

RESUMOS

Extraídos de "SULFONAS, 1942-1952".
1.º Suplemento do "ÍNDICE BIBLIOGRÁFICO DE LEPROA"

Organizado por LUIZA KEFFER Bibliotecária-
Chefe do Departamento de Profilaxia da Lepra
de São Paulo — Brasil.

ALLDAY, E. J. & BARNES, J., Toxic effects of diaminodiphenyl-sulphone in treatment of leprosy. *Lancet*, 1951, Agosto 4, 205-6. Resumo *in Trop. Dis. Bull.* 1951: 48(12) 1126.

Cento e cinquenta e três casos de lepra foram — tratados pela DDS por períodos que variaram de 2 a 8 meses. A dose diária era de 200 mg. vagarosamente alcançada em 2 semanas, partindo de uma dose de 100 mg. O objetivo do trabalho é relatar os efeitos tóxicos que foram observados em alguns pacientes. Além da reação leprótica, psicose em um caso, leve dor de cabeça, que logo passou e anemia hipocrômica, que não constituiu um problema sério, o principal efeito tóxico notado em 7 (4,5%) dos pacientes foi uma síndrome com uma série de sintomas. Usualmente, o paciente estava sob tratamento pela DDS por 5 ou 6 semanas "quando súbitamente, aparece uma violenta indisposição, cujo sintoma é um exantema papuloso ou exfoliativo. As papulas podem ter de 2 a 7 mm. de diâmetro. A distribuição varia, sendo o exantema tanto limitado aos membros superiores ou rosto como disseminado por toda a pele, com excessão apenas do couro cabeludo, palma das mãos e sola dos pés... febre, mal estar e fraqueza acompanham o exantema desde o começo... Em poucos dias, seguem-se outros sintomas de desordem interna: dilatação e hipersensibilidade do fígado, dores epigástricas e hipocondríacas, icterícia, entumecimento das glândulas linfáticas, especialmente, ao longo do bordo posterior dos músculos esterno-mastoideos e mononucleose (linfócitos, e monócitos 70%)... Na semana seguinte, a molestia parece equilibrar-se, antes de se dispor a uma grativa melhora ou à morte, que ocorreu em um caso depois de 16 dias". LOWE que teve sintomas tóxico algo semelhantes em alguns de seus casos (*Trop. Dis. Bull.* 1950: 47, 475,) atribuiu a inchação glandular e o mononucleose à ativação do vírus latente da febre ganglionar, por causa de uma reação positiva de Paul-Bunnell; mas os autores dêste trabalho não estão convencidos disto, pois em um caso em que fizeram o teste de Paul-Bunnell, êste foi negativo. Devido à toxidez com 200 mg. diárias, a dose foi reduzida para 100 mg., mas houve um outro caso de erupção exfoliativa com inchação ganglionar e o paciente adoeceu gravemente. (O fato de que os únicos lugares em que se relataram sintomas dessa natureza estão nas províncias vizinhas Ogoja e

Owerri, da Nigéria, sugere que a DDS ativou infecção latente não descoberta, ou pelo menos não tão comum, nas varias outras partes do mundo em que foi usada. Os 153 pacientes são tidos como sendo "todos adultos particularmente fortes e sãos" e a anemia não foi um problema sério; assim, dificilmente podem os sintomas ter sido o resultado direto da DDS. Deve-se também salientar que, pelos últimos padrões, considerou-se a dose de 200 mg. diárias perigosa em casos lepromatosos avançados, exceto sob supervisão diária muito cuidadosa. (Trad. DMG.)

BASSET, A., Comparison des résultats obtenus dans le traitement de la lèpre par deux sulfones: — le p — di (aminophenyl) sulfone diformaldéhyde sul-foxylate de sodium (diasone); le p-di (aminophenyl) di (y-phenyl N-propylamino) phenyltetrasulfonate de sodium (3.668 R.P. ou Cimedone). — Sessão da Soc. Dermat. et de Syphil. em 7-4-1949. Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syphil., 1949:56 (2) 191. Resumo in Bull. Inst. Pasteur (Paris), 1951:4& (8) 814.

I. Segundo 20 observações de pacientes lepromatosos na maioria tratados pelo 3668 R.P. durante cerca de 9 meses e nos quais a melhora se evidenciou depois de 3 semanas a 6 meses de tratamento, observa-se a cicatrização das úlceras, cessam a rinite e a laringite, curando-se depois os lepromas difusos. Os lepromas circunscritos reagem mais tarde e os lepromas esclerosos hipodermicos resistem ainda mais tempo. Durante o tratamento, podem aparecer pequenos lepromas acneiformes muito ricos em bacilos, mas com ausência de células de Virchow, e que evoluem em algumas semanas, ou elementos superficiais brilhantes de duração efêmera, assemelhando-se a certas formas de lepra tuberculóide. Estas manifestações não parecem ser de mau prognostico. II Vinte observações de pacientes tratados pelo Cimedone e 9 pacientes tratados pela Diasone. Os resultados são comparáveis sob todos os pontos: ação geralmente rápida sobre as formas lepromatosas incipientes, menos rápida sobre as formas mais antigas, os mesmos acidentes hematológicos ou de intolerância. (Trad. CMSC.)

BROWNLEE, G., GREEN, A. F. & WOOBINE, M., Sulphetrone chemotherapeutic agent for tuberculosis; pharmacology and chemotherapy. Brit. J. Pharmacol., 1948: 3,15. Resumo in Sulphetrone brand and Diaminodiphenylsulphone: a survey of the published literature. Londres, Burroughs Wellcome & Co. s/d.

São descritos os característicos químicos e físicos do "Sulphetrone", com notas sobre a sua avaliação e dados espectrográficos. Sua toxicidade aguda é extremamente baixa, e em animais mortos por doses orais grandes, a desidratação causada pela hipertonia da solução administrada, pareceu ser um fator proeminente. Na toxicidade crônica, em coelhos, o único efeito toxico direto a ser observado foi uma leve mas persistente anemia hemolitica. Descobriu-se que a droga combina com o ferro alimentar, causando uma anemia por deficiência de ferro, e que altera a flora bacteriana do intestino, produzindo assim uma anemia hipercrônica que responde bem à levedura administrada por via bucal. Quando examinado pelos métodos farmacologicos usuais, o "Sulphetrone" pareceu ser inerte. I absorvido principalmente pelo intestino delgado. Cerca de 75% da droga é absorvida quando o equilibrio é alcançado. Descobrimo-se que além de um certo limite nenhum aumento no nível sanguíneo resultou, de um ulterior aumento da dose. Sendo muito solúvel em água, a droga é rapidamente excretada pelos rins; em coelhos a excreção é 2 a 3 vezes mais rápida que a de sulfanilamide. Não é aceita pelo organismo. O "Sulphetrone" penetra rápida e completamente em todos os tecidos, exceto no cérebro. Penetra no líquido cerebro espinal em proporção mais lenta que as sul-

fonamidas solúveis. Parece alcançar nos tecidos a mesma concentração que no cérebro. Estudos *in vitro* da sua atividade contra o *M. tuberculosis* mostram que ela se aproxima da atividade da substância-mãe, a diamino-difenil-sulfona, sobre amostras aviárias bovinas, e humanas. Descobriu-se que o "Sulphetrone" tem uma ação anti-estreptocócica maior que a da sulfanilamida, mas nenhuma atividade anti-pneumocócica. (Trad. CMSC.)

COTTET, J., RIST, N., LIBERMANN, D., PERDIGON, E. & MOYEUX, M., Pharmacodynamie des sulfones — Rapport présenté à la Seance solennelle de la Société de Thérapeutique et de Pharmacodynamie, le 21 février 1951. *Thérapie — Rev. Therap. e Pharmacodynamie*, 1951:6 (4-bis) 251. —

O 1.º composto suifônico foi descrito em 1834; a sulfona-mãe, ou diamino-difenilsulfona, ou D.D.S., foi sintetizada em 1908; mas apenas em 1937 é que suas propriedades terapêuticas foram reconhecidas. (FOURNEAU, M., Mme. TREFOEL, NITTI e BOVET; BUTTLE); desde então centenas de derivados têm sido estudados. As sulfonas, cujo modo de ação é semelhante ao das sulfamidas, são sobretudo bacteriostáticas em presença de coccídios; assim também, mas com menor intensidade, em presença de certos bacilos; mas é sua atividade contra o bacilo de Koch e o de Hansen que determina, seu interesse. Graças às sulfonas, a evolução da lepra se transformou. O corpo mais ativo mas também o mais tóxico é a sulfona-mãe ou disulone. Os derivados disubstituídos (promina, sulfetrone ou cimedone, diasone) são menos tóxicos, mas também menos ativos; a maior parte de sua atividade parece ser devida à sulfona-mãe que muitas vezes contém e que libertam no organismo. Os derivados monosubstituídos (exosulfonil, ciloprine) são mais ativos, mais tóxicos mas parecem possuir uma atividade antibacteriana própria. Por tôdas essas razões; parece que ao lado da sulfona-mãe, cujo uso se generaliza cada vez mais, os terapêuticas devem adotar os derivados monosubstituídos, de preferência aos disubstituídos. As associações quimioterápicas são particularmente interessantes no tratamento da tuberculose: estreptomina-sulfona ou P.A.S. — sulfonas ou estreptomina — P.A.S. — sulfonas. Assim diminuem-se a estreptomina-resistência e a P.A.S. — resistência. As sulfonas, às vezes mal-toleradas, particularmente quando a posologia não foi suficientemente progressiva ou quando houve dose exagerada, não causam complicações graves, sua ação anemiantes, quase constante, é passageira e sempre reversível. Do estudo de 24 sulfonas (derivados disubstituídos, derivados monosubstituídos atilados, hidroxialcoilos, heterocíclicos, derivados mono e bisasócicos, derivados monoaminados, alifato-aromáticos, dieterocíclicos), na maioria novos, estudados sob o ponto de vista bacteriológico e toxicológico, os autores concluem que, em regra geral, a toxidez e a atividade marcham paralelamente, mas que para alguns derivados monosubstituídos, entretanto, a perda de toxidez parece ultrapassar a de atividade. Duas sulfonas retêm particularmente a atenção por serem ativas e pouco tóxicas: uma, já estudada por SMITH, é um derivado hidroxialcoilo; a outra, sintetizada pelos autores, é um derivado monoacetilado. Entre as muitas sulfonas estudadas, com exceção do promizole, até agora só as sulfonas derivadas por substituição da 4-4' — — diaminodifenilsulfona manifestaram uma atividade interessante. (Trad. DMG.)

DHARMENDRA., Mode of administration of DDS. — Correspondence. *Internat. J. Leprosy*, 1950:18 (4) 533.

