

ATUALIZAÇÕES

SULFAMIDOTERAPIA EM NEUROLOGIA METODOLOGIA PARA SEU EMPRÊGO

J. M. TAQUES BITTENCOURT *

As sulfamidas revelaram-se a melhor arma terapêutica moderna no combate às infecções bacterianas. Os magníficos resultados obtidos com o seu emprego, a melhora sensível e progressiva do prognóstico de infecções que até pouco tempo alarmavam justamente os clínicos, a possibilidade de emprego científico da medicação baseado em estudos bacteriológicos, químicos e fármaco-dinâmicos, chamou a atenção e incentivou o espírito pesquisador dos técnicos. Grande número de estudos têm sido feitos, principalmente por ingleses e norte-americanos e o número de compostos sulfamidicos aumentam continuamente. Todos eles derivam-se da sulfanilamida (para-aminobenzeno sulfamida) por alterações introduzidas no grupo amina ou amida de sua molécula.

Outros corpos químicos, derivados do enxofre mas não da sulfanilamida, têm sido sintetizados e experimentados no combate às infecções. Refiro-me às sulfonas. Estudos químicos realizados com as sulfamidas provaram a impossibilidade de sintetizar compostos mais enérgicos, si bem seja possível preparados menos tóxicos (1). As expectativas voltam-se, atualmente, para as sulfonas, cujo estudo está sendo feito intensamente, na esperança de obter preparados mais eficazes e de mais amplas aplicações.

Compostos utilizados em clínica neurológica.

Os compostos obtidos por modificações no grupo amina não se usam mais atualmente, tendo só interesse histórico. Utilizam-se, hoje, os derivados obtidos por modificação do grupo amida. São eles, por ordem cronológica de aparecimento: sulfapiridina, sulfatiazol, sulfadiazina (2) e sulfametazina (3).

Escolha do medicamento:

a) *Ação específica dos derivados sulfamidicos* — A quimioterapia sulfamídica é uma terapêutica específica. Não se realizaram as desmedidas esperanças iniciais de que estes compostos fossem eficazes contra todas as infecções bacilares e a virus. Seu emprego abusivo, fruto mais do entusiasmo que da pesquisa científica trouxe amargas desilusões. Verificou-se a existência de limitações na utilização dessas drogas e o trabalho perseverante, observando sua ação em vitro e em vivo na presença dos organismos patogênicos, pode sistematizar de maneira segura as suas indicações. Verificou-se a ineficácia desses medicamentos no controle das infecções a virus (4) e no próprio campo das infecções bacterianas seu emprego foi restringido (3). E principalmente pode ser comprovada a ação diferente de cada composto frente aos diversos agentes patogênicos.

* Assistente extra-numerário do Serviço de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. Adherbal Tolosa).

(1) Mingoja, Q. — Arq. de Biologia 27:49 (Maio-Junho) 1943.

(2) Ardley, D. G — Lancet 2:625 (Novembro) 1941

(3) Macartney, D. W. e col. — Lancet 1:639 (Maio, 30) 1942

(4) Existem raras exceções, como para a virus da linfogranulomatose venérea — Oliphant, J. W. e col. J.A.M.A. 118:970 (Março, 21) 1942 e possivelmente para o do tracoma — J.A.M.A. 118:181 (Janeiro) 1942.

(5) Reimann, H. A. — Arch. Int. Med. 70:132 (Julho) 1942,

Dos germes causadores de infecção no sistema nervoso, os passíveis de sofrer a ação inibidora das sulfamidas, são mais comuns, os seguintes: meningococo, pneumococo, estreptococo, estafilococo, gonococo, hemófilo influenza, bacilos coli, tífico e paratíficos, piocianico e de Friedlander. Como a escolha do medicamento depende do germe causador da infecção torna-se imprescindível, na prática clínica atual, o diagnóstico etiológico preciso. A ação bacteriostática das diferentes sulfamidas sobre os germes patogênicos é resumida no quadro abaixo (6).

G E R M E	Sulfani- lamida	Sulfapi- ridina	Sulfatiazol	Sulfadiazina	Sulfame- tazina
Estreptococo grupo A da classificação de Lancefield	+++	++	++	+++	
Estreptococo grupo B da classificação de Lancefield (viridans)	—	—	—	—	
Estreptococo grupo C da classificação de Lancefield	++	+	+	++	
Estreptococo grupo G da classificação de Lancefield (enterococos)	—	+	++	+	
Estreptococo anaeróbio	—	+	+	+	
Estafilococo	—	+	++	++	
Pneumococo tipo III	++	+++	+++	+++	+++
Pneumococo: demais tipos	—	+++	+++	+++	+++
Meningococo	++	+++	+	+++	+++
Gonococo	++	+++	+++	+++	+++
B. tífico e paratífico	—	±	±	±	
B. coli	+++	+++	+++	+++	
B. Pfeiffer	+	++	+	++	
B. piocianico	—	++	+	++	
B. Fried'ander		+		++	

Legenda: — inativa; ± ação duvidosa; + ação medíocre; ++ ação moderada; +++ ação boa.

