

FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

PROF. RAUL C. BRIQUET

Cadeira de Clínica Obstétrica

## Curso de Especialização em Obstetrícia

### COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF. RAUL CARLOS BRIQUET.

PROF. CELESTINO BOUROUL.

PROF. ALMEIDA PRADO.

PROF. JOSE' B. MEDINA.

## TRATAMENTO DA SÍFILIS NA GRAVIDEZ

### CELSO MENZEN DE GODOY

- Chefe de Clínica e 1.º Assistente da Cl. Ginecológica da Escola Paulista de Medicina serviço do Prof. José Medina.
- Assistente e Chefe de Grupo da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo serviço do Prof. Raul Carlos Briquet.

### IMPORTANCIA

Sabemos que si não constitue novidade hodiernamente, escrever-se sobre as manifestações clínicas da Sífilis, pois não constituiria contribuição alguma ao conhecimento de sua sintomatologia clínica, de há muito tida como assunto passivo, não deixa de ter algum mérito embora pálido, falar-se sobre o tratamento da Sífilis na Gravidez, com especial referência ao tratamento profilático, beneficiando o produto da concepção, no interesse da integridade físico psíquica e moral da raça.

E' pois, problema altamente social e humano o tratamento da Sífilis na Gravidez que tem como fito, prevenir um futuro ser contra uma das moléstias mais devastadoras e insidiosas que tem assolado os povos, e destarte diminuir essa imensa legião da suburra humana, vítimas inconcientes da Sífilis, que à entrada do mundo lhes barrou todas as portas e então, ou andam

---

(\*) Assunto com numero de páginas limitado.

expondo suas mazelas à caridade dos passantes, ou jazem num leito nem sempre macio que a caridade lhes prodigalisou, aumentando desta maneira o já enorme número de indivíduos que constituem peso morto na sociedade e pensionistas do Estado.

Nenhuma doença tem uma transcendência maior para o futuro do indivíduo e sua prole, como a Sífilis e não constitui novidade alguma hoje em dia, saber-se que a Sífilis pode ser evitada ao recém-nascido por um adequado e seguro tratamento da gestante sífilítica.

A Sífilis grassa em todos os recantos do mundo, coabitando indistintamente o lar humilde do pobre ou o pátacio no nobre, não havendo lugar onde um certo número de indivíduos, não paguem o pesado tributo de seus efeitos.

O seu conhecimento data de há muito, desde o século XV quando Carlos XVIII, rei de França aventurou-se com seu exercito à malfadada conquista de Nápoles.

Nessa época nunca mais igualada e assinalando marco na história, devido a devassidão de costumes, dizem os historiadores, houve enorme generalização como querem uns ou exacerbação segundo outros da então "Peste Sexual".

Desde essa época, trava-se luta constante afim de encontrar-se uma fórmula que resolva o tratamento de tão insidiosa moléstia, e não é de há muito que vamos colhendo os primeiros resultados a nosso favor, dessa luta que tem consumido genios da qualidade de um Paracelso, Ricord, Garnier, Bordet, Gengou, Schaudin, Hoffmann, Wassermann, Neisser, Ehrlich, Fournier, Massucci, Sazerac e Levaditi, para não citar muitos outros, que tanto fizeram em benefício de um mundo melhor e que mereciam sem favor algum, ter seus nomes gravados em pedestais de enormes obeliscos à entrada de todas as cidades, como prova do nosso reconhecimento e gratidão.

Um dos maiores progressos realizados na história da Obstetrícia, foi sem dúvida alguma o advento da sífiloterapia da gestante.

Antes de seu início, verificavam-se não só 50% de natimortos dessas gestantes, como tabem apenas, um pequeno número de recém-nascidos vivos ou não podiam ser considerados isentos da Sífilis (Dill, Staender, Isenhour).

Por seu lado, Willians, afirma que as lueticas grávidas não tratadas durante a gravidez, têm 53% de recém-nascidos lueticos francos, ao passo que as que se sujeitaram ao tratamento, essa percentagem desce para 7,4%.

A moléstia está muito disseminada, e a percentagem de indivíduos com Sífilis vária de um país para outro, e num

mesmo país dos grandes centros para as populações rurais, havendo uma certa relação entre civilização e sifilização.

Até há bem pouco tempo as estatísticas de Winkel, davam que cerca de 2% das mulheres que entravam nas maternidades eram portadoras de Sífilis.

No entanto, modernamente as estatísticas dão percentagem diferentes de gestantes sifilíticas e conforme o país em que se considere êsse assunto temos:

Para as clínicas Suissas 4% — Urech

Para as clínicas Francesas 4,28% — Nobecourt e Bonnet

Para as clínicas Alemãs 7% — Toler

Para as clínicas Inglesas 9% — Cruicshanks

Para as clínicas Italianas 13,7% cit. por Perez

Para as clínicas Espanholas 16% cit. por Perez

Para as clínicas Norte-Americanas de 4,1% a 25% — Hinton, Coolie, Willians Young.

Na Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina de S. Paulo, Serviço do Prof. Raul Briquet, em 1942, tive oportunidade, como chefe do Ambulatório de Sífilis, de apresentar uma estatística, sobre a positividade do Wassermann das doentes atendidas não só no serviço de internadas como nos Ambulatórios. Entre Junho de 1941 e Maio de 1942, encontramos a percentagem de 20,1%.

Estivemos ultimamente afastados dêsse serviço, mas segundo informes, essa percentagem já desceu, oscilando entre 19 e 20%.

Em recente publicação, Cole, nos Estados Unidos, refere que nesse país existe aproximadamente um milhão de mães sifilíticas, que dão anualmente 85.000 recém-nascidos.

Dêsses, 40% morrem, somando aqui os nati-mortos e os restantes 60% vivem e apresentam sinais clínicos ou sorológicos de Sífilis.

Leredde, citad o por Muller, calcula em 1 milhão o número total de crianças portadoras de Sífilis inata existente na França e avalia em 150 mil, o número de crianças sifilíticas nascidas anualmente nêsse país.

Êstes números falam eloquentemente do interesse que tem êste assunto na vida de um povo civilizado e a importância do tratamento da gestante sifilítica poderia ser demonstrada si lembrarmos que já no tempo do velho Fournier, se conseguia 40% de recém-nascidos aparentemente sádios e lembremos que durante êsse tempo só era conhecido o Mercúrio, como arma no tratamento da Sífilis.

Embora os resultados conseguidos por Fournier, não tenham sido tão bons comparados ao resultados conseguidos hoje

em dia, não deixavam de ser um grande passo na prevenção dessa terrível moléstia.

Atualmente em certos serviços nos Estados Unidos, com o tratamento melhor orientado e lançando mão de novas armas contra a moléstia, já se permitem obter 98% de recém-nascidos clinicamente sãos.

Isto vem demonstrar que a Sífilis Congênita é atualmente u'a moléstia praticamente evitável, como a variola, não deixando de constituir uma formidável conquista da Medicina no campo preventivo e social.

#### DADOS HISTÓRICOS

No momento presente o tratamento da Sífilis na Gravidez, tem como fito principal prevenir o produto da concepção sem procurar curar a gestante, evitando pois, a propagação da Sífilis e sua localização plascentária.

Quem primeiramente deu atenção a êste magno problema médico-social foi Garnier, em França, no século XVII, pois, até essa época, à mulher grávida e com Sífilis, não era permitido frequentar os hospitais de maternidade e abandonadas à sua própria sorte, com frequência viam sua gravidez se interromper entre o 6.<sup>o</sup> e 8.<sup>o</sup> mês ou então tinham nati-mortos de fetos macerados.

Garnier, impressionado com essa incidência tão alta de nati-mortalidade, se propõe fazer a profilaxia da gestante luetica, para isso atendendo-as em serviços à parte onde fosse submetidas ao tratamento específico.

Não tarda chegar à conclusão de que o Hg envez de ser prejudicial, curava tanto a gestante como evitava que o produto da concepção herdasse a moléstia apresentada pelos genitores.

As idéias de Garnier revolucionam os meios científicos da época e logo a seguir, Mauriceau endossa êsse ponto de vista, reconhecendo o alto valor do Hg quando durante a gravidez.

Uma doutrina defendida por nomes como Garnier e Mauriceau só poderia se impor e foi o que se deu, sendo que já nos séculos seguintes XVII e XIX era ardorosamente defendida por Astruc, Mahon, Swediaur e Doublet segundo citação de Bertin.

Si um grande passo havia sido dado no campo da Medicina social e profilático, os resultados obtidos até então, ainda deixavam muito a desejar.

Apesar dos progressos da terapeutica anti-sifilítica da gestante ter atingido nessa ocasião um gráu avançado, o tratamento da Sífilis na gravidez só teve início real, depois que Bar

e outros demonstraram que o "914" nem era mais tóxico na gravidez, nem era abortivo, como supunha Ehrlich que se absteve de empregá-lo na gravidez supondo-o de perigosa ação abortiva.

A principio muito temor e prudência houve ao administrar-se o Arsênico, porque era crença de que êsse medicamento provocava lesões para o lado dos rins, fígado, intestino, etc.. Com o evoluir dos tempos verificou-se que era exagerada essa afirmação e a propósito, recentemente Cole nos Estados Unidos, publicou documentado trabalho em que demonstra que as manifestações tóxicas mais frequentes, eram de 2 a 5 vezes mais frequentes na mulher não grávida do que na gestante, de modo que, hoje êsse temor está praticamente abandonado.

Os medicamentos empregados no tratamento da Sífilis na gravidez são constituídos pela mesma tria tão conhecida Arsênico-Bismuto-Mercúrio.

Dêsses, o *Mercúrio* foi o primeiro a ser usado. Seu emprego na Sífilis data dos tempos do século XV, logo após a grande epidemia na Europa disseminada pelos exercitos de Carlos VIII.

Os que o usaram, fizeram lembrados de que êsse metal já era conhecido dos Romanos que o aplicavam sob a forma de "Sulfureto de Hg" com muito bons resultados em quasi todas as moléstias cutaneas.

Nêsse século foi empregado sob a forma de fricções, fumigações de cinábrio, envoltórios mercuriais, banhos, inalações, pensos, revestimentos das pernas em botinas especiais, sempre associado à jejuns prolongados, suadores, sangrias e "surras" que em alguns hospitais os pacientes recebiam como castigo de seus prazeres pecaminosos.

Não encontramos referências especiais ao tratamento da gestante, conseqüentemente ao tratamento preventivo da Sífilis congênita nessa época.

