

AÇÃO DA AUREOMICINA SOBRE A FEBRE MACULOSA EXPERIMENTAL EM COBAIAS

Sua atividade, após a adaptação à via parenteral, sobre rickettsias isoladas
em São Paulo

por

J. J. DE MACEDO
Do Instituto Butantan

C. HABERBECK BRANDÃO

e

E. LEMOS MONTEIRO
Do Instituto Adolfo Lutz

Sabe-se que a aureomicina é o antibiótico de escolha para o tratamento das rickettsioses, segundo demonstraram os trabalhos de WONG e COX (1948), ANIGSTEIN e colab. (1948), SCHOENBACH e colab. (1948), DOWLING e colab. (1948) e LENNETTE e colab. (1948). Procuramos comprovar a ação desse antibiótico na febre maculosa experimental em cobaias com rickettsias isoladas em São Paulo, conhecida como é sua identidade antigênica com as rickettsias que ocasionam, nos Estados Unidos, a febre maculosa das Montanhas Rochosas.

Nos trabalhos experimentais em que se utilizam cobaias, a via parenteral é a que mais comodidade e segurança oferece à administração de medicamentos. O emprêgo da aureomicina, por essa via, acarreta certos prejuízos e inconvenientes, tais como fenômenos inflamatórios locais acentuados, às vezes chegando a necrose, que a contra-indicam, conforme foi assinalado, em diferentes trabalhos, por grande número de autores: HARNED e colab., COLLINS e colab., DOWLING e colab., BRYER e colab., SCHOENBACH e colab. e LENNETTE e colab. (1948).

Utilizando a aureomicina destinada a uso oral, conseguimos adaptá-la à via parenteral, suprimindo os inconvenientes mencionados; essa modificação possibilitou execução perfeita de nossas experiências e, o que é de maior relevância, veio permitir, posteriormente, o tratamento, por via intramuscular, de doentes de febre maculosa (1950). Com efeito, esses doentes são medicados, quase sempre entre nós, nos últimos períodos da doença, o que dificulta sobremaneira, não só a administração oral dos medicamentos indicados, como também a obtenção segura de rápidos efeitos terapêuticos.

MATERIAL E TÉCNICA

Usamos cobaias pesando, aproximadamente, 500g; a raça de rickettsias empregada foi a conhecida por "Cupecê", isolada nas proximidades da Capital de São Paulo, altamente virulenta para cobaias. As inoculações infectantes faziam-se por via intraperitoneal, na dose de 1 ml de sangue, colhido por punção cardíaca de cobaias contando 3 dias de reação febril. Considerava-se febre temperatura superior a 39,6.°C; a verificação termométrica fazia-se, diariamente, às 10 horas da manhã. A aureomicina adaptada à via parenteral e por nós utilizada proveio do lote 4474.134. A administração fazia-se por via subcutânea, diluindo-se o antibiótico, no momento de usá-lo, em solução aquosa de cloridrato de procaína a 1%. Realizamos cinco experiências, sendo que, nas quatro primeiras, empregamos lotes de dez cobaias e na quinta experiência, trinta cobaias divididas em três lotes de dez. Constatava-se a virulência das rickettsias inoculadas e a inocuidade do antibiótico, mediante o emprêgo de lotes testemunhas. Na primeira experiência, inoculavam-se rickettsias e, ao mesmo tempo, injetavam-se, dois miligramos de aureomicina, sendo esta dose repetida, diariamente, sete dias. Na segunda experiência, inoculadas as cobais, esperava-se que o período febril completasse 72 horas, injetando-se, diariamente, a partir de então, dois miligramos de aureomicina, durante 3 dias. Na terceira, aguardava-se também que a reação febril completasse 3 dias para injetar-se aureomicina, desta vez na dose única de dez miligramos. Na quarta, injetamos dose única de dez miligramos do antibiótico, ao mesmo tempo que rickettsias eram inoculadas. Finalmente, na quinta experiência, os animais dos três lotes, infectados concomitantemente, eram tratados com injeções de aureomicina somente quando apresentavam temperatura superior a 39,6.°C, sendo de meio, um e dois miligramos, respectivamente, as doses do antibiótico, usadas individualmente no primeiro, segundo e terceiro lotes.

