

FATOR "N" DE RESISTÊNCIA À LEPRO E RELAÇÕES COM A REATIVIDADE LEPROMÍNICA E TUBERCULÍNICA

Valor duvidoso do BCG na imunização antileprosa

A. ROTBERG*

Em trabalhos anteriores^{54,55} tínhamos acompanhado a hipótese de JADASSOHN³⁵ e outros patologistas sobre a existência de predisposição herdada para a lepra; procuramos, ao mesmo tempo, atualizar esse conceito à luz dos conhecimentos novos que então surgiam do estudo da lepromino-reação de Mitsuda — Hayashi (LR).

Faremos aqui condensação dos dados que, naquela época, já eram do conhecimento geral com referência à LR, assim como das conclusões de nossas próprias observações e das razões que nos levaram então a admitir a existência, na maioria dos indivíduos, de fator ou conjunto de fatores, desconhecidos, provavelmente congênitos, capazes de conferir ao seu possuidor a capacidade de reagir à injeção intradérmica de lepromina; enquanto que a minoria, desprovida desse fator, constituiria o grupo dos predispostos, candidatos às formas bacilíferas da lepra.

Apreciaremos em seguida a forma pela qual os estudos recentes sobre as relações imunológicas entre a tuberculose e a lepra poderiam ter afetado aqueles nossos pontos de vista.

INTERPRETAÇÃO DAS LR NEGATIVAS DOS LEPROMATOSOS

Os indivíduos são e os casos de lepra, LR positivos, apresentam acentuada tendência para a conservação dessa lepromino-positividade, não se tendo documentado ainda satisfatoriamente, a não ser excepcionalmente, a existência de casos LR positivos nítidos (++) a (+++) que se tivessem tornado LR negativos.

A debilitação geral por moléstias várias, malária, blastomicose, tuberculose ativa não alterou, entre nossos casos, a capacidade de reagir energeticamente à lepromina.

Tinha MITSUDA³⁷ sugerido que a LR negativa dos lepromatosos era conseqüência de "esgotamento na luta contra o germe", admitindo, portanto, que casos inicialmente LR positivos se tornassem mais tarde LR negativos, ou em outras palavras, que os lepromatosos eram previamente indivíduos LR positivos que perderam a imunidade e a capacidade de reagir à lepromina.

Discordando dessa interpretação apresentamos os seguintes argumentos:

1) Se verdadeira a hipótese do "esgotamento", a LR estaria destituída de todo valor prognóstico, pois que a LR positiva não asseguraria a imunidade

* Diretor da Divisão Técnica Auxiliar do D. P. L. de São Paulo. Docente-livre de Clínica Dermatológica da Fac. Med. Univ. de São Paulo.

Trabalho apresentado, em resumo, ao VI Congresso Internacional da Lepra, Madrid, 1953.

do indivíduo; no entanto, esse valor prognóstico da reação e a confiança que inspiram as LR francamente positivas estão universalmente aceitas e praticamente livres de contestação.

2) Se verdadeira a hipótese do "esgotamento", devemos admitir que, quanto mais avançada a moléstia, menor a percentagem de indivíduos reagindo à lepromina. Portanto, se supusermos 100% de LR positivas em casos não bacilíferos e 0% de LR positivas nos casos lepromatosos avançados, poderíamos esperar 60% de LR positivas nos casos lepromatosos iniciais ou levemente bacilíferos; ou então 100% de LR positivas *gradativamente mais fracas*, desde a positividade franca e nítida dos casos abacilíferos até os lepromatosos avançados.

No entanto, essas expectativas não são confirmadas pelos fatos. O quadro abaixo mostra alguns de nossos dados publicados anteriormente:

	LR negativa
491 casos bact. negativos	28,6%
151 casos bact. + (maculosos, pré-lepromatosos)	98,3%
315 casos bact. ++ (lepromatosos avançados)	96,8%

(entre os LR negativos estão incluídos os LR fracamente positivos +, que têm, a nosso ver, muito pouca significação imunitária). (Vide adiante "A significação prognóstica favorável da LR, praticamente limitada aos graus ++ e +++".)

Não há, portanto, diferença de reatividade entre casos fraca e fortemente bacilíferos; não parece possível acusar um caso fracamente bacilífero, freqüentemente com uma única mácula, de ter "causado" anergia tão nítida e ampla quanto a dos casos já francamente lepromatizados.

Chegamos então a uma conclusão diversa da de MITSUDA³⁷: a anergia não é causada pela lepra mas, pelo contrário, está presente antes de qualquer manifestação da moléstia.

Baseando-nos nessas conclusões tentamos esquematizar a evolução da infecção dependendo da reatividade tecidual encontrada. A mácula simples e abacilar, instalada num caso anérgico poderá progredir para o estágio bacilar e eventualmente para a lepromatização, dependendo essa evolução de causas acessórias várias (ver adiante "Conseqüências epidemiológicas e profiláticas"); mas poderia surgir uma viragem tardia para a lepromino-positividade, caso em que as lesões estacionariam, regrediriam ou se transformariam nos aspectos tuberculóides. Se, porém, a infecção incidisse num indivíduo capaz de resistir, este se tornaria logo lepromino-positivo e a infecção não mais se manifestaria clinicamente, ou surgiria com as características dos casos benignos, tuberculóides.

CARÁTER "PRÉVIO" DA ANERGIA LEPROMÍNICA. "FATOR N"

Qual, porém, a causa desse silêncio à injeção intradérmica de lepromina, e da correspondente falta de respostas à invasão lenta pelo *Mycobacterium leprae*?

Nenhuma circunstância objetiva, dentre as que puderam ser investigadas, permitia distinguir indivíduos mostrando ou não aquela capacidade de reação. Pudemos pôr em dúvida a idéia dominante de que as depauperações orgânicas

predispussem para a lepra, pois que nunca tínhamos observado prova satisfatória de que moléstias graves e debilitantes fôsem acompanhadas necessariamente de LR negativas; os grupos de indivíduos adultos afectados por doenças várias apresentam índice tão alto de positividade lepromínica quanto os demais adultos, sãos, da mesma região.

Também não encontramos relações entre essa reatividade e a quantidade ou qualidade de alimentação, origem racial ou nacional, sexo ou idade.

O fato fundamental pode ser descrito com um exemplo do que sucede muito freqüentemente nos países endêmicos de lepra: em torno de um caso contagiante vivem com o mesmo grau de contacto 5 indivíduos da mesma nacionalidade e raça, sujeitos ao mesmo clima, regime de vida e tipo dietético; 3 dêles permanecem sãos, em geral LR positivos, às vezes LR negativos. Os outros 2 adquirem a lepra, um dêles, LR positivo, apresentando lesões do tipo tuberculóide, o outro, LR negativo, com lesões maculosas inicialmente negativas à bacterioscopia mas que evoluem eventualmente para o estágio bacilífero e para a lepromatização. Não há, até o presente momento, evidência alguma que permita distinguir antecipadamente, entre os indivíduos sãos, aquêles que vão reagir daqueles que não vão reagir à lepromina.

Admitimos, então, em caráter provisório, a existência de fator, então e ainda desconhecido, que condicionaria a capacidade de reagir à lepromina. Pareceu-nos ser êle constitucional e depender de herança, o que daria mais uma base objetiva para se estudar a afirmação de JADASSOHN³⁵ de que "há, sem dúvida, diferenças individuais na capacidade de alergização ao contacto com o bacilo de Hansen".

A êsse fator, ou conjunção de fatores, que dão ao indivíduo a capacidade de reação ou de alergização ao bacilo de Hansen, propusemos, para facilidade de exposição, a designação, talvez imprópria, de "Fator natural" ou "Fator N". O indivíduo que não herdasse o "Fator N" permaneceria sempre anérgico, mesmo após contactos com o bacilo da lepra e se candidataria às formas mais graves e bacilíferas da moléstia; os possuidores dêsse fator permaneceria analérgicos até entrar em contacto com o germe; dêsse momento em diante, já, sensibilizados por êsse bacilo, adquiririam a capacidade de reagir à lepromina. Êstes últimos, possuidores do "Fator N", que constituiriam a maioria das populações, permaneceria sãos ou adquiririam a lepra tuberculóide ou os aspectos benignos e não evolutivos das lesões maculosas simples.

A suposição da herança do "Fator N" não estava nem está provada; ela se baseava apenas 1) na necessidade de explicação simples e aparentemente satisfatória para êsse comportamento tão desigual, frente à lepra e à lepromina, de dois indivíduos do mesmo foco e sem outras diferenciações apreciáveis; 2) na admissão de que muitos fenômenos alérgicos e imunitários estão na dependência de fatores herdados."

Comentando a hipótese do "Fator N" o "Leprosy Review", em editorial,³⁶ lembra que as experiências de BURNET,⁸ conseguindo uma única inoculação positiva de lepra humana em seis *hamsters* experimentados, favorecem a hipótese de minorias suscetíveis à infecção leprosa.

Entre os fenômenos imunitários sujeitos a influências herdadas são bastante conhecidas hoje as observações sobre seleção de raças animais mais resistentes ou mais predispostas a infecções pelo bacilo de Koch e outros germes, ou mais ou menos capazes de produzir soros imunes.

AZULAY e CONVIT,³ aparentemente sem conhecimento da hipótese do "Fator N", chegam a ponto de vista semelhante quando dizem acreditar que "o fenômeno de Mitsuda tem uma base fundamental, uma reatividade defen-

* É permitido supor, igualmente, que essa capacidade de defesa dependa de algum outro fator de natureza desconhecida, posterior ao nascimento, sem relação com características hereditárias.

siva constitucional, sem a qual não pode haver reação positiva". ROSENBERG, SOUZA CAMPOS e AUN,⁴⁸ julgam fundamentada a hipótese e crêem que a positividade lepromínica possa ser resultado da soma: "lepromina mais Fator N".