A diferente ação de cada derivado sulfamídico é explicada, atualmente, pelo mecanismo de ação, conforme a teoria nutricional (7). Todos os autores modernos admitem que o efeito terapêutico dos compostos sulfamídicos é devido à ação do medicamento sobre as bactérias e não por ativar os mecanismos de defesa do organismo humano. Demonstram essa ação as alterações da forma e do crescimento dos germens, quando em contacto com a droga, fato este que explica a dificuldade do diagnóstico bacteriológico quando o doente está em uso desses preparados. As sulfamidas agem sobre o metabolismo das bactérias, tornando-as mais susceptíveis de serem destruídas pelos mecanismos de defesa do organismo — fagocitose e lise. Segundo a teoria nutricional, os germes necessitam, para seu crescimento, de certas substâncias pré-formadas em seu meio que se chamam metabolitos. O metabolismo de tais substâncias é essencial para o crescimento dos micro-organismos e envolve muitas reações enzimáticas. Existem certos compostos orgânicos que tem estrutura química semelhante a esses metabolitos, podendo, por esse motivo, interferir nessas reações enzimáticas fundamentais para a vida das bactérias. As sulfamidas

(6) Spink, W. W. — Sulfanilamide and related compounds in general practice 1 vol. Chicago, U.S.A., The Year Book Publishers, 1941. Goodman, L. e Gillman, A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1 vol. 1.ª edição, MacNillan Co. New York, 1941. Rammelkanp, C. H. — Medical Clinics of North Amer. 26:1.375 (Setembro) 1942.

(7) Mc Ilwain, H. Lancet 1:412 (Abril, 4) 1942.

contam-se entre esses corpos orgânicos. Como cada germe necessita de metabólitos diferentes, os processos enzimáticos diferem e um inibidor pôde afetar certo germe e não outro. Compreende-se com facilidade a ação bacteriostática específica das sulfamidas. Outros fenômenos observados na prática, como a existência de germes sulfamido-resistentes e a necessidade do emprego inicial de doses altas são perfeitamente explicáveis. Assim como é possível habituar um germe a crescer em meio nutritivo pobre, obrigando-o, aos poucos, a sintetizar os produtos que necessita para seu metabolismo, também pôde-se obrigá-lo a aumentar gradualmente a síntese do metabólito, fato que o torna resistente às sulfamidas. Tais germes foram creados em laboratórios e casos clínicos — mesmo epidemias — já foram descritos, estando seu aparecimento relacionado com a prescrição ascendentemente gradual do remédio, ao contrário da regra que é dar doses iniciais máximas.

b) *Propriedades farmacológicas: difusão* — Qualquer seja a via de introdução, os compostos sulfamídicos difundem-se regularmente por todos os órgãos, tecidos e líquidos orgânicos normais ou patológicos, alcançando uma concentração muito próxima da do sangue (8). A essa lei faz exceção notável o líquido céfalo-raquidiano. Nesse humor a concentração nunca é igual a do sangue, assim como a velocidade de penetração é menor (9). Tal discordância chamou atenção dos pesquisadores que se puzeram a estudar a penetração das diferentes sulfamidas através da barreira hemo-liquórica. Observaram que a penetração differia conforme o composto empregado. Os medicamentos que penetram no líquido céfalo-raquidiano com maior facilidade são a sulfanilamida que alcança uma concentração igual a 75% da do sangue (10), a sulfadiazina (11) e a sulfametazina (12) cuja penetração vai de 50 a 80%. Segue-se a sulfapiridina com 70% (13) e por ultimo o sulfatiazol com 15 a 40% (14).

A explicação desses fatos pela parcial permeabilidade das meninges não satisfaz. Duas teorias pretendem faze-lo. A primeira considera o fato de só o plasma atravessar a barreira hemo-liquórica, enquanto os glóbulos ficam retidos. A parte da sulfamida difundida nos globulos não penetraria, assim, no líquido céfalo-raquidiano. Como os compostos sulfamídicos se difundem em proporção diferente no plasma e nos glóbulos compreende-se que haverá também diferença na percentagem do medicamento que penetra no líquido céfalo-raquidiano (15). A segunda teoria considera o fato, ainda não confirmado de que parte dos compostos sulfamídicos ficaria adsorvida ao redor das grandes moléculas protéicas do plasma e não se difundiria. A proporção de medicamento assim perdido seria de 20% para a sulfanilamida, 40% para a sulfapiridina, 55% para a sulfadiazina e 75% para o sulfatiazol (16).

O sulfatiazol atravessa a barreira hemo-liquórica com dificuldade; não alcança no líqor uma concentração util. Por esse motivo vão os neurologistas abandonando o seu uso e sua prescrição restringe-se hoje, aos caos de infecção estafilocócica. Mesmo nesses casos, muitos autores preferem usar a sulfadiazina.

c) *Ação tóxica* — As reações tóxicas são frequentes durante o uso das sulfamidas; as graves, que exigem a suspensão do medicamento são, felizmente,

-
- (8) Cantarow e col. — Arch. Int. Med. 69:456, 1042.
 - (9) Katzenelbogen e col. — Amer. J. Med. Sci. 201:724, 1941.
 - (10) Katzenelbogen e col. — Amer. J. Med. Sci. 201:724, 1941.
 - (11) Long. J. A. M. A. — 116:2.398, 1941.
 - (12) Macartney, D. W. e col. — Lancet 1:639 (Maio, 30) 1942.
 - (13) Marshall, e col. — J. Pharmacol. 67:454, 1939.
 - (14) Banks — Lancet 1:104, 1941.
 - (15) Editorial — Lancet. 1:564 (maio, 9) 1942.
 - (16) Davis — Science 95:78, 1942.

raras. A maioria das manifestações tóxicas são razoavelmente toleradas pelos pacientes. Elas são ocasionadas por diversos fatores entre os quais conta-se a baixa do poder de combinação do CO² do plasma, a alteração do metabolismo hemoglobínico e da medula óssea, a formação de compostos acetilados, etc.

