

# LEPROMINO-REAÇÃO EM HOLANDESES RADICADOS HÁ 2-3 ANOS NO BRASIL E SEM CONTACTO CONHECIDO COM DOENTES DE LEpra

L. M. BECHELLI,\* R. QUAGLIATO\*\* e S. J. NASSIF\*\*\*

Com o incremento das correntes imigratórias procedentes do Norte da Europa, instalou-se no Município de Mogi-Mirim, Estado de São Paulo, em uma fazenda (Fazenda Ribeirão, Cooperativa Holambra), um grupo de famílias holandesas, em sua grande maioria constituída por lavradores. Procediam de uma região da Europa onde a lepra está praticamente extinta.

De acôrdo com Souza Araujo<sup>1</sup> (1929), a lepra começou a ser observada na Holanda, desde o século V, tendo sido iniciadas as medidas de isolamento no século XIV. Muitas das cidades vieram a ter seus asilos, que foram fechados, por falta de doentes, nos séculos XVI e XVII.

Em 1921, referia Sanders que se elevava a 19 o número total dos casos dos Países Baixos, 4 dos quais estavam internados; de acôrdo com este A. a difusão da moléstia era difícil devido às condições excelentes de higiene geral.

Segundo Kaiser<sup>20</sup>, havia, em 1923, 6 doentes contaminados no estrangeiro.

Em 1926, segundo estimativas mencionadas por Souza Araujo (1929), existiam 60 doentes que se teriam contaminado nas Colônias, com exceção dos 4 casos que seriam autóctones.

Julgava Mc Kinley<sup>21</sup> que, em 1935, existiriam 100 casos importados. Um ano antes Jeanselme<sup>19</sup> (1934) afirmava que a lepra autóctone se extinguiu completamente na Holanda. Idêntica impressão é manifestada por Rogers e Muir (1940), segundo os quais na Holanda era negligenciável o número de casos autóctones, sendo muito mais numerosos os pacientes que voltavam doentes das colônias.

Esta imigração de holandeses nos ofereceu a oportunidade para estudar o seu modo de reagir frente à lepromino-reação, comparativamente aos elementos nacionais. Poderíamos assim reunir novos dados para a observação do comportamento dos indivíduos de áreas endêmicas e não endêmicas de lepra, com a reação de Mitsuda, já que os holandeses passaram a residir todos juntos em uma fazenda, onde não se conheciam casos de lepra. Nesta mesma fazenda,

---

\* Docente-Livre de Dermatologia da Fac. Med. Univ. São Paulo. Ex-Diretor da Divisão de Dispensários e ex-Chefe de secção de Epidemiologia do D.P.L.

\*\* Delegado Regional do D.P.L., em Campinas.

\*\*\* Médico-Chefe do Dispensário de Tuberculose, de Mogi-Mirim.

Trabalho apresentado ao VI Congresso Internacional de Leprologia, Madrid, 1953.

funcionando sob a modalidade de cooperativa, vieram a residir também brasileiros, que colaboravam nos trabalhos agrícolas. Destarte, foi possível realizar em nosso próprio meio, a investigação que outros, e inclusive um de nós (Bechelli), já realizaram em áreas não endêmicas de lepra.

### REVISÃO DA LITERATURA

Datam de 1934 os primeiros trabalhos visando investigar as respostas ao antígeno lepromínico em indivíduos de áreas ou países não endêmicos de lepra. Nesse ano, Cummins e Williams<sup>12</sup> (1934) fizeram a lepromino-reação em 25 internados em sanatório de doenças mentais, na Inglaterra. 12 tiveram reação mais ou menos pronunciada no 3.º dia e nos 13 restantes foi negativa. Todos, com exceção de um, tiveram depois reações positivas, que alcançaram o máximo de intensidade entre o 8.º e 15.º dia, e persistindo por quatro ou seis semanas, como uma zona de edema inflamatório em declínio, amiúde mostrando necrose central tardia (5 tiveram necrose central no 22.º dia, 2 no 29.º e outro no 36.º dia).

6 dentre as 25 pessoas testadas com lepromina reagiram à injeção de modo semelhante à resposta usual à suspensão de bacilo tuberculoso ou à tuberculina intracutânea, mostrando que eles eram hipersensíveis ao antígeno bacilar para o qual, presumivelmente, seus tecidos eram um "solo virgem". Estes resultados sugerem que a sensibilidade de "grupo" deve desempenhar papel definido nas reações aos constituintes bacilares ácido-resistentes.

Dubois<sup>14</sup> (1936) injetou a lepromina em 29 belgas que não tinham vivido em áreas leprogênicas, tendo obtido os seguintes resultados à leitura de 10 dias e de 15-20 dias, prazo que ele aliás reconhece ser mínimo indispensável:

Reações negativas (0 mm) .....	7
Reações fracas (1 a 2 mm) .....	7
Reações médias (3 a 5 mm) .....	10
Reações fortes (6 a 10 mm) .....	5

Assinala que em alguns a resposta ultrapassava de 10 mm e mostrava ligeira vesiculação.

Portanto, pelo critério de leitura da II Conferência Pan-Americana de Lepra, 14 indivíduos tiveram resultados negativos ou duvidosos, 10, respostas fracamente positivas (+) e 5 reações moderadamente positivas (++). Provavelmente, se fôra maior o prazo de leitura, talvez alguns que apresentavam "vesiculação" viessem a ter ulceração e portanto reações intensamente positivas (+++).

Investigação semelhante foi feita na Itália, por Boncinelli<sup>6</sup> (1937), adotando o critério de leitura que não corresponde bem ao adotado entre nós ou pela II Conferência Pan-Americana de Lepra.

Com a lepromina integral, de 44 indivíduos livres de lepra, em 22 a resposta foi nitidamente positiva (teriam tido contacto prévio com doentes de lepra? No mesmo trabalho, Boncinelli estudou a lepromino-reação em muitos doentes de lepra lepromatosa).

De Langen observou que a reação era negativa nos indivíduos que não tinham tido contacto com doentes de lepra, e positiva, ao invés, nos que coabitaram longamente com eles.

Em Paris, Fernandez<sup>15</sup> (1939) fêz a lepromino-reação e as reações tuberculínicas em 42 pacientes do Hospital São Luis, isentos de lepra e portadores

de dermatoses diversas, sem contacto ou convivência com doentes do mal de Hansen. Obteve os seguintes resultados:

Reação de Mitsuda positiva .....	33 casos (78,57%)
Reação de Mitsuda negativa .....	9 casos (21,42%)
Reações tuberculínicas positivas .....	34 casos (80,95%)
Reações tuberculínicas negativas .....	8 casos (19,04%)

Havia concordância de ambas as reações em 97,61% dos casos e discordância em 2,38%.

Destaca dois fatos importantes desta investigação:

1.º) Que um grupo de pessoas procedentes de uma região onde a lepra não é freqüente, 78% das reações lepromínicas são positivas, cifra que coincide aproximadamente com o índice de positividade que acusou esta reação na população sã dos países endêmicos de lepra;

2.º) Que o estudo comparativo da reação de Mitsuda com as reações tuberculínicas nestes indivíduos, demonstra que ambas as reações concordam em seus resultados, em elevada percentagem.

Para Fernandez, nos indivíduos supostos indenes de lepra (originários ou não de um país endêmico) a reação de Mitsuda careceria de especificidade. "Seu mecanismo obedeceria simplesmente a uma co-sensibilização de grupo, na qual o bacilo de Koch entraria em jôgo, sensibilizando o organismo frente ao antígeno leprolin." Além dos fatos já referidos, outros dois confirmariam êste ponto de vista:

1) "relação direta que existe entre o índice de positividade da reação de Mitsuda e o fator idade: maior positividade da reação nos adultos que nas crianças (estatística dos casos de Rosário), paralelamente ao que ocorre com a alergia tuberculínica";

2) "ação alergizante que exerce para o leprolin, a vacinação com o B. C. G. em crianças que previamente eram anérgicas a êste antígeno (experiências do Asilo, em Rosário)".

