação experimental.

*

Será útil apresentar comparativamente os resultados obtidos com qualquer das drogas em cada doença, dado que o âmbito de actividade terapêutica utilizável na clínica humana é em grande parte sobreponível. Efectivamente, se a sua acção difere em relação a alguns micro-organismos (cocos, salmonellas), é muito semelhante nas viroses, rickettsioses e brucelloses.

Ambas as drogas se mostram constantemente activas quando applicadas de novo no mesmo doente em casos de caída, o que está de acordo com o facto de ter sido verificado que os germes sensíveis não eram capazes de adquirir resistência considerável a estes antibióticos. No entanto, algumas observações clínicas vieram suscitar dúvidas sobre a possibilidade, pelo menos para as brucelloses, de desenvolvimento de resistência bacteriana a qualquer dos dois antibióticos.

FEBRE TIFÓIDE

CLOROMICETINA

Desde a comunicação preliminar de WOODWARD e col. em Agosto de 1948, tornou-se conhecido o brilhante efeito terapêutico da cloromicetina na febre tifóide. Estes primeiros resultados têm sido confirmados sucessivamente por todos quantos ensaiaram a droga nesta doença. Tinha-se encontrado finalmente um fármaco para o tratamento da febre tifóide com acção seguramente específica.

Das comunicações feitas por diversos autores em vários países da América e da Europa (entre as quais merece destaque a de CRISTIANO NINA e ARNALDO SAMPAIO sobre 68 casos cuida-

dosamente estudados clínica e laboratorialmente no Hospital Curry Cabral) pode concluir-se que:

- 1) As melhoras iniciam-se cerca de 48 horas depois de começado o tratamento.
- 2) O desaparecimento da febre em crise ou em lise verifica-se ao cabo de 3 a 4,5 dias.
- 3) Dentro de 4 a 6 dias o doente entra em franca convalescença.
- 4) A cloromicetina não evita, contudo, o aparecimento de algumas complicações da doença, se não se inicia o tratamento numa fase suficientemente precoce. Assim, continuam a surgir perfurações, enterorragias e flebites, durante e após o tratamento, com uma frequência comparável à que se verificava nas séries de casos tratados pelos métodos clássicos. Alguns doentes, com formas particularmente tóxicas e tratados em fases avançadas da doença, falecem em colapso circulatório.
- 5) No entanto, melhorou notavelmente o prognóstico da perfuração tífica graças ao uso da cloromicetina associada a outros antibióticos. Foram mesmo comunicados alguns casos de cura desta complicação sem intervenção cirúrgica.
- 6) As hemoculturas tornam-se rapidamente negativas, mas só numa parte dos casos (menos de 2/3 na série de NINA e SAMPAIO) o bacilo de Eberth deixa de aparecer nas fezes, por isso a cloromicetina não resolve o problema dos portadores crónicos.
- 7) As recaídas tornam-se muito mais frequentes nas séries de casos tratados com cloromicetina. Isto leva a crer que a acção bacteriostática da droga impeça o aparecimento da quantidade de antigénio suficiente para criar anticorpos defensivos em quantidade eficaz. Esta suposição é de algum modo confirmada pelo estudo dos títulos da reacção de WIDAL.

Os resultados clínicos, são, como se vê, espectaculares. Em face deles é desnecessário encarecer a importância desta nova droga no tratamento duma doença que tem uma altíssima incidência no nosso país e uma taxa de mortalidade considerável, doença contra a qual não dispúnhamos de qualquer medicação específica.

Não quer isto dizer que a cloromicetina tenha vindo resolver todos os problemas do tratamento da febre tifóide, porque na realidade muitos deles continuam em aberto e outros novos surgem como consequência da própria inovação terapêutica. Interessa abordar aqui, dada a sua grande importância prática, alguns aspectos da imunidade e da profilaxia da febre tifóide, bem como considerar as normas de administração da droga que tem sido propostas e ensaiadas.

