

ENSAIOS TERAPÊUTICOS COM A PENICILINA PREPARADA NO INSTITUTO BUTANTAN (*)

POR

F. PRADO JR., A. TABORDA & L. C. TABORDA

(Dos Laboratórios de Contrôlo e de Química do Instituto Butantan, São Paulo, Brasil)

No presente trabalho referimos as observações clínicas pormenorizadas de seis casos graves tratados com a penicilina preparada no Instituto Butantan.(**) Foi nosso objetivo verificar a atividade terapêutica do produto fabricado em pequena escala, afim de assentar uma base segura para eventualmente empreender o preparo da penicilina em escala industrial.

Em virtude do fato de dispormos apenas de uma produção limitada, reservamos o emprêgo da penicilina por nós preparada a casos extremamente graves, em que, por já haverem falhado outros recursos terapêuticos, bem pudessemos avaliar da eficácia do nosso.

MATERIAL E MÉTODOS

A penicilina obtida e purificada em Butantan, sob a forma de sal de bário, foi dissolvida em sôro glicosado isotônico, de maneira a dar uma concentração de 600 a 2000 unidades Oxford por centímetro cúbico e empregada pelas vias venosa, intramuscular ou subcutânea. Para aplicação local usamos quer uma solução de sal de bário contendo 100 u. O. por centímetro cúbico ou o próprio caldo de cultura do cogumelo, dosando 20 u. O. por cm^3 , com o fim de economizar o sal, que ficava reservado para as injeções.

A quantidade total de unidades administrada variou de um caso a outro, oscilando entre 30 000 e 200 000 u. O. em 24 horas. Doses adequadas para determinadas infecções mostraram-se completamente ineficazes para outras.

(*) Trabalho auxiliado por uma subvenção dos Fundos Universitários de Pesquisas.

(**) As pesquisas relativas às condições de preparo e aos ensaios de produção semi-industrial de penicilina foram comunicados à Associação de Química do Brasil na sessão de 15 de novembro de 1943, por TABORDA, TABORDA & PRADO JR..

O tratamento foi sempre iniciado por meio de injeções venosas, pois todos os casos eram de natureza grave e de prognóstico reservado. O sal de bário era dissolvido em 250 cm³ de sôro glicosado isotônico e administrado gota a gota na veia, seguido de outras doses no músculo ou na veia em intervalos regulares de 4 horas, dia e noite, afim de manter uma concentração suficiente de penicilina no sangue, compensando a rápida eliminação urinária do medicamento.

As injeções venosas foram sempre de uma tolerância perfeita, ao passo que as injeções intramusculares produziram, em certos doentes, dôr viva local, especialmente si as injeções eram feitas em regiões próximas.

OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

1. *Infecção puerperal* — M. J. R., brasileira, 24 anos, casada, preta, doméstica.

Histórico — Parto normal, realizado no Hospital Municipal em 23-1-44. Primigesta. Um ponto de sutura no períneo. Alta em 27-1-44. No dia 9 de fevereiro deu entrada novamente no Hospital, queixando-se de dôr no baixo ventre, temperatura de 39°C e 160 pulsações por minuto. Apresentava defesa abdominal e supuração do ponto cirúrgico do períneo. A doente informou ter realizado lavagens vaginais (sic).

Diagnóstico — Endometrite. Parametrite puerperal. Septicemia (Dr. Milton Olinto de Arruda).

Tratamento — Cibazol (1 comprimido de 3 em 3 horas). Soluseptazine (1 empôla diariamente na veia). Cardiazol e efedrina.

10-2-44 — Temperatura 38°C. Pulso, 140. Defesa abdominal. Vômitos. Cibazol e Soluseptazine. Gêlo no baixo ventre e poção de Riviére.

11-2-44 — Temp. 39.8°C, pulso, 142. Transfusão de 10 cm³ de sangue. Veritol (1 empôla cada 4 horas). Coramina e vitamina C (500 mg). Cibazol e Soluseptazine.

12-2-44 — Temp. 37.8°C, pulso 64. Estado geral ruim. Veritol, Coramina, Necroton. 250 cm³ de sôro glicosado isotônico. Cibazol e Soluseptazine.

13-2-44 — Temp. 38°C, pulso 120 (pela manhã). Transfusão de 150 cm³ de sangue. 250 cm³ de sôro glico-fisiológico. Veritol, Cibazol e Soluseptazine. Às 20 horas a doente tinha o seu estado agravado, entrando em colapso periférico. Temp. 35.2°C, pulso filiforme, incontável. Suspendeu-se a administração de sulfamídicos e iniciou-se o tratamento pela penicilina. 50 000 unidades Oxford dissolvidas em 250 cm³ de sôro glicosado a 5%, em transfusão contínua na veia. Após uma hora de transfusão contínua, foram administradas mais 50 000 unidades dissolvidas em 250 cm³ de sôro glicosado isotônico em transfusão contínua no músculo.

14-2-44 — Às 2 horas, 50 000 unidades em 250 cm³ de sôro glicosado, por via subcutânea. Às 10 horas, 10 000 unidades na veia. Temp. 36.4°C, pulso 120. Às 15 horas, 20 000 unidades na veia. Às 19 e às 23 horas, 10 000 unidades.

15-2-44 — Temp. 36.5°C, pulso 100. Transfusão de 100 cm³ de sangue. Às 3, 7 e 16 horas, 10 000 unidades de penicilina. Às 20 horas, 12 000 unidades, sendo 10 000 em 250 cm³ de sôro glicosado na veia e 2 000 no músculo. Às 23 horas, 10 000 unidades por via muscular.