Ao editor: Com referência à carta do Dr. Cochrane e ao seu apêndice sobre o uso da diamino-difenil-sulfona *Internat. J. Leprosy*, 1950:18 (1) 91 tenho a seguinte informação: foi realizado neste departamento, no ano passado, um estudo intensivo sobre os aspectos farmacológicos desta substância, administrada

por boca e por injeções intramusculares. Os objetivos principais da investigação foram determinar uma dose conveniente e o melhor método de administração. Acabo justamente de escrever um artigo sobre o assunto, e transcrevo abaixo nossas conclusões com respeito a essas duas questões. *Modo de emprêgo.* — (1) Das vias de administração, é preferível a oral, visto que a intramuscular não oferece qualquer vantagem. Isto se aplica não só ao tratamento diário mas também ao bisemanal. Se por qualquer razão não se puder fazer tratamento diário, a administração oral, 2 vezes por semana, é tão boa quanto as injeções intramusculares feitas no mesmo intervalo. (2) Na administração oral, é melhor dar-se a quantidade diária total em duas doses do que em uma única. As doses divididas produzem uma concentração sanguínea mais constante, durante as 24 horas, sendo menos marcantes os efeitos tóxicos. Dose. — (1) A dose diária máxima não deve ultrapassar 200 mg. por não se considerarem seguras as quantidades, maiores. Quando esta quantidade é dada em uma única dose diária, a concentração sanguínea diária varia entre as ordens de 1,0 e 1,5 mg. %. Todavia, quando esta quantidade é administrada em duas doses de 100 mg. cada, uma concentração sanguínea de 1,0 mg % mais ou menos constante é mantida durante as 24 horas. (2) O tratamento deve ser começado com 50 mg. diárias, sendo a dose gradualmente elevada para 550 mg. duas vezes ao dia e, dentro de 4 a 5 semanas, a 100 mg. duas vezes ao dia. (3) Uma questão para considerações futuras será o averiguar-se se uma dose de 100 mg. diárias preenche os requisitos. Se se concluir que esta é igualmente ou pouco menos eficaz, ela será, sem dúvida, preferível. Este ponto está sendo investigado. Pode-se afirmar que uma dose de 50 mg., 2 vezes ao dia (100 mg. diárias), mantém um nível sanguíneo de cerca de 0,7 mg % mais ou menos — constante durante as 24 horas. (Trad. CMSC.)

DHARMENDRA., DEY, N. C., BOSS, R. & KAPUR, P. L., The intramuscular administration of sulphetrone in the treatment of leprosy. *Internat. J. Leprosy*, 1951:18 (3) 309. Resumo in *Leprosy India*, 1951:24 (4) 212.

Os autores fizeram um estudo detalhado da absorção, níveis sanguíneos e excreção do sulfetrone após injeções intramusculares, com o propósito de descobrir a preparação, a dose e o intervalo adequados a esta via de administração. O estudo foi feito com casos lepromatosos adiantados, todos bacteriológicamente positivos e lepromino-negativos, internados em um sanatório. Empregando o sulfetrone em pó, finalmente levigado, foram feitas seis preparações diferentes: uma solução aquosa, suspensões em óleos de *hydnocarpus* e de *arachis*, com e sem cera, e uma emulsão do óleo de *hydnocarpus* com a solução aquosa. Quanto a menor quantidade de sulfetrone injetável capaz de produzir concentrações sanguíneas apreciáveis, a de 0,05 gr. em solução aquosa produziu em média, uma porcentagem de 0,5 mg. em 2 horas. A droga é absorvida rapidamente, sendo encontrada no sangue em quantidades moderadas, 5 minutos após a injeção. Desde então far-se-á notar, em quantidades sempre crescente, até às 2 horas da administração. Depois disso a concentração começara a declinar. O espaço de tempo em que a droga é encontrável no sangue varia de acôrdo com a dose. Com doses de 0,1 a 0,3 gr. o sangue estará praticamente livre ao cabo de 24 horas; com 0,6 a 1,5 mg., após 48 horas e com 2 gr., depois de 72 horas. As preparações aquosas ocasionam, dose por dose, concentrações sanguíneas iniciais ligeiramente maiores que as suspensões oleosas mas apesar da lentidão destas a droga é mantida em quantidades apreciáveis durante, mais ou menos o mesmo período, com todas as preparações. As suspensões não formam depósitos. Comparando-se as administrações oral e intramuscular, verificou-se que para manter a mesma concentração sanguínea, a dose requerida pela via intra-

muscular é cêrca de 1/5 da exigida pela via oral. Sendo largamento solúvel em água, o sulfetrone é rapidamente excretado pelos rins. Com tôdas as doses e preparações, apareceu na urina em quantias regulares nas amostras da 1.ª hora, e atingiu o máximo entre as 2 e 3 horas, correspondendo a hora de culminância no sangue, declinando, depois disso, gradualmente. O ponto final variou de acôrdo com a dose; uma porcentagem de 2 a 5 mg. foi encontrada ao fim de 24 horas com uma dose de 0,3 gr.; ao fim de 48 horas, com doses maiores, até 1 gr. ao fim de 72 horas, com doses ainda maiores, até 2 gr. Cêrca de metade da droga é eliminada pela urina nas primeiras 24 horas, e progressivamente menos daí, em diante. Comparando-se as concentrações sanguínea e urinária, a última é muito maior em qualquer etapa (aproximadamente 10 vêzes) e é encontrável durante maior espaço de tempo. Comparando-se as concentrações no sangue e na pele a diferentes intervalos depois da injeção, e portanto com diferentes níveis sanguíneos, averiguou-se que são muito semelhantes. Considerando-se os diversos fatores envolvidos na escolha da melhor preparação, a solução aquosa parece ser a preferível, seguindo-se a emulsão de *hydncarpus*. As suspensões não apresentam vantagem alguma; têm ao contrário, certas desvantagens, sendo mais difíceis de injetar e mais propícias a produzir irritação local. Considerando-se os fatores envolvidos na escolha da dosagem preferível, a mais conveniente é talvez a de 1 gr. injetada diariamente. Se injeções diárias não forem praticáveis, doses maiores podem ser administradas com menos frequência, por exemplo, 1,5 gr. em dias alternados ou 2 gr. duas vêzes por semana. Pacientes cujo estado sanguíneo seja precário, podem tolerar apenas 0,5 gr. diárias ou talvez menos. Os pacientes sob tratamento apresentaram marcadas melhoras clínicas, e apreciáveis melhoras bacteriológicas. Não foram observados efeitos tóxicos marcantes. Nenhum sinal de comprometimento do fígado se desenvolveu a tal ponto em nenhum dos casos. A anemia que ocorreu foi geralmente de fraco grau e apenas em alguns casos tornou necessário suspender-se a droga temporariamente. (Trad. CMSC.)

ERICKSON, P. T., The status of streptomycin and dihydrostreptomycin in the treatment of leprosy. *Internat. J. Leprosy*, 1951:19 (1) 1.

A estreptomicina e a dihidroestreptomicina parecem ter efeito supressivo nas lesões específicas da lepra. A melhoria clínica tem sido quase universal e permanente. Em vista de sua toxicidade, que impede, na média dos casos, administração contínua acima do período máximo de 6 a 9 meses, não foi possível determinar se as drogas são ou não capazes de produzir uma redução significativa no número de bacilos da lepra nas lesões, como tem sido possível demonstrar com as drogas sulfônicas que podem ser administradas por tempo indefinido. A menos que se descubra um produto menos tóxico, ou que a dose possa ser reduzida ainda mais sem interferir na ação terapêutica, possibilitando o tratamento de grande duração, o valor da estreptomicina e da dihidroestreptomicina necessariamente se limitará a servir de auxiliar na sulfonoterapia. Assim, para seu uso eficaz se recomenda o seguinte o seguinte: 1. Para acelerar a resolução das lesões leprosas cutâneas e mucosas tratamento combinado com sulfonas desde o início. 2. Para ajudar a resolver lesões cutâneas residuais, as quais tenham chegado ao estado estacionário ou que demonstrem, uma evolução favorável muito lenta somente com o tratamento sulfônico. 3. Para aliviar os sintomas danosos das lesões mucosas resistentes as sulfonas, e para a cura de tais lesões. 4. Para abortar ataque de iridociclite leprosa aguda e para aliviar as moléstias associadas a estas lesões. 5. Para tratamento dos pacientes alérgicos às sulfonas. (Trad. JCM)

ERICKSON, P. T., The treatment of leprosy: Conference on Leprosy, held by the Section of Biology of the New York Academy of Sciences, November 10 and 11, 1950. Ann. New York Acad. Sc. 1951:54 (1) 115. Resumo..in Internat. J. leprosy 1951:19 (4) 521.

Considerando os vários agentes terapêuticos empregados durante as duas últimas décadas, o autor conclui que o progresso mais importantes foi o representado pela introdução das sulfonas. Tece algumas considerações sobre o valor do óleo de chaulmoogra — único medicamento utilizado em muitas partes do mundo — em casos benignos e nas fases incipientes da moléstia. A deficiência mais séria do tratamento pelas sulfonas é a eliminação lenta dos bacilos da pele e dos nervos. De 460 casos lepromatosas tratados pelas sulfonas em Carville, por período de 1 a 9 anos, conseguiu-se detenção da moléstia em 109, baseada em exames mensais clínica e bacteriológicamente negativos, durante um ano. A partir dessa experiência têm-se utilizado, para determinar a probabilidade de detenção da moléstia, um método de tabela vital modificado. O que segue demonstra as probabilidades de detenção calculadas por 100 casos.

0.0 probabilidades ao fim do 1.º ano, baseado em 460 casos. 3.6 probabilidades ao fim do 2.º ano, baseado em 410 casos. 10.0 probabilidades ao fim do 3.º ano, baseado em 340 casos. 19.2 probabilidades ao fim do 4.º ano, baseado em 271 casos. 28.7 probabilidades ao fim do 5.º ano, baseado em 193 casos, 37.0 probabilidades ao fim do 6.º ano, baseado em 128 casos, 44.7 probabilidades ao fim do 7.º ano, baseado de 66 casos. 62.2 probabilidades ao fim do 8.º ano, baseado em 42 casos. 73.0 probabilidades ao fim do 9.º ano, baseado em 6 casos. A duração do tratamento necessário para detenção é regulada pelo tipo das lesões. Os nódulos exigem mais tratamento de que as infiltrações difusas, e as máculas menos do que ambos: 43 pacientes com máculas necessitaram de 31 meses; 21 com infiltrações necessitaram de 44 meses; e 45 com nódulos necessitaram de 65 meses. Recomenda-se, em certos estados lepróticos, curtas séries de dihidroestreptomicina, em combinação ou em alternância com a sulfona. Do ponto de vista de saúde pública, os pacientes que melhoraram clinicamente, mas que são ainda positivos por *M. leprae* são "casos abertos", sendo aumentadas suas probabilidades de transmitirem a infecção pelo fato de que aqueles cujas lesões já não são visíveis são mais propensos a levar urna vida normal e aumentar a frequência de contacto com indivíduos suscetíveis. Por causa da tendência para a recidiva, dever-se-ia administrar indefinidamente doses sulfônicas de estabilização. Entre as drogas experimentais avaliadas em Carville, o amitiozone (tibione) é considerado o mais promissor. Experiências limitadas com o cortisone demonstraram que pode ser proveitoso nas reações lepróticas. (Trad. DMG.)

DUEÑAS, F. C., PRATS, J. G. & TORRELA, E., Nuestra experiencia sobre el tratamiento de la lepra con sulphetrone. Rev. Fontilles, 1949:2 (4) 305. Resumo in Gaz. Med. Port. 1951:4 (2) 440.