O Hg começou a ser empregado para tratamento da Sífilis da mulher gestante, por Garnier em França no século XVII, e as primeiras observações acerca do tratamento da gestante sífilítica com o fito de evitar abortos, isto é, como preventivo da Sífilis congênita foram feitas por Mauriceau.

Foi com Fournier que o emprego do Mercúrio atingiu seu ponto culminante, sendo empregado na gravidez, não só com o papel de curar a Sífilis materna, como evitar as possíveis conseqüências ao produto da concepção.

Sabemos dos graves sintomas tóxicos provocados no tratamento da Sífilis pelo Hg, como as célebres curas de salivação, as estomatites graves, as oligurias, as diarréias etc..

Abstração feita do que ocorreu devido a imperícia dos que o aplicavam, pois, que de início o Hg foi administrado por leigos e charlatães, êsse metal evidentemente possui ação agressiva contra os emuntórios particularmente no estado gravídico.

Eis o motivo porque hoje em dia, o Hg está perdendo seus adeptos estando seu uso mais ou menos depreciado neste particular.

À isto não queremos dizer que o Hg não seja mais usado no tratamento da Sífilis na gravidez. Existem ainda autores como Mc Cord e Perez que o preferem não obstante sua ação lesiva do aparelho renal hepático.

O seu emprego é feito seja sob a forma de pomada para fricções, seja sob a forma de injeções.

Outro medicamento empregado no tratamento da Sífilis na gravidez é o *Arsênico*.

Apesar de ser êsse metal conhecido de há muito, figurando mesmo na Farmacopéa do Extremo Oriente, desde a antiguidade, 1.300 anos A.C., com o nome de "Rasaratnamuchaya", usado antes contra a lepra, só recentemente é que entrou no rol dos medicamentos empregados contra a Sífilis da mulher gestante.

Paracelso, em 1530 foi quem pela primeira vez empregou-o no combate à Sífilis.

Sua administração a principio (Atoxyl) deu em resultado alguns desastres, mas dissecado e estudado por Ehrlich eis que surge o "606" dychlorhydrato de dioxy-diamino-arsenobenzol, (que recebeu o nome de Salvarsan dos Alemães e Arsphenamine dos Franceses) derivado do Arsênico e experimentado pela primeira vez no genero humano por Hoppe e Wittleben da clínica do Prof. Alt.

Êsse derivado do Arsênico foi empregado na Sífilis da mulher gestante com muito bons resultados, sem ter provocado a interrupção da gravidez como era esperado.

Aperfeiçoando êsse derivado e eliminando os radicais que aumentassem sua toxidez, eis que surge o "914" derivado do Arsênico e com propriedades mais definidas.

Seu emprego na gravidez foi temido e discutido e o próprio Ehrlich se abstinha de indicá-lo, pois, julgava-o de ação abortiva.

À êste propósito interessante lembramos o trabalho publicado por Cole em 1936 nos Estados Unidos e no qual refere êsse autor que as manifestações tóxicas e devidas aarsenoterapia, eram de 2 a 5 vezes mais frequentes na mulher não grávida do que na gestante.

Deve-se a Bar a introdução do "914" no arsenal terapêutico da Sífilis na gravidez.

Os arsenicais são administrados sob a forma de trivalentes ou pentavalentes.

Os trivalentes têm ação mais rápida e são principalmente indicados nos casos em que há lesões contagiantes provocando uma cicatrização rápida dessas lesões, motivo pelo qual é empregado como profilático. Tem uma ação oxilante na Sífilis nervosa.

Os pentavalentes podem ser usados por via intramuscular ou oral. Têm ação eletiva sobre o nervo ótico constituindo sua principal contra indicação, a lesão desse nervo além de ter ação mais tóxica sobre os rins, sendo de ação eficiente na Sífilis nervosa.

Dos medicamentos metálicos usados no tratamento da Sífilis, o mais novo é o *Bismuto*.

Deve-se a Massuci as primeiras observações acerca das propriedades espirilicidas do Bismuto, mas, a sua inclusão como arma contra a Sífilis foi feita por Sazerac e Levaditi, que desde 1921, em solução aquosa por via sub cutânea e intramuscular, trataram indivíduos com Sífilis.

A princípio o Bi foi empregado sob a forma de compostos insolúveis passando depois a ser empregado sob a forma de oleosolúveis e seguidamente liposolúveis e hidrosolúveis.

Atualmente ha uma tendência acentuada em preferir-se os compostos liposolúveis, devido às vantagens que apresenta sobre os demais compostos de Bismuto.

Os liposolúveis têm sido melhor tolerados que os demais compostos e isto devido ao fato de que com eles se evitam os acidentes locais dos insolúveis ou em suspensão oleosa de um lado; e por outro, está demonstrado que sendo de absorção mais lenta que os hidrosolúveis, tornam-se menos tóxicos que estes.

Têm outrossim, a vantagem de não deixar depósitos intramusculares e sendo de absorção e eliminação mais rápida e fácil que os sais insolúveis e pouco mais lenta que os solúveis em líquido aquoso, possuem por conseguinte ação mais rápida, energética eficaz e é de toxidez quasi nula.

No presente momento uma outra arma já está sendo empregada no tratamento da Sífilis e em particular da Sífilis na gravidez.

Referimos à maravilha do século que corre, a *Penicilina* descoberta pelo Prof. Alexander Fleming, em 1928 e posta em uso, em 1940 pelo mesmo Prof. Fleming e colaboradores Prof. Florey, Chain, Dra. Florey, Abraham, Jennings e Sanders.

É a substância ativa de um fungo, "*Penicillium notatum*"

A Penicilina é um ácido instavel e os preparados usados na terapeutica, são os seus sais. E' dosado em unidade Oxford (UO). Pura tem uma potência 10 vezes maior que a empregada habitualmente devido à grande perda de substância ativa que resulta duma purificação mais completa.

#### **CONHECIMENTOS INDISPENSÁVEIS AO TRATAMENTO DA SÍFILIS NA GRAVIDEZ**

Ainda perdura uma certa confusão mesmo entre médicos, quanto à denominação da Sífilis que trás o recém-nascido. E' assim que certas denominações empregadas a todo momento para referir-se à Sífilis do recém-nascido, estão erradas e deverão ser substituidas por outras mais próximas da realidade.

As denominações de "Sífilis Hereditária" ou "Heredo Sífilis", são erradas e mesmo absurdas ante o conceito do que se entende por hereditariedade biológica.

A Sífilis do recém-nascido seria "Hereditária" si fosse veiculada pelo espermatozoide ou pelo óvulo. Ora, tanto um como outro perdem sua vitalidade quando parasitados ou mesmo atingidos por elemento extranho; de modo que, nem o espermatozoide nem o óvulo, podem dar origem a um ovo que hereditariamente tivesse Sífilis.

Si êste fato não chegasse, uma outra consideração viria reforçar esta afirmação: é que a parte do espermatozoide que se une ao óvulo na fecundação é a cabeça, pois bem, o trepograma é de 3 a 5 veezs maior do que a cabeça do espermatozoide, segundo Bab.

Do mesmo modo também deverão ser abandonadas as expressões de "Sífilis Congênita" e "Sífilis Concepional" como quer Hoffmann, porque despertam a idéia inexata de uma transmissão no ato do coito, visto que esta se produz mais tarde, da mãe para o feto.

A sífilis que adquire o recém-nascido no momento do parto, quando a mãe apresenta lesões contagiantes no trajeto do canal do parto, Kolmer dá o nome de "Sífilis ante-natal".

Müller é de opinião de que deveria ser chamada "Sífilis Ingênita" ou "sífilis Inata" a Sífilis que apresenta o recém-nascido, por corresponder mais exatamente à realidade. Assim uma enfermidade é "Ingênita" ou "Inata", quando o produto a adquire em um momento variavel da vida intra-uterina.

A concepção feita por Paracelso em 1534 de que a Sífilis passa de pais para filho, e contestada por Gaspar Torella, hoje está perfeitamente comprovada. Si entretanto, constitue assunto passivo a transmissibilidade da Sífilis de pais para filhos, não deixou contudo de provocar uma certa discussão, mesmo até a

bem pouco, quanto ao principal responsável pela transmissão da Sífilis de pais a filhos.

Simon, citado por Costa, no tratado de Sergent, Dumas, Ribadeau e outros já dizia que "a mulher constitui o verdadeiro perigo dos matrimônios sífilíticos porque a infecção do produto se dava fatalmente".

Atualmente já reina harmonia quando a este ponto de vista: quem transmite a Sífilis ao filho é a mãe sífilítica, podendo o pai ser indene. Este por sua vez não pode transmitir diretamente a Sífilis ao filho sendo a mãe sã. Quando o pai for sífilítico e a mãe sã, ele primeiramente contaminará a esposa que por sua vez transmitirá ao produto da concepção.

Com esses novos conceitos, vemos deixar de ter fundamento as já envelhecidas leis da imunidade (Leis de Colles e Profeta) no que diz respeito ao erroneo critério sobre a amamentação.

A lei de Colles enunciada em 1837 dizia:

"Um recém-nascido sífilítico, filho de mãe sã, não a contaminava pelo aleitamento, pois, a mãe adquiria imunidade durante a gestação", modernamente está substituída pela lei de Carle: "A mulher que dá à luz um filho sífilítico, é sífilítica"

A lei de Profeta anunciada em 1865 dizia:

"Todo recém-nascido sã, filho de mãe sífilítica, não contrae a Sífilis pelo aleitamento ou outro meio".

Esta lei está hoje substituída pela lei de Gaucher:

"O filho nascido de mãe sífilítica, não se contamina pelo aleitamento, não porque esteja imunizada mas, porque já é sífilítico."

Os autores referem que as consequências da Sífilis sobre o produto diferem conforme a contaminação da mulher se deu:

- a) por ocasião da concepção.
- b) no curso da prenhez até aproximadamente a 32<sup>o</sup>. semana
- c) nas últimas 6 ou 8 semanas da gestação
- d) quando a Sífilis é preexistente;

isto, desde que a gestante não tivesse recebido tratamento específico adequado.

Si a mulher se infectasse por ocasião da concepção, no início da gestação ou em seu curso, até aproximadamente a 32<sup>o</sup>. semana aconteceria quasi invariavelmente que entre o 5.<sup>o</sup> e 8.<sup>o</sup> mês de gravidez, haveria invasão dos órgãos vitais do feto por espiroquetas ou figuradamente uma septicemia treponêmica, resultando em consequência a morte fetal, com sua expulsão mais ou menos rápida.

Si a mulher se infectasse nas últimas semanas de gravidez a infecção do produto seria excepcional, pois é sabido que só

por volta do 6.º dia da contaminação é que se dá a grande invasão de treponemas no sangue, de modo que o feto escaparia aos efeitos da grande septicêmia treponêmica.