Imunidade. — O aumento de frequência das recaídas particularmente manifesto na série de casos de NINA e SAMPAIO, põe um problema de ordem prática que estes autores procuraram resolver mediante o emprego da vacina tífica. O método usado, injeção de 1 cc. de TABvi, por uma única vez, depois de 24 horas de apirexia, embora produzisse uma apreciável baixa na percentagem de recaídas (55,2 % para 12 %), não se mostrou satisfatório, como é óbvio, pelo que estão a tentar uma imunização mais intensiva, com injeções de vacina de 4 em 4 dias, em menor dose.

O prolongamento do período de tratamento até 12 a 14 dias, com doses convenientes, parece eliminar por completo as recaídas, segundo o que foi verificado por todos os autores que experimentaram esta modalidade. Este tratamento prolongado impede o aparecimento de aglutininas no sangue desde que seja instituído precocemente. Isto leva a crer que os processos imunitários não tenham chegado a desenvolver-se e que portanto os doentes não fiquem protegidos contra novas infecções tíficas, como sucedia habitualmente quando a doença seguia o seu curso natural. O uso da vacina nestes casos, como preventivo de ulteriores infecções tíficas pode e deve transferir-se para mais tarde, quando o doente esteja perfeitamente recomposto, visto poder presumir-se que o agente tenha sido eliminado não só do sangue como também do sistema retículo-endotelial.

Além destes aspectos práticos, o aumento das recidivas na febre tifóide tratada pela cloromicetina veio pôr em foco outros aspectos da imunidade nesta doença e nas infecções em geral. Por um lado, confirma-se que a droga tem uma acção predominantemente bacteriostática, visto manter-se o agente acantonado no sistema retículo-endotelial bastantes dias durante e após o tratamento (recaídas nunca antes do 10.º dia depois de suspensa a droga), incumbindo em definitivo às defesas naturais do organismo o extermínio desse agente. Tais defesas têm certamente a sua base mais sólida em processos imunitários teciduais, desde que não existe paralelismo entre o grau de resistência do doente e o título de anticorpos circulantes reveláveis laboratorialmente (aglutininas, precipitinas, bacteriolisinas, opsoninas): o título destes anticorpos pode ser muito elevado nos casos de recaídas graves e é pelo contrário muito baixo ou nulo nos casos que curaram, sem recaída, por tratamento precoce e prolongado.

Profilaxia. — Já nos referimos à profilaxia da recaída pela vacina e pelo tratamento prolongado. Este último é por agora demasiado oneroso, dado o elevado custo da droga, para poder praticar-se em larga escala; daí as tentativas de vacinação fei-

tas no Hospital Curry Cabral, no período da convalescença. Deve salientar-se que a vacina se mostrou inócua mesmo neste período, e que não se confirmou a existência duma suposta fase de negatividade de reacção ao antigéneo durante a incubação, visto que o título de aglutinação subiu após a vacinação feita durante o período de incubação da recaída.

A profilaxia individual de futuras infecções nos casos submetidos a tratamento precoce e prolongado parece dever fazer-se como nos indivíduos que não padeceram a doença.

No que respeita à profilaxia social da doença, fica em aberto o problema do porta-bacilos, fonte fundamental de contágio. Numa percentagem elevada de casos (20 a 35 %) persiste a eliminação de bacilos típicos com as fezes, um ou mais meses depois de ter terminado o tratamento. A repetição do tratamento pela cloromicetina conseguiu diminuir a percentagem de porta-bacilos, mas não extingui-los por completo. A associação de penicilina (250.000 U. de 6-6 horas) à cloromicetina (2 cápsulas de 4 em 4 horas) durante uma semana parece ser prometedora em resultados. Merece estudo o método usado por BIGGER já em 1946 (penicilina e sulfadiazina em altas doses), com o qual este autor obteve resultados plenamente satisfatórios.

Métodos de administração e doses. — O esquema indicado pela casa produtora da droga original mostrou-se insuficiente para impedir as recaídas e, pelo contrário, excessivo para dominar a doença inicial.

Também parece desnecessária a fraccionação da dose diária, que tem por fim manter um nível alto de concentração no sangue, quer porque a queda do nível no sangue não corresponda a uma queda nos tecidos abaixo do nível de concentração activa, quer porque o aumento de intensidade de acção da droga nos períodos de multiplicação dos microorganismos (períodos que se seguem naturalmente ao desaparecimento ou diminuição acentuada da mesma droga) compense a falta da actuação permanente desta (Eagle).

