

INATIVIDADE «IN VITRO» DO «HYCANTHONE» RELATIVAMENTE A BACTÉRIAS DO GÊNERO SALMONELLA *

Maria Lúcia Bortoletto **, Vicente Amato Neto *** e Maria Lúcia Ribeiro da Silva ****

Verificaram os autores que, "in vitro", concentrações de "Hycanthone" variáveis de 0,39 a 400 mcg/ml não impediram o desenvolvimento de Salmonella anatum, S. derby, S. typhi e S. typhi-murium. Essa concentração pode, sem dúvida, representar apoio à hipótese segundo a qual, na salmonelose de curso prolongado, há carreamento das bactérias pelos helmintos, uma vez que Macêdo & cols. curaram, recentemente, a um só tempo, a esquistossomiase mansônica e a infecção bacteriana de pacientes acometidos pelo citado e intrigante problema da patologia regional brasileira.

INTRODUÇÃO

A salmonelose de curso prolongado, também já denominada febre tifóide prolongada ou salmonelose septicêmica prolongada, representa expressivo problema de patologia regional no Brasil. Corresponde ao acometimento, por bactérias do gênero *Salmonella*, de indivíduos com esquistossomiase mansônica, criando inusitadas situações clínicas, dependentes da participação da espécie *typhi*, como ainda de germes responsáveis pelas infecções paratíficas e por gastroenterites ou toxi-infecções alimentares.

Possíveis explicações para a gênese do decurso clínico-sintomatológico modificado foram sugeridas por especialistas que se preocuparam com o assunto e Prata (5), recentemente, efetuou análise das opiniões a propósito emitidas.

Em uma das sessões científico-didáticas semanalmente realizadas na Clínica de Doenças Tropicais e Infecciosas, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. João Alves Meira), no ano de 1968, o Dr. Marcelo O. A. Corrêa, da Seção de Parasitologia, do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, quando estava merecendo abordagem o sucedido com um paciente no qual se instalara a referida associação mórbida, destacou a provável vigência de carreamento dos microrganismos pelo *Schistosoma mansoni*, compondo aceitável justificativa para a curiosa condição patológica.

Inspirados nessa opinião, Campos & cols. (1), conforme comunicação apresentada no V Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, levado a efeito em São Paulo, coletaram 12 casais de *Schis-*

* Trabalho do Serviço de Doenças Transmissíveis, do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", de São Paulo (Diretor: Prof. Vicente Amato Neto).

** Médica do Serviço de Doenças Transmissíveis.

*** Diretor do Serviço de Doenças Transmissíveis.

**** Farmacêutica-bioquímica, responsável pela Unidade de Bacteriologia do Serviço de Laboratório Clínico, do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira".

tosoma mansonii, após filtração de sangue portal de doente já afebril após atividade terapêutica do cloranfenicol, e trituraram esses vermes para sementeira e eventual isolamento e identificação da *Salmonella saint-paul*, anteriormente reconhecida em hemocultura. Não puderam ser bem sucedidos, mas deixaram claro que consideravam digna de fé a opinião do médico lembrado no parágrafo anterior. Decorrido algum tempo, um de nós (V.A.N.) registrou positividade concernente à *S. typhi*, em procedimento congênere, apenas diverso pela circunstância de não ter sido o paciente ainda medicado com remédio capaz de debelar a infecção; o fato ficou sem ênfase, na época, porque as "lavagens" dos helmintos, com solução fisiológica estéril, talvez não tivessem eliminado, com segurança, o agente infeccioso em questão ocasionalmente presente na superfície dos trematódeos.

Ottens & Dickerson (4) e Prata (5), inclusive com base em constatações de ordem experimental, são adeptos dessa concepção, de acordo com as informações que ultimamente têm prestado a respeito do tema.

Quando ficou patente que o niridazol possuía, a um só tempo, a capacidade de curar a verminose e a infecção salmonelótica, a hipótese citada ganhou vigor. No entanto, a verificação de que tal medicamento é dotado de atividade antimicrobiana impediu a concretização de prova mais definitiva e a Neves & cols. (3) são devidas valiosas considerações pertinentes à questão em tela.

Em face à disponibilidade do "Hycanthone", muito efetivo, em dose única, no tratamento da esquistossomíase mansônica, como da determinação de Macêdo & cols. (2), que com ele debelaram a verminose e a salmonelose de cinco indivíduos, encaramos como necessário, judicioso e oportuno tentar saber se o tioxantônico em foco é dotado, paralelamente, de propriedade antimicrobiana, correspondente a salmonelas.

MATERIAL E MÉTODOS

Usamos seis amostras de salmonelas e, através de método quantitativo, em tubos, avaliamos a eventual atividade antibacteriana de concentrações de "Hycanthone" 1-[[2- (diethylamino) etil] amino]-4- (hidroximetil)- tioxantona-9-ona metanossulfonato), variáveis de 0,39 a 400 mcg/ml;

como controle, no que concerne às diversas espécies, apreciamos o desenvolvimento dos germes em recipientes sem a droga, que no Brasil é comercializada pela firma "Winthrop Products Inc." ("Etrenol").

