

# EXPERIÊNCIAS TERAPÊUTICAS COM A ALFA-6-DEOXI-5-OXITETRA- CICLINA (DOXICICLINA) — UM NÔVO ANTIBIÓTICO DE LARGO ESPECTRO (\*)

J. Rodrigues Coura (\*\*), Léa Camillo-Coura (\*\*\*), Nelson Jerônimo Lourenço (\*\*\*\*) e J. Rodrigues da Silva (\*\*\*\*\*)

*A Doxíciclina, um nôvo antibiótico derivado da oxitetraciclina, foi administrada a 54 pacientes, 16 com diversas entidades infecciosas, 18 portadores de Staphylococcus aureus e 20 portadores de Streptococcus beta haemolyticus. O medicamento, que foi empregado em dose única diária, por via oral, durante períodos variáveis de acôrdo com a entidade clínica e com a evolução do caso, mostrou-se de excelente tolerância e de grande eficiência, particularmente nas infecções por Staphylococcus aureus e Streptococcus beta haemolyticus que representam a maior incidência desta casuística.*

## INTRODUÇÃO

Desde que foi demonstrada a possibilidade do emprêgo da penicilina como agente terapêutico por Chain & cols. (2) e logo depois com a descoberta da estreptomina por Schatz, Bugie & Waksman (13), sentiu-se a necessidade da aquisição de novos antibióticos — de mais amplo espectro e tolerância — visando o combate às infecções por germes primariamente não sensíveis aos citados antibióticos ou por germes resistentes após processos de seleção e mutação genética — fato observado desde os primórdios da era antibiótica; por outro lado, o problema da toxicidade e mesmo a intolerância individual àquelas drogas muito contribuiu para a demanda de novos antibióticos que pudessem contornar os obstáculos ao seu

emprêgo na prática. Surge, então, em 1947, a descoberta do cloranfenicol por Ehrlich, Bartz, Smith & Joslyn, da Parke-Davis, em colaboração com Burkholder, do Osborn Botanical Laboratory da Yale University (4) e, no ano seguinte, Duggar (3), dos Laboratórios Lederle (American Cyanamid), anuncia na Academia de Ciências de New York a descoberta da aureomicina.

Com o isolamento da oxitetraciclina, anunciado em 1950 por um grupo de 11 cientistas dos Laboratórios "Pfizer" (7), seguido do preparo da tetraciclina em 1953 (1), estaria consolidada a descoberta dos chamados "antibióticos de largo espectro" representados pelo cloranfenicol, oxitetraciclina e clortetraciclina, e seus derivados, tetraciclina e mais recentemente dimetil-clortetraciclina, produzida a

(\*) Trabalho da Cadeira de Clínica de Doenças Tropicais e Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

(\*\*) Professor Regente da Cadeira de Doenças Tropicais e Infecciosas da F. M. da Universidade Federal Fluminense e Prof. Adjunto da Cad. Clín. Doen. Trop. e Infect. da F. M. da U.F.R.J.

(\*\*\*) Prof. Assistente da Cad. Clín. Doen. Trop. e Infect. da F.M. da U.F.R.J.; D.C.M.T. (Londres)

(\*\*\*\*) Assistente da Cadeira de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da U.E.G. Bacteriologista da Cad. Clín. Doen. Trop. e Infect. da F.M. da U.F.R.J.

(\*\*\*\*\* Prof. Catedrático da Cad. Clín. Doen. Trop. e Infect. da F.M. da U.F.R.J.

partir de um mutante da cepa original do *Streptomyces aureofaciens* de Dug-gar (10).

Apesar dos enormes progressos nesse campo da antibioticoterapia, estamos bem longe de atingirmos o anti-biótico ideal, ou seja aquêlo que apre-sente:

- 1.º) Grande atividade anti-micro-biana;
- 2.º) Largo espectro de ação;
- 3.º) Grande poder de difusão e concentração nos tecidos;
- 4.º) Baixa toxicidade;
- 5.º) Baixo custo;
- 6.º) Fácil aplicação.

Recentemente foram sintetizados pelos Laboratórios "Pfizer" dois novos antibióticos a partir da oxitetraciclina: a 6-metileno oxitetraciclina ou metaciclina e a alfa-6-deoxi-5-oxitetraciclina ou doxiciclina, anunciando-se para êste último algumas das caracte-rísticas acima assinaladas (12).

Visando verificar a eficiência e to-lerância da alfa-6-deoxi-5-oxitetraci-clina (doxiciclina) e avaliar as van-tagens do seu emprêgo na clínica em relação a outros antibióticos pré-exis-tentes, foram selecionados alguns doentes ou portadores de doenças in-feciosas para as experiências tera-pêuticas sumarizadas nos quadros I, II e III dêste trabalho.

