

REVISTA BRASILEIRA DE LEPROLOGIA

(2.^a Série da Revista de Leprologia de São Paulo)

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PAULISTA DE LEPROLOGIA

(Declarada de Utilidade Pública. Lei n.º 2891 de 23-XII-1954)

E DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LEPROLOGIA

VOLUME 25

JULHO-SETEMBRO DE 1957

NÚMERO 3

EDITORIAL

INDUÇÃO DA REATIVIDADE LEPRÔMÍNICA POR MEIO DE TESTAGEM REPETIDA

O International Journal of Leprosy, n.º 3, vol. 2, de 1955, focalizou em Editorial uma questão, das muitas ainda em aberto em leprologia, que hoje, com o advento dos trabalhos sobre o BCG, é de suma importância. Trata-se da "Indução da reatividade lepromínica por meio de testagem repetida". Nesse Editorial, H. W. Wade, seu autor, fez um apanhado retrospectivo dos trabalhos até então aparecidos, em que essa viragem foi obtida, inclusive por nós. Estranha, muito justamente, que esse assunto tivesse sido abandonado desde que apareceram os trabalhos sobre o BCG, e que os pesquisadores que trabalharam com essa vacina, realizaram sempre *um primeiro teste* para seleção dos negativos, e *um segundo* após a calmetização, e como consequência uma dúvida surgiu: seria a primo-inoculação que sensibilizou a segunda, como afirma Tisseuil ou seria efeito do BCG? Wade estranha "que alguns pesquisadores não conseguem positivar seus controles ao segundo teste. Embora os resultados máximos exijam várias aplicações, a intervalos não muito longos, alguns autores têm observado uma segunda testagem apresentar grande evidências de reatividade modificada. Por que não se consegue o mesmo em outros centros?"

O assunto readquiriu atualidade com as verificações recentes de Luiz M. Bechelli e colaboradores numa série de trabalhos em que defendiam a positividade espontânea, "espontânea no sentido de ter ela ocorrido sem a interferência de quaisquer vacinas ou medicamentos ou outras medidas ou agentes administrados *deliberadamente* com êsse fim". Não admitindo essa "espontaneidade" nós chegamos à conclusão de que os resultados obtidos por esses AA. só poderiam ser consequência à primeira inoculação do antígeno. "Pelo menos isso é uma hipótese, que ninguém pode deixar de discutir, pois pode ser que tenha certa dose de fundamento, e, pelo menos, já houve alguém que assim pensasse, muito antes que os autores", dissemos nós.

Êsses AA., num simpósio realizado na Faculdade de Higiene de São Paulo, pela sua Cátedra de Tisiologia, admitiram então êsse fato e aderiram àqueles que admitem ser a positividade obtida em seus casos, induzida pelo primeiro teste; sem necessidade mesmo do segundo, pois focalizam a questão da positividade remota — aos 97 dias do primeiro teste. Todavia em nenhum trabalho publicado, esposam taxativamente essa hipótese.

O segundo trabalho aparecido recentemente, foi o de J. Ignacio e colaboradores, publicado no mesmo número do International Journal, em que Wade publica seu Editorial. Esse trabalho, pelos resultados obtidos, é verdadeiramente interessante e original. Seu material de estudo é constituído de 50 menores, recolhidos desde o nascimento em uma creche e sem contacto algum anterior com os pais doentes: 18 com menos de 3 meses; 9 com 3 a 6 meses; 13 com 6 a 12 meses e 10 com 12 a 18 meses, no início da experimentação. A primeira inoculação da lepromina 2 menores sobre 18, com menos de 3 meses, (11,1%) 1 sobre 9, de 3 a 6 meses (11,1%), 3 sobre 13 de 6 a 12 meses (23%) e 5 sobre 10 de 12 a 18 meses (50%) já positivaram a lepromino-reação, ou seja 22%, (11 sobre 60), à primeira inoculação do antígeno! Um mês depois, após nova inoculação, 74% dessas crianças já eram lepromino-positivas; depois de 6 meses da 2.^a inoculação, 94% já eram positivas e após 4 meses da 3.^a inoculação todas as crianças eram Mitsuda positivas (100%): 1 com +, 32 com ++ e 17 com +++. Realizou-se uma 5.^a e uma 6.^a inoculação do antígeno entre os que reacionaram em 1 + e 2 ++, chegando ao final com 28% permanecendo em ++ e 72% em +++. Dentre os que permaneceram com ++ fez o BCG intradérmico — 2 não fizeram por serem sensíveis à tuberculina — e estes não modificaram sua intensidade de reação à 7.^a inoculação e apenas um passou a reagir à tuberculina.

Não só o alto percentual de positividade tornou o trabalho acima digno de nota, como também: 1.^o — 2 crianças sãs sobre 18 com menos de 3 meses de idade, sem convívio com doentes de lepra e presumivelmente de tuberculose, positivaram a lepromino reação. Esse é um fato pela primeira vez referido na literatura. Mesmo o percentual geral de positividade, 22% à primeira inoculação, em crianças de 0 a 18 meses embora, filhos de leprosos, mas criados em ambiente são, sem contágio presumível de tuberculose e lepra, e nem administração de BCG, é sumamente elevado. 2.^o — Pela primeira vez na história da alergia tuberculínica pós BCG, empregando a via intradérmica, reconhecidamente mais alergizante que a oral, apenas um caso em 10 (10%) se alergizou. Os AA. não referem ter procedido ao teste tuberculínico nessas crianças, mas no final de sua experimentação, 2 crianças em 12, foram excluídas da calmetização por serem Mantoux positivo. Era lógico, pois, supor a existência de contágio tuberculoso nessa creche. Esses resultados, se significassem apenas a ação do antígeno lepromínico na determinação dessa viragem, seriam, na realidade conclusivos. Porém de uma carta que dirigimos a esse pesquisador, indagando se as crianças objeto do trabalho tinham sido todas testadas ao Mantoux, recebemos a seguinte resposta:

"Central Luzon Sanatorium, 22 de outubro de 1956.

Caro Dr. Souza Campos.

Com referência à vossa pergunta sobre a reação tuberculínica no grupo de 50 crianças que foram objeto de nosso estudo sobre a Reação de Mitsuda, quero informá-lo que 47 delas foram testadas com a tuberculina quando já positivas ao lepromino-teste (++ e +++), uma era fracamente positiva (+) enquanto que duas eram completamente negativas. Das 50 crianças em que foi feito o teste tuberculínico pela 1.^a vez, os resultados foram os seguintes:

<i>Moderadamente positivo (++)</i>	<i>9</i>
<i>Fracamente positivo (+)</i>	<i>25</i>
<i>Negativo /—/</i>	<i>16</i>

Das 42 crianças em que foi feito um teste subsequente depois de 2 meses, e em 2 casos depois de 7 meses, os seguintes resultado; foram obtidos:

Ao 3.º teste os resultados foram os seguintes:

<i>Moderadamente positivo</i> (++)	6
<i>Fracamente positivo</i> (+)	14
<i>Negativo</i> /—/	26
<i>Não fizeram o teste tuberculínico</i>	4

A resposta *tuberculínica* das crianças que foram testadas 8 vezes, foi consistente (*uniforme*) nos 3 testes. O seguinte quadro dá um idéia de suas respostas:

<i>Positivo</i> (+) para (++) nos testes	12
<i>Positivo</i> (+) para (++) em 2 dos três testes	10
<i>Positivo</i> (+) para (++) em 1 dos três testes	12
<i>Negativo</i> para <i>tuberculina</i> em 3 testes consecutivos	8
<i>Fêz somente 1 a 2 testes tuberculínicos</i>	8

Também desejo desculpar-me pelo atraso de minha resposta à vossa carta, porquanto eu a recebi em atraso. Ela foi endereçada para Culion e acho-me presentemente no Central Luzon Sanatorium, em Tala, Risal.

(a) *José L. Ignacio.*"

É evidente, diante dêsse informe, que pelo menos um elevado percentual dos casos estudados por J. Ignacio e colaboradores houve, embora transitoriamente, em muitos casos uma sensibilização tuberculínica, prévia ou concomitante.

A questão da capacidade da lepromina criar, por si só, no organismo, condições que determinam sua positividade e daí, estado de resistência frente à infecção leprosa, independente da ação do BCG, estabeleceu, como não podia deixar de ser, uma dúvida no espírito de todos que se interessam pela questão. O problema não foi ainda encarado especificamente para dirimir essas dúvidas. Todavia o fato de muitos pesquisadores — Floch, Convit, Fernandez, etc. — terem testado crianças apenas uma vez após a calmetização e obtido alta percentagem de positividade, de testarem apenas uma vez menores alérgicos ao Mantoux, tuberculizados e tuberculosos, com alta concordância de positividade de resultados, demonstra de maneira nítida a capacidade da tuberculose-doença e infecção e o BCG, determinarem essa positividade independente de prévia inoculação do antígeno lepromínico. Isto não significa que se negue igualmente a possibilidade da existência da capacidade da lepromina determinar a criação de estado de resistência frente à lepra, revelado por uma reação posterior positiva. Êste fato, porém, necessita confirmação, pela realização de trabalhos prévia e rigorosamente programados, em que fatores outros, como a sensibilização tuberculínica sobrevinda no decurso da experimentação, possa intervir, falseando os resultados.

A inoculação seriada no tempo, da lepromina, necessita ser acompanhada da prova de Mantoux, para que seja afastada possível co-sensibilização. Só depois de realizado êsse trabalho, com número de casos estatisticamente avaliáveis, é que se poderá chegar a uma conclusão.

Considerando a importância do assunto foi que a Revista Brasileira de Leprologia resolveu estabelecer um inquérito, ouvindo não só aquêles integrados no problema, de maneira direta ou geral, como igualmente bacteriologistas e imunobiologistas de notória autoridade, fora do problema, para que dissessem, sob o ponto de vista doutrinário, o valor de ambos os métodos, isto é, qual a prática com mais fundamento sob o ponto de vista imunobiológico capaz de criar resistência ou imunidade: se a simples inoculação da lepromina, constituída de germe e tecido, inativados pela fervura, fenicados e autoclavados ou se a introdução de germes virulentos, BK e BH, ou artificial, de germes avirulentos, o BCG.

Nesse sentido foi endereçada aos elementos acima referidos, a carta abaixo transcrita:

"Prezado Sr.

A "Revista Brasileira de Leprologia" solicita do ilustre o prezado professor parecer sôbre a questão abaixo referida e que tem suscitado certa discussão no meio leproológico, e ao mesmo tempo, autorização para sua divulgação.

É ponto pacífico em leprologia que a reação de Mitsuda ou lepromino-reação positiva, revela estado de resistência frente à infecção leprosa.

Tem sido últimamente alvitrado, por pequeno número de pesquisadores, que a simples inoculação da lepromina pode criar, no organismo, estado de resistência ou imunidade contra a lepra, revelado pela positividade secundária à primo-inoculação.

A lepromina integral empregada nos testes é constituída de germe e tecido, inativada pela fervura, fenicada e autoclavada, sendo injetada por via intradérmica na dose de 0,1 a 0,2 de cc.

Por outro lado, a maioria dos leprólogos admite que, no estado atual de nossos conhecimentos, sejam as infecções virulentas pelo BK e pelo BH e a avirulenta pelo BCG, as condições capazes de determinar o estado de resistência ou imunidade frente à lepra, positivando a reação de Mitsuda.

Sob o ponto de vista imunobiológico qual dessas hipóteses tens mais fundamento científico?

Qual dessas duas correntes de opinião estaria mais de acôrdo com a imunobiologia?

Quais os fundamentos imunobiológicos que apóiam uma e outra concepção?

Aguardando uma resposta apresentamos nossos agradecimentos.

Cordialmente,

(a) Dr. Nelson Souza Campos"

O Editor da REVISTA BRASILEIRA DE LEPROLOGIA, agradece a todos aquêles que se dignaram responder ao questionário, inclusive aos que, por não estarem familiarizados com o assunto, se escusaram de opinar.

Até' o presente, recebemos as seguintes respostas, refletindo a opinião pessoal de seus autores.

1. Do DR. HERVÉ FLOCH, diretor do Instituto Pasteur da Guiana Francesa e do Território do Inini, leprólogo com larga fôlha de publicação sôbre vários ramos da leprologia, sobretudo clínica, terapêutica e imunologia

"TRANSFORMAÇÃO DA RESPOSTA DA REAÇÃO DE MITSUDA EM SEGUIDA À VACINAÇÃO BCG ORAL. PAPEL EVENTUAL DA LEPRIMINA NESTA TRANSFORMAÇÃO.

Já assinaei que a maior parte das transformações da reação de Mitsuda que tenho obtido na Guiana Francesa, tinha sido ente recém-nascidos, de idade inferior a dois meses, sem que lhes fosse praticada anteriormente a lepromino-reação (o grifo é do autor), nem mesmo tuberculina-reação (¹).

É assim que entre 467 crianças testadas (232 meninas e 235 meninos) sobre 909 vacinadas (469 meninas e 440 meninos), nós observamos os seguintes resultados:

Reação de Von Pirquet:

75 % de reações nitidamente positivas, 8% de duvidosas e 17% negativas;

Intradermo-reação com BCG:

87% de reações nitidamente positivas, 6% de duvidosas e 7% de negativas;

Reação de Fernandez:

73% de positiva, 27% de negativos;

Reação de Mitsuda:

73% de positivas, 27% de negativas.

Achamos que não há senão uma coincidência que as percentagens de positividade da reação de Fernandez e a de Mitsuda tenham o mesmo valor numérico. Com efeito, tenho tido discordância entre várias crianças testadas e quando tínhamos testado apenas 378 crianças, encontramos 77% de positividade para a reação de Fernandez e 73% para a reação de Mitsuda⁽²⁾.

"Como se trata de crianças que foram vacinadas antes de qualquer introdução de antígenos (leproso ou tuberculoso), é bem evidente que as transformações registradas pelas reações de Fernandez e de Mitsuda são devidas à vacinação e não se pode admitir a opinião de autores que não querem reconhecer a evidência — no caso particular — em pretendendo que é a primeira injeção de lepromina que "sensibilizou o organismo à segunda"⁽³⁾. Aqui, não houve senão uma ao todo! Esta simples constatação é suficiente para reduzir a nada tais argumentações. Teria sido, evidentemente, mais interessante que estes autores publicassem suas próprias estatísticas, se eles as têm, e não ficassem numa confusão de noções teóricas pouco precisas, além do mais, aproveitando-se de nossos conhecimentos que são incompletos, é preciso bem avaliar, no domínio da alergia e imunidade, sempre controversos"⁽⁴⁾.

Não pode, sobretudo neste caso, ser questão de transformação espontânea pois que todas crianças desta idade, não vacinadas, são inteiramente negativas, tanto à tuberculina como à lepromina.

Assim, é indiscutível que a vacinação BCG pode transformar as reações de Mitsuda negativas em positivas, em alta proporção de casos e fora de toda questão do possível papel do antígeno leproso utilizado anteriormente.

Parecia entretanto, a priori, curioso que, na lepra, uma intradermo-injeção de pequeno número de corpos microbianos mortos, seja suficiente para estabelecer um estado de resistência, de que a positividade da verdadeira reação de Mitsuda parece indicar a existência: na tuberculose, com efeito, até aqui, malgrado todos os esforços feitos em sentido oposto, não se pode obter a viragem da tuberculino-reação, senão utilizando-se "vacinas" vivas, (BCG ou outras).

Pode-se, talvez também, perguntar se as positificações da reação de Mitsuda, que os autores pensam constatar depois de uma

ou muitas intradermo-injeções de lepromina, não são simplesmente os testemunhos de uma intolerância cutânea provocada por outros elementos que ao lado dos bacilos de Hansen, se acham na lepromina integral (tecido leproso notadamente):êstes elementos tissulares representam, com efeito, certamente um papel na intensidade das lepromino-reações⁽⁴⁾.

1. H. Floch — Remarques sur l'immunologie de la lèpre (I). Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de L'Inini. Publication n.º 302, novembre de 1953.
2. H. Floch — Discussion sur les resultats obtenues en prophylaxie antilépreuse par la vaccination BCG. X Congresso Brasileiro de Higiene. Belo Horizonte, Outubro de 1952.
3. J. Tisseuil — L'infection tuberculeuse pas plus que la vaccination BCG ne crée, ni parallergie, ni paraimmunité à l'égard de la lépre. Revue Coloniale de Médecine et de chirurgie 12 de Juillet 1953.
4. H. Floch — Utilization de lepromines diluées (IV). Resultats de l'injection intradermique d'"extrait pheniqué de peau normal chez des malades atteints des différentes formes de lepre. Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et le l'Inini. Publication n.º 394, Mal 1956.

