

TRATAMENTO DA FEBRE TIFÓIDE PELA ASSOCIAÇÃO DE SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIM *

Guido Carlos Levi*** e Vicente Amato Neto***

Usando associação de sulfametoxazol e trimetoprim, trataram os autores sete pacientes com febre tifóide. Os resultados obtidos foram considerados muito satisfatórios e comparáveis com os proporcionados pelo emprêgo do cloranfenicol.

Julgaram os autores conveniente e oportuno realizar novas investigações sobre o assunto, especialmente com a finalidade de estabelecer as posologias mais apropriadas.

INTRODUÇÃO

Desde 1948, quando foi iniciado o uso do cloranfenicol no tratamento da febre tifóide e em virtude dos excelentes resultados obtidos, poucas modificações surgiram no campo da terapêutica dessa doença. Embora ocorram variações quanto a doses e esquemas de administração, é praticamente unânime a concessão ao cloranfenicol do lugar de maior destaque no combate à infecção causada pela *Salmonella typhi*.

Recentemente, a ampicilina e a hetacilina demonstraram, também, suas utilidades no tratamento da febre tifóide, embora suas eficácias sejam reconhecidamente inferiores, sob vários aspectos, à do cloranfenicol. Passaram, assim, tais antibióticos a ser preferidos entre as drogas de segunda escolha, destacando-se, como aspecto especial, suas importantes ações quanto à esterilização de portadores.

Entretanto, continua sendo relativamente restrito o arsenal medicamentoso disponível para o combate à febre tifóide, justi-

ficando o grande interesse que sempre cerca o estudo da atividade de novos agentes propostos para debelar a infecção em aprêco. Neste sentido, despertaram a nossa atenção as investigações de Bushby & Hitchings (2) e de Calonghi & cols. (3), que demonstraram a intensa sensibilidade "in vitro", de várias cêpas de *Salmonella* e da *Salmonella typhi* em particular, em face à associação de sulfametoxazol e trimetoprim.

A respeito, convém lembrar o fato já conhecido de que alguns derivados pirimidínicos potenciam a atividade antibacteriana dos sulfamídicos, pois atuam bloqueando a síntese de coenzimas essenciais, da mesma maneira que os quimioterápicos em questão, mas em situação diferente do ciclo microbiano. É oportuno então salientar que os sulfamídicos competem com o ácido para-aminobenzóico, enquanto que as pirimidinas interferem na conversão do ácido dihidrofólico.

A associação mais estudada até hoje, a propósito, é a do derivado pirimidínico denominado trimetoprim com o sulfame-

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

(**) Médico do Serviço de Doenças Transmissíveis.

(***) Médico-chefe do Serviço de Doenças Transmissíveis.

toxazol, de ação intermediária; na medicação assim elaborada, a proporção entre as doses deste composto e o primeiro citado é habitualmente de 5/1. Parece ocorrer, dessa forma, um real efeito sinérgico, mais intenso em relação a germes Gram-negativos e menos pronunciado no que concerne aos Gram-positivos. Não foi descrita resistência cruzada entre as duas drogas e a tolerância a elas é geralmente satisfatória, só esporadicamente tendo lugar náuseas e vômitos. O efeito tóxico que precisa ser alvo de maior atenção é, porém, a granulocitopenia, mas essa anormalidade geralmente não assume características de gravidade, conforme já evidenciaram diversas investigações, entre as quais julgamos destacável a de Semprevivo & cols. (5). Quanto a essa alteração, é sempre necessário não esquecer a possível participação causal de outros eventuais fatores, concomitantemente influentes, de caráter medicamentoso ou inerentes à própria afecção básica, por exemplo.

As primeiras observações "in vivo", relacionadas com pacientes infectados por salmonelas e, particularmente, com febre tifóide, propiciaram resultados muito animadores. Akinkugbe & cols. (1) obtiveram, quanto aos últimos, resultados mais brilhantes utilizando a associação sulfametoxazol-trimetoprim do que prescrevendo o cloranfenicol. Sueri & cols. (6), por seu turno, medicaram, por meio daquelas duas drogas, quatro portadores de *Salmonella typhi* que não se haviam beneficiado com os empregos do cloranfenicol e ampicilina, tendo conseguido rápidas esterilizações. Outras apreciações, também tradutoras de idênticas virtudes terapêuticas, são devidas a Galvão & cols. (4) e a Semprevivo & cols. (5).

MATERIAL E MÉTODOS

Tratamos sete pacientes, brancos, com febre tifóide e idades variáveis entre cinco e 55 anos, usando a associação de sulfametoxazol e trimetoprim ("Bactrim", da firma "Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A."). Em relação a todos houve confirmação diagnóstica recente, através de hemoculturas. Eles não haviam recebido anteriormente qualquer outra medicação. No Quadro I estão consignadas

informações acêrca das pessoas consideradas.