Na Índia, Dharmendra e Jaikaria<sup>13</sup> (1941) estudaram o comportamento da reação de Mitsuda em indivíduos residentes em zona endêmica ou não, tendo observado o seguinte:

Em Bancura, zona altamente endêmica:

	Indivíduos	N.º de positivos	% de positivos
0 a 5 anos	60	13	21
6 a 10 anos	80	29	36
11 a 20 anos	67	48	71
21 a 30 anos	35	31	89
+ de 30 anos	53	52	98
	<hr/>		
	295		

Em Punjab (uma aldeia próxima a Lahore, onde não se observara caso algum de lepra):

	Indivíduos	N.º de positivos	% de positivos
0 a 5 anos	50	7	14
6 a 10 anos	42	9	21
11 a 20 anos	60	16	27
21 a 30 anos	70	47	61
+ de 30 anos	41	18	43
	<hr/>		
	270		

Além de ser mais freqüente a positividade lepromínica entre os habitantes da zona endêmica, a reação também foi mais intensamente positiva. Estabelecem correlação entre o teste de Mitsuda e o tuberculínico (1:1.000 e 1:100), tendo observado que a freqüência de reações positivas com ambos os testes se eleva com o aumento da idade e que, excetuando os 6 primeiros anos, a sensibilidade à tuberculina era sempre maior que a sensibilidade à lepromina. Por outro lado, de 136 tuberculino-positivos, 56% foram lepromino-positivos; dos 124 tuberculino-negativos, 15% foram lepromino-positivos. Deduzem os AA. que a infecção com o bacilo tuberculoso não é sempre acompanhada por sensibilidade à lepromina e que pode existir sensibilidade à lepromina na ausência de infecção tuberculosa. As lepromino-reações positivas em uma aldeia de Punjab não seriam, pois, causadas por infecção com o bacilo tuberculoso. Referem que seus dados não lhes permitem confirmar os estudos de Fernandez que chegara à conclusão de que em pessoas não expostas à infecção leprosa, o teste lepromínico mostra co-sensibilização ao bacilo da tuberculose.

Convit, Azulay, Bermudez e Salgado<sup>11</sup> (1944), praticaram o teste lepromínico em 101 crianças tuberculosas vivendo em uma cidade não endêmica de lepra (Nova York). O percentual de positividade, alcançou a 45, 50 e 37 respectivamente nos grupos etários de 0 a 5, 6 a 10 e 11 a 20 anos. Afirmando que seus dados são sumamente expressivos para provar que o *M. tuberculosis* deve ter sido realmente o fator determinante da positividade do teste de Mitsuda.

Ainda Azulay e Convit<sup>3</sup> (1947) relatam as respostas ao teste lepromínico em adultos sãos, residentes em Cleveland (EE. UU.). Após cuidadosa anamnese afastaram os indivíduos que ocasionalmente tivessem vivido em Estados do Sul dos EE. UU., onde se observam casos de lepra. Foram testados 73 adultos predominantemente negros, com lepromina integral e com sua diluição a 1/10. Consideraram positiva uma área de infiltração não inferior a 4 mm, 3 a 4 semanas após a inoculação do antígeno. Obtiveram os seguintes resultados:

- a) 74% de positividade à lepromina integral não diluída;
- b) 33% de positividade à lepromina integral diluída a 1/10;
- c) nos homens a positividade foi de 66% e nas mulheres de 86%.

Em apreciação ulterior desses dados e de outros que reuniu, Azulay<sup>2</sup> (1953) deduz que "o *M. tuberculosis*, quer virulento quer atenuado (BCG) é capaz de provocar a positividade lepromínica".

Em nota preliminar, Bechelli, Keil e Rotberg<sup>5</sup> (1945) comunicam os resultados da lepromino-reação realizada nos EE. UU., onde observaram respostas positivas em elevada percentagem de indivíduos portadores de moléstias cutâneas diversas (sãs de lepra). Embora os resultados parciais de sua investigação (completada com outra publicação em 1948) não permitissem conclusões definitivas, pareciam indicar que:

1.º) "A lepromino-reação tardia positiva não indica necessariamente uma infecção leprosa latente, pois observa-se uma freqüência de reações positivas comparável com a das regiões endêmicas de lepra. Seu caráter de especificidade, porém, ainda se poderá manter desde que se considere a reação positiva como conseqüência de alergização à própria lepromina, desenvolvida nas 3-4 semanas que precedem a leitura. Lembramos que também Wade admite a lepromino-positividade de indivíduos isentos de contacto anterior com a lepra e a explica dizendo que estes "têm capacidade de reagir alérgicamente ao bacilo de Hansen, quando o encontram."

2.º) A lepromino-reação precoce positiva também não indica, necessariamente, uma infecção leprosa latente. Segundo Fernandez e colaboradores, a tuberculose pode ser responsável pelas lepromino-reações precoces. Nos casos presentes vimos, com efeito, que com uma única exceção, todos os casos positivos à lepromino-reação precoce eram também Mantoux-positivos, podendo considerar-se aqui a reação como inespecífica, por sensibilização ao bacilo de Koch."

Ampliando seu material de estudo, ainda nos EE. UU., Rotberg, Bechelli e Keil<sup>27</sup> (1949) apresentam os resultados das reações de Mitsuda e de Mantoux praticadas em 190 adultos, sãos ou tuberculosos, nascidos nos EE. UU. e nunca tendo permanecido em áreas endêmicas de lepra. No grupo dos indivíduos sãos, a percentagem de positividade foi de 85,9%, e no dos tuberculosos elevou-se a 83,9%. Comparam os seus dados com os obtidos por Souza Campos e Rotberg<sup>9</sup> com a lepromina e a tuberculina, em indivíduos adultos sãos, residentes em meio de lepra endêmica. Chegaram às seguintes conclusões:

1 — A reação positiva tardia à lepromina (reação de Mitsuda) foi observada nos EE. UU. em indivíduos sãos e tuberculosos, em 62,4% e 59,7% nos casos, respectivamente. Essas percentagens se referem apenas às reações nitidamente positivas (++ e +++) e se aproximam dos 71,7% observados no grupo da área endêmica. Há contudo um excesso de reações +++ no grupo de área endêmica (20,2%) em relação ao grupo são americano (3,1%).

2 — Não se observou correlação entre os resultados da reação de Mitsuda e os de Mantoux.

3 — Foram observadas reações precoces de 48 horas (fenômeno de Fernandez) nos EE. UU. em 18,75% dos indivíduos sãos e 17,4% dos tuberculosos, contra 55,2% do grupo de área endêmica. Na ausência de um fator conhecido para explicar o fenômeno de Fernandez em meio não endêmico de lepra, os AA. aceitam a hipótese de uma sensibilização cruzada com o bacilo de Koch, tendo sido suspeitado que o excesso de reações de Fernandez positivas em área endêmica se faz provavelmente à custa de uma maioria de reações tuberculínicas nesse mesmo grupo (84,9% de Mantoux positivos em São Paulo, contra 19,6% nos sãos e 62,1% nos tuberculosos dos EE. UU.).

4 — Admitindo-se, porém, a hipótese de reação cruzada, será necessário explicar as discordâncias do tipo Mantoux-positivo — Fernandez-negativo (que os AA. atribuem à não obrigatoriedade de cruzamento das reações) e as do tipo Mantoux-negativo — Fernandez-positivo (que os AA. atribuem hipoteticamente ao fato de se usar tuberculina em altas diluições enquanto que o antígeno de Mitsuda é empregado sem diluição).