É verdade que antes do aparecimento da lesão primária, um certo número de treponemas invade a circulação mas, a barreira placentária (Espiroquetolisis de Brindeau e Manouelian) seria suficiente para deter seus efeitos, só sendo vencida pela grande septicêmia treponêmica a qual se verifica aproximadamente por volta do 60.º dia da contaminação. Entretanto, esta concepção sobre a contaminação da gestante nos 2 últimos meses, já foi profundamente abalada com as observações de Buschke e Fischer e de Steiner e Flüßer, citados por Finkelshtein. Os primeiros desses autores observaram uma mulher que grávida, se contaminou oito semanas antes do parto, dando à luz um feto morto macerado; e os segundos que observaram uma outra gestante que contaminada sete semanas antes do parto deu à luz um recém-nascido que apresentava conjuntamente com a mãe uma erupção específica nítida.

Nos casos em que a Sífilis materna fosse antiga, as consequências variariam consideravelmente e muito a propósito lembraremos a regra de Diday e Kassovitz que se refere a evolução da gravidez em mulheres com Sífilis antiga.

Segundo êsses autores, a gravidez em mulheres com Sífilis antiga, se processaria da seguinte forma, independente de tratamento:

- 1) Fetos mortos macerados
- 2) Partos prematuros de fetos mortos
- 3) Partos prematuros de fetos vivos sífilíticos, que morrem nos primeiros mesês.
- 4) Partos de termo de recém-nascidos sífilíticos, que morrem nos dois primeiros anos.
- 5) Partos de termo de recém-nascidos clinicamente sãos.

Diziam os autores que o envelhecimento da infecção sífilítica materna provocava uma atenuação da **transmissibilidade congênita**, seja porque o germem vai perdendo gradativamente sua energia, seja porque passe a fixar-se nos tecidos sem circular no sangue, ou por ambos os motivos, de modo que, em cada prenhez consecutiva de uma mulher sífilítica aumentam as probabilidades do feto sobreviver à infecção e mesmo até de não ser por ela atingido (Citron).

Ultimamente, Gautisnell em 1934 e Forch em 1934, inocularam semem de indivíduos com uma Sífilis de mais de 5 anos em macacos, tendo conseguido casos positivos. Isso vem provar que o esperma desses indivíduos estava apto a contaminar

as esposas. Essas experiências vem demonstrar o quanto iludidos estavam aqueles que acreditavam na transmissibilidade diminutiva da Sífilis ou "Sífilis dos cinco anos".

Diz o Prof. Raul. C. Briquet muito sabiamente que esse esquema está errado e é de funestas consequências si dele se esperar alguma coisa.

Eis pois, um outro conceito erroneo. que deverá ser abandonado quando estipulamos as diretrizes do pré-natal de uma gestante, qualquer que seja seu nivel social.

Outro conhecimento que reputamos de valor para todo aquele que se abalancia tratar a gestante sífilítica. é quanto a época da transmissão da Sífilis "in utero". Este pormenor parece que está aceito pela maioria dos autores modernos: a **passagem do espiroqueta nunca se faz antes do quinto mês de gravidez**. Depois dessa época começa sua migração (embolias) através da placenta, e é por volta do sétimo ou oitavo mês que se observa a morte do produto devido à lesão de órgãos vitais segundo (Trinchese, Hornung, Thonsen, Klasten, Jeannin).

A Sífilis que apresenta o recém-nascido será tanto mais grave, quanto mais precocemente se verificar a contaminação e quanto mais gravemente estiver a mãe.

Sabemos que a tolerância da gestante ao "914" é perfeita na primeira metade da gestação, diminuindo na segunda metade, quando cae sua resistência pela deficiência fisiológica de vários órgãos, ficando a doente mais sujeita a fenomenos tóxicos como dermatite, ictericia, neurite ótica, etc... Isso não quer dizer que a gestante não tolere bem o Arsênico, e para isso devemos nos lembrar as referencias de Cole em 1936 sobre a frequência dos fenomenos tóxicos apresentados pela gestante ao tratamento especifico.

Por outro lado devemos lembrar que a passagem diaplacentária do Arsênico vae se fazendo progressivamente do início até o fim da gestação, e sua eliminação aumenta progressivamente no decorrer das 24 horas, começando no fim da primeira hora e atingindo seu máximo no fim da vigésima quarta hora.

Esta eliminação se faz 70% pelo intestino, tendo papel ainda na eliminação a seguir os rins, glandulas sudoriporas e pulmão.

A reação sorológica da Sífilis (Wassermann) conquanto, muito importante, não deixa de ter para o obstetra um valor relavo.

Esse não deverá escravisar-se a essa prova socrologica e fazer depender seu tratamento especifico do resultado positivo ou negativo da mesma.

Sabemos que, em 70% das tóximias gravidicas o Wassermann é positivo, É evidente que não se trata sempre de uma reação diante do treponema.

Si uma reação sorológica positiva, muitas vezes, não quer dizer a existência da infecção, por outro lado nem sempre a negatividade dessa reação implicaria a ausência da mesma moléstia.

A êste respeito Willians afirma que aproximadamente um dentre os dez dos fetos sífilíticos é nascido de mãe com reação de Wassermann negativa.

Por outro lado é ainda Willians quem fala que, dentre 16 mulheres com reação positiva e que não haviam sido tratadas, apenas menos da metade tiveram filhos sífilíticos.

E' pois, associando à uma anamnese obstétrica apurada e a um exame clínico cuidadoso que deveremos analisar a reação sorológica, firmar o diagnóstico da moléstia e orientar o tratamento específico.

### TRATAMENTO

O tratamento da mulher grávida e com Sífilis vem em crescente entusiasmo desde as ideias de Garnier até o momento presente e não duvidamos de que chegaremos um dia, muito perto do tão almejado sonho de Ehrlich, a "Terapia aterilisans magna".

Os especialistas de todos os países civilizados disputam cordialmente a primazia de melhores resultados e é com volúpia que citam estatísticas nas quais demonstram os resultados de tratamentos estipulados.

Si Fournier apenas usando o Mercúrio, já obtinha 40% de recém-nascidos aparentemente são, outros autores principalmente os norte-americanos, lançando mão de outras armas terapêuticas, atualmente chegaram a percentagem animadora de 98% ou mesmo 100% (Greenlees) de recém-nascidos clinicamente são, quando submetiam a gestante sífilítica a adequado tratamento específico.

Si no tempo de Ehrlich abstinham-se de empregar o Arsênico, por temerem ser êsse medicamento de ação abortiva, já Hoffmann e Klasten empregam-no sem temor, aumentando consideravelmente o número de injeções por tratamento, proposto por Zarate, para encontrar-mos no presente momento na era da arsenoterapia massiça.

Aquele tão grande temor de início ao se empregar o Arsênico, deixou de existir depois das observações de Bar, confirmadas ainda recentemente pelos trabalhos autorizados de Cole.

A principio só empregaram o Mercúrio; depois associaram o Arsênico. a seguir, incluíram o Bismuto como arma terapêutica e nos dias que correm contam com mais uma, a Penicilina.

Si percorrermos a literatura sobre êste assunto, iremos ver que a terapêutica da gestante sífilítica, tem sofrido sensíveis modificações ora, de medicamentos empregados; ora na

dosagem total ou parcial máxima, ou ainda na técnica de aplicação.

As maiores modificações nesse campo nos tem vindo dos Estados Unidos. (1)

O tratamento da gestante sífilítica, até há bem pouco tempo, era feito de modo quasi idêntico ao tratamento da mulher não grávida e do homem com Sífilis, apenas diferindo na questão da dose parcial máxima e de dose total máxima de cada tratamento, as quais eram reduzidas afim de não sobrecarregarem muito a gestante que já tinha uma sobrecarga principalmente na segunda metade da gestação, onde aparecia uma deficiência fisiológica de órgãos importantes como o fígado, rins, intestinos etc.

O tratamento era feito segundo os processos clássicos de Hoffmann e Klasten.

O tratamento pelo **processo de Hoffmann**, também chamado método intensivo, consiste em administrar-se o Arsênico duas vezes por semana sob a forma de "914" em séries que vão de 0,15 ctg a 0,60 ctg. até completar 5.0 grs., dando em seguida o Bismuto, uma empola de 0,1 ctgr. de bismutato metálico, com intervalos de 5 dias até completar uma série de 15 a 16 empolas.

Por êsse método, em 14 semanas, administraríamos 5,0 grs. de "914", somando a êsse tempo um periodo de 5 semanas de descanso e sabendo-se que a gravidez dura em média 40 semanas, verificamos que por êsse processo poderemos alcançar duas séries.

No entanto, êsse esquema de tratamento, diziam os autores, não deixava de constituir perigo para a doente devido a dose elevada de Arsênico.

O **processo de Klasten**, também chamado método discreto é aquele que preconiza doses menores, não ultrapassando de 0,45 ctgr. por dose de Neosalvarsan e por semana. Com êste processo conseguiremos atingir uma série e meia e como a percentagem de crianças que se mostravam clinicamente sádias, quando as mães eram submetidas a êsse tipo de tratamento, era de 98%, tem sido considerado pelos autores como um tratamento quasi ideal e preferido ao tratamento anterior. (Hoffmann).

Êsses eram os tipos de tratamento da mulher grávida e com Sífilis usados até ha pouco.

Em 1941 a Conferência Nacional de Defesa contra a Sífilis realizada no Rio de Janeiro. e tendo como relator o Prof. Joaquim Mota e contando entre outros com a colaboração do Prof. Clovis Corrêa da Costa, ficou deliberado aprovar o seguinte esquema de tratamento para a gestante sífilítica:

**ESQUEMA DE UM TRATAMENTO DESCONTINUO  
EM SÉRIES SIMULANEAS PARA A GESTANTE SIFILÍTICA**

“Respeitadas as contra indicações ou intolerâncias e levando em consideração o peso da mulher, praticar o tratamento como segue:

1.º — Série arseno-bismútica simultânea:

Na primeira semana, duas injeções de “914” — 0,15 e 0,30.

Na segunda semana, duas injeções de “914” — 0,45 e 0,60, caso a mulher pese 60 quilos ou mais. Se pesar menos de 60 quilos ficar na dose de 0,45. Repetir semanalmente uma injeção de “914” na dose de 0,45 ou 60 até perfazer aproximadamente o total de 6 grs. O Bismuto será feito em duas injeções semanais de um preparado óleo-solúvel que contenha um mínimo de 0,06 de Bi metal por empola, constando a série de 15 injeções. A série bismútica será iniciada na terceira semana caso as injeções “914” atinjam a dose de 0,60 e na sexta semana caso atinjam apenas a dose de 0,45.

