

SEGUNDO TEMA

**"RECIPROCIDADE DO COMPORTAMENTO DA
INFECÇÃO LEPRÓTICA EM FACE DA TUBERCULOSE E
VICE VERSA, DO PONTO DE VISTA EPIDEMIOLÓGICO,
CLÍNICO, IMUNO-ALÉRGICO E SOROLÓGICO"**

RELATORES:

PROF. J. ROSEMBERG (ausente)
DR. J. N. AUN
PROF. L. M. BECHELLI

COMENTÁRIOS:

PROF. F. E. RABELLO
PROF. R. D. AZULAY
PROF. W. HADLER
PROF. PAULA SOUZA
PROF. L. M. BECHELLI
DR. N. SOUZA CAMPOS
DR. REINALDO QUAGLIATO
DR. A. ROTBERG

RESPOSTAS DOS RELATORES:

DR. JAMIL N. AUN
PROF. L. M. BECHELLI

**RECIPROCIDADE DO COMPORTAMENTO DA INFECÇÃO
LEPRÓTICA EM FACE DA TUBERCULOSE E VICE-VERSA, DO
PONTO DE VISTA SOROLÓGICO, IMUNO ALÉRGICO, CLÍNICO E
EPIDEMIOLÓGICO (*)**

*PROF. LUIZ MARINO BECHELLI (**)*

O tema que nos coube relatar comporta, como se vê pelo título, quatro tópicos diferentes que, pela sua extensão, serão considerados separadamente. Dentre êles os que nos parecem mais importantes para o esclarecimento da correlação tuberculose e lepra são os dois primeiros (imuno alérgico e sorológico) e mesmo, no momento, os que permitem obter dados mais preciosos para a apreciação do assunto.

**I — RECIPROCIDADE DO COMPORTAMENTO DA INFECÇÃO LEPRÓTICA
EM FACE DA TUBERCULOSE E VICE-VERSA, DO PONTO DE VISTA
IMUNO-ALÉRGICO**

Êste tópico, como os demais, será considerado abordando-se de início a influência que a tuberculose pode exercer sobre a lepra e, em seguida, a ação que esta pode desenvolver sobre aquela.

**A) A INFECÇÃO TUBERCULOSA E O COMPORTAMENTO
DA REAÇÃO LEPROMÍNICA**

Há muitos autores que afirmam existir uma sensibilização cruzada entre a tuberculose e lepra, baseando-se nos resultados das reações tuberculínica e lepromínica: CUMMINS e WILLIAMS (1934), FERNANDEZ (1939, 1943, 1944 e 1955), AZULAY, CONVIT e cols. (1947), ROSEMBERG, CAMPOS e AUN (1950, 1965, 1956), CHAUSSINAND (1948 e 1950), e outros. Autores existem, que em seus trabalhos não confirmam êsse ponto de vista ou que o julgam ainda não bem elucidado: DHARMENDRA e JAIKARIA (1941), ROTBERG e FLEURY (1937), ROTBERG e SOUZA CAMPOS (1948), SOUZA, R. P., FERRAZ e BECHELLI (1953), BECHELLI, QUAGLIATO e NASSIF (1963), BUDIANSKY (1949) e outros.

Antes de referir os dados que obtivemos para a apreciação do assunto, vamos considerar o tópico seguinte:

I — *Alguns fatos que tornam difícil comprovar a sensibilização cruzada tomando por base a reação de Mitsuda, bem como o efeito do BCG sobre êsse teste:*

* Trabalho da Clínica Dermatológica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.

** Prof. Catedrático contratado de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ex-Diretor da Divisão de Dispensários do D. P. L.

a) A positividade lepromínica pode ocorrer independentemente de exposição à lepra ou tuberculose, pela simples injeção de lepromina, ao ser feito o teste. Diversos observadores já fizeram referência a este fato, destacando-se entre os mais recentes WADE (1939), LOPES DE FARIA (1947), FELDMAN e cols. (1948), SOUZA CAMPOS (1948), FERNANDEZ (1951), LARA e cols. (1956), IGNÁCIO, PALAFOX e JOSÉ (1955).

FERNANDEZ (1951) afirma o seguinte: O indivíduo com capacidade de reagir responde positivamente à ação sensibilizante das frações ou substâncias antigênicas inoculadas com o intradermo reação de lepromina. É o caso de indivíduos sem contacto prévio com enfermos de lepra e dos cães leprominopositivos de WADE, LOPES DE FARIA e de FELDMAN e cols. Via de regra, a reação precoce é negativa e só a tardia é positiva em grau fraco.

SOUZA CAMPOS (monografia sobre Preventórios, 1948, p. 111) assinala o seguinte: "... A favor dessa capacidade congênita de reagir ao antígeno, fala a reação positiva (de Mitsuda) em certas crianças da creche, retiradas ao nascer dos leprosários e que não sofreram contacto anterior com o doente, e que entretanto apresentam o Mitsuda positivo à primeira inoculação".

Nós mesmos, em colaboração com PAULA SOUZA, FERRAZ, QUAGLIATO e NASSIF (1953, 1957), observamos positividade lepromínica em menores Tuberculino negativos sem contacto conhecido com doentes de lepra ou tuberculose; além disso, muitos dos menores negativos no primeiro teste positivaram a reação de Mitsuda quando houve nova introdução de lepromina.

Ainda a favor desses dados há o resultado da reação nos Estados Unidos e em outros países ou áreas não endêmicas de lepra, em indivíduos tuberculino negativo (DHARMENDRA e JAIKARIA, 1941; BECHELLI, KEIL e ROTBERG, 1945; ROTBERG, BECHELLI e KEIL, 1948).

b) Positividade lepromínica em prazo variável, até 85 dias após a feita do teste, que já fôra negativo aos 30 dias: isso foi observado em menores tuberculino-negativos sem contacto prévio conhecido com doentes de lepra ou de tuberculose (BECHELLI, PAULA SOUZA, QUAGLIATO e NASSIF, 1953 e 1953).

c) A frequência da positividade das provas tuberculínica e lepromínica costuma elevar-se à medida que aumenta a idade. Isso ocorre no meio urbano onde a tuberculização é maior, de modo que o paralelismo das curvas tuberculínica e lepromínica poderia induzir à dedução de que existe relação entre as duas infecções. No meio rural a tuberculização é muito menor e, por conseguinte, mais fácil de se encontrar a dissociação entre as duas curvas. Na literatura existente sobre o assunto observa-se que quase todos os trabalhos foram elaborados com material obtido na zona urbana, portanto menos apropriado para uma conclusão.

Anote-se, ainda, que as provas tuberculínicas foram realizadas pelos diversos autores utilizando concentrações diferentes, entre 1:10.000 a 1:10, em áreas endêmicas ou não endêmicas de lepra, em materiais de diferente composição quanto a grupos etários.

d) As investigações de PALMER e cols. (1953), induziu-os a julgar que pode ser inespecífica a positividade a doses elevadas de tuberculina.

Todos esses fatos tornam difícil o estudo da sensibilização cruzada entre tuberculose e lepra, tendo por base as provas tuberculínica e lepromínica e a comprovação de que o paralelismo das curvas dessas provas dependem não apenas de simples associação e sim de uma relação de causa e efeito entre tuberculose, tal como já o admitem, com segurança, os autores acima referidos.

II — *Dados e observações sobre a correlação tuberculose e lepra, sobre o ponto de vista imuno-alérgico:*

1) *A positividade tuberculínica e lepromínica em diversas áreas:* Com as ressalvas já apresentadas anteriormente, reunimos no quadro anexo (n.º 1),

CORRELAÇÃO ENTRE PROVAS TUBERCULÍNICA E LEPROMÍNICA

Autores	Número	Tuberculina +	Mitsuda +	Observações
Cummins e Williams (1934)	25 adultos	100%	24 (96%)	Área não endêmica (Inglaterra) Mantoux 1:2.000
Fernandez (1939)	73	57 (78%)	57 (78%)	Área não endêmica, Hosp. S. Louis. Paris. Mantoux 1:10.000
Dharmendra e Jai-karia (1941)	270 — 0 — 5 — anos 6 — 10 — 11 — 20 — 21 — 30 — + de 30 —	8% 26% 47% 61% 95%	14% 21% 27% 61% 43%	Punjab, India, área não endêmica de lepra. Mantoux até 1:10
Bechelli, Kell e Rotberg (1945)	18 jovens e adultos	12 (67%)	17 (94,5%)	Nova Iorque, área não endêmica
Rotberg, Bechelli e Kell (1948)	21 "	6 (28,6%)	21 (100%)	Cleveland, área não endêmica
Fernandez (1939)	193 — 3 a 5 anos 68 — 5 a 15 anos 121 — adultos	28%	19,7% 51,5% 70,2%	Rosário, Argentina
Fernandez (19..)	288 menores	34,7%	72,1%	Menores, filhos de doentes (E. Jacarei)
Rotberg e S. Campos (19..)	106	84,9%	98,2%	Adultos, Mantoux 1:10.000
Budiansky (1949)	168	41,6%	93,5%	Mantoux até 1:10 menores filhos de hansenianos (E. A. S. C. Porto Alegre)
Souza Campos, Rosemberg e	432	305 (70,6%)	95%	Mx até 1:10. Menores 6—18 anos, sem contacto conhecido com doentes de lepra (E. D. Duarte. As reações Mitsuda + foram consideradas 1 + per informações de N. S. C.)
Aun (1955)	362	189 (53%)	325 (90%)	Menores filhos de hansenianos (Educandário Jacarei).
Paula Souza, Ferraz e Bechelli (1953)	197	60,4%	59,4%	Pirquet e Mantoux 50 TU.
Lowe e Mc Nulty (1953)	81 — 1 a 15 anos 278 — adultos	47 (58%) 223 (80,2%)	31 (35%) 224 (80,5%)	" "
Chaussinand (1948)	231 (1 a 8 anos) 41 (10 a 17 anos)	142 (61,5%) 17 (41,5%)	152 (65,3%) 19 (46,3%)	Salgon Paris
Guinto e col. (1956)	31 — 5 a 9 anos 26 — 10 a 14 anos	72%	65%	P. P. D. até 250 TU.
Bechelli, Quagliato e Nassif. (1953)	31 — 5 a 9 anos 26 — 10 a 14 anos	9 (29%) 16 (61,5%)	23 (74%) 23 (88,4%)	Holandeses radicados no Brasil e nacionais. Mantoux até 1:10. Duas reações de Mitsuda foram feitas

as investigações realizadas em diversos países. Neste mesmo material o Sr. Geraldo Garcia Duarte procedeu à verificação do coeficiente de correlação (ver gráfico n.º 1), que foi igual a 0,399 (probabilidade 5—P—10), tendo chegado à seguinte conclusão: "baseados nestes resultados e nesta amostra somos levados a raciocinar como se não houvesse correlação entre as percentagens de positividade lepromínica e tuberculínica".

2) *Resultados da lepromino-reação em grupos tuberculino-negativos e positivos*: a verificação dos resultados do teste lepromínico em grupos tuberculino-negativos e tuberculino-positivos, permite apreciar a existência ou não de uma associação entre as duas provas. A ocorrência de maior número de reações de Mitsuda positivas em indivíduos tuberculino-positivos seria elemento favorável a esta associação.

Começamos por fazer reexame de nosso próprio material obtido com PAULA SOUZA e TOLEDO FERRAZ (1953), tendo sido os dados reunidos no quadro n.º 2. Observamos que entre os menores com reação de Mantoux positiva é maior a percentagem de testes lepromínicos positivos ($x^2 = 21,074$, o que evidencia ser altamente significante a diferença observada).

Organizamos também dois quadros com o material de SOUZA CAMPOS, ROSEMBERG e AUN (1955) referentes a menores são não conviventes e a menores comunicantes (ver quadro n.º 3). Com este material deduzimos o seguinte:

a) A reação lepromínica positiva-se em percentagem elevada de indivíduos, embora negativa a reação de Mantoux a 1:10;

QUADRO N.º 2

Souza, R. P. Ferraz e Bechelli
Rev. Bras. Leprol. 1953, n.º 1, p. 43
Menores não comunicantes

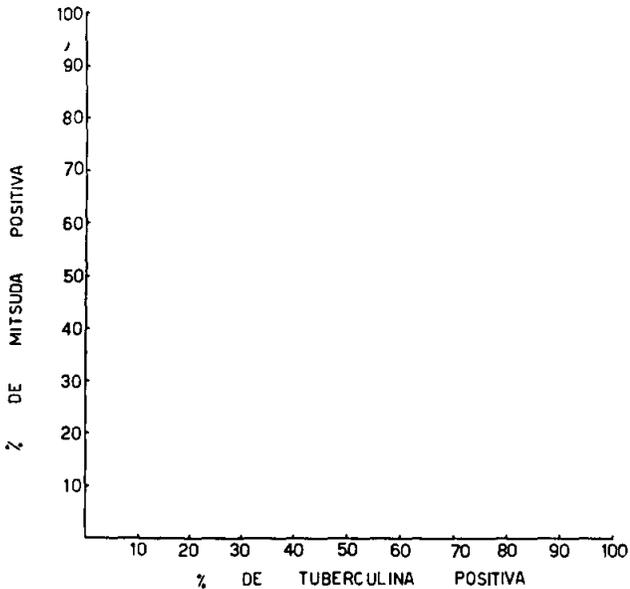
Mantoux até 1:10	Reação de Mitsuda		Total
	/—/	+, ++ e +++	
/—/	64 (53,8%)	55 (46,1%)	119
+	16 (20,5%)	62 (79,5%)	78
Total	80	117	197

x^2 21,074

b) Nos grupos com Mantoux positiva houve maior percentagem de positividade lepromínica (estatisticamente significante). Houve, portanto, associação entre as duas provas, ficando porém para ser provado se havia também relação de causa e efeito entre ambas.