6 — Caso estas explicações não sejam satisfatórias ou não se possa provar por outro modo o cruzamento de reações, será necessário investigar o fator causal da reação de Fernandez, em meio endêmico e não endêmico.

#### SINTESE DA LITERATURA

De acôrdo, pois, com os trabalhos acima, indivíduos de áreas não endêmicas de lepra reagem positivamente à lepromino-reação, em percentagem que se aproxima, ora mais ora menos, da obtida entre os que vivem em países onde aquela moléstia é endêmica; entre estes últimos, porém, a reação seria mais intensamente positiva. Para alguns dos investigadores o fato acima decorreria de uma co-sensibilização de grupo, no qual o bacilo de Koch sensibilizaria o organismo, que poderia então reagir positivamente à lepromina. Outros explicam esta positividade por uma alergização à própria lepromina, desenvolvida durante os 21 ou 30 dias que precedem a leitura.

#### MATERIAL DE ESTUDO E TÉCNICA

Fêz-se a reação de Mitsuda e de Mantoux a 1:1.000 (menor número a 1:10) em um grupo de holandeses (240) e de nacionais escolares (89), convivendo

no mesmo ambiente, sem focos de lepra conhecidos. Notar-se-á que em uni outro quadro o total não corresponde ao número acima, por haver evasão de algumas pessoas na leitura das reações.

Utilizamos antígeno preparado segundo a técnica de Mitsuda-Hayashi. A leitura era feita em média 30 dias depois da injeção da lepromina. A tuberculina foi fornecida pela Divisão de Tuberculose, Instituto Clemente Ferreira a cuja direção agradecemos.

Adotamos o critério de leitura da 2.<sup>a</sup> Conferência Pan-Americana de Lepra: Negativa (—) : ausência de elemento visível ou palpável.

Duvidosa (±) : elemento perceptível, sem os caracteres de positividade, adiante descritos.

Positiva (+) : pápula ou nódulo, de côr variando do róseo ao violáceo, progressivo e persistente, de 3 a 5 mm de diâmetro.

Positiva (++) : idem, maior de 5 mm.

Positiva (+++) : Quando haja ulcerações.

### RESULTADOS E COMENTÁRIOS

Em um total de 240 holandeses a reação de Mitsuda foi:

Negativa ou duvidosa em .....	129 (53,75%)
Fracamente positiva (+) em .....	62 (25,84%)
Moderadamente positiva (++) em .....	38 (15,83%)
Fortemente positiva (+++) em .....	11 (4,58%)

O número de reações negativas ou duvidosas é relativamente elevado, em comparação com o observado entre os indivíduos que vivem em meio endêmico de lepra; ainda em relação a êstes últimos é reduzida a percentagem de holandeses com reações fortemente positivas.

Todavia as cifras acima referidas não permitem por si sós, deduções mais profundas ou de valor sôbre o assunto, uma vez que não se tomou em consideração a composição etária do grupo estudado. Prêviamente podíamos admitir que, se os holandeses se comportassem como os nacionais, apresentando maior freqüência de negatividade lepromínica nos grupos etários mais baixos, a percentagem geral de reações negativas ou de reações positivas seria com maior possibilidade observada quando no material estudado predominassem as crianças ou, ao contrário, os adultos. Por isso, tornou-se imprescindível estabelecer uma correlação dos resultados da reação de Mitsuda com os grupos etários, para se apreciar de modo mais seguro o material reunido.

Foi o que fizemos no quadro anexo (n.º 1), em que referimos também os resultados da reação em um grupo de menores brasileiros, vivendo na mesma fazenda e freqüentando a mesma escola.

Verifica-se entre os holandeses que a freqüência da negatividade (incluindo as reações duvidosas) é maior nos grupos etários de 0 a 4 e de 5 a 9 anos (cêrca de 80%; um tanto mais baixa (de 50 a 60%) dos 10 aos 14 anos e dos 15 aos 19, diminuindo mais ainda, para se conservar em tôrno de 30%, nos grupos etários seguintes.

Por outro lado, no que diz respeito às reações fortemente positivas (++ e +++), elas não foram observadas nos grupos de 0 a 4 e de 5 a 9 anos, senão em 1,33% dos casos; atingem cêrca de 15 a 20% nos grupos de 10 a 14 e 16 a 19 anos, para alcançar percentagem mais ou menos constante, em redor de 40% nas idades seguintes (quadro n. 2).

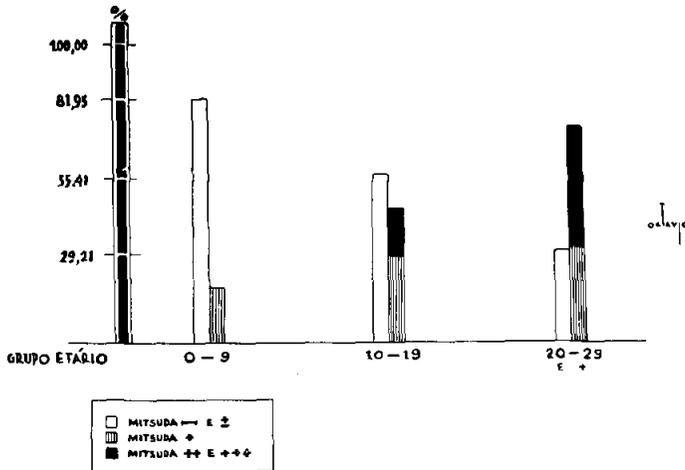
Se admitirmos que as reações de Mitsuda fracamente positivas (+) correspondem na maioria dos casos (cêrca de 70%) as reações realmente positivas,

QUADRO I

Reação de Miteduário	Total				±		+		++		+++	
	Holandeses	Nacional	Holandeses	Nacionais	Holandeses	Nacionais	Holandeses	Nacionais	Holandeses	Nacionais	Holandeses	Nacionais
0-4	12		7 (58,33%)		3 (25,00%)		2 (16,67%)		— (0,00%)		— (0,00%)	
5-9	63	49	41 (65,08%)	17 (34,69%)	10 (15,87%)	9 (18,37%)	11 (17,46%)	19 (38,78%)	1 (1,59%)	3 (6,12%)	— (0,00%)	1 (2,04%)
10-14	48	40	25 (52,08%)	4 (10,00%)	3 (6,25%)	8 (20,00%)	13 (27,08%)	27 (67,50%)	6 (12,50%)	1 (2,50%)	1 (2,08%)	— (0,00%)
15-19	26		10 (38,46%)		3 (11,54%)		8 (30,77%)		3 (11,54%)		2 (7,69%)	
20-29	38		9 (23,68%)		2 (5,26%)		12 (31,58%)		12 (31,58%)		3 (7,89%)	
30-39	37		10 (27,03%)		2 (5,41%)		10 (27,03%)		10 (27,03%)		5 (13,51%)	
40-49	10		1 (10,00%)		2 (20,00%)		3 (30,00%)		4 (40,00%)		— (0,00%)	
50-59	6		1 (16,67%)		— (0,00%)		3 (50,00%)		2 (33,33%)		— (0,00%)	
60 e mais	—		—		—		—		—		—	
Total	240	89	104 (43,33%)	21 (23,60%)	25 (12,42%)	17 (19,10%)	62 (25,83%)	46 (5,69%)	38 (15,83%)	4 (4,49%)	11 (4,58%)	1 (1,12%)

com histologia tuberculóide (tal como observamos em nosso trabalho com Paulo Rath de Souza<sup>30</sup>), verifica-se, pelos nossos dados, que nos grupos etários mais baixos (0-4 e 5-9), apenas em 20% é positiva a resposta à lepromina; nos

## REAÇÃO DE MITSUDA em HOLANDESES FAZENDA HOLANBRA



grupos etários seguintes (10-14 e 15-19) a positividade eleva-se a 40-50% na maioria das vezes com reações fracamente positivas (+), ao passo que acima de 20 anos, a percentagem de positividade é de cerca de 70% predominando as reações moderadas (++) e fortemente positivas (+++). (Quadro n.º 2 e gráfico n.º 1.)