Foi sempre difícil tirar uma conclusão nítida da ação do uso determinando um medicamento na lepra, já pelo decurso desta doença, já pela insuficiência da ação dos agentes terapêuticos. Com o advento das sulfonas já é diferente, pois a sua ação é verdadeiramente eficiente. O A. faz os primeiros ensaios em doentes escolhidos com lesões intensas, mas sem manifestações viscerais, com bom estado geral, bom hemograma e velocidade de sedimentação baixa. A medida que se foi estendendo a medicação a todos os casos a toxicidade aumentou e verificaram-se na ação de intolerância. A toxicidade não é igual em todos os medicamentos. A Diasone, que é muito activa, dá com frequência anúria e hepatite. A Promanid é um pouco menos tóxica e dá

sobretudo intolerância nos doentes avançados. A Sulfetrona pareceu aos AA. muito menos tóxica que as outras sulfonas. Pode produzir anemia mas com doses baixas do medicamento não tem grande importância. Aparecem também alterações cianóticas das mucosas mas sem relação com o número de hemátias, antes devido a metahemoglobinemia. Transtornos gástricos menos acentuados do que com a Diasone. Há evidente regressão das lesões lepromatosas e em especial das manifestações nasais. Num caso deu-se grande melhoria das lesões oculares e recuperação da visão. Só num caso se deu leproreacção. Os A.A. terminam esperançados em que as doses ótimas (3 a 6 gramas) que eles não empregaram, dêem ainda melhores resultados.

EUZIÈRE, J., PAGÈS, P., LAFON, R., MIRCOUZE, J. & SALVAING, J., Névralgies faciales essentielles révélatrices d'une lepre tuberculeuse; essais thérapeutiques. — Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen, 21-1-1949. Resumo in La Presse Méd. Paris, 1949: 57 (30) 412.

Os autores comunicam a observação de um caso de lepra cuja manifestação inicial foi uma nevralgia facial com aparição muito fugaz de placas eritematosas. Um ano depois pareceram as lesões cutâneo-nervosas próprias da lepra tuberculóide, abrangendo o trifacial direito. Os autores consideram os resultados do tratamento pela estreptomycina e pelas sulfonas, baseando-se nos achados clínicos, bacteriológicos e histológicos. (Trad. CMSC.)

FRANCO, J. P., Present ideas on the treatment of leprosy. Medicina, México, 1947:27 (528) Resumo in Urol. & Cutan. Rev. 1947:51 (12) 702.

O dr. José Perches Franco, Diretor Geral da Profilaxia da Lepra do México salienta que, enquanto o óleo de chaulmoogra tem sido usado em todo o mundo no tratamento da lepra, no México não se conseguiu curas por este tratamento, embora muitos casos, é claro, tenham mostrado melhoras. Seu efeito terapêutico foi superestimado: sua intolerância é freqüente e tanto pacientes como médicos têm desanimado pela falta de resultados rápidos; realmente seu valor terapêutico foi posto em dúvida por alguns e seus resultados favoráveis por outros. Esta divergência de opinião foi evidente no fim do ano passado na Conferência Pan Americana de Lepra, realizada no Rio de Janeiro. Os partidários da terapêutica do óleo de chaulmoogra culpavam as doses insuficientes e tempo pouco prolongado de seu uso pelo insucesso. A maioria determinou que a dose mínima fôsse de 20 a 30 cc. por semana, administrada por tôdas as vias possíveis, pelo maior tempo e nunca por menos de um ano, empregando o óleo mais recentemente extraído e de melhor qualidade, sendo recomendado o *Hydnocarpus Wightiana*. A comissão concluiu que nos países onde a moléstia é endêmica este tratamento é o melhor para a lepra. Os novos preparados que estão sendo usados no tratamento da lepra são derivados da diaminodifenilsulfona; Promin, desde 1941, diasona, desde 1943 e promizole, desde 1945. Conta que, com este tratamento, iniciado no Leprosário de Carville, Louisiana, obtiveram-se melhores resultados em alguns meses do que em dois anos por qualquer outra terapêutica. A Diasona tem sobre o Promin a vantagem de ser menos tóxica por administração oral, a concentração sanguínea mais baixa e a eliminação mais rápida. A pequena dose inicial é aumentada até estabelecer-se a tolerância. A dose inicial é de um comprimido diário de 0,30 gr. e, se não se notarem reações tóxicas depois de duas semanas a dose pode ser elevada a dois comprimidos por dia, sendo esta mantida por algumas semanas. É aconselhável interromper-se, o tratamento cada dois meses. São necessários exames periódicos do sangue e da urina e também administração de extrato-hepático e de ferro. Em 21 de 25 casos tratados de três a quatro meses, com uma dose diária de uma grama, houve apreciável melhora. O Promizole é administrado oralmente em comprimidos de 0,50 a 1.0 gr., começando com um ou dois

comprimidos duas ou três vezes por dia. Depois de duas semanas a dose é gradativamente aumentada, de acôrdo com a tolerância, mas só excepcionalmente excede 6 ou 8 gramas por dia. Como com os outros dois preparados, os sintomas tóxicos são raros. Quanto aos resultados relatados por Carville, 10 pacientes tratados pelo Promin tiveram alta, pela suspensão da moléstia depois de 12 meses consecutivos de negatividade bacteriológica, sendo que 3 dêles estiveram sob tratamento de um ano e meio a dois anos; 3 estiveram sob tratamento de dois a três anos; 6, de três a quatro anos e 7, de quatro a cinco anos. Dois dos pacientes tratados pela Diosona tiveram alta e foram tratados por um ano e meio. Um dêles permaneceu em observação por 4 meses e o outro por um ano e meio, sem mostras de reincidência da moléstia. O tempo de uso do Promizole é demasiadamente certo para permitir uma adequada avaliação (Trad. DMG.)

FLOCH, H. & HORTH, R., Intérêt de l'amide nicotinique dans les intolérances aux sulfones et le traitement des réactions leprotiques. Arch. Inst. Pasteur Guyane et Territoire de L'Inini, 1951 (243).

Em conclusão, a vitamina P.P. administrada ao mesmo tempo que as sulfonas (vias injetáveis ou bucais) aumenta francamente a tolerância desses últimos produtos. A vitaminoterapia P.P. é também para nós atualmente a melhor terapêutica a ser utilizada (seis comprimidos de 0,05 gr. por dia, durante doze dias no mínimo) em caso de reações leproticas; ela completa as diretivas que nós já seguíamos devido a êstes incidentes penosos: "Desejando-se evitar tanto quanto possível estas reações, deve-se utilizar a via intramuscular. Nos doentes que as apresentem, reduzir-se-á um pouco a dose do produto administrado, após algumas semanas, retornar-se-á a progressão. Desde que seja empregada a via bucal e que as reações se multipliquem, poder-se-á permanecer abaixo do "limiar da reação" (constatando-se que muitas vezes estas doses fracas são ativas nesses doentes) e tentar de tempo em tempos "sobrepujar" esse limiar, ou ainda mudar de via de introdução (Sulfona-mãe-tardia). Para as lesões oculares reacionais, a via intramuscular e, ainda melhor, a via intravenosa (1500 F), são preferíveis". (Trad. SKMM.)

FLOCH, H., LECUILLER, A. & DESTOMBES, P., Discussion au sujet de l'administration de la D.D.S. en suspension huileuse. Arch. Inst. Pasteur Guyane Territoire de L'Inini, 1951 (231).

Os AA. se referem aos comentários feitos em sessão da Soc. de Pathologie Exotique sôbre resultados apresentados em trabalhos anteriores sôbre a sulfonoterapia e seus resultados, principalmente quanto a concentração da droga encontrada em pacientes tratados pela D.D.S. Defendendo os números apresentados dão novas estatísticas confirmando a publicação anterior. (Trad. LK.)

FLOCH H., LECUILLER, A & DESTOMBES, P., Est-il indifférent d'administrer la diaminodiphenyl-sulfone par la voie bucale ou par la voie intramusculaire? — Séance du 9-5-1951. Bull. Soc. Path. Exot. 1951:44 (7/8). — 461. Resumo in Presse Méd. 1951:59 (54) 1119.

O comportamento da sulfona-mãe no organismo difere de acôrdo com a via de administração: intramuscular ou oral; esta diferença é provávelmente o resultado da atividade hepática interposta obrigatoriamente ao trajeto da sulfona-mãe administrada por via bucal. (Trad. DMG.)

FRANCIS, J. & SPINKS, A., Antibacterial action and metabolism of five sulphones. Brit. J. Pharmacol., 1950:5, 565 — 583. Resumo in Bull. Inst. Pasteur, 1952:50 (3) 315.

Os autores estudaram a promina, a dissona, o sulfetrone e o corpo 2196, que é derivado acetaldeido-bissulfítico da diaminodifenilsulfona. *In vitro*, quanto

à *Str. agalactiae*, o sulfetrone e a promina são cerca de 250 vezes menos ativos que a diaminodifenilsulfona, enquanto a diasona o é apenas 27 vezes e o 2196, três vezes menos ativo. É provável que esses produtos sejam desdobrados sobretudo no estômago. O 2196 liberta diaminodifenilsulfona em quantidade apreciável em presença do sangue depois de administração parenteral. O sulfetrone elimina-se rapidamente, em grande parte sem sofrer decomposição. A diaminodifenilsulfona, em doses de 200 a 300 mg. por dia, administrada aos leprosos produz uma ação mais favorável que os outros derivados sulfônicos solúveis, donde se conclui que a sulfona-mãe é o produto de escolha para o tratamento da lepra. Os autores descrevem, além disso, métodos de dosagem da diaminodifenilsulfona e do sulfetrone no sangue e na urina. O carneiro suporta uma dose de 100 mg. de diaminodifenilsulfona por kg., mas a dose de 200 mg. parece levar à morte com paraplegia e excitação ou convulsões crônicas. Constata-se também febre e trismo. (Trad. DMG.)

GARRETT, A. S., Mass treatment of leprosy with D.A.D.P.S. (Dapsone). *Leprosy Rev.* 1951:22 (3/4) 47.

(a) A D.A.D.P.S. foi administrada a cerca de 9.000 pacientes, com escassa supervisão médica. (b) Os resultados provaram a praticabilidade do projeto, sendo que o corpo médico e os pacientes estão satisfeitos com os resultados apresentados até agora. (c) No tratamento bi-semanal o perigo foi menor do que o temido, mas o reconhecimento mais rápido da dermatite e melhores suprimentos de anti-histaminicos teriam provavelmente evitado as 4 mortes, que ocorreram como resultados da dermatite. (d) Parece seguro administrar-se dapsone às mães em amamentação. (e) O tratamento bi-semanal provou ser mais seguro é provavelmente tão bom quanto o diário, mas não se fez nenhuma sugestão de que esta deve ser a rotina em uma colônia com corpo médico adequado e qualificado. (f) Podem haver muitas críticas, pois é óbvio que o método descrito não é o ideal para o tratamento da lepra. Mas as circunstâncias são, em resumo — Grande exiguidade de médicos qualificados; em geral, pessoal atrasado, com poucos educados para auxiliar; número muito grande de leprosos; um próspero mercado negro, que pode levar a amostras resistentes às drogas em poucos anos (a Dapsone tem sido vendida, vinda de diferentes fontes com diferentes nomes). Considerando tudo isso, há tão grande perigo com muito menos possibilidades de êxito do que usando o óleo de *hydnocarpus* a única alternativa possível. Agradeço ao Honorável Diretor dos Serviços Médicos a permissão para publicar esse artigo. (Trad. DMG.)

GATE, J. & ROUSSET, J., Action remarquablement rapide de la bisdihydro chaulmoogroyl 4-4' Diamino Diphényl-Sulfone dans un cas de lèpre lepromateuse. — Réunion de Lyon, séance du 3 février 1951. *Bul. Soc. Franç. Dermat. et Syphil.*, 1951:58 (2) 191. Resumo *in Internat. J. Leprosy*, 1951:19 (4) 507.