16-2-44 — Temp. 37.2°C, pulso 120. Às 4 e 8 horas, 10 000 unidades por via muscular. Às 16, 20 e 23 horas, 2 000 unidades por via muscular.

17-2-44 — Temp. 37.7°C, pulso 110. Às 4, 8, 12 e 15 horas, 1 500 unidades por via muscular. Às 23 horas, 1 500 unidades por via muscular e 3 000 unidades dissolvidas em 250 cm³ de sôro glicosado, por via subcutânea.

18-2-44 — Temp. 37.2°C, pulso 120. A começar das 4 horas até 24 horas, 1 500 unidades por via muscular de 4 em 4 horas.

19-2-44 — Temp. 37°C, pulso 100. A mesma dose de penicilina do dia anterior.

20-2-44 — Temp. 37.2°C, pulso 110. Suspendeu-se a administração da penicilina. Não recebeu outra medicação qualquer.

21-2-44 — Temp. 36.2°C, pulso 84. Sôro glicosado e vitamina C.

22-2-44 — Temp. 37.2°C, pulso 94. Maciszez na base do pulmão direito.

Diagnosticada uma basite de decúbito. Cálcio e vitamina C. Extrato de fígado. Sôro glicosado hipertônico.

23-2-44 — Temp. 37.5°C, pulso 82. Mesma medicação do dia anterior.

24-2-44 — Temp. 38°C, pulso 100. *Radiografia dos pulmões*: opacidade da base direita, com apagamento do seio costo-diafragmático (Dr. Rafael de Lima Filho). Gluconato de cálcio e vitamina C. Anemotrat forte.

No dia 28, a paciente não apresentava febre, começando a levantar-se do leito, fazendo pequenos exercícios diários. A medicação pelo cálcio e vitamina C prolongou-se até o dia 5-3-44. Recebeu alta em 6-3-44.

Exames de laboratório — *Exame de fezes* (em 12-2-44): raros ovos de *Ascaris*.

Tipo sanguíneo: 1 (Moss).

Hemocultura (18-2-44): negativa, após ter recebido 286 000 unidades Oxford de penicilina.

Hemograma (3-3-44) (Dr. Gustavo Fleury da Silveira Filho):

neutrófilos	{	leucocitos por mm ³	4.700
		segmentados	82%
		bastonetes	1%
		metamielocitos	0%
		eosinófilos	0%
		basófilos	0%
		monócitos	2%
		linfocitos	15%

Reações pela penicilina — Gôsto metálico após as injeções endovenosas. Dôr local após aplicação muscular e subcutânea.

UNIDADES ADMINISTRADAS — 306 500 unidades Oxford por via parenteral.

2. Infecção estafilocócica — J. C., brasileira, 34 anos, casada, branca, doméstica.

Histórico — Deu entrada no Instituto Paulista em 25-2-44 com elevação térmica, acusando dores abdominais. Abscesso do fundo de saco de Douglas operado pelo Dr. Luiz do Rego.

Depois da colpotomia a temperatura se manteve oscilante, razão pela qual, decorridos 10 dias, foi feita nova intervenção cirúrgica com dilatação do orifício de drenagem. Como continuasse a supuração e a febre, em 10 de março foi realizada uma laparatomia, tendo sido constatado um quisto hemático supurado do ovário esquerdo. Retirada do quisto e drenagem da parede e do fundo de saco. A temperatura continuou oscilante, alcançando, por vezes, 40.3°C. Estado geral ruim.

Diagnóstico — Quisto hemático supurado do ovário esquerdo (Dr. A. Luiz do Rego).

Tratamento — Transfusões de sangue de 500 cm³. Albucid, Anaseptil a 25% na veia (3 empôlas diárias). Como o estado da doente piorasse dia a dia, iniciamos o tratamento pela penicilina, após suspender a administração de sulfamídicos.

Com a aplicação de 20 000 unidades Oxford dissolvidas em 250 cm³ de soro glicosado isotônico e administradas gota a gota na veia, a temperatura da paciente, que era de 40.3°C, caiu para 36.5°C. Diariamente foi administrada a penicilina em transfusão contínua durante 2 horas, seguida de aplicações intermitentes de outras doses de 4 em 4 horas, dia e noite. No terceiro dia de tratamento foram administradas 30 000 unidades em transfusão contínua e 10 000 unidades de 4 em 4 horas. Ao tratamento geral associou-se o local, injetando-se pelos drenos caldo de cultivo de *P. notatum* dosando 20 unidades Oxford por centímetro cúbico. A febre caiu e permaneceu estável, notando-se grande melhoria do estado geral da paciente. Desaparecimento quase completo da supuração pelos drenos. Conjuntamente com o tratamento pela penicilina, continuou-se a administração de vitamina C, soro glicosado e transfusões de sangue de 250 cm³ em dias alternados.

Decorridos 7 dias, sobreveiu nova elevação térmica, concomitantemente com aumento da supuração pelos drenos, a despeito do tratamento pela penicilina estar em curso. Dado o cheiro característico do pús, suspeitou-se de uma infecção secundária por *E. coli*, para a qual a penicilina é inativa. A cultura do pús revelou a presença de bacilos Gram-negativos, morfologicamente idênticos à *E. coli*. A administração da penicilina foi suspensa, iniciando-se a aplicação de Anaseptil a 25% (uma empôla diária). Em poucos dias a febre cedeu, desapareceu a supuração e a doente teve alta em 12 de abril.

Exames de laboratório — Hemocultura (9-3-44): negativa.