Administramos drágeas contendo 400 mg de sulfametoxazol e 80 mg de trimetoprim. O Quadro II indica as posologias empregadas. A dose diária total foi sempre subdividida em quatro, sendo obedecidos intervalos iguais; apenas quanto ao caso n.º 5 êsses períodos corresponderam a oito horas.

Todos os doentes mereceram rigorosos contrôles clínico e laboratorial. Ao final dos tratamentos efetuamos pelo menos duas coproculturas e, para avaliação da eventual toxicidade medicamentosa, realizamos hemograma, dosagens das transaminases e da fosfatase alcalina no sôro, exame rotineiro de urina e determinação da taxa de uréia sanguínea. Além disso, dois outros hemogramas, em fases intermediárias, no quinto e décimo dias, aproximadamente, puderam ser executados.

Quadro I

TRATAMENTO DA FEBRE TIFÓIDE POR MEIO DE ASSOCIAÇÃO DE SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIM: DADOS RELATIVOS AOS PACIENTES CONSIDERADOS

| Caso | Idade (em anos) | Sexo |
|----------------|-----------------------|------|
| | | M |
| 1 — A.J. | 41 | M |
| 2 — J.R.S. | 17 | F |
| 3 — M.P.S. | 27 | F |
| 4 — T.A.T.S. | 9 | F |
| 5 — P.P.F.X.S. | 5 | F |
| 6 — F.B.O. | 55 | F |
| 7 — B.A. | 55 | F |

(M: masculino; F: feminino)

RESULTADOS

No mesmo Quadro II estão registrados os resultados terapêuticos que obtivemos e os efeitos colaterais constatados.

Com referência aos cinco pacientes que receberam totalmente o esquema programado, observamos curas indubitáveis; no

Quadro II

TRATAMENTO DA FEBRE TIFÓIDE POR MEIO DE ASSOCIAÇÃO DE
SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIM: POSOLOGIAS UTILIZADAS,
RESULTADOS E EFEITOS COLATERAIS

| Caso | Posologia diária (drágeas) | Posologia total (drágeas) | Resultado | Efeitos colaterais |
|----------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------|---|
| 1 — A.J. | 8 | 112 | Cura | Dor epigástrica; vômito (uma vez) |
| 2 — J.R.S. | 8 (7dias) 4 (7 dias) | 84 | Cura | Ausentes |
| 3 — M.P.S. | 8 | 112 | Cura | Ausentes |
| 4 — T.A.T.S. | 4 | 28 | * | Intensa neutropenia, com uma semana de duração |
| 5 — P.P.F.X.S. | 3 | 42 | Cura | Ausentes |
| 6 — F.B.O. | 8 | 112 | Cura | Ausentes |
| 7 — B.A. | 8 | 96 | Cura** | Dor epigástrica; náuseas; vômitos; erupção cutânea urticariforme |

(*) Tratamento suspenso, uma semana após o início, em virtude de neutropenia, estando a paciente assintomática, afebril e em satisfatório estado geral;

(**) Tratamento suspenso, em virtude do aparecimento de efeitos colaterais, sendo que a avaliação clínico-laboratorial permitiu considerar a paciente curada.

que diz respeito aos dois outros, a terapêutica precisou ser interrompida antes de decorridos 14 dias de tratamento, em virtude de manifestações secundárias, mas tais doentes já estavam afebris e em satisfatórias condições clínicas.

Relativamente ao caso n.º 7, a terapêutica atingiu o 12.º dia e não prescrevemos qualquer outro medicamento, tendo a reavaliação clínica e laboratorial permitido considerar que, sem dúvida, ocorreu

cura. Quanto ao caso n.º 4, suspendemos o tratamento após uma semana, quando o paciente apresentava-se afebril e bem clinicamente, estando evidentes a regressão da hepatoesplenomegalia e a melhora nítida do estado geral; no entanto, julgamos prudente iniciar o emprêgo da ampicilina, na dose de 2 g em 24 horas, sendo que depois do reaparecimento da febre, de pequena intensidade, tiveram lugar normalização da temperatura corporal e remissão definitiva das alterações.

Os efeitos colaterais foram bastante intensos no que concerne a dois doentes (casos ns. 4 e 7). Em uma oportunidade instalou-se granulocitopenia severa, com números absolutos de células oscilando entre 700 e 1.300 durante sete dias; após, houve normalização hematológica. O outro apresentou intolerância gástrica e erupção cutânea urticariforme; essas anormalidades não mais estavam presentes dois dias depois da suspensão do uso da medicação. Dor epigástrica com um episódio de vômito incomodaram um outro indivíduo (caso n.º 1) e terapêutica de caráter sintomático mostrou-se benéfica no sentido de corrigir essas manifestações. Quatro pessoas tratadas toleraram muito bem a associação terapêutica empregada.

