

REVISTA  
DO  
INSTITUTO ADOLFO LUTZ

LABORATÓRIO DE SAÚDE PÚBLICA

VOL. 14

• 1954 •

NÚMERO 1



SÃO PAULO — BRASIL

## REVISTA DO INSTITUTO ADOLFO LUTZ

**Fundador:**

DR. J. P. DE CARVALHO LIMA  
(Diretor: 1941-1948)

**Diretor:**

DR. ARIOSTO BÜLLER SOUTO

A Revista do Instituto Adolfo Lutz é publicada sob a forma de fascículos, que serão reunidos em volume, e não tem data certa de aparecimento.

Será enviada, mediante solicitação, às instituições científicas interessadas, ou por permuta com publicações congêneres.

Toda a correspondência referente à Revista deve ser dirigida ao Diretor do Instituto Adolfo Lutz-Laboratório Central de Saúde Pública.

DR. ARIOSTO BÜLLER SOUTO

Avenida Dr. Arnaldo, 3

Caixa Postal, 7027

São Paulo — Brasil

REVISTA  
DO  
INSTITUTO ADOLFO LUTZ

LABORATÓRIO DE SAÚDE PÚBLICA

VOL. 14

• 1954 •

NÚMERO 1



SÃO PAULO — BRASIL

## S U M Á R I O

ETTORE RUGAI, T. MATTOS e A. P. BRISOLA — Nova técnica para isolar larvas de nematóides das fezes — Modificação do Método de Baermann .....	5
ETTORE RUGAI — Contribuição à epidemiologia da Esquistossomose mansônica no Estado de São Paulo .....	9
ARIOSTO BÜLLER SOUTO, MOACYR E. ÁLVARO e JARBAS AUGUSTO VIEGAS — Investigações microfluidoscópicas sobre preparações oftálmicas .....	13
ARIOSTO BÜLLER SOUTO, MOACYR E. ÁLVARO e NIZA PENTEADO — Investigações sobre a esterilidade de preparações oftálmicas .....	19
MARCELO O. A. CORRÊA, GILDA CORRÊA FLEURY, YARA NAIR DUARTE e RISOCÉIA ABRANTES BUENO — Considerações sobre alguns aspectos das helmintoses em nosso meio escolar .....	27
MARCELO O. A. CORRÊA, VICENTE AMATO NETO, RICARDO VERONESI e CELSO HABERBECK BRANDÃO — Inquérito sorológico para o diagnóstico de leptospiroses entre lavradores de arrozais do vale do rio Paraíba .....	33
VICENTE AMATO NETO e MARCELO O. A. CORRÊA — Tratamento da enterobíase pelo hidrato de piperazina .....	39
J. C. CARVALHO — A soja e seus inimigos do solo .....	45
ARIOSTO BÜLLER SOUTO — Contribuição à etiologia do tétano <i>neonatorum</i> .....	53
ARIOSTO BÜLLER SOUTO, presidente da Comissão de Padronização Farmacêutica — (síntese) — Anteprojeto da nova Farmacopéia Brasileira .....	65

# NOVA TÉCNICA PARA ISOLAR LARVAS DE NEMATÓIDES DAS FEZES — MODIFICAÇÃO DO MÉTODO DE BAERMANN (") — (\*)

por

E. RUGAI  
*Chefe do Laboratório*

T. MATTOS

e

A. P. BRISOLA  
*Técnicos de Laboratório*

Baermann (1917) ideou um método para isolar larvas de nematóides do solo, baseado no termotropismo positivo das mesmas.

Lee (1930) empregou o método para extração das larvas das fezes misturadas com areia esterilizada.

Moraes (1948) simplificou a técnica eliminando a areia.

Outra modificação foi introduzida por Coutinho, Campos e Amato Neto (1951).

Em tôdas as modificações o princípio foi sempre o termo e o hidrotropismo positivos das larvas.

Estudos feitos por vários autores, Moraes (1948), Coutinho e col. (1951, 1952), Mercer (1951), deixaram bem claro que o método de Baermann é o mais eficiente para o diagnóstico coprológico da estrongiloidose.

Sendo alta a incidência dessa parasitose nesta cidade (Bauru) conforme verificamos ao iniciar os trabalhos dêste Regional, julgamos de interesse a introdução, na rotina, de um método eficiente para diagnosticá-la. O método da escolha foi o de Baermann. Entretanto, estando o laboratório ainda em organização, não dispúnhamos de aparelhamento necessário, para adotá-lo. Ideamos, então, a simplificação técnica que apresentamos :

*Material* : copos cônicos de 125-250 cm<sup>3</sup> com o vértice ponteagudo ;  
pipetas Pasteur cujo lume da ponta seja de 2 a 3 mm ;  
gaze ;  
latas para fezes (usamos as próprias latas em que vêm as fezes). (1)

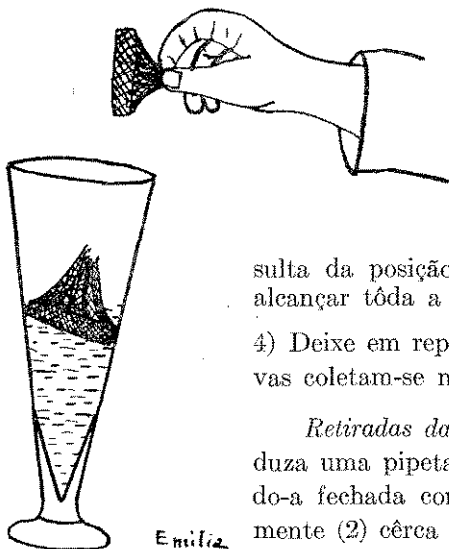
(") — Trabalho realizado no Instituto Adolfo Lutz — Laboratório Regional de Bauru.

(\*) — Técnica apresentada na 26.ª reunião dos chefes dos laboratórios regionais, realizada em Santos a 31 de agosto de 1953.

(1) — Os cálices de 125 cm<sup>3</sup> podem receber latinhas de 3 a 6 cm de diâmetro e os de 250 cm<sup>3</sup>, latinhas de 3 a 8 cm de diâmetro.

Entregue para publicação em 2 de junho de 1954.

*Técnica* : 1) Estenda sobre a boca da lata um pedaço de gaze dobrado 2-4 vezes, conforme a consistência das fezes, e repuxe as bordas para trás da lata (*vide fig. 1*).



2) Emborque a lata no interior do cálice e fixe-a por pressão contra as paredes do cálice em posição levemente inclinada.

3) Coloque água a 40-42°C pelas paredes do cálice, aproveitando a abertura que resulta da posição inclinada da lata. A água deve alcançar toda a boca da lata.

4) Deixe em repouso cerca de 90 minutos. As larvas coletam-se no fundo do cálice.

*Retiradas das larvas* : Sem retirar a lata introduza uma pipeta até o fundo do cálice, conservando-a fechada com o dedo. Deixe penetrar rapidamente (2) cerca de 3 cm<sup>3</sup> de líquido. Feche novamente a pipeta e retire-a. Examine ao microscópio.

Quando não há sedimentação de detritos de fezes, os casos negativos podem ser afastados pelo exame do fundo do cálice, com uma lupa manual. Evita-se, assim, o exame ao microscópico de grande número de casos.

#### *Estudo comparativo* :

Foi feito o estudo comparativo com o método de Baermann, clássico, de 259 casos.

#### RESULTADOS DE 259 CASOS ESTUDADOS (3)

MÉTODO	POSITIVOS		LARVAS DE		
	<i>S. stercoralis</i>	<i>Ancilostomidae</i>	<i>S. stercoralis</i> + <i>Ancilostomidae</i>	Total	%
Baermann clássico mais	89	31	3	123	100
Baermann modificado	82	31	3	116	94,3
Baermann modificado	86	31	3	120	97,5

(2) — Com a entrada rápida do líquido as larvas que ficam a 2-3 cm do fundo do cálice também são arrastadas para dentro da pipeta.

(3) — Não empregamos quantidades fixas de fezes. O material era dividido em partes mais ou menos iguais.

## COMENTÁRIO

A técnica que propomos obedece aos mesmos princípios do método de Baermann clássico. Entretanto, dadas as condições da técnica, além do termo e do hidrotropismo positivos devemos aqui considerar ainda :

- 1) quimiotropismo positivo ao oxigênio, Fuelleborn (1914);
- 2) quimiotropismo negativo ao gás carbônico e outros gases seg. Fuelleborn (1914);
- 3) fótotropismo.

No 1.º caso a migração seria favorecida pelo ambiente externo mais rico em oxigênio do que o interno e confinado na latinha. No 2.º caso o tropismo negativo ao gás carbônico e outros gases acumulados no interior da latinha pelo ametabolismo dos germes das fezes, forçaria a evacuação das larvas. O fototropismo, Darling (1911), ainda mal estudado, se fôr positivo favorecerá, se fôr negativo prejudicará a migração.

Não fizemos estudos para isolar as larvas do solo, mas não vemos motivos para que não dê os mesmos resultados obtidos com as fezes.

## CONCLUSÕES

A técnica proposta, estudada comparativamente com o método de Baermann, demonstrou-se eficiente. É simples e necessita apenas de um copo cônico e de uma pipeta. É mais econômica porque permite ao técnico maior número de exames na unidade de tempo; é mais higiênica, porque não expõe as fezes às moscas, durante a operação; e, finalmente, permite o afastamento de muitos casos negativos pela inspeção do fundo do copo com uma lente manual.

## SUMÁRIO

Os AA. apresentam uma modificação do método de Baermann para isolar larvas de fezes.

Estudaram 259 fezes com 89 casos positivos para larvas de *S. stercoralis*, 31 positivos para as larvas de *Ancilostomidae* e 3 positivos para ambas.

O Baermann clássico revelou um total de 116 casos positivos e a modificação revelou 120.

O método é eficiente, prático, higiênico e econômico.

## SUMMARY

The authors present a modification of Baermann's method for the isolation of nematode larvae from faeces.

A comparative study with the classical Baermann's method was made. There were examined 259 fecal specimens.

Using both technics a total of 123 positive cases were found. The Baermann's method revealed 116 positive cases and the modified one presented 120 positive cases.

The new method is efficient, practical, hygienical and economical.

## BIBLIOGRAFIA

- BAERMANN — Cit. por Craig e Faust.
- COUTINHO, J. O., CAMPOS, R. e AMATO NETO, V. — 1951 — Nota sobre Diagnóstico e Prevalência da Estrongiloidose em São Paulo. *Rev. Clin. de São Paulo*, 27 : (1-2) : 1-10.
- COUTINHO, J. O., CROCE, J., CAMPOS, R. e AMATO NETO, V. — 1952 — Contribuição para o estudo do diagnóstico de laboratório da Estrongiloidose (*Strongyloides stercoralis*). *Hospital*, 41 (1) : 11-20.
- COUTINHO, J. O., CAMPOS, R. e AMATO NETO, V. — 1952 — Incidência do *Strongyloides stercoralis* em crianças de São Paulo. Inquérito coprológico efetuado pelos processos de Faust e col., de Hoffman, Pons e Janer, e de Baermann. *Rev. do Hosp. de Clin.* 7 (4) : 302-307. São Paulo.
- COUTINHO, J. O., CAMPOS, R. e AMATO NETO, V. — 1952 — Estudo comparativo entre a pesquisa de larvas de *Strongyloides stercoralis* no suco duodenal e nas fezes. Valor diagnóstico. *Folia Clin. et Biol.* 18 (2) : 125.
- CRAIG, C. F. e FAUST, E. C. - *Clinical Parasitology*. Lea & Febiger. Philadelphia, 1951.
- DARLING, S. T. — 1911 — *Strongyloides* infections in Man and Animals in the Isthmian Canal Zone. *Jour. Exp. Med.* 14 : 1-24.
- FÜLLEBORN — Cit. por Moraes.
- LEE — 1930 — Some observations on *Strongyloides stercoralis*. *Arch. Schiffs. Tropen. Hyg.* 34 : 262-274. Ref. in *Trop. Dis. Bull.* 1931 — 28 (3) : 206.
- MORAES — 1948 — Contribuição para o estudo do *Strongyloides stercoralis* e da estrongiloidose no Brasil. *Rev. do S.E.S.P.* 1 (3) : 4507-624.
- MERCER, H. H. — 1951 — Pesquisa de *Strongyloides* na zona de Rio Preto (Resumo). *Rev. Paulista de Med.* 39 : 382-383.



# CONTRIBUIÇÃO À EPIDEMIOLOGIA DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA NO ESTADO DE S. PAULO (\*)

por

E. RUGAI  
Chefe do Laboratório

AMARAL e LIMA (1941), de 495 fezes de imigrantes da Hospedaria de Imigrantes provenientes de zonas endêmicas de esquistossomose mansônica, encontraram 19,79% de casos positivos para ovos de *S. mansoni*.

CORRÊA (1953), em idêntico inquérito, examinou 1.010 fezes, tendo encontrado 24,5% de positividade.

MEIRA e AMARAL (1940), de 73 operários de uma fábrica de S. Caetano (E. de S. Paulo), também provenientes de zona endêmica de esquistossomose mansônica, encontrou 20,8% de positividade.

Os estudos acima são suficientes para orientar as nossas autoridades competentes no sentido de levar a efeito uma campanha urgente para evitar a disseminação do mal em nosso Estado.

Como contribuição dêste Instituto, foi introduzido, na rotina do laboratório, o método de Hoffman, Pons e Janer para pesquisa de ovos de *Schistosoma mansoni* nas fezes.

Como era de se esperar, vários casos de esquistossomose foram revelados — 10 em Setembro e 1 em Novembro de 1953 — todos de imigrantes nacionais sediados nesta cidade (Bauru).

Constatada a presença de possíveis disseminadores do mal, iniciamos, imediatamente, a procura de criadouros naturais de moluscos intermediários.

Foram encontrados cinco focos dos quais coletamos cerca de 1.800 exemplares que foram classificados pelo professor José Manuel Ruiz, como pertencentes ao gênero *Australorbis* Pilsbry, 1934 e à espécie *A. tenagophilus* D'Orbigny 1847 (= *A. nigricans*, Lutz 1918).

Do material coletado foi feita a pesquisa de cercárias em 1.073 exemplares com o resultado constante do quadro inserto.

Não foi encontrada a cercária de *S. mansoni*.

## RESUMO

O A. localizou cinco focos de *Australorbis* no município de Bauru.

A espécie foi identificada pelo Prof. J. M. Ruiz, ao *A. tenagophilus* D'Orbigny, 1847 (= *A. nigricans*, Lutz 1918).

Foi feita a pesquisa de cercárias em 1.073 exemplares.

Não foi encontrada a cercária de *S. mansoni*.

Foi encontrada a *Cercaria hemiura* em dois dos focos estudados.

(\*) Trabalho realizado no Instituto Adolfo Lutz, Laboratório Regional de Bauru.  
Entregue para publicação em 9 de junho de 1954.

FOCOS DETERMINADOS +++	Quantidade no foco	Exemplares coletados	Exemplares examinados	Posit. para cerc. <i>S.</i> <i>mansoni</i>	Posit. para <i>C. he-</i> <i>miura</i> ++	Posit. para outras cerc.
Chácara situada à margem direita do córrego da Resaca, próximas à Vila Independência .....	abundante	± 1.000	755	0	27	0
Chácara situada à margem direita do Ribeirão das Flôres, do Norte, próxima à Vila Bom Jesus .....	pequena	115	90	0	0	0
Córrego Comprido ou dos Doentes, entre a linha da C. P. e o Ribeirão Bauru .....	pequena	55	25	0	0	0
Chácara situada na cabeceira do Córrego das Flôres ..	abundante	± 600	151	0	41	0
Chácara situada à margem direita do Córrego da Forquilha, próxima à fóz. ....	pequena	62	52	0	0	0

++ Ruiz, J. M. — 1951 —

+++ As chácara pertencem tôdas a japoneses ou seus descendentes. Não foram encontrados imigrantes de zonas endêmicas de esquistossomose, sediados nessas localidades. O Córrego Comprido ou dos Doentes corre através de pastagens.

## SUMMARY

Five *Australorbis* foci were found in Bauru.

The specimen was identified as *A. tenagophilus* D'Orbigny, 1847  
(= *A. nigricans*, Lutz 1918).

The search of "cercarias" was made in 1,073 mollusc specimens.

*Cercaria hemiura* was found in two foci.

*S. mansoni* cercaria was not found.

## BIBLIOGRAFIA

- AMARAL, A. D. F. e LIMA, P. — 1941 —. Sôbre o encontro de exemplares adultos de *S. mansoni* na cavidade intestinal, em casos de autópsia. Brasil Med. 55 : 237-340.
- CORRÊA, M. O. A. — 1953 — Incidência da esquistossomose *mansoni* em imigrantes oriundos de outros Estados. Rev. do Inst. A. Lutz 13: 91-98.
- MEIRA, J. A. e AMARAL, A. D. F. — 1940 — Considerações sôbre a disseminação helmíntica entre operários, com especial referência aos casos positivos para *S. stercoralis* e *S. mansoni*. Rev. Biol. Hig. S. Paulo 10 (2) : 119-137.
- RUIZ, J. M. — 1951 — Contribuição ao estudo das formas larvárias de trematóides brasileiros. 2. Fauna de Santos. Estado de São Paulo. Mem. Inst. Butantã 24 (1) : 17-36.



# INVESTIGAÇÕES MICROFLUIDOSCÓPICAS SOBRE PREPARAÇÕES OFTÁLMICAS (1)

por

ARIOSTO BÜLLER SOUTO  
*Diretor do Instituto "Adolfo Lutz"*

MOACYR E. ÁLVARO  
*Professor Catedrático da Escola Paulista de Medicina*

JARBAS AUGUSTO VIEGAS  
*Médico do Instituto "Adolfo Lutz"*

## INTRODUÇÃO

Os resultados do presente trabalho, sob o ponto de vista clínico, são de grande valor para a oftalmologia em nosso meio. Acurados estudos foram realizados sobre as condições dos colírios encontrados à venda em nossas farmácias, chegando-se a conclusões fadadas a despertar atenção entre os médicos que exercem a oftalmologia.

É indiscutível que a existência, nos colírios, dos microcristais com arestas cortantes irá, fatalmente, produzir fenômenos inflamatórios na conjuntiva e na córnea dos pacientes que os empregarem. Possivelmente muitos casos de aparente intolerância por determinada droga não decorrem, propriamente, do elemento químico e sim de intolerância física produzida pelos cristais cuja presença provocam pequenas erosões no epitélio e excitam as terminações nervosas da conjuntiva e principalmente da córnea.

É de esperar que os fabricantes de produtos farmacêuticos tomem em devida conta os achados constantes neste trabalho e diligenciem para que os colírios por eles preparados venham, de futuro, escoimados desses defeitos. Seria útil que os médicos oftalmologistas fôssem alertados, em lista confidencial, sobre quais os colírios onde foram encontrados esses agentes irritantes, evitando destarte que os pacientes viessem a sofrer as consequências do uso de medicamentos que, em verdade, só podem ser nocivos.

(a) MOACYR E. ÁLVARO

Preparações oftálmicas contendo quantidades maiores ou menores de micropartículas de tamanhos variáveis em suspensão, poderão provocar lesões mais ou menos graves, se instiladas na mucosa ocular.

A fim de comprovar o estado de limpidez e a presença de micropartículas em preparações oftálmicas, foram realizadas no Instituto "Adolfo

(1) — Trabalho apresentado ao II Congresso Sul Americano Meridional de Oftalmologia em 10 de junho de 1954.

Entregue para publicação em 12 de junho de 1954.

Lutz" extensas investigações em colaboração com o Dr. Newton Luis Andreucci, Diretor do Serviço de Fiscalização do Exercício Profissional.

Tais investigações constituem parte dos contrôles planejados de drogas e de medicamentos estabelecidos entre o Instituto "Adolfo Lutz" e aquele Serviço, órgãos de defesa e proteção da saúde pública e integrantes do Departamento de Saúde do Estado de São Paulo.

A Portaria n.º 39, de 13 de junho de 1950, que aprovou as normas e os padrões para os colírios, constantes do 3.º Suplemento da Farmacopéia Brasileira, determina, entre outras condições que, as soluções oftálmicas ou colírios: "devem se apresentar perfeitamente límpidos e isentos de quaisquer partículas, em suspensão, estéreis..."

Assim, no intuito de melhor atender a êsses novos requisitos legais e a fim de aperfeiçoar os métodos de exame físico dos colírios, dada a inexistência de meios modernos e especificamente adequados a essa espécie de exame, um dos autores (A.B. Souto) lembrou a possibilidade de empregar o processo microfluidoscópico para o estudo físico das soluções oftálmicas.

Êsse método de exame já havia sido anteriormente proposto por um dos autores (J. A. Viegas) para os exames qualitativos e quantitativos de micropartículas suspensas em fluidos de diversas naturezas.

A microfluidoscopia (microscopia em câmara escura) permitiria, assim, observar, com segurança, tanto a presença das partículas estranhas em suspensão, conseqüentes às sujidades acidentalmente acarretadas durante as fases de elaboração do produto, como também, à existência de elementos oriundos de processos de recristalização, ocorridos *a posteriori*, quando tais medicamentos já se encontram expostos à venda no comércio.

Utilizando o processo microfluidoscópico, foram realizados exames de 90 amostras de colírios das mais diversas marcas e procedências, os quais se destinavam a exames e análises em várias das seções laboratoriais do Instituto "Adolfo Lutz".

Os resultados conseguidos foram, de certa maneira, surpreendentes, em virtude da considerável e variada quantidade de partículas estranhas, acompanhadas, não raro, de microcristais, encontrados nessas amostras.

Com o objetivo de tornar bem compreendido o processo microfluidoscópico, apresentaremos adiante, resumida descrição dêsse método e da respectiva aparelhagem por nós utilizada.

O método apresenta a possibilidade de observação de micropartículas, eventualmente existentes em suspensão, em produtos injetáveis, em processos biológicos de flocculação e de aglutinação, em águas, e em bebidas em geral, em excelentes condições de visibilidade.

A perfeita visibilidade das micropartículas se baseia na aplicação do efeito Tyndall com a coadjuvação de um sistema microscópico. As imagens são nitidamente contrastadas nas câmaras escuras do aparelho. É possível, dêsse modo, reconhecer, não só a natureza e a estrutura dos elementos em jôgo, como também avaliar, aproximadamente, a sua quantidade.

Os colóides dispersos nos solutos podem, do mesmo modo, ser estudados e apreciados, convenientemente, na câmara escura do microfluidoscópio que oferece excelentes condições de visibilidade a essa espécie de soluções.

Em certos casos, todavia, como ocorre com sujidades e cristais, por vêzes, presentes nos colírios, a ampliação não deve ser muito grande, a fim de

não tornar o exame excessivamente rigoroso e pouco prático. O jôgo ótico para êsses exames, segundo nossas verificações, não deverá exceder de quatro diâmetros.

*TÉCNICA* : O aparelho empregado em nossas investigações está constituído : em sua parte superior, de uma coroa, onde se dispõem as câmaras escuras em seqüência circular ; lateralmente, de um sistema microscópico comum ; de uma base onde se localiza o reostato regulador da intensidade luminosa, no interior da câmara escura e de uma coluna suporte de altura regulável. Na parte inferior da coroa existe pequena alavanca destinada a movimentar o espelho direcional dos raios luminosos. Os raios partindo da fonte luminosa, localizada no interior da coroa (câmara de iluminação), são dirigidos verticalmente à câmara escura do aparelho, por intermédio do espelho. Ampolas ou tubos com material destinado a exame são colocados nas câmaras escuras, iluminadas, uma de cada vez, em virtude do movimento giratório imprimido à coroa, por meio de parafuso adequado.