2. Do DR. JOHN H. HANKS, Ph. D. Chefe do Laboratório de Pesquisas do Departamento de Bacteriologia e Imunologia da Escola Médica Haward, de Massachusetts, U. S. A., e membro da Leonard Wood Memorial (American Leprosy Association) :

"Sua carta de 7 de maio apresenta uma questão de grande interesse e importância.

Julgo necessário, antes de empreender uma resposta, considerar os fatores responsáveis pelas reações positivas à lepromina.

Caráter e função dos antígenos na lepromina: — A lepromina contém vários antígenos do M. leprae: proteínas, lípidos, polissacarídeos, assim como seus complexos. A resposta às proteínas parece ser o principal determinante da resistência e das reações da pele. Os antígenos proteínicos ocorrem em dois estados: solúvel e bacilar.

As proteínas solúveis são responsáveis pela reação de Fernandez. Como o teste tuberculínico, essa resposta revela a existência de estados de reatividade. Desde que as proteínas solúveis são estimulantes mais fracas do que as proteínas bacilares, elas (como a tuberculina) podem provocar, sobretudo, efeito de reforço. Entretanto, os resultados usuais da lepromina, do tipo Dharmendra, sugerem que as proteínas solúveis não são retidas no local e não contribuem para a evolução da reação de Mitsuda.

Proteínas bacilares são mais antigênicas; elas são mais efetivamente retidas "in situ". Elas têm, por conseguinte, duas funções: a) como depósito local de antígeno; e b) como teste cutâneo. Tendo em vista que a reação de Mitsuda é, em parte, uma medida de capacidade de resposta ao estímulo do antígeno local, ela tem maior valor prognóstico do que a reação de Fernandez.

Freqüentemente, é mais importante saber acerca da capacidade individual de resposta do que a existência de graus de atividade. As observações subsequentes, portanto, interessam ao tipo de resposta ao Mitsuda.

As bases da reação positiva: — A reação de Mitsuda positiva depende, primariamente, de dois fatores:

1. A capacidade inata de responder aos determinantes específicos no antígeno de M. leprae. A capacidade inata difere grandemente entre indivíduos. Visto que esta capacidade pode ser elevada em relação a antígenos de uma espécie bacteriológica e deficiente em relação a outra, ela é o maior fator na resistência.

2. *Idade e experiência imunológica com antígenos relacionados ao M. leprae. Entre os antígenos que conferem tal experiência podemos registrar: os do M. leprae e lepromina; do bacilo tuberculoso e outras micobactérias, provavelmente os da Nocardia, Actinomicetes e organismos correlatos; e, possivelmente, antígenos de formas de vida que não têm relação com nenhum dos anteriores.*

Especificidade: — *Visto que os antígenos do M. leprae assemelham-se de vários modos, há unicamente duas espécies de provas que têm significação específica:*

1. *A intensidade da reação a uma dose padrão.*
2. *O resultado negativo em pessoas reconhecidamente infectadas com M. leprae.*

Com referência à intensidade de reação, demonstra-se no quadro abaixo informações que obtive, há tempos, de um interessante trabalho de Souza Lima e Nelson Souza Campos intitulado: "Anomalias imunobiológicas na lepra".

Prognóstico do valor do Mitsuda em doentes, apresentando anomalias

Classificação em 1941

Tipo	Número	Resultado do Mitsuda	% lepromatosos em 1946
Incaracterístico	32	+++	6%
	63	++	12%
	61	+(1)	56%
	60	—	68%
Tuberculóide	193	+++	0%
	266	++	2%
	147	+(1)	10%
	79	—	37%

(I) Modificado do original pela combinação de 1 + e ±.

Como se pode verificar, reações de 2 + e 3 + indicam resultados específicos de considerável valor. A evolução clínica da moléstia, menos favorável, de reações 1 + e ± apresenta dúvida quanto à presença de capacidade expressiva de resposta específica.

Como é do conhecimento individual de V. S., certamente, o "Tuberculosis Research Office of WHO" concluiu que as reações tuberculínicas (5 T. U.) que excedem o diâmetro de 5 mm são, provavelmente, provocadas pela sensibilização específica do bacilo tuberculoso, enquanto as reações menores só podem ser explicadas pela hipótese de que algum outro fator ou agente induziu um nível baixo de sensibilização cruzada. Embora o estimulante da capacidade imunológica para reações de Mitsuda 2 e 3 + não possa ser definido, é evidente o paralelismo entre suas observações e as interpretações atuais da reação tuberculínica. Em cada caso tem sido demonstrado que a capacidade própria da reação tem valor significativo para as respectivas moléstias.

Resposta à sua pergunta:

1. *Se considerarmos os dados estatísticos, as reações de Mitsuda 2 + ou 3 + são de significativa evidência de resistência à lepra. Para fins práticos não interessa se a capacidade de resposta adequada ao M. leprae foi causada pelo M. leprae, lepromina, bacilo tuberculoso ou por outros antígenos. Reciprocamente, se a infecção leprosa, lepromina, tuberculose, BCG ou outro antígeno induz unicamente as capacidades fracas indicadas por reações de Mitsuda 1 + ou + é duvidosa a existência de significativo grau de proteção.*

2. *Dentre uma reação individual não é ainda possível a distinção entre fatores que favorecem o desenvolvimento do bacilo e fatores imunológicos ou fisiológicos que impedem a multiplicação bacilar. Apesar de ser inteiramente digna de confiança a relação entre a reação de Mitsuda e resistência, as atuais correlações são menos do que perfeitas.*

Eu espero, desde logo, conseguir os pontos de vista reunidos pelo seu simpósio, em relação à matéria. Como há muitos de nós que lêem mal o português, espero que V. S. possa fornecer-nos sumários em inglês ou francês.

3. Do DR. ERNEST MUIR (Hon. Medical Adviser) do "The British Empire Leprosy Relief Association", leprologo de renome internacional:

"Em resposta à sua carta 8 de maio, eu não tenho estado recentemente em posição para testar pessoalmente os dois métodos mencionados em sua carta, porém, tenho seguido com muito interesse todo trabalho realizado sobre o assunto. Considero particularmente embaraçoso o resultado publicado por R. de P. Souza, L. M. Bechelli, N. Ferraz e R. Quagliato, na Revista Brasileira de Leprologia, de janeiro a junho de 1956. É difícil compreender o grupo controle de 35 crianças escolares, no qual houve uma conversão de 80% da reação de lepromina negativa para positiva, a reação da lepromina deve ter sido testada duas vezes e encontrado negativa à primeira vez e positiva a segunda. Suponho que houve poucas semanas entre os dois testes. Porque ocorreria conversão nessas 28 crianças (80%) nessas exatas poucas semanas e não antes do primeiro teste à lepromina? A suposição seria certamente de que o primeiro teste de lepromina teria de certo modo provocado a conversão, porém isso é difícil de se acreditar. Julgo de suma importância a realização de uma Conferência de Leprologistas que venham trabalhando nesse assunto, de modo que possam discutir em conjunto seus resultados a fim de, ou chego, a conclusões definitivas ou, pelo menos, decidir sobre métodos de trabalho coordenado o que levaria a conclusões definitivas no futuro.

Espero que haja uma boa representação de leprologistas sul-americanos ao VII Congresso Internacional de Leprologia em dezembro de 1958, em Nova Delhi, para que possa ser realizada caso Conferência sobre resistência. Suponho que a Organização Mundial de Saúde pretende realizar uma Conferência especial sobre isso assunto, após o Congresso Internacional e que teria lugar também em Nova Delhi. Pergunto se seria possível chegar a conclusões definitivas e geralmente aceitas antes que tal Conferência tenha sido realizada. Por enquanto é importante que aqueles que trabalham nesse assunto testem e retestem seus resultados e os disponibilhem de maneira clara, facilmente compreensível, para que du-

cante a Conferência possam ser comparados e discutidos facilmente e com clareza.

Mostrei sua carta ao Dr. Ross Innes, Secretário Médico do "British Empire Leprosy Relief Association" e êle está de pleno acôrdo com o que eu escrevi. (Os grifos são do A.)

4. Do DR. JAMES H. HALE, M. D. — Professor de Bacteriologia Chefe do Departamento de Bacteriologia da Universidade da Malaia:

"Referência à sua carta de maio de 1957.

Pessoalmente não posso dar informação quanto à transformação da reação à lepromina negativa para positiva pelo emprêgo de extratos de tecido "crude", sugerido em sua carta. Todos os nossos testes de lepromina foram realizados com lepromina, tipo Dharmendra, e não tivemos nenhum caso de conversão de lepromina negativa para lepromina positiva com êsse reagente.

Contudo, em relação ao segundo ponto, julgo que a lepra ataca principalmente os indivíduos com Mantoux negativo; (o grifo é nosso) isto é, a imunidade à infecção na tuberculose, associada com a reação alérgica típica, dá também um certo grau de similar imunidade à lepra. Contudo, o contrário não é verdadeiro e a infecção leprosa não oferece proteção contra a tuberculose. Essa hipótese é baseada em dados experimentais publicados na seguinte comunicação: "The Relationship and significance of the Mantoux and lepromin reactions in leprosy". (Internat. J. Leprosy, 23:2, 1955, by Hale J. H.; Molesworth, B. D.; Grove-White; Sambamurthi, C. M. & Russel, D. A.)

Nesse trabalho o A. e colaboradores praticaram a tuberculina (Mantoux) e a lepromina (Dharmendra) entre doentes de lepra, testemunhos normais e tuberculosos. Verificaram entre os doentes de lepra um índice de Mantoux positivo muito mais baixo que entre a população normal, sendo esta diferença mais acentuada entre crianças que nos adultos. Entre as crianças doentes de lepra, a viragem do Mantoux, pós BCG, foi menor que a observada entre crianças normais. Sugere que a lepra infecta os indivíduos Mantoux negativos, isto é, que a infecção tuberculosa pode determinar certa resistência à lepra. Apresenta dados demonstrativos de que a tuberculose aparece facilmente quando há uma lepra preexistente.

5. Do DR. JOSE N. RODRIGUEZ, Chefe da Divisão Sanitária nas Filipinas, leprólogo de reconhecido valor, sobejamente conhecido:

"Recebi sua carta de 8 de maio, 1957, a propósito de algumas questões fundamentais concernentes à lepromino-reação.

Em minha experiência, não há dúvida quanto à possibilidade de tornar crianças lepromino-negativas em crianças fortemente positivas, por repetidos testes de lepromina ou injeções. Este processo é fácil de ser realizado e qualquer pessoa pode fazê-lo.

Por outro lado, não há dúvida que o BCG também torna uma criança lepromino-negativa em fortemente positiva. Sobre estas duas afirmativas não pode haver dúvida.

Agora, eu considero as suas questões sintetizadas nos seguintes pontos: 1) Sob o ponto de vista imunobiológico qual destes dois processos têm uma melhor base teórica? 2) Qual é a base imunobiológica que nos faz crer que repetidos testes de lepromina produzirão resistência à lepra? A primeira questão, minha resposta é que, realmente, sob o ponto de vista teórico a vacinação BCG pode possivelmente produzir, pelo menos uma resistência parcial, mas isto não pode ser demonstrado por discussões teóricas. Êste ponto

somente pode ser fixado pela prova de que indivíduos imunizados com o BCG são, na verdade, resistentes à lepra. Mas tal premissa necessitará de larga e longa experiência, com um seguido controle de grupos de casos de idêntica composição, expostos à idênticas condições de contágio, frente a doentes de forma lepromatosa, abrangendo milhares de famílias e pessoas. Os resultados obtidos seriam analisados biomêtricamente. Êstes dados devem levar muitos anos para sua realização.

Minha resposta à segunda questão é que não posso responder como a repetição do teste ou injeção de lepromina possa produzir resistência.

Em minha opinião todo o assunto se resume no seguinte: a reação à lepromina positiva significa realmente resistência? Talvez V. S. lembrará que desde o início não acreditei que já tivesse sido provado por quem quer que fôsse, que a positividade lepromínica indicasse resistência da parte de qualquer indivíduo são. O que eu quis dizer é que êste fato não foi até hoje provado e que só pode ser estabelecido pelo estudo de grupos de pessoas sãs expostas à lepra, metade lepromino-positivo e metade lepromino-negativo, por longo período de tempo.

6. Do DR. GUILLERMO HERRERA, diretor do Sanatório Colônia "Nuestra Senora de las Mercedes", de Migua, República Dominicana, autor de vários trabalhos sôbre lepra:

"Com prazer me apresso a responder à sua carta de maio, 1957. A resposta das opiniões abaixo exteriorizadas, quero dizer-lhe antes de tudo, que elas não são originais, porém baseadas nos conceitos admitidos pela maioria dos cientistas sôbre a imunidade. Por ter que transcrever textualmente definições que são fortemente conhecidas de todos e que não se ajustam ao ilustrado e competente meio leproológico brasileiro, eu lhe peço minhas sinceras escusas.

Sob o ponto de vista imunobiológico, ambas hipóteses repousam sôbre uma mesma base científica: a presença do antígeno.

Alguns textos, ao falar do anticorpo, o definem como uma "substância que se encontra no sôro de um animal como consequência da injeção de elementos figurados vivos ou mortos (células de tecidos, micróbios) ou de seus produtos de elaboração (secreções celulares, toxinas) ou de compostos orgânicos (albuminas, nucleínas) e age sôbre êstes elementos imobilizando-os, aglutinando-os, dissolvendo-os, se se trata de elementos figurados; neutralizando-os, se de toxina; precipitando-os, se de substâncias albuminóides". De acôrdo com esta definição, as inoculações da lepromina integral, feitas depois de uma primo-inoculação, objetivada negativa, dêste produto, podem criar no organismo um estado de resistência ou imunidade contra a lepra.

Outros textos descrevem a alergia bacteriana como a introdução de germes vivos no organismo, dando lugar a uma alteração na capacidade reativa dos tecidos. De acôrdo com esta definição, as repetidas inoculações de lepromina, feitas depois de uma primo-inoculação objetivada negativa dêste produto, somente fariam evidente uma resistência humoral e tissular, criada por infecções devidas ao bacilo de Hansen ou de Koch, ou a intromissão de bacilos vivos paratuberculosos, sobrevividas no curso das referidas inoculações.

E por último, eu me coloco do lado dos que opinam que a imunidade mais eficaz contra determinada moléstia, é a que determina a agente causal da mesma, que neste caso é a específica, humoral e tissular, criada pelo bacilo de Hansen virulento.

Do DR. GUILLERMO BASOMBRIO CASTARETA, Médico-Chefe da Campanha Anti-leprótica da Argentina.

"Sou de opinião que da mesma forma que o BCG, a lepromina integral inoculada repetidas vezes em pessoas alérgicas pode criar um estado de imunidade revelada posteriormente por um Mitsuda positivo, como você assinala no parágrafo terceiro.

Não me encontro capacitado a responder às suas últimas perguntas, que temo ponham em sérias dificuldades ainda que aos mais entendidos no assunto."

7. Do DR. V. PARDO CASTELLÓ, professor de Dermatologia e Sífilis, da Universidade de Havana, Cuba, leprólogo de reconhecido saber e cultura:

"Recebi sua interessante carta datada de maio corrente, referente à interpretação a se dar à positividade da prova à lepromina; se esta é causada pela própria lepromina injetada, uma ou mais vezes, por via intradérmica ou se é devida à resistência ou imunidade criada pela existência de infecções pelo bacilo de Koch, bacilo de Hansen ou pela inoculação do bacilo não patogênico, BCG.

Pessoalmente acredito que a mais científica e lógica interpretação, é esta última, isto é, a criação de um processo de defesa imunitária em virtude de frações antigênicas iguais ou similares, existentes nos germes acima citados. Comentei esta questão com nosso amigo e colega, o Dr. Francisco R. Tiant, um dos leprólogos mais eminentes de nosso país, que se manifestou exatamente com esta opinião. Entretanto, temos convenicionado que é interessante tratar de despertar reação imunitária pela vacinação intradérmica repetida, com antígeno de Mitsuda, semanalmente, nos pacientes lepromino-negativos. Em nossa opinião, o resultado será quase seguramente negativo, pois a existência de frações antigênicas ativas na lepromina integral, é pouco provável, já que a ebulição as destruiria. Em nossa opinião, o Mitsuda é positivo pelo bacilo morto em presença de anticorpos pré-formados nos tecidos do paciente, total ou parcialmente imune.

8. Do DR. GIUSEPPE BERTACCINI, Professor da "Clínica Dermatosifilopática" da Universidade de Bari, Itália, com vários trabalhos publicados sobre lepra:

"Sobre a questão que propôs tenho lido qualquer coisa, mas não possuo experiência pessoal, porque vejo aqui quase somente casos lepromatosos, naturalmente Mitsuda negativos. Tenho visto, muito raramente, se modificar o Mitsuda entre os lepromatosos, em seguida a tratamentos e vacinas. A resposta à questão é difícil. Evidentemente, as condições seguramente capazes de determinar um estado de resistência ou de imunidade, face à lepra, são as infecções virulentas pelo BK ou BH e a avirulenta pela vacina BCG.