RESULTADOS E COMENTÁRIOS

Primeira experiência — Com a inoculação concomitante de rickettsias e aureomicina, não houve aparecimento de sintomas de febre maculosa nas cobaias. Esse resultado era de esperar-se, aliás, pois esta experiência reproduziu o que fizeram ANIGSTEIN e colab. (1948).

Segunda experiência — Verificamos queda imediata da curva térmica, na maioria quase absoluta dos animais; persistência definitiva da cura.

Terceira experiência — A dosagem única de dez miligramos foi inteiramente satisfatória para debelar, completamente, a infecção.

Quarta experiência — Verificou-se que algumas cobaias não foram protegidas, porquanto em três delas manifestou-se a infecção; contudo, nessas cobaias, o período de incubação foi muito aumentado.

Quinta experiência — O tratamento individual das cobais, isto é, a administração de injeções de meio, um e dois miligramos de aureomicina por cobaia, conforme o lote, somente quando a temperatura ultrapassava

de 39,6.°C, permitiu atenuar-se a infecção com ponderável número de sobrevividas. Em algumas cobaias, a cura procedeu-se com doses muito pequenas de antibiótico. Não obstante a sobrevivência ter sido maior no lote tratado com a maior dose, os resultados, parece-nos, foram, de um modo geral, iguais.

Para servir de contróle da atividade antibiótica da aureomicina após sua adaptação à via parenteral, utilizamo-nos também, obedecendo às mesmas normas de experimentação, da aureomicina, tal qual é distribuída para uso oral, em injeções subcutâneas, depois de dissolvida com novocaína a 1%. Apesar dos efeitos desagradáveis que as injeções ocasionam, essa apreciação torna-se possível em virtude da rapidez com que age o antibiótico na febre maculosa experimental em cobaias, provocada por rickettsias altamente virulentas, como as que foram por nós usadas.

Diante dos resultados obtidos experimentalmente, no laboratório, confirmados, posteriormente, na clínica, com o tratamento de seres humanos padecendo de febre maculosa, julgamos que é possível tornar a aureomicina injetável, seja por via subcutânea, seja por via intramuscular, sem que fique prejudicada sua ação anti-rickettsiana.

RESUMO

Nos trabalhos experimentais em que se utilizam cobaias, a administração parenteral dos medicamentos é a via que mais comodidade e segurança oferece. O emprêgo da aureomicina, por essa via, acarreta certos prejuízos e inconvenientes que a contra-indicam.

Entretanto, o antibiótico destinado, originariamente, à via enteral, após processo de adaptação feito pelos autores, permitiu tornar a via parenteral perfeitamente utilizável, afastando reações indesejáveis.

Empregando dose única ou dose fracionada, foi-lhes possível, assim, mostrar a eficiência preventiva ou curativa da aureomicina adaptada ao uso parenteral, sôbre a febre maculosa experimental em cobaias, infectadas com rickettsias isoladas em São Paulo.

SUMMARY

In experimental works on guinea-pigs, it is the parenteral administration of drugs which offers most commodity and security. The use of aureomycin by this route has certain disadvantages and inconveniences which do not recommend it.

The adaptation made by the authors, however, of the antibiotic which was originally destined for enteral application, permitted the perfect utilization of the parenteral route, by eliminating undesirable reactions.

By applying a single or fractioned dose they were able to show the preventive or curative efficacy of aureomycin, after adaptation to parenteral use on experimental spotted fever in guinea-pigs which had been infected with rickettsias isolated in São Paulo.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei experimentellen Arbeiten, bei welchen man gewöhnlich Meerschweinchen benützt, wird der parenterale Weg wegen Sicherheit und Leichtigkeit bei allen Medikamenten vorgezogen. Die Anwendung jedoch des Aureomyzins auf diesem Wege, zeigt gewisse Nachteile, so dass dieser Introduktionsweg hier nicht zu empfehlen ist.

Es ist deshalb zu begrüßen, dass die Verfasser das Aureomysin so verwandeln konnten, dass dieses Medikament, das bisher durch den Mund verabreicht wurde, nun ebenfalls parenteral eingespritzt werden kann, ohne dass irgendwelche unerwünschte Nebenwirkungen auftreten.

Mit diesem neu adaptierten Aureomyzin in einer einzigen Einspritzung oder in mehreren fraktionierten Dosen konnten die Verfasser die preventive oder die kurative Wirkung des Aureomyzins gegen das Rocky Mountain Spotted Fever bei Meerschweinchen, angesteckt mit Rickettsien, welche in São Paulo isoliert wurden, feststellen.