Outrossim, procuramos estudar novamente o material já publicado em colaboração com ROTBERG e KEIL (1945 e 1946) (ver quadros n.º 5 e 6).

CORRELAÇÃO ENTRE POSITIVIDADE DAS PROVAS DE TUBERCULINA E DE MITSUDA



Observamos positividade semelhante e até máxima, em 100% dos casos, seja no grupo tuberculino-negativo como no grupo tuberculino-positivo.

Do estudo do material acima reunido deduzimos que, na grande maioria dos casos a reação de Mitsuda é positiva independentemente de sensibilização tuberculínica; haveria relação de causa e efeito ou simples associação nos materiais em que se verificou maior número de lepromino positivos entre os portadores de reação de Mantoux positiva?

QUADRO N.º 3

Campos, N. S. Rosenberg e Aun
Rev. Bras. Leprol. 1955, p. 28

Sãos, não conviventes

Mantoux até 1:10	Reação de Mitsuda		Total
	/—/	+, ++ e +++	
/—/	17 (13,3%)	110 (86,7%)	127
+	4 (1,3%)	301 (98,7%)	305
Total	21	411	432

$$\chi^2 = 28,081$$

3) A *negatividade tuberculínica com positividade lepromínica atenuaria a importância da co-sensibilização no caso de ser esta demonstrada*. Êste fato (já referido em 2), foi observado também por FERNANDEZ (1955), RADNA (94 reações de Mitsuda positivos em indivíduos tuberculino negativos), LOWE e DAVEY (1956) (em número significante de casos), PAULA SOUZA, TOLEDO FERRAZ e BECHELLI (1953) e outros.

4) "Número muito grande de reações lepromínicas positivas estavam associadas a grau apenas discreto de sensibilidade tuberculínica" (LOWE e DAVEY, 1956).

Conviventes

Mantoux até 1:10	Reação de Mitsuda		Total
	/—/	+, ++ e +++	
/—/	30 (18%)	137 (82%)	167
+	7 (3,6%)	188 (96,4%)	195
Total	37	325	362

$$\chi^2 = 20,256$$

5) A *positividade tuberculínica com negatividade lepromínica atenuaria a importância de co-sensibilização eventualmente existente*. Verificamo-la em nossos materiais, assim com LOWE e DAVEY, e outros.

6) *Correlação tuberculina-reação de FERNANDEZ*: Em certos materiais, inclusive nosso e sobretudo no de CONVIT, AZULAY e colaboradores, (obtidos em meios não endêmicos de lepra), parece haver associação entre as duas reações em número variável de casos, às vêzes em proporção bem elevada. Dependeria de co-sensibilização ao bacilo de Koch? ou com outro ácido resistente?

7) *Positividade tuberculínica na zona rural via de regra mais baixa que nas cidades, enquanto a lepromina é, em proporção, altamente positiva*. Ê sabido que o percentual de positividade lepromínica tende a se elevar gradualmente, dos grupos etários mais baixos para os mais elevados (ROTBERG, 1937, SOUZA CAMPOS e outros). Êste fato é válido de modo geral, seja para os habitantes da zona urbana, seja para a zona rural, conforme nossa observação relatada no início dêste trabalho. Por outro lado, a positividade tuberculínica comporta-se de modo diferente na zona rural e urbana. Nesta, a positividade eleva-se gradualmente à medida que se passa da infância para a idade adulta. Êste fato ocorre também na zona rural, mas sem atingir o elevado percentual de positividade alcançado nas áreas urbanas (esta observação foi confirmada também em nosso meio, entre outros, pelo trabalho de PASCALE, 1943, realizado no Estado de São Paulo).

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

Se, pois, os estudos são levados a efeito nas áreas urbanas, o paralelismo de positividade lepromino-tuberculina poderá induzir, como de fato o fêz, a

QUADRO N.º 4

Bechelli, Keil e Rotberg (1945)
(N. York) (Skin and Cancer Unit)

Indivíduos indenes de lepra e portadores
de afecções cutâneas

Mantoux (P.P.D.)	Reação de Mitsuda		Total
	/—/	+, ++ e +++	
/—/	0	6. (100%)	6
+, ++ e +++	1 (8,3%)	11 (91,7%)	12
Total	1 (95,5%)	17 (94,5%)	18

julgar que em zonas não endêmicas de lepra a reação de Mitsuda positiva corra por conta de uma co-sensibilização ao bacilo de Koch. Entretanto, a investigação em habitantes de zona rural, procedentes de país onde a lepra está extinta, tal como sucedeu em nosso material, compromete seriamente esta hipótese, uma vez que a lepromino-reação positiva ocorre em elevada percen-

QUADRO N.º 5

Rotberg, Bechelli e Keil (1948)
Cleveland (Estudantes de Odontologia)

Mantoux (P.P.D.)	Reação de Mitsuda		Total
	/—/	+, ++ e +++	
/—/	0	15 (100%)	15
+	0	6 (100%)	6
Total	0	21	21

tagem de indivíduos com reação tuberculínica negativa (até 1:10). (BEHELLI, QUAGLIATO, NASSIF, 1953 e 1957).

Êstes dados foram confirmados por GEHR (1955) no Surinan (cit. por RABELLO, 1957).

8) *Lepromina em doentes de tuberculose*: os resultados, inclusive de nosso material, foram reunidos no quadro n.º 6. Permitem as seguintes deduções:

QUADRO N.º 6
 REAÇÃO LEPROMÍNICA EM TUBERCULOSOS
 (PULMONARES OU CUTÂNEOS)

Autores	Número	Positividade lepromínica	Região ou País	Tbc
Convit, Azulay e outros (1948)	108	46,2%	Nova Iorque	Pulmonar
Rotberg e Fleury (1937)	70	95,7%	São Paulo	"
Rotberg, Bechelli e Kell (1948)	124	83,9%	EE. UU. (Cleveland)	"
Stancloli e Pires (1952)	100	100%	Minas Gerais	"
Harrel e Horn (1945)	12	100%	EE. UU.	"
Ramirez e Pesce (1952)	100	56%	Perú (área não leprógena)	"
Fernandez (1943)	11	90,9%	Paris (?)	Cutânea
Convit e col. (1948)	8	87,5%	EE. UU.	"
Vidal e Monus (1951)	4	75%	Espanha (?)	"
Contreras e Pozo (1947)	10	90%	Espanha	"
Souza Campos e col. (1953)		94,3%		
Bechelli	136	90,4%	Jaçaná (S. P.)	"
Souza Campos e col. (1955)	53	98,1%	Crianças tbc. — Hosp. S. Sebastião	Pulmonar
	73	93,2%	Adultos tbc. — Hosp. S. Sebastião	"

a) A positividade lepromínica ocorre em proporções talvez semelhantes às da população sã.

b) Positividade lepromínica mais baixa em um ou outro material (CONVIT, AZULAY e colaboradores, 1958; RAMIREZ e PESCE, 1952), indicando ausência de associação ou de evidente associação.

c) É digna de nota a observação de SOUZA CAMPOS e colaboradores (1955); em 15 crianças tuberculosas com 0 - 3 anos de idade, apenas uma teve reação lepromínica negativa. Como explicar, porém, a diferença com os dados de CONVIT, AZULAY e colaboradores, obtidos também em crianças tuberculosas mas em área não leprógena? Positividade lepromínica muito elevada no grupo de 0 - 4 anos foi observada também por CONVIT (I.J.L. 1956 — pág. 270) em conviventes não calmetizados.

9) *Prova tuberculínica em doentes de lepra*: reunimos no quadro n.º 7 os dados que pudemos conseguir, inclusive os nossos. Embora não tenhamos incluído os resultados da lepromino-reação, sabemos que ela é negativa no tipo lepromatoso e habitualmente positiva, no tipo tuberculóide.

Verificamos que a tuberculina é positiva em proporção variável na lepra lepromatosa, oscilando de 25% (SOUZA ARAUJO) até 87% (SOUZA CAMPOS e colaboradores). Não obstante, a lepromina costuma ser sempre negativa neste tipo da lepra. Por outro lado a positividade tuberculínica na lepra tuberculóide oscilou de 33,3% (ROTBERG, 1938) a 97,4% (FERNANDEZ, 1957), enquanto a positividade lepromínica costuma ser constante nesta forma da moléstia.

Conclusão: baseando-nos em todos os materiais que apresentamos nos diversos itens considerados, deduzimos o seguinte: há dados em que existe associação das curvas tuberculínica e lepromínica, além de certos limites de positividade da reação de Mitsuda.

Todavia, há materiais em que se comprova que esta positividade decorre, na grande maioria dos casos, de sensibilização ao próprio bacilo de Hansen (por exposição a um caso contagiante ou pela própria injeção da lepromina). Existem ainda outros elementos que atenuam a importância da associação referida e de eventual co-sensibilização.

Tornam-se necessárias novas investigações, sobretudo na zona rural e em crianças de baixa idade, para comprovar que o paralelismo das curvas tuberculínica e lepromínica, observado em certos materiais, não seja simples associação e sim dependente de uma relação de causa e efeito.

B) O BACILO DE HANSEN E A SENSIBILIZAÇÃO À TUBERCULINA

O estudo da correlação imuno-alérgica entre as duas moléstias vem sendo feito quase exclusivamente no sentido de evidenciar uma sensibilização cruzada da tuberculose para a lepra.

Há alguns trabalhos que favorecem a hipótese de uma sensibilização tuberculínica pelo bacilo de Hansen ou pelo "M. lepraemurium". FERNANDEZ e colaboradores (Lepr., Rev. 1955 — pág. 165) injetaram uma a três vezes 0,1 a 0,2 cc. de lepromina bacilar integral em 18 crianças, vivendo em um lar sem qualquer contacto conhecido com doentes de lepra, com reação de Mantoux a 1:10 negativa. Em 44,4% dos casos a Mantoux tornou-se positiva, 6 a 7 semanas depois da injeção de lepromina. O aspecto e o curso da reação tuberculínica positiva foi semelhante à induzida pelo BCG. Na maioria dos casos esta alergia tuberculínica foi fraca e de curta duração.

"É possível que o "M. leprae" possa induzir sensibilização à tuberculina em frequência e intensidade maior da observada nas séries aqui comunicadas, em que pequenas quantidades de bacilos mortos foram usados. Se, ao invés, fossem inoculados adequadamente quantidades de bacilos vivos, é quase certo que a proporção de reações positivas a tuberculina após a inoculação fossem maiores das observadas após a injeção de lepromina."

Em cobaios inoculados com suspensão de lepromas macerados em solução fisiológica, MELSON (citado FERNANDEZ, ACTAS derm. Sif., 1952 — pág. 471) obteve hipersensibilidade tuberculínica. HADLER e ZITTI (R. B. L. 1953, 315) verificaram que o "M. leprae" e o "M. Lepraemurium" sensibilizam os cobaios à tuberculina com o máximo de intensidade aos 30 e 60 dias respectivamente.

Ao lado desses trabalhos experimentais há outros em que se procurou verificar se a positividade tuberculínica podia sofrer a influência da lepra. Já em 1909 BABÉS (cit. ROTBERG, 1938, 246) admitiu que a positividade tuberculínica observada em doentes de lepra dependia desta moléstia e não da tuberculose. SCHUMMAN (cit. por NEYRA) também se inclina para a interferência do fator lepra na reação tuberculínica (Mantoux a 1:10), por ter encontrado 81% de reações positivas entre os lepromatosos, percentagem mais elevada que na população sã.

Outros há que levantaram hipótese contrária à de BABÉS, admitindo que a lepra exerceria ação inibidora ou depressora sobre a prova tuberculínica.