PREVALÊNCIA DO FATOR N NA POPULAÇÃO: 80% a EM MÉDIA

O estudo da freqüência da LR positiva nos indivíduos são, por numerosos autores trabalhando nas mais diversas regiões do mundo, endêmicas de lepra ou não, permite uma conclusão concordante: a LR é negativa na quase totalidade das crianças menores de 3 anos; a freqüência das reações aumenta gradativamente de 0% da primeira infância até a idade adulta, quando alcança percentagens variáveis de autor para autor, mas que oscilam entre 70 e 90% ou sejam, 80% em média, para simplificação da exposição.

A significação desses dados pareceu-nos a seguinte: a grande maioria (80%) dos indivíduos nascem com o "Fator N"; a ausência de reações LR positivas nas crianças indicaria apenas a falta de contacto com o agente sensibilizante. Envelhecendo o indivíduo e aumentadas as probabilidades de contacto com os germes sensibilizantes, aumentam as percentagens de respostas positivas à lepromina até os 80% dos adultos de mais de 30 anos de idade.

A LR positiva indicaria, portanto, presença do "Fator N" mais ação do agente sensibilizante, fazendo uso da equação sugerida por ROSENBERG, SOUZA CAMPOS e AUN.⁴⁸ A LR negativa, num indivíduo são, pode indicar a ausência do "Fator N"; mas é preciso verificar se não se trata de portador de "Fator N", que ainda não tenha recebido 'a carga bacilar sensibilizante.

AGENTES PROVÁVEIS DA SENSIBILIZAÇÃO E DA LEPRINO-POSITIVAÇÃO: OS BACILOS DE HANSEN E DE KOCH

As observações originais de MITSUDA,³⁷ BARGEHR,⁴ e ⁵ DE LANGEN,²⁰ confirmadas pelos numerosos autores que os seguiram, aceitam a hipótese da produção da reatividade lepromínica por ação sensibilizante do bacilo de Hansen. Os exemplos mais elucidativos parecem-nos ser os das crianças de focos lepromatosos bacilíferos, seguramente indenes de contacto com a tuberculose e totalmente analérgicas à tuberculina, e que, no entanto, reagem fortemente à lepromina.

Seria essa sensibilização, no entanto, exclusiva do *Mycobacterium leprae*, como admitiam aqueles autores?

Tínhamos aceitado essa hipótese baseando-nos no fato de que em países não endêmicos de lepra as LR seriam pouco significativas se comparadas com as LR positivas dos países endêmicos. Os dados de DUBOIS,²⁴ na Bélgica, por exemplo, se traduziriam, em 29 adultos testados, e, segundo o critério de leitura de HAYASHI,³⁴ por 14 reações negativas, 10 fracamente positivas (+), desprovidas de grande significação, e apenas 5 do grau ++ (nenhuma +++). Estes resultados nos pareceram muito diversos dos observados nos países endêmicos onde são muito mais freqüentes as reações ++ e +++.

Estudos subsequentes realizados em países não endêmicos de lepra e em indivíduos sem contacto provável com casos de moléstia, mostraram, porém, que a LR positiva é possível, mesmo sem intervenção do bacilo de Hansen. Essas LR positivas são freqüentes e muitas vezes comparáveis às dos países endêmicos (FERNANDEZ²⁸; ROTBERG, BECHELLI e KEIL⁵⁹; CONVIT, AZULAY, BERMUDEZ e SALGADO¹⁷; DHARMENDRA e JAIKARIA²¹; HARREL e HORNE³³; AZULAY e CONVIT³).

Pode-se discutir ainda sobre se a freqüência e a intensidade das LR positivas dos indivíduos sem contacto com a lepra são tão acentuadas quanto a dos que

tiveram êsse contacto. Os nossos resultados com o emprêgo da mesma partida de lepromina, mostram reações mais fortes e freqüentes na área endêmica de São Paulo, Brasil (ROTBERG e SOUZA CAMPOS⁶¹), que em área não endêmica dos EE. UU. (ROTBERG, BECHELLI e KEIL⁵⁹). Também DHARMENDRA e JAIKARIA²¹, chegaram a conclusões semelhantes comparando os resultados obtidos em áreas endêmicas e não endêmicas na Índia.

Se êsses estudos forem confirmados, talvez se volte a atribuir ao bacilo de Hansen um papel, não exclusivo, mas apenas mais ativo na determinação da sensibilidade à lepromina — o que é, de resto, bastante compreensível e aceitável.

Qual o agente da lepromino-sensibilidade dos casos indenes de contacto com a lepra? É óbvio que as suspeitas tenham recaído no outro germe álcool-ácido-resistente, o bacilo de Koch. A maioria dos autores que, em meio isento de lepra, compararam os resultados da LR com os da reação de Mantoux e Pirquet, chegaram à conclusão de que há certo paralelismo entre as duas e que a sensibilização tuberculínica á responsável, pelo menos em parte, pela positividade LR.

CONSEQÜÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS E PROFILÁTICAS DO ESTUDO DA LR E DA HIPÓTESE DO "FATOR N"

As observações e conclusões de BARGEHR^{4,5} e DE LANGEN²⁰ modificaram totalmente o aspecto epidemiológico da lepra. Esta deixava de ser dificilmente infectante para se tornar moléstia cuja transmissão se faria com freqüência elevada; mas que, na maioria dos casos, não chegaria à moléstia declarada, ficando a infecção dominada pela resistência orgânica produzida especificamente contra o bacilo de Hansen.

Estendendo os conceitos daqueles autores e sugerindo o "Fator N", apresentamos a seguinte hipótese epidemiológica; a grande maioria dos indivíduos, convenientemente expostos ao bacilo de Hansen, infectam-se mas desenvolvem imunidade que se manifestaria por positividade da LR; as circunstâncias geralmente admitidas como capazes de predispor à lepra, não conseguiriam, na realidade, interferir na capacidade de imunização contra a lepra. Uma pequena minoria, privada do "Fator N", não produziria elementos de defesa, permanecendo LR negativa apesar do contacto íntimo e prolongado com doentes infectantes; dentro desta minoria surgiriam os casos que poderiam progredir para as formas graves e lepromatosas, sendo necessária, para essa evolução maligna, a ação secundária de "fatôres acessórios" — carências, moléstias intercorrentes, gravidez, parto, puerpério e outros, desconhecidos. Êstes fatôres "acessórios", atuando principalmente sôbre os indivíduos desprovidos do "Fator N", se distinguiriam do fator patogênico e epidemiológico fundamental, relacionado com a própria capacidade de imunização específica, isto é, o "Fator N".

BECHELLI⁹, apóia estas conclusões sôbre a importância primordial da capacidade de imunização e o papel complementar dos outros "fatôres predisponentes" sôbre os indivíduos sem defesa específica. HARREL e HORNE³³, aparentemente sem conhecimento prévio das opiniões de BARGEHR⁵ e DE LANGEN²⁰, chegam a conclusões muito semelhantes às dêles e às nossas quando afirmam que "a lepra pode ser, como a tuberculose, moléstia de alta contagiosidade, pequeno progresso, alta curabilidade (espontânea)".

Caso se confirmasse a hipótese do "Fator N", diz o "Leprosy Review", o problema da profilaxia se simplificaria bastante, pois que bastaria "concentrar a atenção na população anérgica revelada pela LR negativa, isolar os relativamente pouco numerosos doentes anérgicos do resto da população anérgica, e a moléstia cessará de disseminar-se".

As observações mais recentes já citadas, assinalando a positividade da LR por ação do bacilo de Koch, altera, mas apenas em parte e não fundamental-

mente, o conceito de "alta infeciosidade" de BARGEHR^{4,5} e seus seguidores. A LR positiva não parece ser mais consequência de disseminação ampla do bacilo de Hansen, pois grande parte das reações se deveria à sensibilização ao bacilo da tuberculose. Contudo, a infecção pelo bacilo de Hansen seria ainda bem mais extensiva que a geralmente admitida, atingindo praticamente todos os comunicantes e grande parte da população em contacto menos íntimo com casos bacilíferos; isto se poderia deduzir da forte intensidade da LR positiva dos comunicantes que escapam à moléstia e se confirmaria se provadas as observações de DHARMENDRA e JAIKARIA²¹; ROTBERG e SOUZA CAMPOS⁶¹; ROTBERG, BECHELLI e KEIL⁵⁹; ZURITA⁶⁸; HARREL e HORNE³³, cujos dados sugerem LR-positividade mais intensa e freqüente nas zonas endêmicas de lepra.

A segunda indagação é a que se refere ao papel da própria tuberculose na imunização contra a lepra. Poderia a tuberculose, que já se teria revelado capaz de produzir LR positivas, conferir imunidade antileprosa e limitar a expansão da epidemia? (ROGERS⁴⁷; RABELLO⁴⁴; CHAUSSINAND¹³.)

A resposta que se venha a dar a essa questão geral é da máxima importância, tanto do ponto de vista patogenético geral quanto da aplicação prática imediata, justificando assim a imunização profilática antileprosa pelo BCG.

Nossa impressão, de modo geral contrária à ação imunizante da tuberculose e do BCG, decorre da interpretação dos resultados da LR do ponto de vista de observador favorável à hipótese do "Fator N", e é justificada pelos capítulos subsequentes.

A "MARGEM ANÉRGICA" DAS POPULAÇÕES: 20% EM MÉDIA

Já referimos que a prevalência do "Fator N", como depreendido dos resultados da LR nos adultos, alcançaria a média de 80%. Os 20% restantes, em média, constituiriam aquela fração minoritária da população incapaz de reagir à LR, e que, por conveniência da discussão, chamaremos aqui de "margem anérgica".

Não é fácil comparar resultados de diversos autores. Leprominas preparadas segundo técnicas diversas, critérios diferentes de leitura, da exposição e de interpretação dos resultados, tornam difícil, presentemente, estabelecer as variações de prevalência do "Fator N" nas diversas regiões do mundo e, correspondentemente, da extensão da "margem anérgica". Contudo, expondo-se em quadro os diferentes resultados, notar-se-á, tanto nos países endêmicos de lepra e de tuberculose, como naqueles praticamente livres da infecção pelo bacilo de Hansen, frações da população que alcançaram a idade adulta, entraram provavelmente em contacto com um ou ambos os germes, e que persistem negativos à lepromina ("margem anérgica").

