

DEPARTAMENTO DE TÉCNICA DE SAÚDE PÚBLICA

(Diretor: Prof. Dr. Geraldo H. de Paula Souza)

CADEIRA DE VENEREOLOGIA E LEPROLOGIA

(Prof. Dr. José Maria Gomes)

**AÇÃO DO PROMIN SÔBRE O MYCOBACTERIUM DE STEFANSKY.
ESTUDOS MORFOLÓGICOS ***

J. M. GOMES

Em agosto de 1940¹ publicamos um trabalho em que procurámos esquematizar a vida cíclica do Mycobacterium de Hansen, no parasitismo humano, tomando como ponto de partida a poeira ácido-resistente, provinda das granulações ácido-resistentes.

Com poucas variantes, inerentes às peculiaridades de cada espécie, as conclusões tiradas do *M. Leprae hominis* podem ser aplicadas ao *M. Leprae muris*, como também, em grau mais distanciado, ao *M. tuberculosis*².

Em razão da grande variabilidade morfológica dos Mycobacteria, o estudo da ação abiótica de qualquer substância sôbre êstes micro-organismos terá de girar em tórno de seu vasto ciclo vital, porque a resistência que oferecem aos agentes bacteriostáticos ou bacteriolíticos não é sempre a mesma.

Na doença de Hansen, em circunstâncias regulares, quando a infecção marcha sem grandes tropêços, o bacilo se mostra em tôdas as formas clássicas, inclusive a adulta, constituída de bacilos com um rosário de granulações ácido-resistentes, que se destacam facilmente sôbre o fundo mais pálido do corpo bacilar.

Quando, entretanto, os doentes reagem bem ou se beneficiam com a terapêutica, as granulações concentram-se em uma ou duas granulações coradas em escuro, pelo método de Ziehl-Neelsen.

Estas granulações foram bem estudadas por W. H. Hoffmann³, que a seu respeito dêste modo se expressa: "São formas resistentes especiais, que resistem com êxito no tecido à ação das substâncias defensivas do organismo, explicando assim a longa duração da doença".

Nossa experiência, seja com a lepra humana, seja com a lepra murina, já nos convenceu, desde há muito, que essas granulações são realmente formas de resistência.

No tratamento da lepra pelo Promin vimos em muitos casos a formação copiosa dessas granulações, marchando de par com as francas melhoras dos doentes.

* Trabalho enviado ao Congresso Pan-Americano de Lepra, reunido em Havana, em abril de 1948.

Terá o Promin a capacidade de destruí-las, ou sua ação se exerce unicamente sôbre as formas bacilares jovens?

Na primeira hipótese, o efeito terapêutico do Promin deverá ser definitivo; na segunda, haverá sempre uma ameaça, porque essas granulações quase sempre protegidas por lojas de tecido fibroso, podem, por circunstâncias várias, volver às formas ativas e desencadear recidivas capazes de inutilizar as medidas de profilaxia.

As medicações modernas da lepra — Promin, Diazona — são sulfonas.

Em excelente *mise au point* sôbre as Sulfas, apoiado nas opiniões de Habs e Bader, L. K. Wolff e Courmont e col., diz Quintino Mingoja⁴ que as sulfas agem sômente em determinada fase da vida microbiana, quando, por exemplo, em divisão ativa, e que fora dêsse período sua ação é nula.

Antes da vulgarização das sulfonas, a lepra foi tratada pelas sulfas.

Cecil Krakover, Pablo M. Otero e J. Axtmayer⁵ trataram ratos e camundongos infectados com o M. de Stefansky com sulfanilamida e sulfatiazol, *per os*, adicionadas a 1% na dieta.

As drogas têm ação bacteriostática. Administradas logo após a infecção, foi inibido o crescimento do leproma inicial e sustada a disseminação. Mesmo começada a medicação em período mais avançado, as lesões foram arrestadas “sem progresso aparente, nem subsequente regressão”.

Uma vez suspenso o tratamento, continuava a infecção seu curso.

Transferindo o material a um rato são, dava-se a infecção normalmente.

Estas experiências indicam que, “mesmo em prolongada bacteriostase quimioterápica, o hospedeiro é incapaz de matar os germes, alterar sua virulência em qualquer grau e muito menos digerí-los”.