QUADRO N° 7
PROVA TUBERCULÍNICA EM DOENTES DE LEPRA

Autores	Forma clínica	N.º	Tuberculina + (%)	Observações
Photinos e Michae- lides (1912)	L	24	67	Pirquet
	"Neural"	100	56	
Sakurai	L	510	77	
	"Neural"		81	
Rabello (1937)			40	Mantoux 1/1000
Souza Araujo	L	90	25	Pirquet
	Nervosa pura	33	40,6	
Igarashi	L	633	67,3	Pirquet
	I e T	193	66,9	
Rotberg (1938)	L		70,8	Mantoux 1/10.000. O grupo Lepromatoso tinha maior número de adultos.
	T		33,3	
	"máculo-nervosa"		50	
Schujman	L	122	81	Mantoux 1/10. Na população positividade tuberculínica menos freqüente.
Wade (1950)				
Lima e Magarão (1952)	L	41	80	Pirquet
	T	13	69,2	
Neyra (1952)	L		77,3	Mantoux 1/10. Indivíduos mais jovens no grupo dos lepromatosos?
	I		100	
	T		100	
Floch e Destombes (1950)	I	85	15,3	Pirquet. 6 a 14 anos. Entre os sãos escolares, cifras análogas (20% de 6 a 10 a. e 31% de 11 a 15 anos).
	T	43	39,6	
Lowe e Mc Nulty (1953)	L	275	58,3	Mantoux com PPD 50 UI
	T	91	54,9	
Campos e col. (1955)	L	93	87	Mantoux até 1/100
	I	9	66,7	
Bechelli	L	209	82	Mantoux até 1/10. Sanatório Padre Bento.
	I	16	93,8	
Fernandez (1957)	L	44	43%	
	T	39	97,4%	
	I	17	70%	

No quadro n.º 7, já comentado anteriormente, poder-se-á apreciar os resultados da prova tuberculínica em doentes de lepra. Em princípio os resultados da prova tuberculínica dependem da composição etária dos grupos estudados e da procedência dos enfermos (zona rural ou urbana). Isto talvez permita explicar certas discordâncias nos resultados referidos. Admitidas estas ressalvas, observam-se grandes oscilações na positividade da prova tuberculínica, seja no grupo lepromatoso seja no tipo tuberculóide, levando à dedução de que

aquê resultado não sofreria influência da impregnação bacilar do doente de lepra. A maior percentagem de positividade tuberculínica, eventualmente observada entre os lepromatosos relativamente à população sadia, poderá ser explicada pela maior exposição em sanatório de lepra (recinto fechado) quando aparecem casos de tuberculose pulmonar.

Segundo ROTBERG (1938) e também LEIGH EVANS (cit. WADE, 1950) a positividade tuberculínica em doentes de lepra é semelhante à da população sadia ou acompanha a idade, sem depender da positividade bacteriológica dos doentes de lepra. Também IGARACHI (1930) julga que a positividade tuberculínica depende apenas da tuberculose. BUDIANSBY (1949) também participa dessa opinião, por ter observado que a prova tuberculínica em conviventes de lepra é positiva em percentagem que não excede à da população não exposta ao bacilo de Hansen.

A ausência de associação da positividade tuberculínica e lepromínica no estudo do coeficiente de correlação e outros fatos já referidos a propósito da correlação tuberculina lepromina, podem ser tomados em consideração também agora, valendo os mesmos comentários, já exarados.

Conclusão: os trabalhos de FERNANDEZ, MELSON, HADLER e ZITTI, e outros, favorecem a hipótese da sensibilização tuberculínica pelo "M. leprae" e "M. lepraemurium." Todavia, há muitos dados contrários à hipótese ou que atenuariam sua importância no caso de ser ela devidamente comprovada. Se esta comprovação ocorrer, torna-se-á ainda mais difícil a interpretação correta dos estudos de correlação entre as provas tuberculínica e lepromínica. Quando estaria a primeira influenciando a segunda ou vice versa? E em que grau? Mesmo admitida e comprovada e comprovada a sensibilização cruzada do bacilo de Hansen em relação à tuberculose, pensamos que esta sensibilização seja pouco pronunciada, sem interferir de modo nítido na especificidade da prova tuberculínica.

II — RECIPROCIDADE DO COMPORTAMENTO DA INFECÇÃO LEPRÓTICA FM FACE DA TUBERCULOSE E VICE-VERSA SOB O PONTO DE VISTA CLÍNICO

A) A TUBERCULOSE INFLUENCIANDO A LEPPRA.

Segundo BIELING e RABELLO, se um indivíduo adquire antes uma infecção tuberculosa e a domina, seu organismo poderá suportar com êxito uma agressão ulterior do "M. Leprae", permanecendo indene à lepra ou adquirindo uma forma benigna da moléstia. FERNANDEZ (1952), que os menciona, ajunta que isto não implica, desde logo, que tôda infecção leprosa benigna seja consequente a uma infecção tuberculosa prévia, sobretudo em crianças.

Se, pois, o organismo com seus próprios recursos defensivos independentemente da tuberculose pode desenvolver forma benigna da moléstia, como garantir ou provar, em determinado caso que é a tuberculose que está condicionando a benignidade da moléstia?

Além dessa dificuldade há outra a ser considerada: é a que diz respeito à obtenção de dados que reflitam a verdade, porque a frequência das formas benignas depende também da intensidade do contróle profilático (quanto mais eficiente, menos lepra L e mais lepra T ou I).

O estudo das formas clínicas de lepra entre os comunicantes que vieram a adquirir a moléstia demonstra que a lepra L é observada em percentagem muito reduzida (PATEO, 1946 e 1948).

Com essas ressalvas é que apresentamos os dados seguintes:

I — *Prova tuberculínica e formas clínicas de lepra* (quadro n.º 8) : De acôrdo com a hipótese admitida por BIELING e RABELLO, nas áreas ou

idades com índices tuberculínicos mais elevadas, deveríamos encontrar maior percentagem de forma tuberculóide.

Procuramos verificar o tipo clínico da lepra a partir de 1934 ate 1943, quando muitos dos casos T ou I deixaram de ser registrados como doentes considerados em observação (casos oc).

Para isso, já tinha sido realizado, preparando para perfuração de cartões Hollerith, a revisão da forma clínica de cada ficha. Todavia, como a codificação das fichas clínico-epidemiológicas se encontra muito atrapada, não pudemos nos utilizar da apuração mecanizada. Daí apresentarmos a correlação tuberculina/tipo clínico da lepra apenas em quatro cidades, duas com baixa positividade tuberculínica e duas com elevada percentagem de resultados positivos. Observamos que:

1) a ocorrência do tipo T e Tr não esteve condicionada á positividade tuberculínica, tendo sido mais baixa em Mogi das Cruzes onde a Mantoux foi bem mais elevada que em Catanduva e Santa Adélia.

2) a percentagem da lepra L foi alta tanto em cidades com elevada positividade tuberculínica (Mogi das Cruzes) como em cidades em que a Mantoux foi pouco frequentemente positiva.

Dêste material muito restrito e que deve ser ampliado, deduzimos que a positividade tuberculínica em escolares não parece ter influenciado o aparecimento do tipo tuberculóide da lepra.

II — *A tuberculização (avaliada pelos resultados da Pirquet e Mantoux) em doentes de lepra de diversas formas clínicas*: os dados foram reunidos no quadro n.º 7 e objeto de nossos comentários. Podemos destacar:

a) que a lepra tuberculóide desenvolveu-se embora a prova tuberculínica tenha sido negativa em elevada proporção de doentes dêsse tido clínico (67% dos casos no material de ROTBERG) ;

b) Na lepra lepromatosa é elevada a proporção dos que têm tuberculina positiva. A tuberculização não teria impedido o aparecimento dêste tipo de moléstia. Teria a infecção leprótica precedido a tuberculosa, de modo que esta não teria podido proteger o indivíduo contra a infecção leprótica? Esta hipótese da precessão (RABELLO) parece-nos pouco provável:

a) porque a tuberculose difunde-se muito mais e tem maiores possibilidades de infectar a população, antes que a lepra o faça:

b) pela ocorrência da lepra lepromatosa em elevada percentagem de estrangeiros que imigraram para o Brasil e que possivelmente teriam tido, em proporção talvez alta, a oportunidade de exposição prévia ao bacilo de Koch, em áreas onde a lepra praticamente não existe. De acôrdo com os dados obtidos por BECHELLI e ROTBERG (1966) dentre 4.939 estrangeiros que adquiriram lepra no Estado de São Paulo, 75% desenvolveram o tipo lepromatoso.

III — *Evolução da lepra em hansenianos que adquiriram tuberculose*: Já em 1886 LELOIR declarava ter verificado, várias vezes que o aparecimento de tuberculose pulmonar de marcha rápida fazia involuir, mais ou menos completamente os tubérculos de doentes lepromatosos. Destas observações e das de DANIELSON e BOECK sôbre a influência favorável das pneumonias e dos pleurizes, sôbre a evolução da tuberculose, LELOIR afirma que existe, algumas vezes, uma espécie de antagonismo entre certas moléstias agudas febris e a marcha dos tubérculos leprosos.

Em época mais recente, WADE (cit. por JADASSOHN, 1937) observou também que as lesões cutâneas leprosas entram em regressão, quando os doentes adquirem tuberculose.

MUIR (1937) assinala que "a tuberculose determina, muitas vezes, melhora aparente das lesões leprosas", que é devida provavelmente ao seu efeito debilitante sôbre os tecidos, diminuindo seu poder de reação ao bacilo da lepra; todavia, duvida que seja realmente efetiva a melhora observada.

ROGERS (ROGERS e MUIR, 1937) lembra que a tuberculização de uma população pôde provocar certo grau de resistência à infecção leprótica.

QUADRO N.º 8

PROVAS TUBERCULÍNICAS EM ESCOLARES E TIPOS CLÍNICOS DE LEPROA

Município ou cidade	PROVA TUBERCULÍNICA				TIPOS CLÍNICOS DE LEPROA			
	Autores	Tipos de tuberculina	Grupos exa- minados	Positi- vidade %	Leproma- tosa	I	T e TR	Total
CATANDUVA	Pascale 1943	Mantoux	Escolares	6,85	48 (46,6%)	30 (29,1%)	25 (24,3%)	103
SANTA ADÉ- LIA	"	"	"	4,7	19 (59,4%)	4 (12,5%)	9 (28,1%)	32
MOGI DAS CRUZES	"	"	"	24,8	61 (62,2%)	22 (22,5%)	15 (13,3%)	92
SANTOS	Rosemberg 1950	Pirquet e Mantoux	5 a 9 anos 10 a 14 anos	25,2 37,1	72 (48,6%)	33 (22,3%)	43 (29,1%)	148

Entre nós RABELLO (1936) julga que "sensibilização pelo vírus tuberculoso pode influenciar a marcha do processo leprótico, sobretudo exaltando as reações do organismo infectado contra os bacilos da lepra, o que se traduz sob um ponto de vista estático pela lepra tuberculóide, sob um aspecto dinâmico pelas reações lepróticas (estas reações aparecem eventualmente sobre o tipo tuberculóide). WAISON (1934) afirma que algumas vezes as lesões lepróticas podem melhorar sensivelmente durante as fases prolongadas de atividade da tuberculose. Contrariamente a êstes Autores, JADASSHON é de opinião que não se possuem bases suficientes para admitir que a tuberculose, na sua conduta e evolução, seja especialmente modificada pela lepra e vice versa.

Em 1937, juntamente com GUIMARÃES, comunicamos o resultado das nossas observações sobre a evolução dermatológica de 18 doentes de lepra portadores de tuberculose pulmonar. Foram considerados apenas 18 pacientes atingidos de tuberculose pelo menos durante 1 ano e meio, já que em período mais curto, dada a evolução lenta da lepra, não poderíamos apreciar devidamente a influência exercida sobre o decurso desta. Observamos que em 13 doentes a moléstia se agravou, permanecendo estacionária em 4; apenas 1 apresentou ligeiras melhoras. Não nos foi possível apresentar conclusões sobre a ação que a tuberculose teria exercido sobre a marcha das lesões cutâneas leprosas porque o número de observações foi reduzido: todavia, foi possível entrever, baseando-nos nelas, que a tuberculose não tinha sido favorável á evolução da lepra. É possível, também, que esta piora decorresse apenas da evolução natural, desfavorável da lepra lepromatosa, numa época em que não se contava com medicação anti-leprótica ativa.

A propósito da influência possível exercida pela tuberculose sobre a lepra, exaltando a capacidade de reação do organismo contra os bacilos de Hansen, de modo a determinar o aparecimento de lesões tuberculóides, concluímos, baseando-nos sobre as necrópsias de Mitsuda e Ogawa (1937), que são raros os dados que podem sugerir esta possibilidade. É bem provável, devido à extrema raridade dessas observações, que se tratasse de simples coincidência, pela qual, sem relação de causa e efeito, as lesões tuberculóides se aprestam em um doente de lepra que se torna tuberculoso.

B) A LEpra INFLUENCIANDO A TUBERCULOSE SOBRE O PONTO DE VISTA CLÍNICO

No Sanatório de Cocais, onde trabalhamos durante 6 anos, observamos certo número de doentes de lepra que adquiriram tuberculose pulmonar, ou já se teriam internado com ela; esta afecção evoluiu sob formas que conduziram à morte tal como ocorria com pessoas não hansenianas, numa época em que não se possuía quimioterápicos ou antibióticos ativos contra a moléstia. Todavia nossas observações não foram suficientemente minuciosas ou apuradas e tão pouco não conseguimos elementos na literatura para afirmar se a lepra provoca o aparecimento de formas mais graves ou mais benignas de tuberculose.

III — RECIPROCIDADE DO COMPORTAMENTO DA INFECÇÃO LEPRÓTICA EM FACE DA TUBERCULOSE E VICE VERSA DO PONTO DE VISTA EPIDEMIOLÓGICO

A) — INFLUÊNCIA DA TUBERCULOSE SOBRE O CURSO DA ENDEMIA LEPROSA

A influência que a tuberculose pode exercer sobre o curso da endemia leprosa, foi sugerida por alguns especialistas e defendida por outros com grande entusiasmo.

Em 1925 ROGERS admitia que a tuberculização de uma população pode determinar grau e resistência à lepra.

Também GHER (cit. por CHAUSSINAND) "podeu verificar, que em todos os pares visitados, que a tuberculose era pouco difundida naqueles em que a lepra era endêmica e que as regiões muito tuberculizadas se revelavam indenes de lepra.

