

## O P. A. S. EM GERAL

### HISTÓRICO — QUÍMICA — FARMACOLOGIA

#### Bacteriologia — P. A. S. Resistência — P. A. S. e Associação medicamentosas

#### Aplicações clínicas

#### HISTÓRICO

Os estudos sôbre o metabolismo intermediário do bacilo de Koch levaram os autores americanos Navy e Cooper, a principio, Loebel e colaboradores em seguida, a estabelecer as relações estreitas, que existem entre o metabolismo do oxigênio e a tuberculose.

Nakamura, mais tarde, e os alemães Dieckmann e Mohr trouxeram novas precisões a êsse respeito.

E' graças ao prosaguimento dêsses estudos, que, em 1940, o bioquímico de Chicago Frederik Bernheim, estudando o consumo do oxigênio pelo B. K., por intermédio do aparelho de Wurburg, demonstrou que os ácidos benzóico e salicílico têm uma ação específica estimulante. Sua adição às suspensões de B. K. aumenta, ao mesmo tempo, a utilização de oxigênio e a produção de CO<sub>2</sub>.

Essas pesquisas foram retomadas pelo sueco Jorge Kehmann que, partindo do principio muito conhecido dos antagonismos compensadores entre compostos vizinhos, teve a idéia de transformá-los de ativadores em inibidores do bacilo de Koch. Assim, êle ensaiou introduzir na molécula dêsses ácidos certos grupamentos químicos capazes de impedir êsse metabolismo e, ao mesmo tempo, o desenvolvimento dos germes. Do estudo de uma série de 60 derivados, mais ácido 2 — hidroxil — 4 — amino. benzóico) como o possuidor do mais forte efeito inibidor. Esse corpo Lehmann désigna sob o nome de P. A. S., iniciais que são de palavra para-amino-salicílico.

Após numerosos ensaios bacteriológicos e farmacológicos, Lehmann demonstrou seu efeito basteriostático e a ausência de toxicidade. Seus resultados são confirmados inteiramente por Sievers que mostrou a especificidade do P. A. S. em face do B. K., e por Youmans que foi o primeiro a assinalar seu emprêgo na tuberculose experimental do comondongo.

Enfim Lehmann e Vallentin se decidem a utilizá-lo na tuberculose humana. Os primeiros resultados são apresentados em 1946, seguidos das publicações de Allin e Difs e as de Dempsey e Logg em 1947. Todos êsses autores empregaram um tratamento hebdomadário de doses massiças de 10 a 15 gramas por dia com uma ou duas semanas de intervalo, prosseguidas durante vários meses. Êles observaram melhora do estado geral, baixa da temperatura, retomada do apetite e do pêso e redução do número de bacilos nos escarros. Essa melhora estava em relação direta com a administração do P. A. S. e desaparecia ràpidamente depois da suspensão do tratamento, particularmente no comêço dêste.

Imediatamente a aplicação do produto espalha-se no mundo inteiro e as publicações se mostram cada vêz mais numerosas. De um lado, referem-se ao estudo farmacológico, ao metabolismo do PAS. E' a contribuição importante de Ragaz na Suiça e o trabalho de Leong Way e colaboradores na América. Do outro lado, elas se referem à experimentação e à aplicação clínica. Dentre essas separamos os trabalhos de Feldmann, Youmans na América, de Moeschlin, Jaccard, Bossaud e Steinlin e Wilhelmi na Suiça, e de Erdei e Snell na Inglaterra. Todos vêem confirmar a ajuda preciosa que o Pas só ou associado a outros antibióticos representa no tratamento da tuberculose pulmonar. Na França, a síntese do PAS, foi obtida em 1947 por Girard e seu estudo é feito do ponto de vista experimental por Levaditi e colaboradores e do ponto de vista farmacológico e clínico por Paraf, Desbordes e colaboradores. Êsses autores trouxeram uma contribuição de primeira ordem, precisando certos pontos do metabolismo, demonstrando a insuficiência da posologia primitivamente empregada e modificando a via de introdução. Assim, êles mostram a necessidade de utilizarem-se de doses muito mais fortes (20 a 30 gramas) e prolongar-se o tratamento de maneira ininterrupta, afim de se obterem resultados duráveis e para que possam sobrevir modificações radiológicas.

## O ÁCIDO PARA-AMINO-SALICÍLICO (P.A.S.)

Por outro lado, utilizando a via intravenosa, para a qual estabeleceram uma técnica de perfusão, Paraf e Desbordes foram os primeiros a obter resultados interessantes nos casos de tuberculose miliar e piemrites. Sua associação a outros antibióticos, particularmente à estreptomicina, às sulfonas e ao Tb 1 é, também, empregada com fim experimental e, bem, depressa, sua aplicação à clínica se processa. Toda uma série de pesquisas é empreendida na Mayo-Clinic por Feldmann, Karlson e Hinshaw a partir de 1947. Os relatórios sucessivos apresentados à associação nacional de tuberculose ou publicados nos Proc-Staff-Meet-Mayo-Clinic mostram os resultados obtidos e concluem por um refôrço dos efeitos dos dois antibióticos. Mas as indicações não permanecem limitadas à tuberculose pulmonar. Rápida e estendem-se às outras localizações, quer por via intravenosa quer em aplicações locais.

Carstensen e Sjolín empregam-no na tuberculose intestinal secundária à tuberculose pulmonar, com resultados acima de toda e qualquer expectativa.

Os autores suíços Hug, Moeschlin e Tanner ensaiam-no nas formas tràqueo-brônquicas ulcerosas em que o tratamento pela estreptomicina havia falhado.

Steinlin e Wilhelmi verificam sua influência em aplicações locais nas adenites cervicais tuberculosas. Dois casos de cura são relatados por Smars e Kempe na otite média tuberculosa.

O emprêgo local do PAS, nos empiemas e complicações post-operatórias das cavidades extra-pleurais dá, nas mãos de Vallentin na Suécia, Dempsey e Logg na Inglaterra, Steinlin e Wilhelmi na Suíça, Albertal e colaboradores na Argentina, benefícios extraordinários.

Também, na tuberculose cutânea rebelde, os autores ingleses e Paraf na França descrevem vários casos de cura à aplicação local do PAS.

Quanto à tuberculose urinária, ver-se-á mais adiante tudo o que se obteve até o presente, com PAS: os autores que o ensaiaram, as doses, os resultados, etc. E' o fim dêste trabalho.

Últimamente, os autores fixaram-se em dois pontos importan-

tes. De uma parte após experiência já acumulada de quase 4 anos, faz-se balanço dos resultados obtidos e procuram-se separar as indicações do tratamento, precisar o mecanismo de ação do medicamento, seus efeitos no homem, as circunstâncias em que o P. A. S. deve ser utilizado sozinho ou associado, enfim, estabelecer as bases clinicas do seu emprêgo. A recente publicação de Madigan e colaboradores em fevereiro de 1950 é um exemplo.

Doutra parte, por modificações ou combinações que se trazem à molécula do P. A. S. pela administração simultânea de algumas substâncias procura-se obter derivados mais ativos, quer uma potencialização do P. A. S., quer a supressão dos seus inconvenientes. Tais são os pacientes esforços de Drain, Coodacre e Seymour na pesquisa de derivado do PAS. Tais são os ensaios de Solomides com ocitrato de ferro amoniacal. Tais são os estudos de Ragoza sobre a influência da coronamida (descoberta por Beyer e colaboradores) sobre o metabolismo do PAS.

Nas páginas que se seguem, discutir-se-ão, de mais perto, todas essas questões.

