

## EXPERIÊNCIAS TERAPÊUTICAS COM UM DERIVADO DA RIFAMICINA — A RIFAMPICINA \*

Léa Camillo-Coura \*\*, Adalina de Souza Velho Soli \*\*\*, João Batista Ramos \*\*\*\* & J. Rodrigues Coura \*\*\*\*\*

*Os autores apresentam os resultados obtidos com a rifampicina no tratamento de 31 casos de infecções bacterianas diversas. Foram tratadas 15 crianças, cujas idades variaram de 4 a 11 anos, sendo 6 do sexo feminino e 9 do sexo masculino, e 16 adultos, 7 do sexo masculino e 9 do sexo feminino.*

*Em 25 casos foi possível isolar o agente bacteriano possivelmente responsável pelo quadro clínico.*

*As doses empregadas para crianças foram de 20 mg/kg ao dia, distribuídos em 2 doses com intervalos de 12 horas; os adultos receberam 450 a 900 mg a intervalos de 12 horas. Os pacientes foram tratados por períodos que variaram de 4 a 15 dias de acordo com a gravidade da infecção e a resposta terapêutica.*

*Todos os pacientes foram submetidos, antes, durante e após o tratamento, a exame clínico completo, hemogramas, provas de função hepática, dosagem de transaminases, exames de urina (elementos anormais e sedimentoscopia), dosagem de uréia, glicose e colesterol sanguíneos e a outros exames visando ao diagnóstico etiológico e evolução de cada caso em particular.*

*Os resultados obtidos com rifampicina no tratamento de 31 casos foram considerados excelentes em 24, muito bons em 5 e bons em 2, em nenhum dos casos tratados se observando intolerância à droga.*

*A rifampicina pode, sem dúvida, na opinião dos autores, ser considerada um antibiótico altamente eficaz para o tratamento de infecções bacterianas por gram-positivos e gram-negativos.*

As rifamicinas são antibióticos derivados da fermentação do *Streptomyces mediterranei*; era principalmente conhecida a rifamicina SV que, apesar de suas amplas propriedades farmacológicas, tinha o inconveniente de não poder ser administrada por via oral. Dentre os seus vários derivados semi-sintéticos ensaiados por Kradolfer & cols., em 1966, (10), ficou com-

provada a eficácia do 3-(4-metil-piperazínil-iminometil)-rifamicina, rifamicina AMP ou rifampicina, cujo comportamento "in vitro" mostrou excelente atividade contra microorganismos gram-positivos, especialmente estafilococos e estreptococos, inclusive aqueles resistentes à penicilina, contra vários gram-negativos, e contra o *Mycobacterium tuberculosis* (9); sua atividade

\* Trabalho da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da FM da U.F.R.J. e do Instituto Brasileiro de Tropicologia Médica, Cx. Postal 1859, Rio, Gb. Apresentado ao VI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Porto Alegre, fevereiro de 1970.

\*\* Professor-assistente

\*\*\* Auxiliar de ensino.

\*\*\*\* Responsável pelo Laboratório de Bacteriologia

\*\*\*\*\* Professor-regente

Recebido para publicação em 18/3/1970.

QUADRO I  
EXPERIENCIAS TERAPEUTICAS COM A RIFAMPICINA  
(CRIANÇAS)

Caso n°	Idade sexo	Enfermidade	Organismo isolado	Dose/Mg/dia	Dias de tratamento	Resultados
1	10/M.	Amigdalite	Ass. fusoespirilar,	600	9	+++
2	6/F.	Amigdalite	Strep. $\alpha$ hemol.	450	13	+++
3	6/M.	Impetigo	Strep. $\beta$ hemol.S	450	7	+++
4	7/M.	Furunculose	—	450	6	+++
5	6/M.	Otite. Furunculose	Staph. aureus S	300	5	+++
6	6/M.	Furunculose	—	300	5	++
7	8/M.	Furunculose	Staph. aureus S	450	5	+++
8	6/M.	Furunculose	Bast. gram neg.	300	5	+++
9	4/M.	Furunculose	Staph. aureus	300	5	+++
10	7/F.	Impetigo	Staph. aureus S	450	4	+++
11	11/F.	Impetigo	Staph. aureus R	450	5	+++
12	6/F.	Impetigo	Staph. aureus S	300	5	+
13	10/M.	Amigdalite	Strep. $\alpha$ hemol.S	450	10	+++
14	8/F.	Impetigo	Strep. $\beta$ hemol.S	450	5	+++
15	9/F.	Miíase impetiginosa no couro cabeludo e impetigo nos membros inferiores.	—	300	10	+++