A breve apresentação do caso diz respeito a uma menina de 11 anos, com lepra lepromatosa, que a principio foi tratada pelo PAS (15 gr. diárias) por mais de 3 meses, sem nenhum efeito. O tratamento pelo composto chaulmoogra sulfona começou com injeções de 1,5cc. uma vez por semana, aumentando para 4 cc. duas vezes por semana. Em 2 meses, depois da 13.a injeção, evidenciaram-se decisivas modificações nas lesões, e estas foram mais notáveis um mês depois, embora o tratamento fosse interrompido por um período de 3 semanas, por causa de dificuldades técnicas no preparo do produto. A notável rapidez dos resultados clínicos, obtidos com uma dose total de 201cc., serve para ilustrar a extraordinária atividade deste produto, estando no prelo um relatório sobre a mesma. (Trad. DMG.)

GRUNBERG, E. & SHNITZER, R. J., Chemotherapy of Murine Leprosy. — Conference on Leprosy, held by the Section of Biology of the New York Academy of Sciences, November 10 and 11, 1950. Ann. New York Acad. Sc., — 1951:54 (1) 107. Resumo in *Internat. J. Leprosy*, 1951: 19 (4) 520.

Examina-se brevemente o trabalho de outros autores que usaram a lepra murina de ratos e camundongos para estudar a atividade antileprótica das drogas. No seu próprio trabalho os autores usaram a amostra havaiana de *M. leprae mariae*, que tendo sido conservada em ratos de Wistar por muitos casos, não produziria lepromas pesando mais de 2 gr. A raça Wiersing provou ser mais suscetível, produzindo lepromas que pesavam de 25 a 40 gr. em espaço de 3 a 5 meses. O material assim obtido foi usado para experiências quimioterápicas em larga escala realizadas em camundongos brancos. A lesão local (subcutânea) é insatisfatória para o fim em vista, porque envolve longos períodos de observação e assim é também a via intravenosa, por produzir infecção generalizada de que morrem muitos animais, mesmo com doses únicas. A via intraperitoneal foi, portanto, adotada; em 21 dias desenvolveram-se por toda a cavidade pequenos nódulos com grande número de bacilos. Nas experiências terapêuticas a droga foi administrada por 28 dias, começando imediatamente depois da inoculação. Não se observaram modificações na extensão das lesões nos camundongos e nos controles sendo assim necessário recorrer-se a determinações microscópicas do número de bacilos em esfregaços de nódulos peritonias, que foram "desintegrados com lâminas". Foram examinadas, ao todo, 200 drogas de vários grupos químicos, e nenhuma demonstrou atividade superior à do promin. Os esfregaços dos animais do promin foram taxados como 1.7 (3.0 sendo o máximo) contra 2.6 para os controles; o tibiomegale apresentou a mesma taxa que o promin. Por outro lado, a diasona e a DDS não apresentaram efeito, tendo sido classificadas como 2.9 e 3.0, respectivamente; PAS e estreptomicina também demonstraram ineficácia. Em outra experiência com 3 drogas selecionadas o período de tratamento foi dilatado para 56 dias, sendo usadas 2 amostras de camundongos. Com os camundongos brancos o promin foi novamente o único a demonstrar efeito (taxado a 1,6); PAS e estreptomicina foram classificados com os controles (2,6, 2,2 e 2,4, respectivamente). Nos mais suscetíveis camundongos DBA, nenhuma destas drogas apresentou qualquer efeito inibitório ao fim deste período mais longo. Os autores admitem que seu relatório ofereça mais dados técnicos do que reais resultados quimioterápicos. De qualquer forma, pretendem que desde que suas observações com camundongos brancos coincidem com os resultados apresentados por outros experimentadores com ratos, o método por eles usado (inoculação intraperitoneal de camundongos brancos, tratamento por 28 dias, avaliando-se os efeitos sobre a base do número de organismos encontrados em esfregaços das lesões) seja o indicado para a prova de novas drogas. (Trad. CMSC.)

GÜRÜN, H., Streptomycin and sulfone therapy in leprosy. — Foreign letters, Resumo in *J.A.M.A.* 1952:148 (9) 764.

Prof. Halil Gürün, dermatologista turco, graduado pela Universidade de Stambul, e atualmente na Escola de Medicina de Kabul (Afganistão), publicou os resultados da terapêutica pela estreptomicina, em 4 pacientes e da terapêutica, pela sulfona em 10 pacientes com lepra. O primeiro paciente, era um homem com 42 anos de idade. Seu corpo estava coberto com lepromas e apresentava rouquidão, anestesia, anestesia termica e uma profusão de bacilos de Hansen nas lesões e muco nasal Foi-lhe dada uma injeção de 0.5 gr. de estreptomicina duas vezes ao dia, pelo espaço de 10 dias o que resultou em dilatação e amolecimento dos lepromas, aumento da rouquidão, e dos bacilos de Hansen no muco nasal. Poucos dias após, ocorreu a ulceração. Uma semana mais tarde, isto é, 28 dias depois do início da

terapia, quase todos os lepromas se tinham cicatrizado e os bacilos do muco nasal tinham diminuído consideravelmente. Não houve intolerância e a terapia continuou. Durante os 37 dias seguintes, o estado do doente melhorou ainda mais. Depois da administração da iodina o exame bacteriológico provou a ausência dos bacilos de Hansen. A terapia continuou. Durante os três meses, na clínica, o paciente recebeu um total de 95 gr. de estreptomina. Insistiu em obter alta, mas voltou a Kabul, 10 meses depois, quando o exame bacteriológico confirmou a ausência dos bacilos de Hansen. Durante este período, não tinha havido recidiva clínica. O segundo paciente era um homem de 34 anos, natural do Turkistão. Foi-lhe dada uma dose diária de 1 gr. de estreptomina, area de três meses, até que atingiu uma dose total de 78 gr. Lepromas e bacilos de Hansen, desapareceram. Desde que não havia lei que o obrigasse a segregação, o paciente deixou a clínica para voltar ao seu nativo Turkistão, tendo adquirido 100 gr. de estreptomina para continuar seu tratamento. Seis meses mais tarde, voltou para reexame, o qual revelou que o paciente estava livre dos sintomas clínicos e bacteriológicos. O terceiro paciente, um rapaz de 14 anos, natural de Bisut, uma colônia da Turquia Mongólica e um distrito de leproso. O paciente tinha extensas placas de "morphea alba" sobre os calcanhares e plantas dos pés, cicatrizes atroficas sobre o corpo, anestesia e termo-anestesia, em quase toda a pele, e bacilos de Hansen, nas ulcerações e muco nasal. A este paciente foi dada 0,5 gr. de estreptomina, diariamente, durante seis meses, até atingir a dose total de 92 gr. No fim de dois meses, as áreas ulceradas tinham cicatrizado, as placas de "morphea alba" tinham regredido e a atrofia do músculos abrandara-se. Pelo fim do terceiro mês o paciente estava quase livre de manifestações clínicas; os bacilos do muco nasal tinham desaparecido completamente, não tendo reaparecido durante o final do tratamento. Exceto uma pequena minoria de sintomas, não houve sinais de intolerância. O paciente foi visto novamente sete meses após a alta, e, no reexame, não foram encontradas evidências clínicas ou laboratoriais. O quarto paciente, um nativo de Kabul, com 57 anos, tinha entumescimento dos dedos e bolhas nas mãos, que se desenvolveram para ulceração, datando o seu aparecimento de quatro anos atrás. Consultou um cirurgião, que fez o diagnóstico de "spina ventosa", e fez uma operação, da qual resultam graves deformidades. Dois anos mais tarde máculas vermelhas apareceram-lhe no corpo, e o médico consultado diagnosticou então sífilis e instituiu tratamento. Não tendo melhorado, procurou a clínica da Faculdade. Bacilos de Hansen nas lesões e no muco nasal eram profusos, e atrofias cicatriciais apresentavam um alto grau de anestesia e termo-anestesia. Como o paciente insistisse no tratamento ambulatorio, comprou 30 gr. de estreptomina, sendo-lhe administrada uma dose diária de 0,5 gr. Mesmo com essa pequena dose, as manifestações leprosas desapareceram completamente depois de dois meses, embora o muco nasal ainda apresentasse bacilos de Hansen. O paciente não pôde dispender mais estreptomina, e, como recusasse o internamento num hospital, seu tratamento teve que continuar com injeções de óleo de chaulmoogra. Dos 10 pacientes adultos, com lepra, aos quais foi administrada sulfonoterapia (disulon) 8 tinham lepra nodular, 3 tinham lepra máculo-anestésica, e 1 tinha úlceras ósseas. Todos os pacientes abrigavam bacilos de Hansen. Durante o primeiro período de seis dias foi administrada uma dose diária de 75 mg. de disulon, durante o segundo período de seis dias — 100 mg., e durante o terceiro, 125 mg. Em diversos pacientes, vertigem, cianose, náusea, anorexia, e hemoglobinúria, foram observadas. Em diversos doentes, o tamanho dos lepromas, aumentou, em alguns, tomaram uma cor mais escura, em outros, amoleceram, e em outros se desenvolveu infiltração e inflamação em torno dos nódulos. Houve um considerável aumento de bacilos de Hansen, no muco nasal. Os pacientes com máculo-anestesia não responderam ao tratamento. Durante a quarta semana, não foram administradas drogas, mas durante a quinta semana, cada paciente recebeu uma

dose diária de 175 mg. de disulon. No fim deste período, lepromas da face e mãos, ulceraram, e erupções apareceram nas gengivas e boca de dois pacientes. Nos outros oito pacientes houve uma pequena mudança no estado geral ou no hemograma. Durante a sétima semana os pacientes receberam uma dose diária de 200 mg. de disulon, dose esta bem tolerada por todos pacientes, e ao fim da semana os bacilos de Hansen do muco nasal, tinham diminuído consideravelmente, sendo que uns poucos pacientes não apresentavam bacilo algum. Administração de uma pequena dose de iodina resultou em sintomas de intolerância, conjuntivite, dor de cabeça e vertigem demonstrando a incompatibilidade da iodina com o disulon. Durante a nona, décima e décima primeira semana, não foram administradas drogas. Na décima segunda semana, os pacientes receberam dose diária de 200 mg. de disulon, durante três períodos de seis dias. No fim de quinto mês, houve cicatrização das úlceras e absorção, bacilos de Hansen, ausentes no muco nasal e raros nos lepromas. Os pacientes com máculo-anestesia não melhoraram grandemente estando ainda sob tratamento. Professor Gürün, dará mais tarde, notícia dos resultados obtidos com "glucosulfona sodium" (promin), diasona (sulfoxilato formaldeído disódico da diaminodifenilsulfona), acetosulfone (promacetin) e outras preparações sulfônicas. (Trad. SKMM.)

GYORKO, A. C., Resultados obtidos com os tratamentos efetuados na "Leprosaria Regional das Canárias". Trabalhos da Soc. Portuguesa Dermat. Vener., 1950:8 (2) 95.

Após uma revisão dos novos medicamentos da lepra e segundo 78 casos pessoais, o autor se declara satisfeito com os derivados da diamino-difenilsulfona. As lesões das mucosas e a afonia cedem principalmente à promanida. A ação é menos poderosa sobre os lepromas; é igual tanto com a promanida quanto com a diasona. As ulcerações cutâneas curam-se igualmente bem com estes 2 produtos. A anestesia e as lesões oculares não são influenciadas. A diasona faz desaparecerem as lesões eritemato-pigmentares. Em nenhum dos casos os bacilos desapareceram do muco nasal, após 11 meses de tratamento.