## QUÍMICA

Lehmann partiu do ácido benzóico cuja fórmula e



Em lugar de ensaiar a introdução de um grupo sulfonamídico e msua molécula ou de substituí-la pelo grupo carboxila como pareceria sedutor, em virtude dos bons resultados obtidos com as sulfamidas e as sulfonas, Lehmann dedicou-se aos grupamentos hidroxila (já existente no ácido salicílico) e amina. No comêço estudou os dois grupos separadamente em suas diferentes posições, na molécula do ácido benzóico e determinou o poder bacteristático da substância em face do bacilo de Koch e o consumo de oxigênio dêste último.

O efeito inibidor do ácido benzóico é fraco. A junção da hidroxila em posição **orto** o aumenta de modo considerável; êsse feito diminui em posição **meta** paar tornar-se ainda menor em posição **para**.

## O ÁCIDO PARA-AMINO-SALICÍLICO (P. A. S.)

Se se opera com o grupo amina ( $\text{NH}_2$ ), é o oposto que se obtém. O efeito é maior em posição **para** e menor em posição **orto**...

Assim, êle foi levado a pensar que a introdução simultânea dos dois grupos em suas respectivas posições em que a ação inibidora era mais forte, deveria adicinoar seus efeitos. A verificação experimental, com efeito, confirmou inteiramente êsse ponto de vista teórico, mostrando que é o ácido 2-hidroxil4-amino-benzóico ou ácido para-amino-salicílico (que se não deve confundir com o ácido 5-hidroxil-4-amino-benzoico, algumas vezes chamado impròpriamente de acido para-amino-salicílico do comércio) que tem o mais forte efeito inibidor ao qual Lehmann chama de PAS.

Os quadros seguintes (Figuras 1 e 2) levantados por Lhmann mostram exatamente que é o P. A. S. que possui o máximo de atividade.

Todos êsses derivados obtidos sinteticamente por Rosdahl de Malmo foram estudados do ponto de vista antibiótico, no começo sôbre o BCG, em meio de Sauton, em concentrações variáveis de 10-B a 10-F molécula.

Em seguida, verificou se era bem o grupamento amina o responsável por esta ação antibiótica. Assim, êle substituiu o grupo amina por outros. Sempre o efeito bacteriostático desaparecia. Paralelamente com a mudança do grupo hidroxila, o efeito seria apenas ligeiramente diminuído. Um grupo amina em lugar de OH reduz consideravelmente o efeito. Da mesma forma, uma cadeia amino acetilada.

A função ácida  $\text{COOH}$ , também, foi motivo de várias substituições, apresentando sempre o mesmo resultado: diminuição do efeito.

Enfim Lehmann ensaiou a introdução de outros grupos na molécula do ácido P. A. S. quer na função amina, quer na função ácida.  $\text{COOH}$ .

Todos os resultados são apresentados nas figuras que se seguem (Figs. 3, 4, 5 e 6). Depreende-se dessas pesquisas de Lehmann que: é o grupo amina em posição **para** que tem a maior importância no efeito bacteriostático; que, de todos os corpos es-

tudados, o P. A. S. é o mais ativo; contudo certos corpos podem apresentar a mesma potência como o éter etílico e o éter isobutílico do ácido 4-amino-benzóico (Anestésina e Cicloform) e o éter furfúrico do ácido 4-amino-2-hidroxil-benzóico.

Recentemente, Drain, Goodacre e Seymour, em junho de 1949, estudaram uma larga série de derivados do P. A. S. da série aromática, sob o duplo ponto de vista da atividade bacteriostática **in vitro** e **in vivo**. Suas conclusões se aproximam consideravelmente das de Lehmann. Eles dizem que há um grau elevado de especificidade na molécula do ácido para-amino-salicílico, em face do seu efeito bacteriostático; que, admitindo uma exceção possível para os éteres, toda alteração da molécula determina uma diminuição acentuada desse efeito.

Contudo eles acreditam que certos derivados podem apresentar um interesse na sua utilização **in vivo**, pelo fato das vantagens possíveis do ponto de vista de sua absorção e de sua eliminação menos rápida. Também, o tiosemicarbazone do para-amino-salicilaldeído (derivado do Tb 1 de Dogmack) possui grande atividade **in vitro** para justificar seu emprêgo no animal.

Porém, todos esses derivados mostraram-se muito tóxicos em seus primeiros ensaios nos animais.

O futuro poderá trazer-nos melhores na terapêutica nesse sentido, porém, atualmente, só se pode contar com resultados obtidos com o P. A. S.

O ácido para amino-salicílico, cujo peso molecular é de 153, apresenta-se como um pó branco cristalino, muito pouco solúvel na água. Connor achou que esta solubilidade é inferior a 0,1 % na água a 20° ou 25°c. Ao contrário, é facilmente solúvel em soluções de bicarbonato de sódio com Ph de 7 — 8. Seu ponto de fusão situa-se entre 130° e 151°.

**O sal sódico**, insolúvel no éter, benzeno e clorofórmio, muito pouco solúvel na acetona e no álcool metílico, apresenta grande solubilidade no álcool metílico e na água em concentrações a 30%, dando soluções claras.

## O ÁCIDO PARA-AMINO-SALICÍLICO (P.A.S.)

Seu pêso molecular é de 211. Assim, 1 grama do sal sódico corresponde a 0,725 do ácido, com um Ph 7. Suas soluções como as do ácido vêm colorir-se em virtude de oxidação.

E' necessário evitar sua esterilização pelo calor e êle deve ser conservado ao abrigo da luz e em lugar fresco.

**Método de Dosagem** — Sendo dado que a dose eficaz de P. A. S. é variável para cada doente, em função de sua concentração no sangue, no líquido cefalo-raquidiano etc., será útil dispôr-se de métodos práticos de dosagem.

Atualmente já existe numerosos processos. Todos são baseados na dosagem pelo espectrofotômetro da função amina por diazotização e copulação, que determina o aparecimento de uma reação colorida. Os americanos dão preferência à técnica de Marshall. Os ingleses dispõem dos métodos de Klyne e Newhouse, Dickenson e Kelly. Na França, utilizam-se indistintamente êste último ou a técnica de Desbordes, pelo timol.

### **Técnica de Dickenson e Kelly—Dosagem de P.A.S. no sangue.**

**Preparo da solução diazóica** — resfria-se, no gelo, entre 0° e 3° C., a mistura de uma solução de ácido sulfúrico a 1% e de ácido clorídrico a 10%; ajunta-se uma solução de nitrito de soda a 10% até que se processe, no sentido positivo, a reação do iodo-amido. Ajunta-se, ainda, um pouco da solução de ácido sulfanílico até que o controle pelo iodoamido seja negativo.

Deve evitar-se a presença de ácido nitroso livre, porque êle cora o serum sanguíneo. Esta solução é mantida na temperatura de 0° a 5° C. e será preparada somente a quantidade suficiente para cada determinação. Não deverá ser utilizada depois de meia hora do seu preparo.

**Método de dosagem.** Tomam-se 2 c. c. de serum sanguíneo, que contêm P. A. S. na razão de 10 a 20 mgrs. mais ou menos por 100 c. c. Êstes 2 c. c. são diluidos em 2 c. c. de água distilada em seguida desalbuminizados por 2 c. c. de ácido tricloracético a 10% e filtrados. Tomam-se 2 c. c. do filtrado claro e incolôr e alcaliniza-se fortemente com 0,25 c. c. da solução diazóica.

A coloração instala-se quase instantâneamente e compara-se o ensaio com uma solução aquosa standard que contem 10 a 20 mgrs. de P. A. S. por 100 c.c.

## ESER AMERICANO DA COSTA

As sulfamidas e o ácido para-amino benzóico não apresentam coloração com essa dosagem, e o sangue normal que não contenha P. A. S. dará, apenas, uma coloração muito fraca. O ácido salicílico determina uma coloração que, em quantidades iguais, não vai além de 5% mais ou menos da que se obtém com o P. A. S. A dosagem do P. A. S. contido no sangue e no serum dá resultados aproximados de 90 a 100 mgrs %.