A baixa do poder de combinação do CO² do plasma produzida pela união da sulfanilamida com a anidrase carbônica traz a acidose e a cianose. Para combater a acidose receitava-se anteriormente bicarbonato de sódio. Atualmente não se usa mais o bicarbonato com essa finalidade (17). Ele é útil para manter o pH urinário ao redor de 7,2-7,4, tornando mais fácil a dissolução das sulfamidas e seus compostos acetilados, evitando a formação de cristais no aparelho urinário (18). A cianose (19) é devida à formação de metahemoglobina ou mais raramente de sulfahemoglobina e o perigo a que expõe o doente resulta de ficarem imobilizados os carregadores de oxigênio. A metahemoglobina é mais benigna que a sulfahemoglobina porque é reversível espontaneamente: espontaneamente em poucos dias ou imediatamente com o uso de azul de metileno. Já a sulfahemoglobina é mais azul, perdurando até a destruição das hematias afetadas e não responde ao azul de metileno. No início da sulfamidoterapia utilizava-se compostos mais tóxicos; a cianose era mais frequente, a restrição ao uso de enxofre era severo. Atualmente (20), com o emprego de novos compostos, a cianose é mais rara e permite-se a introdução de alimentos ricos em enxofre como ovos e cebolas, só havendo restrição quanto a medicamentos como purgativos (sulfatos), que contenham grande percentagem de enxofre

As complicações mais graves que soem ocorrer no metabolismo hemoglobínico e na medula óssea são a hipo ou aplasia eritroblástica produzindo grave anemia hemolítica aguda e agranulocitose. São das mais temíveis complicações da sulfamidoterapia e infelizmente imprognosticáveis.

A formação de compostos acetilados tem grande importância devido a sua fraca solubilidade o que condiciona a calcinose renal e lesões degenerativas focais nos rins. A formação de cristais é mais frequente com a sulfapiridina e o sulfatiazol por serem as sulfamidas que mais facilmente formam compostos acetilados — 15 a 75% a sulfapiridina e 10 a 30% o sulfatiazol. Quando se empregam essas sulfamidas torna-se útil usar o bicarbonato de sódio ou outro preparado salino para aumentar a solubilidade na urina e prescrever a ingestão de um volume de líquidos um pouco maior que o normal. A presença de cristais e a hematúria microscópica só impõem a parada da medicação quando são acompanhadas de diminuição do volume urinário.

E' necessário notar que as complicações tóxicas são imprognosticáveis e não ha relação constante entre seu aparecimento e as doses empregadas, embora ocorram mais comumente quando se empregam doses elevadas. De todas as manifestações tóxicas, aquelas de prognóstico sério, determinando a imediata suspensão do medicamento são: na primeira semana de tratamento, a anemia aguda hemolítica; na segunda, a hepatite tóxica e na terceira, a agranulocitose (21).

O quadro abaixo sintetiza as manifestações tóxicas das sulfamidas. Como não existe um perfeito acordo entre os muitos trabalhos publicados a esse res-

(17) Committee on Medical Preparedness — J. A. M. A. 16-12-1941. Citado por Ramos Jor., J. — Rev. Medicina 27:15 (Fevereiro) 1943.

(18) Climenko, D. R. e col. — Arch. of Path. 32:889 (Dezembro) 1941.

(19) Colebrook, L. e col. — Lancet 1:1.279, 1936.

(20) Smith, L. e col. — Brit. Med. J. 2:488, 1940.

(21) Keefer citado por Ramos Jor., J. — Rev. de Medicina 27:15 (Fevereiro) 1943.

SINTOMAS TÓXICOS (22)	Sulfanilamida	Sulfapiridina	Sulfatiazol (23)	Sulfadiazina (24)	OBSERVAÇÕES
a) Ação sobre o Sistema Nervoso (25)					
1 — Náusea	+++	++++ 50 a 80%	+++ 25%	++ 9%	Não é grave.
2 — Vômitos	+++	++++ 60%	+++ 20%	++ 45%	Não é grave.
3 — Desidratação-acidose	++	++	++	+	Requer cuidado
4 — Cefaléia	+++	+++	++	++	Não é grave.
5 — Psicose tóxica	++	++	++	++	Suspender a medicação. Forçar líquido.
6 — Dismorfopsia	+	—	—	—	idem.
7 — Cegueira temporária	+	—	+	—	idem.
8 — Afsaia, agrafia, dislalia	+	—	—	—	idem.
9 — Encefalomielite e mielite	+	+	+	—	idem.
10 — Convulsões (uso lical)	—	—	+	—	idem.
11 — Necrose (uso local)	—	± (27)	+	—	idem.
12 — Po'inevrite e nevrites	++	+++	+++	++	Suspender a medicação. Forçar líquido. Vit. Bl.
b) Ação sobre o sangue e tecido hematopoiético.					
1 — Cianose	++	++	+	+	Não é grave. Sol. isotônica de glicose ou azul de metileno.
2 — Anemia moderada	+++	++	++ 3%	±	Não é grave. Transfusão.
3 — Anemia hemolítica aguda	++	+	—	±	Grave. Parar a medicação. Transfusão.
4 — Anemia hemolítica crônica	++	++	+	±	Não é grave. Ferroterapia.
5 — Leucopenia	++	++	++ 3%	+	Requer cuidado. Pentanucleotídeo.
6 — Granulocitopenia	++	+++ 5%	+	+	Requer cuidado.
7 — Agranulocitose	++	++	+	±	Grave. Parar a medicação. Pentanucleotídeo.
8 — Trombocitopenia (púrpura)	—	+	—	±	Requer cuidado.
9 — Esplenomegalia	++	—	++	—	Requer cuidado.
c) Ação sobre o fígado.					
1 — Hepatomegalia e ascite	+	+	—	—	Requer cuidado.
2 — Hepatite tóxica e icterícia	++	+	±	±	Grave. Parar a medicação. Glico-insulinoterapia.
d) Ação sobre o rim.					
1 — Hematúria	±	+++	+++	+	Parar a medicação si for macroscópica ou si houver diminuição do volume urinário.
2 — Formação de cristais e cólicas	±	+	+	+	Parar a medicação si houver diminuição do volume urinário.
3 — Anúria e retenção de azoto	±	+	++	+	Grave. Parar a medicação. Forçar líquidos.
e) Ação sobre a pele.					
1 — Exantemas	+++	++ 2,5%	++ 4%	+	Requer cuidado. Resguardar-se da luz.
2 — Eritema	++	+	+++	±	idem.
f) Ação sobre os o'hos.					
1 — Conjuntivite e esclerose	—	±	++ 1%	—	Requer cuidado.
2 — Distúrbios visuais	+	—	—	—	Requer cuidado.
g) Outras manifestações.					
1 — Artrite	—	—	+++ 0,7%	—	Requer cuidado.
2 — Estomatite	—	+	+	—	Requer cuidado.
3 — Febre tóxica	+++	+++ 4,5%	+++ 3%	++ 1%	Requer cuidado.