2.c — Repouso de três semanas

3.º — Controle clínico — Reações sorológicas.

4.º — Série arseno-bismútica simultânea — “914” na dose total de 5,0 grs. em injeções semanais. Bi preparado insolúvel, suspensão oleosa, contendo no mínimo 0,10 por empola — 20 injeções bi-semanais.

5.º — Repouso de três semanas.

6.º — Controle clínico. Reações sorológicas.

7.º — Série arseno-bismútica igual a anterior, etc., etc..

Em resumo: Uma série de arseno-bismútica simultânea — “914” — 6,0 grs. aproximadamente e Bi óleo-solúvel, — 15 injeções — e mais tantas séries simultâneas de “914” — 5,0 grs. e Bi insolúveis — 20 injeções separadas por intervalos de três semanas, quantas possíveis até o fim da gestação”.

Enquanto que no esquema acima as séries de Arsênico e Bismuto são feitas simultaneamente, temos os que preferem esse mesmo tipo de tratamento, descontinuo em séries sucessivas, isto é, iniciam com uma série de Arsênico e depois finda essa, iniciam a série de Bismuto.

Tais métodos de tratamento são intercalados por períodos de repouso em média de um mês. Temos ainda o **método contínuo** no qual as séries arsenico-bismuto se sucedem sem interrupção, devendo-se mesmo fazer cavalgar uma sobre a outra, de modo que antes de aplicarmos as últimas doses de Arsênico já iniciamos a série de Bi que por sua vez, antes de terminada será sucedida por outra série de Arsênico.

Si bem que ainda existam autores que prefiram indiferentemente qualquer um desses métodos de tratamento (descontínuo ou contínuo, em séries simultâneas ou sucessivas), em se

tratando da mulher gestante sífilítica, deveremos estar com a maioria, isto é, com aqueles que preconizam o tratamento descontinuo em séries simultâneas.

Na Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina, serviço do Prof. Raul Briquet, segundo sua orientação empregamos para a gestante sífilítica, o método descontinuo em séries simultâneas de Arsênico-Bismuto. Nesse serviço, enquanto fomos responsáveis pelo mesmo, não ultrapassamos a dose de 0,45 ctgrs. de Arsênico por empola, em injeções semanais. Preferimos também o Bismuto lipossolúvel aos demais compostos, insolúveis, óleos solúveis e mesmo hidrossolúveis, pelas propriedades farmacológicas vantajosas desse composto sobre os demais, como já referimos antes neste mesmo trabalho. Administrávamos duas empolas de 0,17 ctgrs. de Bismuto metálico até completar séries de vinte empolas seguindo-se descanso de um mês, e reiniciando outra série Arsênico-Bismuto até o momento do parto.

Reputamos este um muito bom esquema de tratamento e durante os 4 anos que estivemos em contacto com esse serviço, (Ambulatório de Sífilis na Gravidez) tivemos ocasião de observar gestante, que após onze gestações terminadas por abortos de 5 a 6 meses, prematuros macerados e nati-mortos, após um tratamento assim conduzido, deu à luz recém-nascido com ótimo peso e aparentemente sadío.

A maioria dos autores reconhecem grande valor no Arsênico considerando-o insubstituível enquanto que entre os dois outros medicamentos Bi e Hg ha indubitavelmente uma preferência do Bismuto sobre o Mercúrio embora autores como Mc Cord e Perez prefiram o Mercúrio ao Bismuto, por terem observado melhores resultados com o mesmo.

O tratamento sempre deverá ser uma associação Arsênico-Bismuto ou Arsênico-Mercúrio.

Mc Cord, Moore, Perez e outros não obtiveram resultados favoráveis quando aplicavam um deles separadamente.

Uma questão que ainda se discute ao estipular o tratamento da gestante sífilítica é a que se refere à dose máxima parcial e a dose final total da série de Arsênico.

Até há bem pouco tempo as doses parciais chegavam a 0,30 ctgrs., e no máximo para alguns autores mais atirados, a 0,45 ctgrs.

Devido aos bons resultados quanto à tolerância da mulher grávida, houve tendência de alguns serviços em aumentar as doses e com frequência encontramos trabalhos publicados desses serviços, dando preferência a doses de 0,75 ctgrs. ou mesmo maiores como recomendam Cordiviola, Alsina e Costa na Argentina, chegando a dose total por série a 7, 8, 9 e 10 grs.

Analisando essa questão de dose, costuma dizer o preclaro Prof. Raul Briquet em suas belíssimas aulas que "Havendo tempo

e as condições permitindo, administrar-se menos de 3,0 grs. de Arsênico e 1,5 grs. de Bismuto é quasi um ato criminoso.”

A êste propóstito constitue dever para todo àquele que estipular tratamento especifico à gestante, ter sempre em mente as seguintes bases para um seguro e completo “desideratum”:

**BASES DO TRATAMENTO DA GESTANTE SIFILÍTICA  
“PROFILAXIA DA SÍFILIS INATA”**

1) O medicamento escolhido deve ser energico e eficaz, inofensivo ou pouco tóxico, prático e de fácil aplicação (Zarate).

2) O tratamento é compulsório em toda gestante sifilítica, independente de qualquer tratamento feito anteriormente.

3) O tratamento deve ser o mais energico que as condições permitirem.

4) O tratamento deve ser instituido, qualquer que seja a época em que a paciente se infectou.

5) O tratamento deve ser feito o mais precoce que seja permitido, si possivel antes do 4.<sup>o</sup> mês de gravidez.

6) Mesmo no caso da gravidez ser adiantada, a paciente deve ser imediatamente submetida ao tratamento especifico; (porque embora as chances sejam muito menores, ainda resta-nos a possibilidade de diminuir a percentagem de nati-mortalidade).

7) A ausência de sinais clínicos, não isenta a gestante do tratamento, quando outros exames forem positivos.

8) A reação de Wassermann negativa, não isenta a gestante do tratamento, quando houver suspeitas para tal, que deverá seguir a mesma orientação terapeutica.

9) A gestante deverá ser tratada com o mesmo critério e rigor quando o marido tiver Wassermann positivo, ou tenha tido sífilis recente.

10) A gestante sifilítica sempre que as condições permitirem deverá tomar no mínimo 7,0 grs. de Arsênico e 20 empolas de Bismuto (de 0,17 ctgrs. de Bismuto metálico por empola) em cada tratamento.

1) O tratamento não visa tratar a mãe, mas, tem por fim preservar o produto da infecção.

12) O tratamento começado antes da primeira metade da gravidez, deve libertar o feto quasi em absoluto da Sífilis.

13) Em casos em que a mãe, for tratada com semelhante intensidade, só deverá ser tratado o recém-nascido por sintomas de certeza (única maneira de valorisar os seus resultados).

E' êsse critério que orienta o tratamento da gestante sifilítica na cadeira de Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina, serviço do Prof. Raul Briquet.

### TRATAMENTO INTENSIVO DA SÍFILIS NA GRAVIDEZ PELAS DOSES MACISSAS

Modernamente cogita-se fazer a prevenção da Sífilis do recém-nascido, pela arsenoterapia macissa, da mulher gestante sífilítica.

Consiste êste processo de tratamento em se administrar grandes doses de Arsênico, em curto espaço de tempo (3 a 10 dias). E' sem dúvida alguma a ressurreição dos velhos métodos de Hoffmann e Pollitzer.

Logo depois da introdução do Salvarsan de Ehrlich, foi tentado a cura da Sífilis em 3 dias, por Hoffmann, pela aplicação diária de arsfenamine simultaneamente pelas vias venosas e intramuscular. Os pacientes tratados por êste método apresentaram graves fenomenos de intolerância, motivo pelo qual foi deixado de ser experimentado.

Mais tarde em 1916 Collitzer tentou tratar a Sífilis recente pela administração em três manhãs sucessivas, de doses calculadas na base do peso corporal, dando aproximadamente 100 mgrs. de Salvarsan para cada 25 a 30 libras, (11 a 13½ Kg) de peso do individuo, variando a dose total entre 1.200 a 1.350 mgrs..

A seguir Schreus e Bermeister deram um total de 900 à 1.500 mgrs. de neorsfenamine em três injeções num mesmo dia, e repetiram essa dose semanalmente durante cinco ou seis semanas até atingir a quantidade total de 850 a 1.000 mgrs.

Depois de publicados os resultados obtidos por Pollitzer um grande número de autores experimentaram intensamente êsse método.

Verificaram contudo que após êsse tratamento houve um grande número de recidivas muco-cutaneas, motivo pelo qual foi abandonado e considerado mesmo por muitos autores inclusive pelo Grupo Clínico Cooperativo dos Estados Unidos, como comparavel à um tratamento relapso.

Durante os últimos cinco anos, a atenção dos especialistas foi voltada novamente para o tratamento intensivo **da Sífilis Recente**, com o fim abortivo, e as revistas Norte-Americanas, têm publicado com frequência trabalhos sobre êste assunto principalmente de autoria de Chargin, Hyman, Leifer, Baehr, Elliot, Schaeffer e outros.

Os que primeiramente tentaram o tratamento intensivo da Sífilis recente, com o fim abortivo foram Schoch-Thomas e Wexler, usando injeções múltiplas pelo método comum da seringa, obtendo com o mesmo, bons resultados.

Schoch administrava uma injeção diária de 0.12 grs. de **Marsarsen** durante 10 dias seguidos enquanto que Thomas e Wexler preferiram dar doses menores 0.06 grs. do mesmo medicamento (**Arsenox**) duas vezes ao dia. Fizeram igualmente em um outro

grupo de pacientes, doses menores intercaladas por acessos intermitentes de febre, produzida com injeção endo-venosa de vacina típica.

Em 1931 Hirshfeld, Hyman e Wanger descerveram a síndrome do "Choque de Velocidade", ("Speed Shock") em animais de laboratório após injeção endo-venosa rápida. Demonstram êsses autores que as reações que se seguem a administração intra-venosa de numerosas substâncias terapêuticas, tais como: crises nitritóides, reação anafilatóide e distúrbios hemoclásicos ou coloidoclásicos, poderiam ser devidas a um "choque rápido" e portanto traduzir reações de erro de técnica e não de efeito farmacológico específico do medicamento injetado.

Foi igualmente demonstrado por êsses mesmos autores que o choque de velocidade poderia ser evitado por um gota a gotas venoso regulado de modo que a solução medicamentosa fosse introduzida numa proporção de 2 a 3 cms. (80 a 90 gotas) por minuto.