Resultado da nenhuma ação sôbre a virulência do germe é a ausência de fibrose de encapsulação das lesões.

Daí concluir-se: a sulfanilamida e o sulfatiazol só têm de aproveitável no tratamento da lepra murina *efeito inibidor sôbre a multiplicação dos bacilos*.

Dar-se-á com as sulfonas empregadas no tratamento da lepra o mesmo fenômeno?

William H. Feldman, H. Carwin Hinshow e Herold E. Moses⁶ estudaram a ação do Promin na tuberculose experimental e, ainda que se trate de germe diferente, as afinidades morfológicas entre os bacilos da lepra e da tuberculose permitem um paralelo.

Observaram os AA. que, tratando cobaias inoculadas com o bacilo de Koch, com o Promin, evitou-se a instalação das lesões ou conseguiu-se o seu desaparecimento, quando estas já existiam.

Antes do desaparecimento, havia geralmente reação fibrosa. O bacilo pode persistir, sem lesão tuberculosa, no tecido esplênico, por exemplo, durante cerca de seis meses depois da infecção e *é capaz de produzir lesão tuberculosa em cobaias não tratadas*.

Pelo exame cuidadoso dos tecidos dos animais que receberam Promin, não conseguiram demonstrar a existência de ação tóxica sôbre as células que respon-

dem à presença do bacilo, como queriam Corper, Cohn e Bower, mas tiveram a convicção que o Promin exerce ação direta ou indireta sobre o próprio micro-organismo, que sofre degradação em sua virulência.

E. V. Cowdry e C. Ruangsiri⁷ experimentaram o Promin na lepra murina.

O tratamento foi iniciado quando já havia leproma aparente, e durou 137 dias.

À necrópsia, em quase todos os ratos tratados havia área de necrose no leproma.

Quanto à baciloscopia, transiro para aqui suas conclusões:

1 — Os bacilos, na periferia dos nódulos, em áreas providas de vasos sanguíneos e não complicados de infiltração linfocitária ou leucocitária, eram geralmente mais longos e menos granulosos do que os das partes profundas, tanto nos nódulos tratados, como nos contrôles.

O grau de granulações na periferia parece ser, de um modo geral, um pouco maior nos animais tratados. Num animal tratado foi muito maior.

2 — Os bacilos nas áreas intermediárias, entre a periferia e os focos necróticos, não diferem notavelmente no grau de granulação nos animais tratados e não tratados.

3 — Os bacilos nos focos necróticos eram aproximadamente os mesmos, na forma e tamanho, em ambas as séries.

As conclusões dos AA., através de cortes histológicos, são pouco claras, relativamente à morfologia bacilar.

Insistindo, como se viu, nas formas granulares, não especifica se se trata das granulações da fase adulta do micro-organismo ou daquelas que se caracterizam como formas de resistência.

NOSSAS PESQUISAS

Iniciadas com 36 ratos, ficaram nossas pesquisas reduzidas a 16 do 4.º ao 6.º mês de tratamento e observação.

O Promin foi administrado no leite, a 1%.

Organizámos três séries: 1) Contrôles; 2) Animais tratados com Promin; 3) Animais tratados com Promin, intercalado com suspensão de Carotenoides. (*)

1) Contrôles:

Cinco foram os ratos inoculados com forte suspensão de triturado de leproma fresco, a 16-6-1947.

Aos 45 dias morre 1 rato. Só encontramos alguns bacilos ácido-resistentes *in loco* (região inguinal direita).

(*) Suspensão coloidal de Carotenoides a 0,1%, designado comercialmente com o nome de Alfon (Laboratório Leucofórmio).

Os outros foram sacrificados após 6 meses de inoculação, isto é, em dezembro de 1947.

Com exceção de 1, todos tinham leproma *não ulcerado*, na fossa ilíaca direita.

Repertum bacterioscópico: *bacilos lisos, curtos e bacilos granulados*.

Dois apresentavam muitas células leprosas abarrotadas de bacilos.

2) Tratados com Promin: inoculados a 16-6-47, o tratamento começou a 16-7-47.

A 5-9-47 demos descanso de 1 semana, retomando o tratamento a 12-9-47.