Creemos útil, para melhor apreciação dos quadros, fazer comentário sobre o valor prognóstico que se poderia dar aos diversos graus de positividade da LR.

NOTA SOBRE A SIGNIFICAÇÃO PROGNÓSTICA FAVORÁVEL DA LR, PRÁTICAMENTE LIMITADA, POR ORA, AOS GRAUS ++ E +++.

Os estudos, que estabeleceram o valor prognóstico favorável da LR, considerando os indivíduos são que resistiram à lepra, os casos incipientes que não progridem, os tipos tuberculóides e benignos, estabeleceram a importância dos graus ++ e +++, segundo o critério de classificação da LR, de HAYASHI e adotados, em suas linhas principais, pela Conferência Pan-Americana de Lepra, do Rio de Janeiro; de outro lado, os casos piorados e os lepromatosos, bacilíferos, malignos, apresentam LR negativas ou de grau fraco

LEPROMINO REAÇÃO NOS INDIVÍDUOS SÃOS

QUADRO I

AUTORES	TOTAIS	LR +++ e ++	LR +	LR ±	LR -/-
Dubois ²⁴	29 — Sãos — Zona não endê- mica	5 (17,2%)	10 (34,4%)		7 (24,1%)
Dharmendra & Jalkaria ²¹	88 — Adultos — Zona endêmica	83 (94,3%)			5 (5,6%)
Darmendra & Jalkaria ²¹	118 — Adultos — Zona não endê- mica	65 (55,0%)			53 (44,9%)
Azulay & Convit ³	73 — Sifilíticos adultos — Sem contacto com le- pra	54 (75,3%)			19 (26,0%)
Souza Campos & Rotberg ¹²	161 — Adultos — Zona endêmica	116 (72,0%)	42 (26,4%)		3 (1,8%)
Rotbrg, Bechelli & Keil ⁵⁹	64 — Sãos — Zona não endê- mica	40 (62,5%)	15 (23,4%)		9 (14,1%)
Harrel & Horne ³³	24 — Sãos — Zona não endê- mica	12 (50,0%)	3 (12,5%)		9 (37,5%)
Fernandez ²⁷	33 — Adultos	25 (75,7%)		1 (3,0%)	7 (20,1%)
Fernandez ²⁷	22 — Adultos com- unicantes	17 (77,2%)		1 (4,5%)	4 (18,1%)
Del Favero ²⁶	4851 — Adultos — Não com- unicantes	3842 (79,0%)			1009 (20,7%)
Del Favero ²⁶	1025 — Adultos — Comunicantes	799 (77,9%)			222 (22,1%)
Contreras Dueñas & Del Pozo ¹⁶	100 — Adultos — Zona não endê- mica	44 (44,0%)			56 (56,0%)
Cochrane, Rajagopalan, Santra & Raj ¹⁵	50 — Adultos são — Comunicantes	43 (86,0%)			7 (14,0%)
Olmos Castro & Arcuri ⁴⁰	73 — Comunican- tes	58 (79,4%)			15 (20,5%)

INDIVÍDUOS TUBERCULINO-POSITIVOS OU COM TUBERCULOSE ATIVA
QUADRO II

AUTORES	TOTAIS	LR +++ e ++	LR +	LR ±	LR /-/
Floch & Destombes ^{30, 31}	30 — Doentes tuberculóides e indeterminados tbk +	10 (33,3%)	15 (50,0%)		5 (1,6%)
Cummings & Williams ¹⁹	25 — Psicopatas tbk +	6 (24,0%)	18 (72,0%)		1 (4,0%)
Rotberg & Fleury Oliveira ⁶⁰	70 — Tb. pulmonar	80 (85,7%)	7 (10,0%)		3 (4,2%)
Fernandez ²⁹	37 — Filhos de doentes lepra tbk +	67 (77,0%)			20 (22,9%)
Fernandez ²⁹	23 — Comunicantes tbk +	18 (78,2%)			5 (26,0%)
Fernandez ²⁹	24 — Dermatoses diversas — Sem contacto com lepra — Tbk +	23 (95,8%)			1 (4,1%)
Fernandez ²⁹	11 — Tb. cutânea	10 (90,9%)			1 (9,9%)
Fernandez ²⁹	54 — Sãos — Tbk +	35 (64,8%)	12 (22,2%)		7 (12,9%)
Convit, Azulay, Bermudez & Salgado ¹⁷	101 — Tb. pulmonar	45 (44,5%)			56 (55,4%)
Convit, Azulay, Bermudez & Salgado ¹⁷	8 — Tb. cutânea	7 (87,5%)			1 (12,5%)
Rotberg, Bechelli & Kell ⁵⁹	124 — Tb. pulmonar	74 (59,7%)	30 (24,1%)		29 (16,1%)
Rotberg, Bechelli & Kell ⁵⁹	6 — Sãos — Tbk +	6 (100%)	0		0
Rotberg & Souza Campos ⁶¹	30 — Sãos — tbk +	63 (70,0%)	24 (30,0%)		0
Chaussinand ¹⁴	142 — Crianças — tbk + (Saigon)	135 (95,0%)			7 (4,9%)
Chaussinand ¹⁴	17 — Crianças — tbk + (Paris)	17 (100%)			0
Stancloli & Pires ⁶⁴	100 — Tb. pulmonar	89 (89,0%)	11 (11,0%)		0
Pan ⁴¹	10 — Sãos — tbk +	8 (80,0%)			2 (20,0%)
Harrel & Horne ³³	12 — tb. — diversos estádios	10 (81,6%)	2 (16,6%)		0
Harrel & Horne ³³	21 — Casos com tbk ++ a +++	13 (61,9%)	6 (28,5%)		2 (9,5%)
Paula Souza, Ferraz & Bechelli ⁶³	78 — Indivíduos tbk +	34 (43,5%)	28 (35,8%)		16 (20,5%)
Rosenberg, Souza Campos & Aun ⁴⁸	9 — Crianças tornadas tbk + por BCG	0	5 (55,5%)	3 (33,3%)	1 (11,1%)
Souza Campos, Rosenberg & Aun ¹¹	45 — Crianças tbk +	20 (44,4%)	23 (51,1%)	2 (4,4%)	0
Neyra Ramirez & Pesce ³⁶	100 — Tb.	(56%)			(44%)
Vidal & Monus ⁶⁶	38 — Casos tbk +	30 (71,1%)			8 (21,0%)
Vidal & Monus ⁶⁶	4 — Tb. cutânea	3 (75,0%)			1 (25,0%)
Contreras Dueñas & Pozo ¹⁶	10 — Tb. cutânea	9 (90,0%)			1 (10,0%)
Dharmendra & Jaikaria ²¹	136 — Adultos tbk +	73 (53,5%)			63 (45,0%)
Neyra Ramirez ³⁸	25 — Crianças tbk +	(64%)			(36%)
Valls, Comas & Sala ⁴⁵	37 — Crianças tbk +	21 (56,7%)			16 (43,0%)

EFEITO DO BCG SÔBRE A LR

QUADRO III

AUTORES	TOTAIS	LR +++ e ++	LR +	LR +	LR -/-
Fernandez ²⁸	123 crianças sãs	87 (70,7%)	26 (21,1%)		10 (8,1%)
Gines & Poletti ³²	20 idem	9 (45,0%)	6 (30,0%)		5 (25,0%)
Azulay ¹	15 idem	7 (46,6%)	5 (33,3%)		3 (20,0%)
Rosenberg, Souza Campos & Aun ⁴⁸	27 idem	5 (18,5%)	20 (74,0%)	2 (7,4%)	
Rosenberg, Souza Campos & Aun ⁴⁹	36 idem	12 (33,3%)	22 (61,1%)	2 (5,5%)	
Rosenberg, Souza Campos & Aun ⁵⁰	38 idem	17 (44,7%)	20 (52,6%)	1 (2,6%)	0
Rosenberg, Souza Campos & Aun ⁵¹	30 idem	12 (40,0%)	18 (60,0%)		
Rosenberg, Souza Campos & Aun ⁵²	63 idem	11 (17,4%)	49 (77,7%)		3 (4,7%)
Rosenberg, Souza Campos & Aun ⁵³	91 idem	56 (61,5%)	34 (37,3%)		1 (1,0%)
Ramirez e Pesce ³⁹	53 idem	(81,1%)			(18,9%)
Valls, Comas & Sala ⁶⁵	9 idem	1 (11,1%)	3 (33,3%)		5 (55,5%)
Budiansky & Campos ⁷	9 idem	7 (77,7%)	2 (22,2%)		0
Budiansky & Campos ⁷	29 idem	9 (31,0%)	12 (41,3%)	4 (13,7%)	4 (13,7%)
Pereira, Salomão Mariano, Vieira, Pereira, Pires & Casilo ⁴³	42 idem	22 (52,3%)	18 (42,8%)		2 (4,7%)
Convit, Rassi, Rodriguez & Contreras ¹⁸	40 doentes tipo I	9 (22,5%)	26 (65,0%)		5 (12,5%)
Dharmendra, Mazumdar & Murkherji ²³	112 adultos	34 (3,3%)			78 (69,6%)
Dharmendra, Mazumdar & Murkherji ²³	9 comunicantes	4 (44,4%)			5 (55,5%)

+, segundo os mesmos critérios de leitura, que se baseiam no aspecto *clínico* das lepromino-reações.

Tínhamos assinalados^{54,57} a existência de 68 LR positivas fracas + em 194 lepromatosos (35%). É óbvio que reações desse grau, se já se podem observar no próprio doente lepromatoso, não poderiam inspirar confiança quanto ao futuro se observadas nos são ou nos casos iniciais de lepra.

Em trabalho subsequente⁵⁸, pudemos confirmar a pouca confiança que nos mereciam as LR +. Estudando a evolução, durante 5-6 anos, de 445 casos de lepra inicial ou com alta, abacilíferos, sob tratamento chaulmúgrico, mas com LR variadas, chegamos aos seguintes resultados: enquanto que nos 253 doentes LR ++ e +++ não se observou caso algum de lepromatização, nos 101 LR + houve 32% e nos 91 LR negativos 59,3% de evolução para o tipo lepromatoso.