Dada a incerteza que ainda existe acerca das doses óptimas e da sua melhor distribuição no tempo, há uma grande variedade de esquemas de tratamento. Cada um deles representa uma tentativa, e o seu valor relativo só poderá ser apreciado ao cabo duma experiência longa. Como não tem utilidade indicar um grande número de esquemas, todos eles certamente provisórios, limitamo-nos a transcrever os que foram usados no Hospital Curry Cabral por NINA e colaboradores:

I — (Esquema que corresponde ao aconselhado pela casa produtora

da droga): 1.^a dose — 50 mgrs. por quilo de peso (para o doente médio, de 60 quilos, 3 gr. = 12 cápsulas de 250 mgrs.). 1.^o, 2.^o e 3.^o dias — 2 cápsulas de 4 em 4 horas (12 cápsulas nas 24 horas, além da dose inicial do 1.^o dia). 4.^o e 5.^o dias — 1 cápsula de 3 em 3 horas (8 cápsulas diárias). 6.^o, 7.^o e 8.^o dias — 1 cápsula de 4 em 4 horas (6 por dia). Total em 8 dias — 21 gr.

Este esquema tende a ser abandonado em benefício doutros do tipo dos 2 seguintes:

II — Nos primeiros três dias, como no esquema precedente. 4.^o e 5.^o dias — 1 cápsula de 4 em 4 horas (6 cápsulas diárias). Entre o 4.^o e o 5.^o dias, depois de 24 horas de apirexia 1 cc. de vacina TAB vi. Total — 15 gr. em 5 dias.

Os resultados imediatos foram análogos aos obtidos com o esquema precedente; a percentagem de recidivas baixou de 55,2 % para 12 %.

III — Como no precedente, sem vacina, prolongando a administração de 6 cápsulas diárias até perfazer 12 a 14 dias de tratamento.

No caso de o estado do doente não permitir a ingestão das cápsulas, pode ministrarse a droga, dissolvida em água ou leite, por sonda gástrica ou duodenal, 3 gr. de 24 em 24 horas, até se tornar possível a ingestão das cápsulas segundo qualquer dos esquemas.

AUREOMICINA

A aureomicina, ensaiada por vários autores no tratamento da febre tifóide, não mostrou senão efeitos vagos e inconstantes sobre a marcha da doença, embora se tivessem tornado negativas as culturas de bacilo tífico a partir do sangue e das fezes, e, em alguns casos, houvesse baixa da temperatura.

BRUCELLOSES

CLOROMICETINA

Nas formas agudas da doença têm-se obtido remissões rápidas de todos os sintomas, dum modo semelhante ao que sucede com a febre tifóide. WOODWARD não viu recidivas em nenhum dos 6 doentes que pôde seguir durante 8 meses.

Os resultados são menos favoráveis nas formas crônicas da doença, cujos sintomas nem sempre desaparecem completamente. Na série de 40 doentes de RALSTON e PAYNE, houve cura integral em 28, alívio em 7 e resultado nulo em 5 (em 2 destes últimos o diagnóstico de brucellose era duvidoso). Num pequeno número de casos (3 na série referida) observaram-se recidivas.

O aparecimento de algumas recidivas nas formas crônicas está de harmonia com a interpretação do mecanismo de acção da droga: a sua acção, predominantemente bacteriostática, necessita da colaboração das defesas naturais do organismo para que sejam exterminados todos os gérmenes. Nas formas crônicas há um relativo equilíbrio entre as defesas orgânicas e o poder de proliferação das bactérias, equilíbrio que nem sempre pode ser eficazmente alterado pelo antibiótico.

Doses. — Nas formas agudas tem-se usado como dose inicial 50 mgrs. por quilo de peso, como na febre tifóide, ou seja 3 gr. para um doente de 60 quilos, seguidos de 250 mgrs. de 3 em 3 horas ou 500 mgrs. de 6 em 6 horas, até pelo menos 5 dias depois de ter desaparecido a febre.

