

## ESTUDO SÔBRE O TRATAMENTO DE ALGUMAS INFECÇÕES COM LAURILSULFATO DE TETRACICLINA \*

Egomar L. Edelweiss \*\*, Sofia M. Martins \*\*\* e Antônio R. Milhem \*\*\*

*Os autores tecem considerações gerais sôbre o uso dos derivados das tetraciclina nas infecções.*

*Descrivem sua experiência com um composto injetável, o laurilsulfato de tetraciclina.*

*Trataram 19 infecções diversas com este medicamento: 5 anginas agudas, 8 pneumopatias, 2 enterocolites agudas, 1 furunculose, 1 pielonefrite, 1 erisipela, e um panarício. Obtiveram 15 resultados excelentes e 1 bom o que eleva a porcentagem de sucessos a 84,2%.*

*Não observaram fenômenos secundários imputáveis à droga, salvo manifestações alérgicas em um paciente.*

Estamos ainda para conseguir a droga ideal no tratamento das infecções bacterianas. Por mais agentes terapêuticos que se descubram, a gama destes processos é tão vasta e imprevisível que torna obrigatória a pesquisa de novos medicamentos mais eficazes e menos nocivos.

A descoberta da clortetraciclina em 1948 (4) e, sobretudo, o preparo posterior da tetraciclina por Boothe et al. (2) propiciaram aos investigadores vasto campo de trabalho. Os antibióticos deste grupo foram, desde então, graças a seu amplo espectro de atividade, experimentados e usados nas mais diversas infecções.

A resistência às tetraciclina é, em geral, gradativa, continuando as bactérias ainda sensíveis a concentrações mais altas. Este fato tem dirigido as investigações no sentido de se conseguirem derivados capazes

de determinar maiores níveis sanguíneos de antibiótico.

Têm sido particularmente estudados, com este fim, a associação de ácidos policarboxílicos, como o tartárico e o cítrico, aos compostos tetraciclínicos usados por via oral. Este artefato permite a manutenção de taxas mais elevadas de substância ativa no sangue, sem maiores riscos de complicações ou fenômenos colaterais.

Outros autores, como Fabre (5), dedicaram a sua atenção a novos produtos, suficientes por si só para obter altas concentrações de antibiótico no soro e nos tecidos.

Os preparados injetáveis, pela sua utilidade, constituem um capítulo especial.

Grande número dos derivados solúveis demonstrou vários inconvenientes. Com alguns, como o cloridrato de tetraciclina,

\* Trabalho realizado na Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade Católica de Medicina — P. Alegre.

\*\* Professor da Disciplina. Professor adjunto da Cadeira de Doenças Tropicais e Infecciosas da Faculdade de Medicina de Porto Alegre, U.F.R.G.S.

\*\*\* Assistentes da Disciplina.

ocorre, no local da injeção intramuscular, precipitado que acarreta necrose tecidual.

Em outros, como a pirrolidinometiltetraciclina, a tolerância local é boa, mas a absorção é rápida e os níveis hemáticos baixam rapidamente, determinando a repetida administração do medicamento.

Em diversos países, vários experimentadores procuraram obter um derivado de tetraciclina, insolúvel em água, de lenta absorção e boa tolerância.

Schoog e Schoog, em 1960, descreveram os resultados obtidos com a ditetraciclina e Belozerova e col., em 1963, relataram seus trabalhos sobre sais de ácidos graxos de tetraciclina. Ambos os preparados são de peso molecular elevado e contêm radicais lipossolúveis (8).

Izquierdo e col. (8) analisaram oito compostos derivados de tetraciclina dos quais quatro hidrossolúveis e quatro lipossolúveis.

Dentre êstes últimos, sua atenção se fixou especialmente no laurilsulfato de tetraciclina (lauraciclina) em que constataram as seguintes características:

1.º — O laurilsulfato de tetraciclina apresenta, "in vitro" atividade bacteriostática correspondente a seu conteúdo em tetraciclina.

2.º — Sua tolerância local é muito boa, bastante superior a de outros compostos estudados.

3.º — Sua toxidez se sobrepõe à da base.

4.º — Os níveis sanguíneos obtidos são nitidamente superiores aos observados com o cloridrato de tetraciclina. Mantém concentrações bacteriostáticas durante 18 a 30 horas, atingindo o máximo da curva cerca de 15 horas após a injeção.

5.º — É legítimo pensar que a utilização do laurilsulfato de tetraciclina permitirá obter níveis hemáticos adequados durante um período relativamente longo.

