

## ENSAIOS TERAPÊUTICOS COM UM NÓVO ANTIBIÓTICO — LAURIL-SULFATO DE TETRACICLINA (LAURACICLINA) \*

Léa Camillo V. Coura \*\*, Adelina de S. Velho Soli \*\*\*, João Batista Ramos \*\*\*\*  
e J. Rodrigues Coura \*\*\*\*\*

*Os autores apresentam a sua experiência com um novo antibiótico de ação prolongada quando injetável — o Laurilsulfato de Tetraciclina. O medicamento foi usado em 30 pacientes; 16 com diversas entidades infecciosas nos quais a droga foi usada por via intramuscular em 15 dêles, e 14 outros portadores de germes patogênicos (Streptococcus beta haemolyticus) do orofaringe, em que o medicamento foi usado por via oral na tentativa de erradicação desses germes.*

*A medicação injetável foi usada em doses variáveis de 5 a 15mg/kg/dia, em uma ou duas aplicações diárias durante 4 a 14 dias de acordo com a gravidade e tipo da infecção. Os portadores de germes no orofaringe (crianças de 6 a 11 anos) foram tratados com o medicamento, por via oral, na dose aproximada de 10 mg/kg/dia durante 10 dias.*

*O medicamento foi bem tolerado, referindo-se apenas dor no local da injeção e um caso de manifestação cutânea (rash) relacionados com o emprego da droga.*

*Baseados nestes estudos, os autores concluem que a Lauraciclina apresenta-se com o mesmo espectro de ação das demais tetraciclinas, com a possibilidade de aplicação a intervalos maiores devido à sua ação prolongada.*

O laurilsulfato de tetraciclina é um derivado lipossolúvel da tetraciclina, obtido por Izquierdo e cols. (8), em 1966, ao pesquisarem um sal de tetraciclina insolúvel em água, com boa tolerância local e absorção por via oral mais rápida e completa do que a obtida com o emprego do cloridrato de tetraciclina ou com as bases simples, sendo capaz, ainda, de manter níveis elevados mais duradouros de tetraciclina. Concluíram também os referidos autores que este novo sal de tetraciclina possui "in vitro" atividade bacte-

riostática correspondente a seu conteúdo em tetraciclina e que é provável que permita acúmulo da substância ativa nos pulmões e coração, o que não se observa com os derivados hidrossolúveis.

Foz e cols. (6), com a administração intramuscular de 500 mg. do sal em estudo cada 12 horas, notaram um aumento progressivo das concentrações hemáticas e, empregando a dose diária de 250 mg., conseguiram níveis bacteriostáticos suficientes durante o período de 24 horas, confirmados pelos bons resultados clínicos obti-

\* Trabalho da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Fac. de Medicina da U.F.R.J. e da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Fac. de Medicina da U.F.F., apresentado ao V Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, São Paulo, 23 a 26 de fevereiro de 1969.

\*\* Professor assistente da Fac. de Medicina da U.F.R.J. e Bolsista do Conselho de Pesquisas da U.F.R.J.

\*\*\* Auxiliar de Ensino da Faculdade de Medicina da U.F.R.J.

\*\*\*\* Responsável pelo Laboratório de Microbiologia da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Fac. de Medicina da U.F.R.J.

\*\*\*\*\* Professor Regente das Clínicas de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Fac. de Medicina da U.F.R.J. e da Fac. de Medicina da U.F.F.

dos com o emprêgo dêste esquema terapêutico em 43 enfermos, principalmente portadores de amigdalites e otites agudas.

Izquierdo e cols., em 1967 (9), constatam excelente absorção por via oral quando de sua administração isoladamente ou associada a um agente ativo de superfície, havendo mesmo as concentrações plasmáticas encontradas sido superiores às observadas com outros sais de tetraciclina. Campomanes Gallego e cols. (2) observaram que a metabolização e excreção urinária e biliar do laurilsulfato de tetraciclina são semelhantes às das demais tetracinas sendo, no entanto, maior sua eliminação biliar. Antibiótico admitido como de baixa toxicidade, tem ainda a propriedade de produzir discreta histolesividade, sendo portanto bem tolerado localmente (5).