Suspensão definitivamente a 16-11-47.

Sacrificados na 2.^a quinzena de dezembro, no fim de 6 meses. Eram, ao todo, 6 ratos.

Apresentavam leproma na fossa inguinal direita: num, aparentemente normal; noutro havia necrose; em 2 havia úlcera em via de cicatrização; e em 2 o leproma estava em franca regressão, quase reduzido a tecido fibroso.

Repertum bacterioscópico: *bacilos lisos, longos; bacilos fragmentados; e bacilos com granulações escuras. Globis*.

O que mais distinguiu dos controles foi a existência de *bacilos longos* e também *bacilos com granulações escuras*, que se não encontraram nos primeiros.

3) Promin + suspensão de Carotenóides:

O tratamento começou também a 16-7-47.

Descanso a 5-9-47. Retomou a 12-9-47.

A 4-10-47, é suspensão o tratamento com o Promin e administra-se injeção de 1 cm³ de Carotenóide, 3 vezes por semana.

A 20-10-47 morre 1 rato. Não havia lesão perceptível, nem bacilos ácido-resistentes. Apenas *corpúsculos ácido-resistentes, menores do que uma hemácia, homogêneos ou cheios de granulações ácido-resistentes. Granulações ácido-resistentes livres*.

A 5-11-47, os restantes retomaram o tratamento com o Promin, suspendendo o Carotenóide.

A 16-11-47, é suspensão todo o tratamento.

A 20-11-47, morre outro rato. Causa-mortis: — ruptura de um vaso pulmonar.

Só encontramos os *corpúsculos aludidos*.

Os outros foram sacrificados na 2.^a quinzena de dezembro. Apresentavam todos — lepromas residuais, fibrosos, com úlcera já cicatrizada.

Repertum bacterioscópico: *bacilos longos ou fragmentados; bacilos lisos; bacilos com granulações escuras; e um tipo de bacilo que geralmente se observa na fase terminal da reação na lepra tuberculóide. Só 1 tinha globi*.

QUADRO

CONTRÓLE		PROMIN		PROMIN		CAROTENOÍDE
Tempo	Lesão	Baciloscopia	Lesão	Baciloscopia	Lesão	Baciloscopia
1½ mês	--0--	Bacilos curtos, lisos				Baciloscopia
4 meses					--0--	Corpúsculos e granulações ácido-resistentes
5 meses					--0--	Corpúsculos ácido-resistentes e granulações escuras
6 meses	Leproma	Bacilos lisos, curtos e granulosos	Leproma ulcerado	Bacilos longos, lisos, granulosos e fragmentados	Leproma em resolução	Bacilos longos, fragmentados, granulações ácido-sensíveis
6 meses	Leproma	Bacilos lisos e granulosos, globis	Leproma	Raros bacilos ácido-resistentes longos	Leproma residual	Bacilos longos e granulosos, globis
6 meses	--0--	Bacilos lisos, curtos e granulosos	Leproma necrosado	Bacilos lisos e fragmentados globis	Leproma em regressão	Bacilos lisos e com granulações escuras, fragmentados, tipo reação
6 meses	Leproma	Bacilos lisos, curtos e granulosos, globis	Leproma em regressão	Bacilos lisos e com granulações escuras, globis	Leproma ulcerado em cicatrização	Bacilos lisos e longos, esparsos
6 meses			Leproma residual	Bacilos lisos, longos e bacilos granulosos		
6 meses			Resíduo de leproma	Bacilos lisos e longos e bacilos ácido-sensíveis		

Sinal --0-- significa: — negativo.

DISCUSSÃO

Em pesquisas como as que acabaram de ser resumidas, não se pode esquematizar o aspecto das formas bacilares encontradas numa e noutra série. Houve mistura de quase todos os tipos e em nossas conclusões nos guiámos apenas pelas formas preponderantes.

Não obstante apresentaram-se aspectos nítidos nas séries: nos contrôles não compareceram germes com granulações escuras, e os bacilos eram geralmente curtos. Pode ter sido mero acaso; mas um ou outro micro-organismo com granulação escura, que existisse, desapareceria sob o peso numérico das outras séries.