HERRERA, G., Vitamin D. in massive doses as an adjuvant to the sulfones in the treatment of tuberculoid leprosy. Internat. J. Leprosy, 1949:17 (1/2) 35. Resumo in Gaz. Méd. Port. 1951:4 (1) 85.

Capurro e Guillot comunicaram no último Congresso de Havana os resultados favoráveis obtidos com este tratamento em 13 casos de tipo tuberculóide. O A. modificou este método com o fim de acelerar as melhoras obtidas, aplicando-o em 8 casos daquela forma, sendo 4 tórpidos e 4 reacionais; começou por usar apenas a Vitamina D *per os*, mas não obteve resultados nos primeiros, ao passo que, nos segundos, as melhoras iniciais estacionaram apesar de insistir no tratamento. Depois ensaiou então a vitamina D por via subcutânea, como adjuvante do "promin", em 8 casos (5 tórpidos e 3 reacionais) de tipo tuberculóide, os quais já haviam sido tratados exclusivamente com "promin" durante meses, sem resultados. O A. escolheu doentes sempre com idades inferiores a 25 anos, com o fim de evitar a produção possível de arteriosclerose devida as doses maciças de vitamina D. A posologia desta foi estabelecida por tentativas para não provocar sintomas de hipervitaminose que obrigassem a interrupção do tratamento, calculando-se como dose tóxica a de 20.000 U. I. por quilo de peso e por dia. Chegou assim á conclusão de que a dose terapêutica ótima era a de meio milhão U. I. do produto puro, sintético, em 1 cc. de óleo vegetal ("decolake") cada 4 dias e, nalguns casos, ao fim de 13 a 18 daquelas doses, aumentava para 750.000 U. I. com intervalos de 6 dias. As doses totais oscilavam entre 9 a 12 milhões U. I. durante 3 a 4 meses. Apesar destas doses tão elevadas o A. nunca

observou sinais de hiper-vitaminose e a calcemia, habitualmente baixa neste tipo de doentes, normalizava-se em todos (por altura do 5.º milhão de U.I.) e sem qualquer relação com a melhoria; porém, nos casos em que aumentava em demasia, bastava a interrupção do tratamento por 10 dias para a normalizar. Dos 5 casos tórpidos, 1 apresentou melhorias parciais e os restantes melhoraram por completo, tendo-se observado, nas placas e nas máculas acrómicas, uma descarnação epitelial acompanhada pelo desaparecimento progressivo do infiltrado cutâneo. Nos 3 casos reacionais a melhoria foi completa num e parcial nos outros; num destes foi notável o desaparecimento das dôres nevriticas do ante-braço sem qualquer outra medicação, bem como o restabelecimento da mobilidade da articulação do respectivo cotovelo. Em resumo o A. afirma a inocuidade deste método, o qual não só melhora o estado geral dos doentes, como constitui um adjuvante útil que permite as sulfonas actuarem com maior eficácia, tanto na forma tuberculóide como na lepromatosa, além da sua ação nas nevrites e artralgias que podem aparecer no decurso do tratamento com aquelas drogas.

HERRARRA, G., Tratamiento de la lepra con propiosulfona. *Internat. J. Leprosy*, 1951:19 (4) 423.

Para este tratamento experimental com a Propiosulfona (que é um sódio 4,4' diaminodifenilsulfona-2-sulfona-propionamido), foram selecionados 12 pacientes, dos quais 11, depois de numerados, distribuíram-se para melhor estudo, em um primeiro grupo formado de 3 tuberculóides de forma reacional, 3 lepromatosos e 1 misto, que nunca haviam recebido medicação antileprótica, e em um segundo formado por 3 lepromatosos e 1 tuberculóide de evolução tórpida, já tratados anteriormente com outras sulfonas, entre os quais, 3 com lesões que haviam demonstrado certo grau de resistência a ação da Promanida e do Diamidin, empregados alternativamente em períodos de 6 ou mais meses, em terapêutica combinada. O caso E. tuberculóide reacional, que também não havia recebido medicação antileprótica, por seguir uma tabela de dosagem distinta, foi estudado separadamente. Em todos os casos a dose inicial foi de 1 grama. A dose máxima diária variou, segundo a idade e a duração do tratamento, entre 2,50 e 3 gramas e a média diária, contando os dias de interrupção intencional, entre 1,75 e 2,35 gramas. A droga mostrou possuir, macroscópica e histologicamente, real eficácia sobre as infiltrações lepróticas em geral e uma ação particular na lepride tuberculóide, mais acentuada objetivamente, nas salientes do que nas planas. Em momento algum a regressão das lesões foi acompanhada de reação febril intensa, nem foi produzida por ruptura das salientes, não existindo paralelismo entre esta regressão e as favoráveis modificações quantitativas, morfológicas, topográficas e tintoriais do bacilo e sua negatização. A droga favoreceu a instalação de um estado geral satisfatório desde os primeiros dias de começada a terapêutica, que foi acentuando-se nos meses seguintes. Os resultados foram assim classificados: 40% totalmente melhorados aos 12 meses de tratamento proporção que subiu a 59%, inclusive os que conseguiram esta melhoria aos 15 meses. 25% notavelmente e 16% satisfatoriamente. Os resultados do primeiro grupo, foram superiores aos obtidos no segundo. Durante todo o tratamento, a quantidade de hemoglobina, o número total de leucócitos e eritrócitos, permaneceram nos limites normais. Não se observou pigmentação anormal no sangue, nem se registrou toxicidade urinária. A tolerância em geral foi boa, já que, em nenhum provocou transtornos gastro-intestinais e os discutíveis efeitos secundários que se apresentaram, foram de intensidade débil e sem conseqüências. Estas propriedades e sua eficácia na infecção leprosa, colocam esta droga em um lugar saliente na terapêutica sulfônica. (Trad. JCM.)

HULCK, O., Erfolge der Diasone-Behandlung bei lepra. Ztschr. Tropenmed. u. Parasitol. 1951:2 (4) 513.

O Autor discorre sobre a lepra em Tungkun, Sul da China, apresentando quadros estatísticos referentes à idade, sexo, e condições sociais e ocupacionais dos leprosos. Faz também comentários sobre epidemiologia, métodos de diagnóstico e doenças intercorrentes. Casos de lepra lepromatosa foram tratados com Diasona, dando melhores resultados do que o óleo de Hidnocarpo. Ainda que os índices bacilares não tenham se alterado consideravelmente, foi evidente a melhoria geral e os pacientes tornaram-se aptos para trabalharem novamente. Alguns pacientes tomaram cápsulas de Diasona durante dois anos. Dosagem e reações perniciosas são discutidas. No leprosário de Tungkun, a olaria demonstrou sua utilidade na terapêutica ocupacional, terapêutica esta que é posta em evidência. (Trad. N.M.)

JELLIFFE, D. B., Toxic hepatitis caused by Diaminodiphenylsulphone. Lancet, 1951:1, 1343-4. Resumo in Trop. Dis. Bull. 1951:48 (10) 898.

A diaminodifenilsulfona (D.A.D.P.S.), a "sulfona-mãe", tem sido grandemente usada no tratamento da lepra, mas foram relatados certos efeitos tóxicos (Trop. Dis. Bull. 1949:46, 747.) quando a droga era administrada por injeções intravenosas: Lows e SMITH (ibid., 1950: 47, 474) mostraram que a D. A. D. P. S. pode ser administrada com sucesso por via oral e, para evitar reações, aconselharam uma dose diária de 0,1 gr. aumentando para 0,2 gr. depois de duas semanas e depois para 0,3 gr. duas semanas mais tarde. Foi também administrado ferro. Mais tarde LOWE (ibid., 1951: 48, 374) surgiu uma dosagem de 0.1 gr. 6 dias por semana durante 6 semanas depois 0.2 gr. diariamente ou alternativamente, de 0.1 gr., duas vezes por semana aumentando 0,1 gr. cada semana, até alcançar, na 4.a semana, 0,4 gr. duas vezes por semana. Estas doses foram eficazes e o risco de reações foi reduzido O autor administrou D A D P S. por via oral a 50 pacientes com tuberculose de diferentes formas, na Nigéria. A dose inicial foi de 0.1. gr. diária, aumentada para 0,2 gr. depois de uma semana e para 0,3 gr. depois da segunda semana. Três dos pacientes mostraram severas reações tóxicas depois de 5 ou 6 semanas deste tratamento. Todos estavam subnutridos, a princípio, e todos tinham icterícia, febre e exantema morbiliforme generalizado. A biopsia do fígado demonstrou extenso comprometimento, mas quando foi suspensa a administração da droga os pacientes gradativamente se recobram. O autor afirma que esses pacientes estavam em mas condições e estavam portanto, longe de serem os sujeitos ideais; não obstante, aconselha a redução da dose. Efeitos tóxicos secundários não foram comuns e não indicaram a descontinuação da administração da droga. O ferro foi administrado como rotina. Nesse artigo o autor não se refere ao efeito terapêutico da D.A.D.P.S. na tuberculose. (Charles Wilcocks). (Trad. DMG.).

LAYMEN, P., LAURET, L. & SHNEIDER, J., Résultats d'un an d'essais de traitement de la lèpre a l'Institut Marchoux de Bamako, par un sulfone: le p-di (aminophényl) di (6-phényl n-propylamino) phényltétrasulfonate de sodium (3.668 R.P. ou Cimedone). — Sessão da Soc. Dermat. et de Syph. 7-41949. Bull. Soc. Franç. Dermat et Syph., Paris, 1949:56 (2) 181. Resumo in Bull. Inst. Pasteur, 1951:49 (8) 815.

Tratamento, por via oral, de 10 leprosos lepromatosos e 2 tuberculóides, tratados durante quase 8 meses por cerca de 488 a 5590 g. de Cimedone, sem incidente notável e com uma porcentagem de melhoras de 100%. (Trad. DMG.)

LAVIRON, P., LAURET, L. & SCHNEIDER, J., Traitement de la lèpre par des injections espacées de D.D.S. dans le chaulmoograte d'ethyle. — Séance du 14-3-1951. Bull. Soc. Path. Exot. 1951:44 (5/6) 285. Resumo in Presse Méd. 1951:59 (52) 1087.

Os autores trataram 67 pacientes atacados de lepra, na maioria lepromatosa, injetando 1,25 gr. de diamino difenil-sulfona (DDS) por via intramuscular duas vezes por mês, em suspensão em 5 cm³ de chaulmugrato etílico. Os resultados obtidos foram comparáveis aos que se puderam observar tratando êsses pacientes com a DDS ou com as sulfonas disubstituídas (cimédone, diasona, etc.) por via oral, administradas todos os dias. O interesse desse método é que ele permitirá tratar, fora dos leprosários, um grande número de pacientes, com um reduzido pessoal. (Trad. DMG.)

LEAKE C. D., Recent advances in chemotherapy: Leprosy. Hawaii M. J. 1946:6 (2) 81.