No exame microfluidoscópico dos colírios, foi empregada a seguinte técnica : após abertura do recipiente do colírio, previamente agitado, a fim de homogeneizar a preparação, foram transferidos, com o auxílio de pipetas de Pasteur, cerca de 2 ml do conteúdo de cada vidro, para ampolas, previamente esterilizadas e lavadas com água bidestilada, de limpidez e pureza controladas microfluidoscopicamente. Uma vez fechadas à lâmpada e identificadas, as ampolas foram examinadas nas câmaras escuras do aparelho.

### RESULTADOS

A verificação comparativa, entre os resultados obtidos pelo exame a olho desarmado e os resultados alcançados pelo exame microfluidoscópico nos 90 exames realizados, evidencia :

1.º — *Quanto à limpidez*

a) Visão desarmada :

Solutos oftálmicos límpidos .....	84
Solutos oftálmicos turvos .....	6

b) Microfluidoscópio :

Solutos oftálmicos límpidos .....	63
Solutos oftálmicos turvos .....	27

Assim, examinadas a olho desarmado, 84 preparações oftálmicas foram consideradas límpidas ; ao exame microfluidoscópico, o número destas preparações límpidas reduziu-se para 63. A olho desarmado, somente 6 preparações evidenciaram turvação ; microfluidoscopicamente, 27 se encontravam turvas.

São chamados turvos, os solutos portadores de dispersões de tipo ou de natureza coloidal, ou sejam, solutos heterogêneos (turvação persistente

aos meios comuns de filtração); límpidos, são os solutos isentos de dispersões coloidais, ou sejam, cristalóides, embora se apresentem aparentemente turvos à visão desarmada (turvação passível de eliminação pelos meios comuns de filtração).

2.º — *Quanto às partículas* (exame quantitativo)

a) Visão desarmada :

Ausência de partículas .....	63
Quantidade contável .....	14
Quantidade incontável .....	13

b) Microfluidoscópio :

Ausência de partículas .....	0
Quantidade contável .....	12
Quantidade incontável .....	78

É notável, como se vê, o auxílio que o microfluidoscópio trouxe na verificação das partículas em suspensão nas preparações oftálmicas. Com efeito, examinadas a olho desarmado, 63 preparações oftálmicas foram consideradas isentas de quaisquer partículas em suspensão; entretanto, ao exame microfluidoscópico, nenhuma demonstrou estar livre de tais partículas. O número de preparações oftálmicas, contendo quantidade incontável de partículas, se elevou de 13, quando verificadas a olho nu, para 78 quando examinadas através do microfluidoscópio.

3.º — *Quanto às partículas* (exame qualitativo)

a) Partículas cristalinas :

(+) .....	14
(++) .....	8
(+++)	6

b) Partículas amorfas :

(+) .....	12
(++) .....	2
(+++)	2

A comprovação de partículas, de tamanho mais ou menos considerável em suspensão nos colírios, apresenta grande interesse oftalmológico.

Com o auxílio do microfluidoscópio foi possível constatar, nas preparações oftálmicas examinadas, partículas cristalinas de morfologia e dimensões variáveis.



O sistema cristalográfico varia com as bases ativas. As partículas cristalinas apresentam-se nas soluções oftálmicas, obedecendo, comumente, aos sistemas triclinico, cúbico, em agulhas, em palhetas e em outros, e poderão obviamente, quando instiladas no olho, ferir o delicado epitélio córneo-conjuntival, provocando irritações e mesmo lesões da córnea, portas abertas para infecções secundárias.

### DISCUSSÃO

Pessoas com visão aproximada de 20-20, são capazes de discernir partículas de tamanho médio de 20 microns, quando usada uma lâmpada de 100 watts em fundo claro ou escuro.

Com o auxílio do processo microfluidoscópico, que utiliza a microscopia em câmara escura, é possível surpreender, nas soluções medicamentosas, partículas ainda menores.

O processo microfluidoscópico parece ser o único adequado às modernas exigências farmacoterápicas, e capaz de atender as necessidades de perfeita revisão das ampolas contendo solutos injetáveis e outros.

A Farmacopéia Brasileira exige que as preparações oftálmicas sejam isentas de partículas estranhas em suspensão, no entanto, tal exigência dificilmente poderá ser atendida se a revisão dos colírios se efetivar, simplesmente, à vista desarmada ou mesmo com o auxílio de lupas comuns, mediante iluminação direta, natural ou artificial.

Os exames comparativos de 90 colírios evidenciaram que muitos deles, considerados a olho nu como isentos de substâncias estranhas, pelo exame microfluidoscópico (microscopia em câmara escura), revelaram conter grande número de partículas de natureza e aspecto muito variados.

As verificações relativas à limpidez, evidenciaram que apenas 6 preparações oftálmicas foram consideradas turvas, à vista desarmada, enquanto que com o auxílio da microfluidoscopia 27 estavam, realmente, turvas.

No que diz respeito à presença de partículas em suspensão, os resultados obtidos pela microfluidoscopia foram ainda mais convincentes, pois nenhuma das preparações oftálmicas examinadas se apresentava isenta de partículas em suspensão, de conformidade, portanto, com as exigências da Farmacopéia Brasileira.

Quanto à natureza dos elementos encontrados, a microfluidoscopia revelou partículas cristalinas, grandes, aciculares, em palhetas e outras, capazes de produzir lesões de relativa gravidade no epitélio córneo-conjuntival, sendo, além disto, fator de irritações e de intolerância tissular.

### CONCLUSÃO

A microfluidoscopia é um processo de inegável alcance científico e de alto interesse prático na verificação da pureza intrínseca dos solutos oftálmicos. É capaz de revelar a presença da menor quantidade de corpúsculos estranhos irritativos, não suspeitados pelos processos comuns de exame, em condições normais de iluminação.

Os setores responsáveis, tanto pela produção como pela fiscalização, deveriam empregar, sistematicamente, esse processo na revisão dos sulo-

tos oftálmicos e estabelecer normas mais rigorosas e condizentes com o desenvolvimento atual da técnica laboratorial, a fim de que, não só esses tipos de preparações, como os produtos injetáveis em geral, possam apresentar para o futuro, condições mais adequadas de pureza e de limpidez.

### RESUMO

I — A microfluidoscopia é processo físico geral que pode ser empregado na verificação da limpidez e da presença de partículas estranhas em preparações farmacêuticas.

II — A microfluidoscopia foi utilizada no exame de 90 preparações oftálmicas a fim de investigar a limpidez, a quantidade, e a qualidade das partículas encontradas.

III — Com relação à limpidez a microfluidoscopia revelou 27 colírios turvos, ao passo que, pelos processos rotineiros de exame, a turvação só foi verificada em 6 desses produtos.

IV — Com relação à presença das micropartículas em suspensão, a microfluidoscopia evidenciou que todos os colírios examinados continham elementos estranhos em suspensão, ao passo que, pelos métodos normais de exame, 63 colírios foram considerados isentos de micropartículas.

V — A microfluidoscopia, aplicada ao exame qualitativo das micropartículas encontradas, permitiu demonstrar que muitos dos colírios apresentavam partículas em cristais e outras, capazes de produzir lesões no epitélio córneo-conjuntival.

### SUMMARY

Microfluidoscopy is a general physical process which may be employed in the verification of limpidity and presence of strange particles in pharmaceutical preparations.

It was used in the examination of ninety ophthalmic preparations in order to investigate the limpidity, quantity and quality of the particles found.

In relation to the limpidity, microfluidoscopy showed that 26 collyria were turbid, while by routine examination, the turbidity was only verified in 6 of these products.

With reference to the presence of microparticles in suspension, microfluidoscopy showed that all the examined collyria contained strange elements in suspension, while, by the usual methods of examination, 63 collyria were considered free of microparticles.

Microfluidoscopy applied to the qualitative examination of the microparticles found showed that many collyria presented crystalline particles, which may produce damages in the corneous conjunctival epithelium.

### BIBLIOGRAFIA

- VIEGAS, J. A. — Novo processo e aparelho — Microfluidoscópico — para a leitura da reação de Khan e para análises, exames ou leituras de flocculações, aglutinações, partículas, turvações e opalescências em soros, reações, soluções, suspensões, emulsões, ou substâncias líquidas em geral — *Revist. Inst. Adolfo Lutz* 12 : 179-201. 1952.

# INVESTIGAÇÕES SOBRE A ESTERILIDADE DE PREPARAÇÕES OFTÁLMICAS (\*)

por

ARIOSTO BÜLLER SOUTO  
*Diretor do Instituto Adolfo Lutz*

MOACYR E. ÁLVARO  
*Professor Catedrático da Escola de Medicina*

e

NIZA PENTEADO  
*Químico do Instituto Adolfo Lutz*

As preparações oftálmicas, não estéreis, eventualmente empregadas no tratamento de afecções oculares, poderão causar infecções, reinfecções ou contaminações maciças.

A fim de comprovar o estado de esterilidade das preparações oftálmicas, foram realizadas, em colaboração com o dr. Newton Luis Andreucci, diretor do Serviço de Fiscalização do Exercício Profissional e o dr. Vasco Freitas Barcelos, diretor do Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina, extensas investigações no Instituto Adolfo Lutz.

Tais investigações são parte dos contrôles planejados de medicamentos e de drogas estabelecidos entre o Instituto Adolfo Lutz e o Serviço de Fiscalização do Exercício Profissional, órgãos integrantes do Departamento de Saúde do Estado de São Paulo, visando à defesa e à proteção da saúde pública.

No Brasil, as normas e os padrões para os colírios estatuidos no Terceiro Suplemento da Farmacopéia Brasileira (aprovados pela Portaria n.º n.º 39, de 13-6-1950), estabelecem, entre outras condições, que os colírios líquidos devem ser : perfeitamente límpidos ; isentos de quaisquer partículas em suspensão ; preparados assépticamente ; conservados em recipientes ou ampolas que facilitem o seu uso, diminuindo as possibilidades de poluição, sendo exigida a sua absoluta esterilidade.

The British Pharmaceutical Codex (pag. 1.142/49) exige, também, absoluta esterilidade para as soluções oftálmicas.

A legislação norte-americana pertinente ao assunto data de apenas um ano. Foi somente depois de terem sido publicados numerosos casos de infecções oculares as mais graves, chegando mesmo ao extremo da perda da visão, devidas a soluções oftálmicas não estéreis, que "Food and Drug Ad-

---

(\*) — Trabalho apresentado ao III Congresso Interim Associação Panamericana de Oftalmologia em 12 de junho de 1954.

ministration" publicou, a 15 de janeiro de 1953, em "Federal Register". (Sec. 3.28 Administrative Procedure Act 60 Stat. 273.238 ; 5 U.S.C. 1002), a regulamentação norte-americana que tornou obrigatória a esterilidade dos colírios.

Nessa regulamentação federal norte-americana, "Food and Drug Administration" incriminava as preparações oftálmicas contaminadas como produtoras das mais sérias infecções oculares, tendo "Federal Security Agency" passado a considerar, como de uso perigoso, os colírios não estéreis ficando os fabricantes sujeitos a tôdas penalidades cominadas aos responsáveis por produtos adulterados e fraudados.

De acôrdo, ainda, com essas exigências federais norte-americanas, as preparações oftálmicas, em frascos com doses múltiplas, deverão conter uma ou mais substâncias conservadoras, inócuas, destinadas a prevenir o crescimento dos microrganismos, e terão embalagem capaz de reduzir, ao mínimo, o perigo da poluição do colírio depois de aberto e durante o seu uso.

Embora, em relação a outros requisitos básicos, possam haver opiniões divergentes, a esterilidade das soluções oftálmicas não admite divergência de pareceres, devendo ser rigorosamente isentas de microrganismos, mesmo não patogênicos, pois, conforme afirma GOLDSTEIN (1953) :

"Even when the contaminating microorganism is non-pathogenic, it might alter the medicinal agent or produce irritant substances".

A presença de certos microrganismos, nas soluções oftálmicas, pode assumir aspecto de suma gravidade. Referindo-se, especialmente ao b. piociânico (*P. aeruginosa*) THEODORE (1951), escreve :

"Within the past few months eyedrops were withdraw on two occasions because of contamination with *P. aeruginosa* (*B. pyocyaneus*), an organism which is apt to produce one of most virulent types of corneal ulcer encountered".

Das soluções oftálmicas nas quais Theodore isolou o bacilo piociânico, em uma, substância básica era a sulfanilamida, e, em outra, cortisona. Ambas preparações foram interdidas, tendo sido a sua venda imediatamente proibida. Posteriormente, com MINSKI, êsse autor refere ter encontrado outros colírios, à base de sulfanilâmídicos, contaminados pelo bacilo piociânico, insistindo sôbre as conseqüências da infecção por êsse germe :

"The corneal ulcer resulting from pyocyaneus infections perhaps the most serious we encountered in practice ; even if the eye saved serious loss of vision may occur".

THEODORE e FEINSTEIN (1953), investigaram a esterilidade de numerosas soluções oftálmicas, assinalando a presença do bacilo piociânico em colírios de fluoresceína, eserina, pilocarpina, atropina, cloreto de etilmorfina, cocaína, nupercaína, pantocaína, metilcelulose, cloreto de sódio e até em em água de torneira, colocada em frascos, para lavagens oculares. Assim aquêles autores evidenciaram que êsse germe pode crescer, praticamente, em qualquer espécie de preparação oftálmica, inclusive naquelas contendo antibióticos. Examinando 26 colírios já abertos e em uso em um hospital,

THEODORE (1951) verificou que todos estavam contaminados com o bacilo piociânico, e, examinando 15 que estavam sendo empregados, diariamente, em consultórios de oftalmologistas, verificou que 10 estavam contaminados. MAC CULLOCH observou que, em 18 casos de úlcera córnea originadas por soluções oftálmicas contaminadas, cinco eram devidos ao bacilo piociânico.

As percentagens referidas por Vaughan, nos exames de colírios norte-americanos, antes da legislação atual, revelam que 54% dos mesmos estavam contaminados e, em 12% desses, foi possível comprovar a presença do b. piociânico, de acordo com os informes publicados por HIND e SZEKELY (1953).

Na preservação dos colírios, KOSTENBAUDER, GRABLE e MARTIN (1953), aconselham, entre outros preservativos eficazes e inócuos, o clorobutanol, aliás em concordância com Information Service do Journ. Am. Pharm. Ass. (1954) e PARROT, WURTER e BUSSE (1953), recomendam que os colírios sejam distribuídos e expostos à venda em quantidades tão pequenas quanto possível, evitando sejam usados durante muito tempo depois de abertos :

“Thus, the use of sterile preserved ophthalmic solutions which are dispensed in small volume should result in greater safety for the patient”.

A questão do agente antibacteriano foi bem estudada por Hind e Szekely os quais, entre outras condições, acentuam que o preservativo não deverá causar irritação aos tecidos do olho na concentração requerida, deve reter sua atividade em presença dos ingredientes específicos da fórmula, deve esterilizar a solução dentro de 30 a 60 minutos, deve ser antibacteriano e antimicótico, deve ser quimicamente estável e não sujeito à descoloração. Esses autores, com tal finalidade, aconselham o nitrato de fenilmercúrio e o cloreto de benzalcônio.

Tendo em vista a ação preservativa do álcool feniletílico, bem estudada por LILLEY e BREWER (1953), e sua atividade seletiva, BREWER, GOLDSTEIN e MAC LAUGHLIN aconselham a adição desse preservativo, na proporção de 0,5 g por cento, na conservação das soluções oftálmicas, sobretudo para preservá-las contra a poluição pelo bacilo piociânico.

### TÉCNICA

Em todas as amostras examinadas foi feita semeadura prévia de 1 cm<sup>3</sup> em balão (30 cm<sup>3</sup>), contendo caldo comum a fim de diluir não só o preservativo (bacteriostático ou bactericida), como os compostos químicos que entram na fórmula do colírio. Após agitação para misturar bem, foram semeadas 10 gotas em cada um dos meios de cultura seguintes : agar inclinado ; meio semi-sólido de Hitchens ; meio semi-sólido de Hitchens, com cobertura de vaspar (para anaeróbios) ; meio de Sabouraud sólido ; meio de Sabouraud líquido.

A incubação, feita durante 10 dias em estufa a 37.° C, para os meios de Hitchens e agar inclinado ; incubação à temperatura ambiente, durante 10 dias para os meios de Sabouraud, a fim de comprovar o crescimento de microrganismos aeróbios, anaeróbios e de cogumelos respectivamente.

Na determinação do pH foi empregado o potenciômetro “Cambridge”, tendo sido usados microelctrodos de vidro e de calomelano.

## RESULTADOS

Foi investigada a presença de microrganismos aeróbios, anaeróbios e de cogumelos em 290 diferentes espécies de colírios, apreendidos, especialmente, para êsse fim pelos serviços federal e estadual de controle de medicamentos.

Em uma elevada percentagem, 82,75% dos colírios examinados estavam estéreis, pois 240 não demonstraram o crescimento de germes aeróbios, anaeróbios ou cogumelos quando semeados nos meios de cultivo adequados.

O número de colírios não estéreis foi de 50, com uma percentagem de 17,24% de amostras contaminadas.

No quadro abaixo são referidos, com detalhes, os resultados obtidos.

## PREPARAÇÕES OFTÁLMICAS EXAMINADAS

BASE PRINCIPAL	Estéreis	Contaminadas	Total
Ácido Bórico e Boratos .....	13	3	16
Ácido Pírico .....	3	0	3
Adrenalina .....	5	1	6
Antibióticos .....	10	2	12
Atropina .....	6	5	11
Azul de Metileno .....	4	2	6
Cortisona .....	11	1	12
Dionina .....	8	0	8
Eserina .....	2	0	2
Homatropina .....	3	5	8
Iodofórmio .....	4	0	4
Parafenol .....	5	0	5
Pilocarpina .....	8	5	13
Propionatos .....	8	0	8
Sais de Cobre .....	3	0	3
Sais de Mercúrio .....	22	0	22
Sais de Prata .....	39	5	44
Sais de Zinco .....	43	14	57
Sulfas .....	24	3	27
Vitamina A .....	3	0	3
Diversos .....	16	4	20
	240	50	290

Nos colírios examinados 82,75% estéreis e 17,24% contaminados.

Com referência aos microrganismos de contaminação trinta e sete colírios estavam contaminados com germes aeróbios; dezessete demonstravam a presença de cogumelos e, em seis, foi possível comprovar a presença concomitante de germes aeróbios e de cogumelos.

Embora vá constituir motivo de outros estudos, devemos referir que a determinação da concentração iônica de 135 preparações oftálmicas revelou que 99 tinham um pH entre 5 e 8, portanto, dentro dos limites prescritos pela Farmacopéia Brasileira; 7 tinham pH abaixo de 5, e 29 pH acima de 8.

O menor pH foi de 2,5 em colírio de sulfato de zinco a 0,5% e o pH mais elevado foi de 9,1 em dois colírios de sulfatiazol sódico e de bacitracina, respectivamente.

## DISCUSSÃO

Os regulamentos federais do Brasil exigem esterilidade absoluta para os colírios líquidos.

A Farmacopéia Brasileira estabelece que a esterilidade dos colírios líquidos deverá ser obtida da mesma forma que para os líquidos injetáveis, sendo tolerada a adição de agentes conservadores, tais como o para-oxibenzoato de metilo (0,15 g por cento) ou o clorobutanol até 0,8 g por cento; aconselha não sejam excedidos os limites do pH entre 5,0 e 8,5; informando que são melhor tolerados os colírios de reação iônica aproximada à da lágrima (pH entre 7,8 e 8,2) e tensão osmótica idêntica à da secreção lacrimal, com ponto crioscópico entre 80.°C e 90.° C.

As investigações do presente trabalho se relacionam, exclusivamente, com a esterilidade das soluções oftálmicas. Os vários outros requisitos exigidos para as preparações oftálmicas líquidas tais como: limpidez; ausência de micropartículas, em suspensão, nos solutos oftálmicos; isotonia com a secreção lacrimal; equilíbrio das bases livres; estabilidade química dos componentes; concentração iônica, isoídrica com a secreção lacrimal e com pH ótimo para efeito fisiológico do produto e perfeita identificação dos microrganismos de contaminação, foram motivo de outros trabalhos, já tendo sido referidos alguns resultados no II Congresso Sul Americano Meridional de Oftalmologia (Souto, Alvaro, Viegas — 1954).

Os colírios à base de homatropina apresentaram maior porcentagem de contaminação, pois, dos 8 examinados, 5 não estavam estéreis. As preparações oftálmicas à base de atropina ou de pilocarpina também apresentaram porcentagem elevada de crescimento de germes, enquanto que os compostos de sais de zinco, de prata, de ácido bórico ou de boratos revelaram porcentagens maiores ou menores de contaminação. Em 10 colírios contendo antibióticos estavam contaminados 2: um de bacitracina, outro de penicilina. Com relação aos preparados com sulfas, entre os 24 examinados, 3 demonstraram a presença de microrganismos vivos. Entre 11 à base de cortisona, um estava contaminado. Perfeitamente estéreis 22 preparados oftálmicos com sais de mercúrio; 3 com sais de cobre; 8 com propionatos; 3 com ácido pírlico, e 4 com iodofórmio.

## CONCLUSÕES E RESUMO

I — Foram feitas investigações sobre numerosas preparações oftálmicas sendo relatados os resultados obtidos na comprovação no presente trabalho só os da esterilidade de apenas 290 preparações oftálmicas líquidas.

II — Em 290 colírios líquidos, 240 estavam estéreis, seja a porcentagem de 82,75% das amostras examinadas.

III — Dos 50 colírios não estéreis, ou 17,24% dos produtos controlados, havia contaminação, com bactérias aeróbias em 37; com cogumelos em 17; e com bactérias aeróbias e cogumelos em 6.

IV — Alguns colírios contendo sais de prata ou de zinco, antibióticos e sulfanilamídicos demonstraram a presença de microrganismos de contaminação.

V — A determinação de concentração iônica revelou, em 7 colírios, pH abaixo de 5; em 99 entre 5 e 8 (limites da Farmacopéia Brasileira), e em 29 acima de 8. Valores encontrados de pH mínimo: 2,5 (colírio de sulfato de zinco a 0,5%) e máximo 9,1 (colírio de sulfatiazol sódico).

### SUMMARY

Investigations were made to prove the sterility of 290 ophthalmic preparations.

240 collyria were sterile, thus representing 82.75% of the examined samples.

In the 50 contaminated collyria, there were present aerobic microorganisms in 37; fungi in 17 and aerobic microorganisms and fungi in 6 samples.

Some of the collyria, containing silver or zinc salts, antibiotics and sulfanilamides, revealed the presence of contaminated microorganisms.

The determination of ionic concentration presented in 7 collyria a pH under 5; in 99 between 5 and 8 (limit of the Brazilian Pharmacopoeia) and in 29 above 8. Values of the minimum pH observed: 2.5 (0.5% zinc sulfate collyrium) and maximum 9.1 (sodium sulfathiazole collyrium).

