

INFECÇÕES BACTERIANAS TRATADAS COM Ro 6-2580 *

Paulo F. A. Lopes ** Walber Vieira *** J. Rodrigues Coura ****
Ronald S. Gruenbaum ***** e Maria José Conceição *****

Nova combinação medicamentosa composta de sulfametoxazol e trimetoprim ("Bactrim"), com efeito bactericida sobre germes Gram negativos e Gram positivos, foi ensaiada no tratamento de 15 casos de salmonelose e 9 casos de infecções bacterianas. Os resultados foram favoráveis, tanto nas salmoneloses, como em infecções por estafilococos, shigelas, pneumococos e coliformes. A remissão do estado tóxico nos casos de febre tifóide foi observada dentro de 48 horas, e o tempo médio para desaparecimento da febre e demais sintomas, nessa infecção, foi de 3 dias. Foram constatados efeitos secundários em alguns pacientes, tais como hipertermia medicamentosa, farmacodermia, vômitos, linfomonocitose e eosinofilia, possivelmente relacionados a posologia excessiva, e todos remissíveis. Os autores concluem pela utilidade do novo medicamento na terapêutica de salmoneloses, estafilococcias e outras infecções.

INTRODUÇÃO

O Ro 6-2580 ("Bactrim" Roche) é uma associação de sulfametoxazol e trimetoprim, dois compostos bacteriostáticos que interferem na síntese do ácido fólico, em diversos tipos de microrganismos. Há indicações, na literatura, de que essa combinação medicamentosa resulta em efeito potencializado (2) e é dotada de ação bactericida contra as principais espécies bacterianas, Gram positivas e Gram negativas, mais frequentes em patologia humana (3, 6).

O Ro 6-2580 foi ensaiado por diversos autores no tratamento de salmoneloses, após a verificação pioneira de Sueri e cols. (8); são particularmente interessantes as observações de Sempreviso e cols. (7), mostrando resultados superiores aos obtidos com o cloranfenicol, no tratamento de 100 crianças com febre tifóide e paratífóide, assim como o trabalho de Galvão e Ulmcher (5), que descrevem um caso complicado de tifóide, tratado sucessivamente com várias séries de cloranfenicol, estreptomicina e ampicilina, desenvolvendo perfurações intestinais com quadro de abdomen agudo.

* Trabalho da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da F.M.U.F.R.J. (Prof. J. Rodrigues Coura). Apresentado ao VI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Porto Alegre, 22 a 25 de fevereiro de 1970.

** Prof. assistente.

*** Auxiliar de ensino.

**** Prof. regente.

***** Internos.

Também em outras infecções, particularmente dos aparelhos respiratório e urinário, os resultados obtidos com o Ro 6-2589 parecem bastante favoráveis (1, 4, 9), salientando-se as infecções por *H. influenzae* e as estafilococcias resistentes à penicilina.

Nosso estudo com o novo antibacteriano foi iniciado já há algum tempo, ainda na fase experimental do medicamento, e

abrange o tratamento de infecções bacterianas diversas, sobretudo salmoneloses.

MATERIAL E MÉTODOS

O Ro 6-2589 foi administrado por via oral, sob a forma de comprimidos contendo 400 mg de sulfametoxazol e 80 mg de trimetoprim. Os pacientes se achavam internados em nosso serviço, e distribuídos nas seguintes categorias diagnósticas (Quadro I)

QUADRO I

INFECÇÕES BACTERIANAS TRATADAS COM Ro 6-2589. CASUÍSTICA

<i>Categoria diagnóstica</i>	<i>N.º de casos</i>	<i>Observações</i>
salmoneloses	15	6 <i>S. typhi</i> , 9 <i>S. sp.</i>
estafilococcias	6	2 furunculoses, 4 uretrites
shigelose	1	<i>Shigella sp.</i>
pneumonia lobar	1	diplococo Gram positivo
infecção urinária	1	<i>Escherichia coli</i>

O diagnóstico foi sempre comprovado por exames de laboratório, procedendo-se a hem e coprocultura e reação de Widal, nos casos de salmonelose.

A idade dos pacientes variou de 10 a 44 anos; 17 eram do sexo masculino, e 7 do feminino.

A posologia administrada inicialmente seguiu as recomendações gerais fornecidas pelos fabricantes na fase de ensaios clínicos; nos casos de salmonelose, 6 comprimidos diários durante 5 dias seguindo-se 2 comprimidos ao dia durante 10 a 14 dias, para adultos; posteriormente, a dose foi adaptada ao peso de cada paciente, administrando-se 40 a 50 mg/Kg dia, durante 4 a 6 dias, e reduzindo-se para 20 a 25 mg/Kg dia nos 5 a 10 dias seguintes.