+++ Excelente  
 ++ Muito bom  
 + Bom.

S: Sensível no antibiograma

R: Resistente no antibiograma

in vivo" foi amplamente demonstrada em várias infecções experimentais, resultados que foram posteriormente comprovados por múltiplas experimentações clínicas, como as de Greco de Finkelstein & Viglioglia (8), Barcellos Ferreira & Freitas (2), Barcellos Ferreira & cols. (3), Polisuk & cols. (14), Campos & cols. (5), Filgueiras & cols. (6), Migliano (12) e Maidantschik (11) entre outros.

A rifampicina é um pó insípido, alaranjado, estável à temperatura ambiente. Ao contrário do que ocorre com a rifamicina SV, é bem absorvível por via oral, atingindo concentrações sanguíneas eficazes quando administrada por esta via; os níveis sanguíneos atingem o seu máximo entre a 2.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> horas; doses de 150 a 300 mg são terapêuticamente ativas no período de 12 horas, e doses de 450 e 600 mg permitem concentrações mensuráveis no sôro durante 24 horas; a concentração sérica é habitualmente maior quando se administra o antibiótico com o estômago vazio. A rifampicina se difunde em todos os tecidos do corpo humano, sendo de destaque a sua concentração no tecido pulmonar, mais elevada que no sôro, e sua presença, também em níveis elevados, no exsudato de cavidades tuberculosas. Pequenas quantidades do antibiótico foram evidenciadas no liquor cefaloraqueano em alguns casos em que as meninges se apresentavam sãs. O antibiótico se elimina pela bile e pela urina, onde se encontram concentrações altas e ativas, sendo esta eliminação lenta após 48 a 60 horas após a administração de uma dose oral única de 150 mg, ainda se encontram traços na bile e na urina, embora nesta mesma ocasião a concentração sérica já não seja detectável (1, 7).

Ensaio visando à toxicidade aguda em ratos mostraram que a LD<sub>50</sub>, após administração oral, foi de 1668 mg/kg; coelhos não apresentaram sinais de intoxicação, mesmo após a administração de uma dose oral de 1500 mg/kg. A toxicidade crônica, estudada em ratos, mostrou que doses diárias de 50, 100 e 200 mg/kg de rifampicina durante 6 meses não provocaram a morte de nenhum dos animais, notando-se apenas diarreias nos que receberam as doses mais altas e uma coloração alaranjada da pele, proporcional à dose administrada; o aumento de peso foi o mesmo nestes animais e no grupo controle; não foram ob-

servadas, neste período, alterações hematológicas de importância. Histopatologicamente, notaram-se ao fim de 6 meses, sinais leves de degeneração hepática, principalmente nos animais tratados com 200 mg/kg diários; no rim, discretos sinais de degeneração com vacuolização e depósito de substâncias sudanófilas nas células epiteliais dos tubos contornados, lesões estas mais evidentes nos animais tratados com as maiores doses, foram também evidenciados (Exposé Ciba, 1967).

A rifampicina, além de ser efetiva quando administrada por via oral, apresenta uma série de propriedades que a situam em um primeiro plano no grupo das rifamicinas:

- 1) atividade maior que a rifamicina SV e espectro antibacteriano ampliado em relação a gram-negativos;
- 2) concentrações hemática e tissular elevadas, com lenta taxa de excreção, permitindo dosificação a maiores intervalos;
- 3) tolerância muito boa.