### BIBLIOGRAFIA

- BREWER, J. H., GOLDSTEIN, S. W. e MAC LAUGHLIN, C. B. — 1953 — Phenylethyl alcohol as a bacteriostatic agent in ophthalmic solutions. *Jl. Am. Pharm. Assn. (Scient. Edit.)* 42: 584.
- GOLDSTEIN, S. W. — 1953 — Antibacterial agents in compounded ophthalmic solutions. *Jl. Am. Pharm. Assn. (Pract. Ed.)* 14: 498.
- HIND, H. W. e SZEKELY, I. J. — 1953 — Self sterilizing ophthalmic solutions. *Jl. Am. Pharm. Assn. (Pract. Sec.)* 14: 644.
- HITCHENS, A. P. — 1922 — The advantages of small percentages of agar. *Abst. Bact.* 6: 36.
- KOSTENBAUDER, H. B., GABLE, F. B. e MARTIN, A. N. — 1953 — A buffer system for ophthalmic solutions of sodium sulfonamides. *Jl. Am. Pharm. Assn. (Sc. Ed.)* 42: 210.
- LILLEY, B. B. e BREWER, J. H. — 1953 — The selective antibacterial action of phenylethyl alcohol. *J. Am. Pharm. Assn. (Scient. Edit.)* 42: 6.
- MC CULLOCH, J. C. — 1943 — Origin and pathogenicity of *Pseudomonas pyocynea* in conjunctival sac. *Arch. Ophth.* 29: 924-934.
- PARROT, E. L., WURTER, D. E. e BUSSE, L. W. — 1953 — The preparations of sterile ophthalmic solutions. *Jl. Am. Pharm. Assn. (Sc. Sec.)* 14: 645.



- SOUTO, A. B., ÁLVARO, M. E. e VIEGAS, J. A. — 1954 — Investigações microfluidoscópicas sobre preparações oftálmicas. Rev. Inst. Adolfo Lutz **14** :
- THEODORE, F. H. — 1951 — Contamination of eye solutions. Am. Jl. of Ophthalmol. **34** : 1764.
- THEODORE, F. H. e FEINSTEIN, R. R. — 1953 — Practical suggestion for the preparation and maintenance of sterile ophthalmic solutions. Am. Jl. Ophthalmol. **35** : 656.
- THEODORE, F. H. e MINSKY, H. — 1951 — Lack of sterility of eye medicaments. Jl. Am. Med. Assn. **147** : 1381.
- VAUGHAN. Cit. por Hind e Szekely.
- ..... — 1914 — Information Service. Jl. Am. Pharm. Assn. **15** : 134.



## CONSIDERAÇÕES SÔBRE ALGUNS ASPECTOS DAS HELMINTOSES EM NOSSO MEIO ESCOLAR

MARCELO O. A. CORRÊA  
*Médico do Instituto Adolfo Lutz*

GILDA CORRÊA FLEURY  
*Biologista do Instituto Adolfo Lutz*

YARA NAIR DUARTE

e

RISOCÉIA ABRANTES BUENO  
*Técnicos de Laboratório do Instituto Adolfo Lutz*

A incidência das helmintoses em nossa população escolar, mesmo quando não se especifica a distribuição de acôrdo com o sexo, não deixa de ter interesse, uma vez que abrange, como é o caso, os resultados dos exames efetuados em 55.764 escolares da Capital, empregando o método de Willis com esfregaço. Pertencem os escolares examinados às classes de pequenos e médios recursos econômicos, variando a idade de 7 a 14 anos.

O quadro n.º 1 expõe as incidências das várias helmintoses segundo o ano da realização dos exames; o quadro n.º 2 expõe os resultados globais dos 55.764 exames efetuados.

Devemos salientar que os dados referentes à incidência do *Enterobius vermicularis*, *Strongyloides stercoralis* e *Schistosoma mansoni* não têm real significado em virtude de ter sido empregado o método de Willis e não os métodos preferenciais para cada uma dessas helmintoses, a saber, e respectivamente, o "swab" anal, o de Baermann modificado e o da sedimentação em copo.

No quadro n.º 3, a título evocativo, estão ilustrados resultados obtidos por pesquisadores anteriores em nosso meio escolar.

No que se refere à esquistossomose, em trabalho realizado em colaboração com J. M. Ferreira, efetuamos em 1952-1953, pelo método da sedimentação em copo, de Hoffman, Pons e Janer, 5.534 exames de fezes de escolares provenientes das zonas ribeirinhas da Capital, encontrando 30 casos de esquistossomose *mansoni*, todos originários de outros Estados. Não encontramos pois, casos autóctones.

QUADRO N.º 1

ESPECIFICAÇÃO	1943		1944		1945		1946		1947		1948		1949		1950		1951		1952	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Exames positivos.....	2852	68,3	3261	74,8	1128	72,2	3190	82,1	3688	74,2	3591	71,9	4514	70,5	4315	64,8	5160	69,2	4586	63,8
Exames negativos ...	1318	31,6	1094	25,1	1587	27,7	695	17,8	1279	25,7	1399	28,1	1884	29,4	2336	35,1	2289	30,7	2598	36,1
Total de exames.	4170		4355		5715		3885		4967		1900		6398		6651		7449		7184	
<i>Trichocephalus</i> .....	1761	61,74	1838	56,3	2349	56,9	1822	57,1	2268	61,5	2092	58,2	2932	64,9	2628	39,5	3130	42,0	3064	42,6
<i>Ascaris</i> .....	1596	55,92	1811	55,5	1925	46,6	1845	57,8	1975	53,5	2117	58,9	2619	58,0	2633	39,5	2859	38,3	3047	42,4
<i>Ancylostomidae</i> .....	773	27,1	965	29,5	1206	29,2	1349	42,2	1137	30,8	1021	28,4	1435	31,7	1348	20,2	1452	19,4	1278	17,7
<i>Hymenolepis nana</i> ...	280	9,81	310	9,5	357	8,6	359	11,2	187	5,0	277	7,9	325	7,1	232	3,4	196	2,6	201	2,7
<i>Taenia</i> sp. ....	27	0,94	20	0,6	31	0,7	27	0,8	18	0,4	27	0,75	32	0,7	34	0,5	31	0,4	21	0,3
<i>Hymenolepis diminuta</i> .	—	—	2	0,06	—	—	2	0,06	—	—	—	—	1	0,02	—	—	1	0,01	—	—
<i>Enterobius vermicularis</i>	127	4,44	171	5,2	218	5,4	137	4,2	155	4,2	116	3,2	95	2,1	109	1,6	109	1,4	119	1,6
<i>Schistosoma mansoni</i> ..	—	—	—	—	—	—	1	0,3	1	0,02	1	0,03	4	0,08	2	0,03	2	0,02	6	0,08
<i>Strongyloides stercoralis</i>	14	0,49	9	0,2	11	0,2	—	—	13	0,3	—	—	—	—	—	—	—	—	4	0,05
<i>Trichostrongylidae</i> ....	1	0,03	4	0,1	—	—	27	0,8	7	0,1	11	0,3	29	0,64	34	0,5	23	0,3	28	0,3
<i>Meloidogyne</i> sp. ....	23	0,84	33	1,0	92	2,2	50	1,5	72	1,9	61	1,6	56	1,2	45	0,6	84	1,1	—	—

\*\* Ruiz, J. M. — 1951 —

\*\*\* As chácaras pertencem tôdas a Japonêses ou seus descendentes. Não foram encontrados imigrantes de zonas endêmicas de esquistossomose, sediados nessas localidades. O Córrego Comprido ou dos Doentes corre através de pastagens.

QUADRO N.º 2

ESPECIFICAÇÃO	Número	Porcentagem
Exames positivos .....	39.285	70,44
Exames negativos .....	16.479	29,55
Total de exames realizados.....	55.764	
<i>Trichocephalus trichiurus</i> .....	23.884	42,83
<i>Ascaris lumbricoides</i> .....	22.427	40,21
<i>Ancylostomidae</i> .....	12.014	21,54
<i>Hymenolepis nana</i> .....	2.724	4,88
<i>Enterobius vermicularis</i> .....	1.356	2,43
<i>Meloidogyne</i> sp. ....	516	0,92
<i>Tenia</i> sp. ....	258	0,46
<i>Trichostrongylidae</i> .....	164	0,29
<i>Strongyloides stercoralis</i> .....	51	0,09
<i>Schistosoma mansoni</i> .....	17	0,03
<i>Hymenolepis diminuta</i> .....	6	0,01

QUADRO N.º 3

ESPECIFICAÇÃO	Pessoa	Almeida Jr.	Corrêa e Taunay
	1920	1922	1943
N.º de escolares examinados .....	1.177	687	500
Exames positivos .....	91,6%	66,81	78,6%
<i>Trichocephalus trichiurus</i> .....	71, %	34,7	64,6
<i>Ascaris lumbricoides</i> .....	47,9	39,44	40,8
<i>Ancylostomidae</i> .....	11,8	1,89	33,0
<i>Hymenolepis nana</i> .....	10,1	7,86	8,8
<i>Tenia</i> sp. ....	1,9	—	1,0
<i>Enterobius ve micularis</i> .....	1,7	0,72	7,6
<i>Strongyloides stercoralis</i> .....	0,84	—	1,2

Para fins de comparação e ilustração, organizamos o quadro n.º 4 em que figuram os resultados dos exames helmintológicos efetuados entre escolares de 14 anos das várias Capitais dos Estados, quando da realização do censo helmintológico levado a efeito por Barca Pellon e Isnard Teixeira (1950) :

QUADRO N.º 4

CAPITAL	N.º de escolares examinados	<i>Schistosoma mansoni</i> %	<i>Ancylostomidae</i> %	Verminoses em geral %
São Luiz .....	4.576	0,08	51,92	98,14
Terezina .....	4.107	0,07	71,87	97,54
Fortaleza .....	12.776	0,23	45,80	96,67
Natal .....	6.433	1,81	46,29	96,45
Recife .....	4.829	10,16	40,89	82,87
João Pessoa .....	16.680	5,40	39,99	95,65
Maceió .....	6.777	11,17	43,05	98,12
Aracaju .....	5.161	22,57	57,02	99,86
Salvador .....	15.414	7,03	31,37	99,33
Belo Horizonte .....	25.210	7,86	20,23	82,31
Vitória .....	4.128	0,94	43,41	98,59

Em trabalho publicado por um de nós (Corrêa e Taunay, 1943), fizemos a contagem de ovos pelo método de Stoll-Hausheer em fezes de 500 escolares da Capital, com os seguintes resultados :

	Média do n.º de ovos por grama de fezes e por escolar examinado	Média do n.º de ovos por grama de fezes e por escolar parasitado
<i>Trichocephalus trichiurus</i> .....	423	581
<i>Ascaris lumbricoides</i> .....	2790	6853
<i>Ancylostomidae</i> .....	202	951

Traduzem êstes dados infestação quantitativa relativamente pequena.

Ao que nos parece não foi sensivelmente alterada a situação, pois que continua o aspecto fundamental da incidência das helmintoses entre nossos escolares a ser o de infestação qualitativa alta e quantitativa baixa.

Ao confrontarmos resultados obtidos em inquéritos helmintológicos realizados com os métodos de Willis e o da sedimentação em copo de Hoffman, Pons e Janer, não encontramos nenhuma tabela comparativa que per-

QUADRO N.º 5

ESPECIFICAÇÃO	Método de Willis		Método de sedimentação em copo	
		%		%
Exames positivos.....	630	63	525	52,5
Exames negativos.....	370	37	475	47,5
Total de exames.....	1.000	—	1.000	—
<i>Ascaris lumbricoides</i> .....	350	35,0	379	37,9
<i>Ancylostomidae</i> .....	178	17,8	98	9,8
<i>Trichocephalus trichiurus</i> .....	407	40,7	212	21,2
<i>Hymenolepis nana</i> .....	22	2,2	13	1,3
<i>Enterobius vermicularis</i> .....	13	1,3	2	0,2
<i>Tenia</i> sp.....	3	0,3	7	0,7
<i>Meloidogyne</i> sp.....	14	1,4	2	0,2
<i>Trichostrongylidae</i> .....	6	0,6	1	0,1
<i>Strongyloides stercoralis</i> .....	0	0	9	0,9
<i>Schistosoma mansoni</i> .....	0	0	3	0,3

mitisse estabelecer a correlação mútua dos dados assim obtidos. Visando sanar lacuna realizamos exames comparativos pelos referidos métodos em 1.000 amostras fecais obtendo os resultados expostos no quadro n.º 5.

## RESUMO

Os A.A. apresentam os resultados de 55.764 exames parasitológicos de fezes de escolares da cidade de São Paulo, tendo sido utilizado o método de Willis (quadros 1 e 2).

No quadro n.º 5 são relatados os resultados comparativos de 1.000 exames parasitológicos utilizando os métodos de Willis e o da sedimentação em copo, de Hoffmann, Pons e Janer.

## SUMMARY

With the Willis' method an epidemiological survey of intestinal parasites was made in São Paulo, in 55,764 children from various ages (7-14 years). A total of 70.44% of the examined school-boys harbored helminths and of these there were most frequently encountered: *Trichocephalus trichiurus* (42.83%); *Ascaris lumbricoides* (40.21%); and *Ancylostomidae* (21.54%).

## BIBLIOGRAFIA

- FERREIRA, J. M. e CORRÊA, N. D. A. — 1953 — Arq. Fac. Higiene e Saúde Pública — 7 (2) : 257-269.
- PELLON, A. BARCA e I. TEIXEIRA — 1950 — Ministério da Educação e Saúde, Departamento Nacional de Saúde.
- CORRÊA, M. O. A. e A. E. TAUNAY — 1943 — Rev. Inst. Adolfo Lutz, 3 (2) : 247-260.





# INQUÉRITO SOROLÓGICO PARA O DIAGNÓSTICO DE LEPTOSPIROSES ENTRE LAVRADORES DE ARROZAIS DO VALE DO RIO PARAÍBA(\*)

por

MARCELO O. A. CORRÊA  
*Médico do Instituto Adolfo Lutz*

VICENTE AMATO NETO  
*Médico do Instituto Adolfo Lutz e Assistente extranumerário da Clínica de Doenças  
Tropicais e Injetuosas*

RICARDO VERONESI  
*Assistente da Clínica de Doenças Tropicais e Injetuosas*

e

CELSO HABERBECK BRANDÃO  
*Chefe do Laboratório Regional de Taubaté do Instituto Adolfo Lutz*

O estudo da leptospirose ou febre dos arrozaais foi iniciado em 1937 por Mino, Bianchi e Babudieri (BABUDIERY, 1954), na Itália, os quais delinearam os caracteres epidemiológicos, clínicos e sociais dessa síndrome leptospirótica humana. Em virtude da peculiar técnica utilizada na cultura do arroz nesse país, foram condicionados fatores vários que, somando seus efeitos, deram como resultante a assim chamada leptospirose ou febre dos arrozaais. Crescendo o arroz em áreas alagadas, a água de tais locais, estagnada ou apresentando leve correnteza, tépida e rica em substâncias orgânicas, constitui meio favorável à sobrevivência e, talvez, multiplicação de leptospiras aí vertidas com os excretos de pequenos camundongos dos arrozaais, de ratos de campo, de porcos e de outros animais. Por ocasião da limpeza, a chamada "monda", dezenas de milhares de trabalhadores permanecem trabalhando durante muito tempo com as mãos e pernas imersas n'água, durante a colheita do arroz; embora se esgote a água, resta o lodo e, portanto, ainda que atenuadas, persistem as possibilidades de infecção.

No quadro I reproduzimos os resultados específicos obtidos por Mino e por Babudieri em relação a, respectivamente, 254 pacientes e 509 lavradoras aparentemente sãs, em estudos sorológicos que levaram a efeito (BA-

(\*) — Trabalho da Seção de Parasitologia do Instituto Adolfo Lutz (Laboratório Central) e da Clínica de Doenças Tropicais e Injetuosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. Dr. João Alves Meira).

BUDIERI, 1954), sendo que o último autor, na investigação que realizou, encontrou 20,5% de reações positivas para leptospiras.

Q U A D R O I

Tipos de leptospiras	% segundo Mino	% segundo Babudieri
<i>L. batavia</i> .....	69,3	58,8
<i>L. ictero-hæmorrhagiæ</i> .....	19,3	22,0
<i>L. australis B.</i> .....	4,3	6,7
<i>L. sejrvæ-saxkoebing.</i> .....	3,9	2,9
<i>L. grippo-typhosa</i> .....	1,2	5,8
<i>L. pomonæ</i> .....	1,6	3,8
<i>L. tipo "Poi"</i> .....	0,4	—

Várias espécies de leptospiras representam os agentes etiológicos da febre dos arrozais; algumas delas podem também ser encontradas em outros ambientes, onde provocam o aparecimento de doenças ou quadros clínicos diferentes dos que determinam entre trabalhadores de plantações de arroz.

Qualquer que seja a espécie de leptospira em causa, o quadro clínico da leptospirose dos arrozais é uniforme, como se o ambiente em que a doença se manifesta e a modalidade através da qual a infecção sobrevém, imprimissem caracteres particulares à moléstia. Tal quadro é benigno e o decurso é rápido, com pronto restabelecimento; d'êste fato resulta que a maioria dos pacientes não procura assistência médica, rotulando a moléstia de "gripe" e "reumatismo", por exemplo. Além da febre, há discreta participação hepática, renal e meníngea; são freqüentes a cefaléia, a mialgia e a congestão dos vasos subconjuntivais, sendo raro o aparecimento de icterícia. Muitos doentes apresentam cólicas abdominais e mesmo disenteria. Distúrbios oculares, como irites, ocorrem não raramente.

É de tal ordem a importância econômica e social da leptospirose dos arrozais que essa entidade, na Itália, foi enquadrada no rol das doenças profissionais.

COVALEDA, PUMAROLA e CANTARELL (1953), na Espanha, estudando um surto epidêmico de leptospirose dos arrozais, na região de Camarles (Delta do rio Ebro), entre 31 indivíduos, encontraram 25 com reação sorológica positiva para *L. ictero-hæmorrhagiæ* e 6 para *L. ballum*. Informaram ainda êsses autores que investigações realizadas até então em arrozais da Espanha apenas haviam demonstrado a existência de infecções por *L. ictero-hæmorrhagiæ*.

Com o fito de investigar a ocorrência da febre dos arrozais entre lavradores que trabalham na cultura dêsse cereal no Estado de São Paulo realizamos o presente inquérito sorológico.

## MATERIAL E MÉTODOS

No referido Estado, a região rizícola mais importante é a do vale do rio Paraíba, a qual, além de ser próxima da Capital, ainda nos oferecia a vantagem de contar com um Laboratório Regional do Instituto Adolfo Lutz em Taubaté.

A meio caminho entre Taubaté e Pindamonhangaba está situada a Fazenda Mombaça, dedicada à cultura do arroz, e entre os lavradores da qual obtivemos 141 amostras de sangue, sem seleção. Em Tremembé, ainda no vale do rio Paraíba, entre trabalhadores de outras plantações de arroz, pertencentes ao Sr. Kanegae, colhemos mais 67 amostras, ainda sem seleção. O sangue, retirado por punção venosa, era colocado em tubos esterilizados, por sua vez identificados e enviados ao Laboratório Central do Instituto Adolfo Lutz, onde foram efetuadas reações de sôro-aglutinação com as seguintes estirpes de leptospiras: *L. ictero-hæmorrhagiæ*, *L. canicola*, *L. bataviæ*, *L. australis* B, *L. pomonæ*, *L. grippo-typhosa*, *L. sejroë*, *L. bovis* e *L. hyos*. As reações foram praticadas em placas de porcelana escavadas, com antígenos formolados, sendo as leituras realizadas em campo escuro, após duas horas de permanência em estufa a 30°C. Com a finalidade de triagem, foi utilizado o título inicial de 1/200. Foram preenchidas fichas individuais de cada lavrador, constando das mesmas o nome, a idade, o tempo de trabalho no cultivo do arroz e a ocorrência anterior de doenças ou de icterícia.

Queremos salientar que a técnica da cultura do arroz na região do vale do rio Paraíba é diferente da adotada na Itália pois que, embora utilize canais de irrigação, não chega ao ponto de provocar alagamento, como se faz naquele país. Assim sendo, a limpeza da cultura não acarreta as mesmas possibilidades de infecção e nem mesmo existe meio tão adequado à sobrevivência das leptospiras. Há dois decênios era empregada, na região onde executamos a presente investigação, técnica idêntica àquela usada na Itália; no entanto, tal modo de proceder foi abandonado, em virtude de sua maior complexidade e das bruscas enchentes do rio Paraíba, que tudo punham a perder.

## RESULTADOS

Entre as 208 amostras de sôro examinadas, encontramos três em relação às quais a reação de sôro-aglutinação resultou positiva. Todos os indivíduos cujos soros apresentaram reação positiva trabalhavam na Fazenda Mombaça. Os dados apurados relativos a esses casos estão registrados no quadro II.

O tempo de trabalho na profissão referido pelos lavradores que forneceram sangue para esta pesquisa variou entre seis meses e 30 anos. A grande maioria dos indivíduos relatou a ocorrência de "gripes" ou de febre, frequentemente, no passado e, quanto à icterícia, apenas três trabalhadores a mencionaram.

Os dados sorológicos que apuramos a propósito do presente inquérito nos autorizam a afirmar que, pelo menos na região estudada, não foi possível caracterizar a existência da febre dos arrozais. Convém lembrar que

## Q U A D R O I I

Lavrador	Idade	Sexo	Tempo de trabalho na profissão	Reação positiva para	Título	Observações
O. I. A.	32 anos	Masc.	12 anos	<i>L. canicola</i>	1/200	"Gripes" frequentes no passado. Negou icterícia.
M. B. O.	19 anos	Fem.	3 anos	<i>L. canicola</i>	1/400	"Gripes" frequentes no passado. Negou icterícia.
M. J.	18 anos	Fem.	5 anos	<i>L. australis</i> B	1/200	Relatou a ocorrência de febre, frequentemente, no passado. Negou icterícia.

BABUDIERI (1954) mencionou o fato de que, na Itália, em grupos de indivíduos que referiam trabalho nos arrozais há mais de 20 anos, a incidência de reações positivas em relação às leptospiroses foi alta, de molde mesmo a superar a taxa de 80%.

No presente estudo, no entanto, evidenciamos dois casos de leptospirose devidos à *L. canicola* e outro devido à *L. australis* B. Até hoje, em nosso país, apenas foram relatados dois casos de febre canícola, por CORRÊA e MEIRA (1949) e VERONESI, AMATO NETO e CORRÊA (1954), não tendo sido comunicado ainda caso atribuído à *L. australis* B.

## RESUMO

Efetuaram os autores um inquérito sorológico para diagnóstico de leptospiroses entre lavradores de arrozais do vale do rio Paraíba. Amostras de sêro de 208 indivíduos foram examinadas, tendo sido verificada positividade em apenas três casos, sendo dois em relação à *L. canicola* e outro em relação à *L. australis* B.

Dessa maneira, não evidenciaram a ocorrência da leptospirose ou febre dos arrozais entre os lavradores da região onde empreenderam o inquérito.

## SUMMARY

The authors effected a serological survey to estimate the incidence of leptospiroses among the rice-field workers of the valley of the Paraíba River. Serum samples from 208 individuals were tested, positivity being found in three cases only: two for *L. canicola* and one for *L. australis* B.

Thus, the occurrence of "rice-field fever" was not observed among the rice-field workers of the region where this survey was made.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BABUDIERI, B. — 1954 — La leptospirosi delle risaie. — Rend. Ist. Sup. Sanità, 17 : 79-84.
- COVALEDA, J., PUMAROLA, A. e CANTARELL, I. — 1953 — Leptospirosis por *L. ballum* en los trabajadores de arrozal de la region de Camarles (Delta del Ebro). — Rev. Ibér. Paras., 13 : 289-298.
- CORRÊA, M. O. A. e MEIRA, J. A. — 1949 — Sôbre um caso de febre canícola no homem. — Rev. Med. Cir. São Paulo, 9 : 185-202.
- VERONESI, R., AMATO NETO, V. e CORRÊA, M. O. A. — 1954 — Considerações em tórno de um novo caso humano de febre canícola. — Em publicação na revista O Hospital.



