

## FEBRE MACULOSA EM SÃO PAULO. RESULTADOS TERAPÊUTICOS EM ALGUNS CASOS COM LAURILSULFATO DE TETRACICLINA

Arary da Cruz TIRIBA<sup>(1,5)</sup>, Cid Vieira Franco de GODOY<sup>(1,2)</sup>,  
Thales de BRITO<sup>(1,2)</sup>, Filomena Magaldi JORDÃO<sup>(3)</sup>, Décio de  
Oliveira PENNA<sup>(4)</sup> e Armando Ribeiro Thyrso de SOUZA<sup>(1)</sup>

### RESUMO

Descrevem os Autores cinco casos de febre maculosa ocorridos em São Paulo, durante o ano de 1967 e tratados no Hospital de Isolamento "Emílio Ribas". Os pacientes eram procedentes do Município de Mogi das Cruzes, onde a riquetsiose ocorre sob forma endêmica. O isolamento de riquetsias foi positivado em todos os casos assim como as provas sorológicas. Procedeu-se em todos os pacientes a biopsia renal, sendo descritos os aspectos histológicos do rim. Três casos foram tratados por um nêvo derivado lipossolúvel da tetraciclina — o laurilsulfato de tetraciclina. Discutem-se os resultados terapêuticos apontando-se as vantagens do tratamento desta moléstia pelo nêvo antibiótico.

### INTRODUÇÃO

A febre maculosa é a riquetsiose de maior importância em nosso meio. Em São Paulo, já em 1929 surgiram os primeiros casos clinicamente bem estudados por PIZA<sup>3</sup>, que denominou a moléstia de "Tifo Exantemático de São Paulo".

O isolamento de riquetsias a partir destes doentes foi descrito entre nós por GOMES<sup>4</sup>. Mais recentemente, TIRIBA & col.<sup>9</sup> descreveram 28 casos de febre maculosa internados no Hospital de Isolamento "Emílio Ribas" durante o período de 1957 a 1962. Todos estes casos procediam de zonas rurais ou periurbanas da cidade de São Paulo e do município vizinho de Mogi das Cruzes, com exceção de um caso, originário do Estado de Minas Gerais. TIRIBA & col.<sup>9</sup> fazem considerações clínicas e epidemiológicas referentes a estes pacientes, descrevendo ainda

os resultados terapêuticos obtidos com o emprego de cloranfenicol ou cloranfenicol associado à tetraciclina.

A terapêutica preconizada para as riquetsioses se faz através de tetraciclina ou cloranfenicol (WOODWARD & JACKSON<sup>10</sup>).

Recentemente, IZQUIERDO & GOÑALONS<sup>6</sup> descreveram a obtenção de um nêvo derivado da tetraciclina — o laurilsulfato de tetraciclina. O nêvo sal, de natureza lipossolúvel, apresenta algumas vantagens em relação aos derivados hidrossolúveis de tetraciclina até agora empregados: boa tolerância local e a obtenção de concentrações hemáticas prolongadas por aplicação intramuscular. IZQUIERDO & GOÑALONS<sup>6</sup> descreveram a obtenção de concentrações séricas cumulativas pela administração parenteral. Isso seria vantajoso,

Trabalho realizado no Hospital de Isolamento Emílio Ribas (Diretor: Prof. Carlos de Oliveira Bastos; Chefe de Clínica: Prof. Paulo Augusto Ayrosa Galvão)

(1) Hospital de Isolamento "Emílio Ribas", São Paulo, Brasil

(2) Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Brasil

(3) Instituto "Adolfo Lutz", São Paulo, Brasil

(4) Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

(5) Professor-adjunto de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola Paulista de Medicina, Brasil

particularmente diante de infecções sensíveis somente a grandes concentrações de tetraciclina. Na clínica a atividade do antibiótico foi documentada, entre outros, por PORTUGAL & RÚBIO (1967), em obstetria e ginecologia por FERNANDEZ & col.<sup>3</sup> e em pediatria por COLOMER<sup>2</sup>. O emprêgo deste antibiótico em riquetsioses é assinalada na presente publicação.

