

ENSAIOS TERAPÊUTICOS COM UM NÔVO ANTIBIÓTICO, A CEFALORIDINA (CEPORAN) (*)

J. Rodrigues da Silva (**), J. Rodrigues Coura (***), Paulo A. Lopes (****)

A Cefaloridina (CEPORAN), um nôvo antibiótico semi-sintético derivado da Cefalosporina C, foi administrada a 10 pacientes, 2 dos quais com febre tifóide. Esses 2 casos toleraram a droga satisfatoriamente, conseguindo a abolição de algumas de suas principais manifestações toxêmicas, porém não uma cura completa. Um deles, após o desaparecimento da febre, no 8.º dia de tratamento, teve uma recaída, enquanto que o outro permaneceu febril durante todo o período de tratamento (13 dias). Os outros 8 pacientes, com infecções estreptocócicas, estafilocócicas e outras de origem bacteriana, responderam satisfatoriamente à terapêutica com o CEPORAN, com exceção de um que apresentava jurunculose crônica recorrente.

INTRODUÇÃO

Diversos antibióticos têm sido descobertos nos últimos anos, visando principalmente a cobertura das falhas no espectro de ação dos já existentes e ainda contornar dificuldades resultantes do aparecimento do fenômeno de resistência bacteriana.

Entre os novos antibióticos está a CEFALORIDINA, um produto semi-sintético originado da CEFALOSPORINA C.

Experiências no laboratório e depois em clínica, feitas por BARBER & WATERWORTH (1) e por MUGGLETON, O'CALLAGHAN & STEVENS (2) e por STEWART & HOLT (5), revelaram, entre outros fatos, ser baixa a concentração inibitória mínima (C.I.M.) do medicamento, como se segue:

Além do aspecto acima referido, acresce também a ação do medicamento *in vitro* contra a *Salmonella typhi* e muitos outros germes gram-negativos.

Experiências em animais e no homem revelaram ser a CEFALORIDINA altamente bactericida, principalmente nas infecções urinárias e respiratórias. É relativamente pouco afetada pela penicilinase, razão pela qual é eficiente em infecções penicilino-resistentes, como as produzidas por certas cepas de estafilococos. Além disso, existem evidências de que não determina efeitos de natureza alérgica em pessoas com hipersensibilidade à penicilina.

Farmacologicamente, sabe-se que não é metabolizado no organismo, mas excretado principalmente pelos rins. Não se combina praticamente com as proteínas do soro, não atravessa a barreira meningoencefálica, sendo excretado em quantidade pouco significativa pela bile. É utilizado quer por via intramuscular, sendo praticamente indolores as injeções, ou por via intra-tecal, dentro de indicações precisas (4).

Depois de demorados e cuidadosos testes laboratoriais a que foi submetido o antibiótico em estudo, passou a ser feito o seu uso em terapêutica humana. STEWART & HOLT (5) trataram 20 pacientes, dos quais 19 apresentavam infecção urinária, com uma resposta clínica favorável dentro de 3 a 10 dias de tratamento. Seis casos falharam na resposta bacteriológica, embora se tratassem de casos com anomalias nos sítios de infecção. Segundo os autores, foi observada resistên-

Germe	C.I.M. em mcg/ml
Escherichia coli	3,1 -16
Proteus mirabilis	6,3 -16
Haemophilus influenzae	2,0 - 3,0
Klebsiella pneumoniae	8
Bordetella pertussis	3,1 - 6,25
Staphylococcus aureus (44 cepas testadas)	0,02 -16
Streptococcus viridans	0,05
Streptococcus pyogenes	0,01
Diplococcus pneumoniae	0,02
Corynebacterium diphtheriae	0,04 - 0,08
Neisseriae gonorrhoeae	1,25 -10,0
Leptospira spp.	0,039- 0,16

(*) Trabalho da Cadeira de Clínica de Doenças Tropicais e Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

(**) Professor Catedrático.

(***) Professor Adjunto.

(****) Assistente.

cia ao medicamento em 4 casos. MURDOCH, SPEIRS, GEDDS e WALLACE (3) trataram 43 pacientes com várias infecções causadas por diferentes germes, obtendo cura em 23 dês. Houve 4 mortes e falha do tratamento em 13 pacientes com infecções urinárias refratárias a outros medicamentos.