## TRATAMENTO DA ENTEROBÍASE PELO HIDRATO DE PIPERAZINA (\*)

por

VICENTE AMATO NETO

*Médico do Instituto Adolfo Lutz e assistente extranumerário da Clínica de Doenças Tropicais  
e Infectuosas do Hospital das Clínicas*

e

MARCELO O. A. CORRÊA

*Médico do Instituto Adolfo Lutz*

Após o advento de métodos específicos para o diagnóstico da enterobíase (raspador anal de Hall e suas variantes), esta helmintíase, tida até então como de baixa incidência, passou a ser considerada como bastante prevalente, em particular na primeira década da vida, apresentando distribuição ubiqüitária. Numerosas publicações estrangeiras têm focalizado esta questão; entre nós, porém, pesquisas sistemáticas sobre a incidência da parasitose são escassas, embora pediatras e parasitologistas, pela prática diária, confirmem amplamente o atual conceito de vasta distribuição da enterobíase.

CHRISTOVÃO (1941), utilizando o método de Hall, examinou 241 crianças que freqüentavam um ambulatório de clínica pediátrica, comparando os resultados com os obtidos pelo exame direto das fezes, após enriquecimento pelo método de Willis e pelo exame de raspado subungueal (prova da unha). Apurou êsse autor os resultados que estão registrados no quadro que apresentamos a seguir.

Como houve, na pesquisa levada a efeito pelo autor mencionado, um caso revelado apenas pela prova da unha, a incidência global da enterobíase foi de 61,82% (149 casos positivos), superior às evidenciadas em relação a outras helmintíases também ocorrentes no mesmo grupo estudado.

Recentemente, WAIB e col. (1954), em Ribeirão Prêto, empregando o método de Graham (fita "Durex"), examinaram 8.415 escolares e encontraram 3.753 casos positivos, ou seja, a percentagem de positividade de 50,6%.

---

(\*) — Trabalho da Seção de Parasitologia do Instituto Adolfo Lutz (Laboratório Central).

Entregue para publicação em 29-10-54.

## Incidência da enterobíase entre 241 crianças (Christovão, 1941)

M É T O D O	Casos positivos	Porcentagem
Exame direto das fezes .....	6	2,49
Método de Willis .....	11	4,56
Prova da unha .....	13	5,39
"NIH anal swab" .....	148	61,41

Em virtude da alta incidência da enterobíase e de seu proteiforme quadro sintomatológico, assume grande interesse o aspecto terapêutico do problema, visando a sua erradicação.

Muitas drogas têm sido utilizadas no combate à enterobíase, por via oral, por enemas ou por aplicações tópicas, destacando-se como as melhores a violeta de genciana, a terramicina e a fenotiazina.

ZIMA e col. (1950) recomendaram o emprêgo do egressin.

BUMBALO e col. (1953) efetuaram um estudo comparativo entre quatro drogas oxiuricidas: egressin, difenan, violeta de genciana e terramicina. Cada uma destas drogas foi administrada, por via oral, a um grupo de 40 pacientes; o egressin, o difenan, a violeta de genciana e a terramicina mostraram-se eficazes em relação a, respectivamente, 52%, 30%, 82% e 84% dos indivíduos tratados. Salientamos que a administração de violeta de genciana pode determinar a ocorrência de vômitos, náuseas e cólicas abdominais, não sendo a medicação facilmente ingerível por crianças pequenas; por outro lado, a terramicina, além de poder acarretar efeitos secundários, conseqüentes à alteração da flora intestinal, é droga de alto custo, não podendo ser prescrita a pacientes possuidores de modestos recursos financeiros.

O efeito da papaína no tratamento da enterobíase foi testado por BUMBALO e col. (1953a), que conseguiram o medíocre resultado de apenas 10% de curas. Todavia, CAPOCACCIA e MASTRANDREA (1953), administrando medicação à base de papaína a 42 crianças, obtiveram a porcentagem de cura de 69,04%.

ERNST (1950), na Alemanha, utilizando fenotiazina altamente purificada, tratou 180 detentos, tendo apurado 94,04% de curas, resultado que pode ser considerado brilhante, mas que não tem sido inteiramente confirmado. Além do inconveniente de ser utilizável sob a forma de comprimidos, não ingeríveis por crianças pequenas, a fenotiazina é tóxica, podendo ocasionar anemia hemolítica e outros efeitos secundários.

Justamente pelo fato da enterobíase incidir em porcentagens mais elevadas em relação a crianças de tenra idade, o oxiuricida ideal deverá ser atóxico, apresentar sabor agradável, não determinar manifestações secundárias e ser administrável sob a forma líquida.



WHITE e STANDEN (1953) publicaram os resultados dos estudos nos quais compararam a ação de drogas oxiuricidas, destacando o valor da piperazina, cuja eficácia foi previamente constatada por STANDEN (1953); em experiências levadas a efeito utilizando o *Aspiculuris tetraptera*, oxiurídeo do rato. Os mencionados autores trataram 136 crianças, divididas em quatro grupos, às componentes de cada um deles administrando hidrato de piperazina, violeta de genciana, difenan e lactose. Os pacientes de um dos grupos receberam lactose a fim de ser avaliado o número de curas espontâneas. Recomendaram a adoção de cuidados higiênicos gerais. O controle do tratamento foi praticado com o auxílio de raspados perianais com celofane adesivo, feitos depois de 14 dias em relação ao término da administração da segunda e última série medicamentosa, durante sete dias consecutivos; qualquer amostra com ovos do parasito indicava falência do tratamento e sete amostras negativas constituíram o critério de cura. Os resultados obtidos no estudo levado a efeito por esses autores mostraram que a violeta de genciana evidenciou marcado efeito oxiuricida (70% de curas), sendo empregada a dose de 11 mg por ano de idade, ao dia, durante sete dias, com repetição após igual período de tempo. Tal efeito, no entanto, foi suplantado ao ser usado o hidrato de piperazina, em dose superior a 50 mg/kg, ao dia, durante sete dias, também com repetição após igual período de tempo (97% de curas). Com o uso de difenan foi obtida a taxa de 17% de curas, inferior à decorrente do uso da lactose (19%). O estudo do grupo testemunha evidenciou que, em aproximadamente 19% dos casos de infestação pelo *Enterobius vermicularis*, pode ocorrer cura espontânea. Assim, a piperazina mostrou ser a mais efetiva entre as drogas usadas, além de determinar, em menor escala, efeitos colaterais; a violeta de genciana, menos eficaz, apresenta também os inconvenientes decorrentes de seus efeitos nauseantes colaterais e de suas propriedades corantes. Concluindo, os autores referidos salientaram que, considerando a facilidade de administração, a excelente propriedade oxiuricida e a baixa determinação de manifestações tóxicas ou colaterais, o hidrato de piperazina deve ser considerado o elemento terapêutico de escolha para o tratamento da oxiúriase, sobretudo em relação a crianças.

Posteriormente, DESCHIENS e col. (1954) administraram piperazina a 13 pacientes (nove crianças e quatro adultos), com enterobíase, obtendo cura completa de todos os medicados. Por outro lado, fizeram menção ao trabalho de MOURIQUAND e col. (1951), que já anteriormente havia empregado o hidrato de piperazina no tratamento de 19 crianças com a parasitose, com resultados bastante satisfatórios.

Visando contribuir para o devido conhecimento do valor do hidrato de piperazina quanto ao tratamento da enterobíase, efetuamos a presente investigação, cujos resultados passamos a relatar.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Empregamos em nossas observações uma emulsão de hidrato de piperazina em xarope de cascas de laranjas amargas, cada 5 cc contendo 250 mg do sal. A dose diária adotada foi a de 60 mg por quilograma de peso corporal, dividida em duas administrações diárias, sendo a emulsão dissolvida em meio copo d'água. Entre os 23 pacientes tratados, 18 receberam a medi-

cação em duas séries de tratamento, cada qual durando sete dias, sendo a administração de uma série e de outra intervalada por um período também de sete dias ; os cinco doentes restantes apenas receberam uma série medicamentosa.

A tolerância ao medicamento foi ótima ; não observamos a ocorrência de manifestações tóxicas ou de outros distúrbios colaterais. Queremos salientar que os pacientes aprovaram o gosto do produto que lhes foi administrado.

Para o diagnóstico da enterobíase foi utilizado o esfregaço perianal com fita adesiva de celofane ; para o controle do tratamento igual modo de proceder foi empregado, sendo praticados quatro ou cinco exames em oportunidades diferentes, desde o 2.º dia até o 15.º após o término do uso da medicação.

Com exceção de um paciente adulto, os demais eram crianças com idades variáveis, 14 delas estando internadas em instituição educacional para cegos e as demais pertencendo a clínica particular.

Em nenhum dos casos foi preconizada a adoção de cuidados especiais e nem foi associada qualquer espécie de tratamento local.

#### RESULTADOS

Entre os componentes do grupo de pacientes que receberam duas séries de tratamento, constituído por 17 crianças e um indivíduo adulto, obtivemos 16 curas e dois insucessos. Apenas o exame do último raspado perianal é que resultou positivo nos dois casos em que não ocorreu cura parasitológica.

Os exames de controle dos doentes medicados com uma única série de tratamento foram sempre negativos.

O resultado global a que chegamos foi, portanto, o seguinte :

Pacientes medicados .....	23
Curados .....	21 (91,3%)
Não curados .....	2 (2,69%)

Em observações correlatas, pudemos verificar a nula ação da droga em relação a dois casos de infestação intensa pelo *Trichocephalus trichiurus* ; por outro lado, quatro pacientes com ascaridíase passaram a não mais eliminar ovos de *Ascaris lumbricoides* nas fezes, tendo expulsado grande número de exemplares adultos do verme, em sua maioria vivos.

Clinicamente, constatamos que, poucos dias após o início do tratamento dos pacientes com enterobíase, ocorria desaparecimento das manifestações apresentadas, relacionadas com a parasitose.

Concluindo, verificamos pois a potente ação do hidrato de piperazina em relação ao parasitismo pelo *Enterobius vermicularis*. Pudemos, então, ao obter a elevada percentagem de cura de 91,3%, confirmar os resultados de pesquisadores precedentes e já mencionados. Julgamos possível, portanto, considerar a piperazina como a melhor droga conhecida atualmente para a realização do tratamento da enterobíase, possuindo as seguintes vantagens

que devem ser ressaltadas: proporciona alta percentagem de curas sem necessidade de adoção de tratamento local ou recomendação de cuidados higiênicos especiais, não determina, ao ser usada posologia efetiva, manifestações tóxicas ou colaterais, pode ser facilmente administrada a crianças com pouca idade e, além do mais, representa medicação de baixo custo.

## RESUMO

Trataram os autores 23 pacientes com enterobíase por intermédio do hidrato de piperazina, emulsionado em xarope com sabor de laranja, contendo 5 cc do produto 250 mg da droga. O contróle de tratamento foi efetuado com a utilização de esfregaços perianais com fita adesiva de celofane, desde o 2.º dia até 15.º após o término do uso da medicação, sendo praticados quatro ou cinco exames em oportunidades diferentes. A dose diária adotada foi a de 60 mg por quilograma de pêso corporal, dividida em duas administrações, com dissolução da emulsão em meio copo d'água. Entre os 23 doentes tratados, 18 receberam a medicação em duas séries de tratamento, cada qual durando sete dias, sendo a administração de uma série e de outra intervalada por um período também de sete dias; os cinco pacientes restantes apenas receberam uma série medicamentosa.

Obtiveram os autores cura em relação a 21 casos (91,3%). Salientaram o valor da medicação, que proporciona alta percentagem de curas sem necessidade de adoção de tratamento local ou recomendação de cuidados higiênicos especiais, não determina ao ser usada posologia efetiva manifestações tóxicas ou colaterais, pode ser facilmente administrada a crianças com pouca idade e constitui droga de baixo custo.

## SUMMARY

The authors treated 23 patients with enterobiasis using piperazine hydrate emulsioned in syrup with orange flavour, 5 cc. of it containing 250 mgm. of the drug. The control of the treatment was made through perianal swabs with cellulose adhesive tape, from the second to the fifteenth day after stopping the treatment, four or five examinations being made in different opportunities. The daily dosis adopted was 60 mgm. per kgm. of body weight, divided into two fractions. The emulsion was dissolved in half a glass of water. Of the 23 patients treated, 18 received two series of treatment, each one lasting seven days, the two series being separated by an interval of seven days; the remaining five patients received only a series of treatment.

The authors obtained a cure in 21 cases (91.3 per cent.). They emphasize the value of the drug, which gives a high percentage of cure without the necessity of adopting local treatment or specific hygienic measures. In effective doses, the drug does not produce toxic or side effects, it can easily be given to little children and is a low-priced drug.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BUMBALO, T. S., GUSTINA, F. J., BONA, J. e OLEKSIK, R. E. — 1953 — Pinworm infection (enterobiasis) in children. A comparative study of four oxyuricides. — Am. Journ. Dis. Child., **86** : 532-600.
- BUMBALO, T. S., GUSTINA, F. J. e OLEKSIK, R. E. — 1953 — The treatment of pinworm infection (enterobiasis) with papain. — Journ. Ped., **42** : 576-579.
- CAPOCACCIA, L. e MASTRANDREA, G. — 1953 — Ulteriori esperienze sulle proteasi vegetali nelle infestazione da elminti (*Enterobius vermicularis*). — Arch. Ital. Sc. Med. Trop. Paras., **34** : 588-592.
- CHRISTOVÃO, D. A. — 1941 — Do valor do método do "swab" NIH no diagnóstico da enterobiose intestinal e da incidência desta em crianças de São Paulo. — Rev. Clin. S. Paulo, **9** : 148-160.
- DESCHIENS, R., POIRIER, M. e LAMY, L. — 1954 — Sur l'action anthelminthique des dérivés de l'éthylène-diamine et de la pipérazine. — Bull. Soc. Path. Exot., **47** : 83-86.
- ERNST, W. — 1950 — Ein Beitrag zur Wirksamkeit des Phenothiazins in der Diagnose und Behandlung der Oxyuriasis. — Med. Klin., **45** : 863-866.
- MOURIQUAND, G., ROMAN, E. e COISNARD, J. — 1951 — Essai de traitement de l'oxyurose par la pipérazine. — J. Méd. Lyon, **32** : 189-195.
- STANDEN, O. D. — 1953 — Experimental chemotherapy of oxyuriasis. — Brit. Med. Journ., **2** : 757-758.
- WAIB e colaboradores. — 1954 — Comunicação pessoal aos autores.
- WHITE, R. H. C. e STANDEN, O. D. — 1953 — Piperazine in the treatment of threadworms in children. Report on a clinical trial. — Brit. Med. Journ., **2** : 755-757.
- ZIMA, O., V. WERDER, F., VAN SCHOOR, A., HOFFMANN, A. e HEPDING, L. — 1950 — Die Entwicklung des Egressin, eines Oxyurenmittels. — Schweiz. med. Woch., **80** : 734-735.

## A SOJA E SEUS INIMIGOS DO SOLO

por

J. C. CARVALHO

*Engenheiro agrônomo do Instituto Biológico  
em comissão no Instituto Adolfo Lutz*

Antes do término da 2.<sup>a</sup> grande guerra mundial já os cientistas, secundados pelos técnicos de alimentação, vinham aconselhando aos governos e aos agricultores, o plantio, em maior escala, de espécies vegetais ricas de substâncias alimentícias, com o objetivo de suprir as faltas observadas em quase tôdas as regiões do mundo. E dentre essas plantas, mereceu a soja (*Glycine max* (L) Merrill) especial menção pelo seu alto teor em proteína, substância esse já escassa na alimentação do homem, em virtude da ingestão, em menor quantidade, de produtos de origem animal. Assim podemos prever o papel importante da soja em futuro próximo, como fornecedora de proteína para grande parte da população do mundo, que cresce anualmente e não é acompanhada, em igual ritmo, de crescimento pelos rebanhos de animais fornecedores de carne.

Aqui entre nós, o brado em favor da soja também foi ouvido e se bem que esta leguminosa já vinha sendo plantada há muitos anos, em escala reduzida pelos agricultores japoneses, parece agora ter tomado novo impulso, não só com as pesquisas programadas no Instituto Agronômico de Campinas, mas também com a possibilidade do aproveitamento do seu óleo em substituição ao do caroço de algodão, cuja produção vem diminuindo e já não satisfaz aos reclamos do consumo alimentar. Entre outras finalidades, investigam os técnicos daquele Instituto, as variedades de soja mais apropriadas para as nossas condições de solo e de clima e também o grau de resistência aos parasitas. Essa investigação é de suma importância para o êxito de qualquer cultura, pois evidencia as espécies mais suscetíveis aos parasitas existentes na região, obrigando o agricultor a optar por aquelas que apresentarem maior grau de resistência a eles. Dentre os animais parasitas, os insetos e os nematóides ocupam papel importante como destruidores de riqueza. Sobem a milhões de dólares, conforme estimativas dos técnicos, os prejuízos que, somente os nematóides, causam à agricultura nos Estados Unidos. Em o nosso meio, apesar de não possuímos dados a respeito, sabemos que eles ocasionam grandes prejuízos às nossas culturas, principalmente as espécies do gênero *Meloidogyne*, o nematóide das galhas, como é chamado entre nós, e que é parasita de quase tôdas as plantas cultivadas.

Este parasita penetra as raízes das plantas, provoca hiperplasia dos tecidos ao seu redor, formando intumescências, onde são alojados centenas de indivíduos que sugam enorme quantidade de seiva. Esta sangria da planta provoca-lhe sensível desequilíbrio na economia e em consequência

uma redução da produção, que poderá chegar a ser total. Grave ainda é o ataque maciço desses nematóides às plantas ainda novas, pois dele pode resultar a sua morte obrigando o lavrador a um replante oneroso.

Os técnicos do Instituto Agrônômico já fizeram muito, e dos seus trabalhos se pode concluir, por exemplo, que as variedades de soja Abura e Rio Grande, atualmente cultivadas entre nós, são muito suscetíveis ao nematóide das galhas, como também o são, em maior ou menor escala, as 19 outras que foram submetidas a ensaio. Observaram ainda que a variedade La 41-1219, tida como suscetível no sul dos Estados Unidos, revelou-se nos ensaios da Fazenda Sta. Elisa, de regular resistência ao parasita, enquanto a variedade N 46-2652, considerada resistente naquela região norte-americana, mostrou-se suscetível nos ensaios de Campinas. Esses fatos fazem suspeitar de espécies diferentes do nematóide, com preferências para determinadas plantas e que, na ausência das preferidas, atacam outras que lhes estão ao alcance, nas quais o ataque é mais brando e o parasita parece não se desenvolver bem. Resolvemos, por isso, examinar as raízes das plantas cultivadas para identificar as espécies de *Meloidogyne*, responsáveis por esse ataque na Fazenda Sta. Elisa e em outras localidades onde foram estabelecidos os ensaios.

Forneceu-nos o material para estudo o eng. agrônomo, dr. Shiro Miyasaka, que ainda nos auxiliou com informações preciosas relativas ao desenvolvimento das plantas nos diversos campos experimentais.

#### EXAME DO MATERIAL

O material recebido — solo e raízes de soja com galhas — foi pôsto em funil de Baermann para a coleta de nematóides. Depois sob a lupa retiramos, das próprias galhas, as fêmeas maduras para cortes da região perineal. Estes cortes foram estendidos em lâmina com fixador e examinados ao microscópio. O filtrado do funil de Baermann forneceu-nos, em todos os casos, grande quantidade de machos e larvas de *Meloidogyne*, bem assim como outros parasitas que não interessam neste trabalho.

Para identificar as espécies de *Meloidogyne*, Chitwood baseou-se principalmente nas estrias transversais da cutícula da fêmea, que, na região perineal, formam figura parecida com a impressão digital. Baseado nesse e em outros caracteres menos distintos, pôde ele reconhecer 5 espécies e 1 variedade do gênero em questão. Guiando-nos por esses caracteres é que estudamos e identificamos as espécies encontradas nas raízes de soja cultivadas em vários campos experimentais.

Os resultados dos exames do material de diversas procedências foram distribuídos no quadro 1, no qual podemos ver que a variedade Abura, plantada em Campinas (Fazenda Sta. Elisa), foi parasitada por *M. javanica*.

QUADRO 1

CAMPOS EXPERIMENTAIS	Variedades de soja		
	Abura	La 41-1219	Diversas
Campinas .....	<i>M. javanica</i>	<i>M. arenaria</i>	
Laranjal Paulista .....	<i>M. incognita</i> <i>M. arenaria</i>		
Tupã .....	<i>M. arenaria</i>		
Oswaldo Cruz .....	<i>M. arenaria</i>		
São José do Rio Preto .....			<i>M. javanica</i> <i>M. incognita</i> <i>M. arenaria</i>
Terra Roxa .....			<i>M. arenaria</i> <i>M. hapla</i> <i>M. javanica</i>
Pindorama .....			<i>M. incognita</i> <i>M. arenaria</i>
Monte Alegre do Sul .....			<i>M. arenaria</i>

Dêste material fizemos 45 cortes da região perineal das fêmeas e examinando-os, encontramos o tipo perineal mostrado na fig. 1, a, b, c, d. Observando-os podemos notar que as estrias transversais são interrompidas, lateralmente, por dupla incisura, que desaparece nas proximidades do ânus. Os machos examinados tinham 2 testículos e alguns eram indivíduos intersexuados, como mostramos na fig. 6. Neste exemplar os órgãos femininos desenvolveram-se um pouco mais do que ocorre comumente, podendo-se ver, com facilidade, a vulva e o ânus. A conformação da região perineal, a presença de indivíduos intersexuados e os machos com 2 testículos, não deixam dúvidas de que esta espécie é *M. javanica*.

A variedade de soja La 41-1219 foi atacada nos ensaios de Campinas (Fazenda Sta. Elisa) pela espécie *M. arenaria*, como é mostrado na fig. 2, a, b, c, d. Os numerosos exames dêste material sempre revelaram uma conformação perineal como mostramos na figura mencionada, ou seja, com linhas mais ou menos contínuas e sem interrupção lateral. Os machos não tinham a formação incipiente de órgãos femininos como em *M. javanica*. Notamos ainda que havia, nas preparações, certa porcentagem de indivíduos de menor porte, fazendo supor que pertencessem a outra espécie não identificada.

Examinamos raízes de soja de algumas variedades, provenientes de campos experimentais do interior do Estado e verificamos a ocorrência de, pelo menos, mais 2 espécies do nematóide das galhas, das quais apresentamos os desenhos esquemáticos. Infelizmente, porém, não podemos indicar

às variedades de soja cultivadas nesses campos, cujas anotações se perderam inexplicavelmente. A soja de São José do Rio Preto foi atacada, segundo se depreende da formação das estrias perineais, mostradas nos desenhos da fig. 3 por *M. arenaria* a, por *M. incognita* b e por *M. javanica* c e d. As plantações de Terra Roxa foram atacadas por *M. arenaria* a, por *M. hapla* b, c e por *M. javanica* d, fig. 4. (a, b, c, d). Nos campos de Pindorama, achamos *M. incognita* a e *M. arenaria* b, c, d, fig. 5 a, b, c, d. A variedade Abura, que se mostrou muito suscetível a *M. javanica* em Campinas, foi ainda atacada em São José do Rio Preto, Pindorama, Tupã e Osvaldo Cruz por *M. arenaria*, como vemos no quadro 1.