Todavia foi CHAUSSINAND (1948) quem se mostrou mais firmemente convicto dêste fato, encarando-o porém como uma hipótese a ser demonstrada. Julga que o estudo da alergia na tuberculose e na lepra (correlação tuberculina/lepromina em crianças e animais, experimentação com BCG) revelara com verossimilhança a causa mais importante do declínio da lepra na Europa Central e Ocidental: "a ascensão da curva da tuberculose determina em prazo mais ou menos breve, o declínio da curva da lepra".

"A tuberculose e a lepra são moléstias antagônicas pois se pode verificar a existência de um estado de premunicação relativa cruzada, própria a estas duas infecções".

A tuberculose e a lepra são moléstias infecciosas de evolução crônica. Entretanto, a tuberculose revela-se no homem muito mais contagiosa e virulenta que a lepra. Em todas as regiões em que os germes destas duas moléstias entram em competição, o bacilo de Koch tomará por êste motivo maior e mais rápida extensão. E, como um primeiro comprometimento pelo bacilo da tuberculose determina certo grau de imunidade anti-leprosa, os organismos infectados ou simplesmente impregnados pelo bacilo de Koch se encontrarão em estado de premunicação relativa contra um ataque ulterior pelo bacilo de Hansen. A evicção progressiva da lepra pela tuberculose será o fenômeno dominante, devido à premunicação relativa, cruzada, dessas duas infecções.

Logo em seguida ajunta: "A confirmação de nossa teoria da evicção da lepra pela tuberculose, não pode ser obtida senão por amplas investigações efetuadas de um lado em regiões em que a extensão da lepra é recente ou muito pronunciada e, de outro lado, nos países em que a lepra declinou. O indica tuberculínico das populações será baixo nas regiões em que o lepra é de importação recente. Será elevada nas áreas em que a lepra desapareceu. Infelizmente, não podemos nos basear em dados estatísticos para apoiar nossa teoria. Todos os autores que se ocuparam da tuberculose reconheceram que as melhores estatísticas se revelaram ainda incompletas e, no que concerne a lepra, elas podem ser consideradas inexistentes."

Apresenta, depois, os dados epidemiológicos que lhe podem servir de base e conclue, em seu livro "La Lepre" (1950 - pag.152) : "deduz-se do que precede (dados imunológicos experimentais e epidemiológicos) que a evicção progressiva da lepra pela tuberculose representa o fenômeno dominante, devido a premunicação cruzada entre estas duas infecções...".

Um tópico a ser considerado antes de referir nossos dados e os da literatura sôbre o assunto em foco, é o seguinte: a influência da tuberculização ocorreria no prazo de séculos ou de poucos anos? Se confirmado o trabalho de FERNANDEZ (1966) sôbre o desenvolvimento da lepra em pessoas com tuberculina negativa e positiva, com maior ocorrência do tipo tuberculóide nos tuberculino positivos, parece que êste prazo seria curto. Bastaria estar tuberculizado para haver melhor defesa contra a lepra, o que se evidenciaria pela maior ocorrência do tipo tuberculóide.

Portanto, a serem confirmados a hipótese de CHAUSSINAND e o trabalho de FERNANDEZ, com a tuberculização das populações ocorreriam dois fatos fundamentais para o declínio da endemia leprótica:

- 1) Menor prevalência da lepra e
- 2) Maior ocorrência da lepra tuberculóide, com declínio dos casos contagiantes e implícita diminuição do fator exposição.

Aceitamos essas verificações e hipóteses como ponto de partida para o estudo do assunto, pois são múltiplos os fatores que podem influenciar a curva da endemia leprótica e da tuberculose em um país (grau de civilização, padrão de vida e higiene, clima, educação sanitária, promiscuidade, subnutrição). Na epidemiologia, quando desejamos estudar a influência de determinado fator, por exemplo a alimentação, sôbre o desenvolvimento da endemia, precisamos dispor de 2 grupos ou áreas de um país ou de dois países semelhantes entre si

tanto quanto possível e diferindo apenas pela presença ou inexistência do fator cuja importância tentar-se-á estabelecer. Por outro lado considerando-se constante o grau de resistência das populações, bem como a exposição, a expansão ou declínio da endemia, dependeria (BECELLI, 1949) de múltiplos fatos (clima, alimentação, afecções debilitantes e anergizantes, correntes migratórias e outros) que agiriam de modo especial sobre os lepromino-negativos ou aumentando as oportunidades ou a intensidade da exposição. Compreende-se, desde logo, como é difícil, senão impossível dissociar a influência da tuberculose dentre os fatores que se associam e conjugam na epidemiologia da lepra. Portanto qualquer dedução sobre o tópico que vamos estudar deverá ser considerado com a ressalva de que faltam elementos para fixar precisamente o papel da tuberculose no declínio da endemia leprótica conforme o fez CHAUSSINAND em sua hipótese.

Tendo bem em mente estes fatos e ressalvas é que procuramos obter dados epidemiológicos que permitissem estabelecer confronto entre o grau de tuberculização de países ou áreas ou cidades e os índices de lepra. Em princípio, deveríamos observar mais prevalência de lepra onde a tuberculização é mais baixa e vice-versa.

Outra dificuldade apresenta-se desde logo: é o que diz respeito à obtenção de dados corretos relativamente à endemia leprótica e tuberculosa em nosso e em outros países.

Sabemos, no que diz respeito à lepra, que mesmo nas áreas onde o controle profilático é mais rigoroso e constante, os coeficientes de incidência estão sujeitos a uma série de fatores acidentais que interferem no maior ou menor rendimento do trabalho médico e, portanto, no fichamento maior ou menor de casos da moléstia. Este fato deve induzir ao estudo do assunto em foco, de preferência em áreas limitadas, onde o controle da moléstia está menos influenciando por aqueles elementos circunstanciais. Em princípio, pois, o estudo da correlação tuberculose/lepra em países tomados no seu conjunto, deverá oferecer elementos menos precisos para uma dedução.

Não obstante reconhecer a precariedade de muitos dados, nós os apresentaremos para verificar, dentro dessas limitações, o acerto da hipótese de CHAUSSINAND. De antemão, reconhecendo as dificuldades atuais para o estudo epidemiológico do assunto, podemos imaginar quão difícil é a apreciação de fatos que ocorreram há alguns séculos. Insistimos em que mesmo em nossas deduções devemos ter sempre presente as ressalvas referidas.

1) *A difusão da tuberculose e da lepra em alguns países da Ásia e da Oceânia:* os dados referentes à lepra, nós mesmos já os levantamos em trabalhos anteriores (Tratado de Leprologia, Compêndio de Leprologia e em 1954); os pertinentes à tuberculose foram obtidos no livro "Global Epidemiology" de Simmons e colaboradores (1944), os quais também se referem ao problema da lepra.

China: no Norte, a prova tuberculínica foi positiva em 30% de escolares são com 5 a 8 anos de idade; em 80% dos 8 aos 9 anos; 85% dos 15 aos 18 anos 92% dos 19 aos 10 anos de idade. Pelo menos 8% dos adultos aparentemente são aparentemente tuberculose moderadamente avançada. Quanto à lepra, ela se encontra difundida em todo país (cerca de um milhão de casos); da Manchúria, ao Norte, à Kuangtung e à ilha de Hainan no Sul, e da Província de Cheikiang no este à de Sunkiang no oeste. Portanto, grande difusão da tuberculose e da lepra.

Japão: Tanto a tuberculose como a lepra têm alta prevalência.

Birmânia: Tuberculose e lepra frequentes sendo que em algumas áreas a incidência da endemia leprótica é das mais altas no mundo.

Ceilão: "Parece provável que a tuberculose constitua sério problema em Colombo e que a incidência seja também elevada na zona rural." A lepra é endêmica (0,50 por 1000) (I. J. L., 1938)

Formosa "A tuberculose é prevalente em todas as partes da ilha" (mortalidade em 1935; 137:100.000). Coeficiente de lepra 0,18 por 1000 (KAMIKAWA, 1938 — Cit. Bechelli e Rotberg, 1951);

Indochina: "A tuberculose é uma doença importante... Em Haiphong o coeficiente de mortalidade por tuberculose pulmonar 233:100.000 em 1937; em Saigon foi de 281, 1

no mesmo ano. A vacinação por BCG foi empregada extensivamente", A Indochina tem grande número de doentes de lepra" (a estimativa é de 15000 enfermos). Segundo SOREL o coeficiente era de 865 por 1000 em 1938 (BEHELLI e ROTBERG, 1951)

Índia: "A tuberculose é disseminada em toda ilha e a incidência da moléstia está aumentando" O coeficiente de mortalidade por tuberculose pulmonar seria de 243 por 1000, em 1938. Quanto à lepra, "estima-se que existe mais de um milhão de enfermos.

Coréia: "Muitos dos habitantes da Coréia são tuberculosos e as cifras indicam que a prevalência da moléstia está aumentando". Lepra: há entre 20 e 25 mil enfermos no país (população de 23 milhões de habitantes).

Tailândia: "A tuberculose foi uma das principais causas de morte" A lepra constitui sério problema para o país. A estimativa de 5000 enfermos provavelmente seria inferior a realidade (população de 14.464.489 em 1937). Índice de lepra de 1,27% (O. M. S. 1952).

Maláia Inglesa: "A tuberculose é encontrada em todo o país. A prevalência da lepra também é elevada".

Austrália: "A tuberculose e a lepra estão excluídas da lista de moléstias de especial importância".

Ilhas Cook e Niue: "A tuberculose é endêmica e constitui problema dos mais importantes. A lepra não é comum a não ser no norte.

Ilhas Fidji: "A tuberculose é um dos mais tremendos problemas de saúde pública em Fidji. Cerca de 90% dos jovens são infectados. O número de enfermos de lepra é grande (coeficiente de 3 por 1000, AUSTIN, 1939, cit. BEHELLI, 1954).

Oceânia Francesa (Ilhas Society, Marquesas, Tuamotu e Austras): A tuberculose é problema de máxima importância. Em 1936 a morbidade era de 1600 por 100000 habitantes, com maior prevalência nas Ilhas Marquesas, onde a positividade tuberculínica é de 30 a 35% entre os escolares. "A lepra é de ocorrência comum em todas as ilhas, mas a incidência é maior nas Ilhas Marquesas." 82:1000 nas ilhas Society (SOREL, 1937, cit. BEHELLI. ROTBERG, 1951).

Ilhas Gilbert, Ellice, Nauru: A tuberculose é muito frequente; "a prevalência da tuberculose é evidente em parte pelo fato de que, anualmente, cerca de 30% das mortes nas Ilhas Gilbert, são causadas pela tuberculose. Na Ilha de Nauru a tuberculose é considerada a segunda doença em grau de importância. A lepra ocorre em todas as ilhas de Gilbert e Nauru. Nesta em 1909 havia somente um doente de lepra conhecido; mas de 1920 até 1934 foram registrados 110 enfermos entre os 1.100 habitantes da ilha. Nas ilhas de Gibert e Ellice, coeficiente de 1:1000 (MC RINLEY, cit. BEHELLI E ROTBERG 1951).

Guam: A tuberculose constitui gravíssimo problema. Houve epidemia de lepra no começo do século, sendo a incidência muito reduzida em 1944; foram tomadas medidas profiláticas ativas contra a moléstia.

Índias Holandesas: (Java, Sumatra, Borneu e outras) "A tuberculose era de ocorrência frequente em muitas áreas e os óbitos por tuberculose constituíram cerca de 10% da mortalidade total" "A lepra era comum em toda área... Em 1937 um censo determinou a descoberta de 5.700 casos novos de lepra em Java e Madura e 1200 nas outras ilhas. Em algumas áreas, tal qual na regência de Blora, na Java Central, a moléstia é extremamente comum... No fim de 1938 havia 5.106 doentes em 47 leprosários" (a internação não era obrigatória).

Nova Caledônia: "Afirma-se que a tuberculose é prevalente em todas as ilhas" e que em Wallis e Room a incidência da tuberculose pulmonar era de 3 por 1.000. Quanto a lepra no que diz respeito a Wallis e Hoern "afirma-se que ela é rara." Registrou-se verdadeira epidemia de lepra na Nova Caledônia: observada pela primeira vez em Noumea, no ano de 1883 a 1889; em 1910, segundo ORTHOLAN, estariam infectados 90 mil dos habitantes. Ulteriormente de 1913 a 1924 registraram-se cifras menos importantes (KLINGMUELLER., cit. BEHELLI e ROTBERG, 1951)

Novas Hébridas: "No que diz respeito a tuberculose os habitantes praticamente não possuem resistência adquirida. A moléstia apresenta evolução aguda e é fatal em 100% dos casos". "A lepra tem sido reconhecida por muitos anos. Em 1925 afirmava-se que ela era comum e que estava se difundindo."

Nova Zelândia: "Durante o período de 1937 a 1942 o coeficiente de mortalidade de tuberculose era de cerca de 100.000, das mais baixas do mundo" Alguns casos de lepra são registrados anualmente entre os Maores.

Borneu Norte Sarawak e Bruner: "Afirma-se que a tuberculose era comum entre os chineses". Não há referência sobre o difusão da moléstia entre os nativos. "Poucos casos de lepra são encontrados anualmente". A moléstia tinha pouca importância nessa área.