Pareceu-nos claro, novamente, que só as LR ++ e +++ tinham, realmente, significação favorável segura, embora se possa ainda admitir alguma vantagem das LR + sobre as totalmente negativas, como se depende dos dados acima e dos estudos de DHARMENDRA e MUKHERJI²².

Todos os estudos, desde os de MITSUDA³⁷ e HAYASHI³⁴ até os mais recentes, que estabeleceram o valor prognóstico da LR, se basearam exclusivamente no *aspecto clínico* desta reação. É possível que *estudos histopatológicos* dela, com a mesma orientação prognóstica, venham aperfeiçoar nossos conhecimentos nesse terreno, mas ainda não nos parece possível, presentemente, basear considerações prognósticas em dados fornecidos pela microscopia apenas.

Quando se estudam histologicamente esses pequenos nódulos, não significativos, correspondentes às LR + fracas, observam-se, freqüentemente, estruturas nodulares de tipo tuberculóide (RABELLO e ROTBERG⁴⁶) e esse resultado não deve surpreender visto que o próprio aspecto clínico dessa LR + fraca é a de um nódulo consistente, de formação lenta, violáceo ou acastanhado, lembrando as lesões lupóides. É evidente que essa reação, instalada em área com infiltrados lepromatosos ativos ou residuais, se mostre misturada com essas estruturas, mas o mesmo não se deve esperar em indivíduos são ou com lesões incipientes e limitadas.

HARREL e HORNE³³, embora tenham encontrado infiltrados tuberculóides em suas LR + fracas, não as consideram significativas, e trazem em seu apoio ECCLES²⁵, que também nega valor às LR desse grau. SOUZA CAMPOS¹⁰, referindo-se às reações duvidosas ou fracamente positivas caracterizadas por pequenos nódulos no 30.^o-40.^o dia, mais sentidos pelo tato que pela vista, diz que elas não teriam valor prognóstico (favorável) "muito embora sua estrutura já indique, algumas vezes, uma pequena capacidade reacional do organismo, pela formação de pequena e pouco intensas estruturas nodulares, conforme verificação de PAULO SOUZA e SOUZA LIMA".

Poderíamos admitir, em conclusão, que, embora haja formação de estruturas tuberculóides nessas LR + fracas, elas não são quantitativamente suficientes à mesma dose de lepromina, para indicar um estado de resistência seguro à lepra.

A "margem anérgica" se constitui pois, a nosso ver, não só da coluna LR /-/-/ como também LR ± (duvidosa) e de percentagem variável, mas significativa, de casos LR + (fracamente positivos).

INFECÇÃO TUBERCULOSA E A TUBERCULOSE ATIVA NÃO REDUZEM A "MARGEM ANÉRGICA"

Poder-se-ia objetar que os casos LR negativos, de tôdas as estatísticas, se deveriam à falta de contacto com agente sensibilizante, Hansen ou Koch, o que seria menos provável após os 30 anos, mas não impossível.

A resposta pode ser dada com a apresentação de indivíduos seguramente infectados pelo bacilo de Koch, doentes de tuberculose ativa ou simples reatores à tuberculina e estudando o comportamento da LR.

O quadro II foi organizado com dados de diversos autores, extraindo-se apenas os casos necessários para este estudo de correlação entre a tuberculose--moléstia ou infecção e a reatividade lepromínica.

Ressalvadas as dificuldades já referidas para o estudo comparativo dêesses resultados, pode-se afirmar, portanto que nem a tuberculose ativa, nem a infecção tuberculosa simplesmente revelada pela positividade tuberculínica, conseguiriam vencer à "margem anérgica", que seria, segundo a hipótese do "Fator N", a que representa papel primordial na disseminação da lepra. A tuberculose não conseguiria, portanto, provocar a positividade da LR em percentagem média mais alta que os 80% normalmente admitidos para a viragem espontânea, em meio endêmico de lepra e entre os comunicantes diretos de casos lepromatosos.

A CALMETIZAÇÃO TAMBÉM NÃO REDUZ A "MARGEM ANÉRGICA"

O que a infecção espontânea pelo bacilo de Koch não alcança — tornar LR positiva a "margem anérgica" — pode ser conseguido artificialmente pela administração de BCG?

Eis o quadro III sintetizando a maioria dos resultados da calmetização pelas mais diversas técnicas.

A conclusão que se pode tirar é que, da mesma forma que a infecção pelo bacilo de Koch, vencida, latente ou ativa, a administração do BCG não ultrapassa o limite médio de 80% de positivação da LR, observada espontaneamente sob ação provável do bacilo de Hansen ou de Koch, e continua respeitando a "margem anérgica".

O PROBLEMA DA DISSOCIAÇÃO "TUBERCULINA POSITIVA, LR NEGATIVA" DOS CASOS LEPROMATOSOS.

Na hipótese em estudo (ver acima "conseqüências epidemiológicas e profiláticas") julgamos^{54,55} que os casos lepromatosos, incipientes ou avançados, são todos resultantes da ação de "fatores acessórios", conhecidos ou desconhecidos, sôbre a minoria de indivíduos desprovidos do Fator N, LR negativos e constituindo a "margem anérgica". Se êesses indivíduos são tuberculino-positivos, como freqüente nas populações adultas, êeles serão os futuros lepromatosos, que continuarão LR negativos e conservarão sua positividade tuberculínica; nos estádios mais avançados da lepromatização talvez possa ocorrer queda parcial dessa reatividade à tuberculina, como se depreende de trabalhos realizados nesse sentido (entre outros RABELLO⁴⁵, WADE⁶⁷).

Se, porém, êesses indivíduos da "margem anérgica" forem também tuberculino-negativos, êeles continuarão LR negativos e tuberculina-negativos ao adquirirem a lepra e assim se conservarão (é o caso das maioria das crianças lepromatosas) até que sejam infectados pelo bacilo de Koch. Daí para diante continuarão LR negativos, mas passarão a reagir à tuberculina, a não ser que já se tenha instalado a suposta anergia tuberculínica, já referida.

Esta seria a solução mais simples para o problema da dissociação — LR negativa, Tbc positiva — do lepromatoso, desde que se aceite, obviamente, a hipótese do "Fator N".

A outra tentativa de solução tem como premissa a suposição de que a tuberculose — infecção ou moléstia — e a calmetização, funcionam como agentes de imunização antileprosa. Torna-se necessário explicar, então, porque os casos lepromatosos, praticamente LR negativos em sua totalidade, apresentam, contudo, reações tuberculínicas positivas com frequência e intensidade quase tão elevadas quanto na população sã. Se eles tinham sido infectados previamente pelo bacilo de Koch, em 50 a 80% dos casos, como mostram as mais diversas estatísticas, porque deixaram de se tornar imunes à lepra e porque chegaram mesmo às suas formas mais graves?

Da opinião de RABELLO^{44,45}, apoiada por FERNANDEZ²⁸ e outros leprologistas, surge uma proposta de solução que se pode apresentar sucintamente: a infecção tuberculosa teria sido posterior à infecção leprosa; sendo posterior, teria determinado a tuberculino-positividade mas já não mais imunizaria contra a lepra, nem determinaria positividade da LR.

Muitas são as dificuldades para a demonstração objetiva, no homem, da importância da precedência de uma infecção determinando o decurso da seguinte, neste caso. Tanto a tuberculose como a lepra se caracterizam pela cronicidade, dificuldade quase geral de determinação das épocas exatas de infecção, latência, início e terminação de atividade. O próprio FERNANDEZ²⁸ chama a atenção para um dos empecilhos da hipótese da "precedência", em uma circunstância particularmente apropriada para o estudo da questão no homem: indivíduos adultos são, presumivelmente já tuberculizados, provenientes de regiões européias indenes de lepra, adquirem frequentemente, nos países endêmicos para onde imigram, como o Brasil e a Argentina, as formas mais malignas da lepra.

Algumas considerações gerais sobre outros dados concretos, do ponto de vista de observador favorável à hipótese do "Fator N", tornam dificilmente aceitável a hipótese da "precedência".

A lepra é moléstia de decurso crônico, que se origina de prolongado e íntimo contacto infectante e passa por fases iniciais, agravando-se lentamente. Fazendo omissão, por ora, da hipótese do "Fator N", devemos admitir que há, portanto, tempo suficiente para que o doente responda ao agente de sensibilização — o bacilo de Hansen — se torne LR positivo e se defenda da moléstia, nunca chegando ao tipo lepromatoso. Suponhamos, porém, que, por motivo qualquer ignorado, talvez porque o estímulo antigênico e imunizante do próprio bacilo de Hansen seja fraco, o indivíduo chegue ao estado lepromatoso. Nesse momento — caso L, LR negativo, Tbc negativo — ele adquire a infecção tuberculosa. Por que motivo esta última, recém-adquirida, e a correspondente tuberculino-sensibilidade, deixariam de virar a LR, tornando o caso LR positivo, imune e curado de sua lepra?

Poderíamos ainda compreender (restando demonstrar) que um lepromatoso *muito avançado*, com grande parte de seus tecidos e mecanismo de defesa siderados pela infiltração lepromatosa abundante e intensa, deixe de responder a futuros estímulos lepromino-positivantes, ainda que passe a responder à novel infecção tuberculosa com uma recentemente instalada tuberculino-positividade; como compreender, porém, na mesma explicação, os casos lepromatosos iniciais, com raros lepromas esparsos, pequenas máculas pigmentares isoladas, ou mesmo uma única lesão pré-lepromatosa isolada — todos eles já LR negativos embora sua positividade tuberculínica, franca e freqüente já indique a existência de infecção tuberculosa? Reportando-nos um passo atrás na evolução do processo lepromatoso caímos no tipo "indeterminado", com lesões maculosas simples, bacterioscopia eventualmente positiva e já LR negativos. Parece-nos difícil admitir que uma infecção tuberculosa posterior, conferindo tuberculino-reações positivas tão freqüentes nesses casos como nos lepromatosos e nos são, se revele incapaz de positivar a LR e determinar a imunidade antileprosa em

virtude exclusivamente de uma simples lesão hipocrômica, fracamente bacilífera, instalada pouco tempo antes.