#### DISCUSSÃO

Os resultados dos exames das raízes de soja revelaram a ocorrência de pelo menos 4 espécies do nematóides da galhas. As espécies deste parasita são extremamente adaptáveis aos novos hospedeiros, como notou Chitwood e por isso não é surpreendente que uma mesma planta se apresente parasitada por mais de uma espécie do nematóide. Há, entretanto, plantas como *Crotalaria spectabilis* Roth, cujas raízes podem ser penetradas pelas larvas infestantes do parasita, mas estas, não encontrando condições apropriadas, não se desenvolvem e acabam desaparecendo. Há ainda plantas que são suscetíveis somente a determinadas espécies, como é o caso do amendoim, que segundo Christie, é resistente a algumas espécies de *Meloidogyne*, mas suscetível a *M. hapla* e *M. arenaria*.

Suscetibilidade e resistência são termos usados freqüentemente em patologia e sua significação tem sido objeto de acurado estudo de especialistas. Assim para Tyler, suscetibilidade é a condição de ser a planta hospedeira apropriada para determinado parasita; e resistência é a capacidade de obstruir a invasão do parasita. Este conceito de resistência de Tyler foi alterado, em virtude de ter verificado Barrons (1939), que, quando se expõem 2 plantas, uma, suscetível como o tomateiro e outra, resistente como *Crotalaria spectabilis*, a idênticas condições favoráveis para a infestação, as raízes de ambas são infestadas por grande número de larvas. Trabalhando no mesmo assunto com um maior número de plantas, observou Barrons que as plantas resistentes foram infestadas pelas larvas do parasita, mas estas não se desenvolveram dentro do hospedeiro. Referindo-se a nematóides parasitas de animais, La Page estabeleceu como critério de resistência: 1) Impossibilidade do nematóide viver dentro do hospedeiro, sobrevivendo sua morte. 2) Decrescimento da produção de ovos e larvas. 3) Inibição do crescimento e do desenvolvimento, de modo que a maturidade se retarde, pois quando já maduro é atrofiado e curto. Este critério, na opinião de Gemmell, Christie e outros, adapta-se aos parasitas vegetais que são sedentários, principalmente para o nematóide das galhas.

A variedade de soja La 41-1291 mostrou-se suscetível a uma espécie do nematóide das galhas (não sabemos se a uma ou mais espécies deste parasita), na região sul dos Estados Unidos, mas, nos ensaios de Campinas, esta variedade apresentou resistência moderada à espécie *M. arenaria*, o que faz suspeitar seja outra a espécie que ocorre naquela região norte-americana. A variedade N 46-2652 mostrou resistência no sul dos Estados Uni-



dos e relativa suscetibilidade nos ensaios de Campinas, segundo afirmaram os técnicos do Instituto Agronômico. Infelizmente não conseguimos material desta variedade para identificação do parasita e por isso não sabemos qual a espécie que a atacou. O fato ocorrido com essas 2 variedades de soja parece confirmar a suspeita de se tratar de espécies diferentes do nematóide das galhas, atacando aqui e lá; no sul dos Estados Unidos por não ser a variedade de soja hospedeiro da espécie lá existente, portou-se como resistente, mas em Campinas apresentou-se suscetível, em presença da espécie do nematóide ali existente.

Ainda no quadro 1 podemos ver a extrema suscetibilidade da variedade Abura às diversas espécies do nematóide. Em Campinas foi parasitada por *M. javanica*; em Laranjal Paulista, por *M. incognita* e *M. arenaria*; em Tupã e Osvaldo Cruz, por *M. arenaria*. Sendo assim tão suscetível às espécies do nematóide terá de ser abandonada pelos lavradores, quando o solo ficar infestado pelo parasita.

Vemos também no mencionado quadro a ocorrência de ataque do parasita em campos experimentais, localizados em vários municípios paulistas. Além das espécies *M. javanica*, *M. arenaria* e *M. incognita*, já citadas, observamos ainda *M. hapla* nos campos de Terra Roxa. A ocorrência de várias espécies do nematóide das galhas em campos do interior do Estado justifica, plenamente, a investigação iniciada pelos técnicos do Instituto Agronômico, no sentido de apurar quais as variedades de soja mais indicadas para os nossos solos sob os pontos de vista fitopatológico.

#### RESUMO E CONCLUSÕES

A cultura de soja para fins alimentícios vem ganhando terreno em todo o mundo e também entre nós, no Estado de São Paulo. Aqui como em outras regiões, sofre essa cultura o ataque severo de parasitas vegetais e animais, que causam danos de monta. Dentre os animais parasitas sobressaem os nematóides, que, penetrando as raízes da planta, sugam-lhe parte da seiva, determinando sensível diminuição da produção. Nos ensaios do Instituto Agronômico, verificação das melhores variedades para as nossas condições ecológicas, o problema da resistência aos nematóides não foi olvidado, ao contrário, foi considerado como dos mais importantes para o êxito dessa cultura.

O material dos campos experimentais, que nos foi entregue para exame e identificação das espécies parasitas, revelou que a soja é suscetível ao nematóide das galhas, principalmente à variedade Abura. Uma das variedades, a N 46-2652, que se mostrara resistente no sul dos Estados Unidos, comportou-se diferentemente nos ensaios de Campinas, sendo considerada relativamente suscetível. Outra, La 41-1219, suscetível naquela região norte-americana, exibiu moderada resistência em Campinas. O fato pode ser interpretado, como sendo devido à ocorrência, em ambas regiões, de espécies diferentes do mesmo parasita, com preferência maior ou menor para determinadas variedades ou espécies de plantas.

Os exames do material dos campos experimentais de S. José do Rio Preto, Terra Roxa, Pindorama, Laranjal Paulista, Tupã e Osvaldo Cruz

revelaram, pelo menos, 4 espécies do nematóide das galhas: *M. javanica*, *M. arenaria*, *M. incognita* e *M. hapla*.

O problema da escolha de variedades apropriadas, tendo em vista o nematóide das galhas, é complexo, devido, sem dúvida, ao fato de serem, as espécies de *Meloidogyne*, extremamente adaptáveis aos novos hospedeiros. Parece-nos problemático a obtenção de resultados favoráveis com plantações de variedades tidas como resistentes em outras regiões.

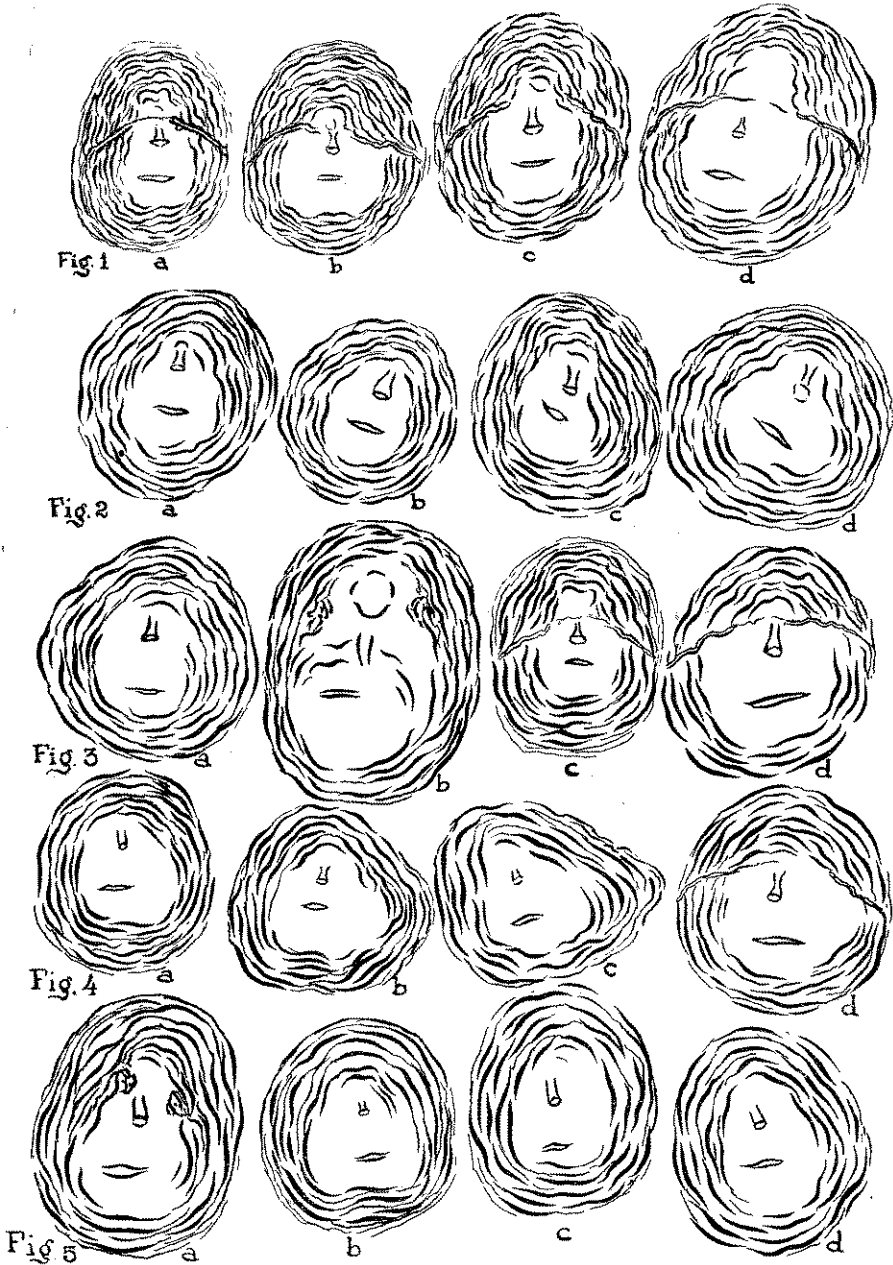
#### SUMMARY

Soybean varieties cultivated in the State of São Paulo have shown severe attacks by root-knot nematodes. The study of the parasites showed that at least the following 4 species of them were present attacking the soybean roots: *Meloidogyne javanica*, *M. arenaria*, *M. incognita* and *M. hapla*.

Variety La 41-1219 considered to be susceptible in Southern part of the United States, proved to be slightly resistant in Campinas to the species *M. arenaria*. Variety Abura was severely attacked by the species *M. javanica*, *M. arenaria* and *M. incognita*. *M. hapla* was present in roots of soybean (var.?) cultivated in Terra Roxa.

#### BIBLIOGRAFIA

- BARRONS, K. C. — 1939 — Studies of the nature of root-knot resistance. Jour. Agric. Research 58(4): 263-272.
- CHITWOOD, B. G. — 1949 — "Root-knot Nematodes" — Part. 1. A revision of the Genus *Meloidogyne* Goeldi, 1887. Proc. Helminth. Soc. Wash, 16(2): 90-104.
- CHISTIE, J. R. — 1949 — Host-parasite Relationships of the Root-knot Nematodes *Meloidogyne* spp. 111. The Nature of Resistance in Plants to Root Knot. Proc. Helminth Soc. Wash. 16(2): 104-108.
- GEMMELL, ALLAN R. — 1943 — The resistance of potato varieties to *Heterodera schachtii* Schmidt, the potato-root eelworm. Annals Appl. Biol., 30(1): 67-70.
- LA PAGE, G. — 1937 — Nematodes parasitic in animals. 172 pp. London, Methuen and Co.
- SILVA, J. GOMES DA, LORDELLO, L. G. e SHIRO MIYAKA — 1952 — Observações sobre a resistência de algumas variedades de soja ao nematóide das galhas. Bragantia, 12: 59-63.
- TYLER, JOCELYN — 1941 — Plants reported resistant or tolerant to root-knot nematode infestation. S. S. Dept. Agric., Misc. Publ. 406, 91 pp.



Figs. 1 a 5 — Desenho esquemático da região perineal das fêmeas de *Meloidogyne*: 1 a, b, c, d - *M. javanica*; 2 a, b, c, d - *M. arenaria*; 3 a - *M. arenaria*; b - *M. incognita*; c, d - *M. javanica*; 4 a - *M. arenaria*; b, c - *M. hapla*; d - *M. javanica*; 5 a - *M. incognita*; b, c, d - *M. arenaria*.

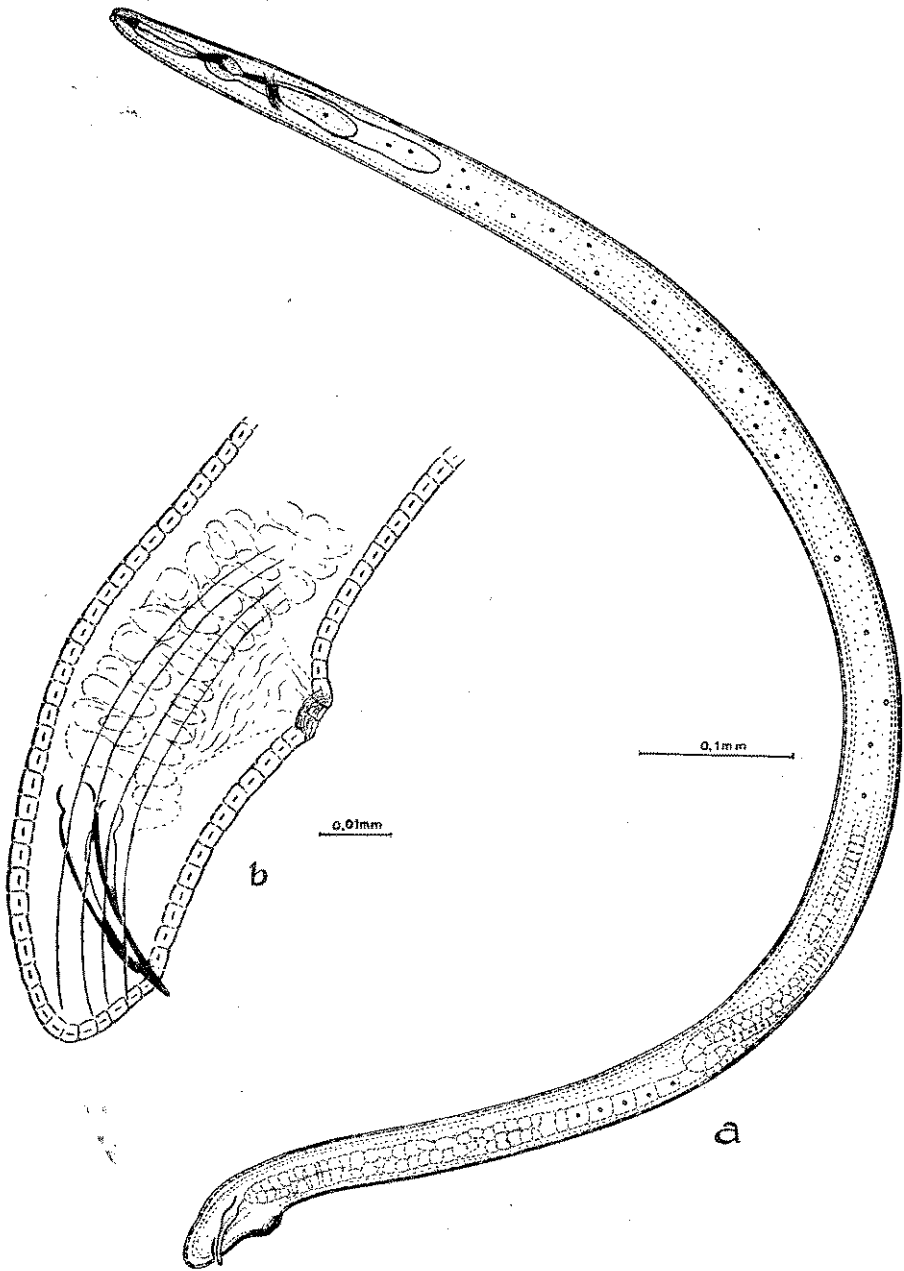


Fig. 6 — *Meloidogyne javanica*; a, macho intersexuado; b, cauda do macho.

# CONTRIBUIÇÃO À ETIOLOGIA DO TÉTANO NEONATORUM (")

por

ARIOSTO BÜLLER SOUTO  
Diretor do Instituto Adolfo Lutz

Certos trabalhos recentes pretendem suscitar dúvidas sobre a etiologia do tétano *neonatorum*, ocasionando o cepticismo e a descrença em relação ao tratamento soroterápico e provocando a incredulidade quanto à profilaxia pela vacinação materna.

*Clostridium tetani* é o agente etiológico do tétano *neonatorum*, também denominado tétano umbelical, trismo do recém-nascido, *trismus nascentium*, *tetanus infantum*, mal dos maxilares, mal dos sete dias, tétano do recém-nascido, eclâmpsia tetaniforme e outros.

O objetivo da presente contribuição à mesa redonda da profilaxia do tétano *neonatorum* pela vacinação materna, não é, rebater os argumentos negativistas ou fornecer enumeração erudita e completa sobre os trabalhos e as pesquisas referentes à etiologia pelo *Cl. tetani*.

Até a descoberta do *Cl. tetani* por NICOLAÏER, (1884), segundo ANDERS e MORGAN (1906), existia muita incerteza nesse terreno.

No primeiro século da era cristã, MOSCHION e SEVRET afirmavam que a estagnação do sangue nos vasos umbelicais era a causa do *trismus nascentium*.

De acôrdo com o que escreve HINES (1930) : "For a long time exposure to adverse weather conditions was accepted as the cause. "The abuse of spiritous liquors" and "irritative impressions made on the nervous system by compression of the cord in tying it" were advanced as possible explanations". As teorias de BARTRAM, de JAMES CLARK, de MARIONS SIMS e muitas outras procuraram explicar a origem do tétano do recém-nascido.

Na epidemia de tétano *neonatorum* ocorrida na ilha de Santa Kilda as causas foram atribuídas, entre outras, aos freqüentes casamentos consanguíneos, à natureza oleosa dos alimentos e à falta de cuidado com o cordão umbelical.

Segundo HINES (1930) existiriam fatos históricos concretos em relação à transmissibilidade do tétano *neonatorum*. "ARTHUR MITCHELL wrote in the Edinburgh Medical Journal that of 125 children the offspring of 14 couples residing on the Island of St. Kilda before 1860, no less than 95 died within the first fourteen days of life from trismus. In the Rotunda Hospital, Dublin, in 1772, of every 6 infants born, 1 died of this disease". Na ilha

---

(") — Contribuição como co-relator à Mesa Redonda "A profilaxia do tétano *neonatorum* pela vacinação materna", de IV.º Congresso Pan Americano de Pediatria, São Paulo, 1954.

Entregue para publicação em 3 de Novembro de 1954.

de Heimancy, raros eram os recém-nascidos que sobreviviam além de 2 semanas, "all dying from the ravages of the fatal tetanus".

Mau grado a esta série enorme de investigações e de comprovações e, a similitude de sintômas com o tétano do adulto, têm aparecido últimamente objeções e contraditas em relação à etiologia do *tetanus neonatorum*.

Assim é que ENGELHARDT (1944), em um caso de tétano de recém-nascido que se manifestou no décimo terceiro dia, tratado com êxito pela associação penicilina mais sôro antitetânico, afirma não ter tido sucesso no isolamento do *Cl. tetani*, inoculando em cobaia o material retirado pelo termocautério. Não faz referência às técnicas utilizadas para o isolamento e para a verificação do crescimento dos germes anaeróbicos. Acentua, como fato curioso, ter encontrado no esfregaço e na hemocultura, estafilococos "provavelmente de contaminação" (sic).

Em dois casos de tétano, constatados aos 12 e 13 dias de vida, NEGRO e TOLosa (1946), que empregaram, com sucesso, a terapêutica associada : penicilina mais sôro antitetânico, escrevem : "Nosotros pensamos que el tetanus neonatorum autentico es indiscutible pero que no es de depreciar la participaci6n que pueda tener la infecci6n comun, en muchos casos. En ninguna de nuestras dos observaciones se hall6 bacilo de Nicolaier, pese a que fué investigado el problema, pusieron gran empeño en su trabajo. En ambas el laboratorio informo la existencia de flora comun".

Nada referem quanto à técnica utilizada na pesquisa do agente etiológico. A despeito das suas conclusões negativistas, aconselham o emprêgo sistemático do sôro antitetânico no tratamento do tétano do recém-nascido, ainda mesmo quando persistam dúvidas sôbre a possível presença do *Cl. tetani*.

Em seis casos de tétano do recém-nascido, CARRAU e PRADERI (1946), referem a morte de 4 dêles dentro das primeiras 30 horas e a cura de dois : o primeiro, com 16 dias de idade e 11 de evolução do tétano, tratado somente com o sôro ; o segundo, aos nove dias de vida e cinco de evolução da doença, recebeu penicilina e sôro.

Justificam o emprêgo sistemático da penicilina mais sôro antitetânico, por considerarem o tétano do recém-nascido como uma infecção mista produzida pelo bacilo tetânico mais germes de associação. Em nenhum dos seis casos tentaram isolar o agente causal da infecção.

Em um caso de tétano do recém-nascido, referido por PERNETTA e DE MARTINO (1947), e tratado, com sucesso, pela penicilina, não foi pesquisada a presença do *Cl. tetani*. Era uma criança com 13 dias de idade e sete de evolução do tétano.

Em 15 casos de tétano do recém-nascido, tratados só com penicilina, PERNETTA, RIBEIRO e DE MARTINO (1947), procuraram *Cl. tetani*. Na criança viva o material era colhido, raspando a região umbelical com pequena cureta ou com tampão de algodão e semeando em meio cultivado que denominaram Legroux-Assis (2 tubos). Êste meio, na opinião dos autores, permitiria a proliferação tanto de espécies anaeróbicas como aeróbicas. Aqueciam um dos tubos a 80°C e durante 1 hora, com o objetivo de extinguir as formas vegetativas de bactérias.

Pelo exame direto averiguaram, em todos os casos, a existência de flora polibacteriana. O material, previamente aquecido, era semeado em seguida.

Dessa sementeira faziam repiques para caldo simples, caldo glicosado, caldo anaeróbio, gelose em pé e placas de gelose. Aqueciam o caldo anaeróbio e a gelose em pé a 80°C durante uma hora. Em nenhum dos 15 casos estudados lograram obter crescimento de germes anaeróbios. Nos meios aeróbios verificaram a proliferação de flora polibacteriana banal, sem predominância de nenhum germe. Dos 15 casos observados, 3 curaram e 12 faleceram. Semeavam fragmentos do tecido umbelical, retirados durante as autópsias, em tubos com gelose que eram incubados durante 15 dias a 37°C. Obtiveram, em um único caso, o crescimento de um bastonete anaeróbio imóvel, dotado de esporo oval terminal, que não digeriu o soro e produzia gás na gelose com carne. Fizeram inoculações em cobaias, de doses crescentes de culturas desse germe, não tendo logrado demonstrar qualquer ação patogênica, daí terem identificado o seu germe como sendo *Clostridium tertium*.

Finalizando escrevem: "Esse resultado permite-nos tirar a conclusão de que o *tetanus neonatorum*, difere, sob o aspecto etiológico, do tétano traumático do adulto e da criança; na maior parte dos casos, pelo menos, não é uma infecção pelo *Cl. tetani*".