QUADRO II  
HOLANDESES

Mitsuda / Grupo etário	-	+	+	++	+++	Total
0,9	48 (64,00%)	13 (17,33%)	13 (17,33%)	1 (1,33%)	— (0,00%)	75
10-19	35 (47,30%)	6 (8,11%)	21 (28,38%)	9 (12,16%)	3 (4,05%)	74
20 e mais	21 (23,08%)	6 (6,59%)	28 (30,77%)	28 (30,77%)	8 (8,79%)	91
Total	104 43,33%	25 10,42%	62 25,83%	38 15,83%	11 4,58%	240

LEPROMINO REAÇÃO EM ESCOLARES HOLANDESES  
E NACIONAIS (Quadro n.º 1)

Comparando-se o comportamento dos escolares nacionais com os holandeses, convivendo no mesmo meio, observa-se que a percentagem de negatividade dentro dos mesmos grupos etários (5-9 e 10-14 anos), é sensivelmente mais baixa entre os primeiros (holandeses 80,95% e 58,33%, respectivamente de 5-9 e de 10-14 anos; brasileiros, 53,06% e 30%, respectivamente de 5-9 e de 10-14 anos).

Deduz-se, por estes últimos dados, que frente à infecção leprosa, os nacionais se comportariam de modo mais favorável que os holandeses residindo há 2 ou 3 anos em nosso país (fazenda onde não se descobriu caso algum de lepra). Talvez esta diferença seja mais aparente do que real, pela oportunidade que os elementos nacionais, embora escolares, teriam tido de um contacto prévio com o bacilo de Hansen, de modo a se sensibilizarem e adquirirem a capacidade de reagir positivamente à lepromina.

O estudo da reação de Fernandez poderia fornecer elemento elucidativo nesse sentido. Verificamos entre os nacionais e os holandeses os seguintes resultados:

		Reação de Fernandez			
		Negativa	Duvidosa	+	++
Nacionais....	89.....	87,64%.....	4,49%.....	7,86%.....	0%.....
Holandeses.	226.....	89,82%.....	4,42%.....	5,31%.....	0,44%.....

Embora os dados referentes aos nacionais compreendam apenas 89 indivíduos com idade inferior a 15 anos, os resultados acima não oferecem argumento favorável a uma exposição prévia entre os elementos nacionais. (Anotar-se que a reação de Fernandez é negativa em certo número de pessoas com leitura de 30 dias positiva e que tiveram contacto anterior com doentes de lepra.)

Outro elemento que poderia esclarecer o assunto em apreço seria a verificação da positividade remota do teste de Mitsuda feito em holandeses; como estes não provêm de meio endêmico de lepra, a positividade remota da lepromina indicaria a importância do contacto com o germe, através de sua permanência no ponto em que ele foi inoculado, ao se fazer a prova. Em pequeno grupo desses holandeses (reduzido em relação ao número total, porque foram os únicos a não serem calmetizados), observamos que em cerca de 20% tornou-se positiva a leitura remota da lepromina (2 a 3 meses após a intradermo-reação) ; ainda nesta leitura remota, observou-se, em alguns casos, a intensificação de reações anteriormente positivas. Por outro lado, em um grupo de 41 holandeses (também reduzido pelo motivo acima), a feitura de uma segunda reação de Mitsuda cerca de 2 a 5 meses após a primeira, evidenciou que 43,90% dêles passaram de negativos a positivos (39,02 + e 4,88 ++). Estes dados parecem confirmar a impressão emitida de que a menor frequência de reações positivas entre os holandeses em relação aos nacionais, corria por conta da ausência de uma provável sensibilização prévia ao *M. leprae*.

A importância da sensibilização tem sido assinalada por alguns AA. e observada por nós, tendo por base os resultados da lepromino reação praticada, mesmo em meio endêmico, em grupos de pessoas sem contacto conhecido com doentes de lepra e em grupos de comunicantes. Para não nos alongar em citações, referimos apenas ao estudo comparativo desse gênero realizado por Fernandez<sup>17</sup> (1947), que observou ser muito mais elevado o índice de positividade da reação entre as crianças que convivem com foco bacilífero (64,9%) que entre as que convivem com foco fechado (34,4%). Êste mesmo fato foi observado entre os comunicantes adultos (especialmente cônjuges), comprovando

maior proporção de reações positivas e de intensidade muito mais acentuada, quando o foco de contacto é lepromatoso. Também os dados de Dharmendra e Jaikaria<sup>13</sup> (1941), citados na revisão da literatura, confirmam o valor da exposição prévia sobre os resultados do teste lepromínico.

A correlação entre as reações de Mantoux e Mitsuda, introduz outro elemento para a apreciação do assunto e que merece grande atenção, motivo pelo qual nós o faremos à parte, no decorrer deste trabalho.

Tomando em consideração apenas os dados acima, a diferença de comportamento entre os escolares nacionais e holandeses, poderia ser explicada principalmente por uma exposição prévia ao bacilo de Hansen.

#### LEPROMINO-REAÇÃO EM ADULTOS HOLANDESES E NACIONAIS

Lamentamos que na mesma fazenda em que realizamos o nosso trabalho não se tivesse podido fazer a lepromino-reação em nacionais adultos, a fim de compararmos os resultados com os holandeses do mesmo grupo etário.

Na falta destes elementos, recorremos aos dados obtidos por Souza Campos e Rotberg<sup>9</sup> (1947) em 163 adultos sãos.

	Reação de Mitsuda				
	Negativos ou duvidosos	+	++	+++	
Nacionais (Souza Campos e Rotberg)	(163)	3 (1,8%)	43 (26,4%)	84 (5,5%)	33 (20,2%)
Holandeses . . . . .	(91)	(29,67%)	(30,77%)	(30,77%)	(8,79%)

Novamente aqui se torna patente que a reação de Mitsuda é raramente negativa entre os nacionais e também mais intensamente positiva. Poder-se-ia deduzir que os nacionais se comportariam melhor frente à infecção leprosa, só pelos dados referidos? O melhor comportamento dos nacionais à lepromina não poderá, pelo menos em parte, ser atribuído à exposição prévia ao bacilo de Hansen, exposição inexistente ou pouco provável entre os holandeses?

Esta hipótese parece encontrar justificativa no fato de que a reação de Fernandez foi positiva em 54,2% do grupo de nacionais estudado por Souza Campos e Rotberg, em contraste com a pequena positividade entre os adultos holandeses. Além disso, como assinalamos ao comparar a reação de Mitsuda entre os escolares holandeses e nacionais, a positividade remota da resposta ou a sua intensificação, assim como a elevada viragem (43,90%) ao se fazer a 2.<sup>a</sup> lepromina, comprovam, a importância do contacto prévio com o *M. leprae*. Os dados de Fernandez, Dharmendra e Jaikaria confirmam também a suposição aventada.

Aliás, desde os trabalhos de Bargehr se chama a atenção para o fato de que mesmo em indivíduos que não tiveram contacto prévio com a lepra, a repetição da reação lepromínica poderia determinar uma resposta positiva, ou a intensificação desta, por sensibilização progressiva do organismo. Acresce que na verificação dos índices de lepra entre os estrangeiros e nacionais no Estado de São Paulo e no Brasil, a diferença existente, eventualmente a favor dos nacionais, não é de modo algum tão sensível, quanto a diferença em relação ao teste de Mitsuda. Além disso, os estrangeiros quando adquirem lepra, podem desenvolver o tipo tuberculóide em percentagem pouco maior, mas estatisticamente significante (Bechelli e Rotberg).