**Técnica de Desbordes** — Reproduzo-a tal qual se encontra no trabalho de Desfordes:

- “Reativo** — 1.º solução de ácido tricloracético a 20%  
2.º solução de nitrito de sódio a 1 p. 1.000 (deve ser renovado de oito em oito dias).  
3.º solução de uréia a 10%  
4.º solução alcalina de timol: Timol . . . . 5 grs.  
Soda . . . . 500 c. c.  
(a conservar na geladeira)  
5ª. solução mãe de PAS a 1 p. 1.000:

PAS . . . . . 0,gr. 10  
C C13 COOH a 20% . . . 5 c. c.  
Água . . . . . q. s. 100 c. c.

(Esta solução não apresenta bôa conservação e só é estável durante vinte e quatro horas, na geladeira).

6º. solução padrão de PAS, titulada a 20 y por centímetro cúbico:

água destilada . . . . . q. s. 100 c. c.  
solução mãe . . . . . 2 c. c.

**Condições operatórias** — Utilizam-se:

Solução padrão . . . . . 5 c. c.  
Água destilada . . . . . 2 —  
Solução C C13 COOH a 20% . . . . . 1 —  
Solução nitrito a 1 p. 1.000 . . . . . 1 —  
Solução de uréia a 10% . . . . . 1 —  
Solução de timol . . . . . 5 —

Lê-se a coloração ao eletrofotômetro. Se se opera com o apa-



## O ÁCIDO PARA-AMINO-SALICÍLICO (P.A.S.)

relho de Bonet Maury, empregar-se-á o ecran 2, comprimento de onda 1-460 a 520 um.

A coloração aparece imediatamente e permanece estável. E' assim que, ao fim de duas horas, a absorção só aumenta de 2%.

A influência da duração da diazotação foi estudada. E' preciso operar em gelo liquefeito e, nestas condições, as outras operações, sendo rigorosamente idênticas, todas as condições iguais, estabelece-se que a **diazotação deve durar, pelo menos, dois minutos.**

A intensidade da coloração, em função do tempo de ação do nitrito, é dada no quadro I. E' estabelecido que a duração do contato com a uréa não tem influência.

**Técnica utilizada** — Mede-se uma quantidade alíquota de solução de ácido para amino salicílico e junta-se água destilada em quantidade suficiente para perfazer 7 c. c.; em seguida, 1 c. c. da solução de ácido tricloracético a 20%. Introduce-se, então, o recipiente num cristizador de gelo liquefeito; em seguida, ajunta-se sucessivamente, 1 c. c. da solução de nitrito a 1%; agita-se estabelecendo um contato de, pelo menos, três minutos (não menor de dois minutos), 1 c. c. da solução de uréia a 10%; agita-se e mantém-se um contato de três minutos mais ou menos, e enfim, 5 c. c. da solução de timol. Agita-se e compara-se com a gama padrão preparada da maneira seguinte:

1º. — Por meio da solução padrão a 20 y por c. c., prepara-se uma série de tubos relacionando-se ao quadro II.

Cada tubo será tratado segundo a técnica indicada, como acaba de ser dito. Essa gama é conservada na geladeira. Permanece suficientemente estável durante 48 horas permitindo obterem-se resultados com menos de 5% de erro. Esse trabalho traduz-se por uma curva que tem o aspeto de uma reta. É a curva de **padronagem** particular a cada aparelho

Quadro I — Estudo da intensidade da coloração em função do tempo de ação do nitrito.

Tempo em minutos	Absorção em 1/100 de densidade ótica
0	48,5
1	49,3
2	53,3
3	53,7
5	54,2
10	54,3

Quadro II. Preparo da Solução padrão

	Número dos tubos							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Volume de sol. padrão em c. c.	0,5	1	2	3	4	5	6	7
Quantidade de PAS, em cada padrão em y.....	10	20	40	60	80	100	120	140
Volume de água dist. em c. c.	6,5	6	5	4	3	2	1	0
Absorção em 1/100 de Densidade ótica	5	10	19	27	36	44	51	59

**APLICACÃO — I — Dosagem nas urinas** — Faz-se uma diluição a 1/100<sup>o</sup>, tomam-se 2 c. c. dessa diluição, completam-se 7 c. c. com água destilada e trata-se como acaba de ser dito mais acima. Compara-se ao fotômetro. O algarismo obtido permite deduzir o teor da urina em PAS.

Se X é o algarismo obtido na curva padrão, tem-se:  
 $PAS, p 1.000 = X \times 50 \times 1.000$

— **Dosagem no sangue** — a) **sangue total** — Num tubo para centrifugação, introduzem-se 7 c. c. de água e 1 c. c. de sangue e, medido com uma pipeta a seco; lava-se cuidadosamente a pipeta. Agita-se bem para hemolizar. Ajuntam-se 2 c. c. de ácido tricloracético a 20%, agita-se. Centrifuga-se; tomam-se 5 c. c. do líquido que sobrenada e que corresponde a 0,cc5 de sangue total e a 1 c. c. de ácido tricloracético. Completam-se c. c. com água destilada e procede-se como acaba de ser dito acima.

## O ÁCIDO PARA-AMINO-SALICÍLICO (P.A.S.)

b) **Serum ou plasma** — Opera-se como acima, partindo de 0,c.c. 5 de plasma ou serum ao qual se ajuntam 6cc.5 de água distilada e 1c.c. de ácido tricloacético a 20% Convém notar que é inútil filtrar ou centrifugar, pois as proteínas se precipitam pelo  $\text{CCl}_3\text{COOH}$  e se dissolvem na solução alcalina de timol e sua presença não impede o desenvolvimento da coloração amarela (o que já havíamos verificado alhures).

### ESTUDO FARMACOLÓGICO

**TOXICIDADE** — As primeiras verificações são devidas a Lehmann que ensaiou o PAS no coelho, rato, camundongo e porco da Índia. Os coelhos toleram muito bem doses de 0,1 gr por quilo de solução a 10%, por via intravenosa ou intramuscular, mesmo em injeções repetidas. O camundongo e os ratos suportam-no igualmente muito bem. Estes não apresentam sintoma algum depois de 2 meses de uso prolongado de PAS a 5%, na alimentação, à razão de 5-10 gramas por quilo diariamente. O porco da Índia, pelo contrário, é muito sensível ao PAS. Após mistura de 5% de Pas à forragem, o porco da Índia morre dentro em alguns dias, apresentando o quadro de avitaminose B, com hemorragias suprarenais e hiperemia cerebral. Contudo, Feldmann e colaboradores da Mayo-Clinic salientam que o PAS absolutamente não é tóxico para os porcos da Índia. Esses o suportam durante 4 meses consecutivos, quando adicionado à sua alimentação na proporção de 4%. Alguns casos isolados de morte são resultantes de afecções intercurrentes e não determinados por intoxicação pelo Pas.

A questão da toxicidade foi novamente estudada por diferentes autores, em todos os países. Precisoções foram, assim, obtidas sobre as doses toleradas, tóxicas e letais para cada animal de experiência e segundo o tempo de utilização do PAS.

Na França, Levaditi, Girard e Vaisman estabeleceram que as doses tóxicas e intoleráveis para o camundongo submetido ao uso **per os** de PAS durante 75 dias são respectivamente de 2,5 mg/gr e 1,5 mg/gr.