Nas formas crônicas, tem-se usado um esquema semelhante por 7 a 12 dias; em alguns casos fizeram-se 2, 3 ou 4 tratamentos de 1,25 gr. por dia durante 5 dias, separados por períodos de repouso de 5 a 7 dias.

AUREOMICETINA

Os resultados obtidos com a aureomicina são sobreponíveis aos obtidos com a cloromicetina; a menor incidência de efeitos secundários com esta última torna-a preferível.

Nas formas agudas, tem-se usado como dose inicial 1 gr., seguido de 500 mgrs. de 4 em 4 horas durante 3 dias e 500 mgrs. de 6 em 6 horas durante mais 5 a 11 dias.

Nas formas crônicas tem-se empregado 2,5 a 3,5 gr. diários, divididos em 8, 6 ou 4 doses, durante cerca de 10 dias.

Em relação aos resultados obtidos com a estreptomocina associada à sulfadiazina, o tratamento pela cloromicetina ou pela aureomicina trouxe manifestos progressos, tanto no que respeita à rapidez da remissão como à percentagem das recidivas.

Ao contrário do que se depreendeu dos primeiros trabalhos, parece que as brucellas podem adquirir resistência a qualquer dos antibióticos, nas infecções humanas.

TOSSE CONVULSA

CLOROMICETINA

A vacina anti-pertussis, único tratamento específico de que dispúnhamos para a tosse convulsa, era de resultados incertos e só aplicável a partir de idades em que já se podem esperar

respostas imunitárias eficazes. O uso da estreptomina associada à sulfadiazina representa já um grande progresso no tratamento desta doença, porque além de ser aplicável também a crianças de poucos meses, proporciona remissões muito mais prontas e mais constantes do que a vacinoterapia. A cloromicetina, segundo comunicações feitas pelos autores que a usaram em larga escala no tratamento da tosse convulsa, dá resultados superiores aos de todos os métodos terapêuticos empregados precedentemente: normalização da temperatura ao 2.º dia de tratamento; ao 3.º dia, diminuição do número de acessos, que desaparecem por completo entre o 3.º e o 8.º dias (persiste tosse ligeira por alguns dias mais); desaparecimento dos bacilos, verificado pela negatificação das placas de tosse.

As doses empregadas foram as seguintes:

	DOSE INICIAL	DOSE MANUTENÇÃO	DOSE TOTAL
Até 1 ano de idade	0,250 gr.	0,125 gr. 3 ou 4 vezes por dia 0,250 gr. 2 vezes por dia em supositórios	1,5 a 2,5 gr.
De 1 ano até 5 anos	0,250 gr.	0,250 gr. 3 vezes ao dia "per os" ou 0,250 gr. 2 vezes ao dia em supositórios	2 a 3 gr.
De 5 anos a 9 anos	0,250 a 0,500 gr. "per os" ou 0,300 gr. por via intravenosa	0,250 gr. 3 ou 4 vezes por dia "per os" ou 0,300 grs. de 3 em 3, de 4 em 4 ou de 5-5 horas nas veias em propil.-glicol	3 a 4 gr.

Os resultados são semelhantes, qualquer que seja a via utilizada. Os supositórios são úteis para as crianças pequenas, a quem por vezes é impossível ministrar a droga «per os», dado o seu sabor extremamente desagradável, que pode no entanto mascarar-se misturando-a em papas doces, chocolate, mel, sumo de frutos ou sorvetes.

AUREOMICETINA

Não encontramos referência ao emprego da aureomicina em grupos de casos de tosse convulsa.

MENINGITE POR HEMOPHYLUS INFLUENZAE

CLOROMICETINA

Não encontramos referência ao seu uso nesta doença.

AUREOMICETINA

Como se sabe, apesar dos notáveis benefícios trazidos pelo emprego da sulfadiazina e da estreptomina, a taxa de mortalidade da meningite por *Hemophilus influenzae* é ainda elevada. A aureomicina, recentemente empregada numa pequena série de casos, mostrou um excelente efeito terapêutico, curando todos os casos em poucos dias.

