

**FUNDAÇÃO PAULISTA CONTRA A LEPRO — LABORATORIOS DO  
INSTITUTO DE PESQUISAS TERAPÊUTICAS**

***Quimioterapia Experimental da Lepra. —Aplicação da Lepra Murina como Test de Controle Experimental de Compostos Quimioterápicos; Preconização de um Método***

**W. A. HADLER (\*)**

**A. C. MAURI (\*)**

A inoculação de uma dose de *M. leprae muris*, no peritoneo do rato, provoca a formação de lesões em vários órgãos, ocasionando um processo generalizado que evolue progressivamente (18). Há grande constância e regularidade na evolução dessas lesões e ausência de regressão espontânea das mesmas; por outro lado, consegue-se infectar 100% dos animais quando se trabalha sob determinadas condições (18). Ora, esses fatos nos levaram a pensar em sua aplicação no controle experimental de agentes quimioterápicos.

Seguindo a evolução da moléstia um ritmo determinado e sempre igual, é claro que esse ritmo poderá, ou não, alterar-se quando o animal, durante a evolução de lepra murina, for submetido à ação de compostos diversos. A alteração da sequência de aparecimento e progressão das lesões, estará na dependência da ação dessa substância.

Poder-se-á, sob essa base, averiguar experimentalmente a possível ação terapêutica, observando-se a evolução da moléstia nos animais inoculados e submetidos à ação de compostos quimioterápicos; isso equivale à análise da atividade terapêutica dos mesmos, evidenciando-se efeito bacteriostático, ou bacteriolítico.

---

( ) Dos laboratorios do Instituto de Pesquisas Terapêuticas.

## MÉTODO

Tomando como norma os dados relatados em trabalho anterior (18 e 19), no qual foi determinado o quadro patogenico-evolutivo da lepra murina experimental, julgamos básica a utilização de indenticas condições de trabalho.

Assim, deve-se empregar animais jovens com idades compreendidas entre 30 e 50 dias e cujo peso varia entre 40 e 70 gm., preferentemente das raças Wistar ou Mc Collum. As condições de alimentação e ambiente deverão ser as mesmas já relatadas.

Os animais devem ser inoculados com uma única dose de 0,5 cc. de suspensão, cuja preparação e riqueza bacilar correspondem ás descritas em trabalho anterior. Seis dias após a inoculação, isto é, na época em que se inicia a delimitação dos nódulos nos gânglios linfáticos retro-peritoneais e toraxicos, inicia-se a administração da substância cuja ação se quer observar.

Deve-se notar que a administração do composto em estudo é iniciada quando ainda se pode observar, na cavidade peritoneal, células hemáticas, ou de revestimento seroso, contendo bacilos (6.º dia após a inoculação) ; estes, ai permanecem por não terem penetrado nos vasos sanguíneos e linfáticos. Em fato deve ser lembrado quando as drogas são administradas pela via peritoneal.

Dever-se-á empregar grupos de aproximadamente 36 animais, dos quais, 24 serão injetados com a substância em ensaio e 12 servirão como testemunhos.

Antes da administração devem as drogas ser estudadas sob o ponto de vista farmacológico, de modo a se obter os dados necessários ao seu manuseio, como: doses tóxicas, grau e velocidade de absorção pelos vários tecidos, correlação entre a dose injetada e a concentração hemática, tempo de eliminação, etc. De acordo com esses conhecimentos, escolhem-se as vias de administração e as doses a serem usadas. Muitas vezes, a administração intraperitoneal coadjuvada com a bucal (mistura das substâncias à dieta), constitue a via ideal, pela rápida concentração obtida e manutenção no sangue durante tempo razoável.

E' recomendável o emprego de animais inoculados com a mesma suspensão bacilar; que porém deixam de receber tratamento. Esses animais, além de servirem como termo de comparação relativamente aos animais injetados com determinadas drogas, ainda servem de controle da suspensão bacilar inoculada.

A substância em estudo deve ser injetada todos os dias, ou mesmo, duas vezes ao dia, em doses incapazes de determinar intoxicações crônicas; é recomendável o emprego de doses elevadas, isto é, a dose máxima não tóxica, a qual deverá se manter em ni-

veis altos e mais ou menos constantes no sangue durante as 24 horas.