A duração do tratamento esteve na dependência do tipo e da gravidade do processo infeccioso; os primeiros 6 casos de salmonelose, como ficou dito acima, iniciaram o tratamento com 6 comprimidos diários, mas a ocorrência de efeitos secundários obrigou a variações na duração do tratamento, desde 3 dias até 14 dias. Já os nove casos seguintes receberam dose pa-

dronizada segundo o peso corporal, e o tratamento foi mantido por tempo constante. Os portadores de infecções estafilocócicas foram tratados por 10 dias, assim como o caso de infecção urinária. O paciente com shigelose teve seu tratamento feito em 6 dias, e o caso de pneumonia lobar, em 7 dias.

O controle de todos os pacientes foi baseado na evolução clínica e em comprovações laboratoriais, quando necessário. Nos pacientes com salmoneloses, o período de observação pós-tratamento estendeu-se de 6 a 12 meses, com coproculturas frequentes e verificação da queda de títulos na sero-aglutinação de Widal.

RESULTADOS

Em vista de sua particular importância, os resultados obtidos no tratamento de salmoneloses são considerados separadamente (Quadro II)

O resultado terapêutico nas outras categorias nosológicas mostrou-se também favorável. Entre os 9 casos tratados (shigelose, furunculose, uretrite, pneumonia

lobar, infecção urinária) houve recidiva em apenas 1 paciente com furunculose por estafilococos, tendo os demais apresentado desaparecimento do quadro infeccioso permanecendo posteriormente assintomático.

Quanto aos efeitos secundários, observou-se hipertermia medicamentosa no paciente n.º 2, no nono dia de tratamento após 4 dias de apirexia; essa reação desapareceu com a redução da dose de 2880 mg diários para 1440 mg ao dia. O caso n.º 3 apresentou também reação hipertérmica durante os 6 dias de tratamento; a suspensão da terapêutica fez desaparecer a febre, assim como os demais sintomas da infecção. Contrôles repetidos por período superior a 6 meses não revelaram recaída clínica cu laboratorial nesses dois pacientes. O caso n.º 4 apresentou farmacoder-

mia no terceiro dia de tratamento; interrompida a medicação recuperou-se em uma semana, mas não voltou para controles posteriores. O paciente n.º 5 teve náuseas e vômitos no terceiro dia de tratamento; com a correção da posologia, o efeito colateral desapareceu, e a medicação foi mantida por mais 10 dias. O caso n.º 6 revelou linfomonocitose, que se normalizou após a suspensão da terapêutica, no nono dia (Quadro II). Nos pacientes de ns. 7 a 15, já tratados com posologia proporcional ao peso, observou-se apenas ocorrência passageira de linfomonocitose e eosinofilia, em 6 casos.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os resultados verificados no presente ensaio confirmam a eficácia verificada por

QUADRO II

SALMONELOSES TRATADAS COM Ro6 -2580. ESQUEMAS E RESULTADOS

<i>Caso n.º</i>	<i>Posclogia diária e duração</i>	<i>Evolução clínica</i>	<i>Observações</i>
1	6 comp. x 14 dias	curado	Contrôles pós-trat. negat. (6 a 12 meses).
2	6c x 9d + 3c x 4d	curado	hipertermia no 9.º dia; controles pós-trat. negativos.
3	6c x 6d	curado	hipertermia durante trat.; controles pós-trat. negativos.
4	6c x 3d	trat. interrompido	farmacodermia no 3.º dia; sem controle ulterior.
5	6c x 3d + 25 mg/Kg x x 10d	curado	vômitos no 3.º dia; controles pós-trat. negativos.
6	4c x 9d	curado	linfomonocitose; controles pós-trat. neg.
7 a 15	40-50 mg/Kg x 4- 6 d 20-25 mg/Kg x 5-10 d	desaparecimento do estado tóxico, em 48 hs., e da febre e outros sintomas em 3 dias.	contrôles pós-trat. neg.; posologia relacionada ao peso corporal.

Semprevivo e cols. no tratamento da febre tifóide. Dos quinze casos de salmonelose que tivemos a oportunidade de observar, apenas um não foi controlado a longo prazo; foi o caso n.º 4, que apresentou farmacodermia e teve seu tratamento interrompido no terceiro dia, perdendo o contato com este serviço ao fim da primeira semana. A rapidez da regressão dos sintomas, com desaparecimento do estado tóxico característico da febre tifóide em 48 horas, assim como da febre em 3 dias em média, constitui forte argumento em favor da nova combinação medicamentosa. É de particular interesse o fato de que nenhum dos pacientes tratados voltou a eliminar salmonelas pelas fezes, após o tratamento; tivemos o cuidado de realizar controles freqüentes e repetidos, por período que variou de 6 a 12 meses. Esse achado vem confirmar as constatações de Sueri e cols., que não encontraram portadores após tratamento com o Ro 6-2580. A posologia merece especial cuidado, pois na nossa série de pacientes com salmonelose só observamos efeitos secundários de importância no grupo inicial de casos tratados, quando não tínhamos ainda estabelecido um esquema adequado de dose por quilograma de peso corporal.