A positividade do Mitsuda secundária a uma primo-inoculação de lepromina, corresponderia a um verdadeiro estado de resistência ou imunidade? Acredito que isto não esteja ainda, suficientemente, demonstrado."

9. DR. NORBERTO OLMOS CASTRO, de Tucuman, Argentina, conhecido por suas publicações sobre reações alérgicas na lepra:

"Recebi sua carta datada de maio de 1957, solicitando minha opinião sobre os fundamentos imunobiológicos da criação de estado de resistência ou imunidade contra a lepra, induzida pela lepromina integral de uma parte, e, por infecções virulentas pelo BB e BK, ou avirulentas pelo BCG, de outra parte, reveladas pela positivação da reação de Mitsuda, assim como, qual destas correntes estaria mais de acordo com a imunobiologia e qual delas teria maior fundamento científico.

Sua consulta é de extraordinário interesse, considerando a estado atual das investigações realizadas neste sentido.

A respeito, informo que, nossos estudos pessoais se referem particularmente a observar os fenômenos de hipersensibilidade frente ao M. leprae, no homem e em animais, após a injeção da lepromina integral ou BCG e revelados pela reação inflamatória, precoce e tardia, frente ao M. leprae e seus derivados.

Sobre a reação nodular de Mitsuda, como expressão de estado de resistência ou imunidade adquirida, por injeção de M. leprae ou BCG, não possuímos suficiente experiência. Entretanto, acredito que possa ser de interesse comunicar-lhe quais são nossas observações sobre os fenômenos de hipersensibilidade específica, provocados pelo M. leprae morto pelo calor (lepromina integral) e de hipersensibilidade de grupo (co-sensibilização) pelo BCG.

Antes de prosseguir, acredito imprescindível, para maior clareza da exposição, especificar a nomenclatura que adotamos, quando usamos os termos: alergia, hipersensibilidade, imunidade ou resistência. Como é sabido, vários investigadores utilizam diversa nomenclatura para expressar distintos estados de reatividade alterada no homem e animais de experimentação.

Com efeito, o termo alergia é utilizado em dois sentidos: 1.º) em um sentido amplo, que compreende todos os estados de reatividade adquirida, e 2.º) em um sentido restrito, que compreende unicamente a capacidade de reação em forma inflamatória, precoce e rápida. No primeiro caso a alergia compreende: hipersensibilidade mais resistência ou imunidade. No segundo caso compreende exclusivamente a hipersensibilidade, excluindo portanto todos os fenômenos relacionados com a resistência ou imunidade.

Embora pensemos que a resistência ou imunidade está intimamente relacionada com a hipersensibilidade, temos preferido realizar somente observações sobre os fenômenos de hipersensibilidade, fazendo abstração dos fenômenos de resistência ou imunidade.

Em nossas experiências, quando nos referimos haver hipersensibilidade, queremos expressar, unicamente, a capacidade adquirida do organismo de reacionar em forma rápida e inflamatória, fazendo abstração da reação nodular tardia. Quando praticamos a lepromino-reação, temos-nos dedicado em particular ao estudo da reação precoce, ou reação de Fernandez, considerando-a como elemento revelador de estado de hipersensibilidade.

1. NOSSAS OBSERVAÇÕES

A) HIPERSENSIBILIDADE AO "M. LEPRÆ", INDUZIDA
COM LEPROMINA INTEGRAL.a) **Experiência em cães:**⁽¹⁾

A injeção intradérmica de 0,1 cc de lepromina integral, em um cão adulto, produz, depois de um período de silêncio, uma reação cutânea local que se inicia ao fim da 2.ª semana e comêço da 8.ª. Esta reação inicial tem as características dermatológicas de uma pápula, que nos dias posteriores cresce, até tomar o aspecto de um nódulo, entre a 3.ª e 4.ª semana, ulcerando-se entre a 4.ª e 5.ª. Contrôles com BCG, demonstram uma reação cutânea muito semelhante, com a diferença de que é mais precoce em seu aparecimento e de evolução mais rápida.

Uma segunda injeção de lepromina integral quando a reação cutânea à primeira injeção se encontra em estado de nódulo, ulcerado ou não (3.ª semana), produz uma reação local de início precoce: às 24 ou 48 horas, no local da inoculação, observa-se uma reação inflamatória constituída por uma infiltração eritematosa. Em cães becegeizados, uma nova injeção de BCG provoca também uma reação de início precoce, que se inicia às 24 ou 48 horas, e que se manifesta como uma reação inflamatória local, constituída por uma infiltração eritematosa.

Em resumo, pois, como sucede com o BCG, uma primeira injeção de lepromina integral, produz, no cão, uma alteração em seu estado de reatividade (hipersensibilidade). Em outros termos a lepromina é capaz de sensibilizar a um cão da mesma forma que faz o BCG.

b) **Em pessoas supostas sãs, não conviventes de leproso:**⁽²⁾

Uma injeção de lepromina integral de 0,1 cc, por via intradérmica, em uma pessoa adulta, suposta sã de lepra, não convivente, dá os seguintes resultados: às 24, 48 e 72 horas não se observa reação cutânea macroscópicamente visível no local da injeção. Logo depois da 1.ª semana, se esboça uma reação nodular, que enquanto transcorrem os dias, aumenta de tamanho e torna-se de caráter inflamatório, para chegar a seu máximo de desenvolvimento entre a 3.ª e 4.ª semana. Algumas vezes o processo inflamatório é tão intenso que pode chegar à ulceração. Se nestas condições se efetua uma segunda injeção da mesma lepromina integral e na mesma dose, e também por via intradérmica, observa-se uma reação local inflamatória, no ponto da reinoculação, constituída por uma infiltração eritematosa facilmente visível e palpável. Esta reação inflamatória é observada já às 24 horas, intensificando-se às 48 horas.

Em outros termos, a primeira injeção de lepromina integral provocou uma alteração da reatividade: estabeleceu-se um estado de hipersensibilidade à lepromina.

(1) Sensibilización crusada entre lepromina y BCG en el perro. Drs. Norberto Olmos Castro y Pascual B. Arcuri. Comunicado a la Sociedad Argentina de Leprologia — Diciembre 1955 — Rosario — Argentina. A publicar-se por el International Journal of Leprosy.

(2) Hipersensibilidade a la lepromina, inducida con lepromina integral, en personas supuestas sanas de lepra. Dra. Norberto Olmos Castro y Pascual B. Arcuri. Comunicado a in Sociedad Argentina de Leprologia. Noviembre de 1956 — Buenos Aires — A publicar-se por el International Journal of Leprosy.

Êste fenômeno de hipersensibilidade adquirida, comprovamos em 56,1%, em pessoas adultas, supostas seis, não leprosas e sem antecedentes de ter estado em contacto com doente de lepra.

B) HIPERSENSIBILIDADE AO "M. LEPRAE" INDUZIDA COM O BCG.

a) Experiências em cobaios:^(3, 4 e 5)

Em nossas experiências o cobaio se tem mostrado sempre refratário a adquirir estados de hipersensibilidade, em seguida a repetidas injeções de lepromina integral, muito diferente do cão adulto, que é um animal ideal para êste tipo de experiência.

Entretanto, os cobaios puderam ser modificados em sua capacidade de reação, frente à lepromina integral, mediante injeção intradérmica de BCG.

Pudemos verificar que cobaios negativos à reação de Mantoux com tuberculina bruta de Koch e à lepromina integral, tornam-se hipersensíveis à lepromina integral em seguida à calmetização. Nestes animais pudemos determinar três períodos no desencadeamento desta hipersensibilidade de grupo (co-sensibilização): Período pré-alérgico: Compreende a 1.^a a semana da vacinação; a lepromina feita no mesmo dia da vacinação foi negativa às 24 e 48 horas; não houve manifestação de sensibilização à lepromina. Período de hipersensibilidade: Compreende a 2.^a e 3.^a semana da vacinação. Quando a lepromina foi praticada aos 7 e 14 dias da vacinação, observou-se uma reação precoce, fugaz, tipo tuberculínico, manifestada por um eritema infiltrado, que se intensificou às 48 horas e desapareceu às 72 horas; o organismo reaciona de forma diferente a um são, em forma desviada; o que quer dizer que se estabelecem um estado alérgico à lepromina. Período de hipersensibilidade e resistência: Inicia-se na 3.^a semana da vacinação; a lepromina feita depois dêste prazo produziu uma reação precoce às 48 horas, de tipo tuberculínico, seguida de uma reação nodular, que persistiu vários dias, ulcerando-se e curando-se por cicatrização; reproduziu o clássico fenômeno de Koch. A experiência assinalada acima demonstra, pois, que a calmetização de cobaios, induz um estado de reatividade alterada frente à lepromina integral.

b) Experiência em cães:⁽⁶⁾

O cão, negativo à reação de Mantoux, com P. P. D., e vacinado com BCG por via intradérmica, é capaz de reagir frente à lepromina integral, dando uma reação local inflamatória de aparecimento precoce e acelerada em sua evolução. Em outros termos, reage à lepromina integral de forma semelhante ao que fazia uma segunda injeção de BCG, o que nos indica que o BCG no cão, como no cobaio, é capaz de criar um estado de hipersensibilidade frente à lepromina integral.

(3) Olmos Castro N. — Sensitization to lepromin induced experimentally with BCG Internat. J. Leprosy, 20 (1952) 221-228.

(4) Olmos Castro N. — Reacción a la lepromina en cobaios calmetizados. Arch. de Far. y Moo., 6 (1953) 225-260.

(5) Olmos Castro N. — Histopatologia de la "Reacción Tardia" a la lepromina por sensibilización con ECO. Arch. de Far. y Bioq., 6 (1953) 261-266.

(6) Já citado.

c) Em pessoas supostas sãs de lepra, não convenientes:

A maioria dos investigadores utiliza a reação tardia de Mitsuda, feita com lepromina integral, no contrôlo pré e pós-vacinal das pessoas calmetizadas, a fim de comprovar os resultados do BCG como agente sensibilizante frente ao M. leprae. Achamos que tal método de pesquisa pode sofrer objeções pelas seguintes razões: a) Já é um fato demonstrado que uma injeção de lepromina integral em pessoas supostas sãs de lepra, não convintes, provoca em alta percentagem de casos, um estado de reatividade alterada (hipersensibilidade) a uma nova injeção dêste antígeno; b) Os resultados, na maioria das pesquisas realizadas, tem sido expressados de acôrdo com a reação nodular tardia ou reação de Mitsuda. Sem negar que a reação de Mitsuda possa ser expressão de hipersensibilidade ou estar intimamente relacionada com ela, acreditamos que não tem estritamente o mesmo significado que a reação precoce de Fernandez, verdadeira reação de hipersensibilidade; c) A lepromina integral parece ser um antígeno inadequado para investigação de hipersensibilidade (reação de Fernandez). Experiências pessoais realizadas⁽⁷⁾ nos tem demonstrado que a capacidade antigênica da lepromina integral pode variar de acôrdo com o tempo de sua preparação, dando por isso resultados discordantes. Estas razões, entre outras, nos induziram a estudar a hipersensibilidade ao M. leprae, induzido pelo BCG, com um antígeno não sensibilizante e que demonstra alto grau de sensibilidade e especificidade na investigação da reatividade alterada (hipersensibilidade) provocada pelo BCG.

Baseado em experiências pessoais não publicadas nem comunicadas, pensamos que a ação antigênica da lepromina integral, nos fenômenos de hipersensibilidade, devem atribuir-se exclusivamente ao M. leprae e seus produtos, sendo praticamente desprezível o componente tissular. Baseado nesta afirmativa, preparamos uma lepromina protéica total, a partir de lepromas humanos, que denominamos de L. P. T. Êste antígeno, que revela etnicamente o estado de hipersensibilidade, produz tão-somente a reação precoce de Fernandez. Reúne as condições de ter um alto grau de especificidade, de não ser sensibilizante, prático em sua preparação e de atividade prolongada no tempo^(8 e 9). Êste antígeno foi utilizado na seguinte experiência: a um grupo de 48 pessoas, supostas sãs, não convivente de leprosos, de 15 a 21 anos de idade, Mantoux negativas com tuberculina bruta de Koch na diluição de 1/1.000 e negativa à reação de Fernandez, com lepromina protéica total (L. P. T.) se lhez faz uma injeção de BCG por via intradérmica. Seis semanas depois, pesquisa-se a hipersensibilidade induzida pelo BCG, mediante a reação de Mantoux e de Fernandez, efetuada com os mesmos antígenos no contrôlo pré-vacinal. Os resultados são os seguintes: a) A reação de Fernandez, com L. P. T. foi positiva

(7) Senibilización a la lepromina integral, inducida por lepromina integral, de diferente epoca de preparacion, en personas supuestas sanas no convivientes. Drs. Norberto Olmos Castro y Pascual B. Arcuri. Comunicado a la Sociedad Argentina de Leprologia en abril de 1957. Paraná. A publicar-se en la Rev. Argent. de Leprologia.

(8) Ensayos sobre la obtención de una lepromina aproplada para el estudio de la hipersensibilidad en lepra. Dra. Norberto Olmos Castro y Pascual B. Arcuri. Comunicado a la Sociedad Argentina de Leprologia. Noviembre 1958. Buenos Aires. A publicar-se Por la Rev. Argent. de Leprologia.

(9) La reaccíón de Fernandez can lepromina proteica total (L. P. T.) Drs. Norberto Olmos Castro y Pascual B. Arcuri. Comunicado a in Sociedad Argentina de Leprologia — Abril de 1957 — Paraná. A publicar-se por la Rev. Argent. de Leprologia.

em 39 casos, 81,2%; b) A reação de Mantoux foi positiva em 40 casos, 83,3%; c) A concordância de resultados positivos e negativos, entre as duas reações, foi de 97,7%. Observou-se uma extraordinária semelhança clínica entre ambas as reações.

Outro grupo de 82 menores de 6 a 15 anos de idade, negativos à reação de Mantoux na diluição de 1/1.000 e reação de Fernandez com L. P. T. foram vacinados com uma dose única de 300 miligramas de BCG por via oral. Seis semanas depois, a pesquisa da hipersensibilidade criada pelo BCG revelou o seguinte resultado: a) a reação de Fernandez pesquisada com L. P. T. foi positiva em 42 casos, 51,2%; b) a reação de Mantoux foi positiva em 62 casos, 75,6%; c) a concordância de reações negativas e positivas em ambas as reações foi de 70,7%.

Estas experiências nos levam a afirmar que o BCG em pessoas supostas sãs de lepra e não conviventes é capaz de criar um estado de sensibilidade alterada (hipersensibilidade) frente ao *M. leprae* ⁽¹⁰⁾.

C) O FENÔMENO DA SENSIBILIZAÇÃO CRUZADA ENTRE BK E BH.

Duas experiências pessoais nos induzem a afirmar a existência de sensibilização cruzada entre o bacilo de Koch, e o de Hansen:

a) Cães com reação de Mantoux negativa a P. P. D., sensibilizados com lepromina integral, tornaram-se hipersensíveis a uma injeção de BCG, e vice-versa, cães Mantoux negativos a P. P. D., sensibilizados com BCG tornaram-se hipersensíveis a uma injeção de lepromina integral⁽¹⁾.

b) Pessoas supostas sãs de lepra, não conviventes, Mantoux negativas à tuberculina bruta de Koch diluída a 1/1.000 e Fernandez negativas, com L. P. T., tornaram-se Mantoux positivas, depois de 6 semanas da injeção intradérmica de lepromina integral em uma percentagem de 87,5% ⁽¹¹⁾.

2. CONCLUSÕES DE NOSSAS OBSERVAÇÕES

As experiências referidas nos levam a afirmar:

a) Que o *M. leprae* morto pelo calor (lepromina integral) é capaz de criar em pessoas supostas sãs de lepra, não conviventes e, experimentalmente em cães, um estado de reatividade alterada (hipersensibilidade) frente a uma nova injeção de *M. leprae* ou seus derivados.

b) Que o BCG, em pessoas supostas sãs de lepra e não conviventes, como também experimentalmente em cobaias e cães, é capaz de criar um estado de hipersensibilidade frente ao *M. leprae* ou seus derivados.

c) Que, por outra parte, a sensibilização de cães com lepromina integral, cria também um estado de hipersensibilidade para o BCG.