No 90.º dia de tratamento são sacrificados os primeiros animais e seus respectivos testemunhos, ambos observados sob ponto de vista bacterioscópico e histo-patológico. A partir daí, cada 30 dias ou mais, conforme a análise das lesões encontradas nos primeiros animais, serão sacrificados outros, periodicamente, estabelecendo-se sempre comparação com testemunhos. A observação deve prolongar-se, caso necessário, até a morte natural dos animais em observação.

## DISCUSSÃO

E' obvio que o controle experimental de compostos quimioterápicos, deveria, se possível fosse, ser feito com o *M. leprae hominis*; porém, em virtude da inexistência de culturas comprovadas e de animal, susceptível a esse bacilo, os estudos experimentais forçosamente teriam que se realizar diretamente no homem. Ora, esse fato não é, em absoluto, prático. O emprego de uma nova droga diretamente no homem torna obrigatório a utilização de doses, na maioria das vezes, bastante reduzidas e por isso, provavelmente insuficientes, tendo-se os cuidados de suspender a medicação, uma vez surgido qualquer fenomeno tóxico; isto prolongaria muito o tempo de observação e a obtenção de resultados, os quais, talvez poderiam ser observados com muito maior rapidez em animais (7). Além disso, com os animais podem-se repetir series indefinidas de observações, o mesmo não ocorrendo com o homem, no qual é dificilmente conduzida qualquer experiência.

Procura-se afastar essa dificuldade utilizando-se o ensaio quimioterápico em animais, o que é muito mais facil; podem eles ser mantidos por tempo prolongado sob ação de concentrações elevadas de drogas no sangue, etc..

Ora, a solução seria o emprego de animais inoculados com o bacilo de Hansen; não existindo ainda esta possibilidade, é indicado o emprego de animais inoculados com o bacilo de Stefansky, porque é ele o que mais se aproxima ao de Hansen; as relações existentes entre esses dois bacilos e entre as moléstias provocadas pelos mesmos, são, para muitos AA., bastante estreitas (1) , (26) , (28), (30), (31), (32), (38), (39), (43), havendo mesmo quem admita a identidade de ambos (53) .

Essa grande semelhança verifica-se pela identidade de aspecto morfológico do bacilo isolado, seu comportamento perante aos métodos de coloração, suas necessidades biológicas (impossibilidade de cultivo), sua composição química, seu habitat no interior

do organismo (celula leprosa relacionada ao S.R. E. ), a pequena toxidez demonstrada por ambos os bacilos, o aspecto morfológico do tecido e da celula lesada, a evolução lenta de ambas as moléstias e por fim, as correlações imunológicas citadas por MUIR (38) e OHTAWARA e KAWAMURA (41), (42). A semelhança é tão grande para MARCHOUX e SOREL (32), que chegam a comparar as relações existentes entre os bacilos citados com a verificada entre o *M. tuberculosis* humano e aviario: um dos AA. (29) pensou mesmo na possibilidade de transmissão da lepra murina ao homem, baseado em um caso clínico; esse fato foi infirmado por SEIDL (45), etc.. FITE (14), ao contrário, julga que os dois microorganismos tem relação generica duvidosa.

Não há dúvida que são dois bacilos diferentes e duas moléstias também diversas, mas, suas relações são bastante estreitas e em absoluto, não podem ser desprezadas.

O uso da lepra murina como test de controle experimental de drogas provavelmente não trará resultados inteiramente aplicáveis á lepra humana, porém, é inegável o subsidio que esses mesmos resultados poderão trazer.

Mesmo que possíveis resultados terapêuticos obtidos na lepra murina não possam ser transportados para a lepra humana, ou que as substancias empregadas no rato não se apliquem diretamente no homem, estes fatos não invalidam o método baseado no emprego da lepra murina.

As semelhanças existentes entre os dois bacilos permite esperar que os resultados obtidos em relação a um deles, sejam pelo menos parcialmente validos para o outro, e portanto, dignos de ser considerados na orientação de pesquisas futuras.

Baseado em diferenças clínicas e anatomo-patológicas existentes entre a tuberculose humana e a dos animais, BÜNGELER (2), (3) procura explicar a falta de transposição dos resultados terapeuticos para a tuberculose humana, julgando sem valor a quimioterapia experimental em animais; esse mesmo ponto de vista transporta para o terreno da lepra, criticando os resultados obtidos por KUDICKE (23) no camondongo, os quais seriam contraditórios aos observados no homem. Contra esses argumentos, KUDICKE (24) cita o emprego de moléstias que podem ser reproduzidas em animais e de outras que são simplesmente correlatas, dizendo que nestas, como no caso da lepra, deve-se guiar mais pelas analogias que pelas diferenças. Aliás, essas analogias são consideradas devidamente por todos os AA. que tem trabalhado no assunto.