As doses totais andaram em média por 10 gr. em 14 dias, administradas quer só por via oral, quer por via intravenosa e via oral sucessivamente. As doses iniciais foram 50 a 100 mgrs. por via intravenosa e 750 mgrs. por via oral; as doses de manutenção, em volta de 50 mgrs. por via intravenosa, de 4 em 4 ou de 6 em 6 horas, e 250 mgrs. por via oral, de 4 em 4 horas.

RICKETTSIOSES

No tifo epidêmico, no tifo murino, na doença de Tsutsugamushi e na febre das Montanhas Rochosas, tanto a cloromicetina como a aureomicina mostraram uma excelente acção terapêutica, mais pronta e mais enérgica que a do ácido para-amino benzóico. A aureomicina foi empregada entre nós por JOSÉ CUTILEIRO no tratamento do tifo murino e da febre escaro-nodular, com resultados igualmente brilhantes, expostos em 3 excelentes trabalhos recentemente comunicados à Sociedade de Ciências Médicas.

Além de menos eficaz que qualquer dos dois antibióticos, o ácido para-amino benzóico só actua quando aplicado na primeira semana da doença e em doses elevadas, que podem ter acção hepatotóxica e perturbar o equilíbrio electrolítico do sangue. Quer a cloromicetina quer a aureomicina actuam em qualquer fase de evolução da doença e as suas possíveis acções secundárias são apenas as que já anteriormente mencionamos.

O tratamento por estes antibióticos, em qualquer período da evolução das rickettsioses exantemáticas, não impede o aparecimento de anticorpos circulantes nem de imunidade persistente, segundo o que pode deduzir-se da investigação experimental e clínica. No entanto, em circunstâncias especiais, como no caso de infecção laboratorial pela *Rickettsia Mooseri* comunicado por CUTILEIRO, podem ocorrer recaídas, se o tratamento antibiótico não foi suficientemente prolongado, embora o título de anticorpos circulantes atinja valores elevados. A interpretação desta deficiência imunitária ocasional tem sido discutida com fundamentos experimentais e clínicos ainda insuficientes, pelo que não se saiu ainda do domínio das conjecturas, cujo valor a experiência prolongada da droga acabará por estabelecer.

Na febre Q o efeito da aureomicina não tem sido tão rápido, nem tão decisivo, nem tão constante, como nas rickettsioses exantemáticas.

Se recordarmos, que a evolução da febre Q é em regra arrastada e que a doença tem acentuada tendência para a recaída, ao contrário do que sucede com as rickettsioses exantemáticas, vemos que a situação se assemelha à das doenças bacterianas crônicas, em que muitas vezes falha o tratamento antibiótico. A interpretação destas falhas já foi atrás encarada a propósito das bruceloses crônicas.

A administração da cloromicetina nas rickettsioses tem sido feita «per os» mais ou menos em volta do seguinte esquema:

1.^a dose — 75 mgrs. por quilo de peso.

Doses seguintes — 250 a 300 mgrs. de 3 em 3 horas até 24 horas depois de se ter normalizado a temperatura. Na febre Q deve prolongar-se mais o tratamento.

A aureomicina foi inicialmente aplicada em grandes doses (6 gr. diários), que mais tarde se revelaram excessivas. Só em casos excepcionalmente graves será necessário recorrer a elas. A norma actualmente mais seguida é a administração de 2 gr. diários, distribuídos em 4 doses (500 mgrs. de 6 em 6 horas), num total de 7 a 14 gr. com a qual se obtêm resultados análogos aos das grandes doses precedentemente usadas. CUTILEIRO obteve resultados igualmente satisfatórios com doses ainda menores (1 gr. diário).

LINFOGRANULONA VENÉREO (NICOLAS-FAVRE)

CLOROMICETINA

As poucas referências ao emprego da cloromicetina no linfogranuloma venéreo são nitidamente favoráveis. Obtém-se rápida diminuição do volume dos gânglios e a sua esterilização, verificada por inoculação em animais sensíveis, antes e depois do tratamento.

Não encontramos referência às doses empregadas, no entanto, a avaliar pelo que se passa com a aureomicina, devem bastar pequenas doses.

