

ASSOCIAÇÃO DA AUREOMICINA UTILIZADA POR VIA MUSCULAR E DA CLOROMICETINA POR VIA ORAL, NO TRATAMENTO DA FEBRE MACULOSA.

Considerações sôbre os resultados obtidos pelo emprêgo da Aureomicina purificada para utilização parenteral.

JOSÉ DE TOLEDO PIZA,
Do Departamento de Saúde

J. J. DE MACEDO,
Do Instituto Butantan

E. LEMOS MONTEIRO,
Da Fundação "Andréa e Virgínia Matarazzo e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

C. HABERBECK BRANDÃO
Do Instituto "Adolfo Lutz"

e

LUIZ PEREIRA BARRETO NETO
Do Hospital "Emílio Ribas"

Em maio do corrente ano, ao apresentar os resultados obtidos pelos médicos do Hospital de Isolamento "Emílio Ribas" com o emprêgo da "A Cloromicetina e da Aureomicina no Tratamento da Febre Tifóide e da Febre Maculosa", entre outras considerações, um de nós, PIZA (1950), disse :

"A impressão que tenho, pelo que conheço da literatura e pelo que me foi dado observar, entre nós, no tratamento da Febre Maculosa, pela Cloromicetina e Aureomicina, a questão, hoje, se resume no *fator tempo*, para que o remédio possa agir sôbre o mal, em virtude da evolução rapidamente mortal com que a moléstia se apresenta.

A sua mortalidade, como sabemos, oscila de 80 a 100%, mais para êste extremo, e o êxito letal ocorre, em média, na 2.^a semana de doença. Ora, os doentes, comumente, dão entrada no Hospital "Emílio Ribas" no 8.^o dia de moléstia, quando então se iniciará o tratamento, como se vê, tardiamente, sem muito tempo, portanto, para que o remédio possa produzir os resultados que dêle poderíamos esperar. Por isso, tenho alertado as autoridades sanitárias das zonas em que o mal costuma aparecer no sentido de não procurarem os médicos apurar seguramente o diagnóstico, para depois removerem os doentes para o Hospital, mas sim removê-los prontamente, desde que haja a menor suspeita, deixando a tarefa do esclarecimento do caso aos clínicos dali, para não se perder precioso tempo para a instituição do tratamento.

É nossa intenção, também, por isso, iniciar o tratamento por via parenteral já experimentado por PAYNE, KNAUDT e PALACIOS (1948) em alguns casos de tifo epidêmico, usando a Cloromicetina. Empregaram êsses autores duas injeções endovenosas, diárias, de 200 mg ou 250 mg sem efeitos desagradáveis, com resultados mais rápidos do que os observados nos casos em que a via oral foi a usada. É de esperar-se que a associação das vias venosa ou muscular à via oral proporcione melhores resultados por possibilitar uma ação mais pronta do medicamento, sem a necessidade da ingestão de doses muito elevadas do antibiótico, o que poderia provocar intolerância, uma vez que a dose ótima a ser empregada ainda não está bem determinada.

Além disso a administração do remédio será facilitada, nos casos graves, quando os pacientes muitas vezes estão inconscientes. Em se tratando de medicamento novo, necessário se torna investigar-se a maneira de aplicação que melhor resultado apresente para a cura do doente, sem lhe acarretar inconvenientes posteriores."

Longe estava quem assim pensava que, mais cedo do que poderia imaginar, a idéia aí exposta viesse a se concretizar em pura realidade.

Em estudos que vêm realizando, no Instituto Butantan, desde maio de 1949, cujos resultados serão também apresentados a êste V Congresso Internacional de Microbiologia, reunido no Rio de Janeiro, puderam J. J. DE MACEDO, C. HABERBECK BRANDÃO e E. LEMOS MONTEIRO (1950), baseados em trabalhos de ANIGSTEIN, WHITNEY e BENINSON (1948, 1949), demonstrar a eficiência da Aureomicina não só na cura de cobaias portadoras da Febre Maculosa experimental, como também na prevenção da doença, e, ainda a possibilidade, conforme a dose utilizada, tornar a evolução da rickettsiose mais benigna, utilizando a via subcutânea, sem o menor inconveniente para os animais.

Fato de grande relevância na questão é terem conseguido tornar a Aureomicina, distribuída para uso oral, perfeitamente tolerável, quando empregada por via parenteral. E, além disso, o que é de importância capital, sem que a sua ação sobre as rickettsias fôsse comprometida. A Aureomicina fornecida para uso oral, em injeções subcutâneas, produzia, nas cobaias, edema, inflamação e necrose no ponto de inoculação. Decorrido algum tempo, os animais, mesmo que a doença experimental cedesse, morriam. Do mesmo modo, morriam também as cobaias que, como testemunhas, recebiam apenas doses iguais de Aureomicina, isto é, que, agora, viram confirmado em trabalho de LEVADITI e VAISMAN (1950) relativo à febre aftosa.