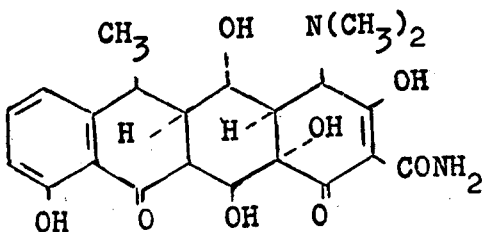
## MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 16 pacientes de diversas entidades infecciosas (Quadro I) nas Cadeiras de Clínica de Doenças Tropicais e Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universida-de Federal do Rio de Janeiro e da Fa-culdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense e mais 38 crian-ças da Fundação Romão de Mattos Duarte — 18 portadores de *Staphylo-coccus aureus* (coagulase positiva) e 20 portadores de *Streptococcus beta hæmolyticus*, sete dos quais com asso-ciação dos 2 germes (Quadros II e III). As 38 crianças portadoras de est-reptococos e/ou estafilococos foram selecionadas por swab do orofaringe e plantio primário nos meios de Agar sangue e Hitchens-Pike do material colhido de 100 crianças daquela Fun-dação, portanto representando 38% da comunidade examinada.

Todos os pacientes foram submeti-dos, antes e depois do tratamento, a exame clínico completo, hemogramas, provas de função hepática, dosagem de transaminases, exame de urina (elementos anormais, sedimento e densidade), dosagem de uréia e glicose no sangue e outros exames de rotina, além dos exames visando o diagnósti-co etiológico e a evolução de cada ca-so em particular. Todos os germes iso-lados foram submetidos a antibiograma com doxiciclina (discos manufaturados com a concentração de 30 mcg pela Baltimore Biological Laboratory) e com diversos outros anti-bióticos comparativamente, exceto os casos de portadores de *Streptococcus beta hæmolyticus* em que o teste "in vitro" foi comparado apenas entre o doxiciclina e a penicilina, esta última já conhecida de alta eficiência nas in-fecções por êsse germe. Ainda nos ca-sos de portadores de *Streptococcus beta hæmolyticus* foi realizada a dosagem de anti-estreptolisina "O" antes e depois do tratamento.

Os portadores de germes relaciona-dos nos quadros II e III dêste traba-lho foram tratados com dose inicial de 5 mg de doxiciclina suspensão por quilograma de pêso no 1.º dia, por via

### FÓRMULA



DOXICICLINA

oral, e doses subsequentes de 2 a 3 mg/kg/dia durante 9 dias consecutivos. Os exames de contróle nesse grupo foram realizados 5 dias após o término do tratamento na tentativa de evitar falsos resultados decorrentes de reinfecção.

O grupo de pacientes de diversas entidades infecciosas relacionados no quadro I foi tratado com doses variáveis de doxiciclina em cápsula para os adultos e suspensão para as crianças com menos de 10 anos de idade. A duração do tratamento variou com a etiologia da infecção e com a evolução de cada caso em particular, como se pode verificar naquele quadro. Os resultados foram considerados nulos quando após pelo menos 10 dias de tratamento a cultura do material dos focos de infecção continuava positiva para o germe inicialmente isolado, sem nenhuma modificação do quadro clínico ou com agravamento dêste ou ainda em caso de óbito pela doença antes de completados os 10 dias de tratamento (caso n.º 9). Foram considerados como de resultado parcialmente favorável aquêles casos de evolução arrastada embora com discretas melhoras, porém em que, após o 10.º dia de tratamento, foi necessária adição de outros recursos antibióticos. Consideraram-se como de resultado favorável os casos que tiveram uma resposta lenta no início, mas que, no final do tratamento com doxiciclina, estavam completamente curados. Como de resultado excelente foram considerados aquêles casos que tiveram uma pronta resposta ao início do tratamento com doxiciclina e estavam completamente curados no final do tratamento.

## RESULTADOS E CONCLUSÕES

Dos 16 pacientes de diversas entidades infecciosas relacionados no quadro I, em 6 foi obtido resultado excelente com o uso da doxiciclina — 1 caso de pneumopatia aguda por *Streptococcus beta hæmolyticus*, 2 casos de impetigo pela associação estafilo + estreptococos, 2 casos de amigdalite estreptocócica e 1 caso de fu-

runculose por *Staphylococcus aureus*. Dois casos tiveram resultado favorável, um dêles de impetigo pela associação de *Staphylococcus* e *Streptococcus* e outro de uma pneumopatia aguda cuja etiologia não pode ser apurada. Mais 2 outros casos tiveram resultados parcialmente favorável, um dêles de sarampo complicado com pneumopatia de etiologia não determinada e o outro, um caso de osteomielite por *Staphylococcus aureus*. Finalmente 6 casos tiveram resultados considerados nulos, 2 de infecção urinária por *E. coli*, 2 de leptospirose, 1 de difteria e outro de osteomielite por *Staphylococcus aureus*, coagulase positiva.