Como especificações sobre os microrganismos considerados, que estavam conservados em ágar simples e em temperatura ambiente, informamos o seguinte:

Espécie de <i>Salmonella</i>	Material do qual foi obtida	Ano desde o qual está conservada
<i>anatum</i>	fezes	1962
<i>derby</i>	fezes	1962
<i>typhi</i>	sangue	1966
<i>typhi</i>	sangue	1972
<i>typhi-murium</i>	fezes	1962
<i>typhi-murium</i>	fezes	1970

Precisamente, foram estas as diluições do anti-helmíntico efetuadas, expressas em mcg/ml: 0,39; 0,78; 1,56; 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200; 400.

A partir de frasco com 200 mg do composto antiesquistossomótico, destinado a emprego pela via intramuscular, elaboramos, com água destilada, solução com 1.000 mcg/ml, para depois obter outras diluições com caldo de cultivo.

Recorremos a bactérias que se desenvolveram em "Brain heart infusion" durante 18 horas, a 37°C.

Os tubos com 0,5 ml de salmonelas a 1/10.000 e 0,5 ml das quantidades indicadas de "Hycanthone", após pernoite à temperatura referida, mereceram análise quanto à turvação, ocorrendo dedução final posteriormente à sementeira em placas com meio de cultivo de Mac Conkey.

RESULTADOS

Em nenhuma das experiências pode ficar demonstrado que o composto tem a capacidade de impedir o crescimento das bactérias mencionadas, uma vez que, de forma uniforme e sistemática, não houve atuação impediante, independentemente dos tipos das mesmas e quantidades do agente antiparasitário. Quanto às observações testemunhas, praticadas sem participação da substância em apreço, coletamos evidências congêneres.

COMENTÁRIOS

Os fatos expostos permitem, acreditamos, consignar os comentários adiante enumerados.

1) O "Hycanthone" não é obstáculo para o desenvolvimento, "in vitro", de salmonelas, quando avaliado até em concentrações de 400 mcg/ml. Assim, como é apto a curar concomitantemente a esquistossomiase mansônica e a infecção bacteriana, na salmonelose de curso prolongado, conforme Macêdo & cols. (2) notaram, ganha terreno a teoria segundo a qual, nessa entidade, o germe é carregado pelo helminto, compondo curiosa situação de natureza patogênica.

2) Tomamos conhecimento, há pouco, que Shpaldonová & cols. (6) julgam que comportamento idêntico sucede, por vezes,

relativamente à *S. typhimurium* e à *Trichinella spiralis* quando roedores são infectados.

3) Não sabemos se nossas deduções aplicam-se a outras espécies de bactérias e quantidades do anti-helmintico. Válidas de acordo com as normas que adotamos, é provável que estejam ligadas a implicações mais amplas, se bem que para documentá-las tornem-se obrigatórios estudos específicos.

4) É inegável que, nos últimos anos, conhecimentos interpretáveis como sensivelmente marcantes ficaram delineados no que respeita ao citado e intrigante problema, reconhecido no Brasil há mais ou menos dois decênios, contendo prerrogativas de assunto médico com timbre tipicamente regional.

SUMMARY

Checking the "in vitro" activity of "Hycanthone" on some bacteria of the genus Salmonella the authors have verified that concentrations of that substance, ranging from 0,39 from 400 mcg/ml, did not prevent the development of the following species: S. anatum, S. derby, S. typhi and S. typhi-murium. Said statement may reasonably support the hypothesis according to which the above microorganisms can be carried in by the worms in cases of the so-called "prolonged septicaemic salmonellosis". This idea copes with Macêdo and co-workers study in which they have recently cured with "Hycanthone" patients presenting simultaneously mansoni schistosomiasis and salmonellosis of long course, an intriguing association of the Brazilian regional pathology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAMPOS, R.; ATTAB FILHO, P.; FUNAYAMA, M., FIOCCHI, C., TAWADA, E., AMATO NETO, V., AMORIM FILHO, J. & PAREJA, J. C. — Salmonelose de curso prolongado: apresentação de um caso. Apresentado no V Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em São Paulo, de 23 a 26 de fevereiro de 1969.
- MACEDO, V., BINA, J. C. & PRATA, A. — Tratamento da salmonelose de curso prolongado com Hycanthone. *Gaz. Méd. Bahia*, 70: 194-199, 1970.
- NEVES, J., MARINHO, R. P., MARTINS, N. R. L. L., ARAÚJO, P. K. & LUCCIOLA, J. — Prolonged septicaemic salmonellosis: treatment of intercurrent schistosomiasis with niridazole. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 63: 79-84, 1969.
- OTTENS, H. & DICKERSON, G. — Bacterial invasion of schistosomes. *Nature (London)*, 223: 506-507, 1969.
- PRATA, A. — Patogenia da febre tifóide prolongada. *Gaz. Méd. Bahia*, 69: 111-112, 1969.
- SHAPALDONOVÁ, R., TOMASHOVICHOVÁ, O., KOPPEL, Z. & DÜWEL, D. — *Trichinella spiralis* as the Carrier of *Salmonella typhimurium*. *Zentral. für Bak. Parasit. Infek. Hyg.*, 211: 47-52, 1969.