Nos animais tratados pelo Promin os bacilos eram predominantemente longos, e copioso foi o número dos que se apresentaram com granulações escuras.

Nos que receberam Promin + Carotenóides, os bacilos eram na maior parte longos, abundantes as granulações escuras, e um novo aspecto havia — o germe tipo fim de reação tuberculóide.

Tão notáveis alterações morfológicas mostram que o medicamento age sobre o *Mycobacterium*. Não sabemos se direta ou indiretamente, mas há um reflexo de degradação, expresso na existência de bacilos longos e, mais ainda, no tipo "fim de reação tuberculóide".

Quanto aos *corpúsculos ácido-resistentes*, encontrados em 2 ratos da última série, julgamos oportuno vê-los de mais perto porque, ainda que não sejam raridade, poucos são os leprólogos que a êles se referem.

Hoffmann (op. cit.) é um dêles: "Frequently small round bodies are seen, of the size of a red blood cell, which are composed of massed bacilli supported by a non-acid-resistant substance that may be the remains of the desintegrated lipid coverings. In these bodies the granular disintegration of the bacilli may be observed very clearly. Often only a few partially decolorized bacillary forms are conserved. These bodies often contain only granular forms". Etc.

Pena foi que fazendo esta descrição, não dissesse palavra sobre os casos clínicos de que provieram, para que se pudesse estabelecer relação entre sua presença e grau de degradação da virulência.

O mesmo se não deu com Souza-Araujo⁸, que os encontra num caso de lepra tuberculóide (o 4.º caso de sua publicação), ainda que os tenha visto em outras formas clínicas.

São dêle as seguintes palavras: "Além de tôdas essas formas já descritas nos bacilos de Koch e de Hansen, sumariadas no artigo de Meirowsky em 1914 e de Paldrock em 1923, encontrei massas de cocóides da mesma côr dos grânulos, sob a forma de amoras íntegras ou arrebetadas, elementos êsses encontrados tanto na linfa cutânea de casos lepromatosos como tuberculóides, etc."

Têmo-los visto em muitos casos de lepra tuberculóide e, ainda que não nos seja possível defini-los, por ora, quer-nos parecer que êles sejam uma das expressões de degradação da virulência.

Quanto ao aspecto — fim de reação tuberculóide — melhor que tudo é transcrever o que a seu respeito escreveu J. M. M. Fernandez⁹: “Geralmente, sobretudo nas reações intensas, generalizadas, o desaparecimento dos bacilos se faz progressivamente, e há estreita relação entre a evolução clínica e bacteriológica do processo. Ao exame atento dos fatos, tem-se a impressão que a intensa reação tecidual ao nível das lesões provoca a lise do germe. Com efeito, os bastonetes homogêneos ácido-resistentes ficam estrepto-cocóides, estrepto-bacilares, granulares, e encontram-se, além disso, formas de desintegração: vírgulas, bastonetes bipolares, clavias, etc. Ao mesmo tempo que essas modificações morfológicas, produzem-se alterações nas propriedades tintoriais do germe, e vemos bacilos vermelho-violáceos, violetas, cianófilos, e outros de tonalidade róseo-pálida”.

Considerando que os bacilos longos são menos virulentos do que os curtos — o que é pacífico em bacteriologia — deu-se alteração regressiva nos micro-organismos encontrados nos ratos tratados pelo Promin, em grau mais avançado ainda, nos que receberam Promin + Carotenóides.

Pari passu, os lepromas sofreram alterações correspondentes.

Nos contrôles: lepromas não ulcerados.

Nos ratos tratados com o Promin: lepromas com focos de necrose, outros ulcerados e em via de cicatrização, e dois reduzidos quase que ao tecido fibroso.

Promin + Carotenóide: lepromas residuais, com úlcera já cicatrizada, e dois casos sem leproma.

Qual a razão do resultado mais satisfatório na 3.^a série?

Definimos¹⁰ a ação dos carotenóides em questão como exaltadora da vida bacilar: *in vitro*, as colônias de bacilos ácido-resistentes crescem mais ferazmente; *in vivo*, nos casos de lepra tuberculóide, promove o aparecimento de bacilos, com eritematização das lesões.