Dos 18 portadores de *Staphylococcus aureus* coagulase positiva relacionados no quadro II, apenas 4 tiveram cultura positiva para aquêle germe no material colhido por swab do orofaringe após 10 dias de tratamento com doxiciclina nas doses indicadas. É interessante assinalar que, embora continuando como portadores, o germe isolado naqueles 4 casos após o tratamento continuava com a mesma sensibilidade "in vitro" ao antibiótico (Fig. 1). Por outro lado um dos germes que se mostrou resistente "in vitro" antes do tratamento (caso n.º 81) foi erradicado do portador pelo tratamento com doxiciclina durante 10 dias.

Todos os germes exceto 1 (caso n.º 39) dos 20 portadores de *Streptococcus beta hæmolyticus*, dos quais 7 em associação com *Staphylococcus*, foram erradicados após o tratamento com a doxiciclina durante 10 dias.

A sensibilidade "in vitro" foi maior à doxiciclina do que à penicilina em 12 casos e igual em 8 dos 20 portadores de *Streptococcus beta hæmolyticus*, mostrando-se como exemplo de maior sensibilidade à doxiciclina o caso da figura 2.

É interessante assinalar que o *Streptococcus beta hæmolyticus* isolado do caso n.º 39 após tratamento, mostrou-se também resistente "in vitro", fato que não mostrara antes do tratamento.

A tolerância à doxiciclina foi excelente. Nenhum paciente mostrou

QUADRO I  
- EMPREGO DA "DOXICICLINA" EM DIVERSAS DOENÇAS INFECCIOSAS -

Nº. ORDEM	INICIAIS	IDADE	SEXO	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO	RESULTADO
1	I.C.R.	48	M	PNEUMOPATIA AGUDA	200mg + 100mg/dia x 10 dias	EXCELENTE
2	M.N.C.	24	F	PNEUMOPATIA AGUDA	200mg + 100mg/dia x 10 dias	FAVORÁVEL
3	L.R.C.	70	M	INFECÇÃO URINÁRIA (E.COLI)	200mg + 100mg/dia x 10 dias	NULO
4	J.A.	28	M	INFECÇÃO URINÁRIA (E.COLI)	200mg + 100mg/dia x 10 dias	NULO
5	L.C.M.	3	M	IMPETIGO (STAPH. + STREP.)	5mg/kg + 2mg/kg/dia x 5 dias	EXCELENTE
6	M.J.M.	4	M	IMPETIGO (STAPH. + STREP.)	5mg/kg + 2mg/kg/dia x 5 dias	FAVORÁVEL
7	L.C.M.	13	F	IMPETIGO (STAPH. + STREP.)	200mg + 100mg/dia x 5 dias	EXCELENTE
8	I.C.A.	29	M	LEPTOSPIROSE	200mg + 100mg/dia x 10 dias	NULO
9	I.A.	30	M	LEPTOSPIROSE	200mg + 100mg/dia x 3 dias	NULO
10	A.M.V.	14	F	ANGINA ESTREPTOCÓCICA	200mg + 100mg/dia x 5 dias	EXCELENTE
11	M.V.	8	F	ANGINA ESTREPTOCÓCICA	5mg/kg + 2mg/kg/dia x 5 dias	EXCELENTE
12	F.C.	2	M	DIFTERIA	50mg + 25mg/dia x 25 dias	NULO
13	N.I.L.	30	M	FURUNCULOSE (STAPH.)	200mg + 100mg/dia x 10 dias	EXCELENTE
14	W.O.B.	4	M	SARAMPO + PNEUMOPATIA	50mg + 25mg/dia x 14 dias	PARCIALMENTE FAVORÁVEL
15	G.L.	3	M	OSTEOMIELITE (STAPH.)	50mg/dia x 15 dias	NULO
16	N.P.F.	15	F	OSTEOMIELITE (STAPH.)	200mg + 100mg/dia x 10 dias	PARCIALMENTE FAVORÁVEL

PORTADORES DE STAPHILOCOCCUS AUREUS (COAGULASE +)