No mais recente dos trabalhos sobre o assunto, Bavin mostra que para o camundongo, também a dose letal é de 4 mg/gr por via oral e subcutânea, de 2,5 mg/gr por via intravenosa para

as doses maciças únicas enquanto para a administração do PAS, durante 3 meses a dose mortal baixa a 2 mg/gr. O exame histológico dos tecidos de animais mortos ou sacrificados mostraram, ao nível dos rins, um edema com congestão dos tubos e o aparecimento de um depósito em sua luz. Os glomérulos se mostravam normais. Os cortes do fígado apresentavam os sinais de degenerescência nuclear, granulações do citoplasma e o desaparecimento do contôrno celular. — O coração, os pulmões, intestino delgado eram absolutamente normais. E' no homem, porém, que se devem conhecer bem os efeitos secundários do emprêgo do PAS. As pesquisas em animais constituem apenas um ponto de partida que permitem a extensão à clínica. Vallentin, o primeiro a ensaiar o PAS na tuberculose humana, verifica que poderá ser suportado sem inconvenientes e de maneira contínua, durante períodos muito longos. Ele empregou doses entre 10 e 16 gramas diárias durante meses; e, numa observação de 205 casos, apenas comprova poucas complicações e quase sempre sem gravidade. Frequentemente, observavam-se perturbações gastro-intestinais (diarréias, vômitos, distensão do abdomen) que desapareciam rapidamente logo após a suspensão do tratamento. Muito raramente verificou ligeiras irritações renais. Porém, nenhum sinal patológico foi revelado no sangue, sistema nervoso e nos órgãos paraneurimatosos.

Paraf nunca viu incidentes ou acidentes hepáticos, nervosos ou renais; jamais encontrou cilindruria, nem albuminuria. Em todos os casos, a uréia sanguínea permanecia normal. Algumas vêses existia uma diminuição da eliminação da fenolsulfonftaleína, que, aliás, era transitória.

Todos os autores que utilizaram o PAS, na clínica estão de acôrdo em 4, reconhecer que se trata de um produto de toxicidade quase nula e que seu emprêgo em altas doses se faz sem inconvenientes graves, mesmo durante longos períodos. Esses inconvenientes são sempre os mesmos inconvenientes de intolerância digestiva, caracterizada por náuseas, vômitos, diarréia, meteorismo, que melhoram em parte pela junção dos alcalinos (caolim, magnésia), do carvão, bismuto, beladona ou do ópio e que desaparecem desde que se suspenda o tratamento.

Uma leucocitose moderada com monocitose é, também, a regra no começo do tratamento. Porém, ela baixa logo.

## O ÁCIDO PARA-AMINO-SALICÍLICO (P. A. S.)

Últimamente, em referências isoladas, em alguns casos, citam-se alterações que atestam os efeitos prejudiciais do PAS, cujo conhecimento é necessário. Esforço-me em reuni-las todas no presente trabalho.

A princípio, são as **perturbações gastro-intestinais** de que já falamos acima. Náuseas, vômitos, gastralgias, meteorismo, diarreias. Até o presente, não se pode afirmar tratar-se de ação mecânica ou farmacológica certa. Parece que êstes sintomas são provocados em parte, pela acidêz e que são devidos por outro lado, a impurezas na fabricação do PAS. A melhoria trazida com o emprêgo de produtos cada dia mais puros e a utilização dos alcalinos parecem prová-lo. **As modificações sanguíneas** são as seguintes: na fórmula leucocitária encontra-se, frequentemente, uma leucocitose com monocitose que Erdei foi o primeiro a assinalar; ela é sempre passageira e só permanece no comêço do tratamento.

Wilhelmi e Steinlin, baseados em 300 exames hematológicos, confirmam-na também. Êsses autores encontram, além disso, uma ligeira diminuição da taxa de protrombina. Contudo Bavin, com suas pesquisas em coelhos no particular, não comprovam algum efeito sôbre o tempo de protrombina.

Madigan e colaboradores, nêste ano, retomaram a questão. Partindo do princípio que o ducumarol exerce uma atividade antiprotrombina e que esta ação é determinada pelo ácido sálicílico (produto de degradação), pensaram que o PAS, seu derivado, poderia ter ação semelhante. Após duas séries de experiências, verificaram, efetivamente, esta baixa da taxa de protrombina e que o emprêgo da vitamina K, em doses de 10 mg era suficiente para a prevenção e mesmo para a correção desta baixa.

**Uma deficiência grave do potássio sanguíneo** é mostrada por Cayley, na Inglaterra, em três casos de tuberculose pulmonar tratados pelo PAS, que apresentavam diminuição da taxa do potássio sanguíneo, irregularidades cardíacas e paralisia simétrica das mãos. O autôr atribuiu ao PAS êsses acidentes. Mas Nagley precisa, judiciosamente, que é preciso vêr nesses casos, não uma consequência do emprêgo do PAS, mas o resultado prolongado de um sal de sódio que altera a relação sódio-potássio normal e determina uma baixa da taxa do potássio. Como consequên-

cia, êle indica o uso do sal cálcico do PAS cujos resultados já se mostram cheios de promessas.

**O metabolismo dos hidratos de carbono** poderá também ser atingido. Um certo número de doentes, aliás muito raros, apresenta, depois do uso do PAS, um aumento da glicemia, que poderá ser muito importante. O mecanismo dessa perturbação do metabolismo permanece ainda obscuro e de difícil explicação; pode-se tirar, porém, uma conclusão de ordem prática: controlar a glicemia antes, e durante o tratamento pelo PAS, contraindicando-o para os diabéticos.

**A eliminação renal** não apresenta, habitualmente, nada de extraordinário. Mas Paraf, Heming e colaboradores encontraram ligeiras perturbações com baixa da F. S. F. sem consequências.

**A hematuria** é vista uma vêz por Negley e Logg. Eu mesmo tive um caso de hematuria importante que me obrigou a paralisar o tratamento. Tratava-se de uma tuberculose renal unilateral. O emprêgo da vitamina P, em injeções intravenosas e da vitamina K com a suspensão do P. A. S. foram suficientes para fazer desaparecerê-la.

**Pode observar-se nas urinas a presença de acetona.** Não há, na literatura, referência alguma, mas eu vi 5 casos entre os meus doentes e tive conhecimento de um outro em Paris, que apresentou uma evolução súbitamente grave, tendo o doente morrido em 24 horas.

Essa acetonuria manifesta-se de duas formas:

Uma acetonuria passageira sem nenhum sinal funcional, com todos os exames normais (reserva alcalina, glicemia, uréia, etc) e que desaparece desde a suspensão do PAS.

Uma forma durável, não obstante a parada do PAS, que se pode prolongar por 10, 15 dias e mesmo mais, acompanhando-se ou não de sintomas de acidose, mais ou menos graves. Em três dos meus casos, ela foi ligeira e transitória; os doentes recomeçaram mais tarde o PAS. Em dois outros casos tratava-se de uma acetonuria durável, porém sem sintoma algum, com todos os exames normais e que desapareceu um mês após, mais ou menos.

**A cristaluria** determinada pelo derivado acetilado insolúvel

## O ÁCIDO PARA-AMINO-SALICÍLICO (P.A.S.)

do P. A. S. nas urinas ácidas é salientada. Poderá ser a causa de certas hematurias e certos casos de cólica nefrítica observados no decurso do tratamento.

Enfim, **fenômenos de sensibilização alérgica** têm sido relatados. Brun, Vialler e Kalb citam três urticárias e uma polinevrite difusa dos membros, de forma sobretudo sensitiva, "que sobreveio brutalmente, dez minutos depois da absorção de uma dose de PAS, no meio de um cortejo de mal estar geral e que só foi atenuada dentro de alguns dias depois da parada da medicação, e reaparecendo quando absorvida nova dose de PAS".

Madigan e colaboradores relatam, também, 3 casos de sensibilização evidente ao PAS: uma urticária generalizada e 2 casos de febre alérgica típica, em que a desensibilização por doses progressivamente crescentes de PAS, determinou a cura. Mas, em geral, trata-se de acidentes raros e que não apresentam gravidade.

Paralelamente ao estudo da tolerância e da toxicidade, verifica-se o mecanismo da absorção, sua distribuição e eliminação.