Legenda: ++++ frequente; +++ ocasional; ++ raras; + muito raras; ± duvidosa; — não relatada.

As citações bibliográficas relativas a este quadro estão na página seguinte.

peito, a síntese não pode ser exata, mas pretende ser o mais aproximada possível da realidade. Não figura no mesmo a sulfametazina cuja toxidez — que se supõe pequena — não está suficientemente estudada. (Vide quadro anexo).

Na escolha do medicamento interessam diversos fatores. Tecemos considerações a respeito da especificidade de cada um, de sua difusão no líquido céfalo-raquidiano e sua toxidez. Verificamos ser a sulfapiridina o mais tóxico dos compostos usados atualmente e que o sulfatiazol só atravessa a barreira hemo-liquórica com dificuldade. Excluindo-se a sulfametazina, composto recente e ainda pouco estudado, a escolha recái sobre a sulfanilamida ou a sulfadiazina desde que sejam eficazes contra o germe em questão. Aliás a sulfadiazina é a sulfamida que mais se aproxima do ideal: ser flexível nos modos de administração, não produzir toxicidade, ser ativa contra grande numero de agentes. Ela é bem absorvida pelo tubo digestivo, alcança alto teor no sangue, penetra a barreira hemo-liquórica, é eliminada lentamente e, além de tudo, é polivalente (28).

ESCOLHA DA SULFAMIDA	
Estreptococo	Sulfamida ou Sulfadiazina
Estreptococo anaeróbio	Sulfapiridina ou Sulfadiazina
Estafilococo	Sulfatiazol ou Su'fadiazina
Pneumococo	Sulfapiridina ou Sulfadiazina
Meningococo	" ou "
Gonococo	" ou "
B. Pfeiffer	" ou "
B. coli	Sulfanilamida ou "
B. Friedlander	Sulfapiridina ou "
B. tífico e paratífico	Sulfapiridina ou "

Cuidados gerais

Não ha contraindicação absoluta ao emprego das sulfamidias. A grande frequência de perturbações tóxicas produzidas por esses preparados, contudo, tornam necessário uma serie de precauções capazes de cercar o doente da maior segurança. Quando se trata de doentes de ambulatório, i. é, portadores de infecções brandas, deve o mesmo ser instruído para procurar o médico logo que apresentem os primeiros sinais de intoxicação.

Ao instituir o tratamento sulfamídico deve o clínico lembrar-se da grande importancia de intoxicações graves preexistentes na história do doente. Nesses casos deve-se ter o cuidado de tatear a sensibilidade do paciente com uma dose pequena (0,50 gr.) e observar por 12 horas. Si nenhuma modificação sobrevier ao estado clínico, o tratamento póde ser iniciado normalmente. Fato importante é que as reacções tóxicas sobrevindas ao uso de um composto, comumente não se repetem à administração de outro. História anterior de afecção renal, hepática ou do tecido hematopoiético tem interesse, exigindo cuidados especiais, sem que se exagere, contudo, os perigos que possam advir

- (22) Plummer, N. — New York State J. Med. 41:997 (Maio,1) 1941.
- (23) Flippin, H. F. e col. — Pennsylvania Med. J. 44:446 (Janeiro) 1941.
- (24) Rammelkamp, C. H. — Indust. Med. 10:131 (Abril) 1941.
- (25) Finland, M. e col. J. M. A. A. 116:2.641 (Junho, 14) 1941.
- (26) Little, S. C. — J. A. M. A. 119:468 (Junho, 6) 1942.
- (27) Pilcher, Cd. e col. — J. A. M. A. 119:927 (Julho, 18) 1942.
- (28) Germain e col. — Bull. et Mém. Soc. d. Hôp. de Paris 56:670 (Novembro, 25) 1940. Fort. e col. — Presse Méd. 48:693 (Julho, 4 e 7) 1940.

da administração das sulfamidas. Por exemplo: das duas grandes funções renais só a diluição tem interesse nesta questão. Como essa capacidade é a ultima a se comprometer na insuficiência renal verdadeira, só os doentes com uremia "vera", já no fim de sua vida, é que não podem usar a medicação. Os insuficientes renais — glomerulonefrites crônicas, pielonefrites crônicas, hipertonia maligna ou pálida etc. — que tenham conservada a capacidade de diluição toleram muito bem a substancia medicamentosa (29).