ESQUEMA TERAPÊUTICO: DOXICICLINA: DOSE INICIAL DE 5mg/kg; DOSES DIÁRIAS POSTERIORES DE 2-3mg/kg DURANTE 9 DIAS

Nº CR-DEM	PACIENTE Nº	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	EXAMES ANTERIORES AO TRATAMENTO						EXAMES POSTERIORES AO TRATAMENTO					
					SWAB OROFARÍNGEO	SENSIBILIDADE	LEUCOC. (p/mm <sup>3</sup> )	Hb (g%)	TRANSMINASES (U.FRANKEL)		SWAB OROFARÍNGEO	SENSIBILIDADE	LEUCOC. (p/mm <sup>3</sup> )	Hb (g%)	TRANSAMINASES	
									GP	GO					GP	GO
1	2	J.F.S.	9	M	STAPH.AUREUS	+++	6.400	11.4	22	14	NEG.	-	10.000	9.8	22	14
2	20	N.T.	8	M	" "	++	10.400	10.4	17	12	STAPH.AUREUS	++	8.900	10.6	17	12
3	23	R.J.S.	6	M	" "	++	6.800	9.2	14	12	NEG.	-	8.900	11.5	14	12
4	25	A.C.	6	M	" "	++	7.800	12.2	17	10	STAPH.AUREUS	++	12.900	12.0	17	10
5	26	F.A.	7	M	" "	++	8.900	10.8	49	29	NEG.	-	9.300	10.6	90	60
6	28	L.C.S.	8	M	" "	+	8.800	11.5	10	10	NEG.	-	9.600	10.6	17	15
7	31	J.D.	6	F	" "	++	8.100	10	11	10	NEG.	-	7.100	8.7	22	16
8	33	J.H.	6	F	" "	++	8.600	10.1	12	10	NEG.	-	13.000	8.2	20	14
9	40	J.R.N.	6	M	" "	++	5.600	11.5	11	10	NEG.	-	9.500	10.4	19	16
10	46	C.M.	5	F	" "	++	9.800	11.5	13	9	NEG.	-	12.000	10.2	19	16
11	51	C.P.	5	F	" "	++	5.100	11.6	12	13	NEG.	-	8.500	10.0	17	17
12	55	C.L.	5	F	" "	++	-	-	98	30	NEG.	-	10.000	11.3	23	20
13	56	J.G.	5	F	" "	++	7.600	11.7	16	10	NEG.	-	10.000	9.3	17	15
14	65	L.H.S.	10	M	" "	++	5.800	10.3	13	13	NEG.	-	10.000	9.8	17	14
15	66	W.S.	8	M	" "	++	5.500	11.4	15	12	STAPH.AUREUS	++	9.800	10.4	23	16
16	81	S.R.F.	9	M	" "	R	9.800	12.8	12	13	NEG.	-	11.800	11.9	16	13
17	92	L.D.	13	F	" "	++	7.000	12.7	10	8	NEG.	-	20.000	11.9	12	16
18	98	G.B.	12	F	" "	++	6.800	12.7	9	10	STAPH.AUREUS	++	6.500	10.3	18	13

QUADRO III  
PORTADORES DE STREPTOCOCCUS B HEMOLITICUS

ESQUEMA TERAPÊUTICO: DOXICICLINA: DOSE INICIAL DE 5mg/kg; DOSES DIÁRIAS POSTERIORES DE 2-3mg/kg DURANTE 9 DIAS

Nº ORDEM	PACIENTE Nº	INICIALS	IDADE (anos)	SEXO	EXAMES ANTERIORES AO TRATAMENTO						EXAMES POSTERIORES AO TRATAMENTO						
					SWAB OROFARÍNGEO	SENSIBILIDADE	LEUCOC. (p/mm <sup>3</sup> )	Hb (g%)	ANTI-STREPTOLISINA (U.)	TRANSAMINASES (U. FRANKL.)		SWAB ORO-FARÍNGEO	LEUCOC. (p/mm <sup>3</sup> )	Hb (g%)	ANTI-STREPTOLISINA (U.)	TRANSAMINASES	
										GP	GO					GP	GO
1	5	F.P.	8	M	STREP. B HEM.	++	7.900	11.8	1.250	16	13	NEG.	7.500	11.8	500	18	13
2	7	J.C.S.	9	M	" " "	+++	6.000	9.8	250	13	11	NEG.	7.500	12.0	500	17	16
3	8	L.V.	8	M	" " " + STAPH. AUREUS	++ ++	6.200 -	11.4 -	833 -	29	20	NEG. NEG.	5.200 -	10.3 -	250 -	27	15 -
4	9	J.P.	7	M	STREP. B HEM.	++	8.900	10.5	250	12	13	NEG.	5.700	10.6	500	19	13
5	10	L.N.	7	M	" " "	+++	5.100	10.3	500	17	15	NEG.	7.300	10.6	50	20	12
6	11	T.V.	7	M	" " "	+++	9.650	11.4	500	18	15	NEG.	6.300	11.7	500	17	13
7	17	E.H.	6	M	" " "	++	6.750	10.3	1.250	10	10	NEG.	10.800	10.0	1.250	20	16
8	18	P.A.	8	M	" " "	+++	5.000	9.0	166	49	29	NEG.	12.500	10.3	500	14	14
9	19	J.A.	7	M	" " " + STAPH. AUREUS	+++ -	6.400 -	12.1 -	250 -	13	12	NEG. NEG.	8.500 -	10.3 -	250 -	19	15 -
10	21	N.A.	8	M	STREP. B HEM. + STAPH. AUREUS	+++	8.200	11.0	250	18	13	NEG.	10.000	10.9	250	43	30
11	22	B.M.	7	M	STREP. B HEM. + STAPH. AUREUS	+++	5.200	9.6	250	23	17	NEG. NEG.	8.200 -	10.0 -	833 -	27	20 -
12	35	P.J.S.	8	M	STREP. B HEM. + STAPH. AUREUS	++ ++	6.000	12.3	1.250	10	11	NEG. NEG.	14.200	10.3	833	13	16 -
13	37	T.R.	7	M	STREP. B HEM.	++	10.000	9.9	250	17	10	NEG.	11.600	10.9	833	19	13
14	39	C.A.X.	7	M	" " "	++	7.700	11.5	50	17	15	STREP. B HEM. *	11.600	10.9	833	25	18
15	45	C.M.	5	F	" " "	+++	8.500	10.3	1.250	15	11	NEG.	9.600	11.2	1.250	15	10
16	57	L.H.R.	5	F	" " "	++	7.300	10.3	250	12	10	NEG.	11.000	10.7	500	18	16
17	69	J.L.S.	10	M	" " "	+++	6.800	11.6	250	12	9	NEG.	11.000	10.3	833	13	10
18	70	A.F.	11	M	STREP. B HEM. + STAPH. AUREUS	++ +++	8.000	10.9	833	11	13	NEG. NEG.	9.500 -	10.5 -	250 -	15	12 -
19	76	K.J.M.	9	M	STREP. B HEM.	+++	5.900	10.5	1.250	235	68	NEG.	14.000	10.2	500	15	13
20	100	L.R.	12	F	" " " + STAPH. AUREUS	+++ ++	5.100	10.4	250	13	10	NEG. NEG.	8.800 -	9.6 -	-	14	15 -