Naturalmente não queremos transpor os dados de laboratório para a clínica, pois que, trabalha - se com animais e com bacilos que

apezar de apresentarem semelhanças morfológicas, clínicas e de localização topográfica, são diferentes do *M. leprae hominis*. As diferenças são biológicas e pouco acentuadas, haja visto que a inoculação do B. de Hansen no rato, produz lesões que praticamente se superpõem às provocadas pelo B. de Stefansky no próprio rato, (1), (27), fato esse que tivemos ocasião de comprovar. As lesões provocadas pelos dois bacilos no rato, distinguem-se pela evolução, uma vez que as produzidas pelo B. de Stefansky evoluem progressivamente, enquanto que as devidas ao B. de Hansen envolvem e regredem espontaneamente.

A observação desses fatos, se de um lado não conduz à transposição direta dos informes colhidas na experimentação com a lepra murina, para a lepra humana, de outro, não tem força para negar a possibilidade dessa transposição, guardadas as necessárias reservas.

Portanto, em princípio, o fato dos dois bacilos não serem idênticos, não impede o eventual comportamento semelhante frente a determinadas drogas. Assim sendo, o desenvolvimento dos testes de pesquisas feitos em animais é justificável, até que se comprove o contrário, ou se consiga a inoculação satisfatória do *M. leprae hominis* em animais de laboratório.

Nossa finalidade com o uso do teste é apenas orientar as pesquisas de tratamento; a eficiência da experimentação de laboratório em quimioterapia é comprovada, nesse particular, pela introdução de grande número de novos agentes terapêuticos (sulfamídicos, arsenicais, e muitos outros); as sulfonas, largamente empregadas na lepra, foram inicialmente utilizadas em virtude do sucesso no tratamento da tuberculose experimental da cobaia.

Sem nos desviarmos da finalidade de orientação, julgamos de interesse o controle experimental de drogas que visam o tratamento da lepra humana, baseados na ação demonstrada frente ao *M. leprae muris*; para esse fim estipulamos o método descrito, cujas vantagens já acentuamos.

Teríamos então a possibilidade de, obtido algum resultado frente à lepra murina, estudar detalhadamente essa ação e eventualmente modificar as substâncias no sentido de aumentar a eficácia terapêutica.

Da análise do método que apresentamos, destaca-se o emprego de animais jovens; o estudo patogenico-evolutivo da infecção, feito por nós, foi realizado nessa idade e demonstrou sempre uniformidade de comportamento dos animais. O uso de animais jovens e a instituição do tratamento poucos dias após à inoculação, evidentemente, permitirá observação no período intensamente evolutivo da moléstia e em um organismo cujas defesas ainda não estão es-

gotadas, podendo-se mesmo dizer, quase integras; nestas circunstâncias, possivelmente, a ação dos medicamentos deverá ser mais evidente. Corrobora para o mesmo fim a instituição precoce do tratamento, em animais com lesões incipientes, não fibrosadas.

Em virtude disso, não sómente consegue-se melhor acesso da substância à area lesada (ausência de fibrose e irrigação sanguínea mais fluente), como se trabalha em condições ideais para a observação dos efeitos.

Por outro lado, o emprego de animal jovem dá margem a um período de observação mais longo, no qual a moléstia evolue uniforme e gradativamente, na ausência de tratamento, desde que sejam observadas as condições de inoculação anteriormente citadas. Sem discutirmos o merito do método apresentado, apenas chamamos a atenção para a conduta de trabalho empregada pelos AA. que também usaram a lepra murina em ensaios terapêuticos. Constitue a maioria os que utilizam a via de inoculação cubcutânea e esperam a formação de nódulos leproso, para só então darem início ao tratamento (9), (13), (15), (21), (26), (33), (34), (35), (36), (43), (44), (47), (48), (50); (51), etc., baseando os resultados na redução de volume do nódulo leproso, ou na modificação de sua evolução.

Outros, no entanto, iniciam o tratamento em animais inoculados, antes da formação do nódulo sub-cutâneo, isto é, alguns dias após a introdução do bacilo (12), (17), (22), (48), (49), comprovando o efeito das substâncias empregadas, pelo retardamento da evolução da lesão no ponto de inoculação.