Além destas propriedades a rifampicina tem um mecanismo de ação particular, formando um complexo estável com a RNA polimerase, propriedade pela qual não apresenta resistência cruzada com outros antibióticos, como assinalam Wehrlí & cols. (15, 16 e 17). Estudos mais recentes parecem indicar que este antibiótico tem também ação sobre vírus, podendo ampliar-se sobremaneira o seu campo terapêutico (13).

O presente trabalho tem a finalidade de ampliar as investigações clínicas já efetuadas com este antibiótico no tratamento de diferentes entidades bacterianas.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 31 pacientes provenientes dos ambulatórios e enfermarias da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, portadores de diferentes entidades infecciosas. Foram consideradas 15 crianças, cujas idades variaram de 4 a 11 anos, sendo 9 do sexo masculino e 6 do sexo feminino; e 16 adultos, compreendidos entre 15 e 52 anos de idade, 7 do sexo masculino e 9 do sexo feminino.

"in vivo" foi amplamente demonstrada em várias infecções experimentais, resultados que foram posteriormente comprovados por múltiplas experimentações clínicas, como as de Greco de Finkelstein & Viglioglia (8), Barcellos Ferreira & Freitas (2), Barcellos Ferreira & cols. (3), Polissuk & cols. (14), Campos & cols. (5), Filgueiras & cols. (6), Migliano (12) e Maidantschik (11) entre outros.

A rifampicina é um pó insípido, alaranjado, estável à temperatura ambiente. Ao contrário do que ocorre com a rifamicina SV, é bem absorvível por via oral, atingindo concentrações sanguíneas eficazes quando administrada por esta via; os níveis sanguíneos atingem o seu máximo entre a 2.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> horas; doses de 150 a 300 mg são terapêuticamente ativas no período de 12 horas, e doses de 450 e 600 mg permitem concentrações mensuráveis no soro durante 24 horas; a concentração sérica é habitualmente maior quando se administra o antibiótico com o estômago vazio. A rifampicina se difunde em todos os tecidos do corpo humano, sendo de destaque a sua concentração no tecido pulmonar, mais elevada que no soro, e sua presença, também em níveis elevados, no exsudato de cavidades tuberculosas. Pequenas quantidades do antibiótico foram evidenciadas no líquor cefaloraqueano em alguns casos em que as meninges se apresentavam sãs. O antibiótico se elimina pela bile e pela urina, onde se encontram concentrações altas e ativas, sendo esta eliminação lenta pois 48 a 60 horas após a administração de uma dose oral única de 150 mg, ainda se encontram traços na bile e na urina, embora nesta mesma ocasião a concentração sérica já não seja detectável (1, 7).

Ensaio visando à toxicidade aguda em ratos mostraram que a LD<sub>50</sub>, após administração oral, foi de 1668 mg/kg; coelhos não apresentaram sinais de intoxicação, mesmo após a administração de uma dose oral de 1500 mg/kg. A toxicidade crônica, estudada em ratos, mostrou que doses diárias de 50, 100 e 200 mg/kg de rifampicina durante 6 meses não provocaram a morte de nenhum dos animais, notando-se apenas diarreias nos que receberam as doses mais altas e uma coloração alaranjada da pele, proporcional à dose administrada; o aumento de peso foi o mesmo nestes animais e no grupo controle; não foram ob-

servadas, neste período, alterações hematológicas de importância. Histopatologicamente, notaram-se ao fim de 6 meses, sinais leves de degeneração hepática, principalmente nos animais tratados com 200 mg/kg diários; no rim, discretos sinais de degeneração com vacuolização e depósito de substâncias sudanófilas nas células epiteliais dos tubos contornados. Lesões estas mais evidentes nos animais tratados com as maiores doses, foram também evidenciadas (Exposé Ciba, 1967).