6.º — Parece haver acúmulo não desprezível da substância ativa nos pulmões e no coração, contrariamente ao que se observa com os derivados hidrossolúveis.

Outras observações de Izquierdo e Goñalons (9) não só confirmaram a excelente tolerância do laurilsulfato de tetraciclina, como ainda concluíram que a administração reiterada do produto dava lugar a um notável acréscimo das concentrações hemáticas. As injeções repetidas de 250 mg cada

oito horas, em coelhos, obtiveram, depois do terceiro dia, concentrações de acima de 24 mcg de tetraciclina por ml de sangue, isto é, pelo menos quatro vezes mais do que as alcançadas com outros derivados, usados na mesma dose.

Vinte e quatro horas após a experiência de 5 dias, o lote de 5 coelhos injetados com 3 doses diárias de 250 mg de laurilsulfato de tetraciclina foi sacrificado. Nenhum dos animais apresentou lesões nem locais, nem à distância. Em apenas dois ocorreu, no lugar da injeção, pequeno depósito amarelo bem tolerado.

Em todos os outros quatro lotes, tratados com diversos derivados de tetraciclina, havia ou zonas hemorrágicas ou necrose da pele e dos músculos.

Estas observações em animais foram plenamente confirmadas por Foz e col. (6) no homem, com injeções de 500 mg de 12 em 12 horas.

Podemos dizer com Alarcos Llorach et al. (1) que o preparado se caracteriza pelos seguintes atributos:

1.º — Baixa capacidade de lesionar os tecidos.

2.º — Tolerância de altas doses por via parenteral.

3.º — Elevados níveis sanguíneos.

4.º — Acréscimo progressivo da concentração hemática, com doses reiteradas.

5.º — Acúmulo notável da substância ativa em tecidos.

6.º — Possível ação bactericida frente a alguns germes.

As observações clínicas se sucederam ao período experimental.

As indicações são as mesmas da tetraciclina, levando, porém, em consideração os altos níveis hemáticos atingidos com o laurilsulfato de tetraciclina que ampliam o seu campo de ação.

Foz e col. (6) em 43 doentes com infecções diversas obtiveram 16 resultados excelentes, 12 bons, 10 discretos e 5 nulos.

Alarcos Llorach et al. (1) empregaram o medicamento em doses de 250 mg para adultos e 100 mg para crianças, cada 12 horas nos dois primeiros dias e, posteriormente, de 24 em 24 horas. Seu grupo constava de 118 doentes com as mais variadas infec-

ções clínicas e cirúrgicas. Conseguiram 111 bons resultados.

Não verificaram fenômenos tóxicos gerais, nem manifestações alérgicas.

González y González e Rubio Clemente, (7) analisaram 11 pacientes com infecção urinária. O agente etiológico foi, em 8 vezes, a *Escherichia coli* em 6 das quais era sensível à lauraciclina. Nestes, obtêm 5 bons resultados. Atribuem o insucesso do 6.º, à litíase concomitante, de que é portador.

Campomanes Gallego e col. (3) estudaram em 31 pacientes a ação e a eliminação biliar do laurilsulfato de tetraciclina. Obtiveram concentração biliar superior a das outras tetraciclinas, conseguindo melhora em 65,3% dos doentes. Em 2 pacientes verificaram prose passageira.

Visando comprovar a utilidade do laurilsulfato de tetraciclina, usamos o medicamento em doentes hospitalizados ou não.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados neste estudo pacientes hospitalizados nos Serviço de Doenças Tropicais e Infecciosas da Faculdade de Medicina de P. Alegre, U.F.R.G.S., do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade Católica de Medicina de P. Alegre e de ambulatório.

Como plano de trabalho, convencionou-se submeter os doentes a serem tratados com lauraciclina a exame clínico completo, exames bacteriológicos para esclarecimento da etiologia da doença, exame comum de urina, provas funcionais hepáticas, dosagem das transaminases, hemograma, pelo menos no início e ao fim do tratamento, além dos exames de rotina e necessários a cada caso em particular, como radiografias do pulmão, exames especializados, etc. Sempre que exequível seria realizado o antibiograma.

Como, freqüentemente, acontece em nosso meio, alguns pacientes de ambulatório e, mesmo, alguns hospitalizados não realizaram tôdas as provas previstas por motivos alheios à nossa vontade.

Dos 19 pacientes tratados, 10 eram do sexo masculino e 9 do sexo feminino. Dêles, 3 tinham menos de 5 anos, 3 entre 10 e 19 anos, 4 entre 20 e 29, 5 entre 30 e 39, 1 entre 40 e 49, 1 entre 50 e 59, 1 entre 60 e 69 e 1 entre 70 e 79 anos.