Após a purificação o quadro se tornou inteiramente diverso. Os animais não apresentavam mais os inconvenientes apontados, que tornavam impossível o emprêgo do antibiótico por essa via. Não fôsse o resultado conseguido, nesse particular, as experiências seriam interrompidas, pois, a Aureomicina para uso parenteral, até o momento, não é encontrada no nosso meio,

parecendo não ter ultrapassado os limites da experimentação, na América do Norte.

Estavam as coisas neste ponto quando foram divulgados o pensamento e a orientação que, de futuro, um de nós, PIZA (1950) se propunha imprimir aos seus estudos clínicos, pois, para tanto, aguardava lhe fôsem proporcionados os meios necessários.

Assim, aos demais associados, para aplicar na prática os resultados obtidos experimentalmente, não restava senão unirem-se ao clínico desejoso de efetivar uma idéia que se lhe afigurava racional. Foi o que fizeram.

Acertado o plano de trabalho, não tardou que um doente, de suma gravidade, viesse servir de pedra de toque para futuras observações, que, daqui por diante, se realizarão numa atmosfera de fundadas esperanças, tanto no valor do método preconizado, quanto na inocuidade do antibiótico para tal fim adaptado, assim como também no seu valor terapêutico.

Se bem que a observação de um caso apenas não autorize chegar-se a uma conclusão definitiva, o que ela evidencia, entretanto, já proporciona uma base mais concreta do que a simples esperança, até então, em marcha.

Pelo que nos foi dado observar nesse caso, em comparação com outros semelhantes, que levaram um de nós, PIZA (1950), com a sua experiência clínica sôbre o assunto, a focalizar o problema, como focalizou, tudo faz crer que êsse será o caminho certo. O que nos anima para o prosseguimento dos nossos estudos é: 1.º) o fato de terem sido comprovados "*in anima nobile*", os resultados observados em animais de laboratório quanto à tolerância perfeita da Aureomicina distribuída para uso oral, depois de ter sido ela adaptada para uso parenteral, pelo processo referido; 2.º) a influência benéfica que parece ter sido exercida pelas injeções musculares de Aureomicina na evolução da moléstia, reforçando a ação da Cloromicetina que, de início foi administrada ao doente, como se verá na discussão do caso, o que vale dizer, a necessidade da associação da via parenteral à via oral, para mais rapidamente jugular-se a infecção.

Vejamos os fatos:

No dia 5-6-1950, à tarde, deu entrada no Hospital de Isolamento "Emílio Ribas" o menor A.M.C., de 13 anos de idade, com 39 quilos de peso, removido de Utinga (S. André). Apresentava-se grandemente agitado, delirando. Exantema fino, maculoso e manchas maiores, tendendo a confluir, em todo o corpo, inclusive rosto, de coloração variável (rosa ou mais escura), conforme a zona. Nos cotovelos, punhos e mãos, nos joelhos, tornozelos e pés já havia verdadeiras equimoses como se evidencia nas fotografias. Nas pálpebras superiores, um tanto edemaciadas, havia máculas maiores, violáceas. A pele apresentava fundo ictérico. A mialgia era tão intensa que o paciente se defendia, não obstante o seu estado semi-inconsciente, à simples