É interessante assinalar, nesta ordem de idéias, que CONVIT, RASSI, RODRIGUEZ e CONTRERAS¹², em grupo de 51 lepromatosos envolvidos e tuberculino-negativos, obtiveram com o BCG, 35 positivamente à tuberculina, mas apenas 13 positivamente lepromínicas, das quais 12 do grau +, estas últimas pouco significativas, conforme ponto de vista há pouco expresso.

Parece-nos, pois, do ponto de vista do "Fator N", possível admitir que os casos lepromatosos atuais sejam o resultado da evolução, por causas acessórias várias, de casos iniciais privados do "Fator N" e incapazes de se tornar LR positivos ("margem anérgica"), apesar de sua tuberculização e positividade tuberculínica, anteriores ou posteriores ao aparecimento da manifestação leprosa.

PASSOS, BATISTA, MARTINS, SAMPAIO, SILVEIRA e MARQUES⁴² não aceitando, igualmente, a hipótese da "precedência" da infecção leprosa, apresentam outra explicação da dissociação habitual — LR negativa, Tbc positiva — do lepromatoso adulto. Segundo o ponto de vista adotado por êsses autores imunidade e alergia são fenômenos diversos; o caso L pode ser sensível à tuberculina mas não é imune; poderia ter sofrido primo-infecção tuberculosa, permanecer alérgico (tuberculino-positivo) mas com apagamento ou desaparecimento da imunidade (LR negativo).

Não seria possível entrar aqui na extensa discussão sobre as relações entre fenômenos alérgicos e imunitários; podemos compreender que, se acompanharmos a nomenclatura, as investigações e as concepções de muitos autores, particularmente da escola de RICH, alergia e imunidade sejam fenômenos independentes e muitas vezes antagônicos nas infecções em geral, particularmente na tuberculose. Isto não leva numerosas autoridades na matéria a considerar que alergia e imunidade sejam *-empre* independentes ou antagônicas em *tódas* as infecções, nem a admitir que tudo o que seja verdadeiro para a tuberculose também o seja para a lepra.

Se, na tuberculose, a hipersensibilidade tuberculínica é inútil ou mesmo prejudicial para o indivíduo, parece certo que a hipersensibilidade à lepromina, na maioria das vezes, não o é. Tida a investigação sobre a ação do BCG na lepra pretende demonstrar a possibilidade de produzir LR positivas em indivíduos anteriormente LR negativos, portanto uma forma de *hipersensibilidade adquirida (alérgica por definição) grupo-específica, com finalidade imunitária*. Esta LR positiva é, hoje, admitida como estável e de alto valor prognóstico favorável, quanto à lepra. Segundo CHAUSSINAND¹⁴ "a imunidade anti-leprosa é uma imunidade relativa, adquirida, que não se manifesta senão em organismo já infectado, seja pelo bacilo de Hansen (alergia bacteriana específica), seja pelo bacilo de Koch (paralergia bacteriana)". "A vacinação pelo BCG cria um estado de alergia contra o bacilo de Hansen e nítida *resistência* à infecção leprosa."

Portanto, no exemplo de Passos cols.⁴², o indivíduo adquire a primo--infecção tuberculosa e se torna hipersensível à tuberculina; o que vai suceder à sua imunidade *antituberculosa* não está em discussão; quanto à lepra, se houve acompanhamento de hipersensibilidade lepromínica, por compreensível mecanismo cruzado, o indivíduo se tornou provavelmente resistente à lepra e não mais será caso do tipo lepromatoso. Se não houve acompanhamento de positividade lepromínica, o indivíduo poderá ser futuro lepromatoso — LR negativo, Tbc positivo.

O motivo porque diante da mesma infecção tuberculosa, uns indivíduos se tornam LR positivos e outros permanecem LR negativos é sempre o mesmo, de acordo com nossa hipótese em estudo: presença ou ausência do "Fator N". Parece-nos haver apoio, pelo menos parcial, de SCHUJMAN⁸², quando êle refere que o "desacordo entre a reação de Mantoux e a LR nos lepromatosos é explicado pela anergia específica destes doentes ao bacilo da lepra".

DÚVIDAS ATUAIS QUANTO AO VALOR DA CALMETIZAÇÃO NA PREMUNICÃO DA LEPRO

A LR pode ser positiva em países sem lepra e em indivíduos sem contacto prévio com casos dessa moléstia; a causa provável dessa positividade seria a sensibilização cruzada pelo bacilo de Koch. Esta suposição, corroborada pela opinião de numerosos autores que encontraram certa interdependência entre LR e Tbc, é a base das tentativas de positivação da LR pela administração do BCG.

A experiência original de FERNANDEZ²⁸, com a injeção de BCG, provou a possibilidade dessa viragem lepromínica, da negatividade para a positividade. Seguiram-se numerosos outros autores, a maioria dos quais compõe o quadro III.

Pode essa LR positivação artificial transformar-se em técnica de imunização antileprosa capaz de proteger os suscetíveis e reduzir a incidência e a prevalência da moléstia em área endêmica?

Dentro dos conhecimentos atuais sobre a LR e do ponto de vista da hipótese do "Fator N", apresentamos, para discussão e estudo desse problema, duas indagações sobre o valor da calmetização na premunicação antileprosa.

1 — O BCG PARECE NÃO TORNAR LR POSITIVA A "MARGEM ANÉRGICA" DAS POPULAÇÕES, QUE E A QUE MAIS APRESENTA INTERESSE EPIDEMIOLÓGICO E PROFILÁTICO

Ao tratar há pouco das "consequências epidemiológicas e profiláticas" da hipótese do "Fator N", supusemos, e isso parece estar hoje geralmente aceito, que só a minoria desprovida desse Fator, que denominamos por conveniência "margem anérgica", poderá candidatar-se à produção de casos lepromatosos, com o auxílio de "fatores acessórios" vários. E principalmente sobre essa minoria que deve incidir o maior interesse das técnicas de premunicação.

Pode o BCG tornar essa "margem anérgica" LR positiva?

Nada sabemos ainda a respeito, mas as perspectivas não nos parecem favoráveis se observarmos, nos quadros II e III a permanência da "margem anérgica" média de 20%, tanto nos grupos calmetizados, como nos infectados pelo bacilo de Koch virulento.

O próprio FERNANDEZ²⁹, observando positivas da LR por injeções de suspensões esterilizadas, oleosas ou aquosas, de *M. leprae* ou *M. tuberculosis* dizia: "infelizmente não é possível provocar esta alergia supostamente protetora, já que aparentemente *ela depende de um fator ignorado que pode ser constitucional*. Quando este fator falta, nada se consegue pela injeção intradérmica do antígeno. Entretanto, quando o fator existe, como evidenciado por sua capacidade de reagir de modo alérgico ao antígeno, acreditamos que ele venha sempre a apresentar alto grau de imunidade à lepra, independentemente de seu estado de sensibilização prévia."

O interesse maior na pesquisa seria, pois, tornar LR positiva aquela "margem anérgica" minoritária que, espontaneamente, não sofre essa viragem. Já existem algumas indicações nesse sentido. Alguns dos menores estudados por ROSENBERG, SOUZA CAMPOS e AUN^{51,52}, que não se tinham tornado LR positivos às primeiras administrações de BCG, submetidos a novas doses acabaram por mostrar certa LR-positividade. Estas observações, feitas em condições bem controladas, sobre crianças em igualdade de condições quanto à prévia reatividade lepromínica e tuberculínica, mostram, a nosso ver, *diferenças individuais, provavelmente inatas, na capacidade de leprominopositivação após dose conhecida e uniforme de um mesmo agente sensibilizante*, no caso o BCG; provam a possibilidade de respostas "atrasadas" por repetição, insistência ou modificações de dosagem. Falta, na nossa opinião, continuar obser-

vando se essa insistência ou novas técnicas acabam vencendo definitivamente a suposta "margem anérgica" e produzir *LR nitidamente positivas em números significativamente superior à habitual prevalência de viragens espontâneas*.

Nas pesquisas de AZULAY, MOURA e MOURÃO², tentando viragens lepromínicas pelo BCG de casos lepromatosos tratados e bacteriologicamente negativados pelas sulfonas encontramos mais elementos favoráveis à hipótese do "Fator N" e à nossa posição duvidosa quanto à calmetização: as positivas lepromínicas observadas em apenas 7 casos, num total de 19 foram do grau +, que não ofereceriam, segundo considerações já feitas, garantia de imunidade.

DHARMENDRA e Cols.²³ obtém, em 112 indivíduos sãos, um índice de viragem lepromínica com o BCG de apenas 30,3% e atribui essa exigüidade, entre outras, ao fato de trabalhar com adultos. Dessa suspeita de DHARMENDRA e colaboradores conseguimos extrair elemento favorável à hipótese do "Fator N": está implícita nesta hipótese a suposição de que quanto mais velho o indivíduo são LR negativo, mais provável sua filiação à "margem anérgica", pois que nas crianças a LR negatividade é geralmente consequência de ausência do fator sensibilizante.

2 — O BCG POSSIVELMENTE ANTECIPARIA A LEPROMINO-POSITIVAÇÃO DE INDIVÍDUOS QUE, ESPONTÂNEAMENTE, SE TORNARIAM MAIS TARDE LEPROMINO-POSITIVOS. ESTA ANTECIPAÇÃO PODERIA TRAZER BENEFÍCIOS CLÍNICOS

A coletividade infantil nascida nos 3 últimos anos é LR negativa por falta de contacto com fatores sensibilizantes — bacilo de Hansen ou Koch; na presença destes agentes, porém, ela se tornará LR positiva em grupos sucessivos até a média de 80%, após os 30 anos de idade.

A calmetização forneceria, segundo muitos autores, artificial e antecipadamente, êsse agente sensibilizador e produziria, nesses 80% de crianças dotadas do "Fator N", a capacidade de responder à lepromina, capacidade que, normalmente, só se viria a estabelecer mais tarde.