Seus efeitos terapêuticos em diferentes estados infecciosos foram evidenciados por Foz & cols. (6), Alarcos Llorach & cols. (1), Gonzalez y Gonzalez e Rubio Clemente (7) e por Edelweiss e cols. (4), Tiriba & cols. (10) e outros em nosso meio.

O presente trabalho tem a finalidade de ampliar as observações dêstes investigadores no tratamento de diversas entidades infecciosas com êste nôvo derivado da tetraciclina.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 16 pacientes portadores de entidades infecciosas diversas e internados na Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, e 14 crianças da Fundação Romão de Mattos Duarte, abrigo localizado no Estado da Guanabara, tôdas portadoras de *Streptococcus beta haemolyticus*, selecionadas por swab orofaríngeo e plantio em Agar sangue e Hitchens-Pike do material colhido de um número superior a 130 crianças. Os 14 casos selecionados foram classificados como *Streptococcus beta haemolyticus* grupo A de Lancefield, de acôrdo com a técnica descrita para grupamento

sorológico (*Bactostreptococcus Antiserum Group A*, Difco).

Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico completo, exames bacteriológicos visando ao diagnóstico etiológico, exames de urina (elementos anormais, sedimentoscopia e densidade), hemogramas, provas funcionais hepáticas (cefalina-colesterol, turvação e floculação do timol, sulfato de zinco), dosagem de transaminases, dosagem de glicose e uréia e colesterol sanguíneos e outros exames necessários a cada caso em particular. Esta série de exames foi realizada, em todos os casos, antes e após o tratamento.

Dos pacientes portadores de *Streptococcus beta haemolyticus* grupo A foi também feita a dosagem de antiestrepolisinas (Unidades Todd) antes e após a terapêutica, sendo neste grupo os contrôles de orofaringe realizados em tôrno de 5 dias após o término da terapêutica, na tentativa de diminuir a possibilidade de resultados atribuíveis à reinfeção, e a segunda dosagem de antiestrepolisina aproximadamente 10 dias após terminado o tratamento.

No primeiro grupo de pacientes, o esquema terapêutico empregado variou de 100 a 1000mg. ao dia por via intramuscular (5 a 15mg./kg ao dia), durante 4 a 14 dias consecutivos, variando as doses e a duração do tratamento de acôrdo com a gravidade e a evolução do caso e/ou a idade do paciente; um caso dêste grupo, o de n.º 16, fêz uso da tetraciclina por via oral, na dose de 20 mg/kg/dia durante 7 dias.

No grupo de portadores de *Streptococcus* grupo A, a dose utilizada foi a de 10mg pcr kg/dia, em duas tomadas ao dia com intervalo de 12 horas, por via oral, pelo período de 10 dias consecutivos.

Os critérios adotados com relação aos resultados terapêuticos foram os mesmos empregados em trabalho anterior (3), considerando-se, assim, nulos os resultados quando da persistência da positividade para o germe inicialmente isolado, sem modificação do quadro clínico ou mesmo com agravamento da sintomatologia ou morte no decurso do tratamento. Consideraram-se parcialmente favoráveis os casos de evolução arrastada embora com certa melhora sendo, porém, necessá-