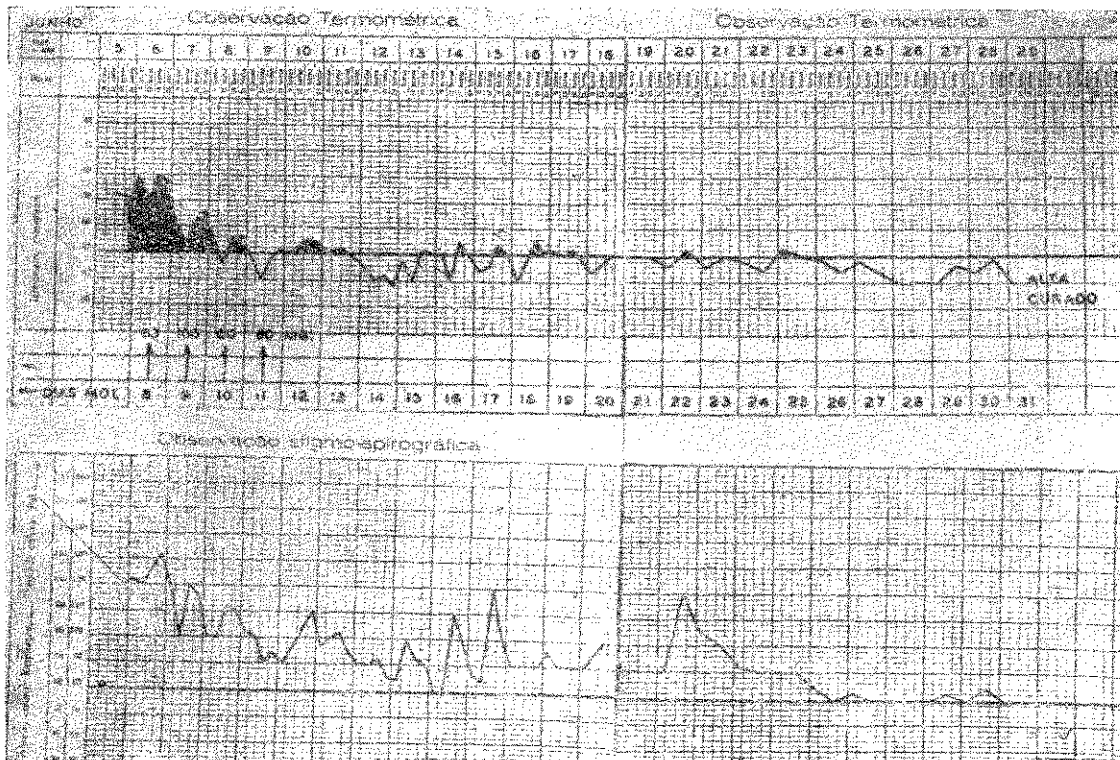


GRÁFICO N.º 1

menção de se lhe tocar o corpo. Estado geral grave. O gráfico n.º 1 mostra a temperatura e o pulso durante a evolução da moléstia.

Ao entrar, foi-lhe administrada a dose inicial de 6 cápsulas de Cloromicetina, seguida de 1 cápsula cada 3 horas (dia 5, tomou 8 cápsulas = 2,0). No dia seguinte, pela manhã, o seu estado continuava inalterado.

Às 16 horas, obtida a Aureomicina purificada, recebeu o paciente 60 miligramas do antibiótico, diluído em 6 cc de solução de Novocaína a 1%, por via intramuscular. Nessa ocasião, o seu estado geral parecia pior. Pálpebras cerradas. Delfrio. Mialgia intensíssima. Edema. Tolerou perfeitamente a injeção, tendo reagido apenas ao ato da sua contenção, em virtude da mialgia. Até êsse momento havia tomado 13 cápsulas de Cloromicetina (3g,250), num espaço de 19 horas, sem resultado apreciável, quer sôbre o estado geral, quer sôbre a temperatura, que marcava 40,1°C. A impressão que se tinha é que o doente não sobreviveria ao dia seguinte. A cianose se accentuava, apresentando também fibrilações musculares generalizadas. Na manhã seguinte (dia 7), parecia atender melhor, se bem que não desse muito acôrdo de si. Achava-se, entretanto, mais sossegado. A temperatura que, como se viu, marcava 40,1°C., baixou às 6 horas da manhã para 38°. Ao meio dia era 37,4°C. Às 15 horas, já atendia melhor, chegando

mesmo a responder às perguntas que lhe eram feitas. O exantema apresentava coloração mais para a tonalidade violácea. Circulação periférica mais normalizada. Do joelho para baixo, o exantema é constituído por uma placa única, equimótica, com zonas mais claras de permeio. Nessa hora foi-lhe aplicada nova injeção de Aureomicina purificada (100mg). À noite a temperatura elevou-se um grau mais sôbre a anterior, estando o pulso firme. Persistem as fibrilações musculares generalizadas. Tomou um comprimido de bromural por estar ainda muito agitado. No dia 8, pela manhã, apresentava-se acentuadamente melhor, tendo passado a noite mais tranqüilo. Alimentava-se bem, respondendo conscientemente às perguntas. Exantema mais claro. Dores musculares ainda intensas. Desapareceu a cianose. À tarde, já a mialgia estava bem menos acentuada, o doente conversava francamente, procurando virar-se espontâneamente no leito para deixar-se fotografar. O olhar apreensivo de defesa já desapareceu. Esboça sorriso.

Às 15 horas, recebeu nova injeção muscular de 60 mg de Aureomicina purificada. Lúcido, como se encontra, não se queixou de dor ao penetrar o líquido. A temperatura desceu a 36,4°C. À noite não foi além de 37,5°C.

Dia 9, pela manhã : Passou bem a noite. Exantema mais pálido. Mialgias em franca regressão. Às 15 horas, continua bem. Injeção de 60 miligramas de Aureomicina purificada, sem sentir qualquer dor.

Dia 10 : Lúcido e satisfeito. Exantema em declínio, mas ainda evidente.

Dia 13 : Persistem as máculas grandes, geográficas, dos braços e pernas. Estado geral ótimo. Sentou-se no leito para ser fotografado.

Nos dias posteriores seguiu-se ampla descamação das grandes máculas, havendo formação de verdadeiras escaras, nas zonas equimóticas.

Essa a seqüência do caso.

Quais os elementos de que se poderá lançar mão para um julgamento sôbre os efeitos benéficos que as injeções de Aureomicina teriam produzido ?

Teria sido reforçada a ação medicamentosa com a associação dos dois antibióticos ? Porque não, se VAISMAN (1950) já observou idêntica ação, no tratamento da Febre tifóide experimental ?