RESULTADOS DA REAÇÃO DE MITSUDA NOS HOLANDESES  
RESIDENTES NO BRASIL HÁ 2-3 ANOS E EM INDIVÍDUOS  
RESIDENTES EM PAÍSES OU ÁREAS NÃO ENDÊMICAS DE LEPRO

Os holandeses adultos, em nosso material, tiveram percentagem de positividade pouco inferior à observada entre os franceses (78,57%, Fernandez<sup>15</sup>) e norte-americanos (Rotberg, Bechelli e Keil,<sup>27</sup> 1949). Em relação aos belgas e italianos, apresentaram maior número de reações positivas.

REAÇÃO DE MITSUDA E DE MANTOUX EM HOLANDESES

Dentre 230 holandeses, apenas 2 apresentaram a reação de Mantoux a 1 por mil positiva, tendo a reação de Mitsuda acompanhado esta positividade (Quadro n.º 3).

Em 228, reação de Mantoux a 1 por mil, foi negativa ou duvidosa e nêles a reação de Mitsuda foi positiva em 44,64% dos casos.

QUADRO III  
HOLANDESES

Mitsuda Man- toux 1:1.000						Total
	—	±	+	++	+++	
e  —	103 (45,18%)	24 (10,52%)	59 (10,88%)	33 (14,47%)	9 (3,95%)	228
±	(55,70%)					
+	— (0,00%)	— (0,00%)	1 (100,00%)	— (0,00%)	— (0,00%)	1
++	— (0,00%)	— (0,00%)	— (0,00%)	1 (100,00%)	— (0,00%)	1
+++	—	—	—	—	—	—
Total	103 (44,78%)	24 (10,43%)	60 (26,09%)	34 (14,78%)	9 (3,91%)	230

Correlacionando as reações de Mantoux Mitsuda em função da idade, vimos que a positividade da reação de Mitsuda não tem correlação direta com a de Mantoux, sendo, porém, influenciada pelo fator idade. Considerando apenas o grupo de holandeses adultos, com 20 e mais anos de idade (82), parece acentuar-se a impressão da ausência correlação Mitsuda/Mantoux 1:1.000.

Reação de Man- toux 1:1.000 nega- tiva: 82 casos	R. de Mitsuda negativa .....	20 (24,39%)	} 31,71%
	R. de Mitsuda duvidosa .....	6 (7,32%)	
	R. de Mitsuda fracamente positiva .....	26 (31,70%)	
	R. de Mitsuda moderadamente positiva . (+)	24 (29,27%)	
	R. de Mitsuda fortemente positiva ... (+++)	6 (7,32%)	

Vê-se que a reação de Mitsuda foi positiva em 68,29% de holandeses adultos, com reação de Mantoux negativa 1 por mil. De acôrdo com êste material, a reação de Mitsuda pode, pois, ser positiva em elevada percentagem de casos, embora a reação de Mantoux a 1 por mil seja negativa, quando se trata de indivíduos que vivem no meio rural.

Os nossos dados permitem perguntar se a positividade da reação de Mitsuda em indivíduos também com a reação de Mantoux positiva, não seria apenas uma concomitância de resultados, sem que a primeira dependesse da segunda, ou fôsse por ela influenciada de modo sensível, isto é, sem que uma infecção tuberculosa prévia ou latente, ou em atividade, condicionasse a positividade da lepromina-reação.

Para responder a esta pergunta e dúvida que nos ocorrem, teria sido interessante contar, no mesmo grupo de holandeses estudados, com um número ponderável de indivíduos com reação de Mantoux positiva a 1:1.000, para ver se, entre elas, a reação de Mitsuda era mais freqüente e mais intensamente positiva. Infelizmente, apenas 2 holandeses tinham reação de Mantoux a 1:1.000 positiva, o que se explicaria por serem lavradores. Teria sido igualmente interessante termos feito a reação de Mantoux a 1 por 10 em todos os que foram negativos a 1 por mil, a fim de estudar a correlação com a reação de Mitsuda (48 horas e 30 dias). Esta indagação, por motivos alheios à nossa vontade, foi realizada apenas em 107 crianças, das quais 63 eram nacionais e as restantes holandesas (que tinham sido testadas anteriormente e se incluíam no grupo em estudo). (Ver Quadro n.º 4.)

Antes de qualquer consideração sôbre os resultados, é mister notar que 41 crianças já haviam tomado B. C. G., via oral, dose de 0,20 gramas, 1 ou 2 vêzes. Apenas 9 haviam recebido B. C. G. morto pelo calor.

Releva observar, ainda, que embora o número de menores testados seja satisfatório, fomos forçados a uma "diluição" do material, ao subdividi-lo em grupos etários de 6 a 9 e de 10 a 14 anos. Julgamos esta divisão necessária e até imprescindível, porquanto, seja com a lepromina, seja com a tuberculina, o fator idade pode influir de modo sensível nos resultados, sendo a percentagem de positividade em geral mais elevada nos grupos etários mais altos.

Nota-se que a reação de Mitsuda foi positiva em elevada percentagem de casos, 70-80%, a despeito de ter sido negativa a reação de Mantoux a 1:10. Observa-se que êste comportamento é praticamente semelhante nas crianças do grupo testemunho e do que tinha sido calmetizado.

Observa-se, ainda, que entre os tuberculosos-positivos a 1 por 10, foi menor a percentagem de lepromino-negativos em cada grupo etário, em relação aos tuberculino negativos; todavia, esta diferença foi não significativa.

Dos dados apresentados, deduz-se que a lepromino-reação foi em geral positiva, embora negativo o teste tuberculínico. Por outro lado, a positividade a êste não parece ter influenciado a positividade da reação de Mitsuda. Disso tudo decorre que a concomitância de resultados positivos não permite afirmar, desde logo, que a positividade de uma reação à lepromina dependa apenas ou principalmente da positividade tuberculínica.

Considerando de modo particular o comportamento das reações de Mantoux a 1 por 10 e lepromínica apenas em holandeses, a fim de procurar verificar se naqueles, que não teriam tido contacto prévio com bacilo de Hansen, a positividade da lepromina dependeria da sensibilização cruzada com o germe da tuberculose, verificamos o seguinte (ver quadro n.º 5) : ainda aqui, embora de modo menos patente que no quadro anterior, nota-se que elevada percentagem (60%) de crianças holandesas tuberculino negativas (1 por 10), apresentaram a reação de Mitsuda positiva. A "diluição" do material, devido à divisão em grupos etários, não permite uma análise mais profunda da correlação tuberculino-lepromínica, embora seja evidente o fato acima apontado.

QUADRO IV  
 2.ª REACÇÃO DE MITSUDA e MANTOUX 1:10  
 HOLANDESES E NACIONAIS

Grupos	Grupo etário	Mx 1:10	Total	2.ª Reacção de Mitsuda				
				—	+	++	+++	++++
BCG fresco	5-9	—	10	2 (20,00%)	8 (80,00%)	— (0,00%)	— (0,00%)	— (0,00%)
		+	19	1 (5,26%)	12 (63,16%)	6 (31,58%)	— (0,00%)	
	10-14	—	5	1 (20,00%)	3 (60,00%)	1 (20,00%)	— (0,00%)	
		+	7	— (0,00%)	5 (71,44%)	1 (14,28%)	1 (14,48%)	
Testemunho	5-9	—	22	7 (31,82%)	14 (63,64%)	— (0,00%)	1 (4,54%)	
		+	9	1 (11,11%)	4 (44,44%)	3 (33,33%)	1 (11,11%)	
	10-14	—	10	2 (20,00%)	7 (70,00%)	1 (10,00%)	— (0,00%)	
		+	16	1 (6,25%)	10 (62,50%)	3 (18,75%)	2 (12,50%)	
BCG morto	5-9	—	2	1	1	—	—	
		+	—	—	—	—		
	10-14	—	3	2	1	—	—	
		+	4	1	3	—	—	
Total		107						

Procuramos encontrar na literatura pesquisas semelhantes, sobretudo em áreas indenes de lepra, a fim de elucidar melhor o assunto.