Há vantagens nessa anunciada antecipação artificial da viragem? Só observações futuras poderão responder a esta questão, mas parece-nos possível estudar algumas perspectivas.

Em hipótese patogénica das lesões de lepra supusemos⁵⁶ que a resposta do organismo à lepromina e ao bacilo de Hansen poderia surgir com atraso, algum tempo após a infecção. O *M. leprae* já poderia ter infiltrado grandes extensões de pele e nervo, mantendo-se negativa a LR. Quando surgisse a reação tecidual (viragem espontânea da LR), as consequências da luta entre o organismo e o germe se traduziriam por lesões cutâneas e nervosas já extensas, freqüentemente graves, paralisantes e deformantes.

É possível que a antecipação da positivação lepromínica, pelo BCG ou outro método, eliminando êsse período de atraso, forneça ao organismo elementos para defender-se do germe muito antes que êste possa determinar lesões ou produzir infiltrações mais amplas.

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O "FATOR N" DE RESISTÊNCIA ESPECÍFICA À LEPRA E SOBRE A AÇÃO DA TUBERCULOSE E DO BCG

A suposição da existência de fatores de predisposição e resistência à lepra é muito antiga e tem sido defendida por leprologistas de todos os países e épocas.

O conceito do "Fator N", enunciado em trabalhos anteriores e resumido acima, nada tem, portanto, de original. Ele apenas objetiva parte dessa resistência e a identifica com uma capacidade específica do organismo que o possui de reagir energicamente à injeção de lepromina, e, paralelamente, de defender-se adequadamente contra os bacilos de Hansen virulentos.

Nada mais se pode dizer no momento sobre o que seja a natureza e o modo de transmissão desse fator. Se se trata de um princípio herdado, como supomos, ou se se trata de característica adquirida, só investigações futuras poderiam esclarecer.

O motivo mais importante da proposição do "Fator N", foi o de chamar a atenção para certas características fundamentais orgânicas de resistência específica, que requerem estado e elucidação; estas características seriam totalmente distintas de circunstâncias várias — ambiente, nutrição, robustez e outras — longamente postas em primeira plana, e que não mereceriam senão um papel "acessório" ou secundário na patogenia da lepra.

Não se pressupõe que esse fator de resistência obedeça à lei do "tudo ou nada"; deve-se admitir, pelo contrário que haja gama extensa desde o indivíduo dêle totalmente desprovido, facilmente lepromatizado aos primeiros embates com o bacilo de Hansen, até o mais resistente, que rapidamente alcança elevado grau de reação à lepromina e permanece são ou adquire, no máximo, o tipo tuberculóide, ainda que sujeito a longo e contínuo contacto com o *M. leprae*. Nos graus intermediários da escala estariam exemplos variados, como o dos sãos que reagem fracamente à LR ou apenas lenta e preguiçosamente, anos após instalação das cargas bacilíferas; os lepromatosos cujas lesões envolvem com contemporânea positividade (geralmente fraca) da LR; os comunicantes LR negativos ou positivos fracos +, que só à custa de repetidas LR têm positivadas ou algo mais intensificadas suas respostas lepromínicas.

Nos comunicantes de casos bacilíferos e em certa percentagem de indivíduos sãos, o bacilo de Hansen teria parte predominante, ou mesmo exclusiva, na sensibilização e imunização, na dependência da existência do "Fator N" que ficaria a partir de então, "revelado" pela positividade da LR.

A tuberculose poderia também funcionar como sensibilizadora, fornecendo o componente grupo-específico (bacilo de Koch) necessário para a sensibilização do indivíduo portador daquele Fator, e que passaria também a reagir igualmente à lepromina, talvez não tão intensamente ou freqüentemente quanto o sensibilizado pelo próprio bacilo de Hansen.

Contudo, não poderia a tuberculose "criar" o estado de resistência específica contra a lepra, nem a capacidade de reação lepromínica. É provável, pelo contrário, se se confirma a hipótese que estudamos, que *a tuberculose ativa, incidindo em terreno desprovido do "Fator N", venha a constituir uma das causas predisponentes "acessórias", capazes de precipitar a lepra latente ou agravar a lepra incipiente.*

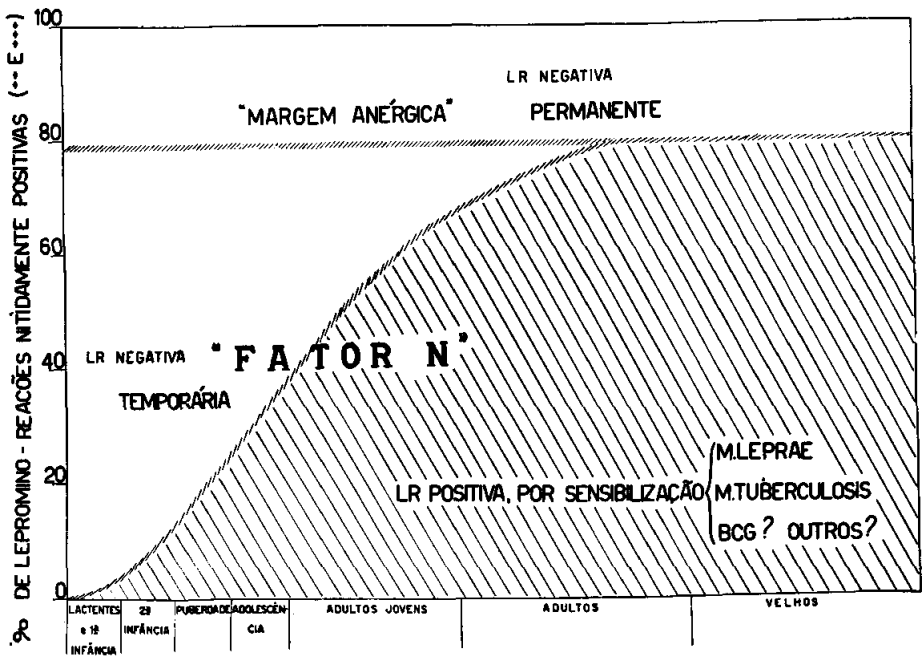
A administração do BCG, da mesma forma, não parece "criar" o estado de resistência, limitando-se sua ação, aparentemente, a pôr em andamento, por mecanismo grupo-específico, o processo de defesa preexistente relacionado com o "Fator N". Os indivíduos desprovidos deste fator, constituintes da "margem anérgica" das populações, pequena mas muito importante, pois só dela se originariam os casos lepromatosos, não se tornariam LR positivos ao contacto com o agente específico, nem com o bacilo de Koch, virulento ou atenuado.

Dentro dos termos desta hipótese, portanto, *não se poderia confiar exageradamente no BCG como arma profilática contra tipos lepromatosos e contagiastes da lepra.*

É óbvia a necessidade de vacinação preventiva que pudesse anular ou mitigar as atuais medidas coercitivas de combate à expansão da lepra. Com grande satisfação abandonaríamos a hipótese do "Fator N" e qualquer outra suposição de predisposição herdada quando se provasse a lepromino-positivação *nítida e significativa* (++ e +++) *de todos os indivíduos vacinados, pelo BCG ou outros processos, sem exceção de "margens anérgicas"*. Antes, porém, que fique definitivamente provado o valor do BCG ou de outro tipo de vacinação na prevenção da lepra, seria arriscado exagerar sua importância e contribuir assim para o relaxamento precipitado das demais medidas profiláticas.

Por outro lado, dentro da mesma hipótese do "Fator N", podemos imaginar uma situação favorável até agora não assinalada, ao que sabemos, pelos especialistas: a de que o BCG, positivando artificial e precocemente a LR dos casos possuidores do "Fator N", assegure, parcialmente ao menos, contra a própria instalação e extensão excessivas à pele e nervos, de lesões do tipo tuberculóide, frequentemente graves e deformantes.

Diante da facilidade de administração e da inocuidade da calmetização, particularmente pela via oral, dos comunicantes de doentes de lepra, as pesquisas nesse sentido poderão ser intensificadas e talvez tragam, em futuro próximo, resposta para essas diversas dúvidas e indagações.



O A. resume os fatos que o levaram a sugerir, em 1937, a hipótese da existência de um "Fator N" (natural), específico, de resistência à lepra:

A lepromino-reação (LR) positiva indica resistência à lepra. A grande maioria das crianças é lepromino-negativa, mas adquire espontaneamente a capacidade de reagir à lepromina e à lepra (alta frequência de LR positivas no adulto). A capacidade de reação não é atribuível a fator algum conhecido; a pequena fração da população que permanece LR negativa mesmo na idade adulta ("margem anérgica") e suscetível de lepromatização, não se distingue da maioria LR positiva a não ser pelo próprio resultado da LR. As diferenças de reatividade podem aparecer já na infância, entre os comunicantes de doentes contagiantes. Nessas condições pode-se supor que haja fator constitucional conferindo ao indivíduo a capacidade de reagir ao bacilo de Hansen: "Fator N" mas também pode tratar-se de fator adquirido, a investigar. A "margem enérgica", isto é, a minoria desprovida do "Fator N", é a que apresenta interesse do ponto de vista epidemiológico e profilático, pois é dessa minoria que surgem os casos lepromatosos, por ação de fatores vários, agindo secundariamente, e que o A. denomina "acessórios": moléstias, carências, debilitações e outros.

Reverendo as relações imunológicas entre a lepra e a tuberculose julga o A. que:

1) A Infecção tuberculosa ou tuberculose ativa, por si só, sem o "Fator N" básico específico da imunidade antileprosa, não determina LR positivas. Êste seria o motivo pelo qual os lepromatosos, todos eles praticamente LR negativos, são, contudo, tuberculino-positivos em em 50-80% dos casos: tôdas as outras explicações oferecidas para a dissociação habitual — LR negativa, Tbk positiva — dos lepromatosos, são estudadas e criticadas. Nas estatísticas apresentadas pelos diversos autores, nota-se sempre uma percentagem de casos com tuberculose ativa ou Tbk positiva e que permanecem LR negativos: essa percentagem, variável de autor para autor, é, contudo, em média, aproximadamente igual à "margem anérgica". Considerando esta "margem anérgica" a mais importante do ponto de vista epidemiológico e profilático, e notando que ela permanece praticamente inalterada mesmo após a tuberculização, o A. não apoia as opiniões de que a infecção pelo bacilo de Koch possa contribuir para a diminuição ou a limitação da endemia leprosa. Pelo contrário, supõe o A. que a tuberculose ativa, agindo sobre a "margem anérgica", possa constituir um daqueles "fatores acessórios" capazes de agravar a lepra incipiente ou fazer explodir a lepra latente.