Hemograma (9-3-44):

neutrófilos	{	leucócitos por mm ³	13.900
		mielocitos	0%
		metamielocitos	1%
		núcleo em bastonetes	31%
		núcleo segmentado	44%
	{	eosinófilos	0%
		basófilos	0%
		linfócitos	14%
		monocitos	9%
		plasmocitos	1%

Conclusões — Processo infeccioso agudo, inflamatório, ligeiramente exsudativo, provavelmente da mucosa. Boa defesa. Não há caracteres hematológicos de especialidade de qualquer natureza (Laboratório de análises clínicas dos Drs. Felipe de Vasconcellos e Gastão Rosenfeld).

Cultura do pús (15-3-44) — Estafilococos.

Cultura do pús (21-3-44) — Bacilos Gram-negativos morfológicamente semelhantes à *E. coli*.

Reações pela penicilina — Durante as transfusões contínuas havia náuseas e, por vezes, vômitos. Gosto metálico durante as aplicações na veia. Dôr local nas aplicações musculares.

UNIDADES ADMINISTRADAS — 255 000 unidades Oxford em injeção e 6 000 unidades localmente.

3. Infecção por *Staphylococcus aureus* — E. M., brasileira, 31 anos, branca, doméstica.

Histórico — Período de gravidez normal. Constatado um granuloma no 2.º molar superior esquerdo no 5.º mês de gravidez. Em novembro de 1943, decorridos 5 dias *post partum*, formou-se um abscesso no seio direito, acompanhado de febre. Aplicou cataplasmas de linhaça localmente e uma empôla diária de Anaseptil durante 5 dias. O abscesso foi aberto, com saída de pús espesso, amarelado. Reaparecimento de novos abscessos dos dois seios, que foram também abertos. Durante 30 dias a supuração desses focos continuou, acompanhada de elevação térmica, a despeito do tratamento pelo sulfamídico.

Tratamento — Sulfanilvacin, Pioloco e água oxigenada localmente. Um comprimido de Sulfadiazine de 4 em 4 horas (20 comprimidos). 9 empôlas de Pioformine. Formação de novos abscessos. Foram prescritos mais 20 comprimidos de Tiazamida. Durante 5 dias foi administrado 1 empôla diária de Soluseptazine na veia. A supuração dos focos persistia, acompanhada de febre. Glicemia de 2 g por ml. Aplicação diária de 20 unidades de insulina em duas doses. Necroton. Saiu do hospital com 5 focos supurativos em ambos os seios. Início de erisipela na perna direita. Tomou mais 10 empôlas de Soluseptazine e 20 comprimidos de Septazine, sem resultado. Propidon. Febre atingindo por vezes 39°C. Estado geral ruim. Grande prostração.

Em 16 de fevereiro iniciou-se o tratamento pela penicilina localmente, suspendendo-se toda a medicação sulfamídica. O tratamento inicial consistiu em aplicação local de uma solução isotônica do sal de bário de penicilina, dosando 100 unidades Oxford por cm². Irrigações contínuas dos focos supurativos (Carrel) durante 4 dias. Diminuição acentuada da supuração, que se tornou mais flúida. Desaparecimento da febre. Como o processo evoluísse para a cura, a solução isotônica do sal de bário foi substituída por filtrado de cultivo de *Penicillium notatum*, dosando 20 unidades Oxford por cm². Desaparecimento completo da secreção e tendência à cicatrização. Início de erisipela na perna direita com elevação térmica. Aplicação da penicilina injetável na dose de 5 000 unidades de 4 em 4 dias. Com 20 000 unidades injetáveis e aplicação local do filtrado na perna, a temperatura baixou, regredindo os sintomas erisipelóides.

Durante o tratamento pela penicilina continuou-se a administração de insulina. Em 10 de março suspendeu-se todo tratamento, pois o estado da paciente era bom, tendo desaparecido a glicosúria e cicatrizado os focos. Extração do dente com granuloma. A paciente ficou sob observação clínica durante três meses, estando completamente curada.

Exames de laboratório — A cultura do pús revelou o crescimento de cocos Gram-positivos, com comportamento biológico semelhante ao *Staphylococcus aureus*. A hemocultura antes do tratamento pela penicilina foi negativa.

Dosagem de glicose no sangue: 2 g por mil.

Reações pela penicilina — Não apresentou.

UNIDADES ADMINISTRADAS — 20'000 unidades Oxford em injeção e 45 000 unidades localmente.

4. *Infecção estreptocócica* — H. A. P., brasileiro, 31 anos, casado, branco, médico-veterinário.

Histórico — Deu entrada no Hospital Oswaldo Cruz com uma inflamação do artelho médio do pé esquerdo. Pequena ulceração interdigital e fortes dores, que excediam qualquer limite de suportabilidade. O artelho se apresentava escuro e o pé edemaciado com algumas placas vermelhas, luzidias e quentes. Temperatura inferior a 35°C e pulso filiforme, atingindo a 150 pulsações por minuto. Estado geral ruim.

Diagnóstico — Infecção estreptocócica do artelho (Dr. Quirino Pucca).