Em casos de febre tifóide, o medicamento, usado isoladamente, não mostrou ação curativa, segundo as observações de WALKER (6) durante uma epidemia em ABERDEEN, no Reino Unido.

EXPERIÊNCIA PESSOAL

Apresentamos a seguir os resultados por nós observados em alguns casos de doenças bacterianas, submetidas a tratamento com o CEPORAN.

No quadro I relacionam-se as condições etiológicas dos pacientes que receberam o medicamento sobre os quais teceremos os comentários que se seguem e que se referem a 6 adultos e 4 menores.

Casos 1 e 2 — Febre tifóide. Tratando-se de doença que ainda não tem tratamento específico considerado inteiramente ideal, principalmente em certos casos, foi a primeira a ser considerada nos nossos ensaios. Dois casos de febre tifóide devidamente diagnosticados e virgens de antibioticoterapia foram submetidos ao tratamento, com resultados curiosos, conforme se depreende dos gráficos I e II. Nesses casos, ficou demonstrada a excelente tolerância ao CEPORAN, ao lado do desaparecimento de parte do quadro da toxemia própria dessa doença, como o torpor, a adinamia, a anorexia etc. — porém sem o

desaparecimento do quadro febril, o que somente ocorreu 7 dias após o início do antibiótico, no caso nº 1. Entretanto, após 24 horas de apirexia, a temperatura começou a elevar-se, razão que nos levou a iniciar o cloranfenicol, 4 dias depois. No caso nº 2, apesar do período longo do tratamento (16 dias), a temperatura se manteve elevada, embora com oscilações, mas com excelente estado geral do paciente. Posteriormente foi esse paciente tratado com o sucesso usual pelo cloranfenicol.

Caso 3 — Paciente adulto, do sexo masculino, com diagnóstico inicial (clínico e epidemiológico) de estomatite aftosa, posteriormente complicada de uma estreptococcia (isolamento de *Streptococcus β hemolyticus* de material colhido das lesões), que estava resistindo aos vários medicamentos inicialmente empregados. Diante disso, foi aplicado o CEPORAN na dose de 0,5 g de 24-24 horas pela via intramuscular, com melhora rápida do quadro local e geral (aftas e ulcerações da mucosa das cavidades oral e da faringe e quadro febril). Após 5 injeções do antibiótico (0,5 g de 24-24 horas) o paciente se encontrava inteiramente recuperado.

Caso 4 — Paciente adulto, do sexo feminino, com diagnóstico de estreptococcia prolongada. Isolamento de *Streptococcus β hemolyticus* da faringe, com sensibilidade máxima para o CEPORAN (+++) e moderada para outros antibióticos (+) e (++) . Os níveis de antiestreptolisina «O» sérica subiram de 500 para 2.500 unidades TODD. Após o uso de 10 empôlas de 0,5g (24-24 horas, via intramuscular), os níveis da anti-

QUADRO I

Nº	Idade	Sexo	Diagnóstico	Resultado
1	28	Masc.	Febre Tifóide	Parcialmente favorável
2	10	Masc.	Febre Tifóide	Parcialmente favorável
3	45	Masc.	Estomatite Estreptocócica	Ótimo
4	38	Fem.	Rinofaringite Estreptocócica	Favorável
5	6	Masc.	Pneumonite Bacteriana posterior a Virose das Vias Aéreas Superiores	Favorável
6	3	Fem.	Pielonefrite Estreptocócica	Favorável
7	10	Masc.	Septicemia Estreptocócica	Ótimo
8	38	Masc.	Erisipela	Favorável
9	19	Masc.	Pielonefrite Crônica Estafilocócica	Favorável
10	30	Masc.	Furunculose Recorrente	Parcialmente favorável

estreptolisina «O» baixaram para 250 unidades TODD, ao mesmo tempo que cedia o quadro febril. Como a paciente ainda se queixasse de fadiga e sensação incômoda na região faríngea, foi submetida a metuciloso. Exame otorrinolaringológico, o qual revelou a existência de um foco crostoso-purulento ao nível do rinofaringe — razão pela qual está a paciente sendo submetida a tratamentos locais visando a extirpar um foco provavelmente fora da atuação de medicamentos que age principalmente através concentração sanguínea.