O juízo crítico dos resultados obtidos por PERNETTA, RIBEIRO e DE MARTINO leva a verificação que:

1.º) não obstante a abundante flora polibacteriana apenas conseguiram o crescimento de um anaeróbio, identificado como sendo *Cl. tertium*;

2.º) as provas empregadas foram evidentemente insuficientes para essa identificação;

3.º) o germe identificado pelos A. A. como sendo o *Cl. tertium* era imóvel, porém nenhuma das amostras de *Clostridium tertium* existentes na coleção de culturas do I. A. L. é imóvel. WEINBERG (1937) refere ser *Cl. tertium* móvel. BERGEY e outros também descrevem-no como móvel. Contudo o *Cl. tetani*, embora muito móvel, graças ao grande número de cílios longos e flexuosos que possui nas partes laterais, pode perder essa mobilidade. Com efeito, segundo WEINBERG (1937): "La mobilité disparaît lors de la sporulation. D'autre part BAUER (1924) a isolé des feces d'homme et de cobaye des souches de bacilles tetaniques immobiles";

4.º) o germe identificado como *Cl. tertium* possuía esporos ovais e terminais. Ora *Cl. tetani* possui esporos esféricos terminais, porém ZEISSLER descreveu amostras com esporos ovais em raquete. Em um grande número de amostras de *Cl. tetani* isoladas por FILDES, foram encontradas com relativa frequência, amostras com esporos ovais, principalmente entre as amostras não tóxicas para a cobaia.

Em trabalho posterior, PERNETTA, DE MARTINO e FARAH (1947) referem que: "O tratamento atual do *tetanus neonatorum* ainda deixa muito a desejar. Embora a introdução da penicilina na terapêutica dessa síndrome tenha representado notável progresso, a maior parte das crianças por ela atingida continua a morrer".

POTSCH (1947) em 5 casos observados, com 2 mortes e 3 curas, sendo que em 2 desses, o tratamento foi feito exclusivamente pela penicilina, e com as idades de 9,11 e 13 dias, datando a moléstia de 2, 3, 4 dias respecti-

vamente, pesquisou a presença do *Cl. tetani* em todos os casos, sempre com resultados negativos. As pesquisas foram feitas em cotos umbelicais, em exsudatos de feridas umbelicais, em materiais retirados das zonas profundas das feridas e, em casos de morte, semeando todo o umbigo. POTSCHE não informa qual a técnica e nem os meios de cultivo empregados e reconhece ser difícil o isolamento do agente da infecção. Diante dos resultados negativos, conclui que a responsabilidade pelo tétano umbelical não deve ser atribuída, exclusivamente, ao *Cl. tetani* e, que, a onfalite devida a estafilococos e a estreptococos pode também determinar um quadro clínico exatamente igual ao do tétano. Faz também a afirmação séria de que a penicilina, por si só, é suficiente para curar este estado mórbido.

Apreciando estas dúvidas com relação à etiologia do tétano do recém-nascido BAHIA e PEREIRA (1950) consideram precipitado admitir que a doença, até aqui conhecida como tétano neonatal não seja, realmente, o tétano clássico, e, ainda mais, que se possa admitir uma síndrome tetânica do recém-nascido, em tudo semelhante ao tétano, porém, causada por germes banais de supuração. Rebatem os argumentos apresentados. Mencionam como é difícil o isolamento do *Cl. tetani* e recordam que a negatividade do isolamento desse germe no tétano traumático do adulto, jamais alicerçou qualquer hipótese negativa em relação ao papel etiológico do *Cl. tetani*.

Acentuam que os germes secundários de associações estão presentes em todas as feridas contaminadas, facilitando a germinação dos esporos e a multiplicação das formas vegetativas do *Cl. tetani*. Citam ainda que o soro antitetânico, que falha em 90 a 96% dos casos do tétano do recém-nascido, também falha no tétano traumático do adulto em 50% a 60% dos casos, sem que essa falência grande tenha servido de argumento para que fossem destacados esses casos de tétano traumático como entidades mórbidas de etiologia diversa. Com a terapêutica associada soro antitetânico mais penicilina, alegam ter obtido 33,3% de curas; daí aconselharem seja instituída, sistematicamente, essa terapêutica associada. Insistem no fator idade e na mortalidade dentro das primeiras 24 horas ou 48 horas após o nascimento e concluem: "Tomando posição na pendência, somos de parecer que a similitude do tétano neonatal e do adquirido ou traumático, nas crianças de mais idade, assim como a circunstância de ser impossível diferenciar clinicamente o que é tétano do que é *síndrome tetânica neonatal*, convencem no sentido de não haver duas doenças, mas sempre a mesma causada pelo *Cl. tetani*".

Os resumos dos trabalhos referidos evidenciam as deficiências, omissões, falhas e dificuldades no isolamento do *Cl. tetani* em casos de tétano do recém-nascido. ANDERS (1906), sublinhando tais deficiências escreve: "In the majority of the cases reported the diagnosis was based on the clinical findings". E em muitos dos casos em que o bacilo não foi isolado, como no referido por PARRISH e HOPE (1923), o diagnóstico foi feito graças ao resultado obtido com a terapêutica empregada: "It seems safe to say that this was a case of *tetanus neonatorum*, despite the failure to isolate the organism, and that it was cured by the use of antitoxin".

Na identificação acurada de *Cl. tetani* devem ser satisfeitos, pelo menos dois entre os critérios seguintes: morfológico, cultural, de poder toxigênico e de aglutinação sorológica.



Aliás, os especialistas em microrganismos anaeróbios, salientam a dificuldade no isolamento de *Cl. tetani* em infecções tetânicas, mesmo quando empregados técnicas e aparelhamentos os mais aperfeiçoados.

A êsse respeito escreve ADAMSON (1919-20): "During the course of an investigation of the anaerobic organisms present in septic wounds, occurring in patients in the Second Western General Hospital in Manchester, a considerable number of anaerobic bacilli were isolated, but the presence of undoubted *B. tetani* was not demonstrable in any case. This was so even in material from no less than nine cases which showed undoubted clinical symptoms of tetanus. In these cases not only was the bacillus not seen, but inoculations of animals from mixed anaerobic cultures never produced the characteristic reactions.

This observation, combined with the fact that a varied group of anaerobic bacilli had been isolated, made it obvious that special methods must be employed for the isolation of the organism in question, and the present communication is an account of experiments carried out with that end in view"

Não obstante ter utilizado técnicas muito especiais, ADAMSON só conseguiu isolar *Cl. tetani* por 3 vezes, em um total de 12 casos de infecção tetânica indubitável.

Em sua excelente monografia MAC INTOSH e BULLOCH (1917), igualmente, reiteram: "The bacillus of tetanus has always been regarded as one of the most difficult anaerobes to isolate in pure culture. This difficulty accounts for many of discrepancies which exist in the description of its cultural characteristics".

Também MAC LENNAN (1939), alude à dificuldade de uma perfeita identificação de *Cl. tetani* escrevendo ainda: "Aberrant morphological and cultural variants have been described in recent years; non toxinogenic strains are known to be comparatively common".

Em dois casos de tétano do recém-nascido, muito bem estudados, DIETRICH (1951) relata não ter conseguido isolar *Cl. tetani*.

Da mesma maneira LITTLEWOOD, MANT e WRIGHT (1954), alegam não ter sido isolado *Cl. tetani* em um caso de tétano do recém-nascido observado por eles.

A essas dificuldades no isolamento e na identificação de *Cl. tetani* devem ser acrescentadas as possibilidades dos esporos desse anaeróbio poderem ser carregados para pontos muito diversos da porta de entrada, a órgãos distantes e a tecidos onde, após prolongado período de latência, se desenvolvem e produzem distúrbios gerais. *Cl. tetani* devido a sua capacidade involutiva e evolutiva, varia de anaeróbio estrito até microaerófilo com alterações morfológicas e biológicas profundas e atenuação do poder toxigênico, podendo mesmo se tornar completamente atóxico e inofensivo.

Na natureza pode ser encontrado em qualquer dessas fases biológicas, que correspondem a outros estados do poder patogênico essencial.

Conforme frisa D'ANTONA (1951), em certos terrenos chamados tetanígenos, *Cl. tetani* é mantido em condições adequadas de anaerobiose e de patogenia. Em outros terrenos sofre modificações em suas exigências de anaerobiose e em seu poder patogênico.

Ao lado dessas dificuldades no isolamento e na identificação, oriundas da própria biologia do germe, existem outras de não menor importância.

A flora polibacteriana que coexiste no coto umbelical dificulta o isolamento de *Cl. tetani* no tétano do recém-nascido, de acordo aliás com o que salientam LAVERGNE, HELLUY e FAIVRE (1945): "La presence à peu près constante d'une ou plusieurs espèces sporulées anaerobies dans les prélèvements de plaies tétanigènes, rend très difficile l'isolament à l'état pur de *Cl. tetani*. Elle oblige à nombreuses séparations successives en gelose Veillon et à de verifications frequentes".

Essas dificuldades, no isolamento de *Cl. tetani* são também salientadas por ALBERT (1948): "On sait que la culture simple de ces plaies est toujours envahie par les microbes banaux et que le B. de Nicolaïer y est generalment très rare, souvent introuvable".

Em 1893, já ROUX e VEILLARD haviam comprovado ser indispensável a associação microbiana na evolução dos esporos tetânicos e a conseqüente eclosão do tétano. Sem os fatores adjuvantes os esporos são fagocitados e imobilizados, podendo aguardar condições favoráveis que favoreçam a sua germinação, como evidenciam KAZER e MC CLELLAND (1917/18): "Several instances have been reported in which *B. tetani* or its spores have been found far from the point of entry. Traumatic spontaneous or cryptogenic tetanus has been explained on the assumption that spores of *B. tetani* may remain latent in the animal body for an undeterminate period and that when conditions become favorable they develop and bring about symptoms, through their toxins of lockjaw. Among the influences which may arouse the spores into activity are traumatic injury to the tissue in the immediate vicinity of the spore and invasion of some other microorganism".

Assim, tanto os germes piogênicos de associação secundária, como os esporulados anaeróbios e aeróbios, desempenham papel capital na germinação dos esporos e na evolução do tétano. OGILVIE (1940) assevera: "Wound sepsis and specially the toxins of other clostridia facilitate infection, but whether by lowering the oxidation reduction potential in the tissues or by preventing phagocytosis of the tetanus spores is still in dispute".

E conforme afirma BAHIA (1950): "Os tecidos supurados, necrosados, destruídos e hemorrágicos favorecem a germinação dos esporos. Por seu turno necrose e mumificação, mais ainda putrefação do coto, são condições complementares à germinação do esporo".

A terra e outras substâncias estranhas (CARBERY, 1898) colocadas na ferida umbelical, propiciam o ambiente favorável à germinação do esporo e ao aparecimento das formas vegetativas de *Cl. tetani*.

Experiências feitas por GALEA e FALCHETTI (1933) comprovaram que, após a inoculação de esporos tetânicos na pele da cobaia, os mesmos se disseminavam rapidamente sendo encontrados espalhados por todo o organismo ao fim de oito dias. Nas cobaias normais, mesmo com os esporos disseminados por todo organismo, o tétano não se declarava. Ao contrário, nas cobaias portadoras de nódulos provocados pela farinha de infusórios ou pelo bacilo tuberculoso avirulento, o tétano se manifestava precoce ou tardiamente, em forma generalizada seguida de morte, ou de tétano localizado com rigidez muscular e cura subseqüente. A disseminação dos esporos tetânicos, englobados pelos fagócitos, se fazia por todo o organismo com localização

em órgãos os mais diversos. A disseminação era mais rápida nas cobaias portadoras de focos inflamatórios locais. Os esporos se fixavam nesses focos havendo eclosão posterior de tétano local ou geral. Nas cobaias não portadoras desses focos inflamatórios locais, experimentalmente provocados, embora com os esporos disseminados por todo o corpo, o tétano não se manifestava.

No recém-nascido os esporos tetânicos depositados no coto umbelical podem ser fagocitados, pois os tecidos estão vivos, o teor de oxigênio é alto e as bactérias de associação ainda não se desenvolveram o suficiente para diminuir o potencial redox. Englobados pelos fagócitos, esses esporos, transportados à distância, poderão proliferar ou não, com o conseqüente aparecimento do tétano no recém-nascido.

Ainda, no coto umbelical, sob a forma vegetativa, o *Cl. tetani*, não encontrando condições favoráveis, poderá disseminar pelos tecidos vizinhos, buscando ambiente mais favorável nas camadas tissulares profundas onde a quantidade de oxigênio é menor.

Aliás essa disseminação das formas vegetativas foi perfeitamente comprovada por LAVERGNE, HELLUY e FAIVRE (1945): "Ces faits montrent bien que *Cl. tetani* chez l'homme ne reste pas strictement localisé au point de pénétration, mais que l'on peut le retrouver dans les tissus environnantes".

O curto período de incubação, a precocidade com que apareçam os sintomas no recém-nascido, a gravidade com que evolui a doença, a alta mortalidade dentro das primeiras 24 ou 48 horas ou antes dos 7 primeiros dias de vida, estão condicionados a fatores vários, devendo entre outros ser destacado o "poder patogênico essencial" da raça infetante de *Cl. tetani*.

Esse "poder patogênico essencial" é a resultante de duas propriedades fundamentais: poder toxigênico e virulência. Por virulência deve ser entendida capacidade de proliferação aliada à capacidade de disseminação ou de invasão.

As formas clínicas do tétano, rotuladas como superagudas, agudas e subagudas, são a conseqüência desse "poder patogênico essencial" da amostra infetante e estão intimamente relacionadas com o período de incubação.

Tanto menor é o período de incubação, tanto mais grave é o tétano *neonatorum*.

Conforme relata SHACKLETON (1954): "If the incubation period is less than seven days or the period of onset two days or less the prognosis is bad". A porcentagem de sobrevivência corre paralela com o período de incubação de acôrdo com ECCLES (1901): "These show that for an incubation period of 10 days 4 percent of the patients recover and for an incubation period of from 11 to 15 days 27 percent recover".

Na natureza, *Cl. tetani* é encontrado, quer sob a forma vegetativa, quer sob a forma de esporos, em diferentes fases biológicas de evolução ou de involução a que correspondem outros tantos estados de "poder patogênico essencial". Nas terras ditas tetanígenas, existem condições ótimas para a manutenção e, mesmo refôrço da fase anaeróbica e patogênica.

De acôrdo com o que verificaram GOMES DE MATTOS (1951) e colaboradores, o tétano experimental produzido pelas formas esporuladas, tem período de incubação maior, pois há necessidade de implantação prévia.

Os esporos permanecem em estado de vida latente e começam a proliferar quando as condições lhes são favoráveis. Esta possibilidade explica os maiores períodos de incubação.

O período de incubação, após a entrada do germe no organismo do recém-nascido, através do coto umbelical ou da cicatriz, é completamente silencioso, não existe reação tissular de nenhuma espécie.

Constituídos os focos de infecção, a toxina tetânica começa a ser elaborada e difundida, sem que estes focos provoquem quaisquer reações locais ou gerais: a difusão da toxina tetânica se faz livremente por todo o organismo.

O organismo humano não possui imunidade natural, não podendo, portanto, antepor, nas condições normais, qualquer resistência contra a difusão da toxina tetânica.

Nenhum sinal precoce dá alarma contra a intoxicação tetânica. Os primeiros sintomas já evidenciam a impregnação das células dos centros medula-bulbo-protuberanciais.

A toxina tetânica provoca, nesses elementos celulares, intensos fenômenos irritativos que tornam paroxísticas as suas funções, sem causar lesões anátomo-patológicas específicas.

A sobrevida do tetânico depende da quantidade de toxina já fixada ou em vias de o ser pelo sistema nervoso central.

A antitoxina tetânica, em quantidade terapêuticamente adequada, é a única arma capaz de evitar com que a toxina circulante se fixe nas células sensíveis.

O diagnóstico tardio, a grande produção de toxina pelas raças hipertóxicas, as fracas doses de S. A. T. empregadas, são outras tantas condições capazes de explicar falhas da soroterapia. Igualmente a pequena massa sanguínea e o pequeno peso corporal do recém-nascido são fatores que favorecem maior concentração da toxina na circulação.

De longa data eram referidas dúvidas diagnósticas entre tétano do recém-nascido e estados de hipertonia, provocadas por causas várias, tais como as encefalites, as hemorragias intracranianas, as septicemias e a tetania e outros estados mórbidos similares.

Assim ECCLES, já em 1901 escrevia: "At the present cannot be doubted that practically all cases of *tetanus neonatorum* are the result of infection with tetanus bacillus, and this is especially true if the disease is epidemic; but it is possible that some of the cases which have been thus named are examples of convulsions, the result of cerebral injury at birth, and certainly in some cases injury at the base of the brain can be found".

Assim é de todo aconselhada a instituição precoce da soroterapia, pois a sobrevivência do recém-nascido dependerá da neutralização da toxina tetânica já fixada pelas células receptivas.

A falência da soroterapia antitetânica, que no tétano traumático do adulto, ocorre em 50 a 60% dos casos e, que, no tétano do recém-nascido se verifica entre 90% e 96% dos casos, tem servido também para negar o indiscutível papel etiológico do *Cl. tetani* no tétano do recém-nascido.

Nessa elevada percentagem de fracassos da soroterapia antitetânica no tétano do recém-nascido, não foram consideradas condições da mais alta importância estatística, tais como os casos gravíssimos que ocorrem nas

primeiras 24 e 48 horas após o nascimento, as doses insuficientes de S. A. T. aplicadas em casos muito graves e os estados de hipertonia em que não havia indicação para a soroterapia.

“*Tetanus neonatorum* is one of the most fatal of all diseases”, essa asserção de HINES (1930) encontra explicação na difusão geral, rápida e fácil, devida a afinidade especial e conseqüente impregnação do parênquima nervoso, pela toxina circulante em concentração elevada, dada a pequena massa corpórea e sanguínea do recém-nascido.

Na estatística elaborada por HINES (1930) a morte ocorreu em 5.767 casos, com 27 sobrevividas, o que representa uma mortalidade de 99,54% dos casos de tétano do recém-nascido.

A tal respeito e, com muita razão, GOMES DE MATTOS (1951) e seus colaboradores ponderam que: “A mortalidade, mais elevada no tétano *neonatorum* tratado com o sôro antitetânico do que no tétano acidental de outras idades, deve em parte ser atribuída a maior sensibilidade do recém-nascido às agressões tóxicas e infecciosas”.

Acresce, ainda, que os focos da infecção localizados no coto umbelical, praticamente não são atingidos pelo sôro ou pelo antibiótico, porém a toxina pode ser difundida desses focos através do líquido acronfálico, uma vez que a queda do cordão umbelical só ocorre do 4.º ao 6.º dia. Essa possibilidade da difusão da toxina tetânica foi bem evidenciada por CARVALHO (1952), estudando a difusão do azul de metileno, colocado sobre o cordão umbelical.

O alto “poder patogênico essencial” da raça infetante e a conseqüente maior quantidade de toxina produzida, explica também o fracasso da soroterapia antitetânica.

Após o 8.º dia de vida, a soroterapia antitetânica tem muito maiores possibilidades de sucesso, a fim de impedir seja instalada a severa toxemia dos centros nervosos, daí não haver fundamento para o fato de alguns pediatras desprezarem sistematicamente o sôro e só empregarem os antibióticos.

Embora a presente contribuição só se limite a considerar a etiologia do *tetanus neonatorum*, êsses fatos são mencionados para encarecer que a atitude negativista, frente à etiologia real da doença, representa grave risco para a vida de muitas crianças. Com efeito, elas poderiam ser salvas com a terapêutica mista e, no entanto, poderão sucumbir quando tratadas somente com o antibiótico, devido à ação da toxina tetânica contra a qual a penicilina não tem a menor ação terapêutica.

A penicilina exerce atividade sobre as formas vegetativas do *Cl. tetani*, e também sobre a flora de associação, não permitindo a proliferação dessa flora polibacteriana, que, exaurindo o oxigênio e diminuindo o potencial de oxirredução, facilita o desenvolvimento de *Cl. tetani*.

Na terapêutica do tétano *neonatorum* ao lado do S. A. T. e da penicilina, são aconselhados os agentes músculo-relaxadores (mefesin, succinil colina) que devem ser usados com cuidado pois conforme a opinião de SHACKLETON (1954): “On the whole, however, the results of the treatment of tetanus with the muscle relaxants were disappointing specially in the bad cases; and as late as 1952, KNOTT and COLE were able to write: “At present there is not preparation of curare which is reliable and safe, chiefly because the margin between the dose needed to produce muscular relaxation and the

control of the convulsions and that which will cause a dangerous paralysis of respiratory is too small”.

No combate aos espasmos tetânicos, o sulfato de magnésio em solução a 5%, por via muscular, na quantidade de 1 cm<sup>3</sup> foi usado, com sucesso, por BLACK e FOSTER (1949) e outros.

Sedativos que não deprimam os centros respiratórios, o ácido fênico são outros tantos tratamentos.

Falham tôdas as medidas terapêuticas no tétano *neonatorum* muito precoce, sendo assim, uma das doenças mais fatais.

#### BIBLIOGRAFIA

- ADAMSON, R. S. — 1919-1920 — On the cultivation and isolation of *Bacillus tetani*. Journ. Pathol. and Bact. **23** : 241.
- ALBERT, F. — 1918 — L'association microbienne dans l'infection tétanique. Son importance en clinique. Comp. Rend. Soc. Biol. **81** : 1057.
- ANDERS, J. M. e MORGAN, A. C. — 1906 — Tetanus neonatorum. Journ. Am. Med. Ass. **47** : 2083.
- BAHIA, A. e PEROBA, J. — 1950 — Contribuição ao estudo da etiologia e do tratamento do tétano neonatal. Ped. Puer. **19** : 227.
- BAHIA, A. — 1950 — Tétano neonatal : Etiologia e tratamento. Ped. Puer. **20** : 95.
- BAUER, J. H. — 1924 — The types of tetanus bacilli isolated from stools in Peking. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **21** : 265.
- BLOCK, W. M. e FOSTER, M. J. — 1949 — Tetanus of the new born infant. Journ. Pediatrics **34** : 632.
- CARBERRY, A. D. — 1898 — Tetanus neonatorum. British Med. Journ. **2** : 628.
- CARRAU, A. e PRADERI, J. A. — 1946 — Tétanos del recién nacido curado con penicilina y suero. Arch. Ped. Uruguay **17** : 309.
- CARVALHO, O. — 1952 — Estudos sobre o acronfálio. JI. Ped. **19** : 17.
- D'ANTONNA, D. — 1951 — Tétanos. Rev. Immun. Therap. Antimicr. **15** : 95.
- DIETRICH, H. F. — 1951 — Tetanus neonatorum. Journ. Am. Med. Ass. **147** : 1038.
- ECCLES, W. M. — 1901 — A case of tetanus neonatorum. Lancet **2** : 1491.
- ENGELHARDT, C. — 1944 — O emprêgo da penicilina num caso de tétano do recém-nascido. JI. Ped. **10** : 57.
- FRANKAU, C. — 1939 — Common infection of wounds : tetanus and gas gangrene. British Med. JI. **1** : 989.
- GALEA, M. e FALCHETTI, E. — 1933 — Étude sur l'action des foyers inflammatoires locaux. An. Inst. Pasteur **51** : 673.
- GOMES DE MATOS, A., PEREIRA, A., LACAZ, C. S. e FERREIRA, M. — 1951 — Contribuição para o estudo etiológico do tétano umbelical. Ped. Prat. **32** : 73.
- HINES, E. A. — 1930 — Tetanus neonatorum. Report of a case with recovery. Am. Journ. Disease Child. **39** : 560.
- KITASATO — Cit. in Zeitsch Hyg. Infek. **225**, 1889.
- KNUD FABER — 1890 — Die Pathogenese des Tetanus — Berlin. Klin. Wochens **27** : 717.
- KOSER, S. A., MC CLELLAND, J. R. — 1917-1918 — The fate of bacterial spores in the animal body. Journ. Med. Res. **37** : 259.