A) *Indivíduos sem contacto com doente de lepra:*

	N.º de casos	Mitsuda +	Mantoux +
1) Fernandez, <sup>15</sup> Paris, 1939			
a) incl. 11 com tbc cutânea	42	33(78,57%)	34(80,95%) (1:10.000)
b) sem tbc cutânea	31	23(74,19%)	24(77,42%)
2) Convit, Azulay, Bermudez e Salgado, <sup>11</sup> EE. UU. (1944). Tuberculose (0-20 anos)	108	46%	100,0%
3) Rotberg, Bechelli e Keil <sup>27</sup> EE. UU. (1948).			
a) sãos	21	6(28,5%)	15(71,5%)
b) tbc	127	83,9%	62,1%

B) *População de área endêmica:*

1) Fernandez <sup>15</sup> , Rosário, 1939.			
Crianças (3-5 anos)	193	19,68%	27,97%
Crianças (5-15 anos)	68	51,47%	
Adultos	121	70,24%	
2) Fernandez, Prev. Jacareí, Coms. Crianças	288	72,11%	34,66%
3) Souza Campos, Rotberg; São Paulo. Adultos sãos:	161	97,2%	84,9%
4) Budiansky, Prev. A. S. C. Pôrto Alegre, 1949 (maioria escolares)	168	93,5%	41,6%(até 1:10)

Nota-se que a freqüência de positividade da reação de Mitsuda foi mais ou menos semelhante nos adultos de Paris e nos holandeses lavradores (cêrca de 70%). Ambos não teriam tido contacto prévio com doentes de lepra. Contudo as reações tuberculínicas (Mantoux 1:10.000, reação de Von Pirquet e reação epicutânea) foram positivas em 80,95% dos parisienses e apenas em 2,1% dos holandeses (Mantoux 1:1.000), o que se explicaria porque os primeiros vivem na cidade e os últimos são lavradores. Diante dêstes dados, semelhança da freqüência de positividade da reação de Mitsuda e disparidade enorme das reações tuberculínicas em ambos os grupos de europeus não expostos à lepra, é muito difícil explicar a positividade da reação de Mitsuda apenas, ou principalmente, pela reação tuberculínica positiva.

Rotberg e Fleury de Oliveiral (1937) e Rotberg<sup>23</sup> (1938), com material de área endêmica, concluíram que não parece existir correlação entre os fenômenos imunitários na lepra e na tuberculina.

Merecem destaque os dados de Budiansky<sup>7</sup> (1949), que procurou correlacionar as reações de Mitsuda e Mantoux (até 1:10) em crianças do Preventório Amparo Santa Cruz, Pôrto Alegre:

94% Mitsuda positivos nos tuberculínicos positivos (até 1:10)  
92,9% Mitsuda positiva nos tuberculínicos negativos (até 1:10)

Êsses dados confirmam os que foram observados por nós e relatados no quadro n.º 4 e demonstram ser muito elevada e quase idêntica a percentagem de positividade da lepromina nos dois grupos estudados, não importando o resultado negativo ou positivo da reação de Mantoux a 1:10.

QUADRO V  
2.ª REAÇÃO DE MITSUDA e MANTOUX 1:10  
HOLANDESES

Grupos	Grupo etário	Mx 1:10	Total	2.ª Reação de Mitsuda				
				—  e +	+	++	+++	++++
BCG fresco	5-9	—	2	— (0,00%)	2 (100,00%)	— (0,00%)	— (0,00%)	— (0,00%)
	10-14	+	15	1 (6,67%)	8 (53,33%)	6 (40,00%)	— (0,00%)	— (0,00%)
Testemunho	5-9	—	1	—	1	—	—	—
	10-14	+	3	— (0,00%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)	— (0,00%)	— (0,00%)
BCG morto	5-9	—	12	6 (50,00%)	5 (41,67%)	— (0,00%)	1 (8,33%)	— (0,00%)
	10-14	+	5	1 (20,00%)	2 (40,00%)	— (40,00%)	— (0,00%)	— (0,00%)
Total	5-9	—	1	1	—	—	—	—
	10-14	+	3	1	1	—	1	—
Total	5-9	—	—	—	—	—	—	—
	10-14	+	—	—	—	—	—	—
Total		+	2	1	1	—	—	—
Total			44					

Como vimos anteriormente, também Dharmendra e Jaikaria<sup>13</sup> (1941) não julgam que a positividade lepromínica em área não endêmica de lepra, seja devida a uma co-sensibilização ao bacilo da tuberculose.

Ainda a propósito da correlação Mitsuda/Mantoux é interessante referir os dados de Ginés e Poletti<sup>18</sup> (1946): submeteram 18 crianças lepromino negativas à tuberculino reação e a estudo radiográfico do tórax (não informam a diluição da tuberculina); residiam em país onde a lepra é endêmica (Paraguai). "Reagiram positivamente 14(77%), de modo duvidoso 2(11,1%) e negativamente 2(11,1%). Sendo todos eles reatores negativos à Mitsuda, e, alguns portadores de adenopatias hilares ou traqueobrônquicas, caberia decidir que a infecção tuberculosa, tanto atenuada como virulenta não estava na base da sensibilização da lepromina, sendo ambas distintas, antigênicamente falando. A tuberculose em definitivo não desenvolve aptidão especial alguma, em despertar a alergia à lepromina, pelo menos nas formas acima indicadas." Entre as conclusões de seu trabalho afirmam não lhes parecer provável a relação antigênica entre tuberculose e lepra e que a infecção tuberculosa não pode ser considerada como causadora da positividade da reação de Mitsuda.

Quanto à *relação Mantoux/Fernandez*, pode-se anotar o seguinte: em países onde a lepra não é endêmica, pela ausência de exposição a essa moléstia, a reação de Fernandez poderia obedecer a uma influência de sensibilização cruzada ao bacilo da tuberculose ou a outro ácido resistente. No Brasil ou em país onde a lepra é endêmica, a maior positividade da reação de Fernandez (percentagem 3 vezes maior no material de Souza Campos e Rotberg, em São Paulo, relativamente ao de Rotberg, Bechelli e Keil nos EE. UU.), sem que o percentual de reações de Mantoux positivas seja muito mais elevado, sugere que além desta eventual sensibilização cruzada, existe outro fator, mais ponderável e precisamente uma sensibilidade ao próprio bacilo de Hansen, adquirida através de uma exposição prévia.

Fazendo um apanhado do que acabamos de ver sobre a correlação Mantoux/Mitsuda, devemos notar desde logo, que os trabalhos até aqui elaborados em meios não endêmicos de lepra, incidiram, de modo especial ou exclusivamente, em habitantes de zona urbana. Nosso material, ao contrário, é constituído de habitantes de zona rural; isto permite focalizar aquela correlação sob esse aspecto particular.

É sabido que o percentual de positividade lepromínica tende a se elevar, gradualmente, dos grupos etários mais baixos, para os mais altos (Rotberg<sup>25</sup>, 1937, Souza Campos e outros). Este fato é válido de modo geral, seja para os habitantes de zona urbana, seja para a zona rural, conforme nossa observação, relatada no início deste trabalho.

Por outro lado, a positividade tuberculínica comporta-se de modo diferente na zona rural e urbana. Nesta, a positividade eleva-se gradualmente à medida que se passa da infância para a idade adulta. Este fato ocorre também na zona rural, mas sem atingir o elevado percentual de positividade alcançado nas áreas urbanas (esta observação foi confirmada também em nosso meio, entre outros, pelo trabalho de Pascale, 1943, realizado no Estado de São Paulo).