Este trabalho compreende o estudo de casos de febre maculosa no Hospital de Isolamento "Emílio Ribas" em 1967. Os cinco pacientes internados neste período foram observados em seus aspectos microbiológico, imunológico, renal e terapêutico.

Em dois casos empregou-se a terapêutica clássica com cloranfenicol e em três foi utilizado o laurilsulfato de tetraciclina.

#### MATERIAL E MÉTODOS

a) *Pacientes*: Para este estudo incluímos todos os casos de febre maculosa, internados no Hospital de Isolamento "Emílio Ribas" em 1967, em número de cinco (5). Os pacientes contraíram a infecção em zonas rurais do Município de Mogi das Cruzes, próximo à cidade de São Paulo. A Tabela I mostra dados de identificação do registro geral, e alguns elementos clínicos que julgamos de importância para a caracterização do quadro.

b) *Comprovação laboratorial*: Isolamento de riquetsias — Obtido a partir de sangue, colhido dos pacientes por punção venosa durante o período febril inoculando-se pela via peritoneal em cobaias. Uma vez determinada a moléstia no animal, era coletado seu sangue ao final da curva febril, por punção cardíaca praticando-se a seguir passagens seriadas. A pesquisa de riquetsias foi feita em esfregaços de raspados peritoneais corados pelo Macchiavello.

*Sorologia* — Foram realizadas reações sorológicas de fixação do complemento sempre que possível em amostras sucessivas. Apenas no caso 2 não foi feita esta reação. Utilizou-se com antígeno suspensão de *Rickettsia rickettsi* obtida pelo cultivo em saco vitelino de ovo embrionado. A reação sorológica de Weil Felix foi realizada em amostras sucessivas empregando-se antígeno *Proteus* OX-19.

c) *Patologia renal*: O estudo renal foi realizado pelo exame microscópico de biopsias obtidas no período agudo da moléstia. Foram feitas paralelamente dosagens de uréia no sangue, exame do sedimento e pesquisa de proteínas na urina.

d) *Esquema terapêutico*: Em dois pacientes (casos 1 e 2) foi administrado cloranfenicol e em três pacientes (casos 3, 4 e 5) laurilsulfato de tetraciclina. A dosagem média

TABELA I

Casos de febre maculosa registrados no Hospital de Isolamento "Emílio Ribas", durante o ano de 1967

Casos	Identificação	Idade (anos)	Sexo	Estado geral	Exantema	Hepatomegalia	Esplenomegalia
1	AF 140.907	5 1/2	♀	grave	Petequial	++	+
2	BPC 143.987	40	♀	grave	Macular	+	++
3	MBP 146.416	28	♂	bom	Petequial Macular Papular	+	++
4	JEN 147.436	23	♂	grave	Petequial	+++	++
5	MAA 147.458	9	♀	bom	Macular	++	+++

O número de cruces corresponde a centímetros da reborda costal

TIRIBA, A. da C.; GODOY, C. V. F. de; BRITO, T. de; JORDÃO, F. M.; PENNA, D. de O. & SOUZA, A. R. T. de — Febre maculosa em São Paulo. Resultados terapêuticos em alguns casos com Laurilsulfato de Tetraciclina. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 10:256-261, 1968.