| N.º | INICIAIS | IDADE | SEXO | DIAGNÓSTICO CLÍNICO                | GERME ISOLADO            | TRATAMENTO*                             | RESULTADO              | EFEITOS CO                           |
|-----|----------|-------|------|------------------------------------|--------------------------|---|------------------------|--------------------------------------|
| 1   | B.P.S.   | 28    | M    | Impetigo + hepatite                | Staphylococcus (?)       | 250mg x 2 x 8 dias                      | Excelente              | Discreta dor<br>injeção              |
| 2   | R.S.     | 22    | M    | Leptospirose                       | Soroaglutinação          | 250mg x2x2 dias<br>+ 250mg/dia x 2 dias | Não avaliado           | Suspensa a m<br>no 4.º dia -<br>rash |
| 3   | E.O.     | 15    | F    | Angina estreptocócica              | Strep. beta haemolyticus | 250mg/dia x 10 dias                     | Excelente              | Discreta dor<br>injeção              |
| 4   | P.S.     | 41    | F    | Piodermite + hepatite<br>alcoólica | Staph. aureus            | 500mg x 2 x 8 dias                      | Nulo (Septicemia)      | Nenhuma                              |
| 5   | H.A.G.   | 12    | F    | Angina + piodermite                | Strep. + Staph.          | 500mg/dia x 7 dias                      | Excelente              | Discreta dor<br>(tardia)             |
| 6   | J.M.     | 8     | M    | Furunculose                        | Staph. aureus            | 100mg x 2 x 7 dias                      | Parcialmente favorável | Dor local das                        |
| 7   | J.R.     | 26    | M    | Uretrite                           | Gonococcus (?)           | 500mg/dia x 7 dias                      | Favorável              | Dor local das                        |
| 8   | G.S.     | 46    | F    | Furúnculo                          | Staph. aureus            | 500mg dia x 5 dias                      | Favorável              | Discreta dor<br>injeção              |
| 9   | R.S.     | 17    | M    | Conjuntivite purulenta             | ---                      | 250mg x 2 x 5 dias                      | Excelente              | Dor no local<br>injeção              |
| 10  | C.A.F.B. | 1     | M    | Penfigóide bolhoso                 | Staph. aureus            | 250mg 1.º dia +<br>100mg/dia x 13 dias  | Favorável              | Não avaliado                         |
| 11  | A.S.     | 9     | F    | Broncopneumonia                    | ---                      | 250mg x 2 x 5 dias                      | Excelente              | Dor no local<br>injeção              |
| 12  | L.H.S.   | 22    | M    | Angina estreptocócica              | Strep. beta haemolyticus | 250mg/dia x 8 dias                      | Excelente              | Discreta dor                         |
| 13  | J.G.O.   | 13    | M    | Impetigo                           | Staph. + Strep.          | 250mg/dia x 7 dias                      | Favorável              | Dor tardia<br>injeção                |
| 14  | M.L.C.   | 8     | F    | Impetigo                           | Strep. beta haemolyticus | 100mg/dia x 5 dias                      | Excelente              | Dor local da t                       |
| 15  | N.F.S.   | 7     | F    | Impetigo                           | Staph. aureus            | 100mg/dia x 5 dias                      | Excelente              | Dor local da t                       |
| 16  | J.F.C.   | 8     | F    | Amigdalite                         | Strep. beta haemolyticus | 20mg/kg/dia<br>x 7 dias                 | Excelente              |                                      |

\* Via intramuscular, com exceção do caso 16 que fez uso do medicamento por via oral.