2) A administração de BCG também não consegue vencer a "margem anérgica"; êle não torna LR positivos os casos lepromatosos ativos ou invalidos, desprovidos do "Fator N", nem a minoria de são privados dêsse "Fator". Esta minoria, ou "margem anérgica", pode ser relacionada com as exceções da viragem, isto é, casos de tôdas as estatísticas que resistem às tentativas de LR positivação pelo BCG. Nestas exceções, o A. inclui os casos que permanecem LR negativos após a calmetização, ou que ficam LR duvidosos ou positivos fracos, de grau +, baseando-se em estudos de vários autores e próprios que dão muito pouco valor imunitário a LR positivas dessa intensidade. Assim considerada, a proporção de casos que não se tomam nitidamente imunes pelo BCG é pelo menos tão grande quanta a "margem enérgica";

3) Na presença do "Fator N" específico, a infecção leprosa, tuberculosa e, possivelmente, o BCG e outros fatores desconhecidos, poderio determinar a positivação da LR. Isto explicaria as LR positivas dos países não endêmicos de lepra e a positivação de certa percentagem de crianças submetidas à calmetização, observada por muitos autores. O BCG provocaria, portanto, de maneira artificial e precoce, a lepromino-positivação dos indivíduos dotados do "Fator N" e que, espontaneamente, se tornariam, de qualquer forma, LR positivos.

O A. sugere que essa lepromino-positivação precoce dos indivíduos com "Fator N", uma vez confirmada, pondo-os em condições mais favoráveis "antes" da infecção leprosa, a presente vantagens sobre a lepromino-positivação espontânea tardia, que surge às vêzes "depois" da infecção. Essa vantagem seria a de uma proteção relativa contra o progresso excessivo, na pele ou nos nervos, de infiltrados tuberculoides. Do ponto de vista profilático, só se poderiam considerar favoráveis as técnicas de calmetização intensificadas, repetidas ou de qualquer outra forma aperfeiçoadas, que conseguissem realmente reduzir a "margem enérgica", isto é, produzir lepromino-positivações nítidas ++ e +++ com frequência significativamente superior a da viragem espontânea.

ABSTRACT AND CONCLUSIONS

*"Factor N" of resistance to leprosy and relation to lepromin and tuberculin reactivity.
Doubtful value of BCG in immunisation to leprosy.*

The author gives the points that led him, in 1937, to suggest the possible existence of a specific factor "Factor N" of resistance to leprosy:

A positive lepromin-test (LT) indicates resistance to leprosy. The large majority of children are lepromin-negative but acquire spontaneously the capacity to react to lepromin and to leprosy (high percentage of positive LT in the adult). This capacity of reaction is not dependent on any known factor; the small fraction of the population that remains lepromin-negative despite adult age ("anergic margin") and subject to lepromatization, cannot be distinguished from the lepromin-positive majority but by the result of the LT itself. Differences in reactivity may appear in early childhood among contacts. It may be assumed then that a constitutional factor exists that gives the individual the capacity to react specifically to Hansen bacillus: "Factor N" (for "natural").

The "anergic margin" is the one that shows epidemiological and prophylactical interest, as it is from this minority, lacking the "Factor N" that lepromatous cases spring out. Secondary of "accessory factors" (debilitating and other unknown conditions) are needed to change an anergic and leprosy-infected individual into an active case of lepromatous leprosy.

Reviewing the immunological relationship between leprosy and tuberculosis, it is the author's opinion that:

1) Tuberculous infection or disease alone, without the basic and specific resistance "Factor N", would not produce positive LT. This would be the reason why lepromatous cases, all of whom practically lepromin-negative, are, nevertheless, 50-80% tuberculin-positive; all other explanations offered for this common dissociation — LT negative, Tbc positive — in lepromatous cases are studied and criticized. Figures given by different authors show always a narrow margin of individuals who remain lepromin-negative despite active tuberculosis or tuberculin-sensitivity; this margin is approximately of the same narrowness as of the specific "anergic margin" referred above. Considering only this "anergic margin" as important from the epidemiological and prophylactical point of view, and noticing that it remains practically unchanged, even after tuberculization, the author does not agree with the opinion that tuberculosis could contribute for the limitation or elimination of leprous endemia. On the contrary, he thinks that active tuberculosis, may even become one of those "accessory factors" capable of aggravating an initial leprosy or exploding a latent one.

2) BCG would not interfere with the "anergic margin" either. It does not produce lepromin-positivity in active or involuted lepromatous cases lacking "Factor N", or in the minority of healthy people also lacking this factor. This minority, or "anergic margin" can be represented by the "exceptions", that is, cases from all statistics that resist to the attempts to make them lepromin-positive by using BCG. In these exceptions the author includes the cases which remain negative or become doubtful or only +, as this weak degree of positivity is not a dependable sign of immunity. So considered, the proportion of cases which do not become clearly immune by BCG is at least as large as the "anergic margin".

3) When the specific "Factor N" is present, leprosy, tuberculosis, BCG and possibly other unknown factors may and do frequently produce lepromin-positivity. This would explain positive LT in non-endemic areas and the positivation by the use of BCG of a certain percentage of children, as referred by many authors. BCG would determine, then, artificially and precociously, the lepromin positivity of individuals possessing the "Factor N" and who, spontaneously, would become lepromin-positive anyway.

The author suggests that this anticipation of reactivity, whenever confirmed putting the individual in more favorable conditions "before" leprous infection, might have advantages over the spontaneous late lepromin-positivity that arises sometimes "after" infection. This advantage would be a relative protection against excessive progress, in the skin or nerves, of tuberculoïd infiltrates. From the prophylactical point of view BCG would show its importance, whenever it appears to really reduce the "anergic margin", that is, when it becomes clear that BCG produces strong LT (++ and +++) in a significantly higher percentage of individuals, as compared with the spontaneous lepromin-positivation.

BIBLIOGRAFIA

1. — AZULAY, R. D. — A ação do B.C.G sobre a reação lepromínica. V Congr. Internac. Lepra. Havana, 1948. Hospital, 34: 853-856, 1948.
2. — AZULAY, R. D. — Moura, A. M. & Mourão, G. — A viragem da reação lepromínica pelo B. C. G. administrado aos doentes lepromatosos em condições clínico-bacterioscópico-histopatológicas de "transferência para dispensário". Rev. Brasil. Leprol. 20:178-182, 1952.
3. — AZULAY, R. D. & Convit, J. — The Mitsuda test in non-leprosy persons in a edemic country. Internat. J. Leprosy, 15: 264-266, 1947.
4. — BARGEHR, P. — Spezifische Hautreaktionen bei Lepra. A Zts. f. Immun. u. exper. Therapie 47:529-531, 1926.
5. — BARGEHR, P. — Die Selbstheilung der Lepra. München. Med. Wchnschr. 73:2209-2210, 1926.
6. — BIELING, R. — Alergia y curso de la infection. Medicina y química. Rev. Inform. Terap., Leverkusen, 1936, 185. Citado por Rabello.
7. — BUDINSKY, E. & CAMPOS, E. C. — Papel do B. C. G. na profilaxia da lepra. Rev. Med. R. G. Sul. 9: 178-182, 1953.
8. — BURNET, E. — Inoculation positive de La lépre humaine au hamster, Inoculation negative à divers autres rongeurs. Arch. Inst. Pasteur. Tunis 27:327-340, 1938 e Leprosy Rev. 10:132, 393.
9. — BECHELLI, L. M. — A importância das causas predisponentes na lepra. Rev. Brasil. Leprol. 17:175-185, 1949.
10. — CAMPOS, N. S. — Da importância da lepromino-reação no controle das crianças recolhidas nos preventórios. Rev. Bras. Leprol. 14:3-20, 1946.
11. — CAMPOS, N. S., ROSEMBERG, J. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológico entre tuberculose e lepra. II — Da interrelação entre as reações tuberculínica e lepromínica em filhos de doentes de lepra. Rev. Brasil. Leprol. 18:128-143, 1950.
12. — CAMPOS, N. S. & ROTBERG, A. — Reações precoces e tardias à lepromina. Estudo de correlação. Rev. Brasil. Leprol. 15:29-36, 1947.
13. — CHAUSSINAND, R. — Tuberculose et lépre, maladies antagoniques. Éviction de la lépre par la tuberculose. Internat. J. Leprosy, 16:431-438, 1948.
14. — CHAUSBINAND, R. — La réaction de Mitsuda, indice de l'immunité relative antilépreuse. V. Congresso Int. Lepra, Havana, 1948, 595-597.
15. — COCHRANE, R. G., RAJAGOPALAN, G., SANTRA, I. & RAJ, M. P. — A study of the lepromin reaction in children with special reference to contact. Leprosy India, 13:5-13, 1941.
16. — CONTRERAS DUEÑAS, F. & DEL POZO, J. — La reaccion de Mitsuda en sujetos alejados de ambiente leprogeno. Rev. Argent. Dermatosisif., 31:537-543, 1947.
17. — CONVIT, J., AZULAY, R. D., BERMUDEZ, D. & SALGADO, P. — The lepromin test in tuberculous persons in a non endemic area. Internat. J. Leprosy, 12:60-64, 1948.
18. — CONVIT, J., RASSI, E., RODRIGUEZ, F. C. & CONTRERAS, R. — Changes in the lepromin and tuberculin reactions of lepromin-negative leprosy patients after vaccination with B. C. G. Internat. J. Leprosy, 20:347-354, 1952.
19. — CUMMINS, S. L. & WILLIAMS, E. M. — Cutaneous sensitivity to acidfast bacilli in suspension. Brit. M. J., 1:702-703, 1934.
20. — DE LANGEN, C. C. — Specific skin-reactions in cases of leprosy. Meded. v. Dienst d. Volkszghd. in Ned. Indic, 18:113-119, 1929.
21. — DHARMENDRA & JAIKARIA, S. S. — Studies of the lepromin test. 2 — Results of the test in healthy persons in endemic and non-endemic areas. Leprosy India, 13:40-47, 1941.
22. — DHARMENDRA, MAZUMDAR & MUKHERJI, N. — The possible role of BCG vaccituous cases. Leprosy India, 19:5-10, 1947.
23. — DHARMENDRA, MAZUMDAR & MUKHERJI, N. — The possible role of BOG vaccination in prophylaxis against leprosy. Leprosy India, 25:93-94, 1953.
24. — DUBOIS, A. — La reaction de Mitsuda (Note complementaire) Bull. Soc. Path. Exot., 29:649-651, 1938.
25. — ECCLES — Comunicação pessoal a Harrel e Horne.
26. — FAVERO, W. — Censo intensivo do Município de Candeias. Rio de Janeiro. Serv. Nac. de Lepra, sem data. Edição mimeografada.
27. — FERNANDEZ, J. M. M. — (I) El leprolin test. Rev. Argent. Dermatosisif., 18:108-128, 1934.
28. — FERNANDEZ, J. M. M. — (II) Estudio comparativo de la reaccion de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas. Rev. Argent. Dermatosisif., 23:425-452, 1939.
29. — FERNANDEZ, J. M. M. — (UI) Sensitization to lepromin in presumably non-leprosy individuals. Internat. J. Leprosy, 11:15-22, 1943.
30. — FLOCH, H. & DESTOMBES, P. — Allergie et para-allergie dans la lépre. Reaction de Mitsuda; allergie lepreuse et allergie tuberculoide; vaccination par le BCG. Internat. J. Leprosy. 18:177-183, 1950.
31. — FLOOR, H. & DESTOMBES, P. — Réactions de Mitsuda et de Von Pirquet. Rev. Brasil. Leprol., 18:181-185, 1950.
32. — GINES, A. & POLETTI, J. — La reaction de Mitsuda en los vacunados con BCG. Posibilidades de la vacunacion BCG en la profilaxia de la lepra. Bol. Ofic. San Panam., 25:884-888, 1946.
33. — HARREL, G. T. & HORNE, S. F. — The reaction to lepromin of patients with sarcoid or tuberculosis compared with that of patients in general hospitals with a discussion of the mechanism of the reaction. Am. J. Trop Med. 25:523-538, 1945.
34. — HAYASHI, R. F. — Mitsuda's skin reaction in leprosy. Internat. Leprosy, 1:31-38, 1933.