Um terceiro grupo é formado por AA. que inoculam os animais com bacilos colocados previamente em contacto com substâncias diversas, por tempos diferentes (4) , (5) , (6) , (8), (10) , (11), (27), (28), (40), (53), etc., os quais produzirão ou não lesões; com esse critério é avaliada a ação *in vitro*".

Finalmente ha outro grupo de AA. que iniciam o tratamento poucos dias após a inoculação, controlando os resultados pela evolução posterior da moléstia, tanto no ponto de inoculação, como em vários órgãos (23) . Critério semelhante é adotado por nós (37) .

Em todos os quatro grupos as observações tem base predominantemente macroscópica e dentro de cada um deles não existe um método padrão de trabalho, variando a via de inoculação, as doses de bacilos inoculados, o período entre a inoculação dos animais e o início do tratamento e o sistema de avaliação dos resultados. Em virtude disso a interpretação torna-se difícil, senão impossível e as discordâncias são frequentes.

Dáí advem a necessidade de padronização de um método, o que facilitará não só a interpretação dos nossos resultados, como a comparação com os obtidos por outros AA. Aliás, nesse mesmo sentido manifesta-se WADE (52) que lembra a necessidade da avaliação terapêutica conduzida cientificamente, por métodos uniformes, estabelecendo como norma o emprego de testes preliminares "of new drugs which appear to be of promise but which have not yet been used in the treatment of leprosy".

Baseados em nossa experimentação julgamos a utilização da lepra murina, como realmente científica, prática e possivelmente eficiente. A esse respeito abalizados pesquisadores (15), (20) ratificam nosso método de trabalho, tendo um deles assim se expressado: "... none the less, we still believe the rat leprosy to be a suitable subject for drug testing".

-----

#### S U M M A R Y

The want of culture of the *M. leprae*, and the lack of an animal sensitive to this microorganism, render the control of Anti-leprotic experimental drugs difficult. This difficulty is overcome by utilizing the *M. leprae* mums, which is submitted to the action of the said drugs. Several authors have works concerning this. They have utilized different methods treating animals in the advanced phases of the evolution, in the beginning of the same, or determining the action of the drugs "in vitro", and inoculating the bacilli thus treated in rats. The therapeutic effect was adjudged by the reduction in size of the lepromes or their ulceration, or by the behavior of the malady in evolution when the animal or the bacilli is submitted to the action of the drugs.

The experimental control of drugs responsible to anti-leprotic action being of great moment, and in view of the increasing number of new medicaments supplied.

The peritoneal Inoculation of *M. leprae muris* originates a generalised infection in rats, with progressive evolution which presents unchanging and regular lesions, and with no tendency to expontaneous retrogression.

It is under this light that our work has been based for the control of anti-leprotic drugs. In this way the evolutions of the lesions is observed under the action of the treatment, denoting easily the therapeutic action - bacteriostatic or bacteriolitic. Moreover, the experiments are made with animals still having reserve of bodily defense and having recent lesions well vascularized.

There is not a established and model method to allow a sure checking of the therapeutic action against leprosy, in the laboratory. Based on the findings presented in the previous work, a method of study was designed.

According this, it is suggest the use of young rats, ages varying between 30 and 50 days, belonging preferably to the Mc Collum or Wistar breeds.

The material used to inoculation proceeds from experimentally injected rats, with several passages; the subcutaneous nodules were removed, and the internal organs rich In bacilli were triturated and diluted in physiological solution - glycerin at 40%, in the proportion of 1:20 : being kept in icebox. The

turbidity of bacilli suspension corresponding approximately to that of test-tube n° 5 of Mac Farland scale. The work was done under sterility conditions. Before inoculation was carried forth richness of bacilli suspension was checked. Inoculation was effected through intraperitoneal route and single dosed at 0,5 cc. per animal.

Animals were separated in lots of 36, of which 24 received treatment and 12 were saved for control.

The animals under treatment receive one or two doses of the drug daily. peritoneal via by preference; to the diet It is added 0,5% of these substances. The doses will be increased as the animals augment in weight; they need to be however, always several times higher than the doses used in mam.

From the fifth and sixth days on, the leprous infiltration take a rounded form, creating nodular lesions, and containing a great number of bacilli.

These lesions are evident, when used the intraperitoneal inoculation, in the retroperitoneal and mediastinal lymph nodes.