\* Sensibilidade à Doxiciclina no exame após tratamento: R

qualquer manifestação clínica de intolerância ou alterações nos exames de urina, dosagem de glicose e uréia no sangue e nas provas funcionais hepáticas que se pudessem atribuir à droga. Não houve alteração significativa das transaminases; apenas 1 caso (n.º 26) mostrou discreto aumento desta enzima após tratamento; entretanto, 2 outros casos (n.º 55 e 76) que apresentavam aumento das transaminases antes, normalizaram-nas após o tratamento, mostrando assim não haver qualquer correlação direta na alteração dos níveis transaminásicos com a terapêutica empregada.

O hemograma de controle após tratamento mostrou uma alteração mui-

to peculiar e constante. Embora a série vermelha não se tenha alterado, permanecendo apenas uma discreta anemia pré-existente, no leucograma verificou-se um aumento global dos leucócitos particularmente dos neutrófilos segmentados.

Não houve aparecimento de mielócitos ou de formas jovens nem aumento percentual dos neutrófilos com núcleo em bastão. Não se registraram granulações tóxicas ou quaisquer outras alterações morfológicas nos neutrófilos.

A antiestreptolisina "O", que se mostrara elevada antes do tratamento na grande maioria dos portadores de *Streptococcus beta haemolyticus*,