L'ACTION DE L'AURÉOMICINE DANS LA FIÈVRE MACULEUSE EXPÉRIMENTALE DES COBAYES.

Son activité, après l'adaptation à la voie parentérale, sur des rickettsies
isolées à São Paulo

pour

J. J. DE MACEDO

De l'Institut Butantan

C. HABERBECK BRANDÃO

et

E. LEMOS MONTEIRO

De l'Institut Adolfo Lutz

On sait que l'auréomycine est l'antibiotique de choix pour le traitement des rickettsioses, comme l'ont démontré les travaux de WONG et COX (1948), ANIGSTEIN et colab. (1948), SCHOENBACH et colab. (1948), DOWLING et colab. (1948) et LENNETTE et colab. (1948). Nous avons cherché à démontrer l'action de cet antibiotique dans la fièvre maculeuse expérimentale sur des cobayes infectées avec des rickettsies isolées à São Paulo, étant donné qu'on connaît leur identité antigénique avec les rickettsies que occasionnent, aux États-Unis, la fièvre maculeuse des Montagnes Rocheuses.

Dans les travaux expérimentaux où l'on emploie des cobayes, la voie parentérale est celle que offre le plus en commodité et de sécurité pour l'administration de médicaments. Cependant, l'emploi de l'auréomycine, par cette voie, présente certains inconvénients tels que des phénomènes locaux accentués, amenant parfois une nécrose, ce que la contre-indique, comme cela a été signalé par un grand nombre d'auteurs en différents travaux : HARNE et colab., COLLINS et colab., DOWLING et colab., BRYER et colab., SCHOENBACH et colab. et LENNETTE et colab. (1948).

MATÉRIEL ET TECHNIQUE

Nous avons utilisé des cobayes pesant approximativement 500 g; la souche de rickettsies employée a été celle connue sous le nom de "Cupecé," isolée près de la Capitale de São Paulo, très virulente pour les cobayes. Les inoculations infectantes ont été faites par voie intrapéritonéale, à la dose de 1 ml de sang, recueilli par ponction cardiaque de cobayes ayant eu 3 jours de réaction fébrile. On a considéré fièvre une température supérieure à 39,6°C; la vérification thermométrique a été faite chaque jour à

10 heures du matin. L'auréomycine adaptée à la voie parentérale, utilisée par nous, provenait du lot 4474.134. L'administration a été faite par voie sub-cutanée, en diluant l'antibiotique au moment de l'emploi, dans une solution aqueuse de chlorhydrate de procaine à 1%. Nous avons réalisé cinq expériences; pour les quatre premières, nous avons employé lots de 10 cobayes et pour la cinquième expérience, trente cobayes divisées en trois lots de dix. On a constaté la virulence des rickettsies inoculées et l'inocuité de l'antibiotique au moyen de lots-témoins. Dans la première expérience, on a inoculé des rickettsies et, en même temps, on a injecté deux milligrammes d'auréomycine, cette dose ayant été répétée journalièrement pendant sept jours. Dans la deuxième expérience, après avoir inoculé les cobayes, on a attendu que la période fébrile atteigne 72 heures, en injectant alors, à partir de ce moment, deux milligrammes d'auréomycine, chaque jour, pendant 3 jours. Dans la troisième expérience, on a attendu également que la réaction fébrile atteigne 3 jour pour injecter l'auréomycine, cette fois en une dose unique de 10 milligrammes. Dans la quatrième expérience, on a injecté une dose unique de 10 milligrammes d'antibiotique en même temps que les rickettsies étaient inoculées. Finalement, dans la cinquième expérience, les animaux des trois lots, infectés en même temps, étaient traités avec des injections d'auréomycine que lorsqu'ils présentaient une température supérieure à 39,6°C, les doses d'antibiotique utilisées individuellement étant, respectivement, de 0,5, 1,0 et 2,0 milligrammes pour le premier, le second et le 3^{ème}. lot.

RÉSULTAS ET COMMENTAIRES

Première expérience — Avec l'inoculation concomitante de rickettsies et d'auréomycine, il n'y a pas eu d'apparition de symptômes de fièvre maculeuse sur les cobayes. Ce résultat n'avait rien de surprenant puisqu'il était la répétition de l'expérience qu'avaient faite ANIGSTEIN et colab. (1948).