Teria sido a melhora do doente e, posteriormente, a cura, devida ao efeito da Cloromicetina ?

Difícil é, sem dúvida, a resposta. Mas, se, em cobaias, as injeções de Aureomicina, por si sós, foram capazes de produzir efeitos absolutamente seguros sôbre a doença experimental, porque duvidar-se de serem elas capazes de dar o mesmo resultado no Homem ? Assim, parece ser mais lógico admitir-se que ela tenha concorrido decididamente para abreviar o curso da moléstia e a instalação da cura.

Com referência à segunda interrogação devemos ponderar o seguinte : não há dúvida que em alguns doentes tratados, quer pela Cloromicetina,

quer pela Aureomicina, "per os", sòmente, êsse método de tratamento foi suficiente e, até rápido, para estabelecer a cura em vários dêles ; em outros, entretanto, o mesmo não aconteceu. Isso naturalmente, não foi devido a ineficácia do remédio, mas, sim, pela falta de tempo para que se exercesse a sua ação.

Para melhor se ajuizar do ocorrido, estabeleçamos um confronto entre o caso relatado e dois outros perfeitamente idênticos. Um dêles, o de n.º 75 P. 2, tomou Aureomicina por via oral.

Por coincidência os dois doentes, se bem que em épocas diferentes, entraram para o Hospital quase que à mesma hora, razão pela qual o tratamento se iniciou, também, quase à mesma hora. Até a idade não diferia entre um e outro. Os dias de doença praticamente eram o mesmo. A gravidade, a mesma. No caso, motivo desta observação, o exantema era muito mais intenso. Assim, nada melhor do que superpor-se um gráfico a outro para comparação e julgamento dos fatos (gráfico n.º 2).

O que é que se constata?

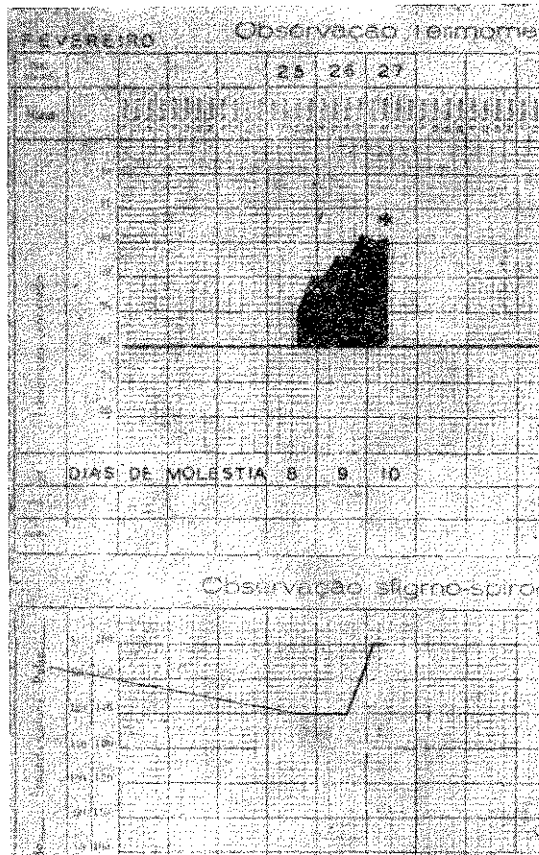


GRÁFICO N.º 2

O seguinte : enquanto no em que sòmente foi usada a via oral a temperatura continuou a se elevar, não se detendo a marcha da moléstia, vindo o doente a falecer, naquele em que a via muscular foi associada à primeira a temperatura se detém, baixando doze horas depois para não mais subir, estabelecendo-se a cura ràpidamente.

Fato idêntico repetiu-se com o doente n.º 96 P. 2, no qual, o uso apenas da via oral não foi capaz de proporcionar ao antibiótico tempo suficiente para jugular a infecção (gráfico n.º 3).