Alguns corpos químicos interferem no metabolismo dos compostos sulfamídicos aumentando sua toxidez. O uso de sulfatos em largas doses deve ser evitado. E' verdade que pesquisadores empregaram conjuntamente grandes doses de sulfatos e outros derivados do enxofre e sulfamidas sem que adiessem maiores danos aos pacientes (30). Em clinica prática deve-se prudentemente evitar os purgativos e outros preparados que contem enxofre em alta dose. Certos alimentos que contem esse corpo químico, como os ovos, não devem ser abolidos pelo seu alto valor nutritivo e pequena quantidade de enxofre. Nos paises tropicais onde a malária póde se juntar ao quadro clínico de qualquer infecção deve-se ter presente que o uso de quinino aumenta os distúrbios tóxicos ao passo que o mesmo não se dá com a atebrina (31).

A luz solar ou qualquer outra fonte de raios ultra violeta sensibilizam a pele dos pacientes em uso de sulfamidas, facilitando o desencadear de erupções. Os pacientes de ambulatório devem, por isso, evitar expor-se demasiado ao sol.

A hospitalização dos doentes permite um controle mais eficaz, devendo ser internados todos os casos de média ou maior gravidade. Exames completos; clínico — estado da pele, ulcerações na garganta, icterícia, tamanho do fígado etc. — hematológico — série branca e vermelha — urinário — sedimento, volume, densidade e tests funcionais do rim — e líquórico — citologia, albumina, reações coloidais e exame bacteriológico — devem ser feitos antes do início da medicação para servirem como padrão aos subsequentes. O doente deve ser reexaminado diariamente. O pulso, a respiração e a temperatura devem ser tomados cada 4 horas. Na primeira semana a contagem das hemátias teve ser feita com insistencia — cada dois dias e nas semanas seguintes cada 3 a 4 dias. No 10.º dia de tratamento inicia-se a contagem global e especifica dos leucócitos, que deve ser feita cada 3 a 4 dias. O exame do líquido céfalo-raquidiano — cada 3 a 4 dias — orientará o clínico quanto à evolução da moléstia como quanto à justesa da dose empregada e a necessidade de modifica-la. Para isso faz-se mister a contagem das células e verificação de sua forma, pesquisa do germen patogênico e seu estudo quanto à forma e número, além da dosagem do composto sulfamídico. A dieta alimentar não deve sofrer alteração assim como a hidratação do doente.

Vias de introdução

A absorção dos compostos sulfamídicos varia com a via de introdução. Por via oral a absorção se faz lentamente atravez da mucosa do intestino delgado, alcançando o maximo de concentração no sangue 4 a 6 horas após a introdução. A velocidade da absorção varia ainda com a solubilidade do composto. Em agua, o preparado mais soluvel é a sulfametazina seguindo-se o sulfatiazol, a sulfanilamida, a sulfapiridina e, por ultimo, a sulfadiazina. Esse fato explica a diferenca de tempo necessario para que os diferentes preparados

(29) Ramos Jor., J. — Revista de Medicina 27:15 (Fevereiro) 1943.

(30) Smith, E.J.R. — Brit. Med. J. 2:488, 1940.

(31) Harned, B. K. e col. — J. Pharmacol. 74:42, 1942.

alcancem a concentração máxima no sangue. A sulfametazina leva 3 horas, a sulfanilamida e o sulfatiazol 4 e a sulfapiridina e a sulfadiazina 5 a 6.

Enquanto que por via oral a absorção se faz lenta e progressivamente, por via parenteral ela é súbita. Usando-se as vias subcutânea e venosa o máximo de concentração é quasi instantâneo e pela via intra-muscular há uma demora de 2 a 3 horas. Para injeções subcutâneas pôde-se usar soluções em soro fisiológico, em óleo ou ainda solução aquosa do sal sódico, das diferentes sulfamidas. A solução em soro fisiológico tem a vantagem de administrar outros elementos importantes ao tratamento das infecções. Refiro-me à água e ao cloreto de sódio necessários à hidratação e ao equilíbrio salino-iônico. Deve-se usar grandes quantidades de soro. A sulfanilamida e o sulfatiazol usam-se em soluções de 0,5 a 0,8 gr. para 100 cc.; a sulfapiridina e a sulfadiazina a 0,3 por 100 cc. Em óleo, a absorção faz-se mais lentamente, demorando umas 3 horas para completar-se. Usa-se solução a 10% em óleo de oliva ou de amendoin. O sal sódico usado em solução a 5% em água destilada, deve ser injetado por via endovenosa muito lentamente, na razão de 5 cc. por minuto (32).