A rifampicina, além de ser efetiva quando administrada por via oral, apresenta uma série de propriedades que a situam em um primeiro plano no grupo das rifamicinas:

- 1) atividade maior que a rifamicina SV e espectro antibacteriano ampliado em relação a gram-negativos;
- 2) concentrações hemática e tissular elevadas, com lenta taxa de excreção, permitindo dosificação a maiores intervalos;
- 3) tolerância muito boa.

Além destas propriedades a rifampicina tem um mecanismo de ação particular, formando um complexo estável com a RNA polimerase, propriedade pela qual não apresenta resistência cruzada com outros antibióticos, como assinalam Wehrli & cols. (15, 16 e 17). Estudos mais recentes parecem indicar que este antibiótico tem também ação sobre vírus, podendo ampliar-se sobremaneira o seu campo terapêutico (13).

O presente trabalho tem a finalidade de ampliar as investigações clínicas já efetuadas com este antibiótico no tratamento de diferentes entidades bacterianas.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 31 pacientes provenientes dos ambulatórios e enfermarias da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, portadores de diferentes entidades infecciosas. Foram consideradas 15 crianças, cujas idades variaram de 4 a 11 anos, sendo 9 do sexo masculino e 6 do sexo feminino; e 16 adultos, compreendidos entre 15 e 52 anos de idade, 7 do sexo masculino e 9 do sexo feminino.

QUADRO II

EXPERIÊNCIAS TERAPÊUTICAS COM A RIFAMPICINA

(ADULTOS)

Caso nº	Idade sexo	Enfermidade	Organismo isolado	Dose/Mg/dia	Dias de tratamento	Resultados
16	33/M.	Erisipela	—	900	10	++
17	19/M.	Úlcera de perna infectada.	Strep. $\beta$ hemol.	900	10	+
18	52/F.	Erisipela	Strep. $\beta$ hemol.	900	10	+++
19	20/F.	Dermatite estreptocócica.	Strep. $\beta$ hemol.	900	7	+++
20	28/M.	Otite média supurada.	—	600	10	+++
21	20/F.	Furunculose	Staph. aureus S	600	7	+++
22	30/F.	Furunculose	Neg.	600	7	+++
23	38/F.	Ferida no membro inferior c/ reação erisipelatóide.	Strep. $\alpha$ hemol.	450	10	++
24	34/M.	Furunculose	Staph. aureus S	450	5	+++
25	47/M.	Furunculose	Staph. aureus S	450	7	+++
26	15/F.	Amigdalite, Conjuntivite purulenta.	Staph. aureus S	600	9	++
27	30/M.	Hidrosadenite.	Staph. aureus S	900	10	+++
28	36/F.	Infec. urinária	E. coli R	900	15	++
29	23/F.	Infec. urinária	E. coli R	900	14	+++
30	30/M.	Pneumonia	—	900	10	+++
31	22/F.	Amigdalite	Strep. $\beta$ hemol.	600	10	+++

+++ Excelente  
 ++ Muito bom  
 + Bom.

S: Sensível no antibiograma  
 R: Resistente no antibiograma

A casuística apresentada consta de 5 casos de amigdalite, um deles associado à conjuntivite purulenta e 2 casos de erisipela; 1 de úlcera de perna infectada, 1 de ferida no membro inferior com reação erisipelóide, 2 casos de otite, 10 casos de furunculose, um em associação à otite, 1 de hidrosadenite, 1 de dermatite estreptocócica, 1 caso de pneumonia, 2 de infecção urinária, 1 de miíase impetiginosa do couro cabeludo e 5 casos de impetigo, um deles associado à miíase.

Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico completo, exames bacteriológicos visando ao diagnóstico etiológico, antibiograma com discos de rifampicina a 20 mcg, exames de urina (elementos anormais sedimentoscopia e densidade), hemogramas, provas funcionais hepáticas (cefalina colesterol, turvação e flocculação do timol, sulfato de zinco), dosagem de transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina, dosagem de uréia, glicose 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.