- LAVERGNE, V., HELLUY, J. R. e FAIVRE, G. — 1945 — Complexité de la flore microbienne anaérobie sporulée dans les plaies tetanigenes. C. R. Soc. Biol. **139** : 1151.
- LITTLEWOOD, A. H. M., MANT, A. K. e WRIGHT, G. P. — 1954 — Fatal tetanus in a boy after prophylactic tetanus antitoxin. British Med. Jour. **2** : 444.
- MAC INTOSH, J. e BULLOCH, W. — 1917 — The classification and study of anaerobic bacteria of war wounds. H. M. Stationery Office. Ed. London.
- MACLENNAN, J. D. — 1939 — The serological identification of *Cl. tetani* — British JI. Exp. Path. **20** : 371.
- NEGRO, R. C. e TOLOSA, M. — 1946 — Tétanos del recién nacido. Des casos curados com penicilina. Arch. Ped. Uruguay **17** : 288.
- NICOLAÏER — Cit. in Deut. Mediz. Wochens. 842, 1884.
- OGILVIE, W. H. — 1940 — Wound infection — The Lancet Limited Edit. London.
- PARRISH, P. L. e HOPPE, L. D. — 1923 — *Tetanus neonatorum*. Arch. Ped. **40** : 1923.
- PERNETTA, C., RIBEIRO, V. R. L. e DE MARTINO, H. — 1946 — Estudo sobre a etiologia do *tetanus neonatorum*. Hospital **30** : 725.
- PERNETTA, C., DE MARTINO, H. e FARAH, N. J. — 1947 — Sobre o tratamento do *tetanus neonatorum*. Hospital **32** : 103.
- PERNETTA, C. e DE MARTINO, H. — 1945 — *Tetanus neonatorum* tratado pela penicilina. Hospital **28** : 95.
- POTSCH, N. — 1947 — Tétano umbelical e seu tratamento. JI. Ped. **12** : 47.
- SHACKLETON, P. — 1954 — The treatment of tetanus. Lancet **267** : 155.
- ROUX, E. e VAILLARD, L. — 1893 — Contribution à l'étude du tétanos. An. Inst. Pasteur **7** : 65.
- WEINBERG, M., NATIVELLE, R. e PREVOT, A. R. — 1937 — Les microbes anaérobies. Masson & Cie. Edit. Paris.





## ANTEPROJETO DA NOVA FARMACOPÉIA BRASILEIRA (\*)

*(Síntese elaborada pelo Dr. Ariosto Büller Souto,  
diretor do Instituto Adolfo Lutz e presidente da  
Comissão de Padronização Farmacêutica).*

A farmacopéia é a bíblia do farmacêutico, e constitui a fonte mais segura e o melhor meio para comprovação da sua responsabilidade profissional. Entretanto essa bíblia deverá ser periódicamente renovada e atualizada de maneira clara e precisa, pois a mesma não comporta interpretações que as do seu texto oficial.

Até a data da Independência do Brasil vigorou, como único código farmacêutico oficial, a "Pharmacopéia Geral para o Reino e Domínios de Portugal", de autoria do Professor da Universidade de Coimbra, dr. Francisco Tavares, e publicada por ordem de Dna. Maria I, em 1794.

Após a Independência, foi admitida, além daquele código, também o "Codex Medicamentarius sive pharmacopoea Gallica".

Em 29 de abril de 1851, pelo decreto 828, foi ordenado que se observasse o Regulamento da Junta de Higiene Pública, mandando que os seguintes textos oficiais deveriam existir, obrigatoriamente, nas Farmácias: "Codex Medicamentarius sive pharmacopoea Gallica"; Conspecto das Farmácias, por Jourdan; Matéria Médica; Formulário de Bouchardat; Farmacopéia Geral para os Reinos e Domínios de Portugal; Farmacopéia de Foy e Código Farmacêutico e Farmacografia.

Em 1882, pelo decreto 8.387, foi adotado, oficialmente, o "Codex Medicamentarius sive pharmacopoea Gallica" como único Código até que se fizesse a Farmacopéia Brasileira, que seria confeccionada por uma Comissão a ser nomeada pelo Governo.

Foi só em 1887 que o Governo Brasileiro, por solicitação de centros científicos nacionais, cogitou de resolver o assunto, nomeando uma Comissão da qual faziam parte, entre outros, os drs. Ezequiel Corrêa dos Santos, Agostinho José de Souza Lima e Marques de Hollanda.

Todavia, nada se fez de positivo, até que, em 1897, renasceu a idéia da Farmacopéia Brasileira, no Ministério de Amaro Cavalcanti. Novamente foi nomeada uma comissão liderada pelo Professor Agostinho José de Souza Lima e com a participação de Cezar Diogo e Orlando Rangel. A questão da confecção da Farmacopéia foi objeto de desvelado interesse também de Oswaldo Cruz, que entrando para a Saúde Pública, e reformando os serviços sanitários do Brasil, estabeleceu no seu Código Sanitário, um artigo que tratava de solucionar esse problema. Contudo, o

---

(\*) Apresentado ao V Congresso Brasileiro de Farmácia, São Paulo, 1954. Entregue para publicação em 11-11-54.

acúmulo de problemas de outra monta e a urgência não lhe deixaram tempo para solução do assunto.

Eis porém, que, no infeliz decreto 10.821, de 18 de março de 1914, que deu novo regulamento à Diretoria Geral de Saúde Pública, eliminou-se o artigo referente à obrigação de se criar a Farmacopéia Brasileira.

Entretanto o Govêrno de São Paulo, ao contrário do Govêrno Federal, manteve no seu regulamento sanitário a idéia da organização da Farmacopéia Brasileira.

Um novo apêlo foi feito por um grupo de profissionais farmacêuticos, por ocasião do 1.º Congresso de Medicina Paulista, para que, aproveitando-se a oportunidade, se resolvesse o problema da Farmacopéia. Centenas de apelos foram feitos, e como as sociedades de Farmácia do país e profissionais de outros Estados não se manifestassem a respeito, o grupo grande de profissionais paulistas não desanimou dêsse intento. Apoiado pelo Diretor Geral do Serviço Sanitário, dr. Arthur Neiva e, com a aprovação do Secretário do Interior, dr. Oscar Rodrigues Alves, elaborou um Código Farmacêutico que teve a denominação de "Farmacopéia Paulista". Esta farmacopéia foi unanimemente aprovada pelo Congresso Médico Paulista em sessão de 10 de dezembro de 1916.

A comissão, encarregada pelo 1.º Congresso Médico Paulista da confecção da "Farmacopéia Paulista", estava assim constituída: João Florentino Meira de Vasconcellos, Firmino Tamandaré de Toledo Júnior, Cristovam Buarque de Hollanda, Luiz Manoel Pinto de Queiroz, José Malhado Filho, Joaquim Maynert Kehl e João Alfredo Varella.

Editada em 1917, colaboraram nessa Farmacopéia, Arthur Neiva, José Valeriano de Souza, Henrique Lindenberg, Augusto Cezar Diogo, João Xavier da Silveira e João Florentino Meira de Vasconcellos Netto.

É interessante notar que, apesar de baseados no Codex Francês, a comissão não o traduziu simplesmente, porém adaptou-o, modificando-o e introduziu tipos orginais de extratos fluidos. Pensava ser esta farmacopéia o ponto de partida para a elaboração daquela tão esperada Farmacopéia Brasileira.

Como nada fôsse feito, um homem chamou a si tôda a responsabilidade de elaborar uma farmacopéia para o Brasil. Após 10 anos de trabalho perseverante, coube a êsse farmacêutico brasileiro o mérito excepcional de nos libertar dos códigos farmacêuticos exóticos.

Cabe, unicamente, ao farmacêutico Rodolfo Albino Dias da Silva todo o merecimento da elaboração do Código Farmacêutico Brasileiro.

Em 1924, aparecia a obra de Rodolfo Albino Dias da Silva, apresentada ao então Diretor do Departamento Nacional de Saúde Pública, dr. Carlos Chagas. Nesse ano, aquêle diretor nomeou uma comissão revisora, constituída por José Malhado Filho, Alfredo Silva Moreira, Isaac Werneck da Silva Santos, Antonio Pacheco Leão, Renato de Souza Lopes e Artidônio Pamplona. Essa Farmacopéia foi tornada oficial pelo decreto 17.509, de 4-11-1926. Nessa época, a Farmacopéia Brasileira foi a melhor das Farmacopéias até então existentes. Todavia se tornava necessário criar uma comissão de revisão dessa Farmacopéia, para que ela continuasse

sempre atual; assim foi que, pela portaria do Diretor do Departamento Nacional de Saúde Pública, n.º 121 A, de 23 de junho de 1938, criou-se essa comissão.

O Decreto n.º 9.819, de 1.º de julho de 1942, que remodelou os serviços da Saúde Pública Federal criou, além do Serviço Nacional da Fiscalização da Medicina, as Comissões de Biofarmácia e de Revisão da Farmacopéia. Através da "Portaria" n.º 136, de 11 de junho de 1942, foram designados os membros da Comissão de Revisão da Farmacopéia: Sebastião Duarte de Barros, Oswaldo de Almeida Costa, Gilberto Vilela, Oswaldo de Almeida Costa, Oswaldo Lazarini Peckolt, Antonio Caetano Azevedo Coutinho e Virgílio Lucas.

A Comissão de Revisão da Farmacopéia passou a funcionar sob a presidência do dr. Roberval Cordeiro de Farias, seu presidente nato, tendo elaborado vários "Suplementos".

A Portaria n.º 42, de 2 de março de 1943, aprovou o 1.º Suplemento; a Portaria n.º 24, de 14 de abril de 1945, aprovou o 2.º Suplemento e a Portaria n.º 39, de 13 de junho de 1950, aprovou o 3.º Suplemento.

A Portaria n.º 10, de 24 de outubro de 1951, designou os membros constituintes das 9 Subcomissões técnicas da Comissão de Revisão da Farmacopéia e os seus respectivos coordenadores; a Portaria n.º 12, de 10 de novembro de 1951, os membros da Subcomissão Regional de São Paulo, da Comissão de Revisão da Farmacopéia.

Os trabalhos a cargo da Subcomissão Regional de São Paulo foram transferidos para a "Comissão de Padronização Farmacêutica". Foi a aludida "Comissão" que elaborou o anteprojeto da nova "Farmacopéia Brasileira".

A *Comissão de Padronização Farmacêutica* foi criada, por comum acórdo, entre o Instituto Adolfo Lutz, a Universidade de São Paulo, órgãos de fiscalização sanitária e as entidades de classe da indústria farmacêutica e do comércio farmacêutico, sendo constituída por 6 membros representantes da entidades componentes da mesma e denominados delegados:

1.º Instituto Adolfo Lutz (Dr. Ariosto Büller Souto); 2.º Serviço de Fiscalização do Exercício Profissional (Dr. Newton Andreucci); 3.º Universidade de S. Paulo (Prof. Carlos Henrique Liberalli); 4.º Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica de S. Paulo (Dr. Antonio Gomes Xavier Netto); 5.º Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos, no Estado de S. Paulo (Dr. Tarquínio Barbosa de Oliveira); 6.º Sindicato do Comércio Atacadista de Drogas e Medicamentos do Estado de S. Paulo (Farm. Manoel Lopes de Oliveira Netto).

A elaboração da nova farmacopéia brasileira estava perfeitamente enquadrada dentro das finalidades da Comissão de Padronização Farmacêutica, que eram:

- a) estudar quaisquer medidas tendentes a favorecer o aperfeiçoamento técnico e econômico no domínio farmacêutico;
- b) articular os órgãos públicos de contróle, tanto legal como técnico, com a indústria e o comércio farmacêuticos, de modo a estabe-

- lecer-se uma ampla e recíproca assistência na obra comum de proteção à saúde pública;
- c) estudar e sugerir, aos órgãos sanitários federais, modificações urgidas pelas codificações de normas técnicas farmacêuticas (farmacopéia, formulários oficiais, repertórios), de forma a atualizá-las em face da realidade brasileira;
  - d) fixar normas técnicas de produção, conservação e controle de drogas e medicamentos não oficializados, divulgando-as amplamente antes de exigida a sua observância;
  - e) fornecer padrões de aferição, indispensáveis à realização de métodos analíticos;
  - f) fixar os limites de tolerância admissíveis industrialmente na precisão de pesos e medidas;
  - g) colaborar no critério a ser adotado para interpretação de discordância entre a dosagem teórica (constante da fórmula) e a dosagem prática (resultado analítico) relativamente a drogas e medicamentos;
  - h) estudar os prazos de validade admissíveis para produtos sujeitos à perda de atividade pelo tempo, assim como os cuidados de conservação exigíveis em face de inativação por outros fatores.

A Comissão de Padronização Farmacêutica iniciou os seus trabalhos a 11 de setembro de 1951, passando a funcionar no Instituto Adolfo Lutz, onde realizou a totalidade de suas reuniões plenárias.

A fim de dividir a vastíssima matéria da nova farmacopéia brasileira, foram estabelecidas nove subcomissões técnicas: química mineral, química orgânica, farmacognosia, hormônios, antibióticos, esterilização, sêros e vacinas, vitaminas e farmacotécnica, constituídas por 1 coordenador e vários membros em um total de 58 componentes. No decorrer destes três anos de trabalhos alguns coordenadores foram substituídos por motivos vários.

Todo programa, proposto em 1951, foi completamente executado até novembro de 1954, durante 3 anos de trabalho ininterrupto. Foram realizadas 78 reuniões plenárias e um número incontável de reuniões pelas 9 subcomissões técnicas. Foram elaboradas 440 monografias, 797 anteprojetos, 17 recomendações e 2 considerações.

Os Coordenadores das nove subcomissões técnicas da Comissão de Padronização Farmacêutica, em reunião havida em 27 de novembro de 1952, aprovaram a instituição de novas subcomissões técnicas, e que terminaram também os seus trabalhos nas épocas previamente estabelecidas a cujo cargo ficaram os seguintes assuntos:

ÍNDICE DE ÓLEOS — (Prof. Henrique Tastaldi, dra. Erna Maerz e dr. Antonio Mello Pereira); MICRODESTILAÇÃO — (Prof. Henrique Tastaldi); MICROSSUBLIMAÇÃO — (Prof. Henrique Tastaldi); PERCOLAÇÃO E MACERAÇÃO — (Subcomissão de Farmacotécnica); SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS E INDICADORES — (Subcomissão de Química Mineral). CINZAS OU SUBSTÂNCIAS FIXAS: a) droga —

(Subcomissão de Farmacognosia); b) produtos orgânicos — (Subcomissão de Química Orgânica); c) produto inorgânico — (Subcomissão de Química Mineral); DETERMINAÇÃO DE ALCÓOL E TABELA ALCOOMÉTRICA — (Subcomissão de Química); DOSEAMENTO DE SAIS ALCALINOS DE ÁCIDOS ORGÂNICOS — (Subcomissão de Química Mineral); DENSIDADE, PONTO DE EBULIÇÃO, PONTO DE FUSÃO, PONTO DE CONGELAÇÃO, PODER ROTATÓRIO, ÍNDICE DE REFRAÇÃO E AFINS — (Subcomissão de Química Orgânica); SOLUBILIDADES — (Subcomissão de Química Mineral); REAÇÃO DE ANÍONS E CATÍONS — (Subcomissão de Química Mineral); AFERIÇÃO DE APARELHOS VOLUMÉTRICOS — (prof. Henrique Tastaldi, drs. Germínio Nazário e Roseira de Mattos); DOSEAMENTO E TITULAÇÕES — (Subcomissão de Química Inorgânica); EXAMES DE VIDROS — (prof. H. C. Liberalli, dr. Hércules Vieira Campos, João Domingues e Waldomiro Pregnotatto); CONSERVAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS — (Subcomissões de Farmacognosia e Farmacotécnica); POSOLOGIA — (prof. Richard Wasicky, drs. Cyro Nogueira, Salles Cunha e Penildon Silva); MÉTODOS BIOLÓGICOS E MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS — (prof. Henrique Tastaldi, dr. Cyro Nogueira e dra. Nisa Penteado); REVISÃO DE TODAS AS TABELAS DA ATUAL FARMACOPÉIA — (Subcomissão de Química Orgânica); ANÁLISES CLÍNICAS — (prof. Henrique Tastaldi); pH E AFINS — (Subcomissão de Química Mineral); MÉTODOS FÍSICOS — espectografia, fotometria, colorimetria, viscosimetria, turbimetria — (prof. Aristoteles Orsini, prof. Rafael Faro Neto, dr. Mario Campos Júnior); PLANEJAMENTO E REDAÇÃO FINAL — (prof. H. C. Liberalli, Júlio S. de Toledo, dr. Miguel Sanches Ruiz). Exceto os trabalhos pertinentes à Conservação de Substâncias, Posologia, Reação de Aníons e Cátions, Planejamento e Redação Final, todos os outros foram concluídos até novembro de 1954.

A seguir são indicados os membros componentes das várias subcomissões e relacionadas as monografias elaboradas.

#### SUBCOMISSÃO DE QUÍMICA ORGÂNICA

Coordenador: prof. Quintino Mingoja

Membros: Geraldo Sziska  
Germínio Nazário  
Mario Domingues  
Paulo Ferreira de Carvalho  
Tabajara Segundo Gloria

Esta Subcomissão, constituída de 6 membros, elaborou 210 monografias e apresentou em 1952, como recomendação, uma lista de compostos orgânicos assim subdivididos:

- a) Compostos orgânicos a serem excluídos;
- b) Compostos orgânicos a serem incluídos;

- I) Inscritos na Farmacopéia Internacional e U. S. P. XIV
- II) Inscritos na Farmacopéia Internacional
- III) Inscritos na U. S. P. XIV e no N. N. R.
- IV) Não oficializados, porém de uso consagrado.

No mesmo ano, apresentou as "Normas de Nomenclatura de Química Orgânica", que serviriam à Farmacopéia. Havendo porém necessidade de ampliação dessas normas, foi efetuada, com a subcomissão de Química Mineral uma reunião conjunta, dela resultando o trabalho: "*Nomenclatura de Química Orgânica*". Esse trabalho elaborado pelo prof. Quintino Mingoja, Germínio Nazário e Hercules V. Campos, foi aprovado em reunião da Seção de São Paulo da Associação Brasileira de Química.

Durante o seu período de atividade a Subcomissão de Química Orgânica apresentou as seguintes monografias: Antimônio-Tioglicolato de sódio; Antimônio-tartarato de sódio; Acetarsol; Ácido paraminossalicílico; Anfetamina; Ácido undecilênico; Aminobenzoato de butila; Aminofilina; Ácido acetilsalicílico; Ácido benzóico; Aminobenzoato de etila; Aconitina; Amidopirina; Antimônio-tartarato de potássio; Atropina; Acetanilida; Ácido acético; Ácido esteárico; Ácido oléico; Ácido láctico; Ácido salicílico; Ácido tânico; Ácido tartárico; Azul de metileno; Acetilparaminossalol; Ácido acetilotânico; Ácido valeriânico; Bromidrato neutro de quinina; Bromidrato de hiosciamina; Bromidrato básico de quinina; Betanaftol; Benzonaftol; Benzaldeído; Bromidrato de escopolamina; Barbital; Barbital sódico; Bromidrato de homatropina; Benzoato de benzila; Bifosfato de cloroquina; Brometo de neostigmina; Bromofórmio; Cloridrato de proguanila; Carbasona; Cloridrato de papaverina; Cafeína e benzoato de sódio; Cocaína; Cloridrato de cocaína; Codeína; Cloridrato de morfina; Cloridrato de efedrina; Cloridrato de emetina; Cloridrato de tetracaína; Carbacol; Colchicina; Cloridrato de metadona; Cloridrato de metapon; Cloridrato de isoprenalina; Cloridrato de lobelina; Cloridrato de petidina; Cloreto de tubocurarina; Cloridrato de diclorofenarsina; Cloridrato de mepacrina; Cloridrato de oxofenarsina; Cloridrato de prometazina; Cloridrato de tripelenamina; Clorofenotano; Cânfora; Cloral hidratado; Cloridrato de quinina; Cloridrato de apomorfina; Cloridrato de procaína; Clorobutanol; Cloreto de etila; Clorofórmio anestésico; Cresol; Cinchofeno; Carbromal; Cloreto de hidrastinina; Cloridrato de etilmorfina; Cloridrato neutro de quinina; Cloridrato de pilocarpina; Dimercaprol; Dicumarol; Digoxina; Dextrose; Estricnina; Etil-carbonato de quinina; Eugenol; Eucaliptol; Etiluretano; Etanol; Etanol absoluto, Etanol diluído; Éter anestésico; Éter vinílico; Estibofeno; Fosfato de pentaquina; Fosfato de codeína; Fenobarbital; Fenobarbital sódico; Fenitoína; Fosfato de histamina; Fenacetina; Fenol; Fenazina; Fenolftaleína; Guaiacol; Glicerol; Hexobarbital; Hexobarbital sódico; Hidrato de amileno; Hexilressorcinol; Hidrato de piperazina; Hexametileno-tetramina; Isoniazida; Iôdo bismutato de quinina; Iodofórmio; Lactose; Lanatósido C; Metilsulfato de neostigmina; Maleato de ergometrina; Mersalil; Metionina; Manitol; Mentol; Merbromino; Metilparabeno; Nitrato de estricnina; Nitrato de pilocarpina; Nitrito de amila; Neoarsfenamina;

Nitrato de fenil-mercúrio; Nitrato de cocaína; Nicetamida; Pamaquina; Pentetrazol; Picrotoxina; Paraminossalicilato de sódio; Profenamina; Propilparabeno; Quinina; Quinidina; Ressorcinol; Sulfarsenol; Sulfato de morfina; Sulfato de quinidina; Succinilsulfatiazol; Sulfadiazina sódica; Sulfamerazina sódica; Sulfatiazol sódico; Sulfato de anfetamina; Sulfato de butacaína; Solução de borato de fenil-mercúrio; Sulfizoxazolo; Sulfadiazina; Sulfaguanidina; Sulfanilamida; Suramina sódica; Sulfato de fisostigmina; Sulfato de isoprenalina; Salicilato de fisostigmina; Sulfato de quinina; Sulfato de atropina; Sacarose; Sacarina; Sacarina solúvel; Salicilato de fenazona; Salicilato de fenila; Salicilato de metila; Solução de formaldeído; Sulfato de esparteína; Sulfato de estricnina; Sulfato neutro de quinina; Triparsamida; Teobromina sódica e acetato de sódio; Teofilina sódica e acetato de sódio; Tetracloroetileno; Tiopental sódico e carbonato de sódio; Tribromoetanol; Tartarato de hidrocodona; Tartarato de arterenol; Triiodo etilato de galamina; Tartarato de ergotamina; Tiosilcoramida sódica; Teofilina; Tetracloroeto de carbono; Tanato de albumina; Teobromina; Terpina hidratada; Trietanolamina; Timol; Valerianato de quinina; Vanilina.

EM APÊNDICE: Cinzas em compostos orgânicos; Determinação do índice de refração; Determinação do ponto de congelação; Determinação do ponto de fusão; Determinação do ponto de ebulição; Determinação do grau alcoólico; Determinação da rotação ótica e do poder rotatório específico; Pêso por centímetro cúbico; Densidade; Pêso específico; Tabela alcoométrica.

#### SUBCOMISSÃO DE QUÍMICA MINERAL

Coordenadores: Erna Maerz  
Cendy Guimarães

Membros: Ernesto Milanese  
Francisca Celina Franco Vaz  
Hercules Vieira de Campos  
Julia Salvatore Pallazi  
Julio Sauerbronn de Toledo  
Maria de Abreu Costa Valente  
Mario Scarpelli

Esta comissão, constituída de 9 membros, elaborou 93 monografias. Como recomendação, esta subcomissão elaborou, em 1952, uma lista de exclusões e inclusões de substâncias inorgânicas. No mesmo ano, esta subcomissão elaborou um estudo pormenorizado sobre o limite para cloratos e sulfatos nos compostos químicos, propondo então normas próprias para análise daqueles íons em compostos químicos.