Dessas observações, deduz-se, *a priori*, que no estudo da correlação Mantoux/Mitsuda, a positividade de uma e de outra reação tende a se elevar paralelamente na zona urbana, enquanto na zona rural, a tendência será para uma elevação mais pronunciada da positividade lepromínica.

Se, pois, os estudos são levados a efeito nas áreas urbanas, o paralelismo de positividade lepromino-tuberculínica poderá induzir, como de fato o fez, a julgar que em zonas não endêmicas de lepra a reação de Mitsuda positiva corra por conta de uma co-sensibilização ao bacilo de Koch. Entretanto, a investigação em habitantes de zona rural, procedentes de país onde a lepra está extinta, tal como sucedeu em nosso material, compromete seriamente esta hipótese, uma vez que, a lepromino-reação positiva ocorre em elevada percentagem de indivíduos com reação tuberculínica negativa (até 1:10). Os dados de Dharmendra

e Jaikaria<sup>13</sup> (1941), Rotberg e Fleury de Oliveira<sup>28</sup> (1937), Rotberg<sup>26</sup> (1938), Ginés e Poletti<sup>18</sup> (1946) e outros (feitos em áreas endêmicas ou não), reforçam a nossa conclusão de que no presente trabalho não parece ter havido correlação direta entre uma e outra reação ou se ela existia, não chegou a atingir nítida evidência. É de se notar, ainda, que certo número de indivíduos com reação de Mantoux positiva respondem negativamente ao antígeno de Mitsuda, o que parece reduzir a eventual importância dessa sensibilização ou contestá-la. Todavia, este fato poderia ser atribuído à não obrigatoriedade de cruzamento das reações (cit. Rotberg, Bechelli e Keil,<sup>27</sup> 1949). Reconhecemos, porém, que a positividade mais intensa da lepromina em casos tuberculino-positivos e também a correlação Mantoux/Fernandez (dados de literatura), podem ser favoráveis a uma co-sensibilização com o bacilo de Koch, sendo necessárias, entretanto, outras pesquisas para esclarecer devidamente este fato.

Diante destas deduções, com o nosso material, a positividade da reação de Mitsuda nos holandeses parece ter dependido, principalmente, de uma sensibilização ao próprio antígeno lepromínico, por parte de organismos que possuíam capacidade defensiva contra a lepra. Tal modo de ver foi defendido por Wade<sup>31</sup> (1941) e sugerido por Bechelli, Keil e Rotberg<sup>5</sup> (1945).

## RESUMO

Em uma fazenda no município de Mogi-Mirim, no Estado de São Paulo, Brasil, instalou-se, há poucos anos, um grupo de famílias, na maioria de lavradores, procedentes da Holanda. Essa imigração ofereceu aos AA. a oportunidade para o estudo do modo de reagir de holandeses, frente à lepromino-reação de Mitsuda.

Pela análise dos dados verifica-se que, entre os holandeses, a frequência da negatividade da reação de Mitsuda, incluindo as duvidosas, é maior nos grupos etários de 0 a 4 e de 5 a 9 anos (cerca de 80% dos casos); um tanto mais baixa (50% a 60%) dos 10 aos 14 e dos 15 aos 19 anos, diminuindo mais ainda nos grupos etários Seguintes:

As reações de ++ e +++ deixaram de ser observadas nos grupos de 0 a 9 anos, atingindo 15 a 20% nos grupos de 10 a 14 e de 15 a 19 anos e alcançando percentagem mais ou menos constante (cerca de 40%) nas idades seguintes.

Comparando-se estes resultados com os obtidos nos escolares nacionais da mesma fazenda, observa-se que a percentagem de negatividade, dentro dos mesmos grupos etários (5-9 e 10-14 anos), é sensivelmente mais baixa entre os brasileiros (holandeses 82,06% e 59,18%, respectivamente nos grupos de 5-9 e de 10-14 anos; brasileiros 53,16% e 30% nos mesmos grupos).

A reação de Fernandez foi negatizada em 89,82%, duvidosa em 4,42%, + em 5,31% e ++ em 0,44% entre os holandeses (87,64%, 4,49%, 7,86% e 0%, respectivamente, entre os escolares nacionais).

Tecem considerações sobre os dados referidos e procuram explicar o fato de os elementos nacionais responderem de modo mais frequente e intenso à lepromina.

Apresentam dados relativos à correlação das reações de Mitsuda e de Mantoux, a fim de apurar a influência que uma sensibilização cruzada com o bacilo de Koch poderia ter sobre a lepromino-reação. Dentre 240 holandeses apenas dois apresentaram a reação de Mantoux a 1:1.000 positiva, tendo a reação de Mitsuda acompanhado esta positividade. Em 228, a reação tuberculínica, a 1:1.000 foi negatizada ou duvidosa e nêles a reação lepromínica foi positivada em 44,64% dos casos; considerando apenas os holandeses adultos, esta reação foi positiva em 68,29% dos casos, embora tivesse sido negativo o teste tuberculínico. Em 107 crianças foi feita a reação de Mantoux a 1:10 e observou-se que a reação de Mitsuda foi positiva em elevada percentagem de menores, 70-80%, segundo o grupo etário, a despeito de ter sido negativo o teste tuberculínico; entre os tuberculino-positivos a 1:10 foi menor a percentagem de lepromino-negativos em cada grupo etário, em relação aos tuberculino-negativos; todavia, esta diferença foi não significativa. Deduzem que no meio rural a reação de Mitsuda pode ser positiva em elevada percentagem de casos, embora sejam estes tuberculino-negativos. Por outro lado, a positividade tuberculínica não parece ter influenciado a positividade lepromínica.

De seu material de estudo e dos dados de alguns AA., julgam que a positividade da reação de Mitsuda nos holandeses poderia ser explicada:

1.º) Em geral, pela sensibilização ao próprio antígeno lepromínico, por parte de organismos que possuem capacidade defensiva contra a lepra. Tal modo de ver foi defendido por Wade e por um de nós (Bechelli), em colaboração com Rotberg e Keil.

2.º) Possivelmente, em alguns casos, pela influência de uma sensibilização cruzada.

## SUMMARY

The lepromin test was performed in a group of Dutchs, chiefly farmers, who came to Brasil to work in a farm, where they were living. About 80% of them were negative in the age groups 0 to 4 and 5 to 9 years, 50 to 80% in the age groups 10 to 14 and 15 to 19 years: the rate of negative tests decreased in the other age groups. The reactions 2+ and 3+ were not observed from 0 to 9 years, were of 15% to 20% from 10 to 14 and from 15 to 19 years, reaching about 40% in the other ages.

Brazilian children in the same farm had negative lepromin test in smaller percentages: 53,16% in the age group 5 to 9 years and 30% from 10 to 14 years.

In the Dutchs the Fernandez's reaction were negative in 89,82% doubtful In 4,42%, 1+ in 5,31% and 2+ 0,44% (87,64% negative, 4,49% doubtful, 7,88% 1+ and 0% 2+ among the Brazilian children).

The correlation between the lepromin and the tuberculin tests was studied in order to observe the influence of a cross-sensitization. The authors observed that in the rural areas the lepromin test may be positive in a high percentage of cases (70 to 80%) in spite of being negative the Mantoux test (1:1.000 and 1:10); on the other hand the positivity of the tuberculin test doesn't seem to have influenced the lepromin-positivity.

From their data and those of some specialists, the authors think that the positivity of the lepromin test in Dutchs may be explained:

1st. — usually by sensitization to the injected lepromin, of people who posses capacity of defense against leprosy (Rotberg's factor N). This point of view was defended by Wade and later by Rotberg, Bechelli and Bell;

2nd. — probably In some cases, by the influence of a cross sensitization to the Koch bacilli.