35. — JADASSOHN, J. — Lepra, in Kolle & Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, vol. 5:II, 1063-1231, 1928.
36. — Leprosy Review. Editorial: Revisões e resumos. 10:104 e 130-132, 1939.
37. — MITSUDA, K — Les lépreux maculo-nerveux, d'une part, les tubéreux d'autre part, se comportent différemment a la suite d'une inoculation d'émulsion de tubercle lépreux. III Conf. Intern. de la Lèpre. Strasbourg, 1923, 219-220.
38. — NEYRA RAMIREZ, J. — Las correlaciones inmunológicas de la lepra con la tuberculosis. Su aplicacion practiva: la vacunacion BCG en la profilaxis de la lepra. Rev. San. Pol. (Lima, Perú) 11:519, 1951, reimpresso por Temas de Leprologia (Argentina) 7:n.º 23, 1952.
39. — NEYRA RAMIREZ, J. & PESCE, H. — Estudio en 288 casos de las correlaciones inmunologicas lepra-tuberculosis. El viral e de la lepromino-reaccion con BCG y su aplicacion a la proflaxis de la lepra. III — Cont. Panam. Leprol., Buenos Aires, 1951. Temas de Leprologia 7:n.º 24, 1952.
40. — OLMOS CASTRO, N. & ARCURI, P. B. — Reacción precoz de Fernandez y tardia de Mitsuda a la lepromina, en convivientes de lepra. Estudio comparativo. II Conf. Panameric. Lepra, Rio de Janeiro, 1:148-151, 1946.
41. — PAN, C. — Clinical evaluation of lepromin test. A. M. A. Arch. Dermat. & Syph. 46:792-795, 1942.
42. — PASSOS, A. C. M., BAPTISTA, L., MARTINS, A. B. C. N., SAMPAIO, B. P., SILVEIRA, H. e MARQUES, A. R. — O comportamento da reação de Mitsuda em tuberculosos após becegeização oral. Rev. Brasil. Leprol., 20:1-19, 1952.
43. — PEREIRA, P. C. R., SALOMÃO, A., MARIANO, 3., VIEIRA, L. R., PEREIRA, A. C., PIRES, U. & CASILO, A. — Da reversibilidade da lepromino-reação. Arq. Mineir. Leprol., 12:32-47, 1952.
44. — RABELLO, F. E. A. — Sobre a co-infecção tuberculosa dos doentes de lepra. Folha Médica, 16:141-154, 1953.
45. — RABELLO, F. E. A. — Novas observações sôbre a infecção tuberculosa na lepra. Rev. Brasil. Leprol. 5:465-479, 1937.
46. — RABELLO, F. E. A. & ROTBERG, A. — Nota preliminar sobre a alergia histológica na lepra, Arq. Dermat. Sif. S. Paulo, 1:140-141, 1937.
47. — ROGERS, L. & MUIR, E. — Leprosy, Bristol, Wright, 1940.
48. — ROSENBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. I — Ação positivante do BCG sobre a lepromino-reação. Rev. Brasil. Leprol. 18:3-23, 1950.
49. — ROSENBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. III — A lepromino-reação em crianças de descendência não leprosa, vacinadas com BCG por via oral. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. Rev. Brasil. Leprol. 18:128-143, 1950.
50. — ROSENBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. IV. A lepromino-reação em crianças vacinadas um ano antes com BCG, descendentes de doentes de lepra. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. Rev. Brasil. Leprol., 19:8-18, 1951.
51. — ROSENBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. V — Tempo de positivação de reação de Mitsuda após a introdução simultânea de BCG por via oral e da lepromina por via intradérmica. Rev. Brasil. Leprol. 19:19-26, 1951.
52. — ROSEBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VI — Inversão da reação de Mitsuda com o BCG oral em indivíduos reiteradamente negativos à lepromina durante vários anos. Rev. Brasil. Leprol., 20:67-74, 1952.
53. — ROSENBERG, J. CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — Reação de Mitsuda induzida por efeito de diversos esquemas de vacinação BCG oral e pela técnica de multipuncturas de Rosenthal. Rev. Brasil. Leprol., 20:183-196, 1952.
54. ROTBERG, A. — Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis and classification of forms of the disease. Based in 1529 lepromin-tested cases. Rev. Brasil. Leprol., 5:n.º espec., 45-97, 1937.
55. ROTBERG, A. — Modern trends in the study of the epidemiology of leprosy. Proc. 6th. Pacific Science Congress, 5:939-945, 1939.
56. ROTBERG, A. — The influente of allergie factors in the pathogenesis of leprosy. Proa. 6th. Pacific Science Congress, 5:977-982, 1939.
57. ROTBERG, A. — The reading of the lepromin test. Internat. J. Leprosy, 7:161-166, 1939,
58. — ROTBERG, A. — Valor prognóstico da lepromino-reação de Mitsuda; observação de 445 casos durante 5-6 anos. Rev. Brasil. Leprol., 12:387-377, 1944.
59. — ROTBERG, A., BECHELLI, L. M. & KEIL, H. 1in,LLI, L. M. & B:EIL, H. — Reação de Mitsuda em area não leprogénica. Mem. V. Congr. Intern. Lepra. Havana. 1948, 586-594. Intern. J. Leprosy. 18:209-220, 1950,
60. — ROTBERG, A. & OLIVEIRA, J. F. — A reação da lepromina na tuberculose, Rev. Brasil. Leprol. 5:n.º espec., 287-291, 1937,
61. — ROTBERG, A. & CAMPOS, N. S. — Lepromino-reações em indivíduos sãoes em S. Paulo, não comunicantes. Rev. Brasil, Leprol., 16:267-275, 1948,
62. — SCHUJMAN, S. — Estudo comparativo entre a reação de Mantoux e a de Mitsuda, nos diversas formas clínicas da Lepra. Rev. Brasil, Leprol., 13:231-236, 1945.

63. — SOUZA, R. P., FERRAZ, N. T. & BECHELLX. L. M. — Influencia do BCG vivo e morto sobre a reação de Mitsuda. (Observações preliminares). Rev. Brasil. Leprol., 21:43-50, 1953.
64. — STANCIOLI, J. & PIRES, M. — Teste de Maude em tuberculosos. Arq. Mineir. Leprol., 12:107-114, 1952.
65. — VALLS, F. D., MORA Y COMAS, J. & SALA, C. D. — Influência de la BCG y otras vacuns en la leprominorreaccion. Actas Dermo-sif., 42:505-523, 1951.
66. — VIDAL, A. Z. & MONS, R. M. — As reações com tuberculina (Mantoux) e lepromina (Fernandez e Mitsuda) em indivíduos de zona isenta de lepra. Bol. do Serv. Nac. Lepra, 11:171-178, 1952 (transcrito de Actas Dermo-sif., 42:n.º 9, 1951).
67. WADE, H. W. — Reactions to tuberculina in leprosy. A review Internat. J. Leprosy. 18:373-388, 1950.
68. — ZURITA, F. H. — La reaccion de Mitsuda. Su estudio comparativo em nif os leprosos, testigos y contactos. Tese, Univ. Nac. Autonoma de Mexico — Fac. Med., Mexico, 1943.

NOVO TRATAMENTO DO
VITILIGO

MELADININE

Solução — Comprimidos

Laboratório Sintético Ltda.

Rua Tamandaré, 777 — Telefone 36-4572 — São Paulo