Baseado nessas experiências Louis Chargin em 1932 sífiligrafo do "Mount Sinai Hospital" de Nova York publicou as primeiras observações sobre um processo gota a gota lento com o qual administrava grandes quantidades de um arsenical no tratamento da Sífilis. Nessas primeiras citações dá o resultado do tratamento num primeiro grupo de 25 doentes tratados com 4.000 e 4.500 mgrs. de neoarsfenamina em 4 e 5 dias, dose esta igual à administrada em três meses.

Os estudos e observações foram intensificados sobre êste assunto e cinco anos após, 15 dos 25 pacientes continuavam em observação. Desses, 12 continuavam com a reação sorológica negativa. Dos 3 restantes um contraiu novamente a infecção após reação sorológica negativa durante 3 anos e 3 meses; outro novamente contraiu a moléstia 1 ano e 7 meses após e o terceiro devido a uma possível recontaminação foi dado como fracassado.

Em 1937 Tzanck em França, apresentou em sessão da Sociedade Francesa de Dermatologia, os resultados colhidos pela introdução no espaço de três dias de uma forte dose de neoarsenobenzol (4,5 grs. ou 1,5 grs. por dia).

Êsse autor preconizava o método gota a gota lento endovenosamente pelo aparelho de Henry e Jouvet. Dissolvia 1,5 grs. de neoarsenobenzol para 150 cc. de água bi-distilada e regulava o número de gotas de modo a não ser introduzido mais de 1 cc. da solução por minuto.

Os autores norte-americanos com Chargin e Hyman a frente intensificaram suas observações e tendo observado fenômenos tóxicos entre os quais dois casos de encefalite hemorrágica, resolveram substituir a neoarsfenamina pelo Marfasen, chamado entre nós de Arsenox e que é um arsenical trivalente, o cloridrato de

óxido de meta-amino para-hidroxi-fenilarsina ou simplesmente o cloridrato de arsenóxido.

Com êsse novo medicamento aumentaram muito o número de doentes tratados devido à quasi ausencia de fenomenos tóxicos. Além disso era administrado em doses dez vezes menores do que outros arsenicais.

Estribaram ainda os autores norte-americanos nas seguintes vantagens desse produto sobre os outros arsenicais até então usados:

1.º) Sendo ao óxido de arsênico que se deve o efeito espiroqueticida de todas as arsfenaminas, seu uso como tal exige menores quantidades de arsênico para se obter efeitos terapeuticos.

2.º) Uma maior percentagem de arsênico pode ser encontrada nos excretas após se usar o Mafarsen do que com a Neoarsfenamina.

3.º) A eliminação do arsênico é mais rápida com o Mafarsen do que com a Arsfenamina e Neoarsfenamina.

4.º) Os sintomas de toxidez raramente se encontram quando se aplica o Mafarsen.

#### **TRATAMENTO MACISSO DA SÍFILIS NA GRAVIDEZ PELO MÉTODO DAS INJEÇÕES MÚLTIPLAS**

Verificando a perfeita tolerância do medicamento, tornou-se frequente nos hospitais norte-americanos o aumento para duas e três injeções diárias de Arsenox, por um espaço de tempo que variava de cinco a dez dias. Em grupos sucessivos de doentes, foi experimentado êste novo processo de cura, notando perfeita tolerância tanto dos homens como das mulheres.

Em 1941 foi então publicado pelo "South African Medical Journal", número 17 de Setembro, um artigo de autoria do Dr. C. K. O'Malley de Cape Town, Africa do Sul. Êsse autor estava procedendo a um tratamento intensivo e macisso da Sífilis recente pelo processo das Doses múltiplas.

Referia O'Malley a uma série de 81 doentes 29 homens e 52 mulheres entre as quais algumas estavam grávidas. Dizia, que êste método de tratamento tinha a vantagem sobre o método de gota a gota, de não necessitar a aparelhagem complicada necessária a venopoclise.

O processo das injeções múltiplas consistia em 5 injeções de 0,02 de Arsenox diárias com intervalos de 3 horas uma da outra, durane 5 a 7 dias.

Apenas um resumo dêsse rabalho chegou-nos às mãos. Interessavamo-nos pelos resultados e demais pormenores do tratamento macisso na ravidez e no entanto a única referência sobre a arsenoterapia macissa na gravidez havia sido essa: "algumas mulheres eram grávidas".

Os autores que estavam procedendo a êsse método de arsenoterapia macissa só se referiam à doentes homens e mulheres não grávidas com sífilis recente.

Deliberamos então, com a autorização do espirito clarividente do Prof. R. Briquet de iniciarmos nas gestantes sífilíticas êsse tipo de tratamento, pelo método das Injeções Múltiplas.

Para isso contamos com a gentileza dos solícitos Srs. Representantes dos Laboratórios Parke Daves, que nos prontificaram fornecer o medicamento necessário.

Escolhemos casos de Sífilis primária e secundária em diferentes meses de gravidez, e em 23 de Maio de 1942 iniciamos êsse tratamento, com suma prudência e tateando as menores cousas afim de não incorreremos num desastre para as pacientes. As primeiras doentes tratadas receberam-no com perfeita tolerância. As lesões, primárias e secundárias, que apresentavam na região vulvar, já no fim do primeiro dia de tratamento haviam mudado de côr (branqueamento) e a pesquisa direta que de inicio foi positiva, havia se tornado negativa. No fim do quinto dia de tratamento as lesões (condilomas planos) haviam secado completamente, alguns já tinham perdido a crosta e estavam brilhantes e cicatrizados. A princípio usamos cinco injeções de 0,02 por dia, durante cinco dias, como havia proposto O'Malley, mas, como a tolerância havia sido perfeita, resolvemos em alguns casos de nossa clínica particular aumentar a dose de cada injeção para 0,04 de Arsenox. Com êste critério demos 0,2 de Arsenox por dia e 2,0 grs. no fim da série. A tolerância foi perfeita nestes casos.

Tratamos na Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina, serviço do Prof. Raul Briquet, 38 gestantes com 4, 5, 6, 7 e 8 meses de gravidez.

Houve redução no Wassermann, tendo mesmo em alguns casos negativado. Todas as doentes tratadas deram à luz partos de termo de fetos vivos. O tratamento acima estipulado, foi objeto de um outro trabalho, onde analisamos mais amplamente a evolução e os resultados obtidos, motivo pelo qual fizemos esta ligeira síntese.

Entre algumas das conclusões a que chegamos depois de dois anos de observação sobre essas doentes poderíamos citar as seguinte:

- 1) Tolerância perfeita.
- 2) Igual tolerância tanto na primeira como na segunda metade da gravidez.
- 3) Ausencia de fenomenos tóxicos, a não ser de leve intensidade (azias, enjoos, vômito e discreta elevação de temperatura).
- 4) Ótima ação cicatrizante.

- 5) Ação espirilicida muito pronunciada (oito horas após o início do tratamento, a pesquisa direta das lesões cutaneo-mucosas havia negativado).
- 6) Redução evidente de Wassermann.
- 7) Método que poderá ser indicado na Sífilis recente da gravidez com resultado muito bom.
- 8) O maior inconveniente encontrado a êste método de tratamento foi o traumatismo das veias.
- 9) O aumento da dose por injeção de 0,02 para 0,04 ofereceu-nos melhores resultados.

Parece que fomos si não os primeiros, um dos que primeiramente fizemos êste tipo de tratamento numa série de gestantes sífilíticas e apresentamos observações completas com conclusões do mesmo.

#### **TRATAMENTO MACISSO DA SÍFILIS NA GRAVIDEZ PELO PROCESSO ENDOVENOSO DE GOTA A GOTA**

Igualmente ao par dêste tipo de tratamento no homem e na mulher não grávida, iniciamos ainda êste ano (1945) o tratamento da gestante sífilítica por sête método.

Nossa experiência dêste tipo de tratamento na mulher grávida e com Sífilis, é pequena, pois, nossas observações são ainda em pequeno número, não tendo nenhuma que já tenha dado à luz.

Por êste método tratamos gestantes com Sífilis recente tendo até esta data o resultado sido satisfatório, pelo menos para as mães que tiveram suas lesões prontamente cicatrizadas, e com perfeita tolerância receberam dose equivalente a 0,8 ctgs. de Arsenox que corresponde 8,00 grs. de outro arsenical.

Administramos por êste processo quatro empolas de 0,04 de Arsenox dissolvidas em 1.600 cc. de soro glicosado a 5%, num espaço de tempo que varia entre 5 e 7 horas com uma velocidade de 60 a 80 gotas por minuto. Repetimos esta dose durante cinco dias, tendo usado um aparelho de gota a gota, feito aqui em S. Paulo, com a nossa colaboração.

Como o tratamento da Sífilis na Gravidez visa o produto, e como somos os primeiros ou dos primeiros a proceder êste método, de tratamento na gestante sífilítica, vamos esperar observar um maior número de casos, para tirarmos conclusões a respeito, constituindo isto objeto de futuro trabalho.

#### **TRATAMENTO DA SÍFILIS NA GRAVIDEZ PELA PENICILINA**

Havíamos já, tido noticia por amigos vindos dos Estados Unidos, entre os quais o Prof. R. Briquet, de que estavam ensaiando a Penicilina no tratamento da Sífilis na Gravidez, quando chegou em nossas mãos o tratado de Stokes-Beerman e Ingrahan "Modern Clinical Syphilology" terceira edição de 1944,

o qual traz um capítulo sobre o tratamento da Sífilis recente na Gravidez pela Penicilina.

Encontramos nesse capítulo referências a More que relatou um primeiro grupo de 58 gestantes com Sífilis recente e tratadas pela Penicilina sem terem tido resultado satisfatório.

Dessas separou um grupo de 26 com dados mais positivos tendo tido 10 partos, 6 clinica e radiograficamente sadios.

Refere ainda que as pesquisas e campo escuro tomaram negativas 4 a 12 horas após iniciado o tratamento.

De 21 gestantes com dados positivos, 7 tomara msoronegativa depois de 76 e 148.

Dos 10 recém-nascidos, 8 apresentaram negativo ao exame radiográfico.

Houve 2 casos de recidivas muco-cutaneas em 12 gestantes que receberam 600,000 U O e nenhuma das 12 gestantes que receberam 1.200,000 U O.

E' de opinião êsse autor de que com doses inferiores a 1.200,000 U O não se consegue resultado satisfatório e que em vista da boa tolerância essa dose deveria ser elevada para 2.400,000 U O (25.000 cada 4 horas).