A aplicação local das sulfamidas é conseguida pela punção raquidiana. Usa-se solução a 2% em soro fisiológico (33). Essa via de introdução, muito usada anteriormente, vem sendo abandonada por desnecessária e perigosa. Perigosa porquanto já foram descritos dois casos de necrose da medula após injeção raquidiana do sal sódico de sulfapiridina que é muito alcalino (34). Desnecessária porque a relação da concentração da substância medicamentosa no sangue e no líquido céfalo-raquidiano — aproximadamente 4/3 — mantém-se qualquer seja a via de introdução devido ao fato da barreira hemoliquórica agir como uma membrana semi permeavel. A unica vantagem seria uma ação mais rápida pois o medicamento é colocado diretamente no tecido infeccionado; ainda assim essa vantagem seria de apenas algumas horas, no máximo 3 a 4 e, portanto, amplamente compensada pela inocuidade das outras vias, quanto a possível necrose do neuro-eixo. A via oral é a de eleição para a administração das sulfamidas nos casos de meningites em geral. Emprega-se a via venosa ou sub-cutânea quando ha intolerância gástrica ou quando o paciente não é cooperativo. Si houver necessidade de urgência da ação medicamentosa, nos casos muito graves pode-se, alem da via venosa, usar a raquidiana, evitando-se os sais sódicos de sulfapiridina e sulfatiazol e retirando um volume de liquor maior que o da substância medicamentosa a qual deve ser injetada muito lentamente. Logo depois da injeção, a posição do doente deve ser alterada para que o medicamento não permaneça massivamente em contacto com uma unica parte do neuro-eixo. Este cuidado é capital nos casos de ser usada a via lombar. O doente logo após a injeção deve ser colocado de modo a ter a sua cabeça em plano inferior ao tronco i.é. ficar deitado num plano inclinado com a cabeça na parte mais baixa. Um dos elementos que denunciavam a ação irritante dos

(32) Finland e col. — Ann. Int. Med. 13:1.105 (Janeiro) 1940.

(33) Spink, W. W. — Sulfanilamide and related compounds in general practice. 1 vol., 1.ª ed. The Year Book Publisher Chicago 1941.

(34) Fort e col. — Presse Méd. 48:693 (Julho, 4 e 7) 1940.

Germain e col. — Bull et Mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris 56:670 (Novembro, 25) 1940.

(35) Long, P. H. e Bliss, E. A. — The Clinical and Experimental use of sulfanilamide, sulfapyridine and allies compounds. 1 vol., 1.ª ed. Mac Millan Co. New York 1939.

compostos sulfamídicos são as dores — raquialgias e radiculalgias — de que os doentes se queixam durante a injeção.

Dosagem

O efeito terapêutico dos compostos sulfamídicos depende de sua concentração no local da infecção (35). Para alcançar no ponto infeccionado uma concentração ótima é necessária empregar as doses necessárias e controlar a excreção. Como a via de eliminação mais importante é a urina, torna-se importante conhecer o volume urinário. Quanto maior a diurese menor será a concentração no sangue e mais difícil a manutenção do teor sanguíneo. Por esse motivo não deve ser superior a 3 litros a ingestão de líquidos, a não ser quando o estado geral do paciente requeira uma maior hidratação. A diurese deve ser controlada pois uma eliminação grande de líquido impede a manutenção do teor sanguíneo e uma eliminação de menos de um litro torna-se perigosa por favorecer o aparecimento de distúrbios tóxicos (36).

A concentração ótima do medicamento depende da gravidade da moléstia. Para uma infecção branda basta uma concentração de 5 a 7 mgrs. por 100 cc. de sangue. Para uma de mediana intensidade 7 a 10 mgrs. e nas graves torna-se necessária a concentração de 15 mgrs. por 100 cc. (37). Como as sulfamidas atravessam a barreira hemo-liquórica com dificuldade e como o efeito terapêutico depende da concentração da substância medicamentosa no local da infecção é evidente que nas moléstias do sistema nervoso seja necessário uma dosagem um pouco maior que as usadas para a clínica geral. As doses são elevadas de 1/4 e controla-se a sua concentração no líquido céfalo-raquidiano cada 3 a 4 dias.

Os autores emprestam atualmente maior valor à constância da concentração do que ao teor conseguido no local da infecção. Devido à eliminação rápida do medicamento e sua tendência à formação de compostos oxidados, o início da queda da concentração é de 4 horas. Torna-se, assim, importante a introdução ininterrupta do medicamento cada 4 horas, quando se usa a via oral, e cada 6 horas, quando se utiliza a via parenteral. De uma maneira prática deve-se administrar como dose diária 0,10 grs. da droga por quilograma de peso.

Medicação associada

As sulfamidas agem inibindo a reprodução dos germes patogênicos mas não influem sobre o organismo humano. Outras medicações capazes de aumentar os meios de defesa orgânicos devem ser associadas a sulfamidoterapia. Entre elas destacaremos a soroterapia específica. Alguns germes virulentos como o meningococo, o pneumococo e o bacilo de Pfeiffer possuem cápsulas constituídas por hidratos de carbono, que os separam do meio ambiente. Esses hidratos de carbono são diferentes segundo as raças dum mesmo germe e são eles que dão ao organismo patogênico a especificidade frente aos soros. Os carboidratos excretados pelo germe, além de formar a cápsula protetora, difundem-se pelo meio circulante. Nos humores do organismo ele ativa a formação de anticorpos — anticarboidratos que o neutra-

(36) Spink — Sulfanilamide and related compounds in general practice. 1.^a ed., 1 vol. The Year Book Publisher Chicago 1941.

(37) Long, P. H. e Bliss, E. A. — The Clinical and Experimental use of sulfanilamide, sulfapyridine and allied compounds 1 vol., 1.^a ed. MacMillan Co. New York 1939.