A presença de casos não habitualmente internados em Serviços de Doenças Infecciosas e Parasitárias é fácil de explicar. Alguns doentes após consultarem, foram, por motivos óbvios, submetidos a tratamento ambulatorio. Em outros, enviados pela triagem hospitalar, por serem portadores de processos febris ainda não esclarecidos, os exames posteriores chegaram a outros diagnósticos que não os de âmbito específico dos Serviços.

Os doentes foram tratados com doses variáveis de laurilsulfato de tetraciclina de acordo com suas idades e gravidade do caso. Por princípio, nunca usamos menos de 100 mg por dose, mesmo em crianças pequenas.

Também demos preferência a injeções intramusculares repetidas de 12 em 12 horas até a normalização da temperatura, salvo em 2 casos que reputamos, de início, de pouca gravidade, quando as fizemos de 24 em 24 horas.

Consideramos a droga inoperante quando de 8 a 10 dias, a sintomatologia não cedeu ou, mesmo, se agravou, e classificamos então o resultado de nulo.

No paciente em que houve melhora com negatificação bacteriológica temporária e depois reaparição gradativa dos fenômenos mórbidos, consideramos o êxito como parcial.

No doente em que as manifestações clínicas regrediram, mas lentamente, com algumas alternativas de agravação e melhora, consideramos o resultado bom.

Rotulamos de excelente os casos em que houve redução progressiva dos sintomas até a cura clínica e a laboratorial, quando possível e a nosso alcance.

## ANÁLISE DOS RESULTADOS COMENTÁRIOS

Em nosso grupo (Tabela 1), avultaram as anginas e as pneumopatias (13 casos em 19).

Tôdas as infecções agudas dêstes tipos obtiveram excelente resultado.

O paciente 4, com bronquectasias infectadas, de 69 anos de idade, inclusive já submetido a toracoplastia, obteve a regressão de seus sintomas no 5.º dia de tratamento. Mais tarde, após a suspensão da terapêutica, no 17.º dia do início do tra-

TABELA 1 — DOSES E RESULTADOS OBTIDOS COM LAURILSULFATO DE TETRACICLINA EM DIVERSAS INFECÇÕES

N.º	Iniciais	Idade	Sexo	Diagnóstico	Tratamento *	Resultado
1	DPS	16a	F	Angina folicular	3 × C/24	Excelente
2	CGS	2a	M	Enterocolite aguda	10 × A/12	Nulo
3	LNS	12a	M	Angina folicular	1 × C/24 + 3 × B/12	Excelente
4	MCP	72a	F	Bronquectasias infectadas	2 × C/12 + 3 × B/12 + 5 × C/24	Parcial
5	MI	27a	F	Angina folicular	1 × C/12 + 1 × C/24 + 1 × C/12	Excelente
6	VR	20a	F	Angina folicular	1 × C/24 + 1 × B/12 + 1 × B/24	Excelente
7	PP	33a	M	Pneumonia aguda	1 × C/24 + 2 × B/12 + 1 × B/24	Excelente
8	AB	2a	F	Broncopneumonia	3 × A/12 + 6 × A/24	Excelente
9	EBL	24a	M	Angina folicular	1 × C/24 + 2 × B/12 + 2 × B/24	Excelente
10	PGM	35a	M	Pneumonia lobar	1 × C/24 + 3 × B/12 + 2 × B/24	Excelente
11	CAL	55a	M	Enterocolite aguda	1 × C/24 + 3 × B/12 + 2 × B/24	Excelente
12	PM	34a	M	Pneumonia lobar	1 × C/24 + 3 × B/12 + 1 × B/24	Excelente
13	FS	28a	F	Furunculose	3 × B/12 + 7 × B/24	Excelente
14	JM	47a	M	Erisipela	1 × C/24 + 4 × B/12	Excelente
15	SF	19a	F	Panarício	3 × C/24 + 2 × B/24	Excelente
16	GB	14ms	M	Laringite diftérica Paralisia laringea. Broncopneumonia aspirativa	10 × A/12 + 6 × A/24	Bom
17	SA	37a	F	Pielonefrite crônica	1 × C/24 + B/24 + 9 × B/24	Nulo
18	MJO	32a	F	Pneumonia aguda	1 × C/24 + 4 × B/12 + 2 × B/24	Excelente
19	DPL	63a	M	Broncopneumonia	1 × C/24 + 2 × B/12 + 2 × B/24	Excelente

\* A cifra que precede o sinal × indica o número de dias em que foi empregada a dose.  
A corresponde à injeção de 100 mg, B a de 250 mg e C a de 500 mg de laurilsulfato de tetraciclina.  
O denominador da fração corresponde ao intervalo em horas entre as injeções.  
Exemplos: 1 × C/24 significa uma injeção de 500 mg nas 24 horas, durante um dia.  
2 × B/12 é o símbolo para dois dias de injeções de 250 mg de 12 ou 16 horas.