Tratamento — Medicação contra a dor, aplicando-se ao todo, 8 centigramas de morfina, para conseguir aliviar o paciente. Tonicardíacos e glicose a 50% na veia. Seis empôlas de Anaseptil a 25% na veia, sem melhora. Líquido avermelhado, saindo do artelho. Como o estado do paciente se agravava, suspendeu-se a administração do sulfamídico e iniciou-se a aplicação local da penicilina. Um filtrado de cultivo de *P. notatum*, dosando 20 unidades Oxford por cm³, foi aplicado localmente em compressas, renovadas cada 15 minutos, dia e noite. Decorridas 12 horas da aplicação local, notou-se a diminuição da dor, pé menos edemaciado, melhoria do estado geral. Iniciou-se a aplicação do sal de bário por via parenteral, na dose de 10 000 unidades Oxford de 4 em 4 horas. Como o paciente se queixasse de dor nas aplicações por via muscular, passou-se a administrar a penicilina na veia, dissolvida em soro glicosado hipertônico. Com a aplicação de 70 000 unidades injetáveis e 15 200 localmente o paciente teve alta do Hospital.

Reações pela penicilina — Após a segunda dose injetável de penicilina manifestou-se um surto de urticária, que cedeu com medicação pela adrenalina, cálcio e Necroton. Gosto metálico nas injeções endovenosas. Rubor das faces. Dor nas aplicações intramusculares.

UNIDADES ADMINISTRADAS — 70 000 unidades Oxford em injeção e 15 200 unidades localmente.

5. M. M. C., brasileiro, 16 anos, solteiro, branco.

Histórico — Queixava-se de cefaléias intensas, que cediam com analgésicos. Decorridos 4 dias apresentou edema inflamatório nas pálpebras do olho esquerdo. Diariamente apresentava febre. Internado no Hospital Municipal, em 25-1-44. Temperatura

37.5°C. *Radiografia*: Opacidade dos seios frontais, cujos limites são indistintos, fazendo suspeitar de um processo de osteíte peri-sinusal (Dr. Rafael de Lima F.^o). Hemocultura negativa.

Diagnóstico — Sinusite frontal aguda — osteomielite do frontal (Drs. A. Perella e Cassio M. Alves).

Tratamento — Durante oito dias tomou um comprimido e meio de Cibazol de 4 em 4 horas, dia e noite. Diariamente glicose na veia a 50% e Necroton. Vacina antistafilocócica "Pinheiros". Transfusões de sangue. *Radiografia* em 9-2-44: o estudo comparativo com a radiografia anterior demonstra agravação do processo de osteomielite do frontal, o qual, partindo dos limites do seio frontal esquerdo, atinge já a bossa frontal esquerda: observa-se um processo de osteoclasia, com perda da estrutura. Os limites externos e superiores do seio frontal acham-se desaparecidos (Dr. Rafael de Lima F.^o).

O paciente apresentava um tumor com flutuação na região frontal esquerda; abertura do seio frontal. Transfusões de sangue diariamente, glicose hipertônica e curativos locais. *Radiografia* em 26-2-44: não houve modificação do aspecto radiológico do processo de osteomielite frontal (Dr. Rafael de Lima F.^o). Foi iniciado o tratamento pela penicilina pelo método de transfusão contínua na veia. No 1.^o dia foram administradas 90 000 U. Oxford, sendo 40 000 gôta a gôta na veia e 10 000 u.O. de 4 em 4 horas; localmente foram aplicadas 5 000 u.O. da solução do sal de bário. Nos três dias subseqüentes o paciente recebeu 40 000 unidades Oxford em 24 horas, sendo 12 000 u.O. gôta a gôta na veia e 4 000 u.O. de 4 em 4 horas. Foi aplicada diariamente 2 400 u.O. localmente. Com quatro dias de tratamento, desaparecimento da supuração e da febre. Em 22-3-44, após a aplicação de 403 000 u.O. por via parenteral e 31 400 u.O. localmente, foi feita nova *radiografia*: o estudo comparativo com o exame anterior demonstra maior delimitação do processo destrutivo, o qual não se estendeu, sendo, entretanto, mais intenso (Dr. Rafael de Lima F.^o).

A dose de penicilina foi sendo reduzida até completar 30 dias de tratamento. Nos últimos dias a dose de penicilina administrada em 24 horas era de 10 000 u.O. por via parenteral e 1 200 localmente. *Radiografia* em 3-4-44: o estudo comparativo com o exame anterior demonstra boa delimitação do processo e menor grau de destruição nos bordos, notando-se zonas de neo-formação óssea, no centro da zona de destruição (Dr. Rafael de Lima F.^o). Decorridos três dias após o término do tratamento pela penicilina, foi feita outra *radiografia*: o estudo comparativo com as radiografias anteriores demonstra evolução favorável, acentuando-se a reconstituição óssea e redução da zona de osteoclasia, restabelecendo-se a nitidez dos limites do seio frontal esquerdo (Dr. Rafael de Lima F.^o). O paciente teve alta no hospital, ficando em observação, sem qualquer tratamento clínico. *Radiografia* em 24-4-44: o estudo comparativo com o exame anterior demonstra nítida reparação do tecido ósseo, sendo atualmente difícil estabelecer os primitivos limites da lesão, reduzida a uma zona de desmineralização discreta (Dr. Rafael de Lima F.^o). O paciente ficou em observação durante 9 meses, estando aparentemente curado.

Exames de laboratório — Reações de Wassermann, Kline e Kahn (1-2-44) negativas.

Tipo sanguíneo — II (Moss).

Hemoculturas (26-1-; 10-3; 16-3) — negativas.

Culturas do pús — *Staphylococcus aureus*.