Treatment is begin when the first leprous nodules in the lymph nodes (5 th. - 6 th. day of inoculation) were manifest and observation of the treated animals need to be carried on during the evolution of the malady, in some cases, just at the natural die of the animal.

Some pharmacologic aspects of the drugs will be helpfull.

From the 90 th day after the begin of the treatment are sacrificed the first animals receiving drugs and the controls, and in continuation every thirty days.

The resemblance between the *M. leprae hominis* and the *M. leprae muris* is reminded for applying the murine leprosy in the control of anti-leprotic experimental drugs.

Attention is called to the fact that the results refer to the therapeutic of the murine leprosy; for lack of more objective features no paralel distinction is attempted to be traced between the murine and human leprosy.

The results obtained in the rat leprosy may be applied to the human leprosy, perhaps, only in part.

The applicability of this method for the control of experimental antileprotic new drugs is not confuted by these facts.

It was recommended by Wade the establishment of a program of work "werely the new drugs now in use may be eevaduated scientifically", and "to make preliminary tests of new drugs which appear to *be* of promise but which have not yet been used in the treatment of leprosy".

-----  
BIBLIOGRAFIA

- 1 - BAYON, H. — **The culture and identification of the germ of leprosy and the relationship of the human disease to rat leprosy.** — Trans. Soc. Trop. Med. and Hyg. 5: 158, 1912.
- 2 - BÜNGELER, W. — **Was könnenn wir von chemotherapeutischen versuchen der Ratten-lepra für den menschlichen Aussatz erwarten?** — Med. Welt. 6: 143, 1941.
- 3 - BÜNGELER, W. e ALAYON, F. L. — **Sobre a questão das pesquisas relativas à quimioterapia da lepra experimental.**— Rev. Brasil. Leprol. 8: 143, 1940.
- 4 - BURNET, E. e CABASSO, V. — **Action de differents huiles sue le bacille de Stefanaky.** — Arch. Inst. Pasteur de Tunis 30: 203, 1941.
- 5 - BURNET, E. e CABASSO, V. — **Action des extraits huileux filtres de bricules acido-resistants.** — Arch. Inst. Pasteur de Tunis 31: 194, 1942.



- 6 - BURNET, E. e CABASSO, V. — **Recherches d'extraits huileux des bacilles acido-resistants (sur de bacille de Stefansky)**. — Arch. Inst. Pasteur de Tunis 31: 27, 1942.
- 7 - CARPENTER, C., STOCKINGER, H. E., ACKERMAN, H. e SUHLAND, L. G. — **Chemotherapy of murine leprosy**. Comunicação ao V Congresso Internacional de Lepra, 1948.
- 8 - CHORINE, V. — **Essais du traitement de la lèpre murine**. — Bull. Soc. Path. Exot. 29: 949, 1936.
- 9 - CHORINE, V. — **Essais de traitement de la lèpre murine**. — Bull. Soc. Path. Exot. 32: 587, 1939.
- 10 - CHORINE, V. — **Action therapeutique du para-amino-phenyl sulfamide et de l'acetamide employes soit separement, soit associes dans la lèpre** — Bull. Soc. Path. Exot. 38: 188, 1945.
- 11 - DHARMENDRA e ROSE, R. — **Bactericidal action "in vitro" of sulphanilamide and sulphapyridine on Mycobacterium leprae muris** - Indian J. M. Research 31: 133, 1943.
- 12 - DHARMENDRA e MUKHERJI, N. — **The effect of sulphapyridine on experimental rat leprosy**. — Ind. J. Med. Research 32: 201, 1944.
- 13 - EMERSON, G. A., ANDERSON, H. H. e LEAKE, C. D. — **Lipolytic activity of rat lepromata during treatmet with various anti-leprotics**. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 31: 18, 1933.
- 14 - FITE, G. L. — **The pathology of experimental rat leprosy**. — Nat. Inst. Health Bull. 173: 45, 1940.
- 15 - FITE, G. L. Comunicação pessoal.
- 16 - FUKAMACHI, T. — **Studies on rat leprosy**. — Jap. Path. Soc. 17: 256, 1927.
- 17 - GILLIER, R. e TISSEUIL, J. — **Essais de traitement de la lèpre murine**. — Bull. Soc. Path. Exot. 27: 189, 1934.
- 18 - HADLER, W. A. e MAURI, A. C. — **Lepra murina: estudo patogenico evolutivo no rato inoculado por via peritoneal**. — Rev. Bras. Leprol. 16: 139, 1948.
- 19 - HADLER, W. A. e MAURI, A. C. — **Contribuição ao controle experimental das drogas anti-leproticas — I. Controle da ação terapeutica das drogas antileproticas baseado em novos dados patogenicos da lepra murina**. Comunicação ao V Congresso Internacional de Lepra, 1948.
- 20 - HANKS, J. H. — Comunicação pessoal.
- 21 - KOCH, F. — **Die Rattenlepra und ihre Bedeutung für Klinik, Pathogenese and Therapie der menschlichea Lepra**. — Zentralb. f. Haut- u. Gesch. 40: 433, 1932.
- 22 - KRAKOWER, C., MORALES-OTERO, P. e AXTMEYER, J. H. — **The effect of sulfanilamide on experimental leprosy**. — J. Inf. Dis. 72: 1, 1943.
- 23 - KUDICKE, R. — **Experimentelle Untersuchungen zur Behandlung der Lepra**. — Med. Welt. 14: 30, 1940.
- 24 - KUDICKE, R. — **Schlusswort**. — Med. Welt. 15: 144, 1941.
- 25 - LINHARES, H. — **Estudo sobre a celula leprosa do rato**. — Mem. Inst. Oswaldo Cruz 40: 183, 1944.
- 26 - LINHARES, H. — **Contribuição ao estudo da lepra murina**. — Rev. Bras. Leprol. 12: 217, 1944.
- 27 - LOWE, J. — **A note on the action of chaulmoogra preparations on M. leprae muris** — Leprosy in Ind. 6: 79, 1934.
- 28 - LOWE, J. — **Studies in rat leprosy**. — Ind. J. Med. Res. 22: 187, 1934.
- 29 - MARCHOUX, E. — **La Lepre des rat et as transmission probable a l'homme**. — Paris Med. 49: 313, 1923.