(10) Consideraciones sobre un Plan de Vacunación con BCG ea Lucha Antileprosa. Drs. Norberto Olmos Castro, Enrique Zamudio y Pascual B. Arcuri. Comunicación a la Sociedad Argentina de Leprologia — Abril de 1957 — Paraná. A publicar-se en la Rev. Argent. de Leprologia.

(11) Conversión de las reacciones de Mantoux y de Fernandez por lepromina integral. Dre. Norberto Olmos Castro, Enrique Zamudio y Pascual B. Arcuri. Comunicación a la Sociedad Argentina de Leprologia. Abril 1957. A publicar-se por la Rev. Argent. de Leprologia.

d) *Que, em pessoas supostas sãs, a injeção de lepromina integral é capaz de converter uma reação de Mantoux negativa em positiva.*

e) *Tudo isto nos leva à convicção de que existe uma estreita correlação no mecanismo da criação do estado de hipersensibilidade entre ambas as bactérias.*

f) *Não possuímos, ao término de nossas pesquisas, fundamentos para afirmar se a hipersensibilidade específica adquirida pela injeção de lepromina integral tem o mesmo significado que a hipersensibilidade específica de grupo, induzida pelo BCG.*

3. HIPERSENSIBILIDADE E RESISTÊNCIA

Que significado tem estes estados de hipersensibilidade adquirida mediante a injeção de M. leprae ou BCG, quanto à aquisição da capacidade de resistência e imunidade frente ao M. leprae?

Se pensamos com aqueles que interpretam que a resistência ou imunidade não é mais que uma forma de hipersensibilidade, asseguraríamos que o M. leprae morto pelo calor, como o BCG, seriam capazes de criar estados de resistência frente ao M. leprae. Porém, se considerarmos a hipersensibilidade como um fenômeno distinto da imunidade ou resistência, nossas experiências não demonstram tal afirmação.

Embora tenhamos a impressão de que a resistência ou imunidade está intimamente relacionada com a hipersensibilidade, acreditamos que se necessita ainda muito trabalho de investigação sobre estes fenômenos biológicos para estabelecer categoricamente o significado de cada um deles.

10. Do PROF. OTTO BIER, Professor de Bacteriologia da Escola Paulista de Medicina:

"Tenho a satisfação de acusar o recebimento de carta sua, na qual solicita parecer a respeito dos fundamentos imunológicos do possível desenvolvimento de imunidade ou resistência à lepra sob a influência de inoculações de lepromina integral autoclavada ou de BCG vivo.

As respostas às perguntas formuladas dependem da aceitação de duas premissas: a) A positividade da reação de Mitsuda (RM) está invariavelmente associada a um estado de resistência ou imunidade ao bacilo de Hansen (BH); b) Tanto a lepromina, como o BCG são capazes de provocar a positividade da reação de Mitsuda, independentemente de viragens espontâneas.

Admitidas essas premissas, somos levados necessariamente às duas hipóteses seguintes em relação ao BCG:

1) *O BCG atua como estímulo inespecífico, determinando a positividade da RM, em organismo dotado de resistência inata ao BH;*

2) *O BCG atua como estímulo específico determinando o desenvolvimento concomitante da imunidade e da RM:*

Tanto quanto é de meu conhecimento, o acervo atual de dados experimentais, epidemiológicos ou de outra natureza não permite escolha definitiva entre as duas hipóteses acima formuladas. É evidente, porém, que à lepromina autoclavada só poderia aplicar-se

a primeira hipótese, a saber, a de um estímulo inespecífico, pois seria dificilmente aceitável que os componentes imunogênicos do BH fôssem resistentes à autoclavagem.

Em conclusão, só a experiência dirá qual a verdadeira base da campanha profilática empreendida com o BCG: uma diminuição significativa da incidência da lepra denotará efeito imunizante; caso, porém, não baixe no grupo becegeizado a cifra de morbidade específica, concluir-se-á que a positividade da RM era apenas condicionada, por um estímulo inespecífico e, neste caso, tanto fará empregar o BCG, como a lepromina autoclavada ou qualquer outro tratamento capaz de provocar a viragem da reação indicadora."

11. Do PROF. ARLINDO DE ASSIS, Professor de Bacteriologia, da Universidade do Rio de Janeiro, Chefe do Departamento de Vacinação BCG, da Fundação Ataulfo Paiva, técnico reconhecido internacionalmente em questões de alergia e imunidade na tuberculose:

"Respondendo com prazer a sua missiva de maio último a respeito de dúvidas recentemente levantadas sobre a interpretação físiopatológica da reação de Mitsuda, ocorre-me ponderar o seguinte:

Do ponto de vista imunobiológico as provas atuais que dispomos indicam bem que sómente ulna infecção ativa mediante a participação de microorganismos vivos é suscetível de conferir imunidade específica. Nestas condições, não parece que a simples administração de produtos tais como a chamada lepromina, possa causar uma resposta nitidamente imunitária contra as respectivas infecções. Não parece possível, à luz dos nossos conhecimentos atuais, que a inoculação única ou muitas vezes repetida de misturas de elementos fisioquimicamente degradados como os que tomam parte na lepromina de Mitsuda, possam infletir verdadeiramente sobre o aparecimento de fenômenos de imunidade anti-tuberculosa ou anti-leprosa. A constituição de alguns dos componentes deste produto permite admitir certa capacidade de respostas de natureza alérgica ou anafilática (constituintes protéicos ou lipoprotéicos da lepromina); mas, tais fenômenos de hipersensibilidade não interferem no aumento específico da resistência criada às infecções mencionadas. Não se pode perder de vista que, no critério relativamente grosseiro e sumário da interpretação final da prova de Mitsuda possam ocorrer diferenças quantitativas nas intensidades dos fenômenos cutâneos locais, conseqüentes às solicitações dos distintos componentes de produto inoculado. Daí talvez a possibilidade de verificar-se resultados mais ou menos aparentados de uma positividade legítima, da qual, entretanto, podem ser separados mediante observações mais delicadas e cuidadosas; sob este ponto de vista já é clássico recorrer-se aos critérios diferenciais de tempo e, principalmente de constituição histológica das lesões cutâneas eventualmente obtidas com as inoculações. De qualquer maneira, porém, tudo leva a crer que no caso vertente e configurado no presente questionário somos obrigados a concordar que a alegada positividade espontânea da reação de Mitsuda consecutivamente à repetição exclusive da lepromina, sem interferência de nenhum outro fator imunobiológico não deve exprimir nenhum fenômeno de imunidade autêntica em relação aos antigênicos micobacterianos."

12. Do DR. PEDRO DOMINGO, do Conselho Nacional de Tuberculose, do Instituto BCG de Havana, reconhecido técnico em alergia e imunidade na tuberculose:

"A ANTIBIOSE NATURAL, A IMUNIDADE E A ALERGIA NOS AUMENTOS DE RESISTÊNCIA À INFECÇÃO LEPROSA.

O valor diferente dado ao conceito que encerra uma palavra pode ser causa de que pareçam professar opiniões diferentes sobre um mesmo fato observadores que, no fundo, têm opiniões coincidentes. Assim ocorre com o termo imunidade, utilizado por uns para designar "qualquer aumento espontâneo ou provocado de resistência a um processo infeccioso", enquanto outros se limitam a assinalar a "reação que os organismos produzem, em forma de anticorpos, frente aos antígenos". Também é freqüente aplicar a designação de imunidade aos aumentos de resistência produzidos pela alergia.

Em nosso conceito resulta evidente que o aumento de resistência a uma infecção não está integralmente compreendido no termo imunidade, quando se trata das micobactérias, já que outros fatores ocupam destacados aspectos. Em síntese, e compreendendo unicamente os três mais destacados elementos, melhor defesa, pode significar:

A — O aumento da antibiose natural, entendendo por antibiose o "conjunto de fatores naturais que são capazes de atuar diminuindo a capacidade vital do germe", o qual este expressa, em graus sucessivos, desde a diminuição de seu ritmo de reprodução até sua total desvitalização. Tem-se observado que a simples vacinação BCG é capaz de aumentar os níveis internos de lysozyme, e ainda que este antibiótico natural possua pequena ação sobre o bacilo de Koch e possivelmente sobre o bacilo de Hansen, é muito possível que estes, como outros germes patogênicos, o sejam justamente por sua falta de sensibilidade à ação desvitalizante desta substância.

B — Quando um processo infeccioso está já estabelecido é possível que só a desvitalização dos germes não seja suficiente para produzir um imediato efeito curativo, já que a bactéria, morta ou alterada biologicamente, pode permanecer nas lesões dando lugar às manifestações lesionais reativas que ocorrem frente a qualquer corpo estranho. Convém recordar que o bacilo de Koch, morto, incluído em parafina ou suspenso em óleo de vaselina, é capaz de produzir lesões infiltrativas e destrutivas extraordinariamente graves quando se injeta por via intravenosa ou intratesticular no cobaio, assinalando-se que isso é possível pela dificuldade que encontram os elementos representativos da defesa imunitária para atuar convenientemente. Sendo a metabolização dos antígenos o fim da imunidade, é evidente que duas ordens principais de circunstâncias terá de dificultá-la: uma, derivada da própria vitalidade do germe, graças à qual esta não atua como um corpo químico inerte, se não que é capaz de reacionar por sua vez em muito sentidos: Sendo assim, seu papel como complexo antigênico estimulante da formação de anticorpos terá que ser muito pequeno. Outro, pela dificuldade que diferentes circunstâncias podem criar para permitir o adequado contacto dos anticorpos com os antígenos. O exemplo assinalado da ação do óleo de vaselina pode ser um expoente do mesmo, porém, ordinariamente, são os mecanismos isoladores da

bactéria que, deste outro ângulo de defesa, criou o próprio organismo, os que intervêm neste caso.

Pelo que ficou dito se compreende que a metabolização bacteriana exige, como condição prévia, a desvitalização do germe, porém que o complemento curativo indispensável da antibiose são constituídos dos elementos metabolizantes que são próprios da imunidade, graças aos quais a situação lesional desaparece.

Em qualquer caso, esta ação metabolizante tem-se de considerar desnaturalizadora dos antígenos, no sentido de uma maior simplificação química dos mesmos, graças a qual a eliminação dos derivados bacterianos é facilitada. Compreende-se que estes aumentos da capacidade metabolizadora não estão necessariamente ligados, em quantidade ou momento, nem à antibiose nem à alergia, e que portanto podem observar-se circunstâncias em que, embora existindo nos plasmas grandes níveis e anticorpos, a atividade dos mesmos é pequena por ser insuficiente a antibiose natural, coute ocorra de ordinário na tuberculose. Em outros casos, dos quais é exemplo a lepra de tipo lepromatosa, os baixos níveis alérgicos permitem sempre ao germe proteger-se dentro da célula que o alberga; quando a alergia se produz, a hipersensibilidade celular dá lugar à sua autodestruição; então a exposição dos germes livres aos mecanismos da antibiose natural ou artificial e da metabolização imunitária completa e mecanismo curativo.

C — Finalmente, cabe considerar o papel que corresponde à alergia como participante de tais estados de aumento da resistência específica. A hipersensibilidade celular às bactérias ou a seus antígenos, é um fenômeno defensivo em dois sentidos. De uma parte, a degeneração dos sentidos hipersensibilizados, que se fazem em contacto com as bactérias ou com seus antígenos, permitem ao organismo abrir novas vias de eliminação ao exterior através das quais se efetua a liberação, tanto dos germes difíceis de desvitalizar como dos antígenos bacterianos difíceis de metabolizar. Apesar do grau de lesão importante que em determinados casos pode acarretar este mecanismo defensivo, é evidente sua ação protetora, se se compara com os estados de progressiva invasão que são capazes de produzir estes germes e dos quais são exponentes a infecção tipo Yersin que determina no coelho a injeção intravenosa da variedade aviária do bacilo de Koch, e certas formas de lepra lepromatosa.

Por outra parte, a alergia desempenha um importante papel limitando a possibilidade de novas reinfecções e contribuindo para a localização da infecção, já que o germe para sua mobilização requer ser veiculado por uma célula normal do retículo-endotélio; a paralisia ou degeneração destas células, depois que se produziu uma fagocitose bacilar, limita tanto a dispersão como a reinfecção por novos germes. Os estudos que realizamos a este respeito mostraram que os cobaios vacinados com BCG aos quais se intenta reinfecção administrando-lhes por via oral ulteriores doses de germes, mobilizam até a luz intestinal a fagocitose cujo reingresso, acarretando germes vivos, é logo difícil já que sofreram uma mortificação alérgica.

Assim pois, o significado defensivo da alergia é, tanto pelo que favorece a eliminação da bactéria sem modificar, ou de seus materiais não metabolizáveis, como pelo estado de hipersensibilidade da célula móvel transportadora, a qual anula a função difusora da mesma.

Não é inútil recordar que o assinalado ocorre em forma relativa e que, na realidade, mais que modificadoras absolutas são da proporção em que as mesmas têm lugar.

À luz do que acabamos de assinalar pode-se concluir:

1.º — *Que a lepromina, dada sua composição, é capaz de produzir estímulos específicos suscetíveis de elevar temporariamente o nível de alguns dos elementos que intervêm na resistência específica do organismo frente ao bacilo de Hansen.*

2.º — *Êste aumento de resistência tem sua expressão mais clara no aparecimento da denominada alergia bacilar tardia.*

3.º — *O BCG vivo adiministrado por via entérica ou paraentérica é capaz de produzir modificações que, sob o ponto de vista da alergia, são da mesma ordem que as produzida pela lepromina. Não obstante, em favor do emprêgo do BCG vivo poderia aduzir-se a maior duração destas modificações, e, em favor da lepromina a maior especificidade. Porém, o que podem fazer, para elevar os índices da antibiose e da metabolizarão imunitária frente ao germe, cada um dêstes dois elementos, não é ainda bem conhecido. É possível que o aquecimento da lepromina haja alterado os mesmos fatôres que fizeram inoperante a imunização anti-tuberculosa antes do emprêgo do BCG vivo. Se os fatos se correspondem na tuberculose e na lepra, coisa que se desconhece, o emprêgo do BCG vivo poderia considerar-se superior à lepromina. Dada a dificuldade que o bacilo de Hansen oferece para seu estudo, até que os fatos se tornem claros, seria talvez mais conveniente o emprêgo simultâneo de ambos os elementos. Não possuímos experiência sôbre esta questão.*

4.º — *Em nossa opinião, a reação à lepromina é da mesma ordem que a denominada alergia bacilar na tuberculose: Expressão de um estado alérgico descoberto graças ao emprêgo de suspensões bacilares que não liberam, senão muito lentamente, por despolimerização uma parte de seus materiais tuberculínicos específicos. A lepromina, dada sua especial condição de ser um material no qual o germe se acha, além disso, unido a outros elementos próprios do organismo, atua dando lugar a reações mais tardias, que as que genuinamente corresponderiam a uma suspensão bacilar pura.*

5.º — *Em qualquer caso, consideramos que novos estudos são necessários e que dado o estado atual de nossos conhecimentos é prematura qualquer posição demasiado dogmática. Os progressos realizados nestas matérias, a que tanto tem contribuído a escola brasileira, nos colocou em posição de compreender aspectos fundamentais, antes obscuros, cujos frutos começam já a ser colhidos..."*

13. Do DR. ABRÃO ROTBERG, chefe da Divisão de Pesquisas do Departamento de Profilaxia da Lepra de São Paulo, leprólogo conhecido por seus trabalhos sôbre imunologia na lepra e reação de Mitsuda:

"Com referência à carta de V. S., datada de maio corrente, cumpre-nos informar que, em nossa opinião, nem a simples inoculação de lepromina nem as infecções pelo BK ou BH ou a administração de BCG seriam capazes de "criar" estado de resistência ou imunidade contra a lepra. Êsse estado dependeria de um fator natural, provávelmente congênito, abreviadamente Fator N, conforme hipótese que apresentamos ao Congresso do Cairo (1938) e ao de Madrid (1953) e, mais recente e extensivamente, à Sociedade

Paulista de Leprologia em 3 reuniões dêste ano, aguardando-se publicação na Revista Brasileira de Leprologia.

De acôrdo com essa hipótese, a ausência do Fator N indicaria falta de resistência à lepra, acompanhada da impossibilidade de positivação à lepromina por qualquer das infecções citadas ou por qualquer processo artificial conhecido. Os possuidores desse Fator N, pelo contrário, seriam os resistentes à lepra, de que dariam demonstração pela possibilidade de se tornarem lepromino-positivos, mais ou menos intensa e rapidamente, após excitações convenientes pela infecção leprosa ou tuberculosa, por inoculações de suspensões esterilizadas de BH (lepromina) ou BK.