QUADRO II  
EXPERIÊNCIAS COM O LAURILSULFATO DE TETRACICLINA EM PORTADORES DE STRETOCOCCUS BETA HAEMOLYTICUS GRUPO A

| N.º | INICIAIS | IDADE (anos) | SEXO | EXAMES ANTERIORES AO TRATAMENTO |       |                       |               |    | EXAMES POSTERIORES AO TRATAMENTO |                  |                         |       |                       |              |    |               |
|-----|----------|--------------|------|---------------------------------|-------|-----------------------|---------------|----|----------------------------------|------------------|-------------------------|-------|-----------------------|--------------|----|---------------|
|     |          |              |      | Leuc. p/mm <sup>3</sup>         | Hb g% | Antiestrep. (U. Todd) | Transaminases |    | P.F. Hepática                    | Swab orofaríngeo | Leuc. p/mm <sup>3</sup> | Hb g% | Antiestrep. (U. Todd) | Transaminase |    | P.F. Hepática |
|     |          |              |      |                                 |       |                       | GP            | GO |                                  |                  |                         |       | GP                    | GO           |    |               |
| 1   | I.       | 7            | M    | 10850                           | 10.3  | 50                    | 12            | 9  | N                                | Neg.             | 7100                    | 9.2   | 50                    | 13           | 9  | N             |
| 2   | J.G.     | 7            | M    | 8400                            | 11.7  | 125                   | 8             | 8  | N                                | Strep Beta hem.  | 9100                    | 10.6  | 12                    | 10           | 10 | N             |
| 3   | L.H.     | 11           | M    | 6200                            | 11.4  | 166                   | 7             | 8  | N                                | Neg.             | 6000                    | 9.2   | 125                   | 13           | 13 | N             |
| 4   | L.V.     | 9            | M    | 8300                            | 11.7  | 166                   | 7             | 11 | N                                | Neg.             | 4100                    | 10.9  | 100                   | 10           | 13 | N             |
| 5   | J.F.S.   | 10           | M    | 11750                           | 12.6  | 100                   | 9             | 10 | N                                | Strep. Beta hem. | 10400                   | 10.9  | 100                   | 13           | 10 | N             |
| 6   | E.       | 9            | M    | 6500                            | 11.5  | 50                    | 13            | 9  | N                                | Neg.             | 6400                    | 10.0  | 50                    | 15           | 11 | N             |
| 7   | P.J.     | 10           | M    | 4550                            | 13.1  | 166                   | 10            | 11 | N                                | Neg.             | 5200                    | 10.9  | 100                   | 10           | 14 | N             |
| 8   | R.M.     | 8            | M    | 7850                            | 12.1  | 100                   | 12            | 10 | N                                | Neg.             | 7700                    | 10.0  | 12                    | 17           | 18 | N             |
| 9   | M.A.S.   | 9            | M    | 9150                            | 11.7  | 250                   | 11            | 10 | N                                | Neg.             | 9600                    | 10.3  | 125                   | 12           | 10 | N             |
| 10  | G.T.     | 6            | F    | 3550                            | 10.9  | 100                   | 10            | 8  | N                                | Neg.             | 5800                    | 10.6  | 50                    | 9            | 10 | N             |
| 11  | J.S.     | 9            | F    | 5600                            | 11.4  | 50                    | 11            | 10 | N                                | Neg.             | 7100                    | 10.3  | 50                    | 15           | 13 | N             |
| 12  | S.C.     | 9            | F    | 5850                            | 11.7  | 125                   | 7             | 6  | N                                | Neg.             | 8700                    | 9.8   | 12                    | 10           | 8  | N             |
| 13  | A.C.     | 10           | F    | 6500                            | 11.7  | 50                    | 8             | 8  | N                                | Neg.             | 6800                    | 9.8   | 12                    | 11           | 12 | N             |
| 14  | M.J.M.   | 11           | M    | 8200                            | 10.3  | 125                   | 13            | 10 | N                                | Neg.             | 8250                    | 10.0  | 12                    | 14           | 10 | N             |

ria a adição de outros antibióticos. Favoráveis são os casos que tiveram resposta inicial lenta mas que ao final do tratamento estavam completamente curados e excelentes foram os casos que tiveram cura rápida e completa.

## RESULTADOS E CONCLUSÕES

Dos 16 pacientes portadores de diferentes entidades infecciosas (Quadro I) — 4 casos de impetigo, 4 casos de amigdalite, em um deles se associando piodermite, 1 caso de piodermite (associada à hepatite alcoólica), 1 caso de penfigóide bolhoso, 2 de furunculose, um de uretrite, um de broncopneumonia, um de conjuntivite purulenta e um de leptospirose — os resultados foram considerados excelentes em 9, favoráveis em 4, parcialmente favoráveis em 1, nulos em um dos casos — o de piodermite por *Staphylococcus aureus* associada à hepatite alcoólica que evoluiu para a septicemia e óbito; em um caso, o de leptospirose, o resultado não foi avaliado, por ser necessária a interrupção do tratamento no 4.º dia.

Entre os 9 casos de resultados considerados excelentes, incluem-se os quatro de angina estreptocócica, o de conjuntivite purulenta em que não se conseguiu isolar o germe responsável, o de broncopneumonia, também sem ter seu agente etiológico identificado, e três dos quatro casos de impetigo devido à infecção por estreptococo ou estafilococo.