Hemogramas (Dr. Gustavo Fleury da Silveira F.^o):

		13-2-44	17-3-44	29-3-44	13-4-44
	hemoglobina ..		67 %	73 %	75 %
	eritrocitos		5.010.000	5.210.000	4.630.000
	leucocitos	12.500	9.800	7.800	6.550
	valor globular ..	=	0.67	0.75	0.81
neutrófilos	segmentados ..	45 %	51 %	43 %	46 %
	bastonetes	1 %	1 %	0.5 %	1 %
	metamielocitos.	0 %	0 %	0 %	0 %
	eosinófilos	4 %	11 %	6.5 %	7 %
	básófilos	1 %	0 %	0.5 %	1 %
	monocitos	1 %	1 %	0.5 %	1 %
	linfocitos	48 %	36 %	49 %	44 %

Reações pela penicilina — Dôr local nas aplicações intramusculares. Gosto metálico nas aplicações na veia.

UNIDADES ADMINISTRADAS — 563 000 unidades Oxford por via parenteral e 44 000 unidades localmente da solução do sal de bário.

6. Infecção estafilocócica — A. C., italiana, 50 anos, viuva, branca, doméstica.

Histórico — Deu entrada no Hospital N. S. Aparecida com abscesso no calcanhar e parte plantar do pé direito. Abertura dos abscessos e drenagem. Supuração intensa e difícil cicatrização. Temperatura atingida 38°C. Há 5 meses teve nefrite e furunculose. Diabética.

Diagnóstico — Flegmão do pé direito.

Tratamento — Curativos diários com éter e 20 unidades de insulina localmente. Três comprimidos diários de Cibazol durante 7 dias. 40 unidades de insulina diariamente por via parenteral. Radioterapia. Supuração intensa e perna edemaciada. Decorridos 30 dias de hospitalização, os focos sépticos continuavam ativos. Suspendeu-se a administração do sulfamídico e iniciou-se o tratamento local pela penicilina, juntamente com a aplicação de insulina localmente e em injeção. A penicilina foi aplicada em compressas e irrigações dos focos supurativos, usando-se, para isso, um filtrado de cultivo de *Penicillium*, dosando 30 unidades Oxford por cm². Nos primeiros cinco dias de tratamento foram aplicadas localmente 5 000 unidades, com diminuição da supuração e da dôr, seguida da aplicação de mais 3 000 unidades diárias. Com 30 dias de tratamento desapareceu completamente a supuração, cicatrizando os focos. A paciente teve alta em 2-5-44.

Exames de laboratório — *Exame de urina* (25-2-44): 26-20 g de glicose por litro; (6-3-44): 33.10 g por litro. *Exame de sangue* (29-3-44): 2.80 g de glicose por mil. *Exame de pús*: *Staphylococcus*.

UNIDADES ADMINISTRADAS — 100 000 unidades Oxford localmente.

COMENTÁRIOS

Da análise dos casos clínicos por nós tratados com penicilina, vê-se que o tempo de duração do tratamento variou de 4 a 30 dias, notando-se, logo às primeiras doses, melhora dos sintomas mórbidos. Assim é que, no caso da infecção puerperal, a paciente já se encontrava em estado de colapso periférico, sem que se tivesse obtido qualquer resultado pela administração precóce de sulfamídicos. Com a aplicação de 150 000 unidades Oxford de penicilina, as primeiras 14 horas evidenciou-se acentuada melhora do estado geral da paciente. Pouco a pouco, com as doses elevadas, que a gravidade do caso requeria, a infecção foi sendo debelada. Após alguns dias de apirexia, foi observada nova elevação térmica, atribuída a uma basite de decúbito, comprova radiologicamente, a qual cedeu com o tratamento pelo cálcio, extrato de fígado e vitamina C.

Apesar de não ter sido realizada a hemocultura antes do tratamento pela penicilina, o que nesse caso seria de inestimável valor, tal falha não nos impede de apreciar a sua rápida ação na infecção, pois todos os recursos terapêuticos já se haviam esgotados. Após a administração de 286 000 unidades de penicilina, a nosso pedido, foi realizada uma hemocultura, com resultado negativo, o que já era de prever, pois geralmente conseguem-se hemoculturas negativas com 100 000 unidades de penicilina. Clinicamente, foi diagnosticado pelo médico assistente como sendo um caso de septicemia puerperal.

A administração da penicilina deve ser feita por um período bastante longo, até que o processo infeccioso mostre evidência de regressão e a temperatura haja voltado ao normal. Depois de vários dias de tratamento intenso, associado com a melhora clínica, a dose da droga pode reduzir-se gradualmente até que os sinais clínicos sugiram que o paciente esteja capacitado para defender-se com seus recursos naturais; então suspende-se a sua administração (1).

Quadro I reproduz a curva térmica referente ao caso citado, mostrando a dose grande de penicilina administrada nas primeiras 24 horas, dada a natureza grave da infecção, para depois, pouco a pouco, ir diminuindo, à medida que a temperatura se normalizava.

Num outro caso, uma infecção estafilocócica conseqüente a um quisto hemático supurado do ovário, a medicação sulfamídica falhou lamentavelmente. Recorreu-se logo á penicilina e o seu êxito no combate à infecção não se fez esperar. O estado da paciente era grave, atingindo a temperatura, por vêzes, a 40.3°C. Decidiu-se logo a aplicação da penicilina, iniciando-se o tratamento com uma dose de 20000 unidades Oxford, dissolvidas em sôro glicosado isotônico, em transfusão contínua na veia. A temperatura que, no início da venoclise, era de 40.3°C, após 3 horas e meia, tempo que levou a aplicação gota a gota, caiu para 36.5°C, mantendo-se a doente em apirexia até o 7º dia de tratamento. Quando

tudo demonstrava que o processo evoluía para a cura e já tencionávamos suspender a aplicação da penicilina, nova elevação térmica foi observada com reaparecimento da supuração pelos drenos.