TABELA II

Resultados das inoculações e provas sorológicas em casos de febre maculosa, registrados no Hospital de Isolamento "Emílio Ribas", em 1967

Casos	Inoculação em cobaio	Reação de fixação do complemento	Reação de Weil-Felix (Pox — 19)
1	Positivo (5)	Negativo (5)	Negativo (5) 1/1600 (11)
2	Positivo (2)	Não foi realizada	Negativo (2) 1/400 (13)
3	Positivo (6)	Negativo (6) 1/16 (13)	1/100 (6) 1/100 (10) 1/400 (23)
4	Positivo (9)	1/8 (4) 1/32 (16) 1/64 (46)	1/1600 (9) 1/1600 (16)
5	Positivo (8)	1/8 (8) 1/32 (13) 1/64 (44)	1/1600 (8) 1/1600 (13) 1/200 (44)

O número entre parênteses indica os dias de moléstia em que foi colhido o material para exame

de cloranfenicol foi de 25 mg/kg de peso/dia, por via oral. Na administração do laurilsulfato de tetraciclina, utilizamos doses inferiores às normalmente preconizadas pois o antibiótico mantém concentrações hemáticas por período prolongado. Em dois casos, de adultos, empregamos doses iniciais de 500 mg

cada 12 horas, por via intramuscular e a seguir 250 mg cada 12 horas. No caso 5, correspondente a paciente de 9 anos, aplicamos 2 doses de 250 mg e a seguir doses de 125 mg e 100 mg. As injeções foram feitas a intervalos de 12 horas.

TABELA III

Alterações urinárias, níveis de uréia e resultados de biopsia renal em casos de febre maculosa, registrados no Hospital de Isolamento "Emílio Ribas", em 1967

Casos	U r i n a		Uréia no sangue	Biopsia renal
	Leucócitos	Proteína		
1	+	Positivo	mg/100 ml 40 (5)	Exame microscópico Discreta hiper celularidade glomerular Edema do interstício renal
2	+	Traços	46 (2)	Discreta hiper celularidade glomerular
3	+	Positivo	38 (6)	Discreta hiper celularidade glomerular
4	+++	Positivo	104 (10) 32 (14) 31 (17)	Discreta hiper celularidade glomerular Edema do interstício renal
5	+	Positivo	50 (8) 27 (13) 32 (44)	Rim histologicamente normal

A proteinúria foi considerada positiva quando havia 0,5 g/litro ou mais na urina. Os números entre parênteses indicam o dia de doença em que foi colhido material para exame

RESULTADOS

a) *Comprovação laboratorial*: A confirmação etiológica foi feita pelo isolamento de riquetsias e pelo aumento significativo nos títulos de anticorpos, pelo menos, por uma das reações: fixação do complemento ou de Weil-Felix. Os resultados encontram-se expressos na Tabela II.

b) *Patologia renal*: Os resultados da biopsia renal e dosagem de uréia no sangue, sedimento de urina e proteinúria encontram-se registrados na Tabela III.

c) *Resultados terapêuticos com cloranfenicol e laurilsulfato de tetraciclina*: Encontram-se expressos na Tabela IV.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Dos cinco casos observados no Hospital de Isolamento "Emílio Ribas", quatro procediam da zona rural do Município de Mogi das

Cruzes, onde a moléstia mantém-se endêmica. Apenas um era residente na capital, em área periurbana. Três apresentavam comprometimento acentuado do estado geral no início da moléstia e, os outros dois, quadro clínico benigno. À exceção de um, todos os demais foram encaminhados ao Hospital de Isolamento "Emílio Ribas" com suspeita de febre maculosa. Houve sempre a referência da permanência em locais onde se assinalavam carrapatos. Em nenhum caso se afirmou picada pelo artrópode. Exantema de natureza petequial, macular ou máculo-papular era presente, iniciando-se principalmente nas extremidades inferiores. No caso 3 o exantema, embora pronunciado e de caráter petequial e máculo-papular, regrediu rapidamente (4.º dia) apresentando o paciente uma forma benigna da moléstia. A etiologia da infecção foi comprovada pela recuperação de riquetsias através da inoculação em cobaio. Os resultados das provas imunológicas expressadas na Tabela II mostram confirmação sorológica da infecção.