Caso 5 — Paciente de menor idade, do sexo masculino, com diagnóstico clínico inicial de uma virose das vias aéreas superiores que evoluiu para cronicidade, complicando-se com uma pneumonite para-hilar direita; como houvesse isolamento de vários germes piogênicos do escarro e falta de resposta às tetraciclínas, foi êle tratado com o CEPORAN na dose de 0,5 g de 24-24 horas durante 5 dias, ao cabo dos quais o paciente veio a apresentar-se clínica e radiologicamente curado.

Caso 6 — Paciente adulto, do sexo feminino, com quadro de infecção urinária crônica, resistente a vários antibióticos e quimioterápicos, de acordo com as indicações dos antibiogramas então realizados. Após o isolamento de *Streptococcus hemolyticus*, foi submetido a tratamento com 10 empôlas de 0,5 g de CEPORAN, de 24-24 horas, com o desaparecimento do quadro febril e negatização de nova urino cultura para o germe anteriormente encontrado.

Caso 7 — Paciente de menor idade, do sexo masculino, com quadro febril, sem sinais de localização, havendo isolamento à hemocultura de *Streptococcus hemolyticus*. Utilizados durante cerca de duas semanas os antibióticos os quais os germes mostraram sensibilidade maior (rifomicina, eritromicina, penicilina, cloranfenicol e uma sulfonamida), não houve qualquer resposta clínica. Instituída a terapêutica pelo CEPORAN em altas doses (3 g ao dia) durante 10 dias, seguiu-se cura clínica completa e negatização da hemocultura.

Caso 8 — Caso típico de erisipela da perna esquerda, com quadro febril elevado e outras manifestações gerais, com dois dias de duração. Após tratamento com 0,5 g de

CEPORAN diariamente, durante 2 dias, passou a sentir-se melhor, desaparecendo do ambulatório pelo período de 6 dias; ao ser reexaminado, apresentava apenas quadro residual, discreto edema doloroso da perna esquerda — alteração que evoluiu para cura completa em poucos dias.

Caso 9 — Caso de infecção urinária, com isolamento de *Staphylococcus aureus* e outros germes, sensíveis ao antibiograma a diferentes antibióticos, inclusive ao CEPORAN, porém mais intensamente ao cloranfenicol. Empregado êsse último durante cinco dias consecutivos, sem resultados, passou-se ao emprego do CEPORAN (4 mg/kg/dia durante 5 dias) do que resultou resposta clínica imediata, seguida de normalização da urino cultura.

Caso 10 — Caso de furunculose, predominantemente facial, resistente a vários antibióticos, com recidivas a curto prazo. Com o emprego do CEPORAN durante 5 dias (1 g diariamente) houve pronto desaparecimento das lesões furunculosas, mas uma nova recidiva ocorreu alguns dias depois, o que determinou o uso de novos medicamentos, inclusive de vacinas autógenas, antes que se considerasse curado o paciente.

COMENTARIOS

Serão breves, dada a pequena casuística. No caso dos dois pacientes de febre tifóide, tudo indica que houve com o CEPORAN uma atuação favorável, sem contudo conseguir-se cura devido à persistência de focos linfáticos do trato digestivo pouco ou insuficientemente atingidos pelo medicamento, dada a sua baixa concentração na bile e outros líquidos que drenam para o tubo digestivo. Poderá ser interessante, todavia, o uso do CEPORAN conjugadamente com o cloranfenicol, mormente em certas complicações da febre tifóide.

No que se refere ao caso 4, indiscutivelmente de rinofaringite estreptocócica de ação prolongada, a ação do antibiótico deve ter sido essencial na baixa dos títulos de antiestreptolisina «O», embora incapaz de debelar o foco naso-faríngeo, dada a sua condição de foco superficial com características de fibrose crosto-escamosa, com exsudato rico de germes.

No que se refere aos outros casos, com exceção do caso 10, de furunculose recidivante, que se presume ser uma condição complexa, na qual intervêm fatores desfavoráveis não bem conhecidos, a resposta foi sempre favorável, recomendando o emprêgo do medicamento dentro de suas indicações precisas. Essas indicações devem ser bem sopesadas, principalmente por causa do custo exageradamente alto do antibiótico.

Para completar estes comentários, resta dizer que não apenas a tolerância local às injeções do antibiótico foi surpreendentemente boa, mas que, também, não foram observadas repercussões indesejáveis, quer de apreciação clínica, quer laboratorial, através de exames de urina, contagem de glóbulos sanguíneos e dosagem da hemoglobina e provas funcionais hepáticas e renais.