Papua e Nova Guiné e Arquipélago de Bismark: "A tuberculose é extremamente comum; é elevada a incidência entre os nativos. Na Nova Guiné o coeficiente de lepra é de 5 por 1000 (SILENTO, 1937). Não temos dados sobre os índices de lepra em Papua e Arquipélago de Bismark.

Filipinas: "A tuberculose em todas as suas formas era prevalente nas Filipinas e considerada como causa mais frequente de óbitos. Em 1938 registraram-se 44.560 casos novos, tendo ocorrido 34.893 mortes. Em uma estimativa apressada quase um milhão dos habitantes da ilha tiveram tuberculose em qualquer de suas formas. Quanto a lepra, na estimativa de WADE, em 1926, o número de doentes seria de 15 a 30 mil (com um coeficiente por 1000 aproximado de 1,36 a 2,72)

Ilhas Fenix: "A tuberculose pulmonar ocorre frequentemente. A doença tem evolução aguda e tende a ser fatal." Não encontramos referência à lepra. A população da ilha era de 68 habitantes.

Ilhas Samoa: "A tuberculose é prevalente seja na Samoa Americana, seja no território oeste de Samoa. É relativamente recente sua introdução nas ilhas". "A lepra é endêmica nas Ilhas Ocidentais... Alguns casos foram registrados na Samoa Americana, mas julga-se que os doentes não são originários dessas ilhas.

Ilhas Solomon Britânicas: A incidência da tuberculose entre os nativos é elevada.

De acordo com INSS (1938) o coeficiente de lepra seria de 10,2 por 1000.

Ilhas "Tokelau" ou Unido: "A tuberculose não é muito prevalente" "Não foram registrados casos de lepra."

Ilhas Tonga: Embora a tuberculose esteja diminuindo em incidência, o coeficiente, de mortalidade pela moléstia e ainda muito alto" (quase 300 por 100.000 ou cerca de 6 vezes mais que nos Estados Unidos). Poucos são os casos de lepra descobertos anualmente (a população do arquipélago é de 35.000 habitantes).

Os dados referidos são em geral globais e pertinentes ao país como um todo, desconhecendo-se o que ocorre em determinadas áreas. É sabido que tanto a tuberculose como a lepra podem ser mais prevalentes em certas regiões. Por isso a apreciação dos dados é feita com esta ressalva. Deduzimos que, de modo geral, a prevalência elevada de lepra foi observada em países onde também a tuberculose se encontrava muito difundida. Como a tuberculose costuma propagar-se de modo mais rápido e mais intenso, é de se supor que camadas maiores da população tenham sido atingidas antes da lepra. Não obstante, a infecção hanseniana veio a atingir níveis elevados nessas mesmas regiões. Se fôssemos considerar apressada e superficialmente este fato, poderíamos até concluir que a tuberculose teria favorecido a propagação da lepra. Evidentemente isto não corresponde à realidade, pois a associação observada não indica a existência de uma relação de causa e efeito. De fato, é preciso ter presente as condições ambientes que podem ocasionar elevada prevalência seja da tuberculose, seja da lepra. Na verdade existe, na maioria dos países considerados, como também no nosso, muitas condições (miséria, promiscuidade, sub-nutrição, verminose.) que propiciam maior desenvolvimento da tuberculose e da lepra (sobretudo nos leprominosos negativos).

Anotemos que em determinada área de um dos países a tuberculose era muito difundida e a lepra pouco freqüente (Wallis e Hoorn, na Nova Caledônia). Em compensação como vimos, na grande maioria dos países, a endemia leprótica e a tuberculosa seguiam paralelas, sendo as Filipinas um dos exemplos frisantes; há, por outro lado, países em que a lepra é pouco freqüente assim como a própria tuberculose (Nova Zelândia).

Em suma, os dados epidemiológicos apresentados não oferecem elementos favoráveis à hipótese.

2) *Coefficiente de mortalidade pela tuberculose em 100.000 habitantes em alguns países e difusão da lepra:* o coeficiente de mortalidade pode fornecer indicação muito útil para se julgar da difusão da tuberculose em determinado país ou área. Em princípio, e sobretudo antes da descoberta das medicações contra a tuberculose, quanto maior aquele coeficiente maior a difusão da moléstia e a tuberculização da população. Daí procurarmos verificar a difusão da lepra em correlação ao coeficiente da mortalidade pela tuberculose.

Os dados referentes a esta moléstia foram extraídos da tese de MASCARENHAS (tabela n.º 7 pág. 40).

Chile: alto coeficiente de mortalidade por tuberculose (262/100.000 em 1930; 260 em 1940; 202 em 1949 e 150 em 1950). Lepra ausente.

Estados Unidos da América do Norte: coeficiente de mortalidade baixo 71/100.000 em 1930; 48 em 1940; 23 em 1950). Ausência de difusão da lepra que não constitui problema de saúde pública (cerca de 2.000 casos em 1944 — JOHANSEM).

Espanha: O coeficiente de mortalidade é mais elevado que nos Estados Unidos nos últimos decênios (123/100.000 em 1930; 113 em 1940; 103 em 1950). A lepra ainda continua a se difundir no país em certas áreas (4.000 segundo as estimativas de CONTRERAS em 1947, com um coeficiente de 0,18 a 0,32 por 1.000).

Portugal: Repete-se o observado com relação à Espanha. Coeficiente de mortalidade 192/100.000 em 1930; 152 em 1940; 140 em 1950. Segundo VIEIRA (1938) existiam 3.000 casos de lepra.

Austrália: Coeficiente de mortalidade por tuberculose, baixo comparado com o de 4 países (50/100.000 em 1930; 37 em 1940; 28 em 1947). No todo, baixa prevalência de lepra.

Canadá: Também escassa difusão de lepra (0,002/100.000 HEAGERTRY, 1932) e coeficiente de mortalidade por tuberculose boixo (79/100.000 em 1930; 51 em 1940 e 26 em 1950).

União SulAfricana: Coeficientes baixos de mortalidade por tuberculose (47/100.000 em 1930; 84 em 1940; 68 em 1949). Coeficiente de lepra de 0,6/100.000 em 1940 (Departamento de Saúde, 1941).

Êstes dados epidemiológicos globais com exceção dos do Chile, referentes a países das Américas ou mesmo da Europa, não são favoráveis à hipótese de uma maior ou menor difusão da lepra de acôrdo com a tuberculização existente.

A mesma dedução pode ser tirada com relação à cidade do Rio de Janeiro: coeficiente de mortalidade por tuberculose das mais elevadas do mundo com exceção de Lisboa (500/100.000 em 1910; 322 em 1930; 326 em 1940 e 193 em 1950); não obstante o índice de prevalência da lepra é elevado.

Foi nossa intenção realizar o mesmo estudo em relação ao Estado de São Paulo, porém a precariedade dos dados sôbre a tuberculose para a maioria dos municípios, bem como as oscilações quinquenais dos coeficientes nos levaram a desistir de realizar êste confronto.

3) *Levantamento tuberculínico e índices de lepra em alguns municípios do Est. de São Paulo:* para maior uniformidade e representatividade dos resultados, consideramos apenas os da R. de Mantoux em escolares.

O levantamento tuberculínico escolar constitue elemento precioso para se avaliar a tuberculização da coletividade. Daí utilizarmo-nos também dêste elemento para verificar a correlação epidemiológica entre lepra e tuberculose.

De acôrdo com a hipótese aventada, a lepra deveria ser pouco difundida, ou com tendência a declinar naquelas áreas em que a percentagem de positividade tuberculínica fôsse elevada; ao contrário nas áreas com baixa positividade tuberculínica, maior deveria ser a tendência para a disseminação da lepra.

Os índices tuberculínicos foram levantados por diversos tisiologistas ou sanitaristas nacionais. Os coeficientes de incidência de lepra foram obtidos na Secção de Epidemiologia do Departamento de Profilaxia da Lepra, onde nós os obtivemos quando chefe dessa Secção, contando com a colaboração da Dn^a. Eunice Pinho e José Peres Neto; obtidos os coeficientes de incidência nos quinquênios de 1931-35, 1936-40, 1941-45, 1946-50 e 1951-55, verificamos a sua média. O ideal teria sido levantar os coeficientes de incidência ano por ano, de 1931 a 1956, e obter a média anual desse período.

Os dados referentes à tuberculina e à lepra foram reunidos no quadro n.º 9, tendo sido verificado o coeficiente de correlação (gráfico 2) pelo Dr. Geraldo Garcia Duarte.

Permitem as seguintes deduções:

- 1) Elevados índices de lepra observam-se, indistintamente, com positividade tuberculínica alta ou baixa;
- 2) Índices pouco elevados de lepra também são observados sem correlação direta com a maior ou menor positividade tuberculínica.

Há mesmo exemplos frisantes, contrários à hipótese. Campos de Jordão, estância de cura da tuberculose, com doentes reunidos em hospitais ou em tratamento em pensões, apresenta dos mais elevados índices de positividade tuberculínica, inclusive na zona rural: no entanto, o coeficiente de incidência da lepra é dos mais elevados. Rio Claro também se destaca por ter positividade tuberculínica elevada e coeficiente de lepra extraordinariamente alto (cêrca de 2 vêzes mais elevado que o coeficiente geral do Estado).

No outro extremo observamos municípios como o de Ariranha, Tabapuã e Urupês, com os menores índices tuberculínicos e menores coeficientes de lepra.

O estudo do coeficiente de correlação (gráfico n.º 2) evidenciou valor (R= 0,344) contrário à existência de correlação entre tubereulino positividade e baixos índices de lepra.