O PAS caracteriza-se, essencialmente, por uma absorção extraordinariamente rápida e completa, assim no canal digestivo que por via intramuscular ou intravenosa, e por uma eliminação não menos rápida pelos rins, que se instala desde o começo da absorção.

Possui um grande poder de difusão em virtude de sua pequena molécula, e bem depressa se encontra em forte concentração ao nível dos órgãos e tecidos. Leong Way e colaboradores verificaram que, no rato, depois de injeção intravenosa, se obtém rápida difusão em todo o organismo. As concentrações mais altas são encontradas ao nível dos rins. Imediatamente após, colocam-se os pulmões, o fígado, o tubo gastro-intestinal, etc. . . . Todavia, por via bucal, é difícilmente encontrado no líquido cefalo-raquidiano. Com uma dose diária de 14 grãmas em ingestão fracionada, Paraf só descobre alguns traços de Pas no L. C. R. Porém, com doses duplas obtém-se uma concentração de 2 mgs%, e com o emprego de perfusão intravenosa continua, gota a gota, encontram-se concentrações de 50 a 100 mgs por mil.

Rapidamente assiste-se à queda dessa concentração e no fim de 4 horas, não se encontra praticamente nenhum PAS, em qualquer tecido, salvo no tubo digestivo, em pequenissima quantidade.

O transporte do PAS e sua repartição no organismo são assegurados pelo sangue circulante. As verificações das taxas de concentração sanguínea de Pas efetuadas por diversos autores dão resultados absolutamente identicos, que nos animais, quer no homem. No cão, Way, Smith e colaboradores obtêm, 15 minutos depois de injeção de 100 mg. por Kg, uma concentração maxima de 200 mrs por mil, que baixa velozmente e progressivamente, até ser quase nula na setima hora.

No homem (estudantes voluntarios e alguns tuberculosos), êsses mesmos autores utilizaram a via oral. Uma única dose de 4 grs determina uma curva de absorção, cujo acme se situa perto da primeira hora, na ordem de 25 mg por mil e que cai, gradualmente, nas horas seguintes, para tornar-se quasi nula entre a 6.<sup>a</sup> e 8.<sup>a</sup>.

Uma dose de 2,5 grs, de 6 em 6 horas, prolongada durante 30 horas, dá resultados ligeiramente superiores, mas o ritmo de absorção é sempre o mesmo.

Bavin, no camundongo,obtem, com dose orais de 0,5 mg|gr, uma taxa maxima de 30 mgr%, mais ou menos no fim de uma hora, que chega a zero depois de 4 a 5 horas. Para Paraf o acme da curva se situa entre os 45 e 90 minutos subseqüentes à administração do PAS.

Mas, se o acordo se faz no que diz respeito ao ritmo e rapidez de absorção, para as taxas de concentração há grande divergência. Alin e Difs mostram que há uma concentração de 2mgr% com dose unica de 4grs. Dempsey e Logg necessitam de 80 a 140 grs de PAS, por semana, para obter concentração mínima de 100 mr por mil.

Paraf dá os Algarismos de 0,048 a 0,094 por 100 com uma única dose de 4 grs. **per os**

Há, então, variação consideravel do poder de absorção, de acordo com os indivíduos e, nos mesmos indivíduos, de acôrdo com os dias.

Nessa questão de concentração, a eliminação do Pas deve desempenhar, também, papel importante em virtude da rapidez com que se efetua.

Esta se processa em quasi totalidade pela urina e acompanha



## O ÁCIDO PARA-AMINO-SALICÍLICO (P.A.S.)

paralelamente a absorção. A queda rápida da concentração sanguínea corresponde não menos rápida excreção urinária de PAS. Sete horas depois da administração de uma dose única de 4 grs pode encontrar-se nas urinas cerca de 85% de Pas (Way, Smith, etc.). Parece que pequena quantidade de Pas é eliminada pelo trato intestinal.

Ragaz, estudando o modo de eliminação urinária do PAS, pela **Clearence**, mostra que se faz principalmente por secreção tubular.

No homem, contrariamente ao que se passa nos animais, o PAS urinário encontra-se sob a forma de aminas conjugadas e se apresenta sob a forma livre em cerca de 30 a 40%.

A eliminação do PAS é total. Não existe acúmulo nos tecidos submetidos à administração prolongada. Vinte e quatro horas após a última injeção não se pode demonstrar a existência de derivado do PAS, pela sua determinação na carcassa do animal.

Como dedução prática dessa velocidade de absorção e de eliminação deve-se, para se obterem concentrações ativas, administrar o PAS em doses repetidas de 2 em 2 horas ou em injeções intravenosas contínuas, gôta a gôta.

É esse um dos grandes inconvenientes do PAS, em sua aplicação clínica. Para suprimi-lo ensaiou-se determinar um retardamento de seu tempo de eliminação. Com esse propósito trabalhou particularmente Ragaz, na Suíça. Sabendo que a eliminação do salicilato de sódio é retardada pela acidificação do organismo e pelo estado febril, Ragaz teve a ideia de aplicar os dois processos ao PAS. Coelhoos foram utilizados nas experiências. Com o emprego repetido da mistura de cloreto de amônio e monofosfato de sódio o Ph urinário passa de 8 a 6, 4, 5, 8 — 5, 6 e obtém-se, realmente, um retardamento da eliminação.

Mas o estudo das curvas de eliminação do PAS livre e do PAS combinado mostra que é somente o último a apresentar esse retardamento. Ora, sob esta forma, ele é muito pouco tuberculostático. Então: resultados nada interessantes. Com a criação artificial do estado febril não se obteve qualquer modificação.

Finalmente, Ragaz encontrou novas possibilidades como o emprego da caronamida, descoberta por Beyer e colaboradores. Esta substância (ácido benzilsulfamido-benzóico) inibe a eliminação da

penicilina e de outros produtos. Assim, êle administrou a caronamida em doses iguais de Pas e achou os seguintes resultados para a eliminação urinária:

	Sem caronamida	Com caronamida
PAS livre . . . .	4,7	2,1
PAS combinado . .	10,6	3,86

Mas Bavin nota, depois de verificações no camundongo e no homem, que a caronamida não exerce nenhuma ação sobre o acmé da concentração sanguínea e que a queda desta só se retarda de muito pouco. Por outro lado, os resultados não são regulares e não apresentam a mesma importancia da obtida com a penicilina.

### Estudos Bacteriológico

Estando provado o efeito inibidôr do PAS sobre as culturas de bacilos de Koch, seria interessante conhecer-se a natureza dessa ação, seu mecanismo íntimo e as concentrações em que exerceria sua atividade.

Das experiencias de Lehmann depreende-se que o PAS possui somente ação bacteriostatica. Tratando-se uma cultura de B.K. por uma solução de PAS a 5% os germes são inibidos, não mais se desenvolvem. Todavia, um transplante sôbre outros meios exemptos de PAS determina nova proliferação e, quando se injeta em porcos da India, é capaz de mata-los.

Esse poder bacteriostatico é variavel, de acordo com as concentrações do PAS incorporado ao meio de cultura, o meio empregado e a quantidade e o número dos dias em que os bacilos permanecerem expostos à ação do PAS. Lehmann acha que 0, gr 00015 de PAS por c.c. de caldo de cultura (1 por 650.000 já são suficientes para inibir 50 a 75% de B. K. ou de B. C. G., cultivados em meio de Sauton.

Resultados posteriores de Youmans mostraram que, em 12 cepas de bacilo humano patogenicas, o crescimento era definitivamente paralizado por soluções de 0,019 a 0,156 mg% de Pas.

## O ÁCIDO PARA-AMINO-SALICÍLICO (P.A.S.)

Madigan e colaboradores verificaram ação inibidora com concentrações de 0,0005 a 0,05 mg por 100.000.