Verificando a causa desse aparente insucesso da penicilinoterapia, constatou-se uma infecção secundária pelo *E. coli*, para a qual a penicilina não tem ação (2, 3).

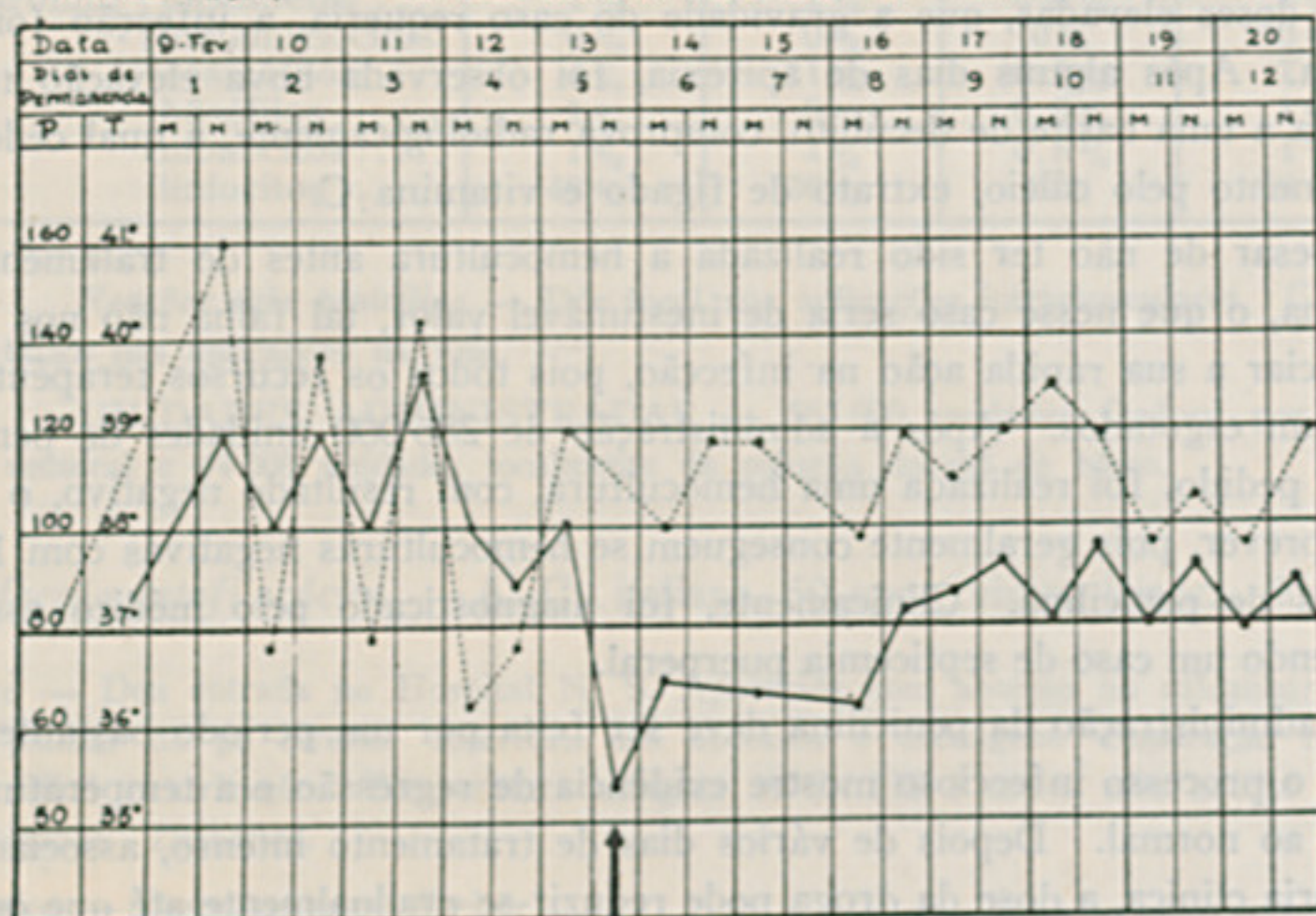
QUADRO 1

DIAGNÓSTICO: Endometrite - Parametrite puerperal - Septicemia

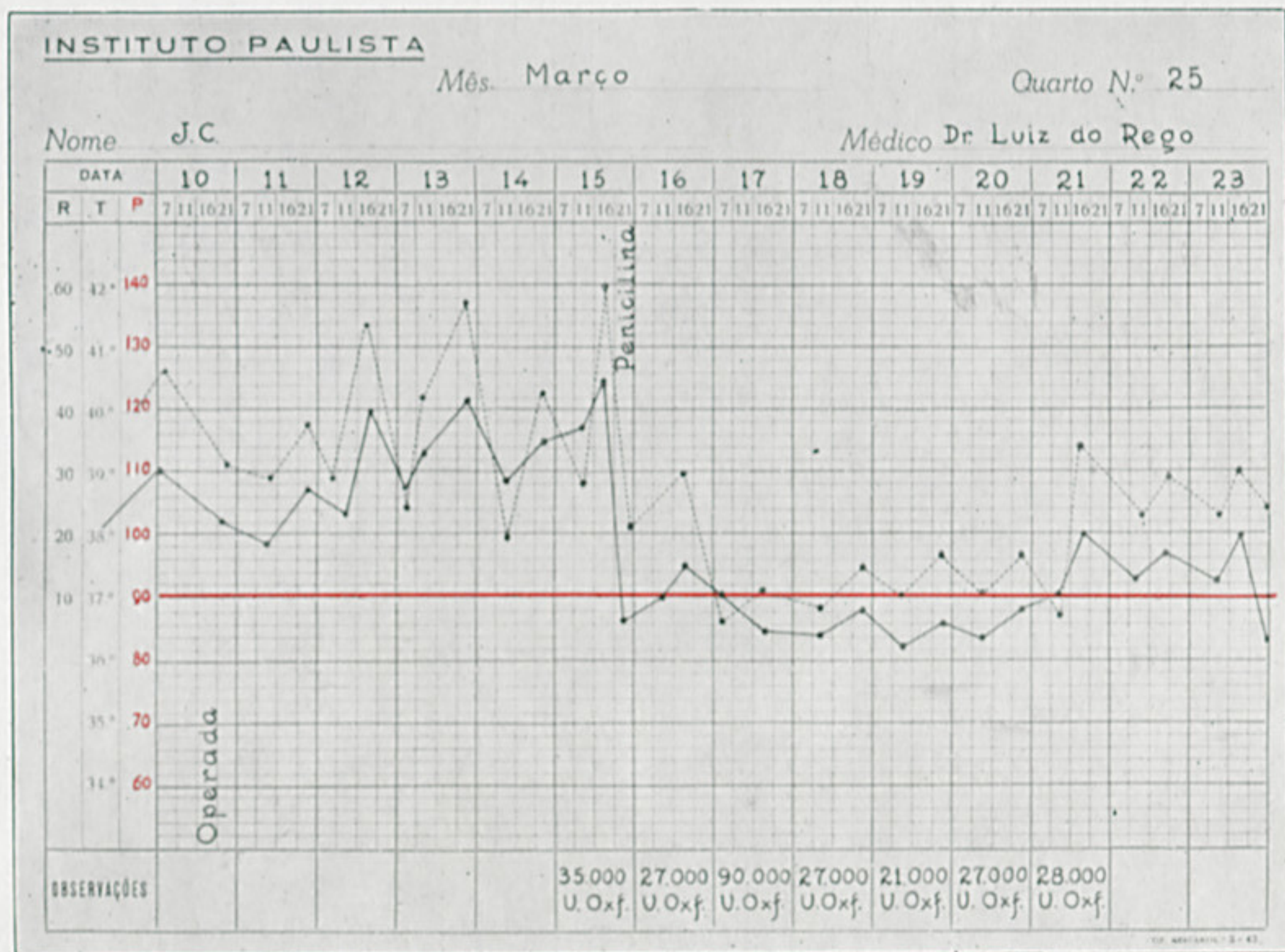
NOME: M.J.R.

IDADE: 22 anos

MÉDICO: Dr. Milton Olinto de Arruda



Bastaram alguns gramas de sulfamídico para que a infecção secundária fosse debelada, de vez que as condições gerais da paciente já haviam melhorado. A cultura do pús antes do tratamento revelou a presença de estafilococos e ausência de bacilos Gram-negativos, ao passo que, ao ressurgimento da supuração, encontraram-se bacilos *coli* e ausência de cocos.



QUADRO 2

A ação favorável da penicilina sobre a infecção é bem observada no Quadro II, em que se nota a queda da temperatura após a aplicação de 20000 unidades, gota a gota, na veia. Nas 10 primeiras horas a paciente recebeu 35 000 unidades de penicilina e no dia imediato 27000 unidades. Apesar da queda de temperatura verificada à primeira dose de penicilina, no dia seguinte nova elevação térmica se fez sentir, o que nos obrigou a administrar, no terceiro dia, 90000 unidades Oxford, sendo 30000 unidades em transfusão contínua na veia e 10000 unidades de 4 em 4 horas. Em 7 dias de tratamento, uma infecção grave por estafilococos foi debelada com 255000 unidades Oxford de penicilina e 6000 unidades em aplicação local pelos drenos.