A avaliação laboratorial, ao final de cada tratamento, evidenciou sempre ausência de hépato e nefrotoxicidade, bem como demonstrou não ter qualquer paciente permanecido como portador da *Salmonella typhi*.

DISCUSSÃO

Os bons resultados obtidos deixam patente que a associação sulfametoxazol-trimetoprim é um novo e eficiente recurso para o combate à febre tifóide. A melhoria clínica e a evolução térmica, especificada no Quadro III, afiguram-se praticamente idênticas, se não ligeiramente mais destacáveis, levando-se em conta dados apurados em nosso meio, aos pertinentes a pacientes tratados por meio do cloranfenicol e, por outro lado, sensivelmente superiores aos correspondentes àqueles medicados através da ampicilina e da hetacilina. Frisamos, entretanto, que as doses utilizadas talvez sejam maiores que as suficientes para a obtenção de cura. Julgamos interessante, por isso, analisar a eficácia de outros esquemas, em tentativas de manter a efetividade e condicionar apreciável tolerância; a êsse respeito, cremos que merecem destaque as numerosas e convincentes verificações de Semprevivo & cols. (5).

Por motivos intrínsecos a um dos casos, em face à suspeita de presença de uma doença associada, depois não confirmada, e à constatação de hemogramas já de início mostrando leucopenia e neu-

tropenia, prudentemente reduzimos a dose diária à metade, na segunda semana, e o resultado foi igualmente muito satisfatório. Quanto às crianças, a posologia decorreu de adoção do critério de proporcionalidade, segundo a idade e o peso corporal. Sob êste aspecto parece-nos, também, que pesquisas mais profundas devam ter lugar, para estabelecimento de conduta definitiva e apropriada.

Quadro III

TRATAMENTO DA FEBRE TIFÓIDE POR MEIO DE ASSOCIAÇÃO DE SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIM: DURAÇÃO DA FEBRE APÓS O INÍCIO DO USO DA MEDICAÇÃO

| Caso | Duração da febre (em dias) |
|----------------|-------------------------------|
| 1 — A.J. | 3 |
| 2 — J.R.S. | 1 |
| 3 — M.P.S. | 3 |
| 4 — T.A.T.S. | 5 |
| 5 — P.P.F.X.S. | 3 |
| 6 — F.B.O. | 3 |
| 7 — B.A. | 3 |

Nenhum dos pacientes tornou-se portador de *Salmonella typhi*. Embora a casuística apresentada seja realmente pequena, tal verificação confirma, pelo menos de acordo com a conduta adotada para detectar essa condição, a importância concedida, por Sueri & cols. (6), à associação sulfametoxazol-trimetoprim sob êsse aspecto, pois êxitos ocorreram, mesmo diante de falhas anteriores, imputadas ao cloranfenicol e à ampicilina. É esta, portanto, mais uma faceta que realça a importância da medicação à qual dedicamos nossa atenção.

SUMMARY

By associating sulphamethoxazole and trimethoprim, the authors treated seven patients of typhoid fever. The results were considered as satisfactory and comparable to those obtained with chloramphenicol.

It was thus thought convenient to undertake further investigations in this field, chiefly with the purpose to establish adequate dosage schedules.

BIBLIOGRAFIA

1. AKINKUGBE, O.O.; LEWIS, E.A.; MONTEFIORE, D. & OKUBADEJO, Q.A. — Trimethoprim and sulphamethoxazole in typhoid. *Brit. Med. J.*, 3:721-722, 1968.
2. BUSHBY, S.R.M. & HITCHINGS, G. H. — Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *Brit. J. Pharmacol.*, 33:72-90, 1968.
3. CALONGHI, G.F.; SUERI, L.A. & IELASI, G. — Sensibilità in vitro al preparato RO-6-2580 di n. 41 ceppi di Salmonelle di recente isolamento. *G. Mal. Infett.*, 20: 824-827, 1968.
4. GALVÃO, F.A. & SILVA, A.R.M.B. — Tratamento da febre tifóide com um novo quimioterápico, o RO-6.2580/11. *Ensaio preliminares. Apresentado no XXI Congresso Brasileiro de Gastroenterologia, realizado em Recife, em julho de 1969.*
5. SEMPREVIVO, L.; GAMBOA, R.; SILVA, M. & SAITÚA, M.T. — Treatment with Bactrim of typhoid and paratyphoid fever in children. Apresentado no VI Congresso Internacional de Quimioterapia, realizado em Tóquio, em agosto de 1969.
6. SUERI, L.A.; CALONGHI, G.F. & IELASI, G. — Sperimentazione in vivo del RO-6-2580 in soggetti con tossinfezione alimentare da Salmonelle o in portatori di Salmonelle. Nota preliminare. *G. Mal. Infett.*, 20: 831-833, 1968.

(Continuação da página 172)

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.