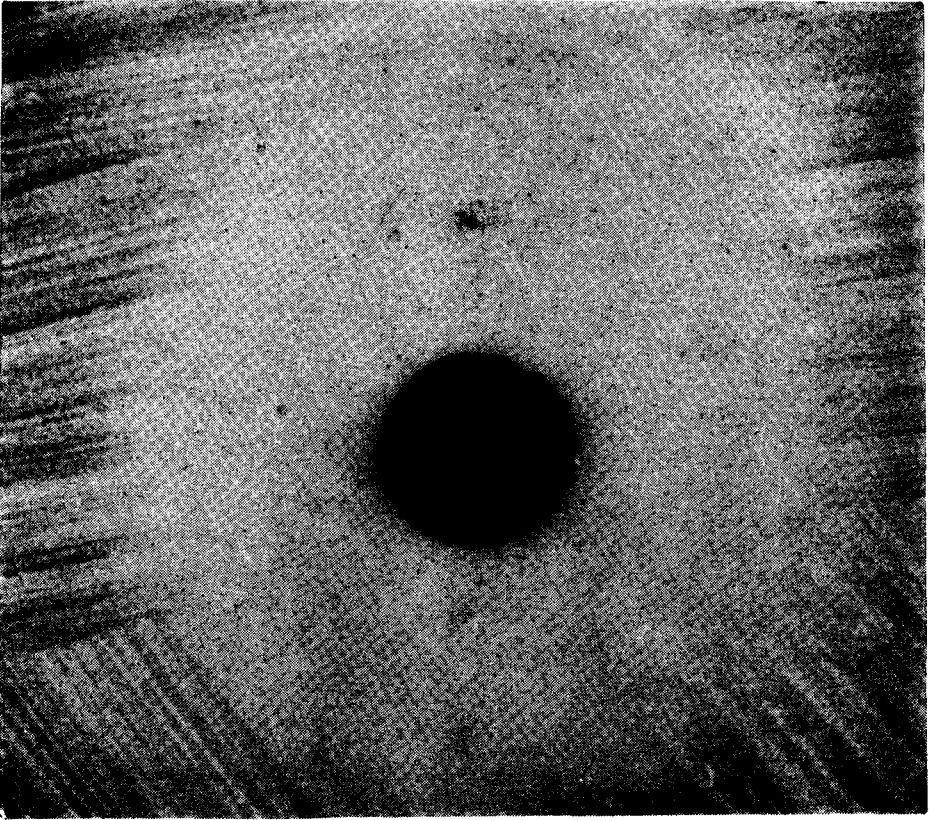


Fig. 1 — Sensibilidade de *Staphylococcus aureus* à Doxiciclina «in vitro» em caso de persistência da infecção, após tratamento clínico com esse antibiótico.

não sofreu baixa apreciável havendo mesmo casos em que após o tratamento houve aumento do seu título. Mas este fato já era esperado, uma vez que a dosagem de controle foi realizada muito precocemente em relação ao término do tratamento. Dosagens subseqüentes são requeridas a fim de que seja possível um melhor acompanhamento das curvas após a erradicação do *Streptococcus*.

Pelos resultados obtidos neste trabalho e por observações realizadas anteriormente por Genta & cols. (8), Leibovici (9), Elkis (5) e Mourão (11) no Brasil, e mais recentemente pelos trabalhos apresentados ao Simpósio Internacional "Novo recurso em antibioticoterapia: Doxiciclina" realizado em 14 e 15 de junho de 1967 sob os auspícios da Academia Nacional de

Medicina em Buenos Aires (14), verifica-se que a doxiciclina é um antibiótico de amplas possibilidades devido ao seu amplo espectro de ação, excelente tolerância e grande concentração nos tecidos e no soro, permitindo o seu emprego em dose única diária, dada a sua vida-média apreciavelmente mais longa do que as outras tetraciclina, alcançando 25,7 horas, como demonstrou Fabre em trabalhos recentes (6, 14).

Os resultados preliminares sobre a possibilidade de erradicação do *Streptococcus beta haemolyticus* apresentados neste trabalho abrem grandes perspectivas de investigação no campo da profilaxia da febre reumática e de outras conseqüências das infecções estreptocócicas, uma vez que a penicilina, o antibiótico eletivo para o tratamento e profilaxia dessas infecções, apresenta os inconvenientes da aplica-

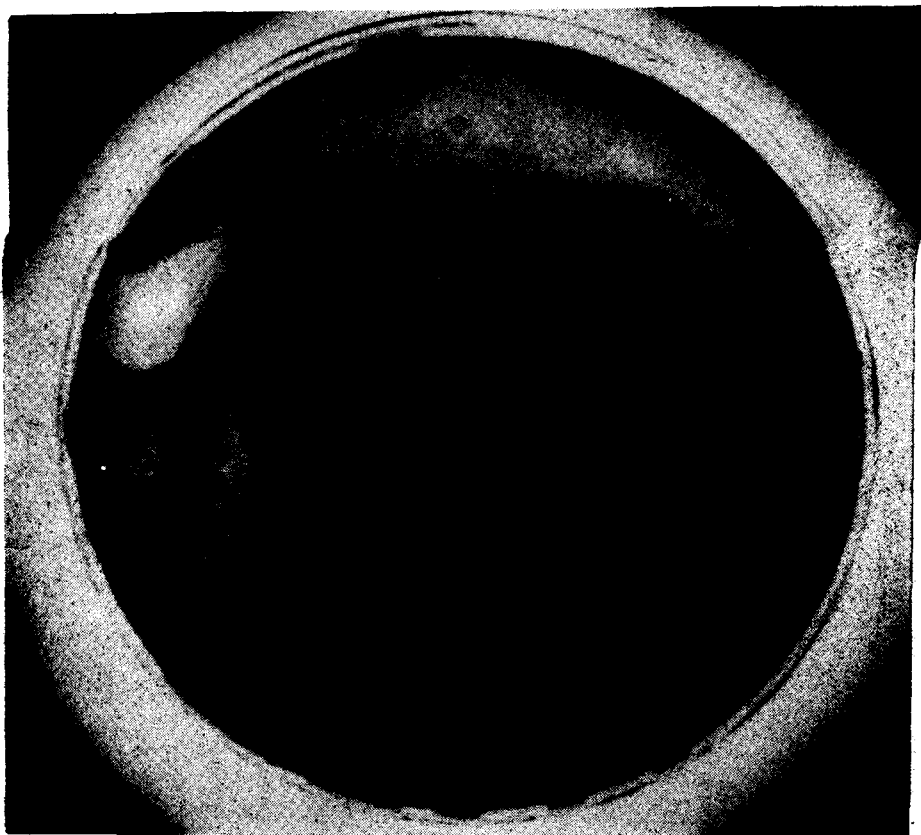


Fig. 2 — Maior sensibilidade do *Staphylococcus aureus* à Doxiciclina *in vitro* do que à penicilina.