TABELA IV  
Terapêutica empregada nos casos de febre maculosa ocorridos no Hospital de Isolamento "Emílio Ribas", em 1967

Casos	Antibiótico	Dosagem	Resultado
1	Cloranfenicol	1 g ataque V.O. 250 mg 4/4 V.O. — 5 dias 250 mg 6/6 V.O. — 4 dias	Bom Afebril — 8.º dia
2	Tetraciclina	500 mg 6/6 — 2 dias 250 mg 4/4 — 5 dias	Regular Afebril — 5.º dia Pico febril 11.º dia
	Cloranfenicol	250 mg 6/6 — 14 dias	
3	Laurilsulfato de Tetraciclina	500 mg 12/12 I.M. — 1 dia	Bom Afebril — 3.º dia Pico febril 5.º dia
		250 mg 12/12 I.M. — 2 dias	
4	Laurilsulfato de Tetraciclina	500 mg 12/12 I.M. — 4 dias	Bom Afebril — 8.º dia
		250 mg 12/12 I.M. — 7 dias	
		250 mg 24/24 I.M. — 3 dias	
5	Laurilsulfato de Tetraciclina	250 mg 12/12 I.M. — 1 dia	Bom Afebril — 4.º dia Pico febril 9.º dia
		125 mg 12/12 I.M. — 3 dias	
		100 mg 12/12 I.M. — 2 dias	
		Pausa terapêutica — 2 dias	
		100 mg 12/12 I.M. — 4 dias	
100 mg 24/24 I.M. — 3 dias			

V.O. = Via Oral.  
I.M. = Intramuscular

A febre maculosa, como outras riquetsioses, é conceituada como uma angeíte infecciosa específica dos vasos periféricos. Esta patologia pode ser observada também nos glomérulos renais que apresentam-se comprometidos em extensão variável durante a moléstia. Os trabalhos de ALLEN & SPITZ<sup>1</sup> evidenciam um quadro de glomérulo-nefrite aguda em 50% dos casos de riquetsioses. O estudo renal permitiu evidenciar pela microscopia de luz alterações compatíveis com aquelas descritas para as demais riquetsias: glomérulos apresentando hiper-celularidade, principalmente ao nível do mesângio, espaço de Bowman com material protéico em sua luz e interstício renal edemaciado. No caso 5 a ausência de lesões histológicas poderia ser explicada pela biopsia na convalescença. Os túbulos renais apresentam-se íntegros. Pela microscopia de luz o comprometimento renal foi discreto e limitado a nefrons esparsos. Foram ainda realizados estudos de microscopia eletrônica cujos achados serão descritos em outra publicação por BRITO & colaboradores. A uréia no sangue encontrava-se em taxas acima do normal em três casos. No caso 4 este aumento foi substancial, porém seguido de um retorno rápido a níveis normais após hidratação adequada do paciente. Neste paciente foi encontrado no sedimento urinário considerável aumento de leucócitos e cilindros.

Os resultados terapêuticos com o laurilsulfato de tetraciclina podem ser avaliados como plenamente satisfatórios. Com o laurilsulfato de tetraciclina, parece haver tendência precoce à normalização da temperatura. É recomendável ainda novas observações com este antibiótico para confirmar esta impressão, pois o número de casos é reduzido e a gravidade do processo muito variável de caso para caso. Um dos casos (n.º 3) apresentou quadro clínico, bastante benigno e após o 3.º dia de terapêutica com o laurilsulfato de tetraciclina, encontrava-se afebril, sendo suspenso o medicamento. Notou-se discreto pico febril (37°C) dois dias após a retirada do antibiótico, sem qualquer outra manifestação clínica. A tolerância local ao antibiótico foi boa, sem fenômenos dolorosos, notando-se em um dos casos tratado durante 14 dias um nódulo local sem outras manifestações.

Embora devendo ser confirmado por estudos posteriores, os resultados até aqui obtidos com o laurilsulfato de tetraciclina permitem acrescentar uma nova terapêutica substitutiva aquela clássica empregada no tratamento da febre maculosa, proporcionando vantagens pela boa tolerância local por via intramuscular e a possibilidade de aplicações a intervalos longos (cada 12 ou 24 horas).