Os estudos estão continuando sobre a Penicilina na Sífilis da gestante. Muito poucos dados positivos têm sido descritos, e isto devido ao pequeno tempo de observação. Parece entretanto que o fito daqueles que estão procurando tratar a mulher grávida e com Sífilis é não só proteger o produto como tentar tratar também a mãe.

#### ACIDENTES

O tratamento da Sífilis na Gravidez, assim como o tratamento fora desse estado, não está isento de acidentes ou reações tóxicas.

Todo aquele que tem ou teve um grande número de doentes submetidas ao tratamento específico, e portanto, que desfilaram durante algum tempo ante sua observação, por certo que teve a oportunidade de observar uma série grande dessas reações tóxicas.

Estas, as vezes simples reações, outras vezes chegando ao âmbito de graves acidentes, algumas raras outras frequentes, obrigam-nos a ter uma certa e prudente cautela ao prescrevermos o tratamento específico, principalmente em se tratando da mulher no período de gestação.

Neste estado fisiológico da mulher, cujo tratamento tem por escopo principal prevenir um futuro ser contra uma das moléstias mais odiosas que se pode herdar, é mister que ao lado do aproveitamento máximo do tempo afim de administrarmos maior quantidade de medicamentos, tenhamos o espirito sempre alerta para com a ginastica devida de raciocínio, evitarmos os acidentes possíveis.

Isto é indispensavel, pois, si um grande número desses accidentes são de pouca ou mesmo nula gravidade, outros existem que põem a vida materna em perigo, não raro terminando com a morte da mesma.

E' bem verdade que a tolerância da gestante ao tratamento especifico é perfeita e até bem maior do que a do homem e da mulher não pejada, como demonstrou, Cole, mas isso não se traduz por imunidade da gestante aos accidentes do tratamento especifico.

A êste propósito sabemos que a mulher grávida pode apresentar todos os accidentes devidos ao tratamento antisifilitico, desde os mais leves até os de gravidade máxima ou letaes.

Não abordaremos nestas rápidas considerações, sinão as reações tóxicas devidas ao emprego do Arsênico, pois, as reações devidas ao emprego do Bismuto e Mercúrio não obstante serem leves e de pouca monta, podem facilmente ser evitadas quando administradas por profissional ao par da farmacodinamica desses medicamentos.

Os accidentes verificados com o emprego do Arsênico são em parte devido ao fato deste medicamento ser introduzido diretamente na corrente circulatória, de modo que, sua absorção se processa muito rapidamente e em parte devido ao desconhecimento da farmacodinamica dessa droga, que como sabemos é eliminada 70% pelos intestinos e a seguir pelos rins, glândulas sudoriparas e pulmão.

A deficiência funcional d'um desses órgãos mais o estado de gestação, poderão dar origem a accidentes, que não seriam verificados com o tratamento, si não existissem essas duas causas.

A frequência dos accidentes tóxicos, depende conforme o derivado arsenical empregado e o tempo da gravidez em que se encontra a paciente.

E' sabido que si a tolerância da gestante é perfeita na primeira metade da gravidez, diminue na segunda metade devido a deficiência funcional fisiológica de órgãos (rins, figado, intestinos) sobrecarregados nesse periodo da gravidez.

As reações tóxicas devidas ao tratamento especifico da gestante sifilitica podem ser classificadas "ad initio" em leves e graves, pequenas e grandes ou ainda como querem outros, em imediatas, precoces e tardias.

Preferimos a última classificação que nos parece mais adequada.

Entre as reações tóxicas imediatas temos:

**Dor no braço;** propagada em direção ao vaso sanguineo punccionado e que é devido à irritação da parede vascular pelo éter contido nos preparados arseno-benzoos.

**Nauseas e vômitos**, devido igualmente ao éter dos preparados arsenicais.

Tanto a dor no braço, como as nauseas e os vômitos verificados logo após a injeção, poderão ser evitadas deixando-se o sal depois de dissolvido, exposto alguns minutos até eliminação completa do éter, verificado pelo desprendimento de bolhas de gaz.

Na arsenoterapia macissa, a dor no braço poderá ser combatida com compressas úmidas frias ou bolsa de gelo e administração de ácido acetilsalicílico. Si a dor persistir e for intensa retiramos a agulha e puncionamos outra veia. Quanto às nauseas e vômitos verificados neste tipo de tratamento poderão ser combatidos administrando-se dieta liquida no primeiro dia de tratamento e dando apenas solução de glicose na veia.

**Crise Nitritoide**; outra reação tóxica que se verifica com o tratamento específico pelos arseno-benzoes e que aparece logo a seguir a aplicação de uma dose desse medicamento, podendo ser após a primeira, segunda ou outra. Na crise nitritoide, que pode ser leve ou grave, levando mesmo a paciente a morte distinguimos duas fases: uma primeira de vaso dilatação caracterizada pela congestão da face, olhos esbugalhados e congestos, tumefação dos lábios, pulso forte, cefaléa e ansiedade; a seguir uma segunda fase de vaso constrição na qual notamos palidez do rosto, vômitos, diarreias, angustia e tendência sincopal.

O tratamento da crise nitritoide é feito com injeções de adrenalina de 0,001 mgrs.. Si a crise continuar a se agravar podemos lançar mão de injeções endovenosas de 10 cc. de solução decinormal de HCl, que tem como fito corrigir a grave alcalose sanguinea; e empregar ainda epinefrina, calcio, glicose na veia além de colocar a paciente na posição cefalo-declive.

Entre as reações precoces temos:

**Febre primária**, aparece no dia da aplicação da injeção podendo chegar até 40<sup>o</sup>5. Quando esta reação aparece por ocasião do tratamento intensivo macisso e chegar até 38<sup>o</sup>5 devemos suspender o tratamento para continuarmos no dia seguinte. Si for necessário podemos fazer o tratamento sintomático para a reação.

**Pruride-Urticária**; aparecem no primeiro dia, mais precisamente, umas 5 horas após a aplicação da injeção.

A paciente refere coceira no corpo, sensação de calor, podendo chegar até ao edema. A acentuação do prurido levará a paciente ao sintoma seguinte, a urticária.

O tratamento é sintomático, calcio e preparados antitóxicos do fígado.

**Cefaléa**; quando ligeira, cede prontamente como ácido acetilsalicílico ou codeína.

Si a cefaléa é intensa, progressivamente crescente poderá constituir o sintoma prodromico do acidente mais grave verificado com o tratamento especifico, a Encefalite-hemorrágica. Si estivermos administrando o tratamento macisso, deveremos imediatamente suspende-lo e observarmos a doente.

**Reação de Herxheimer:** é a acentuação das manifestações cutaneas, as vezes associada por reação meningea geralmente não tem gravidade, no entanto pode ser acompanhada de edema da glote e morte da paciente.

**Nefrite Arsenobenzólica,** caracterizada pelo aparecimento na urina de albumina, cilindros e hematias. Só merecerá atenção especial si a quantidade desses elementos for aumentando, isto verificado pelos exames sucessivos e sistematicos de urina, obrigatórios sempre que se institua tratamento especifico.

Entre as reações tardias, temos:

**Diarréa;** constituída por evacuações parecidas com água de arrôs e aparecendo 24 a 48 horas após a injeção. Pode entretanto, aparecer logo em seguida a injeção. E' uma reação que não exige cuidados especiais, sendo sintoma passageiro.

**Febre secundária,** pode aparecer em qualquer tempo, geralmente após o 4.º dia da injeção. Se a temperatura chegar acima de 38<sup>o</sup>5 devemos suspender o tratamento, si o método usado for macisso continuo e reiniciar um ou dois dias após, sendo que o aparecimento novamente dessa reação deverá nos obrigar a suspender definitivamente o tratamento. Si esta reação verificada durante o tratamento comum de injeções semanais, devemos observar com máximo rigor a paciente. Si a mesma já tenha recebido uma dose equivalente a 8,0 grs. de arsenobenzol ou 0,8 de mafarsen, suspenderemos em definitivo a administração de novas doses.

**Eritrodermia esfoliativa:** é sintoma grave, podendo ir até a morte da paciente. No quadro sanguineo podemos observar em alguns casos uma eosinofilia de 5 a 40%.

O tratamento desta reação é feito pelo Hiposulfito de Sódio, na dose de 1,0 grs. por dia, calcio e principio antitóxico do figado.

**Ictericia:** esta reação aparece devido a ação tóxica do Arsenico sobre o figado. Pode ser evitada ou prevista pelo exame clínico e exame da urina (pesquisa de pigmentos biliares).

Constitue o seu tratamento na suspensão da administração do Arsênio e na proteção da célula hepatica pela glicose insulina e principios antitóxicos do figado.

**Neurites Periféricas,** com o tratamento clássico semanal é rara, no entanto, com o tratamento em "cinco dias" este acidente é bem mais frequente. Moore no seu recente livro "The modern treatment of the Syphilis" diz que com êsse tipo de tratamento êsse acidente foi verificado em 35% dos doentes que receberam



**Produto natural** de Formosa, os primeiros a conhecer a cânfora foram os nativos dessa ilha, que a usavam como amuleto, e em suas cerimônias religiosas em prestavam-lhe poderes sobrenaturais. Divulgada ao mundo inteiro pelos viajantes chineses e indus, empregada em fins medicinais pelos árabes, a cânfora tornou-se um poderoso auxiliar da terapêutica moderna.

De variadas aplicações externas, como calmante, revela-se em determinados casos, um seguro anestésico. E, a par de suas qualidades antissépticas, é grandemente empregada em linimentos para lumbago, dor ciática e mialgia. Em combinação com timol e ácido carbólico, é um valioso elemento no alívio de nevralgias e nas dores de dentes provenientes de cáries dentárias. No uso interno, além de excelente estimulante nervoso, é diaforético e aplica-se com surpreendentes resultados no combate às febres.

O mundo civilizado, por 25 anos dependente do Império Nipônico, que possuía o monopólio da indústria da cânfora, agora encontra, vinda dos Laboratórios da E. I. Du Pont de Nemours & Co., Inc. e elaborada com matéria prima norte-americana, cânfora da melhor qualidade, a preços módicos e em fornecimentos constantes.



# CÂNFORA


REG. U. S. PAT. OFF.

## INDÚSTRIAS QUÍMICAS BRASILEIRAS "DUPERIAL", S. A.

Matriz: São Paulo, Rua Xavier de Toledo, 14 — Caixa Postal 112-B

Filiais: Rio de Janeiro • Bahia • Recife • Pôrto Alegre

AGÊNCIAS EM TÓDAS AS PRINCIPAIS PRAÇAS DO BRASIL

neorfenamina e em 8% dos 868 casos que receberam mafarsen segundo Elliot.