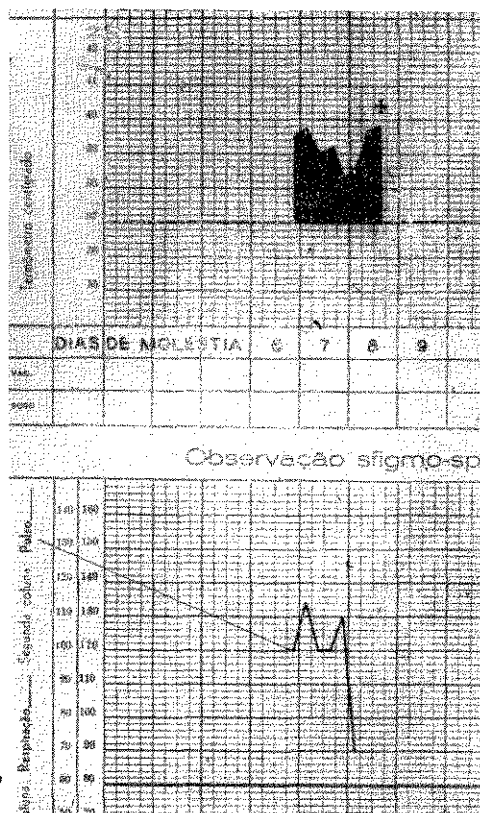
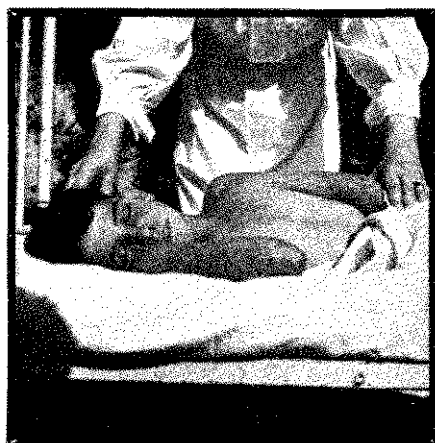
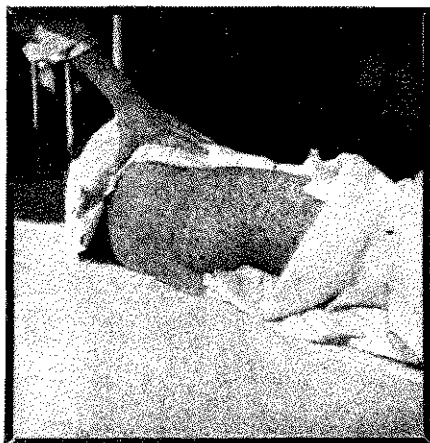


GRAFICO N.º 3

É de notar-se que nesses dois casos de insucesso as doses não foram desprezíveis. O de n.º 75 tomou 28 cápsulas de 250 mg ou seja 7 g, e o de n.º 96, 19 cápsulas correspondendo a 4g,750.

Garantir o sucesso com absoluta segurança, evidentemente, não nos é possível. Dentro do razoável, entretanto, a orientação que o caso nos dá é a de ter a via intramuscular modificado favoravelmente o curso da moléstia, sobretudo levando-se em conta os resultados verificados no laboratório, nunca é demais repeti-lo.



Figs. 1-2 — Estado tífico. Exantema no 8.º dia de moléstia, dia em que tomou a 1.ª injeção de Aureomicina.



Fig. 3 — Zonas em que o exantema foi mais acentuado. Note-se sua predileção pelas extremidades. Fotografia tirada 5 dias após a 1.ª injeção de Aureomicina.



Fig. 4 — Detalhe de zonas em que a descamação foi mais acentuada. Lesões cutâneas superficiais com produção de serosidade.



Figs. 5-6 — O paciente um mês após ter deixado o hospital.

O resultado de um caso apenas não autorizará, sem dúvida a uma conclusão definitiva. Isto é evidente. Mas, que, no caso, êle orienta o espírito do pesquisador num determinado sentido, não se poderá negar. Haja vista o caso relatado por COOK (1948), de um doente de Febre Maculosa, tratado pela Aureomicina, por via oral.

No tratamento da Febre Maculosa, como no de outras moléstias de gravidade semelhante, tudo aquilo que o médico puder fazer para tentar salvar os doentes, desde que a sua ação se exerça com critério e prudência, deve ser feito. O divisor dos benefícios será apurado depois, também com prudência e critério científico. Continuemos, pois, as observações nesse sentido, já, agora, confiantes, para, com segurança e imparcialidade, darmos a última palavra sôbre questão de tanta relevância e que tão de perto nos toca.

Não apresentamos, como a muitos poderá parecer, novidade por demais conhecida — o emprêgo da Aureomicina, por via parenteral.

Não desconhecemos que isso já se tenha feito inúmeras vêzes. Mas, sabemos também que tal via tem sido desaconselhada, pelos inconvenientes que produziu nas mãos de muitos experimentadores — HARNED *et al.* (1948); COLLINS, PAYNE e FINLAND (1948); DOWLING *et al.* (1948); BRYER *et al.* (1948); SCHOENBACH, BRYER e LONG; LENNETTE, MEIKLEJOHN e THELEN (1948); EINLAND *et al.* (1949); LEVADITI e VAISMAN (1950) — que, para tal fim, tiveram o antibiótico distribuído pelo laboratório produtor, não obstante se tratasse de produto destinado especialmente para ser empregado por essa via.

Os inconvenientes apontados são, sobretudo, dor e irritação locais.

Nesse particular, deve ainda ser referido, que o próprio folheto de divulgação da Aureomicina distribuído à classe médica, pelo LEDERLE LABORATORIES (1949), diz o seguinte, repetindo trecho de editorial do *Lancet*: "AUREOMYCIN: A VERSATILE ANTIBIOTIC." (1949): "A administração intramuscular produz dor e irritação locais, tendo-se substituído ultimamente essa via pela oral. Parece que com o aperfeiçoamento dos métodos de obtenção e os novos processos de preparação se vão eliminando êsses inconvenientes."