Os resultados foram considerados favoráveis no caso de impetigo por associação de *Staphylococcus* e *Streptococcus*, no caso de penfigóide bolhoso, complicado pela infecção pelo *S. aureus*, em um dos casos de furunculose e no caso de uretrite possivelmente gonocócica. No segundo caso de furunculose, embora o medicamento tenha sido empregado durante maior número de dias, obteve-se resultado parcialmente favorável.

O tratamento foi ineficaz, como mencionamos, no caso da piodermite associada à hepatite alcoólica, desenvolvendo-se, no curso da terapêutica, septicemia que levou o paciente ao óbito; no entanto deve ser considerada neste caso a dificuldade de uma avaliação precisa com relação à ação

do antibiótico pois, já na internação, o paciente apresentava-se com estado geral bastante precário e acentuada queda de resistência orgânica.

Dos 14 casos de infecção de orofaringe por *Streptococcus beta haemolyticus* grupo A, a maioria assintomática na ocasião do exame, alguns apresentando discreta hiperemia de orofaringe, porém todos com amígdalas bastante hipertrofiadas, 2 continuaram a apresentar-se positivos após o tratamento, sendo possível curar a infecção nas restantes 12 crianças (Quadro II).

Com relação à tolerância, naqueles casos em que se fez uso da medicação por via intramuscular, todos eles de fácil seguimento por serem docentes hospitalizados, houve referência à dor no local da injeção em 12 de 14 casos avaliados; esta dor foi quase sempre discreta e na maioria das vezes simultânea à introdução do lauril-sulfato de tetraciclina na massa muscular. Em um caso observou-se "rash" e febre no 4.º dia de tratamento, sendo suspensa a medicação com recuperação do exantema; saliente-se que este caso se refere a um paciente com leptospirose, em que a própria doença poderia promover este tipo de reação. A administração por via oral foi sempre bem tolerada, não havendo referências a quaisquer manifestações clínicas de intolerância secundárias à ingestão da droga. Os exames laboratoriais realizados nestes casos antes e após tratamento não mostraram alterações significativas, as transaminases e as provas funcionais hepáticas mantendo-se em níveis normais (Quadro II). Dosagens de uréia, glicose e colesterol e exames de urina, não assinalados nos Quadros, também não evidenciaram alterações dignas de menção.

Deve-se chamar a atenção, no entanto, para um dado que foi constante no grupo de portadores de *Streptococcus beta haemolyticus*, qual seja o da redução da taxa de hemoglobina após o tratamento, tendo o valor médio de 11,5g de Hb anterior ao tratamento caído para 10,1g após instituída a terapêutica. A dosagem de antiestreptolisina O mostrou-se levemente aumentada em um caso antes da terapêutica, normalizando-se após.

Nossos estudos com lauril-sulfato de tetraciclina permitem concluir que esta no-

va tetraciclina apresenta-se com o mesmo espectro de ação das demais tetraciclina, com a possibilidade de aplicação a intervalos maiores devido à sua ação prolongada, mostrando-se, em nossa casuística, particularmente eficaz em relação aos casos de infecção aguda ou crônica pelo *Streptococcus beta haemolyticus*; sua tolerância mostrou-se excelente, principalmente quando administrada por via oral. Dêste modo, consideramos que êste novo antibiótico pode, sem dúvida, ser incluído no atual arsenal da terapêutica anti-infecciosa.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Laboratórios Hosbon pelo fornecimento da Lauraciclina para a realização destes ensaios e ao Dr. Sílvio D'Ávila e Irmãs da Fundação Romão de Mattos Duarte pelas facilidades na execução de parte dêste trabalho. São, também, agradecidos ao Dr. Guilherme de Freitas Pêcego e sua equipe de técnicos do Laboratório de Bioquímica, e aos Drs. J. Bacchi Naveira e Henry Percy Willcox pela colaboração respectivamente nos setores de Hematologia e Imunologia.