Ainda referindo-se a êsse acidente, êsse mesmo autor (Moore) diz que entre 45.000 doentes que receberam perto de 900.000 injeções de preparados arsenicais, quasi sempre arsfenamina apenas 12 isto é, 0,002% revelaram neurite periférica, nunca tendo sido observada com 4.800 doentes tratadas com mafarsen.

O tratamento desse acidente é feito pela vitamina B1.

**Encefalite hemorrágica;** é acidente muito grave, alias o mais temido durante o tratamento especifico. Produz-se edema cerebral, congestão dos ventriculos, pequenas hemorragias lenticulares no encefalo. Aparece frequentemente entre a 2.<sup>a</sup> e 3.<sup>a</sup> injeção, na passagem de 0,30 para 0,45 segundo os autores americanos.

Entre os sintomas notamos os seguintes: — no 3.<sup>o</sup>, 4.<sup>o</sup>, 5.<sup>o</sup> ou 6.<sup>o</sup> e 7.<sup>o</sup> dia, bruscamente a paciente começa a ter cefaléa que vae progressivamente aumentando de intensidade e aparecem nauseas e vômitos sanguinolentos. A seguir a paciente apresenta-se com agitação extrema e crise epileptoide com suas fases tônicas e clônicas, terminando com o coma e morte.

O tratamento é feito, isto é, tentado com soro glicosado hipertônico que provoca a drenagem do edema cerebral, e sangrias pequenas. Não devemos dar adrenalina ou fazer punção raquidiana por agravarem o edema cerebral.

Interessante são as observações de More acoerca da frequência deste acidente com os diferentes tipos de tratamento e derivados arsenicais. Refere êsse autor que segundo estudos feitos nos Estados Unidos pelo Comité do Grupo Cientifico, êsse acidente ocorreu 8 vezes após 150.000 injeções de arsfenamina e neoarsfenamina, e foi observado uma vez após 1.000.000 de injeções de neoarsfenamina, administradas na Marinha dos Estados Unidos entre os anos de 1925 e 1935. Com o Mafarsen nunca êsse autor observou êsse acidente entre 4.800 doentes que receberam 64.000 de injeções semanais. A incidência desse acidente, segundo êsse autor, foi observada uma vez em 35.000 doentes tratadas com doses semanais.

Com os tratamentos intensivos tão largamente empregados hoje em dia nos Estados Unidos a incidência da encefalite hemorrágica foi aproximadamente 1%, isto é, 225 vezes maior.

Esta incidência não é a mesma com o emprego dos diferentes preparados arsenicais. Segundo Moore, foi observado uma vez para 111 doentes tratadas pela neoarsfenamina pelo método da arsenoterapia macissa e uma vez pra 300 doentes tratadas por êsse mesmo tipo de tratamento com Mafarsen.

## B I B L I O G R A F I A

- ALLIEVI, Ricardo Salome — "La Sifilis del recién nacido" — Buenos Aires, 1937.
- AMATO, Gabriel, G. — "Arsenox e as reações sorológicas" — Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia — Novembro, 1943, n.º 5.
- "Arsenoterapia Macissa da Sifilis" — Notas Terapeuticas P.D. — n.º 3, 1945.
- "A origem da Sifilis, um Enigma Histórico" — Notas Terapeuticas P.D. — Vol. XVI, n.º 3, 1937.
- BARZIZZA, Carlos M. — "La microrreacion Chediak para el diagnóstico de la sifilis realizado con una gota de sangre seca. Su utilidad en Clinica Obstetrica". — La Semana Medica — Febrero, pg. 313, 1939.
- BENEDET, Sanz — "La Sifiloterapia de la mujer en gestacion" — Madrid, 1931.
- BENENSOHN, S. J. — "Pregnancy in the Syphilitic Mother" — Am. Journ. of Obst. and Gynec. — March, vol. 43, 1942, pg. 508.
- BIANCO, Affonso — "Sobre a lues latente" — Arquivos de Biologia, n.º 234 — Janeiro, 1941.
- "Bismutoterapia" — Notas Terapeuticas, n.º 1 — 1942.
- BRAGA, Edegard — "Do Acetilarsan em Clinica Pré-Natal" — Publicações Médicas — Março, 1942.
- BRIQUET, Prof. Raul — "Sifilis e Gravidez" — Aula no Curso de "Especialização em Obstetrícia" da Faculdade de Medicina, da Universidade de S. Paulo — Abril, 1942.
- BRIQUET, Prof. Raul — "Obstetrícia Normal".
- BRIQUET, Prof. Raul — "Sifilis em Obstetrícia" — Revista de Ginecologia e de Obstetrícia, n.º 1 — Janeiro, 1934.
- BRINDEAU, A. — "La Pratique de L'art des Accouchements" — II vol. — Paris, 1937.
- BURET, F. — "La Syphilis aujourd'hui et chez les anciens" — Paris, 1890.
- CASTALLO, Mário A. — RAKOFF, A. E. — "Quinine-iodobismuthate in the treatment of Syphilis complicating Pregnancy" — Am. Jour. of Obst. and Gynec. — January, 1938 — pag. 137.
- CASTAGNE, Tremolières — "La Syphilis" — Paris, 1913.
- CASTELLI, Prof. Georges — "Shemiotherapeutique" — Milan — Juin, 1928.
- CAZENAVE, A. — "Traité des Syphilides" — Paris, 1843.
- CERQUEIRA, Augusto Gonçalves de Castro — "Mecanismo das reações sorológicas para o diagnóstico da Sifilis". — Resenha Clínico-Científica, N.º 10 — Outubro, 1941.
- CERVINI, Pascual R. — BOGANI, Gillermo A. — "El esqueleto de los hijos de madres que recibieron tratamiento antisifilitico durante el embarazo". — Arquivos Argentinos de Pediatria. — Enero, 1935 — vol. 1.
- CIRNE, Prof. Otto — "Considerações em torno do diagnóstico da Sifilis na gestante e dos fundamentos da profilaxia da Sifilis congênita" — Anais Brasileiros de Ginecologia — Abril, 1941.
- CLENDENING, Logan — "O Romance da Medicina" — Livraria Olimpio — 1943 — pag. 435.
- COLE, Harold N. — USILTON JR., Lida — MORRE, J. E. — O'LEARY, P. O. — STOKES, John H. — WILE, Udo J. — ARBOR, Ann —

- PARRAN JR. Thomaz — ALBANY, N. Y. — VONDERLEHR, R. A. — "Syphilis in Pregnancy" — "Cooperative clinical studies in the treatment of Syphilis" — J.A.M.A. — February, 1936.
- COLE, Harold N. — "Syphilotherapy recent advances" — J.A.M.A. — September, 1941 — pag. 1090.
- CORDIVIOLA, Luiz A. — "La experiencia del Instituto de Maternidad en el tratamiento de la Embarazada Sifilitica".
- COSTA, José Luiz — "Lues y Enbarazo" — La Semana Médica — Marzo de 1940.
- COSTA, Clovis Corrêa — "Lições de Clinica Obstetrica" — 1940 — 3.ª Edição — pag. 469.
- CORDIVIOLA, Luiz A. — "Contribucion al tratamiento de la embarazada sifilitica" — La Semana Médica — Buenos Aires — Marzo, 1938 — n.º 13.
- DESPRES, L. — "La Syphilis" — Paris, 1873 — pag. 230.
- DE LEE, Joseph B. — "The Principles and Prática of Obstetrics". — 7.ª Edição, 1938.
- DE LEE, Joseph B. — GREENHILL, J. P. — "The Principles and Prática of Obstetrics" — 8.ª Edição, 1943.
- DIDAY, Paul E. — "Traité de la Syphilis des nouveau-nés et des enfants a la mamelle." — Paris, 1854.
- DIEPGEN, P. — "História da Medicina" — 2.ª Edição, 1932.
- DILL, L. V. — STANDER, H. J. — ISENHOUR, C. E. — "Estudo dos drip method. — J.A.M.A. — September, 1939 — pag. 1208. efeitos da terapeutica anti-sifilitica pré-natal sobre a mortalidade fetal e a sífilis congênita." — Am. Jour. of Obst. and Gynec. — December, 1940.
- ELLIOT, D. E. — BAEH, J. — SCHAFFER, L. W. — USHER, G. S. — LOUGR, S. A. — "Avaliação dos resultados da Arsenoterapia massica na Sífilis recente." — J.A.M.A. — N.º 14, Vol. 117 — October, 1941.
- EMERY, E. — "Traitement de la Syphilis" — Paris, 1901.
- EXNNER, Max J. — "Syphilis in Pregnancy — Pour. A.M.A. — February, 1936.
- FIDANZA, Prof. Enrique — "El Arsenosan en el tratamiento de la Sífilis" — Revista Argentina de Dermatosifilologia — Vol. 21 — 1937.
- FINKELSTEIN, Prof. H. — "Lehrbuch der Sauglingskrankheiten". — Berlim, 1924 — pg. 400.
- FOURNIER, A. — "Syphilis et Mariage" — Paris, 1880.
- FOURNIER, Prof. Alfred — "Traité de la Syphilis" — 1.º vol. — pag. 764 — Paris, 1904.
- GREENHILL, J. P. — "Obstetricia Prática" — 1943.
- GUARDIA, J. M. — "La Médecine A Travers Les Siècles" — Pag. 217-770 — 1865.
- GUNTZ, Ed. — "Beitrage zur Geschichte der Medicin". — Leipzig, 1868.
- GROSSI, G. — "Sifilide e Gravidanza". — Gazzeta Italiana delle Levatrici — Novembre, 1929.
- GOLAY, Jean — "La pathologie generale de la Syphilis" — Paris, 1926.
- HORTA, Prof. P. de F. Parreiras — "Conceitos Modernos sobre a bismuto-terapia na Sífilis" — Jornal das Clinicas, n.º 1 — Outubro, 1941.
- HOLCOMB, R. C. — "The antiquity of Congenital Syphilis" — Bulletin of the History of Medicine — July, 1941 — n.º 2 — pag. 148.
- HYMAN, Thomas Harold — CHARGIN - 2 RICE, J. C. — LEIFER, W. — "Massive dose Chemotherapy of early Syphilis by the intravenous
- IBAÑEZ, Felix Marti — "Preludio A la Historia de la Sífilis" — Revista Argentina de História de la Medicina. — N.º III — Setiembre, 1944.