QUADRO N.º 9

PROVA TUBERCULÍNICA

MUNICÍPIO	AUTORES	TIPO DE TUBERCULINA	GRUPOS EXAMINADOS	N.º DE EXAMINADOS	POSITIVIDADE N.º E %	Média dos coeficientes quinquenais (% de incidência da lepra)				
Análândia Ariaranha Baurú	Graeff (1950) Pascalle (1943)	Mx. até 1:10 Mx. 1:1.000	Escolares	65	9 — (13,8%)	0,25				
			Escolares	226	11 — (4,9%)	0,05				
	Rosemberg (1950)	Pirquet Mx até 1:10	5 — 9 anos	545	— (34,5%)	0,22				
			10 — 14 anos	555	— (22,3%)					
			15 — 19 anos	471	— (32,4%)					
			20 — 29 anos	388	— (50,7%)					
			30 — 39 anos	265	— (66,7%)					
			40 — 49 anos	155	— (62,5%)					
Bebedouro	Rosemberg (1950)	Mx. até 1:10	50 — e +	120	— (72,5%)	0,22				
			1 — 4 anos	733	— (8,2%)					
			10 — 4 anos	208	— (24,0%)					
			15 — 19 anos	120	— (22,5%)					
			Escolares	70	11 — (15,7%)					
Boa Esperança Bragança Paulista	Graeff Paulo S. Cruz (1940)	Mx. até 1:10 Pirquet Mx. até 1:10	Escolares	281	39 — (13,8%)	0,18				
			10 — 14 anos	601	110 — (18,3%)	0,06				
			Escolares	146	32 — (21,9%)					
Brotas	Graeff (1950)	Mx. até 1:10	Escol.	6 — 13 anos (1934)	91	51 — (56,0%)	0,22			
			Escolares	80	58 — (72,5%)					
Campos de Jordão	Correia (1937)	Mx. a 1:1.000	Crianças não escolares	Escolares 6 — 13 a. em 1937	252	146 — (57,9%)	0,22			
			Faria, Contenho e Bolkis (1941)	Pirquet e Mantoux até 1:100	7 — 10 anos	255		180 — (70,5%)		
			Catanduva	Pascalle (1943) Rosemberg (1950)	Mantoux 1:1.000 Pirquet e Mx. 1:10	11 — 4 anos		174	121 — (69,5%)	0,24
						Escolar zona rural		352	260 — (73,8%)	
			Descalvado	Graeff (1950)	Mx. até 1:10	Escol. Do Munic.		2.962	203 — (6,85%)	0,19
						5 — 9 anos		1.034	— (13,6%)	
						10 — 14 anos		980	— (9,9%)	
						50 e + anos		275	— (23,2%)	
						Escolares		217	51 — (23,0%)	
			Dois Córregos	Graeff	Mx. até 1:10	Escolares		171	65 — (38,0%)	0,13
Escolares	143	31 — (21,6%)				0,10				
Fernando Prestes Guaratinguetá	Pascalle (1943) Rosemberg (1950)	Mx. 1:1.000 Pirquet e Mx. a 1:10	Escolares	255	13 — (5,8%)	0,10				
			1 — 4 anos	75	(4%)	0,24				
			5 — 9 anos	677	— (12,2%)					
Itajobí Itirapina Marília	Pascalle (1943) Graeff (1950) Rosemberg (1950)	Mx. até 1:1.000 Mx. a 1:10 Pirquet e Mx. a 1:10	Escolares	1.126	49 — (4,4%)	0,17				
			Escolares	141	19 — (13,4%)	0,15				
			5 — 9 anos	417	— (10,2%)	0,13				
			10 — 14 anos	1.200	— (14,5%)					
Mogi das Cruzes Pindorama Piraçununga Porto Ferreira Ribeirão Bonito Ribeirão Preto	Pascalle (1943) Pascalle (1943) Graeff Graeff Graeff Rosemberg (1950)	Mx. 1:1000 Mx. 1:1000 Mx. 1:10 Mx. 1:10 Mx. 1:10 Pirquet e Mx. 1:10	escolares	2.647	656 — (24,8%)	0,29				
			escolares	769	35 — (4,6%)	0,23				
			escolares	468	69 — (14,7%)	0,29				
			escolares	245	68 — (27,7%)	0,11				
			escolares	167	81 — (48,5%)	0,10				
			1 — 4 anos	142	— (4,9%)	0,21				
			5 — 9 anos	2.439	— (9,5%)					
			10 — 14 anos	1.169	— (10,5%)	0,21				
			30 — 39 anos	137	— (13,0%)					
			Rio Claro	Minervini e Oliveira (1941)	Pirquet	operários	299	— (48,6%)	0,40	
14 — 19 anos operários	144	— (57,0%)				0,24				
20 — 29 anos	296	14 — (4,7%)								
Santa Adélia Sta. Rita do P. Quatro	Pascalle (1943) Graeff (1950) D. S. Tuberculose (1940)	Mx. 1:1000 Mx. até 1:10 Pirquet e Mx. 1:10	escolares	711	221 — (31,0%)	0,12				
			escolares	296	14 — (4,7%)	0,24				
			5 — 9 anos	891	21 — (2,4%)					
			10 — 14 anos	862	54 — (6,3%)					
Santos	Pascalle (1943) Rosemberg (1950)	Mx. 1:1000 Pirquet e Mx. 1:10	50 e + anos	496	162 — (32,7%)	0,20				
			escolares (nºrepresentativos)	540	302 — (55,9%)					
			crianças de asilos	648	324 — (50,0%)					
			1 — 4 anos	398	— (23,3%)					
			4 — 9 anos	3.012	— (25,2%)					
São Carlos	Graeff (1950)	Mx. até 1:10	10 — 14 anos	3.252	— (37,1%)	0,20				
			escolares	311	108 — (34,7%)	0,25				
			Crianças de instituto p/ filhos de doentes	36	21 — (58,3%)					
Sorocaba	Rosemberg (1950)	Pirquet e Mx. 1:10	1 — 4 anos	212	— (28,3%)	0,05				
			5 — 9 anos	1.021	— (23,2%)					
			10 — 14 anos	838	— (35,9%)					
			50 e mais	165	— (92,7%)					
			Escolares	880	43 — (4,9%)					
Tabapuá Taubaté	S. N. Tuberc. (1946)	Pirquet e Mx. 1:100 e 1:10	Escolares	1.320	93 — (7,1%)	0,31				
			7 — 12 anos	371	— (61,5%)					
Torrinha Urupês	Graeff (1950)	Mx. até 1:0	13 — 17 anos	183	— (68,8%)	0,09				
			40 — 59 anos	37	— (97,3%)					
			Escolares	110	17 — (15,4%)					
ESTADO DE SÃO PAULO	S. N. Tuberc. (1946)	Pirquet	Escolares	305	16 — (5,3%)	0,09				
			Jaçanã (semi-rural)	B. J. D. Fleury (1941)	Pirquet	0 — 5 anos	424	50 — (11,8%)	0,21	
Pinheiros Lapa	Stein (1947) Q. Guimarães (1947)	Pirquet Mx. 1:10 Mx. até 1:10	6 — 10 anos	310	73 — (23,5%)	0,14				
			11 — 15 anos	221	78 — (35,2%)					
			0 — 14 anos	3.673	966 — (26,3%)					
			0 — 1 ano	45	23 — (51,1%)					
			1 — 5 anos	416	193 — (45,3%)					
Ipiranga	Rosemberg e Reis (1950)	Pirquet e Mx. a 1:10	6 — 12 anos	1.194	488 — (40,9%)	0,14				
			4 — 14 anos	348	— (43,0%)					
Tatuapé Barra Funda Vila Redonda Santo Amaro	" "	" "	4 — 14 anos	253	— (31,0%)	0,19				
			4 — 14 anos	247	— (31,0%)					
			4 — 14 anos	192	— (11,0%)					
			4 — 14 anos	124	— (8,0%)					
			5 — 9 s/ contágio	1.662	474 — (28,5%)					
Ipiranga	Lima e col. (1950)	Mx. 1:1.000	10 — 14 " "	1.707	617 — (36,1%)	0,19				
			5 — 9 c/ " "	198	87 — (43,93%)					
			10 — 14 " "	178	87 — (48,87%)					
			7 — 10 anos	270	55 — (20,4%)					
Jardim América	Lara (1932)	Pirquet	10 — 14 anos	180	44 — (23,9%)	0,03				
			7 — 10 anos	270	55 — (20,4%)					
Cerqueira Cesar	Paula Souza (1941)	Pirquet	Grupo E. G. Furtado	7 — 16 anos (1935)	851	— (44,4%)	0,03			
			7 — 16 anos (1939)	1.141	— (25,0%)					
			7 — 16 anos (1939)	1.141	— (25,0%)					

5) *A lepra segundo o sexo e o coeficiente de mortalidade por tuberculose no Estado de São Paulo*: Outro aspecto que pode ser estudado é o referente à correlação tuberculose/lepra relativamente ao sexo. Ainda aqui nos valem os dados reunidos por MASCARENHAS, à página 166, referentes ao coeficiente de mortalidade por tuberculose (em 100.000 habitantes), de 1938 a 1947, por sexo.

MASCULINO		FEMININO	
Ano	Coeficiente p/100.000 hab.	Ano	Coeficiente p/100.000 hab.
1938	86,78	1938	77,33
1939	77,27	1939	71,63
1940	80,16	1940	67,18
1941	81,71	1941	66,01
1942	81,38	1942	67,79
1943	79,35	1943	68,09
1944	77,29	1944	68,45
1945	77,57	1945	68,29
1946	76,17	1946	63,42
1947	74,09	1947	59,56

Como se vê os coeficientes foram maiores no sexo masculino em todos os anos. Com referência à lepra, BECHELLI e ROTBERG (1949) verificaram que de 29.921 fichados de 1924 a 1948, 18.233 pertencem ao sexo masculino e 11.688 ao sexo feminino. Sendo em número aproximado as populações masculinas e femininas destas regiões, vemos que a prevalência é bem maior entre os homens. Portanto êstes não teriam sido protegidos pela maior tuberculização observada entre eles.

Por outro lado aquêles autores, procuraram verificar a frequência dos diversos tipos de moléstia em 2.881 doentes de lepra, relacionando-os com o sexo, conforme se vê no quadro abaixo.

Sexo	Lepromatoso	Grupo indeterminado	Tuberculoide	Total
Masculino	1.077 (61,5%)	474 (27,1%)	200 (11,4%)	1.751
Feminino	569 (50,4%)	317 (28 %)	244 (21,6%)	1.130

A percentagem de casos tuberculóides é maior entre as mulheres que entre os homens. A diferença encontrada entre as duas percentagens, não pode ser atribuível à flutuação de amostras simples, sabendo-se que essa diferença (10,2%) é igual a 7,3 vezes o seu erro padrão (1,38%). Também ALONSO e FONTE (1948) observaram maior frequência do tipo tuberculóide no sexo feminino, no estudo feito de 30.715 fichas.

Também êstes dados fornecem elementos contrários ao efeito protetor da tuberculização:

6) *Coeficiente de mortalidade por tuberculose e a ocorrência da lepra segundo os grupos etários no Estado de São Paulo*: ainda aqui recorremos a MASCARENHAS (tabela 34 pág. 168) para obter os dados referentes à mor-

talidade por 100.000 habitantes, segundo os grupos etários, no Estado de São Paulo, nos decênios de 1938 a. 1947.

Grupo etário	Coefficiente p/100.000 hab.
0 — 1 meses	30,08
1 — 2 "	38,03
2 — 3 "	20,04
3 — 4 "	12,26
5 — 5 "	1,00
0 — 5 anos	21,79
5 — 10 "	7,19
10 — 15 "	12,59
15 — 20 "	66,42
20 — 30 "	133,91
30 — 40 "	129,58
40 — 50 "	126,80
50 — 60 "	115,98
60 — 70 "	95,98
70 e + "	83,09
Ignorada	83,01

Verifica-se que a mortalidade por tuberculose foi um tanto elevada de 0 a 5 anos; mais baixa de 5 a 10 e de 10 a 15; eleva-se bastante de 15 a 20 e dobra dos 20 aos 30 anos; daí para diante mantém-se elevada embora declinando um pouco.

Em relação à lepra, foi a seguinte a média dos coeficientes de incidência de 1936-1947 (calculados pela população fixa de 1940) por grupos etários em nacionais e estrangeiros (BECELLI e ROTBERG).

COEFICIENTES DE LEPROLOGIA %o.

Grupos etários	Nacionais	Estrangeiros
0 — 9	0,048	0,019
10 — 19	0,198	0,080
20 — 29	0,314	0,198
30 — 39	0,380	0,394
40 — 49	0,308	0,394
50 — 59	0,134	0,346
60 e mais	0,134	0,346

A maior ocorrência de óbitos pela tuberculose, fruto da tuberculização dos habitantes a partir dos 15 e dos 20 anos coincide com a maior frequência da lepra, não tendo havido impedimento à difusão desta. Em relação aos estrangeiros emigrados para o Estado de São Paulo, a lepra veio a ocorrer mais tardiamente, por que a exposição começou em grupos etários mais elevados e a incidência foi em níveis tão altos quanto a dos nacionais, embora talvez tivessem tido maior sensibilização à tuberculose que estes últimos. Também neste particular a hipótese aventada não encontrou apóio.

7) *Tuberculose e lepra na raça negra*: é observação corrente que os pretos costumam ser mais atacados pela tuberculose que os brancos. Quanto à lepra, PORTUGAL (1937), AGRÍCOLA e RISI (1948) MOTA e MOURA COSTA (1941), assim como BECHELLI e ROTBERG (1949), observaram não haver maior prevalência nesta ou naquela raça, coincidindo de modo geral com a densidade dos componentes étnicos na população total. Quanto à forma clínica da lepra, parece também não haver diferenças substanciais na sua ocorrência na raça branca e na negra. Registre-se, todavia, que um ou outro autor,, assinala ser a lepra menos freqüente e ocorrendo com maior freqüência de formas benignas na raça negra.

Conclusão: Os dados epidemiológicos que reunimos, com tôdas as ressalvas que a êles devem ser feitas, não favorecem a hipótese de menor difusão da lepra ou do declínio desta nas áreas mais tuberculizadas.

B. A ENDEMIAS LEPROSA INFLUENCIANDO A ENDEMIAS TUBERCULOSA

Até o momento parece não existir estudo algum procurando fixar a influência que a lepra pode exercer em relação à tuberculose sob o ponto de vista epidemiológico.

Valem porém os mesmos argumentos expendidos a propósito da influência da tuberculização sôbre a difusão da lepra.

Reunimos, como se viu, dados sôbre a associação epidemiológica entre lepra e tuberculose, no sentido de que em áreas onde existe muita lepra há também muita tuberculose e vice-versa. Estas associações poderiam ser até estatisticamente significantes. Contudo, isto não indicaria uma relação de causa e efeito entre ambas as infecções. Há uma terceira fôrça, constituída por diversos fatores (sub-alimentação, falta de higiene, promiscuidade, baixo padrão de vida e outros), a provocar a difusão das duas moléstias, sem que se possa vislumbrar uma correlação de causa e efeito entre as 2 afecções sob o ponto de vista epidemiológico.

CONCLUSÃO GERAL

Há certos dados que demonstram haver associação entre provas tuberculínicas e lepromínicas, entre tuberculose e lepra. Entretanto, segundo o estudo feito, está para ser demonstrada, de modo seguro, uma relação de causa e efeito.

Com os dados ora apresentados, não estamos de acôrdo em colocar a co-sensibilização com a tuberculose, como elemento básico, principal, dos fenômenos defensivos contra a lepra. Mesmo provada indubitavelmente esta co-sensibilização, e admitimos que os colegas possam vir a fazê-lo, parece-nos que os fenômenos imunitários desenvolvidos de modo direto entre o organismo e o próprio bacilo de Hansen é que desempenharão papel fundamental na defesa contra a lepra.

IV — RECIPROCIDADE DO COMPORTAMENTO DA INFECÇÃO LEPRÓTICA EM FACE DA TUBERCULOSE E VICE VERSA, DO PONTO DE VISTA SOROLÓGICO

A nosso convite, êste tópico será relatado pelo Prof. Almeida em trabalho à parte, que seguirá à êste relatório.

AGRADECIMENTO

Agradecemos a colaboração do Prof. José Lima Pedreira de Freitas e Gr. Geraldo Garcia Duarte (do Departamento de Medicina Preventiva da Facul-

dade de Medicina de Ribeirão Preto), pelo estudo e apreciação dos dados estatísticos, no tópico referente à epidemiologia e imuno-alergia. Somos gratos ao Sr. José Peres Neto pela sua cooperação na colheita de dados epidemiológicos no DPL.

SUMMARY

The author reports his work and other data about the correlation between tuberculosis and leprosy, considered under the immunoallergic, clinic and epidemiologic point of view.

1. Considering the immunoallergic correlation between tuberculosis and leprosy with all the data available, he says that in some materials there is an association between positive tuberculin and the positivity of lepromin. There are other elements that reduce the importance of the above mentioned association and of eventual consensibilization. New experiments should be done, especially out of urban areas and in children, in order to comprove that the paralellism of the tuberculin and lepromin curves depends of a relation of cause and effect and not of an association.