AUREOMICETINA

É muito mais abundante a experiência de tratamento desta doença pela aureomicina. Em fins de 1948, WRIGHT e colaboradores comunicaram 35 casos, em que os resultados tinham sido muito superiores aos de todos os métodos precedentemente usa-

dos. Na realidade, quer o antimónio, quer as sulfamidas, embora constituam um progresso notável no tratamento do linfogranuloma, são de resultados morosos e incertos e acarretam perigos de considerar quando usados prolongadamente. Melhores ainda foram os efeitos curativos da estreptomycina, que tem ainda a vantagem de actuar rapidamente e ser actualmente de moderado preço; no entanto, a percentagem de recidivas é considerável e sucede algumas vezes que o vírus se lhe torna resistente.

Com a aureomicina, os casos agudos melhoram prontamente, obtendo-se a cura clínica e laboratorial ao fim de poucos dias de tratamento (em média uma semana). Os gânglios tornam-se indolores e reduzem-se rapidamente de volume (até desaparecerem em alguns casos), mostrando ausência do germen causal tanto à observação directa como à inoculação nos animais. Nos casos de localização rectal também se verificou a cura ao fim de uma semana de tratamento.

Nos casos crónicos com estenose do recto obtiveram-se melhoras em todos, a infecção secundária desapareceu e não se observou em nenhum extensão do processo. Entre os doentes seguidos mais demoradamente houve recidiva da rectite em 2. Há a notar que estes resultados nas formas crónicas foram obtidos com doses muito pequenas (20 a 40 mgrs. diários, um total de 140 a 500 mgrs.) por via intramuscular.

Nos casos agudos a dose usada também foi pequena: 300 mgrs. de 6 em 6 horas por via oral, ou então as mesmas doses mínimas usadas nas formas crónicas, também por via intramuscular.

PNEUMONIA ATÍPICA PRIMÁRIA

Do grupo heterogéneo das pneumonias atípicas isolou-se uma entidade com todas as características duma doença a vírus, mas cujo agente causal não foi possível até hoje isolar e identificar. É a esta doença que se dá o nome de pneumonia atípica primária (a vírus desconhecido). Para o seu tratamento não dispúnhamos de qualquer droga específica.

A aureomicina não mostrou actividade terapêutica, em ensaios experimentais, contra qualquer vírus, além dos do grupo psitacose-linfogranuloma venéreo. O vírus da pneumonia atípica primária estava fora do alcance dos ensaios experimentais, visto que não foi ainda isolado, mas os ensaios terapêuticos feitos por vários autores com a aureomicina em casos clínicos da doença mostraram que a droga tinha um notável efeito curativo, suprimindo os sintomas em regra dentro de 48 a 96 horas e os sinais radiológicos dentro de 5 a 8 dias.

As doses usadas foram de 3 a 12 mgrs. por quilo de peso e por dia, por via intramuscular, em injeções de 8 em 8 horas; 25 a 65 mgrs. por quilo de peso e por dia, por via oral, divididos em doses parciais ministradas de 4 em 4 ou de 6 em 6 horas. A via intramuscular tem sido abandonada por parecer menos eficaz e provocar irritação local. Recomenda-se a continuação do tratamento durante mais 3 ou 4 dias depois da apirexia para evitar recaídas.

A cloromicetina mostrou uma acção análoga à da aureomicina. As doses são semelhantes às usadas no tratamento das rickettsioses.

OUTRAS INDICAÇÕES

Em muitas outras infecções têm sido aplicados com êxito estes antibióticos. Não têm interesse prático para nós a *tularemia* e o *granuloma venéreo* por não existirem no nosso país. Em relação a outras doenças, tais como a *psitacose* e a *disenteria amibiana*, pode dizer-se que é possível curá-las (a primeira com qualquer dos dois antibióticos, a segunda com aureomicina), mas a casuística é pequena para nos dar indicações sobre a posologia óptima. Teremos de proceder por tentativas, como o fizeram os autores das comunicações publicadas, baseando-nos nos esquemas já empregados em larga escala nas afecções mencionadas nos capítulos precedentes. O mesmo diremos para o tratamento de *septicemias*, *pneumopatias bacterianas*, *gonorreias* e outras *infecções urológicas* resistentes à penicilina e à estreptomina, bem como de *peritonites agudas* e de *focos sépticos* de vária natureza.