A positivação da Reação de Mitsuda, por inoculações repetidas de lepromina, no homem e no animal, é afirmada por grande número de leprólogos competentes (segundo alguns dêles, mesmo, nem haveria necessidade de repetição, visto que o organismo poderia lentamente preparar e desenvolver reação tardia à lepromina retida no derma, ainda que este fôsse o primeiro contacto desse organismo com o material).

Dentro da hipótese do Fator N, pode-se prever que o BCG também venha a ser um dos fatores excitantes capazes de determinar a lepromino-positividade, desde que exista o Fator N básico. Sendo, porém, habitual que, para evidenciar essa viragem., os autores façam injeções repetidas de lepromina (pelo menos "antes" e "depois"), torna-se patente uma causa de éreo que deverá ser eliminada em trabalhos futuros."

14. Do DR. II. W. WADE, ilustre leprólogo, Editor do International Journal of Leprosy, a maior, a melhor e mais antiga revista de lepra, de prestígio incontestado no meio leprológico:

"Sua carta sôbre a reação de Mitsuda expõe duas hipóteses e indaga qual delas encontra apoio no campo da imunobiologia.. A questão é complicada pelo fato da primeira ser completamente nova para mim e em virtude de não ter sido elucidado o mecanismo da reação de Mitsuda. Até mesmo o da reação tuberculínica é uma questão controversa, ativamente estudada nos tempos atuais, sendo que a imunidade na tuberculose continua sendo um mistério.

Para ventilar sua questão, parece-nos necessário primeiro examinar certas considerações fundamentais sôbre:1) o reagente, lepromina; 2) o sujeito do teste, homem, com sua infinita variedade imunológica; e 3) circunstâncias que tendem a "condicionar" os indivíduos a reagir. Algumas dessas considerações são geralmente aceitas; outras não.

1) A lepromina, suspensão de bacilos inteiros, autoclavados e por isto contendo, de forma organizada, suas proteínas, lipóides e outros constituintes, é um antígeno na completa extensão da palavra. Não se trata de um "reagente" relativamente simples, coma a tuberculina, que pode ser aplicada repetidamente, sem que ela própria altere o estado imunológico do indivíduo testado. Ao contrário, como várias outras suspensões de bactérias (por exemplo, bacilos do tifo ou da tuberculose), a lepromina injetada altera o estado imunológico do sujeito, sendo, portanto, um alergênio.

2) Os indivíduos variam consideravelmente na capacidade de reagir à lepromina, mais evidentemente com a idade ("maturidade imunológica") e, com menor grau, na dependência de certos fatores constitucionais inatos (fator "N" de Rotberg, se se desejar denominá-lo assim). Dada a todos a capacidade de reagir, os indivi-

d

duos variarão quanto a exibir ou não uma reação visível à primeira aplicação, e ao grau de reação (não, porém, quanto ao espaço de tempo decorrido na obtenção do efeito máximo).

3) A reatividade pode ser grandemente afetada por circunstâncias que tendem a condicionar um indivíduo a reagir, especificamente ou de outra forma. Exposição à infecção leprótica é o único fator que pode ser operante — antes do primeiro teste. A infecção tuberculosa, seja natural (com pequeno grau de hipersensibilidade tuberculínica), ou artificial (calmetização), demonstrou exercer uma forte, porém não invariável influência condicionadora sobre a positividade lepromínica ao primeiro teste. É razoável, também, cogitar-se que o contacto com outras micobactérias, tais como as que ocasionam reações "inespecíficas" a grandes doses de tuberculina, possa exercer também, e até certo grau, uma influência similar.

Desnecessária, entretanto, é a evidência de operatividade de qualquer desses fatores condicionantes, pois pessoas normais, em regiões não endêmicas (sem contacto), apesar de serem completamente negativas à tuberculina, podem reagir à lepromina. Em tais casos, pode-se atribuir a positividade, a efeitos alergizantes da própria lepromina empregada na testagem ("microvacinação" de Ustvedt).

Tem-se demonstrado que a testagem lepromínica reiterada induz à positividade vários negativos ao primeiro teste, isto é, indivíduos cuja capacidade de reagir foi suficiente, na ocasião do primeiro teste, para produzir uma resposta definida no sítio da aplicação. A opinião de que a primeira aplicação causa certo grau de mutação alérgica, embora insuficiente para manifestar-se no local, e de que a segunda, ou dose "estimulante", conduz tal alteração ao nível do limiar reativo, pode ser uma explicação para a viragem subsequente. O desenvolvimento da reação pode, naturalmente, ser gradual, assim três ou mais doses serão, eventualmente, necessárias para induzir uma reação clinicamente positiva, sendo que alguns desses indivíduos são absolutamente incapazes de apresentar um resultado fortemente positivo (3+), mesmo que se adicione o BCG como um estimulante adjunto. Nenhuma dessas considerações, entretanto, implica em que a indução da reatividade pela lepromina acarreta, necessariamente, a indução coincidente de imunidade. Pode ser que o faça, mas isto ainda está por ser provado.

Aquí nos encontramos face à questão do significado da reação de Mitsuda. O único fato incontestável é que a reação normalmente positiva de um caso de lepra tuberculóide, se associa com relativa resistência à moléstia estabelecida. Há evidências — infelizmente limitadas, até o presente — de que a calmetização confere proteção, com respeito à forma da moléstia (Fernandez) ou à incidência da infecção aberta (Convit), sendo que existe uma associação íntima entre aquela vacinação e a positividade lepromínica; mas não estamos seguros de que nessas circunstâncias, a positividade lepromínica seja, por si própria, índice de resistência (imunidade relativa). Seja esse o caso, ainda não se comprovou que a positividade lepromínica "espontânea", em pessoas sãs, tenha significado prognóstico.

Ao fazer esta última consideração, não estou ignorando o recente relatório de Dharmendra e Chatterjee, sobre porcentagem de lepra entre pessoas submetidas à lepromina há 15 e 20 anos. A porcentagem entre os positivos originais foi de 3,2%, e entre os negativos, de 14,1%. O Dr. J. A. Doull observa, entretanto (comunicação pessoal), que a diferença talvez seja devida, tão-sómente,

ao fator idade. Comunicações feitas anteriormente por aquêles AA. demonstram que os negativos iniciais eram, em média, muito mais jovens que os positivos, portanto muito mais sujeitos a se infectarem nos anos subsequentes.

Para um dos grupos, Doull calculou a idade de 22,1 anos, entre os positivos e 7,6 anos entre os negativos (na média, 19,4 e 6,1, anos).

Seria possível aprender algo sôbre o assunto, se os dados de Convit pudessem ser estudados sob êste ponto de vista. Seus grupos de pessoas não vacinadas apresentaram originariamente, uma proporção bem maior de positividade lepromínica que os grupos de indivíduos calmetizados (94,2% contra 77,1%) e idade bem mais avançada (proporção na ordem de 28 contra 15 anos); entretanto, o primeiro grupo atingiu 25 casos (46 por mil), contra 3 (5 por mil) para o último. Poder-se-ia ter uma indicação do significado da positividade original, se fôssem apresentados, como no caso do grupo não vacinado, os resultados dos testes originais dos 25 casos.

Como já resaltei (6), não é do meu conhecimento que se tenha aventado a hipótese de uma única inoculação de lepromina estabelecer ou poder (estabelecer) "um estado de resistência ou imunidade contra a infecção leprótica"; e 2) que eu saiba, está ainda por ser provado que a positividade lepromínica induzida em indivíduos primitivamente negativos, por meio de múltiplas aplicações de lepromina, se associa com qualquer grau de imunidade, tal como a que se supõe encadeada à viragem causada pelo BCG vivo.

Os bacilos, na lepromina, são mortos. Constatou-se (Raffel) que em cobaios, o BCG morto se constitui num antígeno, relativamente à produção de anticorpos séricos e à reatividade tuberculínico cutânea, em maior proporção quando em suspensão em um adjuvante oleoso que em simples solução salina; isto, porém, em nenhum dos casos faz com que os animais exibam qualquer grau de imunidade, quando colocados frente a bacilos virulentos da tuberculose; contrôles vacinados com BCG vivo, pelo contrário, apresentam resultados definidos de imunidade.

No estudo de Dharmendra e Chatterjee a que nos referimos, 93, de 109 negativos originais, foram convertidos à positividade enquanto se sujeitavam a mais uma ou duas aplicações de lepromina no curso de um ano, porém (Doull observa) as estatísticas não demonstram que tenham adquirido qualquer grau de imunidade; o grupo de 109 indivíduos, como um todo, apresentou proporção de infecção idêntica à exibida por outro grupo de 47 negativos que não tiveram seu teste reiterado. Em Culion (Lara e colaboradores), está sendo realizada uma observação de crianças de tenra idade — afastadas das mães ao nascer — que foram levadas a reagir à lepromina por meio de múltiplas aplicações desse antígeno; seria possível, dentro de talvez 5 anos, dizer se, por meio daquela intervenção, foi-lhes conferida, também, a imunidade.

Resumindo, com relação às duas hipóteses contidas no questionário: 1) Não estou a par de qualquer evidência definida de que a aplicação, ou mesmo múltiplas aplicações de lepromina estabeleçam imunidade contra a lepra, sendo que a experiência com BCG morto não parece encorajante; 2) Há evidências, embora limitadas, até o momento, de que a vacinação pelo BCG vivo é capaz de produzir certo grau de imunidade. É possível, portanto, que a infecção com bacilos de Koch, virulentos, faça o mesmo, conforme se tem pretendido, porém não dispomos ainda de estatísticas ou estudos continuados da infecção leprótica de grupos grandes de pessoas em

zonas endêmicas, testadas com a tuberculina, digamos, há dez anos e sem interferência de outra espécie. Com relação á imunidade contra a infecção pelo bacilo de Hansen, inclino-me a crer que seria difícil comprová-la.

Quando êste campo é estudado a fundo, impressionamo-nos — para não dizer que nos oprimimos — com a grande necessidade de se realizarem estudos em larga escala e a longo termo, sôbre uma base cuidadosamente organizada.

15. Dos DRS. MARTIN VEGAS e JACINTO CONVIT, ilustres leprólogos venezuelanos, que largamente têm versado sôbre o assunto, sobretudo o último, em tema de BCG e Mitsuda:

"Recebemos sua amável carta convidando-nos a que déssemos nossas opiniões em relação a questões muito interessantes referentes á imunologia da lepra. Em ocasiões semelhantes temos considerado útil nos reunirmos, os que abaixo assinamos, para discutirmos alguns problemas. É esta a explicação que lhe damos para respondermos em conjunto.

I) Aceitamos o fato, como a maioria dos leprólogos, de que a reação de Mitsuda positiva é índice de resistência frente a infecção leprosa.

II) Também admitimos que a positivação da reação de Mitsuda como consequência das infecções virulentas pelo bacilo de Koch, ou pelo bacilo de Hansen e da avirulenta, pelo BCG, é índice também de resistência antileprosa.

III) Por outra parte, temos observado que a injeção do antígeno de Mitsuda, é capaz de positivar posteriormente a reação lepromínica.

Temos preferido expor em seguida alguns fatos em que baseamos a opinião acima exposta, em lugar de fazer algumas considerações de ordem teórica sôbre o problema por V. S. proposto.

As observações que fundamentam nosso modo de ver são as seguintes:

I) Um grupo de crianças recém-nascidas, sem contágio com doente de lepra e em ambiente não tuberculoso, depois de três ou quatro injeções intradérmicas de um décimo de cc do antígeno standar de Mitsuda (0,1), separadas uma de outra por quatro semanas de intervalo, apresentaram em mais de 90%, aproximadamente, uma reação de Mitsuda fracamente positiva (+).

II) Um grupo de crianças recém-nascidas, sem contacto com doente de lepra e em ambiente não tuberculoso, depois de três injeções intradérmicas de um décimo de cc (0,1) de BCG, contendo um décimo de miligramas de bacilos, separados convenientemente, apresentaram praticamente, em 100% dos casos, reação de Mitsuda positiva e em 90% aproximadamente, fortemente positiva.

III) Contactos de tôdas as idades com Mitsuda negativo, que convivem com a fonte de infecção, depois de 3 ou 4 vacinações com o BCG nas concentrações e via acima mencionadas, positivaram sua reação em 100% dos casos e fortemente positiva em mais de 90%.

IV) Contactos de lepra com reação de Mitsuda negativa que convivem com a fonte de infecção, inoculados unicamente com a lepromina, positivaram seu Mitsuda, porém em percentagem menor que o grupo anterior.

V) Contatos de lepra, de tôdas as idades, que vivem no meio rural, onde o índice de infecção tuberculosa é muito baixo, apre-

sentaram 86% aproximadamente de Mitsuda positivo, tôda a escala de positividade.

VI) *Habitantes do meio urbano onde o problema da lepra e praticamente inexistente e onde a infecção tuberculosa é importante, apresentaram em 86% dos casos, aproximadamente, reação de Mitsuda positiva, em todos os graus da escala.*

Em nosso entender, o grupo 1 demonstra a ação positvante do antígeno de Mitsuda; o grupo 4, antígeno mais infecção virulenta pelo bacilo de Hansen, explica a positivação; o grupo 2 demonstra a ação positvante do BCG; no grupo 3, demonstra-se a ação positvante do BCG e da infecção virulenta pelo Mycobacterium leprae; o grupo 5 mostra a ação sôbre a reação de Mitsuda da infecção virulenta pelo Mycobacterium leprae, quase exclusivamente; o grupo 6 mostra a influência sôbre a lepromino-reação da infecção virulenta pelo Mycobacterium tuberculosis, quase exclusivamente.

Com a finalidade de avaliar a influência dos antígenos aqui mencionados sôbre a lepromino-reação, poderíamos estabelecer a escala seguinte:

- 1.º) BCG.
- 2.º) Infecção virulenta pelo Mycobacterium tuberculosis.
- 3.º) Infecção virulenta pelo Mycobacterium leprae.
- 4.º) Antígeno de Mitsuda.

As idéias acima expostas têm sido em parte já publicadas ou formam parte de trabalhos em elaboração.

15 Do DR. R. CHAUSSINAND, Chefe da Secção de Lepra do Instituto Pasteur de Paris, leprólogo com larga soma de serviços e publicações.

"Se nos basearmos em resultados observados na vacinação contra a tuberculose, verificaremos que uma vacinação eficaz não pode ser realizada senão pelo emprêgo de uma vacina viva.

Não é impossível que a viragem da reação de Mitsuda possa ser obtida pela repetição, a curto intervalo, de provas à lepromina. Mas, nesse caso, a duração da sensibilidade à lepromina não poderá ser senão efêmera, a menos que o organismo seja impregnado pelo bacilo de Hansen ou pelo bacilo de Koch.

Para obter uma certeza, concernente à possibilidade de uma viragem da reação de Mitsuda pela repetição da prova à lepromina, esta experimentação deverá ser efetuada em recém-nascidos de pais sãos, afastados de qualquer contacto leproso ou tuberculoso."

16 Da DR.ª ESTELLA BUDIANSRY, Docente de Clínica da Faculdade de Medicina de Pôrto Alegre, com várias publicações sôbre o assunto.

"Acuso o recebimento de sua carta de junho do corrente ano, em que solicita meu parecer sôbre os fundamentos imunobiológicos em que se apóiam as duas seguintes teorias:

1.º — *"A simples inoculação de lepromina pode criar no organismo estado de resistência ou imunidade contra a lepra, revelado pela positividade secundária à primo-inoculação", segundo afirma um pequeno número de investigadores.*

2.º — *"As infecções virulentas pelo BK ou BH e a avirulenta pelo BCG criariam as condições capazes de determinar o estado de resistência ou imunidade frente à lepra, positivando a reação de Mitsuda", segundo a maioria dos leprólogos.*

E

É claro que em se tratando de uma reação tão "desconhecida" como o Mitsuda e sendo ainda tão desconhecidos os mecanismos de defesa tecidual na infecção leprosa, em realidade, tudo poderá ser discutido apenas no terreno das hipóteses. Estas, entretanto, sómente podem basear-se numa série de fatos lógicos e amplamente comprovados. É dentro dêsse raciocínio que tenho a impressão de que a simples inoculação de lepromina integral "constituída de germe e tecido, inativada pela fervura, fenicada e autoclavada", apresentando portanto frações antigênicas "degradadas", dificilmente poderá criar condições semelhantes às determinadas por uma prévia infecção pelo BH ou pelo BK virulento ou não ou mesmo por BK mortos em que os bacilos, apesar disso, se mostram íntegros.

Dadas as relações presumíveis entre *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium tuberculosis*, é interessante constatar que "todos os estudos realizados, visando a esclarecer as possibilidades de produzir um aumento da resistência antituberculosa, por meio de injeções de frações de BK ou da fração protéica, lipóidica ou carboidrato, fracassaram". (Walgreen, H., "Immunity in Tuberculosis", Acta Tuberc. Scand., vol 28, fasc. 3-4, pág. 172, 1953).