- INGRAHAN, Norman R. — KAHLER, James E. — "The diagnosis and treatment of Syphilis" — Complicating Pregnancy — Am. Jour. of Obst. and Gynec. — January, 1934 — n.º 1.
- "Intramuscular therapy for pregnant woman with Syphilis" — Queries and minor Notas of J.A.M.A. — October, 1941 — pag. 1490.
- INGRAHAN, Norman R. — "Complications due to arsenical therapy in Syphilitic Pregnant woman" — The Journ. of Am. Med. Ass. — April, 1939 — vol. 112 — n.º 16.
- JAHNEL, Prof. E. — "Reações lueticas positivas no sangue e liquor após injeção de soro heterologo" — Munch. Med. Wschr. — 1941.
- KAHN, Reuben L. — "A reação de verificação na serologia da Sífilis" — Resenha Clínico-Científica — Dezembro, 1944.
- KAUFMANN, E. (Fr. J. Lang, H. Gogl) — "Lhrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie" — Berlin, 1940.
- KEYES, Edward L. — "The importance of establishing a conditioned reflex "Pregnancy Syphilis" in the minds of the medical profession" — Am Jour. of Obst. and Gynec. — July, 1933.
- KLAFTEN, E. — "Diagnóstica da Sífilis nas maternidades" — Arch. Gynakologie, number 283 — 1924.
- KUEHN, Conrado — KEATNING, R. A. — HAAN, E. von — "Arsenical encephalitis during pregnancy" — Am. Jour. of Obst. and Gynec. — July, 1938. — pag. 122.
- LAGES, Waldemar — "Considerações sobre o problema da lues congênita em Pediatria" — Revista Terapeutica, n.º 5 — Março de 1943.
- LANGEREUX, Prof. E. — "Traité historique et pratique de la Sífilis" — Deuxième edition, 1873.
- LEIFER, Willian — CHARGIN, Louis — HYMAN, Harold T. — "Massive dose Arsenotherapy of early Syphilis by intravenous drips Method". — J.A.M.A. — n.º 14 — vol. 117 — October, 1941.
- LEIFER, Willian — "A arsenoterapia Intensiva da Sífilis precoce pelo processo do gota-gota venoso" — (Tratamento de 5 dias) — Resenha Clínico-Científica. — Dezembro, 1944.
- LOMBARDI, Flavio — "Prematuro debil congênito com aspecto de inviabilidade" — Rio de Janeiro, 1939.
- MACCARINI, H. — "La lues prénatal" — Buenos Aires — Julio, 1938.
- MACIEL, Heraldo — MARTINS, Renato Campos — "Considerações sobre a terapeutica da Sífilis" — Centro de Saúde (Mensário de Higiene e Saúde Pública) — Rio — Julho, 1944 — n.º 1.
- MADEIRA, J. de Alcantara — "Da Arsenoterapia massiça e intensiva no tratamento da Sífilis" — Revista Paulista Medicina — Março, 1944 — n.º 3.
- MADEIRA, J. de Alcantara — "O arsenox no tratamento da Sífilis" — Revista Paulista de Medicina — Setembro, 1942 — n.º 3.
- MAGALHÃES, Luiz — "Tratamento da lues congênita pelo acetilarsan" — Publicações Médicas — Março, 1932.
- MALAQUETA, Irineu — "Febres eruptivas e Sífilis maligna" — Revista Médica Municipal, n.º 1 — Janeiro de 1943.
- MARCUS, Stanley — "Arsenoterapia massiça e rápida na Sífilis" — Resenha Clínico-Científica — Janeiro, 1945.
- MANQUAT, A. — "Therapeutique" — Paris, 1911 — 1.º vol.
- Mc. CORD, J. R. — "Syphilis and Pregnancy" — Am. J. Syph. and Ven. Dis. — April, 1928 — vol. 12 — pg. 181.
- Mc. CORD, J. R. — "Syphilis and Pregnancy: a clinical study of 2.150 cases" — Journ. Am. Med. Ass. — vol. 105 de 1935 — pg. 89.
- Mc. KELVEY, J. L. — TUNER T. B. — "Syphilis in pregnancy" — Journ.

- Am. Med. Ass. (J.A.M.A.) — February, 1934 — n.º 102 — pag. 503.
- MESQUITA, André Petrarca — “Exame médico pré nupcial e Sífilis”.
- MINNICH, Frederic R. — “Treatment of Syphilis in pregnancy” — Am. Journ. of Obst. and Gynec. — Vol. 42 — July, 1941 — pag. 159 — n.º 1.
- MONTGOMERY, Thaddeus L. — “Problem in the etiology and prevention of stillbirths” — Am. Journ. of Obst. and Gynec. — December, 1938 — n.º 6.
- MONTGOMERY, Thaddeus L. — “Practical Obstetrics” — 3.ª Edição — 1939.
- MOORE, Joseph Earle — “The Modern treatment of Syphilis” — 2.ª Edition — 1944.
- MOTA e col. Prof. Joaquim — “Padronização do tratamento da Sífilis” — Vida Médica — Março e Abril, 1942 — n.º 2.
- MOTA e col. Prof. Joaquim — “Padronização do tratamento da Sífilis” — Vida Médica — Janeiro e Fevereiro, 1942 — n.º 1.
- MULLER, E. — PFAUNDLER, Schlossmann — “Tratado de Pediatría” — “La Sífilis” — Vol. IV — pag. 141 — 1939.
- NAVARRO, Moacyr — “Métodos intensivos de tratamentos da Sífilis” — Revista Paulista de Medicina — n.º 4 — Abril 1944.
- OBIGLIO, Júlio M. — “Estudio de la Inpregnacion Bismutica en el fruto de la Gestacion” — El Dia Médico — Buenos Aires — Outubro, 1939.
- PALACIO, J. — “Las proposiciones modernas de la herencia sifilitica” — La Semana Médica — Buenos Aires, 1922 — vol. 1.
- PARISER, Harry — “Infection relapse in Syphilis of more than two years duration” — J.A.M.A. — September, 1939 — pg. 1206.
- PEREZ, Manuel Luiz — “Tratado de Obstetricia” — vol. 2 — 3.ª Edición.
- PEIXOTO, Perilo Galvão — “Controle do Estado sobre os medicamentos especificos” — A pletores bismutica — O Hospital — Novembro, 1940.
- PLASS, E. D. — “Syphilis in Obstetrics” — Am. Journ. of Obst. and Gynec. — March, 1942 — vol. 43 — n.º 3 — pag. 484.
- PORTO, Carlos E. — SILVA, M. de Brito — “A micro-reação de Chediak no esclarecimento diagnóstico da Sífilis” — Revista da Ass. Paulista de Medicina, n.º 2 — Fevereiro de 1940.
- PRADO, A. Almeida — “As doenças através dos séculos” — S. Paulo Médico Editora, 1944 — pag. 355.
- PUJOL, Alfredo — “O acetilarsan no tratamento da Sífilis Congênita” — Publicações Médicas, n.º 10 — Maio de 1944.
- PUPO, Prof. Aguiar — “Sífilis e Gravidez” — Aula no curso “Especialização em Obstetricia” da Faculdade de Medicina, da Universidade de S. Paulo. — Abril, 1942.
- REIN, Charles R. — WISE, Fred — “Mapharsen in treatment of Syphilis in office practice” — J.A.M.A. — pag. 1946 — November, 1939.
- REISNER. (Wien, Klin, Wocheus — fevereiro, 1941) — Resenha Clínico-Científica — n.º 3 — Março, 1942.
- RICHTER, W. — “Tratamento das grávidas” — Munch. Med. Wschr. — Juni, 18, 1929.
- RICORD, Phillipe — “Letres sur la Syphilis” — Paris, 1863 — 3.ª Edição.
- SAHYONN, Philip — “The differentiation between spirochetes and spirochete-like structures in the Placenta” — Am. Journ. Pathology — vol. XV — July — n.º 4.
- SCHIMIDT, Louis E. — TAYLOR, G. G. — “Tratamento da lues pelo Mafarsen” — Atualidades Médicas — Agosto, 1942.
- SCHNITZER, A. — “Experiências em animais e pesquisas clinicas, comparadas sobre a capacidade de sensibilização de preparados de Arsênico.

- com especial referência ao Sintarsol" — Separata — Dermatologische Zeitschrift. — November, 1938.
- "SÍFILIS na Gravidez" — Notas Terapêuticas, n.º 3 — 1941.
- SILVA, Pedro Augusto da — SILVA JR., Júlio Andrade — "Contribuição para a terapêutica da neuro-sífilis" — Revista Penal e Penitenciária (S. Paulo) — vol 1 — 2.º Semestre — 1940.
- SNYDER, Franklin F. — SPEERT, Harold — "The placental transmission of Neorphenamine in relation to the stage of Pregnancy" — Am. Journ. of Obst. and Gynec. — October, 1938 — n.º 4.
- SOULE, S. D. — BORTNICK, A. R. — "Arsenox na Sífilis complicada pela Gravidez" — Jour. Missouri M. A. — 40-97 — 1943.
- SPEISER, M. D. — "Syphilis and Pregnancy" — Am. Journ. of Obst. and Gynec. — October, 1938 — n.º 4.
- STOLCKEL, W. — "Tratado de Obstetricia" — Berlim, 1924.
- "SYPHILIS in Pregnancy" — American Notes — June, 1941 — pag. 171.
- STOKES, John H. — BEERMAN, Herman — INGRAHAN, Norman R. — "Modern Clinical Syphilology" — 3.ª Edition — 1944.
- THORNDIKE, Lynn — "A possible reference to Syphilis before the discovery of America" — Bulletin of the History of Medicine — March, 1942 — n.º 3 — pag. 474.
- TORRES, J. Soly — "O Mercúrio e sua evolução histórica como anti-sifilítico". — Laboratório clínico — Março e Abril de 1944 — n.º 187.
- TRUFFI, Mário — "Novidades no campo da terapêutica da Sífilis" — Resenha Clínico-Científica — Janeiro, 1942 — n.º 1.
- "TERAPEUTICA Arsenical" — Notas terapêuticas, n.º 2 — 1941.
- "TOXIDEZ Arsenical" — Notas Terapêuticas, n.º 3 — 1942.
- VALÉRIO, Américo — "O iodo na Sífilis" — Imprensa Clínica, n.º 5 — Maio, 1936.
- VENZMER, Gerhard — "Uma moléstia agonizante" — Montaña Verlag A. G. — Horw-Luzern — 1931.
- WECHSELMANN, W. — "Le traitement de la Syphilis par dyoxidiamidoarsenobenzol" — Paris, 1911.
- WILLIAMS, (Henricus J. Staender) — "Obstetricia" — 7.ª Edição — vol. II — 1938.
- GARROD, Lawrence P. — "Penicilina" — Terapia — Julho-dezembro — Ano VI — 1944.