Bem confirmada, assim, a atividade bacteriostática do Pas, haveria interesse em compara-la, **in-vitro**, com a das diferentes substâncias tuberculostáticas e em função da dose tóxica. A figura seguinte (FIG. n.º 7), extraída de Heilmeyer, apresenta os algarismos respectivos obtidos por diversos pesquisadores, em condições diversas. Mais tarde, Walter confirmou esses resultados, no que diz respeito à estreptomicina, ao PAS, ao Tb1 e Tb4.

Outros fatos foram igualmente precisados por Lehmann e Sievers, de um lado, e por Youmans, doutro lado:

**Concentração inibidora e toxicidade de varias substâncias  
tuberculosísticas**

<b>Substância</b>	<b>Concentração inibidora in-vitro</b>	<b>Toxicidade em gr/kg dose toxica d. letal</b>
Estreptomicina . . . . .	1: 1.000.000	0,2 a 1,0 (camund.: i.v.)
Sulfona (Promina) . . . . .	1: 5.000 bis	1: 50.000 . . . . . (0,5 camund. p. os)
Oleo de Chaumogra . . . . .	1:60.000 bis	1:100.000 . . . . . (0,5 (ratoi. v.)
Acido limoleico . . . . .	1:50.000 bis	1: 60.000 . . . . .
P-aminobenzoato de propila . . . . .	1:10.000.000	. . . . . 0,5 (cãop. os)
Parafenetidina . . . . .	1: 6.000.000	. . . . . 0,5 (cãop. os)
Salicilato de Na . . . . .	1:30.000 bis	1: 70.000 . . . . . 0,8 (ratoi. v.)
P-aminosalicilico . . . . .	1: 2.000.000	. . . . . 3,0 (ratoi. v.)
Tb 1 698 . . . . .	1: 5.000 bis.	1: 10.000 . . . . . (2,0 a 3,0 camund. pos)
Tb 4 (derivado sulfamidado)	1: 5.000 bis	1:100.000 . . . . . 1,5 (camund. i. v.)

**FIGURA N.º 7 —** Atividade bacteriostática in-vitro e toxicidade das substâncias tuberculosísticas (Retirado de Heilmeyer).

## O ÁCIDO PARÁ-AMINO-SALICÍLICO (P.A.S.)

1) — A exposição duma cultura de bacilo de Koch à ação de 5 mg% de PAS, durante 1 ou 2 dias, não impede, praticamente, o crescimento do germe. Somente a partir do terceiro dia é que a ação inibidora começa a manifestar-se, acentuando-se cada dia; depois de 5 a 6 dias as bactérias não mais se desenvolvem, durante duas semanas.

Eis aí um fato que, na minha opinião, reveste grande interesse, pelo permitir a conclusão prática de evitar-se a interrupção de PAS durante os seis primeiros dias do tratamento. Aliás, o acerto desse pensamento é corroborado pela verificação de Widstrom e Swedborg de que o tratamento da infecção experimental não é eficiente com doses espaçadas de PAS.

II) — A sensibilidade ou a resistência à estreptomicina nada têm a ver com o efeito inibidor do PAS. A sensibilidade das cepas resistentes à estreptomicina é, em face do PAS, absolutamente a mesma das cepas normais.

III) — A ação do PAS é específica ao bacilo de Koch. Sievers, estudando o comportamento do PAS em 36 cepas diferentes de 19 espécies de bactérias **não álcool-ácido-resistentes**, não positivou bacteriostase. Nenhum efeito inibidor sobre esses germes, ainda quando em concentrações de 2,1 gr%, enquanto o B. K. mostra o seu desenvolvimento completamente paralizado com soluções a 0,00015%.

IV) — Até o presente, o mecanismo íntimo dessa bacteriostase permanece ignorado.

A possibilidade de um efeito inibidor sobre a estimulação provocada pelos ácidos benzóico e salicílico não foi demonstrada.

Lehmann pensou, então, que o PAS é bacteriostático, em virtude de atividade sobre o metabolismo dos ácidos aminados do bacilo de Koch, a inibir sua desaminação. Sabe-se, após os trabalhos de Herner, que os ácidos salicílico e benzóico exercem ação específica sobre uma enzima, que desamina os ácidos aminados dos rins dos ratos. Esse efeito inibidor é bem demonstrado quando se associa o ácido salicílico ao ácido glutâmico. A presença do último aumenta consideravelmente a desaminação. Ora, a junção do ácido salicílico a suprime, enquanto a adição do PAS não diminui de

## ESER AMERICANO DA COSTA

qualquer maneira, a desaminação determinada pelo ácido glutâmico.

Youmans sugere que, possivelmente, o PAS interfere no sistema enzimático do B. K. e transforma a reação do tecido do organismo, determinando, não exsudação necrótica, mas proliferação fibrosa.

Lutz pergunta se o PAS não funcionaria como anti-vitamínico 'H', pelo fato de "ser um derivado do ácido para-amino-benzóico, isto é, a vitamina H", que o bacilo tuberculoso sintetiza". Assim, empreendeu uma série de verificações, no Instituto Pasteur de Paris, afim de examinar o modo de ação do PAS na bacteriostase do B. K. Pôde evidenciar o antagonismo, que existe entre os dois corpos, na cepa Vallee do bacilo bovino. O ácido para amino benzóico suprime o efeito inibidor do PAS. Mas esse efeito não é específico, pois o ácido pantotênico (ou o pantetonato de sódio) igualmente o possui, sendo capaz de desbloquear a ação bacteriostática do PAS.

Conclusão de ordem prática no particular: não dar aos doentes, no período de seu tratamento pelo PAS, produtos que contenham o pantetonato de sódio, tão frequentemente utilizado na clínica.

Os autores ingleses Dempsey e Logg, Erdei, Madigan e colaboradores verificaram que, depois de 17 dias do emprêgo adequado do PAS, sobrem uma modificação da morfologia do bacilo. Notam-se dilatações, zonas estreitadas, estriações e vêm-se aparecer granulações ácido-resistentes, que persistem por tempo considerável, ainda quando os bacilos comuns tenham desaparecidos.

**Outrora os escarros que continham tais granulações eram considerados como positivos, mas sua sementeira não determina nenhuma proliferação.**

### Experimentação em animais

Os ensaios terapêuticos em animais constituem o complemento necessário às pesquisas in-vitro, antes da aplicação do medicamento ao homem.

Atualmente já dispomos de tão numerosos documentos e as experiências são tão variáveis e diversas que se torna difícil concluir. Divergem, ora pelo animal utilizado, ora pela cepa do B. K.

## O ÁCIDO PARA-AMINO-SALICÍLICO (P. A. S.)

e, frequentemente, pelas condições mesmas em que se coloca o observador.

Por outro lado, as condições do organismo humano diferem fundamentalmente e as formas habituais da doença não são as mesmas nos animais, etc. . . Assim, por exemplo, o porco da Índia, que não dispõe de elemento algum de defesa contra a tuberculose poderá apresentar um resultado negativo em face de algumas substâncias, que agiriam no homem por um reforço dos seus meios de defesa. No camundongo, somente se realiza o quadro da tuberculose aguda, pouco aproximado do apresentado pelo homem.

Lehmann e Sievera utilizam o PAS na tuberculose do porco da Índia, de acordo com o método de Saz, Johnaton e Bernhein:

Com uma injeção intra peritoneal de 3 mg de bacilo humano virulento determina-se, em alguns dias, uma infiltração tuberculose do epiplon. Em seguida, dá-se ao animal 5% de PAS misturado à sua nutrição. Quatro dias de tratamento são suficientes para reduzir à metade o peso do epiplon e dos ganglios linfáticos. Dessa forma, para eles, a prova do efeito protetor do PAS está feita, desde que o criterio de julgamento da gravidade na tuberculose do porco da Índia é dado pelo aumento de peso do epiplon. Feldmann e colaboradores ensaiaram igualmente no porco da Índia, porém prolongando a experiência por quatro meses e mais. A gravidade da doença mostrava-se em razão inversa da duração do tratamento. Mais longo seria o último e maior a sobrevivida dos animais e menos graves também as lesões apresentadas.