Deuxième expérience — Nous avons constaté une chute immédiate de la courbe thermique, pour la majorité presque absolue des animaux; persistance définitive de la guérison.

Troisième expérience — La dose unique de 10 milligrammes a été entièrement satisfaisante pour enrayer complètement l'infection.

Quatrième expérience — On a constaté que quelques cobayes n'ont pas été protégés puisque, sur trois d'entre eux, l'infection s'est manifestée; néanmoins, la période d'incubation a été très augmentée.

Cinquième expérience — Le traitement individuel des cobayes, c'est-à-dire, l'administration d'injections de 0,5, 1,0 ou 2,0 milligrammes d'auréomycine par cobayes, selon le lot, seulement lorsque la température dépassait 39,6°C, a permis d'atténuer l'infection avec un nombre appréciable de survies. Pour quelques cobayes, la guérison s'est opérée avec des doses très petites d'antibiotique. Bien que la survivance ait été plus grande dans le lot traité avec la plus grande dose, il nous semble qu'en général les résultats ont été identiques.

Comme contrôle de l'activité antibiotique de l'auréomycine après son adaptation à la voie parentérale, nous avons utilisé également, en observant les mêmes normes d'expérimentation, l'auréomycine telle qu'elle est dis-

tribuée pour l'usage oral, en injections sub-cutanées, dissoute avec novocaine à 1%. Malgré les effets désagréables que les injections occasionnent, cette appréciation est possible étant donné la rapidité avec laquelle agit l'antibiotique dans la fièvre maculeuse expérimentale sur les cobayes, provoquée par des rickettsies très virulentes comme celles que nous avons utilisées.

Devant les résultats obtenus expérimentalement au laboratoire, confirmés postérieurement dans la clinique, avec le traitement d'êtres humains souffrant de la fièvre maculeuse, nous estimons qu'il est possible de rendre l'aureomycine injectable, soit par voie sub-cutanée, soit par voie intramusculaire, sans que son action anti-rickettsienne en soufre.

BIBLIOGRAFIA

- ANIGSTEIN, L., D. M. WHITNEY e J. BENINSON — 1948 — Aureomycin — A new antibiotic with antirickettsial properties: its effects on experimental spotted fever and epidemic typhus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51: 306-317.
- DRYER, M. S., E. B. SCHOENBACH, E. A. BLISS e C. A. CHANDLER — 1948 — Treatment of experimental infections with aureomycin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51: 254-266.
- COLLINS, H. S., T. F. PAINE e M. FINLAND — 1948 — Clinical studies with aureomycin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51: 231-240.
- DOWLING, H. F., M. H. LEPPER, L. K. SWEET e R. L. BRICKHOUSE — 1948 — Studies on serum concentrations in human and preliminary observations on the treatment of human infections with aureomycin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51: 241-245.
- HARNED, B. K., R. W. CUNNINGHAM, M. C. CLARK, R. COSGROVE, C. H. HINE, WM. MCCAULEY, E. STOKEY, R. E. VESSEY, N. N. YUDA e Y. SUBBAROW — 1948 — The pharmacology of duomycin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51: 182-210.
- LENNETTE, E. H., G. MEIRLEJOHN e H. M. THELEN — 1948 — Treatment of Q fever in man with aureomycin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51: 331-342.
- SCHOENBACH, E. B., S. BRYER MORTON e PERRIN H. LONG — 1948 — The pharmacology and clinical trial of aureomycin: a preliminary report. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51: 267-279.
- TOLEDO PIZA, J., J. J. MACEDO, E. LEMOS MONTEIRO, C. H. BRANDÃO e L. P. BARRETO NETO — 1950 — Associação da aureomicina utilizada por via muscular e da cloromicetina por via oral, no tratamento da febre maculosa. Considerações sobre os resultados obtidos pelo emprêgo da aureomicina purificada para utilização parenteral. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 10: 35-48.
- WONG, SAN C. e HERALD R. COX — 1948 — Action of aureomycin against experimental rickettsial and viral infections. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51: 290-305.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
DIVISION OF THE PHYSICAL SCIENCES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
5780 SOUTH CAMPUS DRIVE
CHICAGO, ILLINOIS 60637
TEL: 773-936-3700
FAX: 773-936-3701
WWW: WWW.CHEM.UCHICAGO.EDU