2. The researchs of Fernandez, Melson, Hadler and Zitti, and others, favor the hypothesis of a transitory tuberculin sensitization caused by the

"M. leprae" and "M. lepraemurium". However, there are many data that reduce its importance. In case it come to be proved in other experiments it wil be difficult to appreciate correctly the correlation between the tuberculin and the lepromin test. When would the first influence the second or vice-versa? and in what degree? Even proved this cross sensibilization from "M. leprae" to "M. tuberculosis", the A. thinks that it would be of slight importance, without interfering largely in the specificity of the tuberculin test.

3. Tuberculosis influencing the clinical course of leprosy and vice versa: the author believes that the data are not enough to prove that tuberculosis snakes more favorable the clinical course of leprosy and vice versa.

4. Tuberculosis influencing the epidemiology of leprosy and vice versa: the author considers the Chaussinad's hypothesis that the eradication of leprosy in Europe was chiefly determined by the presence of tuberculosis among the people. The following itens were studied: a) spreading of tuberculosis and leprosy in some countries of Asia and Oceany; b) spreading of leprosy and the death rates caused by tuberculosis; c) tuberculin test and leprosy coeficients in some areas of the State of São Paulo; d) tuberculin test and types of leprosy; e) leprosy according to sex and agegroups and death rates by tuberculosis in the State of São Paulo. The author points out that the data do not allow a definite conclusion on the subject. They do not favor the hypothesis of eradication of leprosy by spreading of tuberculosis.

BIBLIOGRAFIA

1. — ADANT, M. — La cuti-reaction à la tuberculine chez les lepreux. Comptes Rend. Soc. Biol., 1931: 108, 447.
2. — AUSTIN, C. J. — A study of leprosy in Figi. Internat. J. Leprosy, 1936: 4, 55.
3. — AUSTIN, C. J. — The tuberculin reaction in patients of the Figi Mokogai. Leprosy Hospital. Internat. J. Leprosy, 1951: 19 (1) 45.
4. — AZULAY, R. D. & CONVIT, J. The Mitsuda test in non-leprous in a non-endemic country. Internat. J. Leprosy, 1947: 15 (3) 284-6.
5. — BECHELLI, L. M. — Simpósio sôbre epidemiologia e a profilaxia da lepra. Rev. Brasil, Leprol., 1954: 22 (3-4) 157-230.

6. — BECHELLI, L. M. & GIIMARÃES, J. S. — L'influence de la tuberculose pulmonaire sur revolution des lésions cutanées lepreuses. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1937: 5 (n. especial) 157-185.
7. — BECHELLI, L. M., KEIL, H. & ROTBERG, A. — Resultados da lepromino-reação em países não endêmicos de lepra. Nota preliminar. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1945: 13 (1) 21.
8. — BECHELLI, L. M., QUAGLIATO, R. & MASSIF, S. J. — Calmetização de holandeses radicados há cerca de 3 anos no Brasil e sem contacto com doentes de lepra. Resúmenes Congr. Internat. Lepra — VI, Madrid, 1953 pg. 78.
9. — BECHELLI, L. M. & ROTBERG, A. — Epidemiologia da lepra. *Compêndio de Leprologia*, SN.L., Rio de Janeiro, 1951, 499-535.
10. — BECHELLI, L. M. & ROTBERG, A. — Contribuição para o estudo da herança de resistência à infecção leprosa: a lepra no Estado de São Paulo (Brasil) segundo a naturalidade. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1956: 24 (1/2) 37.
11. — BRAY, G. W. — The story of leprosy at Naurú. *Internat. J. Leprosy*, 1934: 2 (4) 319.
12. — BUDIANSKY, E. — Comportamento da alergia tuberculínica em filhos de leproso, após calmetização. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1949: 17 (1) 27-30.
13. — CAMPOS, N. S. — A ação das sulfonas nos comunicantes Mitsuda negativos. Interpretação imunobiológica dos efeitos positivamente. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1948: 16 (2) 89.
14. — CAMPOS, N. S.; ROSEMBERG, J. & AUN, J. N. — Correlação tuberculina-lepromina. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1955: 23 (1-4) 23-40.
15. — CAMPOS, N. S.; ROSEMBERG, J. & AUN, J. N. — Significado patogênico da correlação dos resultados das reações lepromínica e tuberculínica em comunicantes de lepra. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1958: 24 (3) 1.
16. — CAMPOS, N. S.; ROTBERG, A. — Reações precoces e tardias à lepromina. Estudo e correlação. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1947: 15 (1) 29-38.
17. — CHAUSSINAND, R. — Tuberculose at lépre, maladies antagoniques. Eviction de la lépre par la tuberculose. *Internat. J. Leprosy*, 1948: 16 (4) 431.
18. — CHAUSSINAND, R. — Tuberculose at lépre, maladies antagoniques. La Lèpre, Paris, 1950, 146-152.
19. — CILENTO, R. — Leprosy in Australia and its dependencies. *Internat. J. Leprosy*, 1937: 5 (1) 45.
20. — CONVIT, J.; AZULAY, R. D.; BERMUDEZ, D. & SALGADO, P. — The lepromin-test In tuberculous persons in a non-endemic area. *Internat. J. Leprosy*, 1944: 12 (n. esp.) 60.
21. — CUMMINS, S. L. & WILLIAMS, E. M. — Cutaneous sensitivity to acid. fast bacilli in suspension. *Brit. Med. J.*, 1934: 3824 (1) 702-703.
22. — DUBOIS, A. — La cuti-reaction à la tuberculina es les lépreus. *Ann. Beige Med. Trop.*, 1932: 12, 1.
23. — DHARMENDRA & JAIKARIA, S. S. — Studies of the lepromin test. 2 — Results of the in healthy persons in endemic and non-endemic areas. *Leprosy India*, 1941: 13 (2) 40.
24. — DHARMENDRA & JAIKARIA, S. S. — Studies of the lepromin test. 10 — Results of the test with various antigens in non contacts. *Leprosy India*, 1943: 15 (2) 40-45.
25. — EVANS, K. L. — The tuberculin reaction in leprosy. *Brit. J. Derm. Syph.*, 1930: 42 443.
26. — FERNANDEZ, J. M. M. — Estudio comparativo de la reaccion de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas. *Rev. Argent. Dermosif.*, 1939: 23 (3.a parte) 425.
27. — FERNANDEZ, J. M. M. — Influencia del factor tuberculosis sobre la reaccion a la lepromina. *Rev. Argent. Norte-Amer. Cien. Med.*, 1943: 1 (5/6) 592.
28. — FERNANDEZ, J. M. M. — Relaciones entre alergia tuberculosa y lepra. *Rev. Tidal.*, 1943: 1, 19.

29. — FERNANDEZ, J. M. M. — Sensitization to lepromin in presumably non leprosus individuals. *Internat J. Leprosy*, 1943: 11, 15.
30. — FERNANDEZ, J. M. M. — Influencia del factor tuberculosis sobre la reacción a la lepromina. *Rev. Argent. Norte-Amer. Cienc. Med.*, 1944: 1 (5-6) 592.
31. — FERNANDEZ, J. M. M. — Relaciones inmuno-alérgicas entre tuberculosis y lepra. *Actas Dermo-Sif.*, 1952: 43 (6) 471-496.
32. — FERNANDEZ, J. M. M. — Sensitization to tuberculin induced by lepromin. *Leprosy Rev.*, 1955: 26 (4) 163.
33. — FERNANDEZ, J. M. M. — Influence of the tuberculosis factor on the clinical and immunological evolution of the child contacts with leprosy patients. *Internat. J. Leprosy*, 1955: 23 (3) 243-258.
34. — FLOCH, H. & DESTOMBES, P. — Reactions de Mitsuda et von Pirquet. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1950: 18 (4) 181-185.
35. — GINÉS, A. R. & POLETTI, J. G. — La reacción de Mitsuda en los vacunados con BCG. Posibilidades de la vacunación BCG en la profilaxia de la lepra. *Roja Tstol.*, 1945: 5, 284.
36. — HADLER, W. A. & ZITTI, L. M. — Estudo da sensibilidade tuberculínica em cobaias normais inoculados experimentalmente com "M. leprae", "M. lepraemurium" e "M. tuberculosis". *Rev. Brasil. Leprol.*, 1953: 21 (4) 341-364.
37. — HARREL, G. T. & HORNE, S. F. — The reaction to lepromin of patients with sarcoid or tuberculosis compared with that of patients in general hospitals. Apresentado ao 40th. Annual Meeting of the American Soc. Trop. Med., St. Louis, 1949.
38. — IGNACIO, J. L., PALAFOX, C. A. Sr JOSE Jr., F. A. — Mitsuda reactions induced by repeated lepromin testing children removed at birth from their leprous parents. *Internat. J. Leprosy*, 1955: 23 (3) 259.
39. — JADASSHON — Patologia da Lepra (trad. R. Margarido). *Rev. Brasil. Leprol.*, 1937: 5, 114.
40. — LARA, C. B.; PALAFOX, C. A.; IGNACIO, J. L. & NOLASCO, J. O. — Children of leprosy patients isolated at birth, given lepromin and BCG injections, then returned the colony, first report. *Internat. J. Leprosy*, 1956: 24 (4) 382-392.
41. — LELOIR, H. — *Traité pratique et theorique de la lépre*. Ed. Delahaye et Lecroanler, Paris, 1886.
42. — LIMA, S. O. & MAGARÃO, M. F. — Cutirreação à tuberculina em doentes de lepra. *Clínica Tistol.*, 1952: 7 (24) 65.
43. — LOWE, J. & DAVEY, T. F. — Tuberculin and lepromin reactions in Nigéria. An analysis of the data of Love and Mc Nulty. *Internat. J. Leprosy*, 1956: 24 (4) 919.
44. — LOWE, J. & Mc NULTY, F. — Tuberculosis and leprosy. *Leprosy Rev.*, 1953: 24 (2) 61-89.
45. — Mc KINLEY, E. B. — Lepra nas ilhas Gilbert e Ellice, 1932. Cit. in *Internet. J. Leprosy*, 1944: 12 (supl.) 50.
46. — MASCARENHAS, R. S. — Contribuição para o estudo da administração dos Serviços Estaduais de tuberculose em S. Paulo. Tese, São Paulo, 1953.
47. — MELSON, R. S. — Tuberculin hypersensitiveness in Guinea-pigs inoculated intmdermally with human leprous nodules. *Internat. J. Leprosy*, 1938: 6 (3) 462.
48. — MITSUDA & OGAWA — A study of one hundred. and fifty autopsies of leprosy. *Internat. J. Leprosy*, 1937: 5 (1) 53.
49. — MUIR, E. — Leprosy and tuberculosis. A comparison. *Leprosy Rev.* 1937: 8 (3) 117.
50. — NEYRA, RAMIREZ, J. & PESCE, H. — Estudio de 288 casos de las correlaciones inmologicas lepra-tuberculosis. El vlrage de la Iepremino reaccion con BCG y sua aplicacion a la profilaxia de la lepra. *Temas Leprol.*, 1952: 7 (24).

51. — NICOLLE, C. — Reaction à la tuberculin clans la lépre (inoculations sous-cutanée, dérmique et conjunctivale). *Compt. rend. Acad. Sc.* 1907: 145.
52. — PASCALE, H. — Visão panorâmica da epidemiologia da tuberculose em São Paulo e sua importância em face da guerra. *Arq. Hig. Saúde Púb.*, 1943: 8 (18) 119-147.
53. — PÁTEO Jr., J. D. — Da lepra incipiente na vigilância sanitária dos focos domiciliares (Estudo dos comunicantes). *Rev. Brasil. Leprol.*, 1949: 17 (4) 249.
54. — RABELLO, F. E. A. — Relatório sobre BCG apresentado à Soc. Brasil. Leprol., set. 1957.
55. — RABELLO, Jr. — Sôbre a co-infecção tuberculosa dos doentes de lepra. *Folha Med.*, 1935: 16 (9) 141.
56. — RABELLO Jr. — Novos achados e indagações no tema. Imunobiologia da lepra. *Folha Med.*, 1936: 17 (21) 349.
57. — RADNA, R. — Note cur la reaction de Mitsuda chez des aujets indenes lépre. *Ann. Soc. Beige Med. Trop.*, 1938: 18 (1) 63-72.
58. ROGERS, L. & MUIR, E. — Leprosy. Bristol, 1925 e 1940.
59. — ROTBERG, A. — Estudos sôbre as reações tuberculínicas na lepra. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1938: 6 (3) 245.
60. ROTBERG, A. — Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology pathogenesis and classification of forms of disease. Based on 1529 lepromin test cases. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1937: 5 (n. esp.) 45.
61. — ROTBERG, A.; BECHELLI, L. M. & HEIL, H. — Reação de Matsuda em area não leprogênica. *Congr. Internat. Lepra — V, Havana, 1948 p.* 586-594.
62. — ROTBERG, A. & CAMPOS, N. S. — Lepromino-reações em indivíduos são em São Paulo, não comunicantes. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1948: 16 (4) 267-275.
63. — ROTBERG, A. & OLIVEIRA, J. F. — A reação da lepromina na tuberculose. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1937: 5 (n. esp.) 287.
64. SAKURAI, H. — Tuberculin reaction in lepers, 4.º meeting of rap. *Assoc. Lepers. Zentralblatt Haut u. Geschlch.*, 1932: 41, 686.
65. — SUHUJMAN, S. — Estudo comparativo entre as reações de Mentous e a de Mitsuda nas diversas formas clinicas de lepra. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1945: 13 (4) 231.
66. — SOREL, F. P. J. — Lepra em Nova Caledônia, 1939. cit in *Internat. J. Leprosy*, 1944: 12 (supl.) 53.
67. — SOREL, F. P. J. — Lepra na Ilha Sociedade e outras, 1937. cit. in *Internat. J. Leprosy*, 1944: 12 (supl.) 50.
68. — SOUZA, R. P.; FERRAZ, N. T. & BEUHELLI, L. M. — Influência do BCG vivo e morto sobre a reação de Mitsuda. *An. E Congr. Hig.*, Belo Horizonte, 1953, 781.
69. — STANCIOLI, J. & PIRES, M. — Testes de Mitsuda em tuberculosos. *Arq. Min. Leprol.*, 1952: 12 (2) 107.
70. — WADE, H. W. — Filipinas, 1926. cit. Souza Araujo, 1929.
71. WADE, H. W. — The lepromin reaction in normal dogs. *Internat. J. Leprosy*, 1941: 9 (I) 39.
72. WADE, H. W. — Reaction to tuberculina in leprosy. A review. *Internat. J. Leprosy*, 1950: 18 (3) 373.
73. WADE, H. W. — The lepromin reaction and nonspecific reactivity to tuberculin. *Internat. J. Leprosy*, 1956: 24 (4) 464-470.
74. WADE, H. W. & LEDO WSHY, V. — The leprosy epidemia at Nauru; a review with data on the status since 1937. *Internat. J. Leprosy*, 1952: 20 (1) 1.
75. WAYSON — Leprosy with tuberculosis in Hawaii. *Publ. Health Rep.*, 1934: 49 (41) 201.