- 30 - MARCHOUX, E. — **La lépre à la lumière de la pathologie comparée.** — Rev. Immun. 5: 523, 1939.
- 31 - MARCHOUX, E. e SOREL, F. — **La lepra des rats.** — Ann: Inst. Pasteur 26: 675, 1912.
- 32 - MARCHOUX, E. e SOREL, F. — **La lépre des rats: comparaison avec la lépre humaine** — Compt. Rend. Soc. Biol. 72: 214, 1912.
- 33 - MARKIANOS, J. — **Essai de traitement de la lépre marine.** — Bull. Soc. Path. Exot. 23: 268, 1930.
- 34 - MARKIANOS, J. — **Essai de traitement de la lépre des rats par les bacilles dégraissés.** — Bull. Soc. Path. Exot. 23: 145, 1930.
- 35 - MARKIANOS, J. — **Recherches sur l'action preventive, sur la lepre des rats, de l'antigène de bacillus dégraissés.** — Bull. Soc. Path. Exot. 23: 149, 1930.
- 36 - MARKIANOS, J. — **Application de l'antigène dégraisse de bacilles de la lepra murine dans le traitement de la lépre humaine.** — Bull. Soc. Path. Exot. 23: 150, 1930.
- 37 - MAURI, A. C. e HADLER, W. A. — **Contribuição ao controle experimental des drogas anti-leproticas. II. Estudo da ação da Diazone Abbott com uma p - p' - diaminodifenil-sulfone-bis-metilen-sulfoxilato de sódio em alto grau de pureza, rongalites e derivados.** Comunicação ao V Congresso Internacional de Lepra, 1948.
- 38 - MUIR, E. — **The leprolin test.** — Leprosy in India, 5: 204, 1933.
- 39 - MUIR, E., HENDERSON, J. M. e LANDERMAN, E. — **Tumor-like growths caused by intraperitoneal inoculation of "B. leprae murium".** — Ind. J. Med. Research 15: 15, 1927, 1928.
- 40 - OGAWA, N. e HARADA, A. — **Die Bakterizide Wirkung von einigen Antileproticae in vitro.** — Jap. J. Dermat. and Urol. 29, 96, 1936.
- 41 - OHTAWARA, T. e KAWAMURA, M. — **Differences between lepra bacillus of the human being and those of mice** — Zentralb. f. Haut. u. Gesch. 41: 687, 1932.
- 42 - OHTAWARA, T. e KAWAMURA, M. — **Studium der lepra. II. Wie reagiert des Leprakranken auf die intrakutane injelction von Rattenlepra-bazillen?** — Zentralb. f. Bact 134: 312, 1935.
- 43 - SATO, Y. — **Therapeutischen Einfluss verschiedener Medikamente auf die Rattenlepra.** — Jap. J. Dermat. e Urol. 42: 71, 1938.
- 44 - SATO, Y. — **Medical treatment of rat leprosy.** — La Lepro 9: 56, 1938.
- 45 - SEIDL, C. — **Questões relativas á lepra.** — Diario de Med. 2: 44, 1925.
- 46 - SOULE, M. H. — **The relationship of human and rat leprosy.** — Int. J. Leprosy 3: 291, 1935.
- 47 - TISSEUIL, J. — **Première série d'essais de traitement de la lépre chez le rat** — Bull. Soc. Pat. Exot. 25: 969, 1932.
- 48 - TISSEUIL, J. — **Nouvelle série de traitement de la lépre du rat.** — Bull. Soc. Path. Exot. 26: 579, 1933.
- 49 - UCHIDA, M. — **An experimental study on the relation between various nutriments and leprous affection.** — La Lepro 6: 7, 1935.
- 50 - URABE, K. — **Influence of non-acid-fast Mycobacterium leprae muris against the development of rat leprosy** — La Lepro 10: 68, 1939.
- 51 - VALTIS, J. e MARKIANOS, J. — **Influence du B.C.G. sun la lépre murine.** Compt. Rend. Soc. Biol. 103: 483, 1930.
- 52 - WADE, H. W. — **in Leonard Wood Memorial Committees. — Committee on chemotherapy.** — Int. J. Leprosy 16: 82, 1948.
- 53 - WALKER, E L. e SWEENEY, M. A. — **The identity of human leprosy and rat leprosy.** — J. Prev. Med. 3: 325, 1929.