Na America, Youmans empregou o camundongo para avaliar a atividade do PAS; êle injeta 0,1 a 1 mg. de bacilos da cepa virulenta H3 7 RV. na veia da cauda do camundongo e determina, em seguida, o grau das lesões organicas e o numero de animais que sobrevivem ao tratamento. De 20 camundongos de controle. 85% morreram no fim de 28 dias, apresentando todos tuberculose pulmonar massiça. De 20 animais tratados por 2% de PAS misturado à forragem, somente um morreu, com 1/4 das lesões apresentadas pelas testemunhas. Nova experiência com 1% de PAS adicionado à alimentação de 20 porcos da Índia mostra que não existe mortalidade, enquanto entre as testemunhas 75% são mortos. A autópsia dos animais tratados revelou, contudo, certo

gráu de tuberculose pulmonar. Nas testemunhas as lesões eram muito graves.

Experiências semelhantes foram realizadas na França por Levaditi, Girard e Vaisman, que confirmaram, integralmente, os resultados dos autores americanos, com a circunstância, porém, de comparar a atividade do PAS com a da estreptomocina. Suas conclusões fôram de que a ação da ultima é mais rápida e mais intensa. E', aliás, a conclusão de Bavin, em trabalhos recentes com a cepa H 37 RV.

Provado assim o poder antituberculoso do Pas, era de esperar-se que a adição de outros antibióticos, notadamente a estreptomocina, aumentaria seus efeitos. Pesquisas efetuadas por Mochlin, Saccard e Bossard mostraram, pela primeira vêz, que a combinação de estreptomocina e PAS dava resultados nitidamente superiores aos de qualquer dos dois medicamentos empregados isoladamente, na tuberculose experimental do camundngo. Mais tard, Faldmann e Youmans, Levaditi confirmam êsses resultados na tuberculose do camundongo e Paraf, na do porco da India.

Abiram-se, assim, novas possibilidades à aplicação clínica da combinação dos diferentes antibióticos. Ensaios já foram feitos por Karlson e colaboradores, que mostraram que "a administração simultânea de 2 ou 3 medicamentos anti-tuberculosos em nada aumenta a toxicidade de cada um dos produtos".

A utilização clínica dos dois antibióticos em conjunto, ou deles associados ainda a um terceiro, prossegue ativa e rapidamente.

Veremos, em capitulo à parte, os dados obtidos na terapeutica humana.

### **PAS-RESISTÊNCIA**

No tratamento das infecções pelos antibióticos ou pela quimioterapia, é indispensavel verificar-se, não só a sensibilidade do germe ao produto empregado, mas é muito importante precisar-se o esgotamento de sua ação, o estabelecimento da adaptação progressiva do germe, e dêsse fato, o aparecimento de resistência.



## O ÁCIDO PARA-AMINÓ-SALICÍLICO (P.A.S.)

No caso particular do PAS, os trabalhos são ainda discordantes e merecem ser discutidos.

As verificações iniciais de Lehmann e Sievers mostraram que não ha quimioresistência, quer do ponto de vista de Laboratório, quer do ponto de vista clínico. A princípio, os ensaios de Lehmann foram efetuados com a cepa de Calmette. Os bacilos foram expostos à ação do PAS em diversas concentrações moleculares de 10-3 a 10-7. Como a concentração de 10 não inibe completamente o desenvolvimento da cultura, o aparecimento de resistência deveria determinar, necessariamente, melhor proliferação com concentração de 10-5, depois de novo transplante. Nada disso acontece. Mesmo depois de quatro passagens em exposição ao PAS, durante 2 ou 3 meses.

Identicos resultados obtiveram-se com 11 cepas diferentes de bacilos de Koch patogênicos, isolados de doentes que estavam sendo tratados pelo PAS há várias semanas.

Experiências posteriores de Widstrom e Swerberg mostraram, porém, a princípio, variação consideravel de sensibilidade ao PAS, em diversas cepas de B. K.. Ao lado de certas cepas que são sensíveis, como a de H 37 RV. bem conhecida, há outras que se mostram muito resistentes *d'emblée*, como o cepa de Ravel. Em seguida, demonstrou-se o aparecimento de resistência adquirida experimentalmente, tanto in-vitro quanto in-vivo. O animal empregado foi o camundongo branco.

Em face desses resultados tão dissemelhantes, a questão foi retomada por vários autores.

Cattaneo e Morellini, na Itália, depois de estudo experimental, dizem que não há fenômenos de resistência microbiana.

Hurni ensaiou habituar o bacilo ao PAS para verificar a adaptação, que se manifesta tão nitidamente com a estreptomicina. Ainda que o tenha podido demonstrar, a resistência não é absolutamente comparavel à da estreptomicina. Para impedir a estreptomicina-resistência há necessidade de concentrações 50.000 vês mais fortes, da droga. Para o PAS são apenas necessárias concentrações 10 vês mais fortes. Ele conclui: "não se pode, pois, falar de resistência do B. K. ao PAS".

Goodacre e Seymour confirmaram integralmente os dados

obtidos por Hurni, mesmo com a prolongação da experiência por 10 meses. Ademais, de um total de 25 cepas de B. K., isoladas de doentes, antes e durante o tratamento pelo PAS, apenas uma desenvolveu a resistência, depois de 4 meses de tratamento.

Também Bavin, em julho de 1949, na Inglaterra, não encontrou nenhuma evidência experimental e clínica de PAS - resistência.

Delaude e colaboradores verificaram os fatos seguintes: para cepas obtidas de 71 doentes não tratados pelo PAS, o limite de concentração ativa se situa entre 0,006 e 0,012 mg% de PAS, durante 30 dias.

Em 13 doentes tratados durante 94 dias, nenhuma mudança. Contudo, para as culturas provenientes de doentes tratados durante 157 e 250 dias, a concentração limite era de 1,6 a 6,4 mg%. Há, então, certa resistência, que se desenvolve muito lentamente. Mas, nesses casos, a concentração sanguínea de PAS com as doses habituais (2 a 10 mg%) era suficiente para impedir o crescimento dos bacilos de Koch, que se haviam tornado resistentes.

Por outro lado, demonstrou-se que a utilização simultânea de outros antibióticos impedia essa PAS-resistência.

Todos esses trabalhos acharam sua confirmação mais ampla nos notáveis estudos efetuados por Madigan, Griffiths, Synch etc., na Inglaterra, neste ano.

Até o presente, os autores franceses não verificaram PAS-resistência.

Leviditi, Valkaman e Levy observaram que, no camundongo infectado, o tratamento garantia uma sobrevivida prolongada; mas sua eficácia desaparecia depois de certo tempo. Na sua opinião o fato é devido "ao esgotamento espontâneo das defezas orgânicas, que não obtiveram reforço de qualquer espécie, durante o tempo da experiência.

Do exposto, deve concluir-se que essa resistência excepcional e muito lenta a constituir-se não é para se temer, e que as concentrações habituais do produto no sangue são suficiente para suprimi-la.

## O ÁCIDO PARA-AMINO-SALICÍLICO (P. A. S.)

Ainda mais, o PAS quando associado à estreptomicina inibe, mesmo em fraca concentração, ou retarda consideravelmente o aparecimento da estreptomicina resistência. Pelo menos experimentalmente: (Trabalhos de Di Marco e Graessle).

Essa última verificação reveste considerável importância pela sua possível aplicação à prática.

### Resultados

**Ensaios-clínicos** — Uma vez estabelecido o poder antituberculoso do PAS, *invitro* e *invivo* (no animal), a aplicação clínica se seguiu imediatamente.