Mas os germes, que têm o aspecto descrito por Fernandez, são logo destruídos pelo organismo, que é alérgico

Ora, a copiosa formação de grânulos escuros nos ratos em tratamento revela que o micro-organismo assume formas de resistência, e é de presumir que sob este aspecto o germe seja dificilmente vulnerável.

Esta hipótese é uma resultante da longa experiência de G. H. Faget¹¹, e extrai-se das conclusões a que chegou: “As melhoras dos casos de lepra tratados pelas sulfonas marcham de par com o tempo”.

Alguns anos antes¹² fôra verificado que importa também a posologia: maior dose tolerada, melhores resultados.

Mas os estudos de Mom¹³ vieram mostrar que as doses altas não resolvem, por si só, o problema, e que há no tratamento fatores que desatendem à elevada dosimetria.

Diz Faget no citado artigo: “A experiência mostrou a vantagem do tratamento descontínuo, com o descanso de uma semana, após duas semanas de injeções diárias de Promin”.

Êsse descanso não se impõe tanto pela necessidade de refazer a taxa globular, *mas para acompanhar*, cremos nós, *o ritmo do modus agendi da droga — ativa na fase jovem do bacilo* —, como suas primas-irmãs, as sulfas.

Essa deve ser a razão por que o descanso favorece o resultado do tratamento.

Acastelado em sua forma de resistência, — a granulação escura — é preciso esperar a sua evolução bacilar — única fase, talvez, em que o micro-organismo seja suscetível à ação necrotrópica da droga.

Agindo, intermitentemente, com uma substância ativante da vida bacilar como os carotenóides, provocamos a evolução das formas de resistência, e, intervindo, em seguida, com as sulfonas, conseguimos a destruição dos bacilos recém-formados, antes que eles hajam assumido a fase madura — bacilo ácido-resistente granuloso.

Eis a conclusão a que chegámos, à luz das pesquisas realizadas, e talvez com essa intervenção se consiga melhorar a situação que Faget deplora — “infelizmente os medicamentos agem muito devagar”.

RESUMO

A finalidade dêste trabalho foi conhecer, em estreito paralelo com o que se observa em outros Mycobactéria patogênicos, as alterações que a nova medicação anti-leprótica produz no M. de Stefansky, e tirar daí conclusões com respeito ao ritmo do tratamento.

O M. de Stefansky, como os outros Mycobactéria, tem vasta ciclogenia. É possível que certas formas do micro-organismo sejam mais acessíveis à medicação que outras, e que a necessidade de prolongar o tratamento por tanto tempo seja também devida à existência de formas de resistência.

Sabe-se que a atividade das sulfas se exerce apenas sôbre os germes recém-formados.

Talvez com as sulfonas se dê fato idêntico.

Tomámos três séries de ratos: a 1.^a serviu de contrôle; a 2.^a ratos em tratamento pelo Promin; a 3.^a em tratamento com o Promin, intervalado de injeções de uma suspensão de carotenóides, que têm a propriedade de ativar a evolução de bacilos ácido-resistentes, *in vitro* e *in vivo*.

Alguns ratos morreram antes do tempo prefixado. A maior parte foi sacrificada após 6 meses de tratamento e observação.

Os resultados foram os seguintes:

Nos contrôles, exceto em dois casos, houve formação de leproma, sem tendência à ulceração. Os bacilos eram, na maior parte, *lisos, curtos ou granulosos*.

Nos ratos tratados com o Promin todos os casos apresentavam leproma, na maior parte, em franca regressão.

Há, no início do tratamento, excitação do germe e das lesões. Depois se estabelece relativo silêncio.

A baciloscopia, aqui, já não é a mesma dos contrôles: há predominância de *bacilos longos*. Encontram-se também granulados, fragmentados e mesmo globis. O mais interessante é que se deu o comparecimento de um aspecto que os bacteriologistas capitulam de — *formas de resistência*. — É o bacilo que, corado pelo Ziehl-Neelsen, apresenta uma ou duas *granulações escuras*.

Ratos tratados pelo Promin + sol. de carotenóides: os lepromas estavam em franca regressão e em dois casos eram ausentes.