Há alguma hesitação de minha parte em discutir a terapêutica da lepra, desde que, com a minha experiência, concluí que a lepra parece ser mais importante emocional e politicamente como uma doença do que médica ou cientificamente. Para minha grande surpresa, descobri que aqueles que estão politicamente interessados na lepra não, estão particularmente ansiosos quanto a obter um método eficaz, terapêutico, ou mesmo preventivo, ou pelo menos não se interessam em manter pesquisas nesse sentido. Propôs-se uma grande variedade de medicamentos para a quimioterapia da lepra. E interessante observar que, ao descer a escala da vida dos mais complexos organismos patogênicos aos mais simples e indiferenciados protozoários e bactérias, aumenta o número dos produtos químicos recomendados como eficazes. O organismo da lepra é uma bactéria específica com um envulcro céreo. O afamado sucesso dos derivados ácido-gordurosos não saturados no tratamento da lepra, tais como os ácidos chaulmúgrico, hidnocárpico e górlico e seus derivados e relacionados, é devido possivelmente a capacidade de tais compostos de destruir a cobertura cérea de organismo. Vários compostos tintoriais e organometálicos demonstraram-se ineficazes em um cuidadoso estudo. O sucesso da terapêutica dos ácidos gordurosos não saturados depende, em grande parte, da concentração de ácidos gordurosos não saturados capaz de ser alcançada no organismo. Os efeitos de irritação local do ácido chaulmúgrico e compostos afins dificultam a administração desses compostos, com respeito às altas doses necessárias. Vários ésteres, saponáceos e glicerofosfatos foram desviados para administração intravenosa mas sem efeito notável. E presunção minha discutir a quimioterapia da lepra com os famosos médicos de Hawai, que tanto contribuíram para nossos conhecimentos nesse campo. Entretanto, este é um assunto em que estive particularmente interessado, em uma série de pesquisas, em colaboração com H. H. Anderson e George A. Emerson. Abandonamos nossos esforços quando verificamos que a moléstia tem tão extraordinárias complicações políticas. Com o desenvolvimento das sulfonamídes, declarou-se grande progresso na quimioterapia da lepra. Julgou-se que um derivado das sulfonamídes, o "promin", tinha alguma utilidade promissora. Mesmo mais recentemente, achou-se, a estreptomícina ativa contra o organismo leprótico e está sendo clinicamente estudada. O estímulo do sistema retículo-endotelial, se possível, seria útil na lepra. (Trad. DMG.)

LEON, E. R., Tratamiento de la lepra por las sulfonas en el Dispensario — PSLEC de Santa Clara. Rev. Sif. Leprol. y Dermat. 1951:7 (1) 53.

São relatados os resultados obtidos no tratamento da lepra com Sulfona em 27 casos, submetidos à droga por tempo variável entre 4 anos e 6

meses. 95 são pacientes de forma lepromatosa, 12 de forma tuberculóide e 20 incharacterísticos. Faz-se um estudo global do estado dos casos antes do tratamento, tanto do ponto de vista clínico como do resultado dos exames de laboratório, inclusive os exames de linfa e muco nasal, exame serológico, reação de Mitsuda, eritro-sedimentação, etc. São relatadas as intolerâncias que encontramos com a droga, manifestadas principalmente por anemias, as quais se apresentam inicialmente, na grande maioria dos casos (63%), e que deixa de ocorrer com a continuação do tratamento também na maioria dos casos, permitindo assim a continuar sua ação de uma maneira constante a dose normal de 1 grama diária. Entretanto as complicações do tratamento podemos observar como a mais freqüente a presença de lesões do tipo de eritema nodoso, em 29% dos casos, as quais permitem a continuação do tratamento sem interrupção alguma. As reações lepróticas apresentaram-se em nossos casos, com uma freqüência de 20%, na maioria dos casos enfermos somente por uma vez, não impedindo tão pouco a continuação do tratamento. Só em três casos as reações lepróticas se apresentaram por mais de 3 vezes e em dois deles fez com que os tratamentos se realizassem com muita irregularidade, já que produzem grandes anemias. Em 6% dos casos ocorrem crises de neurite aguda, sem que as mesmas hajam provocado a suspensão do tratamento. São estudados os resultados do tratamento do ponto de vista clínico, havendo-se observado melhorias no estado geral dos pacientes em 94% dos casos. As lesões cutâneas melhoraram em 93% dos casos, ha- vendo desaparecido as mesmas completamente em 44%. As lesões da mucosa melhoraram em 94% dos casos cicatrizando por completo as lesões em 29%. Com relação às lesões trópicas já constituídas, não pudemos observar melhoria alguma nos 18 casos que apresentaram-na. Em 40% dos casos pôde-se observar melhoria nos exames da linfa e muco nasal, tendo-se obtido somente negatificação completa em ambos os exames em 4,5% dos mesmos. Nos casos da forma tuberculóide e incharacterística nos quais os exames foram no princípio negativos, continuaram dando este mesmo resultado. Os resultados obtidos na eritro-sedimentação têm sido sumamente pobre, tendo a mesma se normalizado somente em 4 dos nossos casos. (Trad. JCM.)

LEVADITI, C. & ERHARD, H. C., Activité antimicrobienne de la streptomycine de l'acide p-amino-salicylique et de la diaminodiphênysulfone chez les souris contaminées par le bacille de Stefanski — Société de Biologie, 10-3-1951. — C. R. Soc. Biol. 1951:145(5/6) 328.

Aplicados no tratamento antileprótico dos ratos contaminados com o bacilo de Stefanski por via transcraniana, a estreptomycina, o ácido para-amino-salicílico (P.A.S.) e a diamino-difenil-sulfona (G. 38) revelaram-se eficazes. O grau do efeito anti-microbiano, todavia, não é o mesmo nestes três derivados. Sob este ponto de vista, o G. 38 é superior a estreptomycina, revelando-se o P.A.S. o menos ativo. (Trad. CMSC.)

LOWE J., Mode of action and metabolism of sulfones — Correspondence. Internat. J. Leprosy, 1951: 19 (2) 225.

O Dr. Lowe dirige ao Redator uma longa carta na qual se refere a diversos trabalhos e editoriais publicados sobre a ação das sulfonas na lepra. Depois de analisar os vários preparados, D.D.S., promin, diazona e Sulfetrone, sua atividade e métodos de emprego apresenta um completo relato de suas experiências e os resultados que vem obtendo no Serviço de Lepra da Nigéria, com 15.000 pacientes. (Resumo de: L. K.)

LOWE J., Dosage of diamino-diphenyl sulphone. *Internat. J. Leprosy*. 1951:19 (2) 250.

Os resultados das investigações da possibilidade de reduzir a dosagem de diamino-difenil-sulfona (DDS) no tratamento da lepra, previstos pelo autor num trabalho anterior (*Internat. J. Leprosy*, 1950: 18,549) foram agora publicados sob a forma de uma nota de emenda. Enquanto ele recomendava a principio uma dosagem aumentando de 100 mg. a 300 mg. por dia em 5 semanas acha agora que 100 mg. por dia em geral é suficiente para produzir uma boa resposta clínica e bacteriológica. Tem usado atualmente quatro espécies de dosagens, como se segue:

DOSAGEM (MG.) E FREQUÊNCIA	TOTAL POR SEMA- NA (GR.)
(1) 300, seis dias por semana	1.8
(2) 300, dias alternados, excluindo domingos	0.9
(3) 200, seis dias por semana	1.2
(4) 500, duas vezes por semana	1.0

"Nos casos lepromatosos, não há, até agora, diferença significativa na resposta a essas diferentes dosagens, mas nos casos tuberculóides parece produzir-se uma resposta mais rápida pela administração diária. A dosagem mais baixa é muito mais facilmente tolerada, embora a mais alta tenha causado pouca complicação." E assinalado ainda uma vez como é imperativo que a introdução do tratamento seja lenta, mesmo com os níveis mais baixos de dosagens; a dose padrão não deve ser alcançada antes de um mês ou seis semanas, pelo menos. Assegura-se que a dosagem mais baixa é particularmente vantajosa para os médicos da Índia, alguns dos quais relataram que os indus toleram a DDS menos prontamente do que os africanos. [De um resumo fornecido pela Imperial Chemical (Pharmaceutical).] (Trad. DMG.)

LOWE J., Diaminodiphenyl sulfone in the treatment of Leprosy — *Lancet*, 1951: 260, 469 — Resumo *in internat. J. Leprosy*, 1952:20 (1) 153.

LOWE, em carta dirigida à redação do *International Journal of Leprosy* refere-se ao progresso do tratamento na Nigéria, com o emprego do "D.D.S. "Suas experiências realizadas no Serviço de Lepra de Uzuakoli se referem a 500 pacientes nos quais observou, não só as vantagens do novo medicamento, como também, os efeitos tóxicos e as conseqüentes reações alérgicas ou hepáticas. Faz observações relativas aos efeitos do ACTH e cortisona no combate as neurites agudas e aos testes lepromínicos em conexão com o B.C.G. *prosy*, 1952:20 (1) 121.

LOWE J., Diaminodiphenyl sulfone in the treatment of Leprosy — *Lancet*, 1951: 260, 469-470 — Resumo *in Internat. J. Leprosy*, 1952:20 (1) 153.

Convencionou-se que a dose máxima de DDS tolerada é de 200 a 300 mg. diárias. Na Nigéria, a dose padrão, para o tratamento maciço é, atualmente a de 800 mg. semanais (403 mg. duas vezes por semana). O Sulfetrone não é somente mais caro, mas é além disso, destrutivo porque sua ação é devida em grande parte à sua hidrólise em DDS, no estômago. Dada parenteralmente, sua ação é provavelmente devida, em grande parte à DDS contida como impureza no sulfetrone. (G. O. Teichman). (Trad. SKMM)

LOWE J., Studies in sulphone therapy. *Leprosy Rev.* 1952:23 (1) 4.

Sumário do autor. 1. — A história do tratamento sulfônico é descrita brevemente. 2. — São esboçados considerações teóricas sugerindo que as sulfonas disubstituídas tais como promin, diazona e sulfetrone, devem passar por modificações químicas para tornarem-se ativas, e também as razões que mo-

tivaram a convicção de que o agente ativo é o DADPS. 3. — São revistos os depoimentos publicados, baseados nos estudos "in vitro" e em animais, indicando que as sulfonas dissubstituídas, em solução e no corpo, contém quantidades consideráveis de DADPS, e que a ação terapêutica é paralela ao conteúdo de DADPS. Comenta-se a falta de depoimentos idênticos no homem. 4.

— São apresentados e discutidos os estudos similares feitos aqui, em pacientes leprosos que receberam sulfonas dissubstituídas, pela boca ou por injeções. 5.