Com referência aos outros processos infecciosos estudados neste trabalho, confirmamos também a eficácia do Ro 6-2580; o medicamento mostrou-se ativo em estafilococcias e em dois casos de infecção por

Gram negativos. Evidentemente, não nos sentimos com liberdade para conclusões definitivas, em vista da casuística relativamente reduzida; mas pelo menos no que se refere à febre tifóide e outras salmoneloses, nossos resultados são inequívocos.

Resta comentar o problema referente aos efeitos secundários. Observamos, em dois pacientes com salmonelose, o aparecimento de reação hipertérmica que não parece ter sido ligada ao estado infeccioso, em vista da evolução geral do quadro. Outro paciente do mesmo grupo apresentou vômitos, no terceiro dia de tratamento, que desapareceram com a suspensão da droga. Um dos casos teve, também no terceiro dia, reação de hipersensibilidade que se traduziu por farmacodermia; foi o único caso não controlado a longo prazo e sobre o qual não podemos ter certeza da cura da infecção, apesar da regressão da sintomatologia na semana em que permaneceu hospitalizado. Finalmente, observamos o aparecimento de linfomonocitose e eosinofilia, em alguns casos, sem ocorrência de comprometimento clínico.

Podemos concluir, com base no presente ensaio, que o Ro 6-2580 é medicação promissora no tratamento da febre tifóide e de outras salmoneloses, assim como em infecções por estafilococos. Parece induzir menos reações secundárias que outros antibacterianos, se for estabelecida posologia correta.

SUMMARY

A new anti-infectious compound ("Bactrim", sulfamethoxazole + trimethoprim), with bactericidal effect upon Gram positive and Gram negative bacteria, was assayed in the treatment of 15 cases of salmonellosis and 9 cases of varied bacterial infections. . Results were favourable both in salmonellosis and in infections produced by staphylococcus, shigella, pneumococcus and coliform bacilli. Remission of toxemia in typhoid fever occurred within 48 hours, and fever and other symptoms disappeared before the third day of treatment. Side effects were observed in some patients, represented by hyperthermia, skin reaction, vomiting and lymphomonocytosis and eosinophilia, possibly dose-related and always disappearing with suspension of the treatment or reduction of the posology. The authors are of the opinion that the new compound is a promising therapy for typhoid fever and bacterial infections in a general way.

BIBLIOGRAFIA

1. BLOEDNER, C. D.: — "Die Behandlung akuter Schübe der chronisch rezidivierender Bronchitis mit Gantanol-Trimethoprim (Roche)". *Chemotherapy* 14 (suppl.), 1969.
2. BÖHNI, E. — "The chemotherapeutic activity of combinations of trimethoprim and sulphamethoxazole in infections in mice". Symposium on the synergy of trimethoprim and sulphonomides, Londres, 9 maio, 1969.
3. BUSHBY, S. R. M. e HITCHINGS, G. H.: — "Trimethoprim, a sulphomamide potentiator". *Brit. J. Pharmacol.* 33: 72-90, 1968.
4. DREW, C. D. M., HUGHES, D. T. D., FOWLE, A. S. E. e CASSELL, M. A.: — "Effective treatment of chronic bronchitis with short term trimethoprim and sulphamethoxazole". V Congresso Internacional de Quimioterapia, Viena, 1967.
5. GALVÃO, F. A. e ULMACHER, R.: — "Um caso de perfuração intestinal por febre tifóide tratado com o Ro 6-2580/11". XXI Cong. Brasileiro de Gastrent.; Recife, Julho, 1969.
6. GARROD, L. P. e WATERWORTH, P. M.: — "The antibacterial action of trimethoprim". V Congresso Internacional de Quimioterapia, Viena, 1967.
7. SEMPREVIVO, L., GAMBOA, R., SILVA, M. e SAITUA, M. T. — "Treatment with Bactrim of typhoid and paratyphoid fever in children". VI Congresso Internacional de Quimioterapia, Tóquio, 1969.
8. SUERI, L. A., CALONGHI, G. F. e 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. infectt.* 9: 831-833, 1968.
9. "Trimethoprim in the urinary tract". *Brit. med. J.*, I: 525-526, 1969.

(Continuação da página 344)

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.