Baciloscopia: *bacilos homogêneos longos*, *bacilos com granulações escuras e bacilos tipo fim de reação tuberculóide*, bem descritos por J. M. M. Fernandez.

Nos casos em que não havia leproma encontramos *corpúsculos ácido-resistentes*, menores do que uma hemácia. Esses corpúsculos têm sido assinalados por Hoffmann, Souza Araujo, e nós mesmo têmo-los encontrado em vários casos de lepra de forma tuberculóide, seguindo a técnica de Lleras Acosta.

A presença de formas de resistência no micro-organismo explica a duração do tratamento, e explica também a iniciativa de Faget — a mais longa experiência na prominoterapia da lepra — de intervalar de descansos o ritmo do tratamento, dando assim oportunidade à evolução das formas de resistência.

Talvez não fôsse bem êsse o seu intuito, mas a observação clínica mostrou-lhe que os doentes melhoram mais depressa, quando se lhes proporcionam alguns dias de descanso.

Foi tendo em vista a necessidade de promover a aceleração das fases ciclo-gênicas do germe, que intercalámos no tratamento pelo Promin, períodos de injeções de sol. de carotenóides.

CONCLUSÕES

I — A administração do Promin a ratos inoculados com o M. de Stefansky modifica a morfologia do micro-organismo, no qual predominam formas longas, encontrando-se também muitos bacilos com uma ou duas granulações escuras (Ziehl-Neelsen), consideradas formas de resistência.

II — Tudo leva a crer que a ação do Promin é mais eficiente na fase jovem do bacilo.

III — A presença de granulações escuras, ou formas de resistência, justifica a longa duração do tratamento e também os períodos de descanso, a fim de dar oportunidade a que as granulações evoluam.

IV — Intercalando o tratamento com injeções de suspensão de Carotenóides, que, entre outros efeitos, têm a ação de forçar a evolução do germe, conseguimos

formas mais degradadas do germe, como o tipo que se vê na fase final da reação tuberculóide e corpúsculos ácido-resistentes.

V — Clínicamente as manifestações de melhoras eram mais avançadas nestes últimos animais de experiência.

SUMMARY

This work has been executed with the primary intention of noticing, in strict parallelism to facts also observed in other *Micobacteria*, alterations which are produced in *Mycobacterium Stefanskyi* by the use of the new anti-leprotic drugs and draw conclusions regarding the treatment rhythm.

Mycobacterium Stefanskyi, as many other pathogenic *Mycobacteria*, has a vast cyclogeny, it being possible that certain forms of the microorganism are more susceptible to drugs than others, and that necessity of prolonging the treatment for such a long time be also due to the existence of resisting forms.

As already known, sulfas react only on newly-formed germs. Perhaps sulfonas have a similar reaction.

Experiments were performed on three groups of rats: the first acted as control; the second was treated with Promin and the third was given Promin and a series of injections of a carotenoid suspension intercalated, which had the effect of rendering acido-resistant bacilli active *in vitro* and *in vivo*.

Some of the animals died before the expected time. The majority however were killed 6 months after treatment and observation.

The results obtained were as follows:

1) In the group of control, excepting 2 cases, formation of lepromata was seen, with no tendency to ulcerate. Bacilli were mostly *smooth*, *short* or *granulous*.

2) In those rats, treated with Promin, all cases presented lepromata, but in most, frankly receding.

There was in the beginning of the treatment, some excitation of germ and lesions. Then a relative silence predominated.

Bacilloscopy did not yield the same results as found in the control group: there predominated *long* bacilli; we found also some *granulous* bacilli, *fragmented* and even *globi*.

The interesting fact to observe is that we have an morphology, which is called "resistance forms" by the bacteriologists.

The bacillus, stained by the Ziehl-Neelsen presents one or two *dark granulations*.

Agradecemos aos Laboratórios Parke, Davis & Co. e Leucoform o fornecimento de empozas de Promin e de Alfon, para a consecução destas pesquisas.

3) In the third group (rats treated with Promin and carotenoids) lepromata were frankly receding and in two cases, were completely absent.

Bacilloscopy: Homogenous, long bacilli, bacilli with dark granulations and bacilli of the type of final tuberculoid reaction, well described by J. M. M. Fernandez.