Vallentin foi o primeiro a empregar o PAS, no homem. Ele tratou 82 doentes, quase todos tuberculosos pulmonares, com dose de 14 gramas diárias, por via oral, repartidas em intervalos regulares de 4 em 4 horas. No começo, a duração do tratamento era de uma semana, seguida de uma ou várias semanas de repouso. Mais tarde, deu-se preferência aos períodos de 3 a 4 semanas de tratamento, com uma semana de repouso depois. Em 30 casos de tuberculose exsudativa 24 obtiveram melhoras em 17 casos de tuberculose fibrosa 9 se beneficiaram, assim como 9 pleuresias exsudativas e 3 tuberculoses hilares. As melhoras diziam respeito ao estado geral, o apetite, a temperatura, o peso, a diminuição do número de B. K. nos escarros, os sinais radiológicos. Porém, frequentemente, a melhoria era passageira. Uma vez paralizado o tratamento, a atividade da doença reaparecia.

Nenhum feito foi obtido nas meningites e nas miliares.

Em 7 casos de empiemas tuberculosos o PAS foi utilizado localmente a 5 e 10%. Quatro casos foram curados e três melhorados.

Dempsey e Logg, em 19 casos, nos quais dois tratamentos anteriores nada tinham dado de positivo, empregaram o PAS. Notaram melhoria nítida de todos os sinais gerais, ao mesmo tempo que os escarros diminuíam, os bacilos se tornavam mais raros e apresentavam mudança de sua forma. Havia, igualmente, modificação radiológica favorável, sendo que algumas cavernas diminuíam de volume. Para esses autores, foi necessária concentração sanguínea

de 100 millgr por 1.000, obtida com 140 gramas de PAS por semana.

Para Ragaz, que obtem melhoras na ordem de 50 a 70% na tuberculose pulmonar, é necessario que o tratamento seja continuado durante varios mēses.

Erdei o indica para as formas tóxicas e exsudativas, com doses de 15 grs por dia e continuadas durante vários mēses, aconselhando o emprego simultaneo da vitamina B.

Na França, Paraf e Desbordes e colaboradores utilizaram largamente o PAS na clínica. Aconselham doses de 24 gramas por dia e o indicam nas formas relativamente jovens e evolutivas.

Seria fastidioso relatar todos os ensaios que foram realizados na clínica; a literatura já é bem vasta. Todos os trabalhos aperecidos até o momento permitem e encorajam a continuação do seu emprêgo no homem. Parece ser uma arma muito útil. Mas a sua prova definitiva não foi ainda feita.

Até o presente, as indicações mais frequentes são as formas recentes, febris e evolutivas da tuberculose pulmonar.

Todavia, êle possui um poder certo nos processos ulcerativos. Cavernas recentes desaparecem completamente e se cicatrizam. Vallentin mostrou-o 31 véses em 169 doentes de sua ultima publicação. Nas lesões mais antigas notam-se regressões parciais importantes, que podem facilitar a instilação de um pneumotórax ou a indicação da toracoplastia.

Nos empiemas, pleuresias purulentas bacilares crônicas, os resultados são rápidos e favoráveis. Vide a este respeito os trabalhos de Brun, Vallier e Kalb, Steinlin e Wilhelmi.

Na tuberculose intestinal secundária, a influência benéfica do PAS é extraordinária. Em 22 casos, Carstensen e Sjolín obtiveram melhoras notáveis em 19 com regressão ou cura radiológicas.

O interêsse particular do Pas, porém, está em que êle não se opõe à estreptomycina. Pelo contrário, sua associação com êsse corpo parece fornecer resultados de primeira ordem. E, doutra parte, encontra indicação admiravel nos casos em que a estrepto-

## O ÁCIDO PARA-AMINO-SALICÍLICO (P.A.S.)

micina tenha falhado, parcial ou totalmente, pelo aparecimento da estreptomicina-resistência. Também sua utilização imediata poderá permitir o emprêgo posterior da estreptomicina, para "cobrir" as indicações operatórias que possam surgir, no futuro.

Sua associação à estreptomicina é necessária e imperiosa nas formas graves agudas, miliares, broncopneumônicas e meningites. Paraf tem insistido a êsse respeito, dando demonstração ampla e suficiente.

Em quase todos os casos, o uso do Pas determinou melhora rápida dos sinais gerais e funcionais, com desaparecimento dos bacilos. Dest'arte deve-se pensar que, ao lado de sua ação bacteriostática bem demonstrada, êle parece desempenhar um papel muito importante e complexo no organismo humano. Apresenta uma ação desintoxicante e antisecretória que Brun, Viallier e Kalb evidenciaram e à qual Madigan e colaboradores atribuem a sensação de bem estar apresentada pelos doentes durante o tratamento.

Para Erdei êle favorece a fibrose em virtude da ação local sobre os tecidos, suprimindo a necrose caseosa. D'Arcy Hart, na America, indica os excelentes resultados da aplicação local do PAS nos epiemas, enquanto a estreptomicina, em geral, não age; atribui essa ação ao fato possível deque a droga ácida PAS não possui o inconveniente da drogabásica estreptomicina, que não exerce ação alguma sobre os tecidos caseosos (pois o Ph desses tecidos alterados tem um efeito depressivo sobre o poder bacteriostático das drogas básicas.

### **Vejamos o modo de administração do PAS, suas doses etc.**

Em virtude de sua rápida eliminação e da necessidade de concentrações ativas no sangue (os autôres reputam necessarias 50 a 100 milgrs por mil), doses elevadas de 15 a 30 gramas de PAS diárias são indispensaveis, devendo ser administradas de maneira espaçada e regular, de 2 em duas horas.

**Em geral, a via oral é suficiente** — À parte os inconvenientes de que já falamos, os pacientes suportam-no bem. Quinze a 30 gramas, repartidas em 8 vêses no dia, de 2 em 2 horas, e em 2 vêses noturnas, com intervalo de 4 em 4 horas afim de permitir o sono do doente.

As curas devem durar varios mēses, com algumas semanas de parada para repouso ao tubo digestivo. Depois de cada cura, seguir-se-ão 2 a 3 mēses de repouso.

**A via intravenosa** deve ser reservada aos casos de meningites miliares em que é preciso agir rapidamente e obter concentrações ativas no liquido cefalo raquidiano, que a via oral não assegura. Ela constitui uma aquisição mais recente e foi bem precisada depois dos trabalhos de Paraf e colaboradores, no hospital Bichat. Utilisa-se a perfusão intravenosa continua, gota a gôta, de um litro da seguinte solução:

PAS . . . . . 30 grs.  
 Heparina . . . . . 0, gr 10.  
 Agua distilada sem pirogênio . . . . . 1 litro

A adição de heparina evita, em grande parte, a esclerose da veia.

Esse metodo apresenta certas dificuldades. A princípio, **os incidentes locais**.

A obstrução da agulha, que a heparina deve suprimir. A dificuldade de manter em posição o aparelho perfusor por causa da agitação de certos doentes (meningite). A esclerose vascular que pode resultar da perfusão.

Mais graves são os **acidentes gerais** determinados por um **estado de choque**, algumas véses grave, cuja causa ainda não se precisou, mas que parece estar na dependencia de substâncias pirogênicas contidas, por azar, nos liquidos de perfusão. E' uma via de excepção.

**A via retal, em supositórios**, não forneceu bons resultados a Sievers. Em todos os casos houve reação dolorosa, que se acompanhava de diarrêia.

**As instalações locais** da solução esteril serão reservadas para aplicação em dermatologia, ao nivel das serosas e das cavidades naturais e abcessos frios.

Nestas condições, encontra indicação particularmente eficaz nos empiemas pleurais, nas cavidades extrapleurais, em instilações vesicais e uretrais.

Empregam-se soluções de 10 a 30%.

( Continúa )