Assim sendo, depreende-se que os próprios produtores ainda não conseguiram oferecer tão preciosa droga em condições satisfatórias para ser empregada correntemente pela via intramuscular.

É por isso, natural que se divulgue neste trabalho o resultado obtido com o tratamento dêste doente, resultado êsse que parece vir abrir nova fase para o emprêgo do antibiótico.

A associação das vias oral e parenteral, como foi dito, parece ser, de fato, o meio adequado para, nos casos de suma gravidade, se ganhar tempo

no sentido de obter do precioso medicamento os efeitos almejados, que, sem dúvida, é capaz de produzir.

Deve-se ter em mente que, sobretudo nesses casos, é que as funções digestivas são sempre mais comprometidas, podendo retardar a absorção dos medicamentos administrados por via oral.

A verificar-se em maior número de doentes o resultado obtido no caso relatado, caso êste que nada mais é do que a reprodução daquilo que foi observado experimentalmente, no laboratório, novos horizontes possivelmente surgiram para o aperfeiçoamento da terapêutica das diversas moléstias em que êsses novos antibióticos agem favoravelmente, vindo proporcionar economia, comodidade e até segurança para os enfermos.

Não chegaremos até a perfeição do emprêgo de uma dose única eficiente?

Porque não, se as experiências realizadas no Butantan (MACEDO, BRANDÃO e LEMOS MONTEIRO, 1950) neste particular, já demonstraram que uma única injeção de 20 mg por K. de pêso, em cobaias com doença experimental declarada, foi capaz de curar o animal, fazendo a temperatura voltar ao normal de 12 a 24 horas?

Exames de Laboratório

Sangue :

3-6-50 (material colhido no demicílio) :			
	Reação de Widal : Negativo	Reação Weil-Felix : Negativo	
5-6-50	" " " B 1/50	" "	Negativo
12-6-50	" "	" "	1/100
20-6-50	" "	" "	1/100
5-6-50	Inoculação em cobaia : <i>Negativo</i>		
	Fixação de complemento	Tifo murino : Negativo	
		Febre Maculosa : 1/20	
14-6-50	Hemossedimentação (Wintrobe) 24 mms.		
	Fórmula leucocitária :		
		7-6-50	14-6-50
Neutrófilos	{ Jovens 0%	{ 78%	{ 36%
	{ Núcleo em bastonetes 20%		
	{ Núcleo segmentado 58%		
Eosinófilos		1%	0%
Basófilos		0%	0%
Linfócitos	{ Pequenos 4%	{ 18%	{ 61%
	{ Grandes 0%		
	{ Formas de Gumprecht 14%		
Monócitos		2%	3%
Plasmócitos		1%	0%
Granulações tóxicas		+++	+
Degeneração vacuolar		+	

Determinação da bilirrubina (Malloy-Evelipne) :

		12-6-50	23-6-50
Bilirrubina direta imediata	0,20	0,12
" " total	0,20	0,07
Bilirrubina indireta	0,70	0,10
" Total	0,85	0,17

	12-6-50	23-6-50
Takata-Ara	Positivo 01232 110	Positivo 0012321093
Timol-Mac Langan	4,8 unidade turvação-	2,3 unidade
<i>Urina :</i>		
	9-6-50	20-6-50
Proteínas	Traços leves	Traços leves
Sais biliares	+	+
Hemácias	Menos de 1 por campo	Menos de 1 por campo

RÉSUMÉ

Ayant vérifié par l'observation d'un grand nombre de cas de "Fièvre Maculeuse", que le traitement appliqué, presque toujours trop tard, ne pouvait sauver qu'un petit nombre de malades, les auteurs estiment que le problème thérapeutique dépend de la rapidité avec laquelle on doit agir contre la maladie.

En effet, les personnes atteintes entrant à l'hôpital presque toujours vers le neuvième jour de la maladie et la mort arrive, en général, dans la deuxième semaine. A cause de cela, les auteurs recommandent l'emploi de la voie parenterale associé à celui de la voie entérale dans l'administration des antibiotiques.

Les inconvénients provoqués par l'injection d'Auréomycine : irritation, douleur locale intense, inflammation et nécrose ont été supprimés par le procédé employé par J. J. Macedo, C. Haberbeck Brandão et E. Lemos Monteiro, qui sont arrivés à rendre possible, chez les cobayes, l'utilisation de l'antibiotique fourni par les producteurs pour l'usage oral, en injections sous-cutanées, sans se produire les réactions que nous avons citées.

Dans une série d'expériences réalisées à l'Institut Butantan de São Paulo, au Brésil, les auteurs vérifièrent que lorsque les cobayes inoculés avec le *Dermacentroxenus Rickettsi* recevaient l'injection de solution d'Auréomycine purifiée et en dose suffisante, ils n'étaient pas infectés ; si la dose était insuffisante, la maladie était retardée.

Chez les animaux infectés expérimentalement, l'Auréomycine donnée par voie sous-cutanée amena la guérison en 12 ou 24 heures avec des doses de 2 à 20 mg par Kilo de poids.