S U M M A R Y

Cephaloridine (CEPORAN) a new semisynthetic antibiotic derived from cephalosporin C was given to 10 patients, 2 of whom were cases of typhoid fever. These 2 cases tolerated the drug quite satisfactorily, had some of their toxemic manifestations abolished, but were not cured. One of them, after disappearance of fever, on the 8th day of treatment, had a relapse, while the other remained febrile for the whole period of treatment (13 days). The other 8 patients, with streptococcal, staphylococcal and other bacterial infections responded satisfactorily to therapy with CEPORAN, with the exception of one case with chronic recurrent furunculosis.

BIBLIOGRAFIA

1. **BARBER, M. WATERWORTH, P.M.** — Penicillinase-resistant peniciline and cephalosporins. Brit. med. J., 2: 344-349, 1964
2. **MUGGLETON, P.W., O'CALLAGHAN, CYNTHIA H. & STEVENS, W.K.** — Laboratory evaluation of a new antibiotic — Cephaloridine (Ceporin). Brit. med. J., 2: 1234-1237, 1964
3. **MURDOCH, J. M., SPEIRS, C. F., GEDDES, A.M. & WALLACE, E.T.** — Clinical trial of cephaloridine (Ceporin), a new broad-spectrum, antibiotic derived from Cephalosporin C. Brit. med. J., 2: 1238-1240, 1964
4. Preliminary Report on «Ceporin» (Cephaloridine). Glaxo Laboratories Ltd., Greenford, Middlesex, 1964
5. **STEWART, G.T. & HOLT, R.J.** — Laboratory and clinical results with cephaloridine. Lancet, 2: 1305-1309, 1964
6. **WALKER, W.** — Cephaloridine in typhoid. Brit. med. J., 2: 1529-1530, 1964

A PERIODICIDADE DE MICROFILARIA. EFEITO DA TEMPERATURA CORPORAL E OUTROS ESTIMULOS NO CICLO DA WULCHERERIA BANCROFTI, BRUGIA MALAYI, B. CEYLONENSIS E DIROFILARIA REPENS — Investigações foram feitas com referência às possíveis relações entre as variações de temperatura corporal nas 24 horas e a migração de microfilárias. A elevação moderada da temperatura corporal à noite ou durante o dia não alterou a contagem de microfilárias de *Wulchereria bancrofti* ou *Brugia malayi* no homem e teve somente uma pequena ação depressiva na contagem de *B. ceylonensis* no cão.

A depressão da temperatura corporal durante o dia não aumentou a contagem de microfilárias de *W. bancrofti* embora tenha causado um discreto aumento na contagem do *B. ceylonensis*. Aparentemente não há nenhuma correlação entre as modificações da temperatura corporal nas 24 horas e o ciclo da microfilária de *W. bancrofti* ou *Brugia malayi* e ocorre somente uma discreta correlação com o ciclo da *B. ceylonensis*.

As drogas que deprimem o cérebro, por exemplo, butabarbital, podem ter uma discreta tendência para aumentar a contagem de microfilária; drogas estimulantes, como me-

tedrina, têm tendência para reduzir o número de microfilárias mas os efeitos são limitados e inconstantes.

Achados prévios de que a administração de oxigênio reduz a contagem de microfilária noturna de *W. bancrofti* e de *B. malayi* foram confirmados. O nível para o qual a contagem foi reduzida foi aproximadamente o mesmo durante os diferentes estágios da noite; mas a contagem subsequente foi menor depois das 3 horas do que antes.

A contagem de microfilária de *W. bancrofti* foi com frequência discretamente aumentada depois de tratamento eletroconvulsivante (ocorreu discreta liberação de microfilárias dos pulmões).

Microfilária de *B. ceylonensis* e aquelas de *Dirofilária repens* respondem diferentemente ao mesmo estímulo (administração de oxigênio e dupla respiração na mesma câmara, embora ambos fôsem no mesmo hospedeiro cão). Isto confirma conclusões prévias que os estímulos efetivos que controlam o ciclo da microfilaremia nas 24 horas são provavelmente diferentes nas diferentes espécies de vermes. (Hawking F., Pattayak, S. & Sharma H. L. — Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg. 4:497, 1966).