#### SUMMARY

*The results of the treatment of some infectious diseases with laurilsulphate tetracycline a long acting tetracycline, are reported. 16 patients suffering from several infectious diseases were given 5 to 15 mg/kg/day parenterally once or twice a day for four to 14 days (according to the type and severity of the diseases). 14 children considered as Streptococcus carriers were given 10 mg/kg/day orally for 10 days.*

*Tolerance to the drug was good. Most of the patients complained of a slight pain on the site of injection. One patient with leptospirosis had a generalized cutaneous rash which could also been caused by the disease.*

*The authors conclude that laurilsulphate tetracycline has the same spectrum of other tetracyclines, with the possibility of being administered at longer intervals.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. ALARCOS LLORACH, A., HILANDE-RAS SANCHEZ, J., PÉREZ HERRE-ZUELO, F. & GONZÁLEZ, M. — Experiências clínicas con laurilsulfato de tetraciclina (Lauraciclina). Sep. do Münch. Med. Woch., ed. esp., n.º 12, 832-840, 1966.
2. CAMPONES GALLEGU, E., SALLEN-T, J. A., PÉREZ MOTA, A., & IZQUIER-DO, M. — Investigación clínica sobre eliminación biliar del laurilsulfato de tetraciclina (LH-90). — Sep. do Med. Klin., ed. esp., n.º 67, 76-81, 1967.
3. COURA, J. R., CAMILLO-COURA, L., LOURENÇO, N. J. & RODRIGUES DA SILVA, J. — Experiências terapêuticas com a alfa-6-deoxi-5-oxitetraciclina (Doxiciclina) — um novo antibiótico de largo espectro. — Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 1: 137, 1967.
4. EDELWEISS, E. L., MARTINS, S. M. & MILHELM, A. R. — Estudo sobre o tratamento de algumas infecções com laurilsulfato de tetraciclina. — Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 2: 29-85, 1968.
5. Estudo farmacológico de la substância de síntesis. Informações Científicas do Departamento de Investigações do Laboratório Hosbon S.A.
6. FOZ, M., REY, C & IZQUIERDO, M. — Estudio clínico y de concentraciones hemáticas del Laurilsulfato de tetraciclina. — Munch. Med. Woch. 10: 754-761, 1966.

7. GONZÁLEZ Y GONZÁLEZ, J. A. & RUBIO CLEMENTE, F. — Ensayo clínico com laurilsulfato de tetraciclina en infecciones urinarias y del aparato respiratorio. — Sep. do Med. Klin., ed. esp., n.º 69, 88-96, 1967.
8. IZQUIERDO, M., FELIU, M., JURADO, A. & FOLCH, C. — Un nouveau derivé de la tetracycline à absorption prolongée. — Chim. Ther., 5 (6): 314-319, 1966.
9. IZQUIERDO, M, SALA, J. M., GOÑALOAS, E., JURADO, A. & REY BARROSO, C. — Absorción por vía oral de una nueva sal de tetraciclina: laurilsulfato de tetraciclina. — Comunicação à X Reunião da Sociedade Espanhola de Ciências Fisiológicas Valência 1967.
10. TIRIBA, A. C., GODOY, C. V. F., J., JORDÃO, F. M. & PENHA, D. O. — Febre maculosa em São Paulo. — Resultados terapêuticos de alguns casos com laurilsulfato de tetraciclina. — Rev. Inst. Med. Trop. de São Paulo, 10: 256, 1968.

(Continuação da pág. 252)

Art. 6.º — O parecer da Comissão Julgadora deverá ser emitido até o início do Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical nos anos pares, quando o prêmio será solenemente entregue ao vencedor. A primeira entrega de prêmio será em 1970.

Art. 7.º — Os casos omissos neste re-

gulamento serão resolvidos pelo Diretor do Instituto de Tropicologia Médica em conformidade com o Presidente da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e se fôr o caso com a Firma Patrocinadora e ao candidato não caberá nenhum recurso ao parecer da Comissão Julgadora ou de seu Presidente.