— Constata-se que sulfonas dissubstituídas administradas oralmente, em doses usuais, produzem níveis sanguíneos do DADPS bem acima do mínimo necessário para a ação terapêutica. O Prolin, antecipadamente considerado muito tóxico para administração oral, provou produzir níveis sanguíneos de DADPS altos, em doses orais pequenas. A dose tolerável de sulfonas dissubstituídas é proporcional a quantidade de DADPS produzida. 6. — Esta ocorrência é interpretada como indicadora, de que, com sulfonas dissubstituídas administradas oralmente, o princípio ativo e tóxico é o mesmo, DADPS. 7. — Com sulfonas dissubstituídas administradas pró injeção, na dose rotineira, o nível sanguíneo do DADPS é considerado baixo, perto do limite mais baixo, para a ação terapêutica, e sugere-se que seu efeito terapêutico será parcialmente devido às sulfonas monosubstituídas, produzidas na solução injetada ou no organismo após a injeção. Nenhuma experiência que provasse esta hipótese foi possível aqui. 8. — As diferenças acentuadas entre o nível sanguíneo do DADPS observado em: a) nos pacientes recebendo sulfonas dissubstituídas oralmente, e b) nos pacientes recebendo-as por injeção, são atribuídas no primeiro grupo à hidrólise do ácido em DADPS, no estômago, e no segundo grupo à falta de tal hidrólise. 9. — A literatura sobre o uso do DADPS em medicina é revista brevemente. 10. — Os resultados de estudos sobre a dose terapêutica mínima, a dose máxima tolerável, e, a dose ótima no tratamento são apresentados. A dose ativa mínima é de 30 gr. ao dia. A máxima tolerável é de 200 mg. ao dia. A dose ótima no tratamento é considerada a de 800-1200 mg. semanais, dadas ou em 6 doses diárias de 200 mg. (com interrupção de 1 dia por semana) ou de preferência 400 gr. dadas duas vezes na semana. O tratamento dado uma vez na semana, com doses atingindo até 500-600 mg. é praticável e eficaz. Insiste-se na importância da administração rigorosa gradativa, não se chegando à dose padrão antes de várias semanas. 11. — A absorção, concentração e excreção do DADPS são discutidas. A perfeição da absorção e a lentidão da excreção, principalmente pelos rins, são extraordinárias. Não foi obtida evidência da concentração ou retenção em determinados tecidos. Registra-se a descoberta de que o DADPS é parcialmente transformado no organismo em solução aquosa, e assim é excretado pelos rins. 12. — A toxicidade aguda é vista somente nas altas doses; a toxicidade, crônica (demonstrada pela anemia, comprometimento hepático, psicose) é rara nas doses aqui recomendadas. Febre, dermatite, hepatite, etc. ocorridas algumas vezes nas primeiras semanas de tratamento são devidas à alergia, e não são efeitos tóxicos reais; tratamento antialérgico, seguido de cuidadosa dessensibilização, é necessário antes que o tratamento possa ser retomado com doses usuais. 13. — O uso do DADPS em mulher grávida e em mães amamentando foi considerado possível, benéfico para a mãe, e inofensivo para a criança. 14. — O raio de ação do promin é discutido. Pacientes recebendo sulfonas raramente desenvolvem. Infecções secundárias causadas por organismos gram-positivos. As infecções secundárias raramente respondem às sulfonamidas, e outros agentes devem ser usados no seu tratamento. A penicilina é o mais valioso. 15. — O valor do DADPS na tuberculose pulmonar é discutido brevemente. (Trad. JCM.)

MUKERJEE, D. N., If to-morrow we were sure of a specific for leprosy? — Correspondence. *Leprosy India*, 1950:25 (2) 106.

Trata-se de um comentário sobre um trabalho apresentado por Shri Jagadisan na "All-India Leprosy Workers Conference", no qual se fazia uma

advertência aos leprologistas e aos pacientes no sentido de que não se deixassem arrebatados pelo entusiasmo diante das novas drogas, asseverando que nem que se descobrisse um "Específico" para a lepra desapareciam os múltiplos problemas relacionados com esta moléstia. O autor, no entanto, faz ver que sendo o trabalho de Shri Jagadisan baseado no conhecimento das sulfonas que se tinha em 1948, muitos dos fatores que então poderiam arrefecer o entusiasmo dos leprologos deixaram de existir. Sabe-se agora que as sulfonas são tão eficazes no tratamento da lepra tuberculóide como no da lepromatosa, não causando além disso, destruição dos nervos ou deformidades e que sua ação é muito maior e mais rápida no tratamento de casos incipientes; o custo do tratamento, com o advento da diamino-difenil-sulfona, será incrivelmente mais baixo. Embora compartilhando, de modo geral, os pontos de vista expressos por Shri Jagadisan, o autor é de opinião que quando um "Específico" for realmente encontrado, trará certamente, uma grande mudança, senão uma revolução no aspecto atual da lepra. Porque um específico para a lepra Pará muito no sentido de remover o estigma, o medo e a vergonha ligados à moléstia, constituindo-se assim, numa grande força em prol da prevenção da moléstia. (Resumo de LK.)

Mungavik, J. M. — A review of the relative activity of the sulphones. Leprosy India, 1951:23(3) 161. Resumo in Internat. J. Leprosy 1952:20(1) 158.

Foi estudada tanto *in vivo* como *in vitro* a relativa atividade das sulfonas sobre os estreptococos. Quando administradas a camundongos na alimentação, as relativas potências foram: DDS, 100; "2196", 43; diasona, 18; promin 16; sulfetrone, 1. Houve uma íntima correlação com os níveis de sulfona liberta. A administração intravenosa do promin e sulfetrone a coelhos resultou em rápida excreção, sendo que apenas uma pequena quantidade de cada droga se converteu em DDS. *In vitro*, numa experiência preparada para prevenir o desdobraamento dos derivados solúveis, o sulfetrone e o promin demonstraram ser, aproximadamente, 250 vezes menos ativos que a DDS; a diasona 27 vezes e o "2196" apenas 3 vezes. Quando os meios contendo diluições das drogas foram esterilizados em autoclave antes da inoculação, demonstraram o promin e o sulfetrone serem, respectivamente, 9 e 27 vezes menos ativos que a DDS, o que indica que a esterilização em autoclave liberta a DDS. Quando acrescentadas ao sangue e incubadas a 37.0 C, o "2196" foi o único dos compostos a libertar DDS em quantidades apreciáveis. Todos os compostos se desdobraram, a uma certa extensão, na presença do 0.1 NHC1, estando o grau deste desdobraamento intimamente relacionado com as concentrações sanguíneas e os efeitos terapêuticos obtidos em camundongos com dosagem oral. (Trad.: CMSC.)

MALFATI M G & JONQUIERES, E. D. L., Investigaciones através de la optica electronica de la acción del tratamiento médico sobre la morfologia del *mycobacterium leprae*. Semana Méd. 1952:101 (14) 408.

1) O tratamento quimioterápico sulfônico da lepra, observado através do microscópio eletrônico, é eficaz e demonstra alterações da morfologia bacilar do *M. Leprae*. 2) As formas densas bacilares são as de maior virulência e as formas providas de aglomerações em barra não demonstram perturbação bacilar e indicam um período evolutivo do germe. 3) As formas granulosas irregulares indicam prejuízo da forma bacilar apresentando irregularidade de contornos e alteração da membrana celular. 4) Os vacuolos demonstram o índice de maior desintegração bacilar. 5) Os microgrânulos que persistem no interior das globias corresponderiam às formas L de Klieneberger que, devido ao seu tamanho, seriam filtráveis e capazes de resistir à ação das drogas e regenerar novas formas bacilares. 6) As formas isoladas seriam as mais sensíveis à ação terapêutica. 7) As globias são as últimas a desapare-

cerem, devido à relativa impenetrabilidade das mesmas, ao número de suas unidades bacilares constitutivas, à dificuldade da chegada da droga ao interior e à facilidade de persistir sob a forma I como elementos insensíveis ao tratamento e capazes de regenerar formas bacilares que explicam os novos surtos depois de baciloscopias negativas repetidas. 8) A ação da terapia sulfônica na lepra é evidente na etapa bacilar porém é incerta e duvidosa ante as formas microgranulares que corresponderiam à fase L. 9) Fora das modificações determinadas pelo término natural do ciclo vital bacilar ou morte natural, é fora de dúvida que o organismo ao intervir diretamente nas reações físico-químicas, erroneamente chamadas de defesa, dificulta em parte as observações, pois é impossível precisar quais das alterações morfológicas do germe se devem à sua ação e quais à quimioterapia, ainda que da comparação com o aspecto bacilar em enfermos não tratados pode-se deduzir que são as sulfonas as responsáveis pela maioria das modificações apresentadas neste trabalho. (Trad. SKMM.)

MUIR, E., Bacterioscopic assessment of progress in leprosy. *Leprosy India*, 1950:22 (2) 43. Resumo in *Internat. J. Leprosy*, 1951:19 (2) 252.

O autor acentua que a avaliação do progresso na lepra, especialmente em pacientes sob tratamento sulfônico, depende, sobretudo, do exame bacteriológico. Discutindo rapidamente os métodos de realizar tais exames, e algumas das dificuldades, recomenda êle que devem ser escolhidos para a colheita de esfregaços os lugares que a experiência, a aparência e a palpação sugiram conter a maior parte dos bacilos. Usualmente, tira êle cinco esfregaços de cada paciente. A frequência de bacilos em cada esfregaço é registrada como um de cinco graus; negativo; raros, 1+; moderado, 2+; muitos ou numerosos, 3+; e maciço, 4+. O "índice bacilar" (I.E.) é obtido pela soma das cifras atribuídas a todos os esfregaços, dividida pelo número de esfregaços examinados. (Trad. CM S C.)

O'BYRNE G. A., Sulfonas y piridoxina en el tratamiento de la lepra. *Med. y Cir.* 1951:15 (7) 228. (Reprodução) Resumo in *J.A.M.A.*, 1951:147 (13) 1298

Em 1948 o Dr. Arturo O'Byrne, chefe da Clínica Dermatologica de Cali, empregou a piridoxina para reprimir os vômitos de uma leprosa grávida. O tratamento não só reprimiu os vômitos mas também melhorou grandemente as lesões cutâneas, as quais tinham permanecido inalteradas durante o tratamento diário com sódio glucosulfônico (promin). O autor relata bons resultados com esta terapêutica combinada, em 17 pacientes leprosos (*Heraldo Méd.* 9:155 (Junho) 1951). Por fim, bactérias em exame não puderam ser demonstradas em seis dos 17 pacientes. A piridoxina foi dada por via intravenosa todas as manhãs ou em manhãs alternadas na dose média de 50 mg. O sódio glucosulfônico foi dado por via intravenosa à tarde, nos mesmos dias. A dose inicial foi 1 gr. A dose da droga foi progressivamente aumentada de 1 gr. para 5 gr. por dia. Dois pacientes mostraram sintomas iniciais de intolerância gástrica depois da administração de sódio sulfoxônico (dissona). O autor é de opinião que o tratamento combinado deverá ser dado às pessoas com lepra, por todo o país, para determinar seu atual valor terapêutico e para que se descubra se a piridoxina tem efeitos definidos sobre as sulfonas como um coadjuvante dessas substâncias ou se atua como um catalisador do enxofre, com ação similar àquela da vitamina D sobre o metabolismo do cálcio. (Trad. SKMM.)

ORSINI, O., Situação da epidemia leprótica em Minas Gerais. Aula inaugural do 9.º Curso de Leprologia, *Arq. Mineir. Leprol.* 1951:11 (2) 94.

Em aula inaugural do 9.º Congresso de Leprologia em Minas Gerais (Brasil), o Professor Olyntho Orsini, depois de fazer o histórico da lepra nesse Estado, descreve a situação atual da epidemia leprótica nessa unidade da fe-

deração brasileira, para mostrar que, apesar de um serviço otimamente organizado, o problema da lepra está ainda longe de uma solução satisfatória. Pensa que é necessário aumentar as verbas destinadas à campanha. Quanto à sulfonoterapia, acha que representa um grande passo dado na terapêutica da lepra.

ORSINI, O. & TAVARES, I., Sulfonoterapia em crianças lepromatosas da Colônia Santa Izabel. — Comunicação feita no XXXVII Congresso Nacional de Dermatologia e Sifilografia reunido em Montecatini e Florença (Itália), de 13 a 16 de maio de 1950. Arq. Mineir. Leprol. 1951:11 (1) 16.