Uma das séries complicações da sinusite frontal é a osteomielite, de mortalidade elevada, atingindo por vezes 80%. Todo tratamento clínico até agora tem falhado e, no dizer de Fürstenberg, a única esperança em tais casos reside na remoção radical do osso lesado.

Entre nós, GAMA e REZENDE BARBOSA (4) descrevem um caso de osteomielite do frontal, em que a intervenção de Fürstenberg foi praticada com sucesso, porém nem sempre isto acontece.

Com a introdução da penicilina, têm-se conseguido melhores resultados na cura da osteomielite dos ossos da face. WILLIAMS e NICHOLS (5) apresentam dois casos, complicados com septicemia, curados pelas penicilinoterapia. KIRBY e HEPP (6) relatam 5 casos de osteomielite dos ossos da face, tratados com bons resultados. A dose de penicilina aplicada nesses casos é motivo de controvérsias. KIRBY e HEPP, em dois pacientes tratados com pequenas doses durante poucos dias, observaram recidivas, as quais só puderam ser evitadas por um tratamento prolongado e com doses maciças como foi verificado em 3 casos, que chegaram a receber um total de 7540000 u. Oxford.

Num ponto quase todos estão de acôrdo: em infecções graves é mister administrar a penicilina em transfusões contínuas na veia, seguidas de doses fracionadas em intervalos regulares. Ótimos resultados foram conseguidos, aplicando 200000 u. O. gota a gota na veia e 15000 u. O. de 3 em 3 horas.