Por analogia, difícil se torna compreender que a inoculação de antígenos lepromínicos já desintegrados possam por si sós ser responsáveis por um aumento da resistência antileprosa, que se evidenciaria pela positividade do Mitsuda. Em nossa experiência, as viragens lepromínicas "espontâneas" em crianças não comunicantes e não calmetizadas quase sempre se fazem acompanhar de viragens tuberculínicas (infecção tuberculosa intercorrente?). Aliás, a primoinoculação de lepromina em recém-nascidos, simultaneamente à administração de BCG e à positividade do Mitsuda, após trinta ou sessenta dias, confirmam plenamente a hipótese de que êste e a resistência por He posta em evidência se devem à interferência do BK.

Os trabalhos experimentais de Azulay, obtendo 100% de Mitsuda negativos em cobaias previamente inoculados com lepromina em contraste com 94% de Mitsuda positivos após inoculação de 33 mg de BCG por via subcutânea, confirmam as observações clínicas a nosso ver. (R. D. Azulay, "Our experience with the lepromin test from 1944 to 1955. New experiments with Guinea pigs". II Congresso Internacional de Alergia, Rio de Janeiro, novembro de 1955.)

Ora, se do ponto de vista da imunobiologia, da clínica e da experimentação parece ser pouco provável que a simples primoinoculação de lepromina crie condições de resistência ou imunidade evidenciada pela positividade do Mitsuda à reinoculação lepromínica, como explicar os fatos comprovados pelos pesquisadores que defendem esta teoria? Julgamos que antes de mais nada, se impõe saber se entre a primeira e a segunda inoculação de lepromina, pode ser afastada de forma definitiva uma infecção intercorrente pelo BK e qual teria sido o comportamento das reações tuberculínicas concomitantemente ao primeiro e ao segundo teste de Mitsuda. No caso de se haver podido afastar de modo evidente a infecção pelo BK virulento ou não (BCG), torna-se realmente difícil explicar estas viragens do Mitsuda mediante a simples inoculação de lepromina, salvo se aceitarmos a teoria de que em certos indivíduos portadores de uma resistência natural "inespecífica" altamente desenvolvida, com grande capacidade reacional, um estímulo mínimo, como seriam os antígenos altamente desintegrados da lepromina, bastaria para desenvolver uma resistência específica. É

apenas uma hipótese, que, a menos ver, ainda está para ser posta à prova.

17 Dos DRS. CANDIDO SILVA e INALIO DE CASTRO, técnicos do Instituto de Pesquisas do Serviço Nacional de Lepra.

1 — A consulta tem por ponto de partida as seguintes premissas, previamente estabelecidas pelo missivista:

a) "É ponto pacífico que a lepromino positividade traduz estado de resistência à infecção leprótica;

b) alguns pesquisadores "em pequeno número" alvitram que o teste primário com a lepromina, por si mesmo será capaz de "criar no organismo estado de resistência ou imunidade contra a lepra" revelado pela positividade no reteste;

c) admite "a maioria dos leprólogos" que as infecções "virulentas pelo BH e pelo BK e as avirulentas pelo BCG" sejam capazes de positivar a reação à lepromina, conseqüentemente suscetíveis do "determinar o estado de resistência ou imunidade frente à lepra"

2 — Partindo destes princípios, surgem as perguntas:

a) "Sob o ponto de vista imunobiológico qual dessas hipóteses tem mais fundamento científico?"

b) "Qual dessas duas correntes de opinião estaria mais do acôrdo com a imunobiologia?"

c) "Quais os fundamentos imunobiológicos que apóiam uma e outra concepção?"

Tais perguntas não comportam respostas sumárias e incisivas, pois todo o acervo de fatos relativos à imunobiologia da lepra se assenta num substratum mal esclarecido, de onde se extraem postulados que êles apenas é indiscutível, por enquanto, o que se aplica aos efeitos positivo ou negativo da lepromino-reação e que, aqui, retrata o teor da primeira premissa.

A teoria que nos parece trazer em si a explicação do maior número de fatos relacionados à patogenia e à epidemiologia da lepra humana é aquela que atribui a resistência e a suscetibilidade, nos seus graus mais diversos, ao componente genético. Trata-se, aliás, de uma tese da maior amplitude e cujo valor e atualidade cada dia se tornam mais significativos, de vez que ressaltam de todos os estudos de imunologia, inclusive aquêles feitos nos mais variados campos da patologia humana e comparada.

Do grande cabedal de conhecimentos registrados no esplendor do ciclo clínico da leprologia, que compreendeu as duas décadas antecedentes à presente era terapêutica, muitos achados e observações constituem sólido ponto de apoio a esta interpretação.

A hipótese muito feliz e bem lançada por Rotberg, em conclusão aos seus estudos com a lepromino-reação, é uma aplicação desta lei geral. Aqueles que admitem a sua veracidade, certos fatos parecem muito natural. Entre outros, podem ser mencionados: a existência de certo número de indivíduos persistentemente lepromino-negativos; a dificuldade, ou melhor, o retardo que se verifica em alguns outros, de quaisquer grupos etários, em passar a reagir positivamente, mesmo depois de reiteradamente estimulados pelos meios até agora utilizados — repetição da lepromina, suspensão de bacilos de Stefansky, BCG, etc.; a presença de maior número relativo de lepromino-negativos entre os familiares de casos de lepra do que entre os não comunicantes; por outro lado, a presteza com que certas pessoas, ainda no primeiro ano de sua vida, reagem à primeira inoculação da lepromina. São constatações que vêm mos-

trar a existência de fatores hereditários determinantes dessas peculiaridades do quadro imunológico, os quais são encontrados em coletividades sadias onde quer que se faça inquérito lepromínico.

Torna-se fãcilmente compreensível, também, o equivalente verificado na doença — a polaridade das suas formas — magistralmente explicada pela primeira vez pelo Professor Rabello. As dominantes hereditárias aqui, respeitada a natural relatividade dos fenômenos biológicos, trazem os aspectos patológicos a um esquema em tudo equivalente à reatividade observada, entre sadios, por intermédio do teste de Mitsuda. O granuloma leproso, mesmo quando se organiza em pacientes de condição imunológica anfíbola e dúbia (bipolar), tende, após prazo de tempo variável, para um dos pólos e então cai na regra quase absoluta da fixidez e irreversibilidade que os caracteriza, e que persiste depois da cura clínica — respondendo ao contacto com o bacilo de Hansen ou com o arranjo textural simbiótico (caso lepromatoso) ou com o folicular (caso tuberculóide).

De acôrdo com esta maneira de pensar, portanto, todo indivíduo traz em si qualidades inerentes ao seu componente celular, uma condição digamos enzimática, que, sendo latente, poderá ser exaltada e demonstrada por meio de estímulos que, provàvelmente serão muito variados, mas todos êles ligados antigênicamente ao bacilo de Hansen. A primo-infecção, por si só e em decorrência das peculiaridades metabólicas do agente etiológico da lepra, permitiria ao organismo infetado arranjar e estruturar as suas defesas em acôrdo com as possibilidades intrínsecas de que dispõe. Assim, por exemplo, entre crianças irmãs, submetidas a idênticas condições de contaminação, uma se deixa parasitar mansamente pelo bacilo e vai à lepromatização, enquanto outra reage ex-abrupto fazendo o tipo nodular tuberculóide de Souza Campos, condição de cura flagrantemente oposta à primeira.

O estímulo, qualquer que fôsse êle, não trairia a criação de um estado de resistência ou imunidade contra a lepra, mas simplesmente revelaria êste estado que estaria latente, aguardando oportunidade para se fazer valer.

Tão obscuro ainda é o mecanismo da reação à lepromina, que, inclusive, paira dúvida que o fenômeno possa ser situado na esfera das propriedades antigênicas, conforme insinua a própria denominação de antígeno que se dá à emulsão de lepromas fervida, fenicada e autoclavada.

Dar à lepromina a denominação de "ANTÍGENO" é admitir que o todo, ou uma das partes dêsse complexo tenha função antigênica, portanto, capaz de induzir a formação de anticorpos.

O "Antígeno de Mitsuda", sendo tecido humano patológico, encerrando os próprios germes patógenos, sòmente a êstes permite-se o termo antígeno. Os outros constituintes da textura, sobretudo as proteínas, mesmo não desnaturados, não devem, teóricamente, funcionar como antígenos para a espécie humana — são homólogas.

Todavia, excepcionalmente, demonstrou-se antigenidade a proteínas homólogas alteradas patológica ou quimicamente.

Embora não se tenha demonstrado, experimentalmente, anticorpos específicos para o BH, por motivos óbvios, nada nos impede de considerá-lo como antígeno bacteriano, portanto com capacidade antigênica e alergênica. Desta última, decorre a resposta dos tecidos previamente sensibilizados específica, ou paraespecificamente.

A reação de Mitsuda explora, principalmente, esta sensibilidade traduzida, nos casos positivos, pela resposta textural enquadrada

na lei de Lewandowski e Jaddasohn denunciando, assim, o prévio ataque por alérgenos específicos do BH, ou por outros paraespecíficos.

Parece-nos que a negatividade, nos lepromatosos, deva-se não somente à imperfeita capacidade dos tecidos em desintegrar os germes e de liberar os seus constituintes alérgenicos, como também à insensibilidade textual conseqüente.

Acreditamos que o componente alérgizante do BH seja um alérgeno endógeno, formado durante a digestão dos bacilos pelos tecidos, o qual disseminado pelo meio interno alérgiza à distância. Condicionamos a esta digestão prévia na textura a capacidade teórica de alérgização do "Antígeno de Mitsuda", sem esquecermos do fator individual que assegura a quantificação do fenômeno.

Todo e qualquer meio que desperte, ou acelere, êste processo natural de digestão, poderá concorrer para a proteção imunitária do organismo.

A respeito de bacilos de Hansen fervidos e autoclavados poderem funcionar como antígeno, vale lembrar alguns fatos ilustrativos:

a) a inoculação de lepromina em grandes doses, nos portadores de lepra tuberculóide, ocasiona reação focal e geral, por vêzes bem acentuada;

b) a inoculação de lepromina por via intradérmica na dose de 0,1 cc em crianças, exalta-lhes a sensibilidade tuberculínica e faz surgirem anticorpos circulantes demonstráveis pelas técnicas de Keog (para polissacarídeos) e pela técnica de Boyden (para proteínas) utilizando antígenos de bacilos tuberculosos. Este mesmo fato pode ser observado na cobaia. Não há elementos conclusivos para se admitir que êsses anticorpos circulantes tenham qualquer relação com a resistência orgânica à infecção;

c) quando se processa a repetição da prova intradérmica com lepromina, em indivíduos normais que se mostraram negativos antes, é muito comum observar-se que um certo número deles agora se apresenta capacitado a reagir com maior ou menor intensidade; isto ocorre em qualquer grupo de idade;

d) a substância (ou grupo delas) que ocasiona a reação lepromínica é termo-estável. A inoculação de suspensão de leproma em solução fisiológica não aquecida, nem contendo qualquer desinfetante e preparada no momento, e a da lepromina autoclavada preparada com o mesmo leproma, dão reação negativa nos lepromatosos e positiva nos tuberculóides, em perfeito paralelismo. As substâncias termolábeis — parece-nos — não desempenham papel significativo no fenômeno de Mitsuda.

Em conclusão destas considerações, julgamos que não sendo razoável subestimar esta maneira de interpretar patogenia da lepra, cumpre aos que se propõem realizar investigações neste campo, ter sempre em mente os argumentos que ela sugere, não raro, evidenciáveis nos fatos clínico-epidemiológicos e que parecem explicar, satisfatoriamente, a existência do espectro da infeciosidade nas coletividades.

Enlaçado, como está, êste assunto a outros que se prendem ao mecanismo de ação do BCG na lepra, é possível que se chegue a um equilíbrio de opinião no próximo Simpósio sobre os "Fundamentos Para a Aplicação do BCG na Lepra", quando esta matéria será amplamente debatida."

18 Do DR. JAMES A. DOULL, Diretor do Leonard Wood Memorial (American Leprosy Foundation).

1.^a questão — *A reatividade lepromínica revelada pela reação tardia de Mitsuda significa resistência à lepra?* Resposta — *Não há evidências satisfatórias sobre este ponto.*

Comentário

A opinião de que a reatividade significa resistência, se baseia principalmente na observação de que os indivíduos portadores da forma lepromatosa da moléstia são quase sempre negativos; pelo contrário, grande proporção dos casos tuberculóides, bem como de adultos sadios, pode apresentar um resultado positivo. É possível, todavia, que tanto os indivíduos positivos como os negativos sejam suscetíveis à invasão do organismo pelo "M. leprae", mas que alguns venham a perder a reatividade após a infecção, quando se instala o tipo lepromatoso da moléstia. Em outras palavras, a negatividade lepromínica talvez não seja causa, mas sim consequência de uma intensa multiplicação do M. leprae.

Em última análise, a única evidência aceitável de variação na resistência, seria a que se associasse ao índice de ataque de grupos similares, quanto a outras circunstâncias, diferindo no tocante à reatividade lepromínica. Tais grupos deveriam ser comparáveis na idade e sexo, exposição familiar à lepra e qualquer outro fator que pudesse influir na incidência da moléstia. O que tem sido publicado tentando demonstrar índices mais altos de incidência entre os negativos que entre os positivos, deixou de considerar as grandes diferenças na distribuição da idade. Em se tratando de moléstia geralmente contraída na infância, é manifestamente incorreto comparar sua incidência subsequente entre os negativos e os positivos, a menos que, na data do teste, os grupos fossem comparáveis em relação à idade.

Há alguma evidência indireta, sugerindo que os índices de incidência da lepra lepromatosa não podem ser correlacionados à proporção de indivíduos positivos. A seguinte observação é oportuna. Em Cebu, nas Filipinas, onde o Departamento de Saúde e o Leonard Wood Memorial têm realizado estudos epidemiológicos da lepra desde 1988, há muito mais casos de lepra lepromatosa entre homens que entre mulheres — como é regra geral. Os Drs. R. S. Guinto, E. B. Mabalay e o autor demonstraram, entretanto, que nesta região as respostas positivas são quase tão freqüentes nos homens quanto nas mulheres, levando-se em conta a idade.

2.^a questão — *Qual a causa da reatividade natural à lepromina?* Resposta — *A evidência sobre este ponto é também insatisfatória.*

Comentário

A infecção pelo M. tuberculosis ou pelo M. leprae pode determinar a reatividade lepromínica, conforme indicam certas experiências realizadas com animais. Estas infecções não podem, entretanto, ser a causa única, ou mesmo a comum, da reatividade lepromínica como tem sido observada em populações humanas.

A reatividade à lepromina ocorre em áreas onde a lepra não é endêmica; a infecção com o M. leprae não é essencial, portanto. Não há diferença significativa na frequência de reatividade lepromínica entre os comunicantes de pacientes lepromatosos e não lepromatosos, ou pessoas que se ignora terem sido expostas a qualquer das formas; portanto não existe correlação entre reatividade e oportunidade de infecção pelo M. leprae.

O fato da reatividade lepromínica seguir-se, freqüentemente, a vacinação pelo BCG, tem contribuído para reforçar a convicção dos que consideram a infecção tuberculosa natural como uma das causas principais de tal reatividade. A atenção tem sido desviada de outras infecções por mico bactérias, clínicas ou subclínicas, ou infecções com espécies microbianas de estrutura química similar. É admissível que haja uma correlação positiva entre a reatividade lepromínica e tuberculínica, mas isso é observado somente quando são usadas grandes doses de tuberculina. Se a infecção com o M. tuberculosis é a causa freqüente da reatividade, seria de se esperar que os indivíduos Mitsuda-positivos reagissem, usualmente, a pequenas doses de tuberculina. Num estudo de crianças de tenra idade (6 a 85 meses), vivendo na Ilha Mactan, Cebu, Filipinas, os Drs. R. S. Guinto, M. C. Mabalay e o autor demonstraram que apenas 2,8% reagiram à tuberculina (5 T. U.), enquanto 23,2% apresentaram reatividade lepromínica do tipo Mitsuda. É evidente, portanto, a existência de um outro fator, que poderá ser denominado, por falta de melhor expressão, "estímulo natural".

No estudo da Ilha Mactan, uma parte das crianças não foi testada; as demais foram submetidas ao teste lepromínico, tendo 23,2% positivado, como observamos. As negativas foram, então, divididas em quatro subgrupos, que foram tratadas, respectivamente, com BCG fresco, BCG liofilizado, toxóide diftérico e solução salina. Cerca de 5 meses após o teste preliminar ou seletivo, tôdas as crianças foram submetidas à lepromina, inclusive as que não haviam sido testadas no princípio.