Devant de tels résultats expérimentaux concordants chez une grande quantité d'animaux, on a employé l'Auréomycine purifiée chez un jeune garçon gravement atteint, venant de la campagne, ayant 13 ans, de couleur blanche, pesant 39 Kilos et interné au 8^e jour de la maladie.

Le malade, profondément intoxiqué, délirait, avait un exanthème abondant sur tout le corps et en quelques régions, de véritables ecchymoses. Au début on lui fit prendre 6 capsules de 250 mg de Chloromycetine suivies d'une capsule de 3 en 3 heures. Vingt-deux heures après, quand le malade

avait déjà pris 3,0 de cet antibiotique sans qu'aucune modification se fut produit dans son état ou sur la température, on lui fit une injection intramusculaire de 60mg. d'Auréomycine en solution de 1% de Novocaïne que le malade supporta parfaitement. La température était alors à 40,1°C. et ceci se passait dans l'après-midi.

Le lendemain matin la température descendait à 38° et, à midi, le thermomètre marquait 37,4° ; l'état du malade semblait amélioré. Vingt-quatre heures après la 1^e injection, on lui en donna une autre de 100mg d'Auréomycine. La température était remontée à 38,2° ; à minuit elle était à 38,8° mais le matin suivant elle descendait à 37,2° et à midi à 36,6°. Dans l'après midi de cette même journée, nouvelle injection de 60mg d'Auréomycine. La température ne dépassa plus 37,5° dans la nuit.

Le lendemain, le malade recevait encore une injection musculaire de 60mg d'Auréomycine.

"Per os" il fit encore 1 capsule de Chloromycétine toutes les 3 heures.

Après la 2^e injection l'état général du malade s'améliora sensiblement, le pouls accompagnant en parfaite consonance, les oscillations de la température. L'exanthème fin et les taches plus petites disparurent après le 4^e ou le 5^e jour de traitement ; l'exanthème des taches ecchymotiques dura assez longtemps et fut suivi d'une abondante squamosite.

Les auteurs se basant sur les travaux expérimentaux déjà cités et par le malade qu'ils puvent observer, sont persuadés que les injections d'Auréomycine furent la cause de l'amélioration et de la guérison du premier malade.

Comparons ce cas avec celui des deux autres malades ayant presque le même âge que notre jeune garçon, étant atteints depuis le même nombre de jours et dont l'état était de même gravité, soignés seulement avec l'Auréomycine orale, qui moururent, l'un 42 heures et l'autre 48 heures après le début du traitement (dose totale : 7,0gr.).

Constatant le succès du premier cas, les auteurs sont d'avis que l'emploi par voie parentérale seulement ou associé à celui de la voie entérale, offre un vaste champ d'exploration, non seulement pour le traitement de la fièvre Maculeuse comme probablement dans la fièvre typhoïde et d'autres maladies sur lesquelles ces antibiotiques exercent une action bienfaisante.

ASSOCIAÇÃO OF AUREOMYCIN USED BY INTRAMUSCULAR ROUTE AND OF CHLOROMYCETIN BY ORAL ADMINISTRATION IN THE TREATMENT OF ROCKY MOUNTAIN SPOTTED FEVER. CONSIDERATION ABOUT THE RESULTS OBTAINED BY THE USE OF PURIFIED AUREOMYCIN FOR PARENTERAL ADMINISTRATION.

SUMMARY

Having verified by a great number of cases of Rocky Mountain Spotted Fever that the treatment can only be of benefit to a limited number of patients, because of the fact that it is only started rather late, the authors

think that the therapeutic problem rests on the rapidity with which the disease has to be fought. In fact, the patients enter the hospital, in general, on the ninth day of the disease, and the death occurs generally on the second week of the disease. Thus they advise the association of the parenteral to the enteral route in the administration of the antibiotics.

The inconveniences caused by the injection of Aureomycin, such as : irritation, intense local pain, inflammation and necrosis were removed by the method introduced by J. J. Macedo, C. Haberbeck Brandão and E. Lemos Monteiro who succeeded in using the antibiotic produced for oral administration as subcutaneous injections without the occurrence of the mentioned reactions.

In a series of experiences carried on by the authors in the Instituto Butantan, São Paulo, Brazil, they verified that the guinea-pigs infected by *Dermacentrozenus Rickettsi*, when receiving simultaneously the injection of a solution of purified Aureomycin, in a sufficiently large dosis, were not infected ; if the dosis were insufficient, the disease was delayed in its development. In experimentally infected animals, the Aureomycin, injected subcutaneously, was capable of producing the cure, within 12 and 24 hours, in dosis of 2 to 20mg per kilogram weight.