ção intramuscular ou das doses múltiplas diárias por via oral e ainda o problema da hipersensibilidade individual à droga.

Investigações futuras são necessárias para determinar a constância da sensibilidade do *Streptococcus beta haemolyticus* à doxiciclina, que poderá

transformar-se numa importante arma neste campo da saúde pública — tratamento e profilaxia das infecções estreptocócicas — se não fôr provado o aparecimento significativo de mutantes resistentes daquele germe e se o custo do medicamento permitir o seu emprêgo em grande escala.

#### S U M M A R Y

*The authors present their experiences with doxycycline in the treatment of 54 patients, 16 of them with different infectious diseases, 18 Staphylococcus aureus carriers and 20 Streptococcus beta haemolyticus carriers. The drug was given in a single oral dose for several days according to the degree of severity of the disease; tolerance to the drug was good. Doxycycline was very effective in the treatment of Staphylococcus aureus and Streptococcus beta haemolyticus infections.*



## BIBLIOGRAFIA

- 1) BOOTHE, J.H.; MORTON, J., II; PELTISI, J.P.; WILKINSON R.G. & WILLIAMS, J.H. — Tetracycline. *J. Am. Chem. Soc.* 75: 4621, 1953.
- 2) CHAIN, E.; FLOREY, H.W.; GARDNER, A.D.; HEATLEY, N.G.; JENNINGS, M.A.; ORR-EWING, J. & SANDERS, A.G. — Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet* 2: .... 226-228, 1940.
- 3) DUGGAR, B.M. — Aureomycin: A product of the continuing search for new antibiotics. *Ann. New York Acad. Sc.* 51: 177-181, 1948.
- 4) EHRLICH, J.; BARTZ, Q.R.; SMITH, R.M., & JOSLYN, D.A. (Parke-Davis). BURKHOLDER, P.R. (Osborn Botanical Laboratory Yale Univ.) — Chloromicetin, a new antibiotic from a soil actinomycete. *Science*, 106: 417, 1947.
- 5) ELKIS, H. — Estudo da sensibilidade "in vitro" de microorganismos patogênicos ao novo antibiótico Doxiciclina. Citado no Relatório da Divisão Médica da Pfizer sobre a Vibramicina.
- 6) FABRE, J. — Distribution and excretion of doxycycline in normal man. *Chemotherapy*, 11: 7385, 1966.
- 7) FINLAY, A.C.; HOBBY, G.L.; P'AN, S.Y.; REGNA, P.P.; ROUTIEN, J.B.; SEELEY, D.B.; SHULL, G.M.; SOBIN, B.A.; SOLOMONS, I.A.; VINSON, J.W. & KANE, J.H. — Terramycin, a new antibiotic. *Science*, 111: 85, 1950.
- 8) GENTA, E.N.; TURATTI, S.; MANTOVANI, C.M.; MARTINELLI, E.M.; TIMONER, J. & TRABULSI, L.R. — Efeitos da doxiciclina sobre infecções pulmonares e urinárias. — *Hospital*, 71: 755-761, 1967.
- 9) LEIBOVICI, Z. — Emprêgo da doxiciclina (Vibramicina) — em infecções do trato respiratório superior. *Fôlha Médica*, 54: 395-461.
- 10) McCORMICK, J.R.D.; SJOLANDER, N.O.; HIRSCH, D.; JENSEN, E.R. & DOERSHUK, A.P. — A new Family of Antibiotics: The demethyl\_tetracyclines. *J. Am. Chem. Soc.* 79: 1561, 1957.
- 11) MOURÃO, C.A. — Experiência clínica com um novo antibiótico (Vibramicina xarope). Citado no Relatório da Divisão Médica da Pfizer sobre a Vibramicina.
- 12) Relatório da Divisão Médica da "Pfizer" sobre a Vibramicina (doxiciclina), 1967.
- 13) SCHATZ, A.; BUGIE, E. & WAKSMAN, S.A. — Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-negative bacteria. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 5: 66-69, 1944.
- 14) Simpósio Internacional "Nuevo Recurso en Antibioticoterapia: Doxiciclina" realizado na Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, 14 e 15 de junho de 1967.

Os autores agradecem aos Laboratórios "Pfizer" pelo fornecimento da Doxiciclina (Vibramicina) e ao Dr. Silvio D'Ávila e Irmãs da Fundação Romão de Mattos Duarte pelas facilidades prestadas à execução deste trabalho.