## BIBLIOGRAFIA

1. — ARAUJO, H. C. S. — Lepra. Estudos realizados em 40 países. (1924-1927.) Monografia, Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1929.
2. — AZULAY, R. D. — BCG e lepra. Hospital, 1953:43 (2) 215.
3. — AZULAY R. D. & CONVIT, J. — The Mitsuda test in non-leprous persons in a non-endemic country. Internat. J. Leprosy, 1947:15 (3) 284-286.
4. — BARGEHR, P. — Spezifische Hautreaktionen bei lepra. Ztschr. f. Immun. u. exper. Ther., 1926:47, 529-531. (Cit. por Cerqueira Pereira, 1935).
5. — BECHELLI, L. M.; NEIL, H. & ROTBERG, A. — Resultados da lepromino-reação em país não endêmico de lepra. Rev. Brasil. Leprol., 1945:13 (1) 21.
6. — BONCINELLI, U. — Ricerche ed osservazioni sulle reattività cutanea dei lebbrosi alie cosiddette "lepromine". Gior. Ital. Dermat. e Sif., 1937:78, 630.
7. — BUDIANSKY, E. — Comportamento da alergia tuberculínica em filhos de leproso, após a calmetização. Rev. Brasil. Leprol., 1949:17 (1) 27-30.
8. — CAMPOS, N. S. — Resultados do "leprolin-test" nos preventórios de filhos de leproso. Rev. Brasil. Leprol., 1938:6 (1) 31.
9. — CAMPOS, N. S. & ROTBERG, A. — Reações precoces e tardias à lepromina. Estudos de correlação. Rev. Brawl. Leprol., 1947:15 (1) 29.
10. — CHAUSSINAND, R. — La lépre. Paris, Expansion Solent, Franc, 1950. P. 146-152.
11. — CONVIT, J.; AZULAY, R. D.; BERMUDEZ, D. & SALGADO, P. — The lepromin test in tuberculous persons in non-endemic area. Internat. J. Leprosy, 1944:12 (n.º esp.) 80-64.
12. — CUMMINS, S. L. & WILLIAMS, E. M. — Cutaneous sensitivity to acid-fast bacilli in suspension. Brit. M. J., 1934:1 (3824) 702-703.
13. — DHARMENDRA & JAIKARIA, S. S. — Studies of the leprolin test. 2. Results of the test in health persons in endemic and non endemic areas. Leprosy India, 1941:13, 40.
14. — DUBOIS, A. — La reaction de Mitsuda (Note Complementaire). Bull. Soc. Path. Exot., 1936:29 (6) 649-651.
15. — FERNANDEZ, J. M. M. — Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con les reacciones tuberculínicas. Rev. Argent. Dermatofis., 1939:23 (3.ª parte) 425.
16. — FERNANDEZ, J. M. M. — Influencia del factor tuberculosis sobre la reacción a is lepromina. Rev. Argent. Norteam. Cien. Med. 1943:1 (5-8) 592.
17. — FERNANDES, J. M. M. — La infección leprosa en el niño. Rosario, Ed. Rosario, 1947. P. 117-138.
18. — GINÉS, A. R. & POLETTI, J. G. — La reacción de Mitsuda en los vacunados con BCG. Posibilidades de la vacunación BCG en la profilaxia de la lepra. Bol. Ofic. Sault. Panam. 1946:25 (10) 884.
19. — JEANSELME, E. — La lépre. Paris, Doin, 1934.
20. — KAYSER, J. D. in Hlingmuller (Epidemiologia da lepra - tradução Biblioteca D. P. L.)
21. — Mc KINLEY in World wide distribution and prevalence of leprosy. Internat. J. Leprosy, 1944:12 (Suppl.) 38.
22. — PASCALE, H. — Visão panorâmica da epidemiologia da tuberculose em São Paulo e sua Importância em face da guerra. Separata do Aro. Hig. Saúde Públ., 1943:18, 119-148.
23. — PEREIRA, P. C. — Contribuição ao estudo da reação de Bargehr; alergia e imunidade ativa contra a lepra. Brasil.-Méd. 1935:49 (26) 576.
24. — ROGERS, L. & MUIR, E. — Leprosy, 2.ª ed., Bristol, 1940.
25. — ROTBERG, A. — Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis and classification of forms of the disease. Based on 1529 lepromin-tested cases. Rev. Brasil. Leprol. 1937:5 (n. esp.) 45.

26. — ROTBERG, A. — Estudo sôbre as anti-reações tuberculínicas na lepra. Rev. Brasil. Leprol. 1938:8 (3) 245.
27. — ROTBERG, A.; BECHELLI, L. M. & NEIL, H. — Reação de Mitsuda em área não leprogênica. Mem. V. Congr. Internac. Lepra 1948, Habana, 1949. P. 588-593.
28. — ROTBERG, A. & OLIVEIRA, J. F. — A reação da lepromina na tuberculose. Rev. Brasil. Leprol. 1937:5 (n. esp.) 287-291.
29. — HANDERS, J. — La lepre. Rapport au Conseil d'Hygiène des Pays-Bas. Resumo in Off. Int. Hyg. Publ., 1922: 14 (3) 303.
30. — SOUZA, R. P.; FERRAZ, N. & BECHELLI, L. M. — Influência do BCG vivo e morto sôbre a reação de Mitsuda. (Observações preliminares). Rev. Brasil. Leprol. 1953:21 (1) 43-50.
31. WADE, H. W. — The lepromin reaction in normal dogs. Preliminary report. Internat. J. Leprosy, 1941: 9 (1) 39.

ESTERILIZAÇÃO DO TRACTUS INTESTINAL PELO  
DERIVADO FTÁLICO DA SULFA

# ANASEPTIL-FTALIL

*(Ftalil-Sulfatiazol)*

Absorção praticamente nula, alcançando grande  
concentração no conteúdo intestinal

DISENTERIAS

COLIBACIOSES

ENTEROCOLITES

Vicente Amato Sobrinho S/A

COMPANHIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA

Rua Domingos de Morais, 804 — Telefone 7-4456 — São Paulo

NOVOS RUMOS . . .

# STRESSES - SEDANS

DRÁGEAS

TRANQUILIZADOR RACIONAL-UNIVERSAL

Fórmula original, combina o efeito atarácico de 4 agentes terapêuticos em doses submínimas.

Brometo de metantelina + Tartarato de ergotamina + Fenil-etilmalniluréia + Meprobamato.



# DOZETRAT

AMPOLAS

ASSOCIAÇÃO SINÉRGICA DE VITAMINA B<sub>12</sub> + MONO-NITRATO DE TIAMINA + VITAMINA B<sub>6</sub> + DIPIRONE

DOZETRAT constitui uma terapêutica de doses maciças dos componentes, indicados no tratamento do reumatismo, neuralgias, neurites e polineurites de natureza e localizações as mais variadas, graças às suas propriedades neurotrópicas e analgésicas.



# C. C. L. B - 12

VITAMINA B<sub>12</sub> + CÁLCIO COLOIDAL

ATIVIDADE INTEGRAL DA VITAMINA B<sub>12</sub>

SUSPENSÃO COLOIDAL PERFEITA

Levanta a resistência

Aumenta o apetite e peso

Promove o crescimento

Combate a anemia

APRESENTAÇÃO

Normal: amp. contendo 50 mcg  
vitamina B<sub>12</sub>

Forte: amp. contendo 500 mcg  
vitamina B<sub>12</sub>

Oral: vidro contendo 500 mcg  
vitamina B<sub>12</sub>

Laboratil  
S. A.

*Amostras à disposição dos Srs. Médicos*

Praça Benedito Calixto, 133 — Telefone 8-1899

SÃO PAULO