Muitas vezes em infecções múltiplas será necessário associar 2 ou mais antibióticos e eventualmente sulfamidas, tendo em conta que os cocos gram-positivos são resistentes à cloromicetina mas muito sensíveis à penicilina e bastante sensíveis à aureomicina; que o *b. proteus*, o *b. piocianico* e as *pseudomonas* são resistentes à aureomicina, mas sensíveis à cloromicetina; que a *Esch. coli* é resistente à penicilina, mas sensível à estreptomina, à cloromicetina e às sulfamidas, etc.

As múltiplas *aplicações oftalmológicas* da aureomicina (tracoma, conjuntivites bacterianas, etc.) devem ser estudadas em publicações da especialidade.

As possibilidades terapêuticas destes dois antibióticos parece não estarem ainda esgotadas. As investigações prosseguem com vistas quer ao tratamento de novas infecções quer ao aperfeiçoamento da posologia naquelas em que já se revelaram úteis.

M
D
O CÁLCICO

NTAR

rticularmente
os, sensíveis,
adas doses

75\$00

o)

%

NDER, L. DA

LISBOA

Entretanto a sua aplicação clínica resultou na cura de milhares de doentes. O presente trabalho de revisão tem por principal objecto fornecer ao leitor indicações de ordem prática que lhe permitam utilizar desde já nos seus doentes os benefícios destas excelentes drogas.

BIBLIOGRAFIA

CLOROMICETINA

- EHRlich e col. — *Science*, 106; 417 — 1947.
 HARRIS — *J. Am. Med. Ass.*, 142; 161 — 1950.
 MOLLARET e col. — *Presse Médicale*, 58; 83 — 1950.
 NINA — *Gazeta Méd. Portug.*, 3; 1 — 1950.
 » e SAMPAIO — Comunicação à Soc. Ciênc. Méd. de Lisboa (a publicar).
 PAYNE, LEVY, ZAMORA, VILARROBL, e CANELAS — *J. Am. Med. Ass.*, 141; 1298 — 1949.
 PINCOFFS, GUY, LISTER, WOODWARD e SMADEL — *Ann. of Int. Med.*, 29; 656 — 1948.
 RALSTON e PAYNE — *J. Am. Med. Ass.*, 142; 159 — 1950.
 SEDALLIAN e col. — *Presse Médicale*, 58; 83 — 1950.
 SHAH — *Indian Physician* (in Year book of Drug Therapy — 1949).
 SMADEL — *J. Am. Med. Ass.*, 142; 315 — 1950.
 » e JACKSON — *Science*, 106; 418 — 1947.
 » , WOODWARD e BAILEY — *J. Am. Med. Ass.*, 141; 129 — 1949.
 » » e col. — *Science*, 108; 160 — 1948.
 SMITH e col. — *Journ. of Bact.*, 4; 425 — 1948.
 WOODWARD — *Ann. of Int. Med.*, 31; 53 — 1949.
 » , SMADEL e col. — *Ann. of Int. Med.*, 29; 131 — 1948.