A rifampicina\* foi administrada sempre em horário afastado das refeições, a intervalos de 12 horas, nas doses de 450 a 900 mg ao dia para adultos e na dose aproximada de 20 mg/kg dia para crianças, cada cápsula dosada a 150 mg. Os esquemas terapêuticos tiveram duração de acordo com a gravidade e a evolução do caso clínico, os períodos de tratamento variando de 4 a 15 dias.

Os critérios adotados com relação aos resultados terapêuticos foram os mesmos empregados em trabalhos anteriores (4), considerando-se excelentes os casos que tiveram cura rápida e completa; favoráveis aqueles em que houve resposta inicial lenta mas, que ao final do tratamento, estavam completamente curados, neste grupo inclusive aqueles resultados considerados como "muito bom" e "bom" de acordo principalmente com a duração da resposta inicial. Casos parcialmente favoráveis foram aqueles de evolução arrastada, em que se fez necessária a adição de outros antibióticos e nulos foram os casos em que não houve modificação do caso clínico, ocorrendo mesmo agravamento no curso do tratamento.

## RESULTADOS E CONCLUSÕES

Os resultados acham-se apresentados nos Quadros I e II. Em 25 casos foi identificado o provável agente patogênico, em 16 deles realizando-se o antibiograma com a rifampicina; o *Staphylococcus aureus* isolado do caso n.º 11, de lesões impetiginosas, mostrou-se resistente à rifampicina, o mesmo ocorrendo com *Escherichia coli* isolado de dois casos de infecção urinária; os demais microrganismos testados mostraram-se sensíveis no antibiograma.

Os resultados foram considerados excelentes em 24 dos 31 em que a rifampicina foi ensaiada, destacando-se a sua eficácia especialmente nos processos devidos à infecção pelo *S. aureus*; mesmo no caso n.º 11, em que o *Staphylococcus* ao antibiograma se mostrava resistente, o resultado obtido foi considerado excelente, com cura completa após 5 dias de terapêutica; em um caso de impetigo por *Staphylococcus aureus* (caso n.º 12) não se observaram melhoras muito sensíveis no início do tratamento, porém ao fim de 5 dias, houve leve cicatrização das lesões; no entanto, com a suspensão do tratamento, reapareceu o processo infeccioso.

No paciente com amigdalite em associação à conjuntivite purulenta, de onde foi isolado *S. aureus* sensível à rifampicina, evidenciou-se cura no fim de 9 dias de tratamento, os primeiros sinais de melhora observando-se após o 4.º dia de tratamento, com regressão acentuada da conjuntivite e desaparecimento da hipertermia.

Dos casos de infecção estreptocócica em que foi possível isolar o microrganismo, um deles (caso n.º 17), portador de úlcera de perna infectada, apresentou melhora com início da cicatrização após os cinco primeiros dias de tratamento, sendo necessária a sua continuidade por mais igual período de tempo para cura completa.

Foram tratados dois casos de infecção urinária por *Escherichia coli*, com número de germes por ml superior a 1.000.000 na cultura; em ambos os casos o *E. coli* mostrou-se resistente ao antibiograma, sendo os resultados considerados muito bom e excelente, com remissão dos sintomas nos primeiros 4 dias e cura laboratorial respec-

(\*) Rimactan (Laboratório Ciba).

tivamente aos 7 e 10 dias do tratamento, que se prolongou por 14 e 15 dias; urinoculturas realizadas 30 dias após mostraram-se negativas e contróles posteriores dos 3 meses também apresentaram-se sem anormalidades.

O paciente com amigdalite por associação fusoespirilar, simulando difteria, teve excelente evolução com o tratamento com a rifampicina, três dias após iniciada a terapêutica observando-se melhora espetacular, bem como o caso de furunculose, em que foram isolados bastonetes gram-negativos.