With such experimental results, agreeing in a large series of animals, they used the purified Aureomycin in a patient deeply ill, coming from the rural zone, 13 years old, white, weighing 39 kilograms, admitted on the 8th day of the disease. The patient was highly intoxicated, with delirium, showing generalized exanthem on the body, presenting on some of the regions true ecchymosis. At the beginning there were given 6 capsules of 250mg of Chloromycetin, followed by 1 capsule each 3 hours. Twenty two hours afterwards, when there had been given already 3,0 g of this antibiotic, without any change in the clinical picture or on the temperature, an intramuscular injection of 60mg of Aureomycin was given, in a solution of 1% of Novocaine. The temperature was then 40,1°C. This dosis was perfectly well tolerated. That was the situation in the afternoon. The next morning the temperature declined to 38° and at noon to 37,4°. The general condition had apparently improved. Twenty four hours after the first injection, another one of 100mg of Aureomycin was given. The temperature had risen to 38,2°. At midnight the temperature reached 38,8°, and then on the following morning fell to 37,2° and at noon to 36,6°. On the afternoon of that day, another injection of 60mg of Aureomycin was given. Since then the temperature did not get over 37,5° at night. On the next day another intramuscular injection of 60mg of Aureomycin was given. The patient continued taking by mouth, each 3 hours, 1 capsule of Chloromycetin.

After the administration of the second injection the general condition improved considerably, the pulse having followed in perfect harmony the

thermic variations. The punctiform exanthem and the smaller macules disappeared after the 4th or 5th day of treatment, and the eruption due to the ecchymosis persisted for a long time, and finally desquamated.

The authors, based on the experimental works mentioned above and on what was observed in this patient, believe that the injection of Aureomycin led to the rapid improvement and the cure of this patient. For that reason, they compared this case with that of another patient, of almost the same age, the disease lasting the same number of days and of identical gravity, treated only with oral Aureomycin, who died 42 hours after the treatment was started (total dosis : 7,0g).

If the success of this first observation be confirmed, the authors believe that both the use of the parenteral route as well as this one associated to the enteral route will be of great success in the future, not only in the treatment of the Rocky Mountain Spotted Fever, but also, probably, in the typhoid fever and in other diseases for which the use of these antibiotics has proved to be of good results.

BIBLIOGRAFIA

- ANIGSTEIN, L., D. M. WHITNEY e J. BENINSON — 1948 — Aureomycin, new antibiotic with antirickettsial properties; its effect on experimental spotted fever and epidemic typhus. *Ann. New York Acad. Sc.* 51 : 306.
- ANIGSTEIN, L., D. M. WHITNEY e J. BENINSON — 1949 — Aureomycin; protective effect in experimental Rocky Mountain spotted fever and typhus with particular reference to intermitent treatment. *Texas Rep. Biol. & Med.* 7 : 96-110.
- AUREOMYCIN : A VERSATILE ANTIBIOTIC — 1949 — *Lancet* 1 : 69.
- BRYER, M. S. *et al.* — 1948 — Treatment of experimental infections with Aureomycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 51 : 254.
- COLLINS, H. S., T. F. PAYNE e M. FINLAND — 1948 — Clinical studies with Aureomycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 51 : 231.
- COOK, C. — 1948 — Rocky Mountain spotted fever treated with Aureomycin. *J. Am. Med. Ass.* 138 : 885.
- DOWLING, H.F. *et al.* — 1948 — Studies on serum concentrations in humans and preliminary observation on the treatment of human infections with Aureomycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 51 : 241.
- EINLAND, M. — 1949 — Present status of Aureomycin therapy. *Ann. Int. Med.* 31 : 39.
- HARNED, B.K. *et al.* — 1948 — The pharmacology of Duomycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 51 : 182.
- LEDERLE LABORATORIES DIVISION — Aureomicina. 1949; 61245-25 A.C.
- LENNETTE, E.H., G. MEIKLEJOHN e H.M. THELEN — 1948 — Treatment of Q Fever in man with Aureomycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 51 : 331.
- LEVADITI, C. e A. VAISMAN — 1950 — Effects virulicides de l'Aureomycin sur le virus de la fièvre aphteuse. *Compt. Rend. Acad. Sc.* 230 : 1221.
- MACEDO, J.J., C.H.BRANDÃO e E.L.MONTEIRO — 1950 — Ação da Aureomicina sobre a Febre Maculosa experimental em cobaios. Trabalho apresentado ao V Congresso Internacional de Microbiologia, Rio de Janeiro.
- PAYNE, E.H., J.A.KNAUDT e S.PALACIOS — 1948 — Treatment of epidemic typhus with chloromycetin. *J.Trop.Med.&Hyg.* 51 : 68-71.
- PIZA, J.T. — Comunicação ao Departamento de Higiene e Medicina Tropical da Associação Paulista de Medicina, 1950.
- SCHOENBACH, E.B., M.S.BRYER e H.P.LONG — The pharmacology and clinical trial of Aureomycin; a preliminary report.
- VAISMAN, A. — 1950 — Synergie de la chloromycetine et de l'aureomycine dans le traitement de l'infection typhique de la souris. *Compt.Rend.Soc.Biol.* 144 : 328.