#### SUMMARY

#### *Rickettsial spotted fever in São Paulo. Therapeutic results with Tetracycline Laurilsulphate*

Five cases of spotted fever, treated at "Hospital de Isolamento Emílio Ribas" in São Paulo, during 1967 are described. The patients acquired the disease at Mogi das Cruzes, near São Paulo, where the disease occurs endemically. Isolation of Rickettsias and serological tests were positive in all cases. Renal biopsy was performed and the histological aspects described. Three cases were treated with a new liposoluble salt of tetracycline — tetracycline laurilsulphate. Therapeutic results are discussed and the advantages of treatment of this disease with the new antibiotic are mentioned.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEN, A. C. & SPITZ, S. — A comparative study of the pathology of scrub typhus (Tsutsugamushi disease) and other Rickettsial diseases. *Amer. J. Path.* 21:603-682, 1945.
2. COLOMER, M. — "Processos otorrinolaringológicos pediátricos e seu tratamento com Laurilsulfato de Tetraciclina". *Med. Klin.* 74:100-107, 1967.
3. FERNANDEZ, A. J.; BLANCO, J. A. C.; RAPOSO, E. L. & DIAZ, M. I. — "Nuestra experiencia clínica en obstetricia y ginecología con el lauril-sulfato de tetraciclina". *Munchen Med. Wschr.* 9:763-765, 1967.
4. GOMES, L. S. — Estudo experimental do typho exanthematico de São Paulo. In PIZA, J. T.; MEYER, G. R. & GOMES, L. S. — *Typho Exanthematico de São Paulo*, 1932, págs. 138-156.

---

TIRIBA, A. da C.; GODOY, C. V. F. de; BRITO, T. de; JORDÃO, F. M.; PENNA, D. de O. & SOUZA, A. R. T. de — Febre maculosa em São Paulo. Resultados terapêuticos em alguns casos com Laurilsulfato de Tetraciclina. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 10: 256-261, 1968.

---

5. IZQUIERDO, M. I.; FELIU, L.; JURADO, A. & FOLCH, C. — Un nouveau derivé de la tetracycline à absorption prolongée. *Chimie Therapeutique* 5:314-319, 1966.
6. IZQUIERDO, M. & GONALONS, S. — Niveles hemáticos acumulativos por administración parenteral de un nuevo derivado de tetraciclina. *VII Congreso Internacional de la Sociedad de Farmacia del Mediterraneo Latino-Bordeos*, 16 a 18 de maio de 1966.
7. LLORACH, A.; SANCHEZ, J. H.; MENEZUELO, F. P. & GONZALES, H. — "Experiências clínica com lauril-sulfato de tetraciclina. *Munchen Med. Wschr.* 12:832-840, 1966.
8. PIZA, J. T. — Considerações epidemiológicas e clínicas sobre o typho exantemático de São Paulo. In PIZA, J. T.; MEYER, J. R. & GOMES, L. S. — *Typho Exanthematico de São Paulo*, 1932, págs. 11-119.
9. TIRIBA, A. da C.; ZATZ, I.; BASTOS, C. O.; GALVÃO, P. A. A.; SESSO, J.; ALBANO, A. & MARTIRANI, J. — Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais da febre maculosa observados no Hospital de Isolamento Emilio Ribas durante o período de 1957 a 1962. Trabalho apresentado ao IX Congresso de Medicina da Academia Nacional de Medicina, 7 a 14 de julho, 1962, pág. 102.
10. WOODWORD, I. & JACKSON, E. B. — Spotted fever Rickettsiae. In *Viral and Rickettsial Diseases of Man*. Edited by HORSFALL & TAMM. 4th edition. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1967, págs. 1095-1128.

Recebido para publicação em 14/3/1968.