# MUGÓLIO

O **MUGÓLIO** é um producto balsâmico obtido pela destillação dos rebentos e ramuscúlos do Pinus Pumillo, que sempre conltera neve vegeta nas rochas das altas montanhas dos Alpes Dolomíticos, em altitude superior a 2.000 metros.

As propriedades therapeuticas do **MUGÓLIO** baseiam-se em suas accões balsâmica, antipneumónica e antitussiva.

O **MUGÓLIO** encontra, pois, applicação em todas as affecções das vias respiratorias, agudas e chronicas. Com o seu uso, desaparecem a febre e os suores nocturnos; restabelecem-se o somno e o appetite; observa-se notavel melhora na taxa hemoglobínica e no quadro hemetico da anémia, como consequencia, o augmento de peso e a accellerção da cura.

## *Mugolio injectavel*

sob 3 fórmulas:

- \* **MUGÓLIO SIMPLES** - I, II e III grãos
- \* **MUGÓLIO COM CHOLESTERINA E CINNAMATO BENZYLICO** - I e II grãos
- \* **MUGÓLIO LECITHINADO** - I e II grãos

- \*\*\*
- \* **OTO-RINO MUGÓLIO** - Solução a 5 e 10 o/o em oleo de vasellina
  - \* **RINO-MUGÓLIO** - Pomada para o nariz, com 3 o/o de ephedrina
  - \* **POÇÃO DE MUGÓLIO** - Solução a 3 o/o em vehiculo xeroposo.

LASORATORIOS REUNIDOS CALOSI — DALLARI — Rua da Worts,

874

INST. SORO — IIWIOTERAPICO NACIONAL S/A — S. PAULO

# AO FINANCEIRO

Casa fundada em 1887

## DOMINGOS SOARES

Comercio de Moveis e Louças Ltda.

□  
ESPECIALIDADE EM MÓVEIS PARA  
CONSULTÓRIOS MÉDICOS, LABORA-  
TÓRIOS E BIBLIOTECAS

Rua Sta. Ifigênia, 73 a 85  
Telefone: 4-5967

— Rua Libero Badaró, 394  
Telefone: 4-5967

SAO PAULO

## A Propósito da Lepra Ocular

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO CLÍNICO E HISTO-  
PATOLÓGICO

*JOSÉ MENDONÇA DE BARROS (1948)*

“Contribuição para o estudo do diagnóstico  
clínico da lepra nervosa”. 1945

*OSWALDO FREITAS JULIAO*

PEDIDOS A BIBLIOTECA DO “D.P.L.” — Caixa Postal, 27-B  
AV, ANGELICA N.º 310

Cr.\$ 150,00