O caso grave de osteomielite do frontal por nós referido, onde somente restava o recurso da intervenção mutilante de Fürstenberg, cedeu com doses relativamente pequenas de penicilina. Tomámos o cuidado de prolongar o tratamento durante 30 dias, reduzindo pouco a pouco a dose de penicilina em 24 horas. Diariamente a penicilina foi aplicada, parte em transfusão contínua na veia e parte em doses fracionadas de 4 em 4 horas, por via intramuscular e endovenosa. No primeiro dia o paciente recebeu 40000 u. O. em transfusão contínua e 10000 unidades por via venosa de 4 em 4 horas, com uma dose de 90000 u. O. em 24 horas. Nesse mesmo dia foram aplicadas 5000 u. O. da solução do sal de bário localmente na incisão operatória. Nos três dias subseqüentes a dose

foi reduzida para 12000 u. O. em transfusão contínua e 4000 u. O de 4 em 4 horas. O total de unidades administrativas por via parenteral e local foi de 607 000 u. O. em 30 dias de tratamento, sendo que, decorridos 9 meses, sob constante vigilância clínica, o paciente está aparentemente curado.

Acreditamos que na penicilinoterapia o mais importante é o tempo de duração do tratamento e não tanto a quantidade de medicamento administrado em 24 horas. As recidivas conseqüentes a doses baixas talvez possam ser atribuídas ao curto tempo de tratamento.

O caso relatado de infecção do artelho era de mau prognóstico, pois havia início de gangrena e o estado do paciente era grave. Logo às primeiras aplicações locais de penicilina em compressas, as dores cessaram e o estado geral do paciente melhorou. Decorridas 12 horas da aplicação local, iniciou-se a penicilinoterapia por via parenteral. Em 4 dias de tratamento com um total de 70000 u. O. em injeção, a infecção foi debelada.

Deixamos consignados nossos agradecimentos aos Drs. A. Luiz do Rego e Eugênio F. Marcondes F^o, do Instituto Paulista, aos Drs. Milton Olinto de Arruda, Américo Armando Bruno, Renato Barbosa, A. Perella, do Hospital Municipal, pelo auxílio inestimável, que prestaram na realização do presente trabalho.

RESUMO

Apresentam os autores as observações clínicas de seis casos tratados e curados com a penicilina obtida e purificada no Instituto Butantan, sob a forma de sal de bário. Como a produção do sal fosse em pequena escala, a penicilina foi aplicada em casos selecionados, nos quais já haviam falhado outros tratamentos específicos. As doses empregadas variaram entre 20000 e 588 00 u. Oxford.

O insucesso aparente, verificado na cura de uma infecção estafilocócica, conseqüente a um quisto hemático supurado do ovário, é atribuído á associação secundária da *E. coli*, contra a qual a penicilina é inoperante.

Em aplicação local foi usado, quer o sal de bário em solução isotônica, dosando de 100 a 1000 u. Oxford por centímetro cúbico, quer o filtrado do cultivo de *P. notatum*, dosando de 20 a 30 u. O. por cm³. O filtrado mostrou ser um potente antisséptico e excelente adjuvante do tratamento geral, por meio de injeções contínuas na veia, seguidas de injeções venosas ou intramusculares, com intervalos de 4 horas, afim de manter uma concentração sanguínea adequada.

Poucas ou nulas foram as reações produzidas pelo sal de bário. Nas aplicações endovenosas, os pacientes queixavam-se de gosto metálico e, por vêzes, náuseas. Nas aplicações pelas vias muscular e subcutânea, observaram-se reações dolorosas. Um caso de urticária foi verificado.

ABSTRACT

1. The clinical results of six cases, treated with penicillin (Purified barium salt — Instituto Butantan) are described.
2. Due to the small amount of penicillin available, only those cases have been selected in which previous specific treatment failed.
3. The total dosage varied between 20 000 and 588 000 Oxford units (O. U.).
4. The apparent failure of penicillin to cure a *Staphylococcus* infection of hematitic suppuration of the ovary, was due to a secondary *E. coli* infection of known penicillin ineffectiveness.
5. Filtrates of *Penicillium notatum* cultures, 20 O.U., per ml, and solutions of isotonic barium salt solution, 100 O. U. per ml, have also been used locally. The filtrate has proved a potent antiseptic and an excellent adjuvant in general treatment by intravenous dry infusion followed by intramuscular injections every four hours.
6. Few, if any, reactions were noticed with the barium salt, when applied intravenously. The patients complained of a metallic taste and sometimes nausea. Painful local reactions have been observed when the intramuscular and subcutaneous routes were used. One case of urticaria was observed.

BIBLIOGRAFIA

1. Keefer, C. S.; Blake, F. G.; Marshall, E. K., Jr.; Lockwood, J. S. & Wood, W. B., Jr. (1943). Penicillin in the treatment of infections: a report of 500 cases. *J. Amer. Med. Assn.*, 122, 1217-1224.
2. Booth, V. H. & Green, D. E. (1938). A wet-crushing mill for microorganisms. *Biochem. J.*, 32, 855-861.
3. Christie, R. V. & Garrod, L. P. (1944). A penicillin therapeutic research unit. *Brit. med. J.*, 1, 513-154.
4. Gama, C. & Barbosa, J. E. Rezende. (1942). Osteomielite frontal. Operação de Fürstenberg. *Rev. brasil. de oto-rino-laring.*, 10, 573-584.
5. Williams, H. L. & Nicohls, D. R. (1943). Spreading osteomyelitis of the frontal bone treated with penicillin. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 18, 467-469.
6. Kirby, W. M. M. & Hepp, V. E. (1944). Treatment of osteomyelitis of the facial bones with penicillin. *J. Amer. med. Assn.*, 125, 1019-1022.