TABELA 2 — AGENTE ETIOLÓGICO DE DIVERSAS INFECÇÕES TRATADAS COM LAURILSULFATO DE TETRACICLINA

Paciente	Iniciais	Idade	Sexo	Diagnóstico	Agente etiológico	Resultados
1	DPS	16a	F	Angina folicular	Streptococcus beta hemolyticus. Associação fusó-espirilar.	Excelente
2	CGS	2a	M	Enterocolite aguda	Escherichia coli 0111-B4. Klebsiella Aerobacter.	Nulo
4	MCP	72a	M	Bronquectasias infectadas	Streptococcus beta hemolyticus. Diplococcus pneumoniae. Klebsiella-Aerobacter.	Parcial
5	MI	27a	F	Angina folicular	Streptococcus beta hemolyticus	Excelente
8	AB	2a	F	Broncopneumonia	Streptococcus beta hemolyticus	Excelente
10	PGM	35a	M	Pneumonia	Diplococcus pneumoniae.	Excelente
11	CAL	55a	M	Enterocolite aguda	Klebsiella-Aerobacter.	Excelente
12	RM	34a	M	Pneumonia lobar	Diplococcus pneumoniae.	Excelente
17	SA	37a	F	Pielonefrite crônica	Escherichia coli	Nulo
18	MJO	32a	F	Pneumopatia aguda	Streptococcus beta hemolyticus	Excelente
19	DPL	63a	M	Broncopneumonia	Streptococcus beta hemolyticus	Excelente

tamento, reapareceu a febre e aumentou a expectoração. Classificamos o resultado apenas de parcial. Entre os seis pacientes restantes, houve 2 infecções entéricas agudas. Uma, caso 2, com cultura positiva de *Klebsiella* — *Aerobacter* e *Escherichia coli* patogênica, 0111-B4 nas fezes, não se beneficiou com o tratamento pela lauraciclina. A outra também determinada por *Klebsiella-Aerobacter* teve rápida regressão.

Não conseguimos também resultados terapêuticos com o caso 17. A doente, portadora de pielonefrite crônica, já fizera tratamentos repetidos com diversos antibióticos, obtendo sempre pouco sucesso. O germe responsável obtido em urocultura foi a *Escherichia coli*.

Os 3 doentes, um com furunculose, outro com erisipela e o último, com panarício em evolução, obtiveram a regressão rápida de seus sintomas e o resultado pode ser considerado excelente.

Conseguimos identificar o agente patogênico em 11 de 19 pacientes (Tabela 2).

Em três casos 5, 8 e 18, nos quais o germe responsável foi o estreptococo beta-hemolítico, em dois, casos 1 e 19, em que, além dele, foram encontrados associação fusospirilar e hemófilo, respectivamente e em outros dois, casos 10 e 12, cujo agente identificado foi o pneumococo, o resultado terapêutico foi excelente.

Em compensação, nos casos 2 e 7, determinados pelo colibacilo no primeiro juntamente com bactérias de tipo *Klebsiella-Aerobacter* e no segundo, isoladamente, o resultado foi nulo.

Em um doente, caso 4, em que foram isolados estreptococos, pneumococos e bacilo de Friedländer, a ação do medicamento foi considerada parcial.

Finalmente, no caso 11, onde foi cultivada *Klebsiella-Aerobacter* o sucesso foi total.

O medicamento não determinou, praticamente, fenômenos de intolerância local quando realizado em injeções intramusculares profundas. Somente a paciente 5 apresentou tumor que desapareceu gradativa e espontaneamente em poucos dias.

Três doentes se queixaram de dor tardia, passageira, após as injeções.

Uma das pacientes, a de número 13, teve urticária no quarto dia do tratamento. O uso de drogas anti-histamínicas determinou a rápida regressão dos sintomas.

Não observamos outras manifestações clínicas imputáveis à droga.

Em oito pacientes em que realizamos provas funcionais hepáticas e/ou dosagem das transaminases e, em sete, nos quais realizamos hemogramas de verificação, não constatamos alterações significativas atribuíveis à ação nociva do medicamento.

Em síntese, podemos dizer que os resultados obtidos com o laurilsulfato de tetraciclina foram muito bons.