(38) Alexander, H. E. — Bull of the New York Acad. Med. 17:100 (Fevereiro) 1941.

lisam. Esses mesmos anticorpos irão posteriormente agir sobre a cápsula do germe destruindo-a e deixando a bactéria mais debil. Os soros específicos possuem esses anticorpos-anticarbohidratos, decorrendo daí a ação benéfica dos mesmos. Dentre os soros obtidos, o de coelho provou ser superior ao de cavalo. Dosagens foram tentadas na esperança de estipular a quantidade de soro necessária para cada caso em particular, dosando os hidratos de carbono específicos livres (38). Nos casos leves de meningites, sem organismos no líquido céfalo-raquidiano ao exame diréto, mas com crescimento em cultura após 12 a 24 horas, 50 mgrs. é suficiente. Nos casos moderadamente severos, nos quais a taxa de glicose e cloretos do líquido céfalo-raquidiano está levemente diminuída e os organismos são encontrados com dificuldade ao exame diréto, ou naqueles em que a quimioterapia foi feita 4 a 5 dias antes do diagnóstico exato, 75 mgrs. bastam. Nos casos graves, com infecção evidente do líquido céfalo-raquidiano e grande baixa da taxa de cloretos e glicose, indica-se, um mínimo de 100 mgrs.

A soroterapia pôde ser introduzida por via venosa ou raquidiana. Si a via raquidiana for usada deve-se juntar ao soro o complemento humano na proporção de 2:1 (2 de soro para 1 de complemento humano — convalescentes ou doadores) porque o líquido céfalo-raquidiano não tem a propriedade de sintetisar o complemento. Na falta desse complemento humano usa-se o soro de cobraia liofilisado.

A imunoterapia com as vacinas, anti-toxinas, anatoxinas, imunotransfusão e bacteriófago devem ser empregadas quando indicadas (39). Outros medica-

<p>A) Infecção a germes encapsulados. Ha necessidade de soro.</p> <p>1) <i>Inicialmente:</i></p> <p>a) Retirar a maior quantidade possível de L.C.R. e injetar 20 cc. de uma mistura a 2:1 de soro específico e complemento.</p> <p>b) Dar por via oral, 1/3 da dose diária, da sulfamida indicada.</p> <p>2) <i>Diariamente:</i></p> <p>a) Dar por via venosa, 30 a 60 cc. de soro específico em solução fisiológica.</p> <p>b) Dar por via oral, 1/6 da dose diária da sulfamida indicada, cada 4 horas.</p> <p>3) <i>Tratamento coadjuvante:</i></p> <p>a) Diariamente 150 a 300 mgrs de ácido ascórbico.</p> <p>b) Glicose por via oral.</p> <p>4) <i>Evolução:</i></p> <p>a) exame do L.C.R. cada 2 a 3 dias.</p> <p>b) exame de sangue (contagem dos elementos figurados) e da urina (sedimento).</p> <p>c) Interromper o tratamento 5 dias depois do L.C.R. estar esteril e normal e não haver mais hipertermia.</p>	<p>B) Infecção a germes não encapsulados. Não ha necessidade de soro.</p> <p>1) <i>Inicialmente:</i></p> <p>— — —</p> <p>Dar por via oral, 1/3 da dose diária, da sulfamida indicada.</p> <p>2) <i>Diariamente:</i></p> <p>— — —</p> <p>Dar por via oral, 1/3 da dose diária da sulfamida indicada, cada 4 horas.</p> <p>3) <i>Tratamento coadjuvante:</i></p> <p>a) Diariamente 150 a 300 mgrs de ácido ascórbico.</p> <p>b) Glicose por via oral.</p> <p>4) <i>Evolução:</i></p> <p>a) exame do L.C.R. cada 2 a 3 dias.</p> <p>b) exame de sangue (contagem dos elementos figurados) e da urina (sedimento).</p> <p>c) Interromper o tratamento 5 dias depois do L.C.R. estar esteril e normal e não haver mais hipertermia.</p>
---	--

(39) Bier, O. — Bacteriologia e imunologia. 1 vol., 1.^a ed. Cia. Melhoramentos S. Paulo. 1942.

mentos coadjuvantes como os analépticos, as vitaminas, a medicação arsenical, a heparina e a cirurgia dos focos quando necessaria deverão ser realizadas como tratamento colateral.

Resultados da sulfamidoterapia

a) *Meningites*: São as meningites as mais frequentes infecções do sistema nervoso e sua terapêutica sulfamídica tem sido exaustivamente estudada. A norma geral do tratamento é a esquematizada acima, onde se nota a diferença entre os germes encapsulados e os não possuidores de cápsula.

As meningites mais comuns, sua frequência e os resultados da quimioterapia são sumariados no quadro anexo (40).

Meningite	% E.E.U.U.	% Brasil	Mortalidade de anterior	Atual
Meningococo	70,9%	40,4%	70%	10,0%
Pneumococo	11,8%	30,2%	96%	33,3%
Estreptococo	10,0%	13,2%	97%	22,0%
Hemofilo influenza	5,5%	9,2%	97%	54,0%
Estafilococos	1,4%	6,6%		
Bacilo coli	0,4%	0,0%		

O resultado do tratamento das meningites depende de diversos fatores; uns relacionados ao germe patogênico, outros ao organismo doente e outros ainda a erros no tratamento. Os erros mais comuns no emprego das sulfamidas são a administração fora de tempo — quanto mais precoce o tratamento mais benefícios ele trará — o emprego de doses insuficientes e durante um pequeno lapso de tempo, a negligência nas precauções contra os efeitos tóxicos e a incúria no associar outras medidas terapêuticas à sulfamidoterapia como por exemplo, o soro específico quando se trata de meningococo, pneumococo e bacilo de Pfeiffer e bacteriófago si o germen patogênico for o estafilococo (41).