**INFECÇÃO POR ANCILOSTOMÍDEOS E ABSORÇÃO INTESTINAL EM AFRICANOS DE UGANDA** — Trabalho cuja finalidade é averiguar o papel da ancilostomose no desenvolvimento da má-absorção intestinal e esteatorréia e, ainda, se esta parasitose contribui para a má-absorção na doença pancreática crônica, causa mais comum da esteatorréia em Uganda.

Foram estudados 18 pacientes com anemia ancilostomótica, apresentando manifestações de má-nutrição e hipoproteinemia (Grupo I). Um grupo de 30 pacientes (Grupo II) com esteatorréia e síndrome disabsortiva devido a doenças crônicas pancreáticas, dos quais 21 com litíase pancreática e todos com respostas anormais aos testes de secretina e pancreosima, foi também cuidadosamente investigado considerando a má-absorção: dosagem de gordura fecal, biópsia jejunal, d-xilose, absorção de vitamina A, teste de Schilling e radiologia do intestino delgado.

A carga parasitária em ambos os grupos foi determinada por tamisação das fezes e contagem dos vermes eliminados após a administração de tetracloroetileno. Os exemplares eliminados foram identificados como *Necator americanus*.

Os resultados obtidos mostraram que, no Grupo I, as provas de absorção estiveram, na quase totalidade dos casos, dentro dos limites da normalidade, observando-se, em 2 dos 6 casos estudados sob o ponto de vista radiológico, floculação do bário nas porções terminais do jejuno e do íleo. Em 6 dos 11 casos estudados observaram-se discretas alterações no material obtido por biópsia jejunal (graus 1-3); em 5 casos houve acentuada infiltração mononuclear.

No Grupo II, observou-se grau significativo de infecção por *Necator americanus* em apenas 5 casos, no entanto, após tratamento da parasitose, a esteatorréia manteve-se presente.

Os autores concluem que: 1) a ancilostomose não é capaz de causar síndrome disabsortiva — as anomalias da mucosa jejunal encontradas nos pacientes parasitados foram semelhantes às de outros pacientes não infectados por parasitos intestinais; o padrão de floculação do bário no intestino delgado não se mostrou específico, podendo ser encontrado em várias doenças gastrointestinais, com ou sem esteatorréia; 2) a ancilostomose não exacerbou a esteatorréia em pacientes com esteatorréia de origem pancreática; os pacientes com má-absorção também não parecem ter uma maior susceptibilidade à infecção por an-

cilostomídeos. BANWELL, J.G., MARSDEN, P.D., BLACKMAN, N., LEONARD, P.J. & HUTL M.S.R. — Am. J. Trop. Med. & Hyg., 16: 304, 1967.

**AVALIAÇÃO DO TESTE DE HEMOAGLUTINAÇÃO INDIRETA COMO MÉTODO SEROLÓGICO PARA DIAGNÓSTICO DA TOXOPLASMOSE** — Os autores fazem um estudo comparativo entre o método do corante, empregado de rotina no diagnóstico da toxoplasmose e o teste de hemoaglutinação indireta (HI). Os espécimes submetidos a exame foram de pacientes com suspeita clínica de toxoplasmose ou de mães cujos filhos apresentavam evidências da infecção.

O teste de HI foi realizado com método semelhante ao descrito por JACOBS & LUNDE (J. Parasitology, 43: 308-314, 1957). Estudaram-se 255 soros coletados num período de 44 meses; 64 eram procedentes de 47 pacientes com sinais clínicos sugestivos de toxoplasmose: distúrbios do sistema nervoso central nos casos de toxoplasmose congênita, coriorretinite e linfadenopatia benigna. 191 espécimens de soro foram colhidos de 181 pessoas com pequena ou nenhuma evidência de infecção por *Toxoplasma gondii*, neste grupo incluindo-se crianças em que a toxoplasmose foi considerada no diagnóstico diferencial e as mães aparentemente normais destas crianças.

Os dados apresentados no exame de 14 pacientes com toxoplasmose congênita, incluindo-se também seis mães, mostraram haver geralmente concordância entre a prova do corante e o teste de hemoaglutinação; em 27 pacientes com coriorretinite também os resultados obtidos com ambas as técnicas foram concordantes. Os 6 casos de toxoplasmose aguda estudados mostraram, no entanto, discrepâncias significativas quanto aos resultados apresentados, o "dye-test" evidenciando valores elevados desde o início da infecção, enquanto a hemoaglutinação mostrou-se em níveis elevados somente algumas semanas após; nestes casos, o uso simultâneo das duas técnicas é importante para confirmar a impressão clínica de infecção recente.

Exames dos soros de 8 pacientes com lesões sugestivas de toxoplasmose, mas sem história de atividade da doença, parecem indicar que os anticorpos HI são possíveis de ser detectados anos após a infecção inicial em níveis compatíveis aos do teste do corante. FAIRCHILD, G.A., GEENWALD, P. & DECKER, H.A. — Am. J. Trop. Med. & Hyg., 16: 278-283, 1967.