A análise dos resultados é um tanto complicada e para maiores detalhes, devo referir-me à comunicação que será publicada em próximo número do International Journal of Leprosy. Tendo em vista que o interesse maior recai sobre a totalidade das crianças, e não apenas sobre as negativas, foi acrescentada a cada subgrupo de negativos a respectiva proporção de lepromino-positivos. A inversão da lepromina ocorreu com igual frequência após a administração do BCG liofilizado e da vacina fresca, assim foram reunidos êstes subgrupos. Quase iguais, também, foram as inversões nos grupos toxóide e solução salina, igualmente englobados. Desta forma, restaram 8 grupos para apreciação: o grupo BCG, o toxóide-solução salina, e um grupo que não havia recebido teste lepromínico nem tratamento. As crianças do grupo BCG foram submetida aos três fatores em estudo, isto é, BCG, teste lepromínico e estímulo natural. Nestas, a proporção da positividade elevou-se do ponto de partida — 23,2% para 75,3% no final — um aumento de 52,1%. As crianças do grupo toxóide-solução salina apenas se sujeitaram ao teste lepromínico e ao estímulo natural. Dessas, a proporção das que reagiram à lepromina ampliou-se de 23,2% para 41,9% — um incremento de 18,7%. Para as crianças que não receberam teste lepromínico nem BCG, o único estímulo foi o natural. Neste grupo, a proporção de respostas positivas elevou-se de uma porcentagem provável de 23,2% (a mesma das crianças remanescentes) para a efetiva, de 84,7% um aumento de

11,5%. Isto é, tomando por base a totalidade das crianças, o valor relativo de cada um dos fatores foi o seguinte: BCG, 33,4%; teste lepromínico, 7,2%; e estímulo natural, 11,5%. A porcentagem das crianças inicialmente negativas, que se tornaram lepromino-positivas, foi de 71,2% entre os que receberam BCG e 27,1% entre aquelas às quais foi administrado apenas toxóide ou solução salina. A diferença de 44,1% é atribuída ao BCG. A elevação no grupo toxóide-solução salina deve ser levada à conta de efeito combinado do teste lepromínico e do estímulo natural. Êstes resultados, sem dúvida, variariam em lugares diferentes e em períodos diversos após o teste original.

No estudo da Ilha Mactan, o aumento natural que se verificou não poderia ser atribuído à infecção com o *M. tuberculosis*. Conforme observação acima, apenas 2,3% reagiram à tuberculina no começo, comparados a 23,2% que apresentaram a reação de Mitsuda. Ao finalizar-se o estudo, apenas 5,7% das crianças que não haviam sido testadas no principio positivaram à tuberculina, enquanto 34,7% reagiram ao Mitsuda. É extremamente inverossímil que a exposição à lepra fosse responsável. Não havia caso de lepra em nenhuma das casas onde viviam as crianças, sendo muito remota a possibilidade de que uma proporção tão grande das criancinhas tivesse tido contacto com casos extra-familiares, num período de 5 meses.

Em conclusão, devo frisar um fato que todos conhecem, mas acêrca do qual pouco tem sido feito. O maior obstáculo no progresso da imunologia da lepra é a falta de um antígeno específico e padronizado. Esta falha não pode ser superada enquanto o *M. leprae* não for cultivado in vitro. Quando for possível utilizar quantidades adequadas de um antígeno padrão, os estudos epidemiológicos e laboratoriais serão grandemente facilitados, e a imunologia da lepra terá uma base científica muito mais segura que atualmente.

19 Do PROF. JOSEPH D. ARONSON, M. D., Professor de Bacteriologia da Universidade de Pensilvânia.

"Queira desculpar o atraso na resposta de sua carta sôbre a afinidade entre a reação de Mitsuda e a resistência frente à infecção leprótica. A demora foi devida ao fato de ter-me ausentado do nosso Instituto por várias ocasiões.

Não tenho experiência pessoal com a reação lepromínica ou de Mitsuda, porém há muito venho me interessando pela reação tuberculínica, teste de Kvein e teste lepromínico. Diante da falta de prática com a reação lepromínica, minhas respostas às suas questões tiveram que ser comparadas à reação tuberculínica.

Tenho dúvidas sôbre a possibilidade da administração de lepromina induzir uma intensificação da resistência à lepra, mesmo que pudesse sensibilizar à lepromina. É também problemático que bacilos da tuberculose, virulentos ou não, e micobactérias correlatas, elevem o grau de resistência à infecção pelo bacilo de Hansen. Parece-me muito difícil provar que ao emprêgo da lepromina, mico-bactérias ou outros agentes, se segue um aumento da resistência à lepra, tão baixa é a incidência da moléstia e desconhecido o modo de propagação, além de não ter sido encontrado, até o presente, nenhum animal suscetível.

Tomando a reação tuberculínica para comparação, meu ponto de vista tem sido, há muito, que existe alguma correspondência entre a reação tuberculínica positiva e o aumento de resistência devido a uma infecção prévia. Tal paralelismo, entretanto, não é absoluto, pois é bem sabido que muitos pacientes, sendo tuberculino-positivos, podem ser reinfetados por bacilos da tuberculose e, por outro lado, pacientes tuberculino-negativos, reiteradamente expostos à infecção, podem apresentar resistência. Parece-me que teremos pela frente um problema de difícil solução, enquanto não for encontrado um animal adequadamente suscetível d infecção pelo bacilo de Hansen.

Sei, por experiência própria com indivíduos calmetizados, que têm sido necessários muitos anos de cuidadosa observação para que fique evidenciado o valor da vacina como medida protetora. Por outro lado, a história demonstra quão rapidamente a lepra tem desaparecido do continente europeu e deste país, sem que fosse usado qualquer agente imunizador. Quais os fatores que determinaram a mareante diminuição da lepra e da tuberculose no mundo, não se sabe com certeza.

20 Dos PROFS. CARLOS DA SILVA LACAZ, Catedrático, e ERNESTO MENDES, Chefe da Secção de Alergia do Departamento de Microbiologia e Imunidade, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

"Em atenção à sua carta circular, de maio do corrente ano, temos o prazer de lhe oferecer as respostas desejadas, afirmando previamente que não possuímos experiência pessoal sobre o assunto.

1.ª questão — É ponto pacífico em leprologia que a reação de Mitsuda ou lepromino-reação positiva, revela estado de resistência frente à infecção leprosa.

Se a presença do germe da lepra ou da tuberculose for imprescindível para o desenvolvimento da reação de Mitsuda e esta por sua vez revelar estado de resistência frente à infecção leprosa, deveremos chamar a êste estado de "imunidade adquirida" ou "resistência adquirida". A preferência pelas denominações é mais de ordem doutrinária, havendo AA. que as usam como sinônimas. O mesmo ocorre com a inflamação alérgica, exteriorizada pelas reações cutâneas de tipo tardio que, segundo alguns AA., atesta a resistência ou imunidade adquirida induzida pelos agentes infecciosos.

Havendo AA. que só concordam com a própria terminologia, é claro que o assunto suscita confusões de natureza doutrinária.

As observações demonstrando que a lepromino-reação positiva é índice de imunidade adquirida são realmente em grande número e em condições as mais diversas. Contudo, é permitido afirmar que as condições ideais para afirmação categórica, ainda não foram encontradas.

2.ª questão — Tem sido ultimamente alvitado por pequeno número de pesquisadores que a simples inoculação da lepromina pode criar no organismo estado de resistência ou imunidade contra a lepra, revelado pela positividade secundária à primo-inoculação.

As provas cutâneas repetidas com antígenos bacterianos, não costumam induzir reações positivas. Caso contrário, a maioria das provas cutâneas de leitura tardia perderia todo o seu valor. Con-

tudo, sabemos que alguns antígenos bacterianos, quando injetados costumam incentivar a formação de anticorpos.

Seria temeroso afiançar que grandes doses de antígenos bacteriano, reforçadas com substâncias capazes de induzir sensibilizações com maior facilidade, como os chamados adjuvantes, fossem também destituídas de provocar viragem das reações cutâneas de negativas para positivas. Não há provas de a lepromina apresentar estas características, que seriam de exceção entre os antígenos bacterianos. No entanto, as observações publicadas de pacientes que se tornaram Mitsuda-positivos, após provas cutâneas repetidas de lepromina, falaria a favor desta característica excepcional da lepromina.

A prudência, contudo, obriga-nos a aguardar novas observações, em número de casos suficientes e em condições apropriadas de investigação.

3.^a questão — A maioria dos leprólogos admite que, no estado atual de nossos conhecimentos, sejam as infecções virulentas pelo BK e pelo BH e a avirulenta pelo BCG, as condições capazes de determinar o estado de resistência ou imunidade frente à lepra, positivando a reação de Mitsuda.

As observações acumuladas a êste respeito já são suficientemente numerosas e aparentemente dão a impressão de verdadeiras. Contudo, quando todas essas observações conhecidas e publicadas são analisadas e discutidas por especialistas em estatística, surgem várias restrições, implicando numa revisão de dados com estudo estatístico previamente planejado.

Realmente, o problema merece o máximo de cuidado na apreciação dos resultados, mormente se de acôrdo com a crença de muitos AA., a positividade da reação à lepromina decorrer exclusivamente da presença de diferentes germes vivos no organismo, tais como o bacilo de Hansen, de Koch e o próprio BCG.

O melhor conhecimento das frações antigênicas comuns a êsses germes e o seu comportamento no organismo talvez contribuam para a solução mais rápida e esclarecedora do problema."

21 Do PROF. AGUIAR PUPO, Catedrático de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e leprólogo assaz conhecido.

"A interpretação da "Viragem lepromínica" observada após a calmetização oral dos contactos Mitsuda negativos, segundo nosso ponto de vista, constitui argumento favorável ao conceito imunobiológico aventado por Chauvinand, de que a co-sensibilização cruzada pode se processar na evolução da marcha endêmica da tuberculose e da lepra, por serem causados por germes do mesmo gênero.

Estabelecida como premissa, a doutrina de Pathergia de Roessle (1982) e admitida a hipótese da identidade de constituição química dos dois germes, poder-se-ia aventar a homologia alergoimunitária das duas grandes infecções, dentro do conceito da pathergia heteroalérgica de Urbach(1945).

Assim, os testes de Mantoux e de Mitsuda, pelo paralelismo de seus altos índices na mesma proporção (85% em média), seriam os denominadores comuns do grau de infectividade, na simultânea expansão das duas endemias.

Curioso é o fato verificado pelo Dr. Nelson de Souza Campos, no Estado de Goiás, onde as reações de Mantoux e de Mitsuda apresentam o mesmo índice de 50%, corroborando o conceito acima aventado da homologia alérgoimunitária das duas infecções a Mycobacterium.

A endemia da tuberculose é de expansão rápida e extensa entre as populações civilizadas e mais particularmente naquelas que são influenciadas por intensos movimentos migratórios; a prevalência da moléstia atinge altas cifras endêmicas, cuja média, segundo E. Rist, orça em 15 por 1.000, ao passo que a leprose, pela menor infectividade de seu germe causador, atinge, nas mesmas populações, índices de prevalência muito mais baixos (1 a 2 por 1.000).

Nos focos domiciliares da leprose, quando a lepromatose atua pelo seu alto poder infectante, decorrido certo período de exposição, a infecção passa à fase de moléstia na porcentagem média de 5% dos contactos, como verificaram L. Rogers e E. Muir, cifra esta correspondente aos índices de negatividade dos testes de Mantoux e de Mitsuda na população geral, isto é, afetando os contactos de baixo índice de defesa.

A estes argumentos de ordem geral, cumpre-nos referir aos fatos de nossa observação clínica nos últimos 5 anos, verificados na prática de calmetização terapêutica como medicação subsidiária de tipo imunizante e analérgica; pela técnica da vacinação concorrente de Arlindo de Assis, vimos conseguindo os objetivos preconizados por Fourestier na luta contra a endemia tuberculosa, que é a criação de um estado imunoanalérgico, favorável d involução da endemia, pela criação de um estado imunitário nos indivíduos receptíveis.

Nos estados críticos reacionais, decorrentes da hiperalergia com a queda simultânea da imunidade (dissociação imunoanalérgica), observamos a desalergização com elevação das defesas específicas, interrompendo o tratamento sulfônico e praticando a calmetização oral.

Moretti, de Bordéus, na "Presse Medicale" de 2 de julho de 1956 — 64(44):1042 — assim comenta os estudos realizados pelos franceses nas colônias do Pacífico:

"Os relatórios do Dr. Lacourt, diretor do Instituto Pasteur de Nouméa, encarregado da experiência desta profilaxia, merecem uma análise.

Em 1953, as ilhas de Lifou, Maré e Ouvéa apresentavam respectivamente index endêmicos de lepra de 2,6% para uma população de 6.637 habitantes, de 2,99% para 3.602 habitantes e de 3,37% para 2.373 habitantes.

Em 1954, a experiência foi feita da seguinte maneira: primeiro dia, teste á lepromina; vigésimo primeiro dia, leitura do teste de Mitsuda e teste á tuberculina; vigésimo quinto dia, leitura do teste de tuberculina e vacinação BCG eventual.

Em 1955, o controle de alergia pode ser feito em pessoas vacinadas em 1954 pelo BCG e naqueles que não tinham sido ainda vistos.

Ao fim desta segunda campanha, pode-se estimar em 90 ou 95% a proporção de habitantes examinados e submetidos aos testes da tuberculina e da lepromina. Todas pessoas anérgicas á tuberculina foram vacinadas com o BCG; 85 a 90% dos habitantes apresentam atualmente uma reação positiva á tuberculina e á lepromina.

São sobretudo as pessoas que tinham testes negativos á lepromina e á tuberculina, em 1954, e tinham recebido BCG, que devem prender a atenção. A percentagem, com efeito, passou de 27,37% em 1954 a 0,8% em 1955.

O BCG é, pois, de uma eficácia notável para tornar positivos ao mesmo tempo teste á tuberculina e teste ao Mitsuda.

A continuação da experiência será seguida com interesse. Permitirá ela, se se verificar a diminuição da endemia leprosa, afirmar a eficácia da prevenção pelo BCG? Seria necessário para chegar a uma tal conclusão, que todas outras condições (higiene, nutrição, isolamento dos contagiosos) permanecessem as mesmas que em 1953, antes da vacinação pelo BCG e que, sobretudo, os doentes não sejam mais tratados pelas sulfonas que reduzem largamente a reserva de vírus."

Lacourt: "Ensaio da Experiência Sobre a Profilaxia antileprosa pelo BCG nas ilhas Loyauté". Relatórios de 1954 e 1955.

Os fatos acima revelados justificam o nosso ponto de vista.

Temos apenas uma restrição ao trabalho em aprêço: a dos índices endêmicos verificados pelo mesmo autor, onde a prevalência de 2,6, 2,99 e 8,87 indicam proporções para 100, quando certamente devem ser para 1.000.

Julgamos a experimentação profilática do Dr. Lacourt como um argumento que justifica os estudos idênticos que o Dr. Nelson de Souza Campos vem realizando no Estado de Goiás; ambos estão na porfia dos mesmos ideais.

Praticando a calmetização por via oral em doentes pré-lepromatosos, com o objetivo de remover as reações do tipo do eritema polimorfo, em seus estádios críticos de intolerância à medicação sulfônica (casos I. L. R.); nos casos de pré-lepromatose (I. L.) resistentes à sulfona ou que após a interrupção da mesma medicação, acusam freqüentes recaídas na evolução da doença, sem reação leprótica, verificamos que a calmetização aumenta a resistência à infecção, processando-se a cura em condições mais favoráveis, por mecanismo provável de imunização ativa.

Assim, com a administração semanal de 0,20 gramas de BCG pela via oral, durante 2 a 8 meses, notamos regressão das lesões resistentes ou de recaídas (I. L.), desaparecendo a reação leprótica dos doentes hiperalérgicos (I. L. R.), que adquirem assim a tolerância à medicação específica pelas sulfonas; certos doentes acusaram viragem da reação lepromínica, e em um dos casos de tipo I. L. R. acusou modificação do quadro clínico, encontrando-se alteração extrutural que passou da pré-lepromatose ao estado reacional tuberculóide.

As nossas observações serão relatadas em trabalho sobre as formas pré-lepromatosas reacionárias, que será apresentado à XIV Reunião dos Dermatossifilógrafos Brasileiros, a realizar-se no Rio de Janeiro no próximo mês de novembro.

No momento que a terapêutica institui-se como argumento profilático, curando os casos incipientes e baixando o potencial infectante da lepromatose, cumpre-nos acalentar grandes esperanças sobre as possibilidades da calmetização preventiva na luta contra a endemia leprosa.