O caso n.º 6, uma criança de seis anos portadora de furunculose em que não foi possível a coleta de material para identificação do agente etiológico, apresentou resultado considerado muito bom, a cura sendo observada ao 5º dia de terapêutica; um outro caso de furunculose (n.º 4), também sem identificação do microorganismo responsável pelo quadro clínico, apresentou cura completa, com resultado excelente. No paciente com miíase impetiginosa do couro cabeludo e impetigo nos membros inferiores (caso n.º 15), de agente etiológico não identificado, o tratamento foi feito pelo período de 10 dias, sendo considerada excelente a resposta terapêutica pela cura completa das lesões da cabeça e das pernas, após cinco dias de iniciada a medicação; por estar-se efetuando, ao mesmo tempo, tratamento para a miíase julgou-se prudente estender o emprêgo do antibiótico por maior período. Um caso de erisipela de membro inferior (n.º 16), em que falharam tôdas as tentativas de isolamento do germe, ficou curado após 10 dias de tratamento. Também sem diagnóstico etiológico foi o caso n.º 20, de otite média supurada, em que, após 10 dias de tratamento observou-se desaparecimento total da secreção, restando discreta hiperemia; nôvo exame 20 dias após mostrou recuperação completa. Em um caso de pneumonia em um paciente do sexo masculino, de 30 anos de idade, em que não foi possível isolar o agente bacteriano, observou-se comprometimento de pulmão direito, com discretas áreas de consolidação na base direita ao exame radiológico; instituída terapêutica com 900 mg diários de rifampicina durante 19 dias, houve total recuperação clínica e radiológica. No que diz respeito à tolerância, não se

observaram quaisquer sintomas que pudessem ser atribuídos à ação da rifampicina; os exames laboratoriais realizados antes e após tratamento não mostraram alterações significativas, as transaminases, a bilirrubina e as provas funcionais hepáticas mantendo-se em níveis normais; dosagens de uréia, glicose e exames de urina também não evidenciaram alterações dignas de menção. Relate-se o caso do paciente com pneumonia que apresentou, no decurso do tratamento, sinais de excitação psicômota, não sendo possível comprovar se esta manifestação deveu-se ao uso da rifampicina, ao próprio processo infeccioso de que era portador ou a outras causas.

Algumas considerações devem ser feitas em relação aos casos de infecção urinária por *E. coli* em que, embora mostrando-se o agente infeccioso resistente ao antibiograma, os resultados foram satisfatórios; a discordância entre os resultados "in vivo" e "in vitro" se deve provavelmente à elevada concentração que o antibiótico atinge na urina. Também um caso de infecção do *S. aureus* resistente mostrou cura completa após o tratamento, evidenciando que nem sempre os resultados do antibiograma com discos indicam um resultado suficientemente preciso quanto à sensibilidade do microorganismo "in vivo".

Pelos resultados obtidos em nossas experimentações bem como pela revisão das experiências terapêuticas de grande número de outros autores, acreditamos ser a rifampicina um antibiótico dotado de excelente eficácia, bem tolerado, podendo ser considerado de grande utilidade no tratamento das doenças infecciosas. Por seu amplo espectro de ação, abrangendo gram-positivos e negativos, o *Mycobacterium tuberculosis*, sob o qual tem ação indiscutível, e agindo possivelmente sobre vírus — julgamos que o seu emprêgo deva ser, no entanto, reservado principalmente para casos de indicação bastante precisa.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Laboratórios Ciba, na pessoa do Dr. E. Carvalho Netto, pelas facilidades prestadas para a execução deste ensaio, e aos Drs. Guilherme de Freitas Pêcego e sua equipe de técnicos do Laboratório de Bioquímica e J. Bacchi Naveira, do Setor de Hematologia.

## SUMMARY

The authors present the results obtained with rifampycin, a new rifamycin derivative, in the treatment of 31 cases of bacterial infections; in 25 of them the isolation of the probable infections agent was performed.

Rifampycin was given in the daily dosage of 20 mg/kg of body weight for children and 450 to 900 mg for adults at 12 hours intervals. Treatment was given for 4 to 15 days according to the case. All the patients were submitted to careful clinical and laboratorial investigations before, during and after treatment in order to detect any important reaction related to the drug.