Problema de enorme importância foi abordado por essa subcomissão, qual seja o da nomenclatura química inorgânica. Até esta data todas as tentativas para a uniformização da nomenclatura de química inorgânica em nosso país não haviam dado resultados positivos. A subcomissão de Química Mineral chamou a si o encargo da uniformização da nomencla-

tura. Em janeiro de 1954 o prof. H. Rheinboldt e H. V. Campos apresentaram como recomendação, um apanhado sôbre o problema, sob o título: "O aspecto atual da nomenclatura inorgânica". Neste ínterim, a subcomissão, animada com o projeto da nomenclatura inorgânica, resolveu ampliá-la de modo a se tornar a "Nomenclatura Brasileira de Química Inorgânica" de uso não só da Farmacopéia Brasileira, mas também dos livros e revistas científicas e de escolas onde se ministram aquela disciplina. Para êsse trabalho, de tão grande envergadura, foi, especialmente convidado pelo Sr. Presidente da C.P.F., o prof. Heinrich Rheinboldt, professor contratado de Química Geral e Inorgânica da Universidade de São Paulo. Assim, o prof. H. Rheinboldt e Hereules V. Campos apresentaram à Comissão de Padronização Farmacêutica o trabalho: "*Nomenclatura e Notação de Química Inorgânica*", que consta de 41 páginas. Esse trabalho foi apresentado ao Congresso Brasileiro de Química realizado em São Paulo, em julho de 1954, tendo despertado enorme interesse.

Outra contribuição muito valiosa para a ciência brasileira foi o conceito de droga estabelecido pela subcomissão de Química Mineral.

Em as considerações sôbre a definição de droga, foram apresentadas as definições dos dicionários, enciclopédias, textos de farmacologia e matéria média, etc., num total de 43 citações. Durante o tempo de suas atividades, a subcomissão elaborou as seguintes monografias, das quais ressalta o esmero com que foram cuidados: "Determinação de Nitrogênio" e "Processos para a determinação do pH"; Acetato de potássio; Acetato de chumbo; Acetato de sódio; Ácido clorídrico; Ácido fosfórico; Alúmen; Alúmen calcinado; Argila; Arseniato dissódico; Ácido nítrico; Ácido bórico; Bentonita; Benzoato de lítio; Bismuto-tartarato de sódio; Brometo de potássio; Brometo de estrôncio; Benzoato de sódio; Brometo de amônio; Carvão vegetal ativado; Carvão animal purificado; Carvão vegetal; Carbonato de magnésio; Citrato de sódio; Cloreto de sódio; Carbonato de cálcio; Cloreto de amônio; Cloreto de mercúrio; Cloreto de mercúrio II; Carbonato monossódico; Cacodilato de sódio; Carbonato de lítio; Dióxido de carbono; Citrato de ferro amoniacal; Estearato de zinco; Estearato de cálcio; Estearato de magnésio; Enxôfre sublimado; Ferro reduzido; Hidróxido de cálcio; Glicerofosfato de cálcio; Glicerofosfato de sódio; Fosfato de cálcio tribásico; Glueonato de cálcio; Fosfato de sódio bibásico; Galato de bismuto; Hipoclorito de cálcio; Hipofosfito de cálcio; Iôdo; Iodeto de sódio; Iodeto de potássio; Lactato de cálcio; Mercúrio purificado; Monóxido de nitrogênio; Metilarsinato de sódio; Nitrato básico de bismuto; Nitrato de potássio; Nitrato de prata; Óxido amarelo de mercúrio; Oxicianeto de mercúrio II; Permanganato de potássio; Perborato de sódio; Peróxido de magnésio; Óxido de magnésio; Óxido de zinco; Peróxido de zinco; Oxigênio; Peróxido de hidrogênio; Propionato de sódio; Oxalato de ferro II; Prata coloidal; Proteinato de prata; Salicilato básico de bismuto; Sulfato de magnésio; Sulfato de zinco; Taleo; Tartarato de potássio monobásico; Tiossulfato de sódio; Tiossulfato



de magnésio; Tetraborato de sódio; Trióxido de arsênio; Trissilicato de magnésio; Vitelinato de prata.

EM APÊNDICE: Doseamento de sais alcalinos de ácidos orgânicos; Determinação dos limites de tolerância de cloretos, sulfatos, ferro, metais pesados (como chumbo) e Arsênio (como trióxido); Determinação do nitrogênio; Indicadores (soluções e papéis); Processos para a determinação do pH; Soluções reagentes SR; Soluções-padrão para controle de limites; Soluções volumétricas.

#### SUBCOMISSÃO DE FARMACOGNOSIA

Coordenador: Richard Wasicky

Membros: Antonio Mello Pereira

Astolfo Souza Grotta

João Helou

Roberto Wasicky

Tarcílio Neubern de Toledo

Esta subcomissão, constituída de 6 membros, elaborou 132 monografias. A primeira tarefa dessa comissão foi apresentar em conjunção com a subcomissão de Farmacotécnica, uma lista de inclusões e exclusões de drogas. A subcomissão de Farmacognósia apresentou as suas monografias depois de acurada análise micro e macroscópica da maioria das drogas. Foi mesmo muitas vezes necessário fazer vir drogas das fontes originais, para que esse estudo pudesse chegar a bom termo.

Foram as seguintes as monografias apresentadas: Abacateiro; Abóbora; Amilo; Ameixa; Aloés; Arnica; Alho; Altéia; Acônito; Aleachofra; Ágar; Alcaçuz; Agrião; Alfavaca campestre; Alcatrão da hulha; Banha; Bálsamo do Perú; Bálsamo de Tolú; Benjoim de Sumatra; Benjoim de Sião; Boldo; Baunilha; Barbatimão; Beladona; Cajueiro; Chapéu de couro; Catuaba; Calumba; Cureuma; Cola; Cêra de carnaubeira; Canela da China; Canela do Ceilão; Camomila vulgar; Cacau; Carqueja amarga; Cardamomo; Colofônia; Chicória (folha); Chicória (raiz); Castanha da Índia; Cáscara-sagrada; Cipó cabeludo; Cratêgo; Crisarobina; Cipó-caboclo; Cipó-cravo; Cólchico; Condurango; Cêra branca; Dedaleira; *Digitalis lanata*; Essências; Extratos; Guaraná; Fel de boi; Feto macho; Genciana; Hidraste; Essência de anis; Essência de badiana; Essência de funcho; Essência de coentro; Essência de palmarosa; Gelatina; Goma-adragante; Goma-arábica; Goma-caraia; Grindélia; Guaco; Hamamélis; Ipecacuanha; Jalapa; Jalapa do México; Jurubeba; Laranja amarga; Limão; Licopódio; Modelo para as monografias de drogas animais e vegetais; Lobélia; Mulungú; Manteiga de cacau; Mel; Maná; Malva; Malte; Lanolina anidra; Maracujá; Levedura seca; Mostarda preta; Meimendo; Muirapuama; Noz vômica; Milho; Pó de sene; Pó de ópio; Pó de goma-adragante; Pó de goma-arábica; Polígala; Badiana; Pau pereira; Quina amarela; Quina vermelha; Resina de jalapa do Brasil;

Ratânia; Ruibarbo, Rauvólfia; Raiz de São João; Erva-tostão; Sapé; Simaruba; Sene; Terebintina; Trombeteira; Taiuiá; Valeriana; Vétrato verde; Viburno.

EM APÊNDICE: Cinza insolúvel em ácido; Doseamento de drogas alcaloídicas; Determinação de óleos voláteis em drogas; Exame bacteriológico de gelatina; Índice de amargor; Índice de dulçor; Método para a colheita e análise de drogas animais e vegetais; Matéria estranha em drogas animais e vegetais; Meios de cultura para gelatina; Resíduo por incineração.

#### SUBCOMISSÃO DE HORMÔNIOS

Coordenador: Cyro Camargo Nogueira

Membros: Ananias Porto  
Antonio Saad  
Cassio Salles Cunha  
João Pereira  
Raquel Melo Teixeira Rugai

Esta subcomissão, constituída de 6 membros, elaborou 59 monografias. Apresentou, em 1952, como recomendação, uma lista de hormônios que deveriam figurar na nova Farmacopéia. Depois de discutidas essas inclusões a subcomissão elaborou as seguintes monografias: Acetato de cortisona; Acetato de desoxicortona; Adrenalina; Benzoato de estradiol; Bitartarato de adrenalina; Comprimidos de estradiol; Comprimidos de estrona; Comprimidos de acetato de cortisona; Comprimidos de hexestrol; Comprimidos estéreis de acetato de desoxicortona; Comprimidos de dienestrol; Comprimidos de dietilestilbestrol; Cápsulas de dietilestilbestrol; Comprimidos de propiltiouracilo; Comprimidos de etisterona; Comprimidos de testosterona; Comprimidos de pó de tireóide; Comprimidos de metiltiouracilo; Dipropionato de estradiol; Dienestrol; Dietilestilbestrol; Etisterona; Estrona; Gonadotrofina coriônica; Gonadotrofina sérica; Hexestrol; Injeção de benzoato de estradiol; Injeção de dipropionato de estradiol; Injeção de estrona; Injeção de adrenocorticotrofina; Injeção de acetato de desoxicortona; Injeção de extrato de paratireóides; Injeção de dietilestilbestrol; Injeção de progesterona; Injeção de adrenalina; Inalante de propionato de testosterona; Injeção de hipófise posterior; Injeção oleosa de adrenalina; Injeção de oxitocina; Injeção de gonadotrofina coriônica; Injeção de gonadotrofina sérica; Injeção de protamina zinco insulina; Injeção de globina zinco insulina; Metil-testosterona; Metiltiouracilo; Progesterona; Pomada oftálmica de bitartarato de adrenalina; Propiltiouracilo; Propionato de testosterona; Pó de tireóide; Pó de hipófise posterior; Testosterona; Tiroxina.

EM APÊNDICE: Doseamento do zinco nas injeções de insulina; Doseamento da injeção de insulina; Doseamento da injeção de globina zinco insulina; Doseamento da injeção de protamina zinco insulina.

## SUBCOMISSÃO DE ANTIBIÓTICOS

Coordenador: Carlos Henrique Liberalli

Membros: José Candido Fischer  
Marina Antunes  
Ney Galvão  
Nisa Penteado  
Waldemar Ferreira de Almeida

Esta subcomissão, constituída de 6 membros, elaborou 15 monografias. Iniciou suas atividades, apresentando em 1952, como recomendação as "Condições mínimas exigíveis para Laboratórios que preparam, manipulam ou acondicionam antibióticos e suas preparações". Em seguida apresentou considerações gerais sobre a inclusão de antibióticos na Farmacopéia Brasileira, com uma lista daqueles que deveriam figurar na nova Farmacopéia. Durante o período de suas atividades, a subcomissão elaborou as seguintes monografias: Bacitracina; Cloranfenicol; Cloridrato de Aureomicina; Comprimidos de Penicilina G; Diidroestreptomicina; Estreptomicina; Injeção oleosa de Penicilina G procaína; Penicilina G potássica; Penicilina G procaína; Penicilina G sódica; Sulfato de diidroestreptomicina; Sulfato de Estreptomicina; Tirotricina.

EM APÊNDICE: Métodos microbiológicos para doseamento de antibióticos.

## SUBCOMISSÃO DE ESTERILIZAÇÃO

Coordenadores: Ettore Rugai  
André Roseira de Mattos

Membros: Emilio Garcia  
João B. Domingues  
José Tolovi  
Nisa Penteado  
Walter Hoenen

Esta subcomissão, constituída de 7 membros, elaborou 20 monografias. Foram apresentadas as seguintes monografias: Algodão purificado; Atadura de gaze; Esparadrapo; Extrato de Levedura hidrossolúvel; Gaze absorvente; Gaze absorvente estéril; Peptona de caseína; Suturas cirúrgicas absorvíveis; Suturas cirúrgicas não absorvíveis.

EM APÊNDICE: Determinação da resistência de tecidos à tração; Determinação do poder absorvente do algodão purificado; L-cistina; Prova biológica para pirogênio; Provas de esterilidade para líquidos e sólidos; Esterilização — Métodos; Resazurina sódica; Reagentes e soluções reagentes; Determinação do diâmetro de suturas cirúrgicas; Determinação da resistência de suturas cirúrgicas à tração; Tioglicolato de sódio.

## SUBCOMISSÃO DE SOROS E VACINAS

- Coordenadores: José Bernardino Arantes  
Augusto de E. Taunay
- Membros: Anibal Pereira  
Ariosto Büller Souto  
Arnaldo Pereira  
Bruno Rangel Pestana  
Frederico Otenscooser  
Jandira Planet do Amaral  
Otto Bier  
Paulo Lacerda

Esta subcomissão, constituída de 10 membros, elaborou 40 monografias: Anatoxina diftérica; Anatoxina diftérica alúmen-precipitada; Anatoxina tetânica; Anatoxina tetânica alúmen-precipitada; Proteína purificada derivada da tuberculina; Soros antitóxico e antipeçonhento; Sôro antidiftérico "in natura"; Sôro antidiftérico purificado; Sôro antitetânico "in natura"; Sôro antitetânico purificado; Sôro antibotrópico "in natura"; Sôro antibotrópico purificado; Sôro antierotático "in natura"; Sôro antierotático purificado; Sôro antiofídico "in natura"; Sôro antiofídico purificado; Sôro antioedematiens "in natura"; Sôro antioedematiens purificado; Sôro antiperfringens "in natura"; Sôro antiperfringens purificado; Sôro antivibriosepticum purificado; Sôro antigangrena gasosa purificado; Sôro antivibriosepticum "in natura"; Sôro anti A para determinar o grupo sanguíneo; Sôro anti B para determinar o grupo sanguíneo; Sôro anti Rh (anti D); Tuberculina bruta; Vacina contra a raiva; Vacina antivariólica.

EM APÊNDICE: Determinação da atividade antitóxica dos soros antidiftéricos; Determinação da atividade antitóxica dos soros antitetânicos; Determinação da atividade antitóxica dos soros antioedematiens; Determinação da atividade antitóxica dos soros antiperfringens; Doseamento da atividade antitóxica dos soros antivibriosepticum; Soros antitóxicos (apêndice) — Doseamento do fenol; cloreto de sódio, proteínas-nitrogênio não protéico; Sulfato de amônio-viscosidade cinemática (notas); Teste de potência da tuberculina.

## SUBCOMISSÃO DE VITAMINAS

- Coordenadores: Dorival Fonseca Ribeiro  
Henrique Tastaldi
- Membros: Dutra de Oliveira  
Germinio Nazario  
Waldomiro Pregnolato

Esta subcomissão, constituída de 5 membros, elaborou 35 monografias e recomendou que se adoptasse uma série de vitaminas, além daquelas já incluídas entre outras Farmacopéias, com as respectivas preparações e limites de tolerância do conteúdo vitamínico nesses preparados. Foram

as seguintes as monografias elaboradas: Ácido ascórbico; Alfa-tocoferol; Ácido nicotínico; Ácido paraminobenzóico; Ácido fólico; Biotina; Calciferol; Cloreto de colina; Citrato de colina; Cloridrato de tiamina; Comprimidos de ácido ascórbico; Cloridrato de piridoxina; Comprimidos de riboflavina; Comprimidos de cloridrato de tiamina; Comprimidos de nicotinamida; Inositol; Comprimidos de menadiona; Menadiona; Menadiona bissulfito de sódio; Nicotinamida; Óleo vitamina D sintética; Óleo vitamina A; Óleo vitamina A em cápsulas; Riboflavina; Solução injetável de ascorbato de sódio; Solução injetável de cloridrato de tiamina; Solução injetável de nicotinamida; Solução injetável de menadiona bissulfito de sódio; Solução injetável de vitamina B<sub>12</sub>; Solução injetável de riboflavina; Rutina; Vitamina B<sub>12</sub>; Óleo de fígado de cação.

EM APÊNDICE: Doseamento fluorométrico da riboflavina; Ensaio biológico de vitamina D.

#### SUBCOMISSÃO DE FARMACOTÉCNICA

Coordenador: Carlos Henrique Liberali

Membros: Francisco de Oliveira  
João Batista Domingues  
José Malhado Filho  
José Silvio Cimino  
Raul Votta  
Vicente Ferreira Grecco

Esta subcomissão, constituída de 7 membros, elaborou 63 monografias. Iniciou seus trabalhos, apresentando, de acôrdo com uma reunião prévia, com a subcomissão de Farmacognosia, uma lista de exclusões e inclusões de preparações farmacêuticas. Posteriormente a subcomissão apresentou uma lista suplementar de inclusões e exclusões.

Foram as seguintes as monografias preparadas por esta subcomissão: Águas aromáticas; Água de amêndoa amarga; Algodão pólvora; Colódio elástico; Elixir de pepsina; Extrato fluido de jurubeba; Extrato fluido de maracujá; Limonada citro-magnésiana; Poção alcoólica; Poção gomosa; Poção gasosa; Pílulas de aloína e fenolftaleína compostas; Pomada de beladona; Pomada de alcatrão; Pomada de hamamélis; Poção de sene tartarizada; Rum; Solução injetável de cafeína; Solução injetável de adrenalina; Solução injetável de cloreto de sódio; Solução injetável de dextrose; Solução de digitalina; Solução de cloridrato de morfina; Solução de adrenalina; Solução de trinitrina; Supositórios de glicerina; Supositórios de beladona; Supositórios de morfina; Tintura de calumba; Tintura de iôdo fraca; Cápsulas medicamentosas; Comprimidos; Colírios; Emulsões; Extrato fluido de viburno; Espírito de erva-cidreira; Elixir de terpinina; Gelatina glicerinada; Infusos; Linimento calcáreo; Óvulos de ictiol; Pasta de zinco; Pílulas; Pós; Pó de altéia; Pó de canela de Ceilão; Pomada mercurial; Pó de ipecacuanha; Pomada de óxido amarelo de mercúrio. Pó de ipecacuanha opiado; Solução de ácido bórico; Solução de

cloridrato de morfina; Solução de iôdo iodetada; Solução de lactato de iôdo; Solução de Ringer; Tintura de ópio aromática; Tintura de ópio canforada; Vinho de quina composto; Xarope simples; Xarope de glicose.

A Comissão de Padronização Farmacêutica contou com a colaboração irrestrita de todos os organismos oficiais, de todos os setores da indústria química e farmacêutica e reuniu um conjunto harmônico de farmacêuticos, de químicos, de médicos e de biólogos, cooperando cada qual em seu setor. Numerosas pesquisas científicas e ensaios foram realizados pelos integrantes das várias subcomissões dentro da respectiva especialidade.

Constitui o melhor exemplo de cooperação integral, de todos os grupos científicos, governamentais e industriais interessados em um mesmo objetivo e que viram concretizados, após 3 anos de trabalho, os fins a que se haviam proposto.

Como trabalhos realmente notáveis e dignos de menção são os realizados pelas diferentes Subcomissões Técnicas, além das excelentes contribuições relativas ao "Novo Conceito de Droga"; a "Nomenclatura de Química Orgânica" e a "Nomenclatura e Notação de Química Inorgânica".

O presente anteprojeto da "Nova Farmacopéia Brasileira", apresentado pela "Comissão de Padronização Farmacêutica", é de autoria de todos os membros componentes da mesma, indiscriminadamente:

#### COMISSÃO DE PADRONIZAÇÃO FARMACÊUTICA

Presidente: **Ariosto Büller Souto** — Diretor do Instituto Adolfo Lutz.

Secretário: **Júlio Sauerbronn de Toledo** — Presidente da Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica de São Paulo — da Cia. Química Rhodia Brasileira.

Coordenadores:

*André Roseira de Matos* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo — do Laboratório Crino-Seda de Suturas Cirúrgicas S/A.

*Augusto E. Taunay* — Instituto Adolfo Lutz.

*Carlos Henrique Liberalli* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo — do Instituto Medicamenta Fontoura S/A.

*Cendy Guimarães* — Serviço de Policiamento da Alimentação Pública do Estado de São Paulo.

*Cyro Camargo Nogueira* — do Laboratório Sanitas do Brasil S/A.

*Dorival Fonseca Ribeiro* — Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo.

*Erna Maerz* — Instituto Adolfo Lutz.

*Ettore Rugai* — Instituto Adolfo Lutz.

*Henrique Tastaldi* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo.

*José Bernardino Arantes* — Instituto Butantã.

*Quintino Mingoja* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo — do Laboratório Paulista de Biologia S/A.

*Richard Wasicky* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo.

Membros:

*Ananias Pôrto* — da Laborterápica S/A.

*Aníbal Pereira* — do Instituto Pinheiro S/A.

*Antonio Saad* — do Instituto Organoterápico Brasileiro S/A.

*Antonio Melo Pereira* — Instituto Adolfo Lutz.

*Arnaldo Pereira* — do Instituto Pinheiros S/A.

*Astolfo Souza Grotta* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo.

*Bruno Rangel Pestana* — Instituto Adolfo Lutz.

*Cássio Salles Cunha* — Instituto Adolfo Lutz.

*Emílio Garcia* — do Laboratório Sanitas do Brasil S/A.

*Ernesto Milanese* — Instituto Adolfo Lutz.

*Francisca Celina Franco Vaz* — Instituto Adolfo Lutz.

*Francisco de Oliveira* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo.

*Frederico Otensooser* — do Laboratório Paulista de Biologia S/A.

*Geraldo Szyska* — Companhia Antártica Paulista.

*Germínio Nazário* — Instituto Adolfo Lutz.

*Hércules Vieira de Campos* — do Instituto Pinheiros S/A.

*Jandira Planet do Amaral* — Instituto Butantã.

*João Baptista Domingues* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo — da Cia. Química Rhodia Brasileira S/A.

*João H. Helou* — do Instituto Medicamenta Fontoura S/A.

*João Pereira* — Instituto Biológico.

*José C. Fisher* — da E. R. Squibb & Sons do Brasil S/A.

*José Machado Filho* — Professor emérito da Universidade de São Paulo — do Laboratório Paulista de Biologia S/A.

*José Sílvio Cimino* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo — Hospital das Clínicas.

*José Tolovi* — de Abbott Laboratórios do Brasil S/A.

*Júlia Salvatore Pallazzi* — Instituto Adolfo Lutz.

*Maria de Abreu Costa Valente* — Instituto Adolfo Lutz.

- Marina Antunes* — Instituto Adolfo Lutz.
- Mário Domingues* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade São Paulo.
- Mário Scarpelli* — Instituto Adolfo Lutz.
- Ney Galvão* — da Laborterápica S/A.
- Niza Penteado* — Instituto Adolfo Lutz.
- Otto Bier* — Escola Paulista de Medicina — do Laboratório Torres S/A.
- Paulo Carvalho Ferreira* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo.
- Paulo de Lacerda* — Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo.
- Raquel M. Teixeira Rugai* — Instituto Adolfo Lutz.
- Raul Votta* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo. — Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.
- Roberto Wasicky* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo.
- Tabajara Segundo Glória* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo.
- Tarcílio Neubern de Toledo* — Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de São Paulo.
- Vicente Ferreira Grecco* — de Produtos Químicos Retorta Ltda.
- Waldemar Ferreira de Almeida* — Instituto Biológico — da Indústria Brasileira de Produtos Químicos S/A.
- Waldomiro Pregnoatto* — Instituto Adolfo Lutz.
- Walter Hoenen* — da Cia. Johnson & Johnson do Brasil.