É um recurso de incontestável eficiência na luta contra a tuberculose, que determinando a viragem lepromínica, nos iduz à crença de que no leito da imunização antituberculosa pela vacina de Calmette, a observação da endemia leprosa poderá acusar uma queda simultânea dos seus índices de prevalência.

Enquanto a experimentação não nos legar o cultivo do mycobacterium leprae comprovado pelo êxito das inoculações em animais, não podemos decidir a discussão que ora agita os nossos meios leprologicos e tisiológicos, que é a íntima correlação das reações patérgicas das duas grandes infecções irmãs, na linha dos processos da co-imunização, fundamentadas pela viragem lepromínica, revelados pelos estudos de Fernandes (1939), Ginés e Poletti (1945), de Chaussinand (1948), de Azulay (1948), de Ramirez (1949), confirmados em São Paulo pelos excelentes trabalhos de Rosemberg, Nelson de Souza Campos e N. Aun (1950-1952).

Corroborando nosso otimismo sobre o assunto, aí estão as conclusões dos conclaves internacionais, que ora transcrevemos:

Item 5.º — *Novos métodos profiláticos.* A conferência, considerando que a calmetização na campanha antituberculosa é um método eficaz de profilaxia cuja inocuidade tem sido amplamente demonstrada; considerando assim mesmo que, em virtude de múltiplas correlações imunológicas entre tuberculose e lepra, a administração da vacina BCG tem demonstrado possuir a capacidade de positivar a reação lepromínica de Mitsuda; considerando que esta última é expressão de um grau válido de imunidade antileprosa; recomenda a generalização da calmetização nas regiões endêmicas da lepra e particularmente das crianças, mediante a qual existe fundada perspectiva de alcançar uma prumunicação antileprosa em ampla escala."

INTERNATIONAL JOURNAL OF LEPROSY — 21(4):530, 536, 537

*Sexto Congresso Internacional de Lepra (Madrid — 1953)**Comissão de Imunologia*

"O Comitê está de acôrdo em aceitar:

1.º — Os indivíduos são com lepromino-reação positiva não provocada artificialmente apresentam com freqüência um estado de resistência biológica frente ao *Mycobacterium leprae*.

2.º — Nos doentes de lepra também se aceita o valor prognóstico favorável, sob o ponto de vista biológico de uma lepromino-reação positiva não provocada artificialmente.

3.º — A viragem natural ou expontânea da reação tem lugar em alta percentagem de casos.

4.º — A administração de BCG em indivíduos são lepromino-negativos, determina a viragem da reação em número elevado de casos.

5.º — A administração de BCG em doses correntes por via bucal está isenta de riscos, mesmo nos indivíduos alérgicos.

A questão de, se uma lepromino-reação positiva provocada artificialmente pelo BCG tem valor imunitário ou não, está em estudo, e por enquanto nada concludente pode afirmar-se a respeito.

O Comitê recomenda que se intensifiquem as experiências neste sentido a fim de vislumbrar o valor que possa ter esta vacina, assim como também ampliar as investigações a outros processos capazes de provocar igualmente a viragem da lepromino-reação."

COMITÊ DE EPIDEMIOLOGIA E PROFILAXIA

Postulado 2. *Proteção e contrôle de conviventes:*

A. Proteção:

a) Indução da lepromino-reação pelo BCG.

b) Tratamento preventivo dos conviventes que permanecerem lepromino-negativos, apesar da vacinação com o BCG, a partir da idade de dez anos. Considera-se a possibilidade de aplicar o referido método em crianças de idade inferior.

O Conselho-Geral do Congresso propõe que se suprimisse esta proposição afirmando que o uso do BCG está todavia em fase de experimentação e que não se tem suficiente evidência para justificar o ponto de vista indicado, de que é uma medida estabelecida de profilaxia. *A sessão plenária final, sem embargo, decidiu por votação manter esta afirmativa*" (O grifo é nosso.)

Do DR. CASIMIRO B. LARA, Chefe do Bureau of Hospitais, Cullion Sanitarium:

"Não sendo imunologista, não me sinto qualificado para expressar opinião técnica nas questões propostas por V. S.a. Contudo, do ponto de vista de um leprologista clínico, submeto os seguintes comentários pelo que eles possam ter de valor.

Subscrevo a opinião de que uma reação de Mitsuda positiva, em doente de lepra, indica um estado de reatividade, isto é, uma capacidade para ativamente responder ou resistir ao agente de moléstia por parte do indivíduo testado. Inversamente, uma reação negativa em um paciente seria indício de ausência ou debilidade da capacidade para reagir de maneira manifesta por uma reação positiva. Isto não quer dizer, contudo, que um paciente reagindo negativamente não deva possuir uma capacidade de responder de

modo diferente à infecção leprosa. Mesmo em paciente lepromatoso, que reage negativamente ao teste lepromínico, há períodos ou episódios caracterizados por definida tendência para melhora espontânea.

Acredito, além disso, que uma reação de Mitsuda positiva, se somente de grau moderado ou tênue, tanto quanto uma reação fraca, duvidosa ou negativa, pode refletir uma condição temporária em alguns pacientes, sujeitos a reversões, a saber, de positiva para fraca ou negativa ou vice-versa, sob certas condições, por exemplo um caso tuberculóide mayor transformando para lepromatoso, ou um lepromatoso aparente (possivelmente borderline), para um tuberculóide mayor, ou sob outras influências (tais como idade, estado de nutrição, terapêutica eficiente, etc.) as quais não são ainda bem conhecidas.

Além disso, também acredito que uma primeira injeção de lepromina induz ou desperta um estado de reatividade que pode não ser imediatamente aparente da parte do indivíduo testado (são, sem contacto, são, com contacto, ou doente de lepra de forma indeterminada ou borderline e particularmente se do tipo tuberculóide da moléstia). Desta maneira, em não poucos casos com forma reativa tuberculóide, seja com a moléstia ativa ou quiescente, há reação negativa ao primeiro teste lepromínico; mas no segundo ou, raramente, no terceiro teste, a maioria desses pacientes dão uma reação definitivamente positiva. Pareceria então que a capacidade para reagir é latente em alguns pacientes, mas que pode ser tornada ativa pela repetição do teste.

Penso que a lepromina injetada, com especial referência a bacilar e protéica, ainda que fervida ou autoclavada e esterilizada com fenol, age como antígeno; o aumento de frequência ou intensificação das reações positivas em pessoas nas quais foram aplicados dois, três ou um maior número de testes lepromínicos, deve ser atribuído, em última análise, a uma reatividade induzida ou excitada, causada pela primeira injeção.

A opinião mencionada no parágrafo acima deveria, entretanto, além disso, ser qualificada neste sentido: que a positividade (tardia) da reação de Mitsuda, quer em resposta ao primeiro teste ou aos testes subsequentes, enquanto provavelmente significa uma certa soma de resistência, pelo menos no caso de doente de lepra, não necessita ser interpretada exclusivamente como indicação de uma imunidade específica frente à lepra. A natureza do mecanismo da reação e provavelmente mais complexo; possivelmente para um maior ou menor grau, êle é também uma expressão de uma forma não específica da reatividade tecidual que alguns indivíduos possuem —provavelmente a grande maioria da população normal, e entre doentes de lepra, principalmente aqueles com o tipo tuberculóide ou outras formas não lepromatosas da moléstia. Em outras palavras, uma reação de Mitsuda positiva, cuja forma histológica essencial é um granuloma tuberculóide, indicaria, creio, num paciente de lepra, não somente a presença de uma resistência específica para a lepra, mas também uma capacidade não específica para manifestar a maneira típica de reação do tecido; e que esta reação pode ser induzida diretamente ou indiretamente no indivíduo pela injeção de lepromina ou exposição a outro material adequado, como o BCG, bacilo da tuberculose humana, etc.

Se pudesse, na verdade, ser demonstrado que o teste lepromínico serve como indicador da existência de resistência não somente frente

à lepra, mas talvez frente a outras infecções, tais como a tuberculose e outras moléstias micobacterianas, ou possivelmente mesmo outras classes de moléstias, então êle poderia prover outros meios valiosos de acesso a ulterior elucidação do mecanismo da imunidade, quer natural ou adquirida, frente a muitas condições da moléstia."

Do PROF. JOSÉ M. M. FERNANDEZ, leprólogo de projeção internacional, conhecido por seus estudos sôbre correlação entre tuberculose e lepra.

"Respondendo ao seu inquérito, referente ao significado da lepromino-reacção positiva, segundo seja esta positividade provocada por inoculação de antígenos ou por infecção espontânea, tenho a satisfação de manifestar-lhe o seguinte:

1.º — *Que a repetição da intradermo-injeção de lepromina pode provocar a positivação da reacção de Mitsuda, em um indivíduo são, é um fato comprovado. Êste fenómeno observei, também empregando suspensões de outros bacilos ácido-resistentes (Mt e Mlm) preparadas segundo a técnica de obtenção da lepromina.*

2.º — *A modificação da reatividade do organismo pode produzir-se não só no que concerne à reacção de Mitsuda, como também com respeito à reacção precoce (fenômenos de sensibilização, específica e cruzada).*

3.º — *De todos os agentes de que dispomos atualmente para provocar esta positivação da lepromino-reacção, é o BCG — segundo minha experiência — o que provoca maior proporção de mutações desta prova biológica, em indivíduos sãos e conviventes.*

4.º — *Admitindo que tanto os bacilos vivos como os mortos possam provocar uma positivação da reacção de Mitsuda, acredito, sem embargo, que sob o ponto de vista imunobiológico e pelo que a resistência se refere, êste fenómeno de mutação reflita uma protecção maior e mais duradoura quando são provocados por bacilos vivos. Fundamento esta afirmação em observações pessoais assim como no resultado das investigações realizadas por Palmer, Ferebee, Nissen Meyer e Bloch em tuberculose (Bull. Wld. Hlth. Org. 1955, 12, 47-62). Êstes autores provam experimentalmente que o BCG vivo provoca maior grau de alergia e confere maior imunidade ao cobaio inoculado com tuberculose, que o BCG morto. Suas investigações nos levam à conclusão de que tanto a alergia couro a imunidade provocadas pelo BCG dependem grandemente do gral, de viabilidade dos bacilos contidos nesta vacina.*

Talvez esta superioridade da vacina fresca se deva a que as substâncias antigênicas são o produto do metabolismo do bacilo vivo, permanecendo só pequenas quantidades no germe morto. Ou talvez a que o bacilo vivo pode deslocar-se mais rapidamente e em maior quantidade que morto, até os órgãos centrais (fígado, baço, gânglios) relacionados com a produção de alergia e imunidade. Também poderia ocorrer que a morte do bacilo provocaria alterações físicas ou químicas nas substâncias que estimulam a produção de alergia e imunidade. Igualmente podia assinalar-se como antes fator responsável da supremacia da vacina fresca, a possibilidade de multiplicar-se que possui o BCG.

Focalizando êste problema sob o ponto de vista prático — já à margem de seu inquérito — desejo assinalar que, ainda admitindo que o antígeno lepromínico e a vacina BCG fôsem capazes, em igualdade de resultados, de despertar um estado de resistência no organismo frente a agressão do M. I., no caso de uma campanha

preventiva, eu preferiria o emprêgo do BCG, em primeiro lugar, porque sempre seria possível dispor desta vacina em quantidade necessária, cousa que não ocorreria com a lepromina e em segundo lugar, porque o BCG possui manifesta ação protetora contra a tuberculose."

De SOROR MARIE ZUZANNE, Diretora do Laboratório de Pesquisas Sôbre a Lepra — Lião — França.

"Até agora todos parecem de acôrdo sôbre a interpretação da reação de Mitsuda + como um sinal de resistência face à infecção leprosa. Esta opinião baseia-se sôbre o fato de que os leprosos lepromatosos são sempre negativos e os tuberculóides, positivos.

Parece ainda, que se deva empregar a lepromina integral para a reação de Mitsuda. Ainda que o modo de fabricação da lepromina integral seja empírica e não pode ser cientificamente padronizada, ela fez suas provas e é ainda esta lepromina que é utilizada na maioria dos leprosários.

Segundo minha própria experiência, não posso dizer que uma simples inoculação de lepromina possa criar um estado de resistência. Doentes aos quais se fez regularmente um teste de Mitsuda cada seis meses, apresentaram-se negativos durante anos.

A questão fica muito mais obscura agora que nós sabemos que se pode determinar uma viragem do Mitsuda de /—/ para + pela injeção de BCG ou de antígeno Marianum.

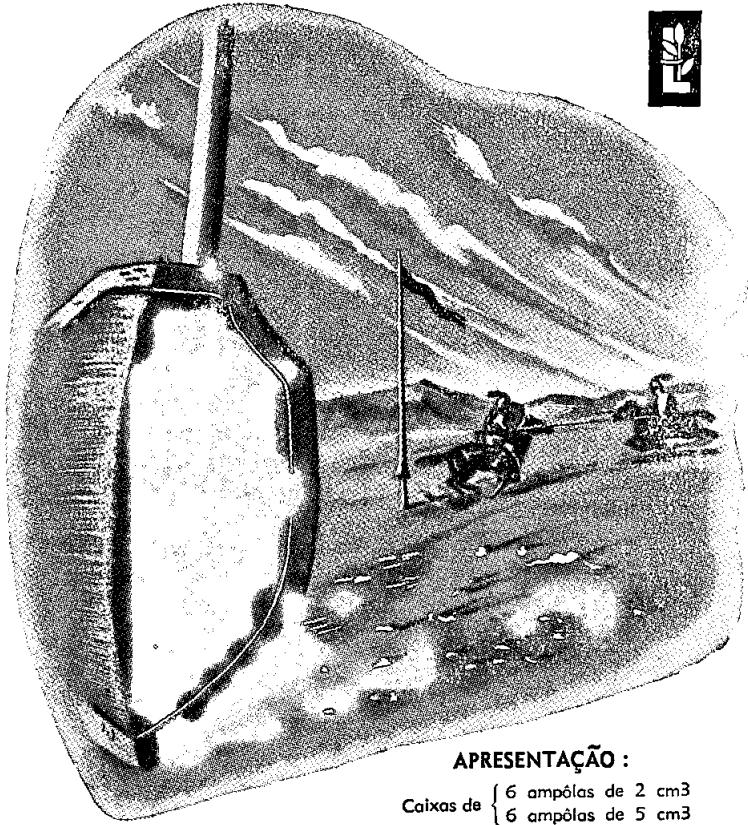
Se todos os leprólogos são de opinião sôbre a significação da reação de Mitsuda provocada pelo Bacilo de Hansen no organismo infectado por êsse mesmo bacilo, resta determinar sua significação quando ela é provocada por uma outra bactéria (BCG — Marianum). É ela índice de anticorpos da mesma natureza?

Conhecemos 2 bactérias muito diferentes que podem determinar um Mitsuda + em pessoas sãs. O antígeno Marianum provoca também a viragem do Mitsuda de /—/ para +. Continuando-se as pesquisas encontrar-se-á outras micobactérias com essa propriedade.

Não é senão provocando um Mitsuda + em doentes e observando-se o comportamento clínico, que se poderá trazer alguma luz sôbre êsse problema difícil, mas tão importante para a profilaxia e o tratamento dos doentes.

A finalidade da Revista Brasileira de Leprologia foi inteiramente atingida. A questão foi discutida por pesquisadores e técnicos de indiscutível autoridade, seja no terreno da leprologia, da bacteriologia e da imunologia. Opinaram sôbre uma questão da maior atualidade, frente aos novos rumos que orientam a profilaxia da lepra. Proclamam a necessidade de novos estudos, mais extensivos, necessariamente programados, para chegar-se à conclusão definitiva. Mas, se grande número de pesquisadores admite a viragem da reação à lepromina, pela simples inoculação ou reinoculação do antígeno de Mitsuda, com ou sem restrições, ao lado de outros que negam essa capacidade, a grande maioria não pôe em dúvida que o BCG o faz, e, assim sendo, representa auxiliar valioso na profilaxia da lepra.

O Editor da Revista Brasileira de Leprologia agradece a todos os que se dignaram atender ao presente inquérito, e mesmo aos que, por um motivo ou outro, não desejaram opinar.



APRESENTAÇÃO :

Caixas de $\left\{ \begin{array}{l} 6 \text{ ampólas de } 2 \text{ cm}^3 \\ 6 \text{ ampólas de } 5 \text{ cm}^3 \end{array} \right.$

PROTECTUM

Labor

UM ANTI-TÓXICO GERAL PREPARADO SEGUNDO
TÉCNICA ORIGINAL BRASILEIRA DE G. VILLELA

LABORTERAPICA-BRISTOL S. A. — Ind. Química e Farmacêutica
RUA CARLOS GOMES, 924 — SANTO AMARO (SÃO PAULO)