O trabalho se refere a 30 crianças, doentes de lepra, forma lepromatosa, que foram tratadas pelas sulfonas (diamidin, diasona e promin). Dessas crianças, apenas 9 haviam recebido, anteriormente, tratamento chaulmúgrico, aliás sem resultados apreciáveis. Do tratamento dessas crianças destacamos os seguintes dados: Tidas como curadas 3 — 10%. Em vias de cura — 4 — 13, 33%. Muito melhoradas 16 — 53, 33%. Pouco melhoradas — 3 — 10%. Sem melhoras — 4 — 13, 33%. Pioradas — 0 — 0%. (Resumo de: LK.)

RAMANUJAN, K. & SMITH, M., Haemolytic anaemia during treatment of leprosy with diaminodiphenylsulphone by mouth. *Lancet*, 1951:1, 21-22. Resumo in *Trop. Dis. Bull.* 1951:48 (4) 374.

Relata-se um caso para demonstrar que a administração oral de DDS, nas doses mencionadas (Vide Lowe, J., Diaminodiphenylsulphone in the treatment of leprosy, nesta bibliografia), pode não ser isenta de sérios efeitos tóxicos. Um indu com lepra tuberculóide, maior, com três anos de duração, taxa sanguínea e condições físicas normais, recebeu doses diárias de 0.1 gr. por treze dias, 0,2 gr. por dez dias e 0.3 gr. por treze dias. Depois de 35 dias, apareceram náusea, fraqueza e uma febre baixa e depois de mais 36 horas de tratamento foi descoberto um nível sanguíneo de sulfona de 1.3 mg. por 100 ml., o que está dentro dos limites normais. O tratamento foi suspenso, sendo administrado um total de 7.1 gr. da droga. Desenvolveu-se aguda anemia hemolítica; afastou-se a idéia de hepatite infecciosa, porque os testes de função hepática deram leituras normais. Fêz-se uma nova tentativa de reiniciar o tratamento com doses de apenas 25 mg., mas os sintomas ocorreram novamente. (L. Rogers). (Trad. DMG.)

Ross, a, Studies of the absorption, excretion, and distribution in the body of the sulfones used in the treatment of leprosy. *Internat. J. Leprosy*, 1950: 18 (3) 333. Resumo in *Leprosy India*, 1951:23 (4) 213.

A absorção, excreção e distribuição das sulfonas-promin, diasona, promacetin e sulfetrone — foram estudadas em um pequeno grupo de pacientes que receberam sulfonoterapia pelo período de 4 meses a 7 anos. O estabelecimento e a manutenção de níveis sanguíneos eficazes dependem da dosagem, freqüência de administração, taxa de absorção, taxa de inativação da droga — se houver — no organismo, extensão de ligamento pelo plasma e outras proteínas tissulares e taxa de excreção. Observou-se que o promin, diasona, promacetin e sulfetrone são retidos no organismo até 14 dias após a suspensão do tratamento e, ocasionalmente, até 4 semanas. A semelhança entre os achados no sangue, urina e tecidos, indica que há diferenças pequenas na distribuição, não importando o fato da sulfona ser administrada por via oral, como no caso da diasona, promacetin e sulfetrone, ou por via intravenosa, que é o caso do promin. É indicado que a dissone, promacetin e sulfetrone não são completamente absorvidos, visto que estas drogas são encontradas nas fezes; as quantidades maiores são as constatadas nos casos que recebem promacetin e sulfetrone. Não se encontrou sulfona nas fezes de pacientes recebendo promin por via intravenosa. Os rins atuam como o principal canal de excre-

ção das drogas que são absorvidas. Embora a taxa de excreção variasse com os diferentes compostos, foi, relativamente, rápida. A atividade intestinal anormal e a função renal deficiente podem alterar o padrão normal de absorção e excreção. Notou-se que indivíduos diferentes apresentaram marcadas variações em sua capacidade de absorver a droga, produzindo diferentes níveis sanguíneos quantidades semelhantes de medicamento. Observou-se também que a absorção de doses idênticas de uma sulfona podem variar grandemente no mesmo paciente, em épocas diferentes. Evidenciou-se que tôdas as sulfonas estudadas penetram os tecidos. As concentrações cutâneas, na maioria dos casos, foi relativamente a mesma com a administração oral e a intravenosa. Tecidos removidos durante operações cirúrgicas revelaram uma tendência para concentração da sulfona. Notaram-se poucas diferenças nas concentrações de tecido dérmico de leprosa e em pele normal ao fazer-se um estudo comparativo das biópsias do mesmo paciente. Observações *post mortem* indicaram que o fígado, baço, rins, pele e nervos atuam como órgãos de concentração ou armazenamento das sulfonas estudadas. (Trad. CMSC.)

Ross, H. & GEMAR, F., Blood and urine concentrations of free and hydrolyzed sulfones in leprosy patients under treatment. *Internat. J. Leprosy*, 1951:19 (2) 153.

Fêz-se em 137 pacientes, durante um período de 3 meses, um total de 275 determinações de concentração de sulfonas livres e hidrolizadas no sangue e na urina. Fizeram-se as análises 24 horas depois da última dose e depois de um período de repouso de 14 dias. Em todos os 43 pacientes sob tratamento pela promina, a droga foi encontrada no sangue só em estado livre, enquanto na urina foi encontrada tanto livre como conjugada, depois dos 14 dias de repouso. A proporção da droga livre e conjugada variou consideravelmente entre os casos individuais. De 55 pacientes sob tratamento pela diasona, 26 (47,3%) demonstraram conjugação da droga no sangue 24 horas depois da última dose, enquanto não houve conjugação no sangue em 29 (52,7%). Não houve droga no sangue, em nenhuma forma, depois dos 14 dias de repouso. Ocorreu conjugação na urina em 52 dos casos, 24 horas depois da última dose e depois do período de repouso. Notaram-se concentrações de sulfetrone livre e conjugado no sangue e urina de 15 pacientes 24 horas depois da última dose. Não houve droga no sangue depois do período de repouso. Ocorreu conjugação de sulfetrone na urina em 8 dos 15 casos, depois do período de repouso, enquanto o sulfetrone livre foi eliminado por todos os pacientes. Quando foram analisados o sangue e a urina de 24 pacientes sob tratamento pelo promacetin, os valores para as sulfonas livres e totais foram idênticos, o que indica que a droga não foi alterada pelo organismo dos pacientes estudados. (Trad. DMG.)

SCOTT, D.B., Diaminodiphenyl sulphone in the treatment of leprosy. *Lancet*, 1951:260, 799-800. Resumo in *Internat. J. Leprosy*, 1952:20 (1) 153.

O autor concorda com Lowe, que a dermatite é freqüente, quando são dadas doses altas de DDS. Ele também acha que o paciente torna-se extremamente sensível à droga e necessita ser dissensibilizado se o tratamento for continuada. Outras reações importantes, notadas por ele, foram hepatite e nefrite. Estes casos têm regredido satisfatoriamente quando as doses foram reduzidas a 5 tabletes (500 mg.?) duas vezes por semana. Nenhum outro caso de nefrite ou hepatite, ocorreu e as reações da pele tornaram-se menos comuns. (G. O. Teichman). (Trad. SKMM)

SMITH, M. I. Sulfones in the chemotherapy of leprosy. — Correspondence. *J. A. M. A.* 1951:145 (2) 106.

Ao Editor: Johansen e Erickson, em seu artigo intitulado "Current Status of Therapy in Leprosy" (*J. A. M. A.* 1950:144, 985.), dão informações

adequadas por referência, ou qualquer outro meio, à origem e fonte dos compostos que usaram, com excessão da 4-amino, 4 — beta-hidroxi-etilamino difenilsulfona (HES). Este composto foi sintetizado, estudado e experimentado pela primeira vez quanto à atividade na tuberculose experimental nos laboratórios do Instituto Nacional de Saúde por mim e meus associados (Smith, M. I.; Jackson, E. L.; Junge, J. M. e Bhattacharya, B. K.: *Am. Rev. Tuberc.* 60:62 [July] 1949; Smith, M. I.; Jackson, E. L. e Bauer, H.: *Ann. New York Acad. Sc.* 52: 704 [Dec.] 1949). O composto foi generosamente fornecido por Merck & Company, Inc., graças ao Dr. Augustus Gibson, que ofereceu-se para fazê-lo em quantidade suficiente para ser usado em provas clínicas na tuberculose e na lepra. O trabalho na tuberculose está em andamento por quase um ano e meio no "Freedmen's Hospital", Washington, D. C., pelo Dr. Howard M. Payne e seus associados. (Trad. DMG.)

SMITH, M. I., JACKSON, E. L., JUNGE, J. M. & BHATTACHARYA, B. K., The pharmacologic and chemotherapeutic action of some new sulfones and streptomycin in experimental tuberculosis. *Internat. J. Leprosy*, 1949:17 (4) 425. (Reprodução).

Apresenta-se um estudo comparativo das propriedades farmacológicas e quimioterápicas da: (1) 4,4' — diaminodifenil sulfona (DDS), (2) promin, (3) sulfetrone e (4) 4—amino—4'—β— hidroxi-etilaminodifenil sulfona (hidroxietil). A toxidez intravenosa do promin e do sulfetrone nos ratos é quase idêntica, se calculada na base do DDS equivalente. A toxidez oral do sulfetrone e do hidroxietil é muito menor do que a do promin. A baixa toxidez do sulfetrone parece ser devida à fraca absorção. Os níveis sanguíneos que se seguem à administração oral de hidroxietil são relativamente baixos. Isto não é devido à fraca absorção, mas antes a uma localização preferencial do composto em certos órgãos e tecidos do corpo, como por exemplo fígado, rins, pulmões e baço. Cerca de 50% da dose administrada é excretada pela urina em 24 horas e quantidade indeterminada, mas apreciável, possivelmente 25%, é excretada na bile. Indica-se, por ser evidente, que o promin e o sulfetrone metabolizam-se no corpo na substância-mãe DDS. Evidencia-se que o hidroxietil não é metabolizado em DDS. O hidroxietil tem uma boa atividade quimioterápica em infecção experimental pneumocócica nos ratos. Compara-se favoravelmente sua atividade na tuberculose experimental em cobaias à do promin. Como o promin, reforça a ação da estreptomicina. O sulfetrone tem uma atividade menor quando usado isolado e, quando usado com 5 mg. por kg. de estreptomicina por dia, tem efeito adicional. Quando usado com a alta dose de 25 mg. por kg. de estreptomicina por dia, obteve-se algum aumento de atividade. (Trad. DMG.)

TRÉFOUËL, J., Sur l'expérimentation des sulfones dans la lèpre et la tuberculose. *Chímia*, 1949:3, 122-123. *Resumo in Zentralbl. Haut-u. Geschl.*, 1951:75 (8) 402.

Com a sulfona-mãe $\text{NH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH}_2$ e alguns

derivados foram realizadas experiências em animais leprosos e mais tarde também no homem, pelas quais foi obtido número considerável de curas. As sulfonas não têm ação bactericida, mas sim bacteriostática. Deve-se considerar que o indivíduo em tratamento ainda alberga bacilos vivos; estes, porém, não são mais contagiosos, de modo que os pacientes, após exames, podem obter alta dos leprosários. Também nos indivíduos com meningite tuberculose, observaram-se ótimos resultados com o tratamento sulfônico em combinação com vitamina A e estreptomicina. (Trad. NM.)