In those cases, where lepromata were not found, there were *acido-resistant corpuscles*, lesser in size than a red cell.

These corpuscles have been described by Hoffmann, Souza Araujo, and the author himself, who, using Lleras Acosta's technique has found them, in some cases of tuberculoid leprosy.

Presence of resistance forms in the germs, explains for the time of treatment required and explains also Faget's idea — to whom belongs the longest experience in leprosy prominotherapy — of establishing periods of rest and a certain rhythmicity in treatment, thus allowing a chance of evolution to the resistance forms.

Maybe such was not Faget's original intention but his clinical observation showed that the patients benefitted a good deal more, when allowed to enjoy some days of rest, during the treatment.

Having in mind the necessity of promoting the acceleration of cyclogenic phases of the germ, we decided to intercalate, in the treatment with Promin, series of injections of a carotenoid solution.

CONCLUSIONS

1 — Administration of Promin to rats, inoculated with *M. Stefanskyi* modifies the morphology of the germ, yielding long forms and also many bacilli with one or two dark granulations (Ziehl-Neelsen) considered to be resistance forms.

2 — One may infer that Promin is more active in the "young" stage of the bacillus.

3 — The presence of dark granulations or resistance forms, justifies the long duration of the treatment and also periods of rest, which allow the granulations to mature.

4 — With the intercalations of carotenoid injections, which have amongst others, the effect of forcing the evolution of the germ, we obtained more degraded forms of germs, as the one which is seen in the final stage of tuberculoid reaction and acido-resistant corpuscles.

5 — The manifestations of clinical improvement were more accentuated in the latter group of animal experiments.

We hereby wish to express our sincere thanks to Parke, Davis & Co. as well as Leucoform, who made it possible to perform our researches.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Gomes, J. M.: Considerações em tôrno do *Mycobacterium leprae hominis*; suas possíveis conseqüências na profilaxia, Rev. méd. bras., 9:159-168 (agosto) 1940.
- 2 — Park, W. H. and Williams, A. W.: Pathogenic microorganisms, Philadelphia, Lea & Febiger, 1939, p. 582.
- 3 — Hoffmann, W. H.: Granular forms of leprosy bacillus, Internat. J. Leprosy, 1: 149-158 (April) 1933.
- 4 — Mingoja, Quintino: Estado atual da terapêutica sulfanilamídica, Arq. de biol., 23: 99-110 (maio) 1939.
- 5 — Krakower, C.; Morales-Otero, P. & Axtmayer, J. H.: Effect of sulfanilamide on experimental leprosy, J. Infect. Dis., 72:1-10 (Jan.-Feb.) 1943.
- 6 — Feldman, W. H., Hinshaw, H. C. e Moses, H. E.: Promin in experimental tuberculosis; sodium pip'diaminodiphenylsulfone — N, N' — didextrose sulfonate, Am. Rev. Tuberc., 45:303-333 (March) 1942.
- 7 — Cowdry, E. V. e Ruangsiri, C.: Influence of promin, starch and heptaldehyde on experimental leprosy in rats, Arch. Path., 32:632-640 (Oct.) 1941.
- 8 — Souza Araujo, H. C. de: A lepra tuberculóide, ou melhor, a lesão tuberculóide na lepra, representa uma fase de transição desta dermatose e não uma forma clínica autônoma, Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 39:77-96 (agosto-dezembro) 1943.
- 9 — Fernandez, J. M. M.: Bacteriologie de la réaction lépreuse tuberculoide, An. brasil. de dermat. e sif., 14:15-23, 1939.
- 10 — Gomes, J. M.: Tratamento da lepra à luz de novas idéias, 1.^a ed., São Paulo, Empresa Gráfica da Revista dos Tribunais, 1941.
- 11 — Faget, G. H.: Chemotherapy of leprosy, Internat. J. Leprosy, 15:7-14 (Jan.-March) 1947.
- 12 — Faget, G. H. e Pagge, R. C.: Therapeutic effect of promin in leprosy, Pub. Health Rep., 60:1165-1171 (Oct. 5) 1945.
- 13 — Mom, A. M.: Quimioterapia de la lepra con promin, Prensa méd. argent., 33: 2390-2404 (nov. 29) 1946.