Em 19 casos, obtivemos 15 sucessos, rotulados de excelente (78,9%), além de outro catalogado de bom, que eleva a porcentagem de resultados satisfatórios para 84,2%.

#### S U M M A R Y

*The authors give general considerations about the employment of tetracycline compounds in infectious diseases.*

*They describe their experience in the application of tetracycline laurilsulfate in intramuscular injections.*

*They dealt with 19 different kinds of injections with this drug: 5 acute pharyngitis, 8 pulmonary infections, 2 acute enteritis, 1 furunculosis, 1 pyelonephritis, 1 erysipelas, and 1 panaris. They got 15 excellent, and one good results (84,2%).*

*Collateral phenomenons were not observed by them, excepting one case of urticaria.*

## BIBLIOGRAFIA

- 1 -- ALARCOS LLORACH, A., HILANDE-RAS SANCHEZ, J., PÉREZ HERRE-ZUELO, F. & GONZÁLEZ GONZÁLEZ, M.: Experiencias clínicas con laurilsulfato de tetraciclina (Lauraciclina). Separata do Münch. Med. Woch., ed. esp., n.º 12, 832-840, 1966.
- 2 -- BOOTHE, J.H., MORTON, J., II, PETISI, J. P., WILKINSON, R. G. & WILLIAMS, J.H.: Tetracycline. J. Am. Chem. Soc. 75: 4621, 1963.
- 3 -- CAMPOMANES GALLEGO, E., SAL-LENT, J.A., PÉREZ MOTA, A., & IZQUIERDO, M.: Investigación clínica sobre eliminación biliar del laurilsulfato de tetraciclina (LH-90). Separata do Med. Klin., ed. esp., n.º 67, 76-81, 1967.
- 4 -- DUGGAR, B.M.: Aureomycin. A product of the continuing search for new antibiotics. Ann. New York Acad. Sc. 51: 177-181, 1948.
- 5 -- FABRE, J.: Distribution and excretion of doxycycline in normal man. Chemotherapia 11: 7385, 1966.
- 6 -- FOZ M., REY, C. & IZQUIERDO, M.: Estudio clínico y de concentraciones hemáticas del laurilsulfato de tetraciclina. Münch. Med. Woch. ed. esp., n.º 11: 754-761, 1966.
- 7 -- GONZÁLEZ Y GONZÁLEZ, J.A. & RUBIO CLEMENTE, F.: Ensayo clínico con laurilsulfato de tetraciclina en infecciones urinarias y del aparato respiratorio. Separata do Med. Klin., ed. esp., n.º 69, 88-96, 1967.
- 8 -- IZQUIERDO, M., FELIU, L., JURADO, A. & FOLCH, C.: Un nouveau dérivé de la tetracycline à absorption prolongée. Chimie Thérap. n.º 5-6: 314-319, 1966.
- 9 -- IZQUIERDO, M. & GONALONS, E.: Niveles hemáticos acumulativos por administración parenteral de un nuevo derivado de teraciclina. 7.º Congr. Inter. Soc. Farm. Mediterraneo Latino. Bordéus, 16 a 18 de maio de 1966.

## SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIGIENE

Foi eleita, por unanimidade, na Assembleia Geral da Sociedade Brasileira de Higiene, reunida sob a presidência do Prof. Manoel José Ferreira, a nova Diretoria para o período 1968-1969. São os seguintes os membros da atual Diretoria: Presidente — Dr. Nilson Guimarães; Vice-Presidente — Dr. Ataúlfo Coutinho; Secretário-Executivo — Dr. Armando Lages; Secretário — Dr. Dagoberto Chaves; Tesoureiro — Dr. Hamilton Abreu; Bibliotecário — Dr. Walter Silva, além de um conselho consultivo, uma comissão de redação e uma comissão fiscal.

O novo Presidente eleito é personalidade das mais destacadas no sanitarismo nacio-

nal, desempenhando, entre outras, as funções de Assistente Técnico do Departamento Nacional de Endemias Rurais, Vice-Presidente da Federação Internacional de Higiene e Medicina Preventiva e comendador da Ordem Nacional do Mérito Médico.

\*

## SEGUNDO CONGRESSO MUNDIAL DA SOCIEDADE INTERNACIONAL DE DERMATOLOGIA TROPICAL

Realizar-se-á em Kioto, no Japão, de 15 a 20 de agosto. Maiores detalhes com o Prof. Kasuke Ito, Diretor. Departamento de Dermatologia Universidade Nacional de Gifu, Cidade de Gifu, Japão.