Results were considered very good in general, no side-effects being observed due to the therapy.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 — ARIOLI, V., PALLANGA, R., FUREZ, S. & CARNITI, G. — Rifampicin, a new rifamicin. I. Bacteriological studies. *Arzneimittelforsch.* 17: 523, 1967.
- 2 — BARCELLOS FERREIRA, E. & FREITAS, E.P.T. — Experimentação clínica com um novo antibiótico bactericida: a Rifampicina. *O Hospital*, 75: 525, 1969.
- 3 — BARCELLOS, FERREIRA, E., FREITAS, E.P.T., BERLITZ, M.F. & EICHEMBERG, R.J. — Experimentação clínica com a rifampicina no tratamento das infecções urinárias. *O Hospital*, 75: 219, 1969.
- 4 — CAMILLO-COURA, LÉA, SOLI, A. S. V., RAMOS, J. B. & COURA, J. R. — Ensaios terapêuticos com um novo antibiótico — laurilsulfato de tetraciclina. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 3: 255, 1969.
- 5 — CAMPA, F.V., FRORA, F., ARLT, J. C. & NUDENBERG, B. — Tratamiento de la blenorragia con la rifampicina. *Méдика*, 133: 1687, 1968.
- 6 — FILGUEIRAS, D.V., PERYASSU, D., GABRIELA, L. & BASTOS, M.S.R. — Tratamento das lesões dermatológicas piocócicas pela rifampicina. *A Fôlha Médica*, 59: 241, 1969.
- 7 — FURESZ, B., SCOTTI, R., PALLANGA, R. & MAPELLI, E. — Rifampicin, a new rifamycin. III. Absorption distribution and elimination in man. *Arzneimittelforsch.* 17: 534, 1967.
- 8 — GRECO DE FINKELSTEIN, L. M. & VIGLIOGLIA, P.A. — Empleo de um derivado de la rifamicina en proceso piógenos cutáneos. *La Semana Médica*, 135: 748, 1969.
- 9 — KRADOLFER, F. — Relationships between chemotherapeutic activity and blood concentration of rifampicin in murine tuberculosis. *Am. Rev. of Resp. Dis.*, 98: 104, 1968.
- 10 — KRADOLFER, F., NETPP, L. & SACKMANN, W. — Chemoterapeutic activity of new derivatives of rifampicin. *Antim. Ag. & Chemot.* pág. 359, 1966.
- 11 — MAIDANTCHIK, J. — Experiências terapêuticas com a rifampicina em infecção urinárias agudas. *A Fôlha Médica*, 57: 413, 1968.
- 12 — MIGLIANO, L. — Tratamento da blenorragia com dose única de Rimactan. *O Hospital*, 75: 297, 1969.
- 13 — NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH — Correspondence — Rifampicin. *I. Inf. Dis.*, 121: 461, 1970.
- 14 — POLISUK, J., KAMLOT, J., PAYNEAU, A.R., CHIBANTE, A.M.S., GONZALEZ, W., FONSECA, W. & FROMTHUCK, M. — Uso da rifampicina em afecções broncopulmonares não tuberculosas. *O Hospital*, 74: 1195, 1968.
- 15 — WEHRLI, W., KNÜSEL, F. & STAEHELIN, M. — Action of rifampicin on RNA — polymerase from sensitive and resistant bacteria. *Biochimic Biophys. Research Communications*, 32: 284, 1968.
- 16 — WEHRLI, W., KNÜSEL, F., SCHMID, K., & STAEHELIN, M. — Interaction of rifampicin with bacterial RNA polymerase. *Proceedings Nat. Acad. Sciences*, 61: 667, 1968.
- 14 — WEHRLI, W., NÜESCH, J., KNÜSEL, F. & STAEHELIN, M. — Action of rifampicins on RNA polymerase. *Biochim. Biophys. Acta*, 157: 215, 1968.