AUREOMICINA

- BRYER, SCHOENBACH, CHANDLER, BLIN e LONG — *J. Am. Med. Ass.*, 138; 117 — 1948.
 CHANDLER e BLISS — *Ann. of the New York Ac. Sciences* — 51; 221 — 1948.
 COOKE — *J. Am. Med. Ass.*, 138; 885 — 1948.
 CUTILEIRO e col. — *Jorn. da Soc. de Ciênc. Méd. de Lisboa* — 113 n.ºs 3 a 5 — 1949.
 CUTILEIRO e SAMPAIO — *Jorn. da Soc. de Ciênc. Méd. de Lisboa* — 113 n.ºs 7 a 9 — 1949.
 CUTILEIRO — Comunicação à Soc. de Ciênc. Méd. de Lisboa (a publicar).
 DORNBUSH — *Ann. New York Ac. Sc.*, 51; 218 — 1948.
 DRAKE, BRADLEY, IMBIURG e WOODWARD — *J. Am. Med. Ass.*, 142; 463 — 1950.
 DUGGAR — *Ann. New York Ac. Sc.*, 51; 177 — 1948.
 FINLAND, COLLINS, GOCK e WELLS — *Ann. of Int. Med.*, 31; 39 — 1949.
 » » e PAYNE — *J. Am. Med. Ass.*, 138; 946 — 1948.
 » » e WELLS — *New England Journ. of Med.*, 21; 241 — 1949.
 HARNED e col. — *Ann. of New York Ac. Sc.*, 51; 182 — 1948.
 HARRIS — *J. Am. Med. Ass.*, 142; 161 — 1950.
 LENNETTE e col. — *Ann. of New York Ac. Sc.*, 51; 331 — 1948.
 MEIKLEJOHN e SHRAGG — *J. Am. Med. Ass.*, 140; 391 — 1949.
 PAYNE, COLLINS e FINLAND — *Ann. of New York Ac. Sc.*, 51; 228 — 1948.
 PRICE e col. — *Ann. of New York Ac. Sc.*, 51; 211 — 1948.

- RALSTON e PAYNE — J. Am. Med. Ass., 142; 159 — 1950.
 ROSS e col. — J. Am. Med. Ass., 138; 1213 — 1948.
 SANDERS e col. — Journ. of. Cl. Invest., 28; 1006 — 1949.
 SCHOENBACH — J. Am. Med. Ass., 139; 450 — 1949.
 » e BYER — J. Am. Med. Ass., 139; 275 — 1949.
 SPINK e col. — J. Am. Med. Ass., 138; 1145 — 1949.
 WONG e COX — Ann. of New York Ac. Sc., 51; 29 — 1948.
 WOODWARD — Ann. of Int. Med., 31; 53 — 1949.
 WRIGHT e col. — J. Am. Med. Ass., 138; 408 — 1948.
 » e » — Ann. of New York Ac. Sc., 51; 318 — 1948.

MOVIMENTO NACIONAL

REVISTAS E BOLETINS

A MEDICINA CONTEMPORÂNEA, LXVIII, 1950. — N.º 3 (Março): *O primeiro teatro de Júlio Dantas*, por Egas Moniz; *VIII Congresso Internacional de Urologia*, por Carneiro de Moura; *Bruceloses* (conclusão), por Mário J. de Oliveira Teixeira. N.º 4 (Abril): *Lesões traumáticas com verdadeira e falsa assinatura do instrumento agressivo*, por Asdrúbal de Aguiar; *Doença de Lobstein numa família portuguesa*, por Fernando Nogueira e S. Farrajota Ramos; *Clinica do enfarto do miocárdio*, por Arsénio Cordeiro.

DOENÇA DE LOBSTEIN. — De esta doença familiar, caracterizada por cor azul da esclerótica, fragilidade óssea desde a infância e surdez, os AA. observaram alguns casos, de sintomatologia mais ou menos completa, pertencentes a uma família cuja árvore genealógica estudaram, a qual mostra a habitual transmissão contínua e nas proporções numéricas mendelianas.

CLÍNICA DO ENFARTO DO MIOCÁRDIO. — Notando que o enfarto do miocárdio é acidente muito mais frequente do que dantes se imaginava, começa por fazer algumas considerações de natureza anatomo-patológica: o facto de existirem importantes anastomoses inter-coronárias torna indispensável a coexistência da oclusão com a falência do sistema colateral, a qual pode ocorrer como resultante de lesões vasculares, vaso-constricção ou hipotensão sistémica; a aterosclerose é factor de cerca de oitenta por cento de oclusões coronárias, por via da isquemia provocada pela perda de elasticidade dos vasos e, nessas condições, dando-se o enfarto sem oclusão do vaso, quando surge uma queda brusca da tensão sistémica, ou, o que é mais frequente, quer quando a íntima se rompe forçada pela massa lipóide que sai para o lume do vaso,