O organismo doente influe no prognóstico das meningites; o estado físico, os antecedentes mórbidos, os hábitos anteriores e a idade têm importância. Os pacientes com idade acima de 5 e abaixo de 15 anos são os que mais satisfatoriamente vencem a infecção (42).

Grande importância têm os fatores relacionados ao germen. A intensidade da infestação dependendo do número de microorganismos infectantes e de sua patogenicidade é de sumo interesse. Existem tipos de germens mais virulentos; as formas polidas do bacilo de Pfeiffer por exemplo e mesmo algumas que não sofrem a ação do medicamento como o estreptococo viridans. Existem ainda raças de germens resistentes a sulfamidoterapia. A concomitância de infecção em outros pontos do organismo como uma septicemia, uma pneumonia lobar, ensombrecem o prognóstico, talvez por uma tolerância

(40) A percentagem do Brasil foi feita tendo em vista os casos de meningites purulentas atendidos no Laboratório do Dr. Oswaldo Lange.

(41) Snodgrass, W. R. — Practitioner 144:16 (Janeiro) 1940.

Mac Neal, J. e col. — Proc. Soc. Exp. Biol. e Med. 50:176 (Maio) 1942.

Lindsay, J. W. e col. — J. Pediat. 17:220 (Agosto) 1940.

Steele, C. W. e col. — Arch. Int. Med. 68:211 (Agosto) 1941.

(42) Hodes, H. L. e col. — J.A.M.A. 119:695 (Junho, 27) 1942.

adquirida do germe (43). Também a via de penetração do germe tem interesse. As meningites consequentes a uma septicemia são as mais resistentes à sulfamidoterapia. A que mais facilmente se cura é a traumática. Si a infecção propagou-se à meninge por continuidade, vinda de um foco próximo, impõe-se a extirpação cirúrgica da coleção purulenta (44).

Experiências muito importantes têm sido relatadas sobre a ação das sulfamidas na profilaxia da meningite cérebro-espinal epidêmica. O medicamento é altamente eficaz no combate aos portadores de germen e tem também valor na proteção de indivíduos sãos durante as epidemias (45).

b) *Encefalites*: As encefalites do homem podem ser divididas em 3 grupos: causadas por virus neurotrópicos; causadas por bactérias, protozoários e outros parasitos e por ultimo, as de natureza desconhecida.

Das encefalites a virus neurotrópicos, a grande maioria não é passível de tratamento sulfamídico. Excetua-se a encefalite produzida pelo virus do linfogranuloma venéreo, que é, porem, extremamente rara (46). Do 2.º grupo, as produzidas por bactérias são também raras. Contudo nos periodos de epidemia de meningite cérebro-espinal epidêmica, com o aumento da virulencia do germe, se tem observado casos de encefalite e de meningo-encefalites ao lado de casos puros de meningites (47). Das encefalites por protozoários, nenhuma responde bem ao tratamento sulfamídico. As encéfalo-mielites toxoplásmicas (48) si bem não influenciáveis pelos compostos sulfamídicos o são pelas sulfonas, pelo menos experimentalmente (49).

c) Os *abscessos* do sistema nervoso devem ser tratados cirurgicamente. Nestes casos, como no tratamento das feridas sépticas do crânio e da coluna, o cirurgião deve aspergir o local infectado com pó finamente reduzido, depois de perfeita lavagem e retirada da massa purulenta. Diversos trabalhos experimentais e clínicos (50) vieram demonstrar que, excluindo crises convulsivas produzidas pelo sulfatiazol colocado diretamente sobre a cortex, os compostos sulfamídicos agem como corpos estranhos quando em contacto com o sistema nervoso, sem nenhuma ação tóxica especifica.

O uso de sulfamidas é indicado nos pacientes traumatizados para prevenir o aparecimento de abscessos piogênicos no cérebro, devendo sua administração ser feita precocemente, porquanto trabalhos experimentais tornaram bem claro que o fator tempo é de importancia capital nesses casos. A medicação de mais efeito é a sulfadiazina.

d) Na *trombose do seio cavernoso* indica-se a administração de sulfadiazina ou de sulfatiazol caso a primeira não tenha dado resultado. Para ser bem sucedida deve, a quimioterapia, ser continuada por diversas semanas.

(43) Hollander, G. — Am. J. Med. Sc. 203:370 (Março) 1942.

(44) Anderson, T. — Lancet 2:652 (Novembro, 22) 1941.

(45) Mehan e col. — M. J. Australia 2:84 (Abril, 27) 1940. Seid, S. E. — J.A.M.A. 115:923 (Setembro, 14) 1940. Fairbrother — Brit. Med. J. 2:759 (Dezembro, 21) 1940. Van Rooyen e col. — J. Royal Army Med. Corps 76:200 (Abril) 1941.

Van Rooyen e col. — J. of Royal Army Med. Corps (London) 76:200 (Abril) 1941.

(46) Sabin e col. — J.A.M.A. 120:1.376 (Dezembro, 26) 1942.

Guevasa — Arch. Soc. de Est. Clin. Habana 5:887 (Setembro) 1941.

(47) Banks e col. — Lancet 1:219 (Fevereiro, 21) 1942.

(48) Cowen e col. — Arch. Neurol. a. Psychiat. 48:689 (Novembro) 1942.

(49) Biocca — Arq. de Biologia 27:7 (Janeiro-Fevereiro) 1943.

(50) Little — J.A.M.A. 119:468 (Junho, 6) 1942.