DIVERSIDADE DE COMPORTAMENTO ENTRE OS SOROS DE LEpra E DE TUBERCULOSE, EM REAÇÕES COM FRAÇÕES ISOLADAS DO BACILO DA TUBERCULOSE*

PROF. JOSÉ OLIVEIRA DE ALMEIDA**

O estudo comparativo entre soros de tuberculose e de lepra em face do mesmo antígeno extraído do bacilo da tuberculose ou de outras bactérias ácido-resistentes em reações de fixação de complemento sempre demonstrou um paralelismo de funcionamento.

Algumas diferenças entre soro de lepra e soro de tuberculose são de tal forma marcantes que uma confusão não é possível como no caso da reação de Rubino; outras vezes essa diferenciação se faz sentir no emprêgo de antígenos lipóides extraídos de coração de boi quando os soros de lepra lepromatosa reagem inespecificamente e mais intensamente do que os soros de tuberculose em fase ativa. Quando as reações de fixação de complemento são feitas com antígenos à base de cardiolipina por técnica quantitativa padronizada a interferência da reagina lepromatosa na especificidade da reação de Wassermann torna-se desprezível (ALMEIDA, LIMA, L. S. e CARVALHO, 1955). No entanto soros de lepra ainda dão elevada percentagem de reações inespecíficas, com cardiolipina ou sitolipina, em reação de floculação (PORTELLA e ALMEIDA, 1952). Antígenos extraídos do bacilo da tuberculose reagindo com soro de lepra mostram reações que projetadas em gráfico, logaritmo de complemento-logito de hemólise, determinam *inclinações de fixação* significativamente diferentes daquelas obtidas com soro de tuberculosos. Tal diferença poderia ser a base de um método soro-lógico para diferenciação entre o anticorpo tuberculoso e o leproso (ALMEIDA e SILVERSTEIN, 1955). Nos estudos de *isofixação de complemento* com antígenos solúveis em piridina não houve diferença de tipo de curva entre lepra e tuberculose (ALMEIDA, 1956). A especificidade da reação foi demonstrada, pois os títulos determinados em soros de lepra foram proporcionais à atividade do processo infeccioso (ALMEIDA, CARVALHO e PADRON, 1956) em um inquérito feito no Sanatório Padre Bento com 534 doentes de lepra lepromatosa.

O fracionamento do antígeno solúvel em piridina (PANGBORN, 1956) mostrou que tôda a sua reatividade estava contida em uma fração moderadamente solúvel em metanol, e compunha-se de lipo-polissacarídeos contendo 1 a 2% de fósforo e 30 a 50% de carboidratos, provavelmente manose. A complexidade das reações de fixação de complemento obtidas com antígenos mais purificados demonstraram que a fração lipo-polissacarídea poderia conter um hapteno capaz de se combinar com o anticorpo tuberculoso formando um complexo que não fixava complemento (THOMPSON e ALMEIDA, 1956-1957). Quando o hapteno contaminava outro antígeno, dotado de capacidade fixadora, a reação sofria marcada inibição. Esta inibição foi proporcional à quantidade do hapteno contaminante mas era mais intensa com soros de tuberculosos que com o de leproso; nestes últimos a inibição era menor que 33% enquanto que em tuberculose era maior que 50%. O comportamento desta fração antigênica diferia também com o soro de calazar em que a inibição era ainda menor. Explicar-se-ia desta forma a pequena influência de contaminantes na sorologia do calazar e o sucesso de antígenos impuros, como o W. K. K., no diagnóstico presuntivo da leishmaniose visceral (ALMEIDA, 1956).

O isolamento desse cripto-antígeno demonstrou a diversidade entre o anticorpo da lepra e o anticorpo da tuberculose e os de outras infecções não correlatas, como calazar e doença de Chagas (ALMEIDA, 1956).

* Este trabalho foi realizado com fundos do Conselho Nacional de Pesquisas.

** Professor Catedrático de Microbiologia e Imunologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto. Est. São Paulo. Brasil.

Haveria então grande interesse na demonstração de anticorpos específicos para o cripto-antígeno em soros de lepra da forma tuberculóide, não reagente em fixação de complemento com antígenos solúveis em piridina ou de casos de reatividade moderada de lepra lepromatosa. Seria uma reação de inibição da fixação *de* complemento do tipo já descrito em outros sistemas (RICE, 1948). Tais estudos estão em progresso.

Cripto-antígenos foram também isolados de culturas de BCG de comportamento semelhante àqueles isolados da amostra H-37 Rv; não pudemos verificar nenhuma diferença do comportamento sorológico dos cripto-antígenos de amostras virulentas ou avirulentas (BCG) do bacilo da tuberculose. Um fato curioso é que não foi possível demonstrar a presença de anticorpos específicos para o hapteno em cobaias repetidamente inoculadas com BCG.

A presença de cripto-antígenos pôde determinar com o soro de lepra o aparecimento de reações atípicas e paradoxais, ao lado de reações típicas. Tais reações faziam parte de um sistema que pôde ser estudado pelo método das superfícies iso-hemolíticas, (ALMEIDA, 1957). (Trabalho em publicação).

A admissão da identidade dos anticorpos no tuberculoso, leproso ou no vacinado por BCG deve merecer maior cuidado pois somente com o fracionamento de antígenos e técnicas sorológicas construídas para a demonstração de cripto-reações é que será possível mostrar as relações de imunidade possivelmente existentes nas infecções produzidas por bacilos ácool-ácido resistentes.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, J. O., 1956, Complement fixation reactions with antigens isolated from tubercle bacilli, Annual Report of the Division of Laboratories and Research. New York State Department of Health, Albany. pg. 12-13.
2. ALMEIDA, J. O., CARVALHO, R. P. S., & PADRON, C., 1956, Complement-fixing antibodies in the sera of 534 lepromatous lepers under treatment with sulfones, Rev. brasil. leprol., 24 (3): 17-22.
3. ALMEIDA, J. O., LIMA, L. S. & CARVALHO, R. P. S., 1955, The value of the quantitative complement-fixation test for syphilis in leprosy, Am. J. Trop. Med., 4 (1) : 41-46.
4. ALMEIDA, J. O., Si SILVERSTEIN, A. M., 1957, Effect of complement fixation on slope of complement titration, Federal Proc., 14: 1491.
5. PANGBORN, M. C., 1956, Antigens of the tubercle bacillus, Annual Report of the Division of Laboratories and Research, New York State Department of Health, Albany, pg. 11.
6. — PORTELLA, O. B., & ALMEIDA, J. O., 1952, Reações de microfloculação com cardiolipina e sitolipina em soros de leprosos, Rev. brasil. leprol., 20 (1) : 30-40.
7. RICE, C. E., 1948, Some factors influencing the selection of a complement-fixation method. II. Parallel use of the direct and indirect techniques, J. Immunol., 60: 11-16.
8. THOMPSON, W. R., & ALMEIDA, J. O., 1956, Use of model systems to indicate presence of a second agent in tuberculosis antigen preparations, Annual Report, idem, pg. 33-34.
9. THOMPSON, W. R., & ALMEIDA, J. O., 1957, Model systems for complement-fixation indicating new agents with predicted properties, (*em publicação*).

"RECIPROCIDADE DO COMPORTAMENTO DA INFECÇÃO LEPRÓTICA EM FACE DA TUBERCULOSE E VICE-VERSA, DO PONTO DE VISTA EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, IMUNO-ALÉRGICO E SOROLÓGICO"

DR. J. N. AUN

Tendo em vista que o Prof. José Rosemberg prêso a programas oficiais em São Paulo ficou impedido de comparecer a êste conclave e considerando que, por motivos alheios à nossa vontade, o seu relatório não se encontra em nossas mãos, tentaremos apresentar em linhas gerais e esquematicamente a nossa

posição, face ao problema que ora está em debate. O que será exposto a seguir, representa a nossa opinião, resultante da experiência que sôbre o assunto acumulamos nos trabalhos que realizamos em colaboração com o Prof. José Rosemberg e o Dr. Nelson Souza Campos, desde 1949.

Por outro lado, dado que não se trata de relatório concatenado prèviamente, aproveitaremos o ensejo para, também, apreciar alguns fatos e opiniões apresentados pelo Prof. Marino Bechelli na exposição que acaba de fazer.

INFECÇÃO TUBERCULOSA E POSITIVAÇÃO DA REAÇÃO DE MITSUDA

Já foi visto que o Prof. Azulay ao comentar os trabalhos de Fernandez e citar os seus próprios, pôs em relêvo a relação entre a infecção tuberculosa e a positivação da reação de Mitsuda.

Falam ainda a favor desta correlação o aumento progressivo, paralelo com o evolver da idade, da positividade das reações de tuberculina e da lepromina. Os indivíduos tuberculino positivos respondem ao Mitsuda em uma alta percentagem. Para só citar um exemplo, lembraremos a primeira pesquisa que realizamos no Educandário D. Duarte, em crianças recolhidas com as mais variadas idades ingressando no estabelecimento, algumas já tuberculino-positivas. Em 45 crianças Mantoux-positivo tôdas eram também Mitsuda positivo. Em 140 crianças negativas ao Mantoux, 84 reagiram à lepromina. A explicação do fato de terem sido encontradas crianças insensíveis à tuberculina e positivas ao Mitsuda será dada mais adiante.

No material do Instituto de Pesquisas Clemente Ferreira, onde contamos com crianças residentes na área de ação do Dispensário do referido Instituto, pudemos acompanhar com mais rigor a elevação dos índices de positividade à tuberculina, com o aumento da idade. Esses índices costumam ser elevados dada as características da infecção tuberculosa das populações às quais pertencem essas crianças. Ora, nesses indivíduos temos verificado a extrema concordância do aumento progressivo também, com a idade, da reação de Mitsuda positiva.

ÊsSES fatos representam uma resposta mais direta e concreta ao assunto. Inúmeros autores, entre êles, Chaussinand, como é sabido, tentaram demonstrar o antagonismo entre tuberculose e lepra através a marcha secular das duas endemias. Vimos como o Prof. Bechelli nega êsse antagonismo. A nosso ver êste é uni aspecto muito movediço, de difícil apuração, dado que a epidemiologia das duas doenças se modificou e vem se modificando no tempo e no espaço influindo nela fatores de terreno humano, do diagnóstico, da terapêutica e da própria profilaxia. Assim sendo os fatos e o material estudados, são dificilmente comparáveis e toldam a sua análise mais segura. Por isso preferimos argumentar com os dados mais diretos e concretos, citados no inicio dêste item.

SENSIBILIDADE E IMUNIDADE

Algumas considerações devem ser feitas no terreno imunobiológico, para que melhor sejam compreendidas as relações discutidas entre a infecção tuberculosa e a reação lepromínica.

Quando o bacilo de Koch ou o BCG entram num dado organismo, podem desenvolver-se dois estados diferentes, sendo um de imunidade, isto é, resistência e outro de alergia, isto é, de sensibilidade. A imensa maioria dos autores que se ocuparam do assunto, entre os quais nós nos alinhamos, considera imunidade e sensibilidade, fenômenos independentes e dissociáveis. As duas respostas orgânicas, de sensibilidade e de imunidade, poderão coexistir no mesmo organismo, porque o arcabouço bacteriano contém frações químicas, sensibilizantes e imunizantes. O mesmo se dá evidentemente com a infecção leprótica.

O bacilo de Hansen pode desenvolver ao mesmo tempo, reações de sensibilidade e de imunidade. A reação precoce de Fernandez esteriotipa a primeira e a de Mitsuda, traduz a segunda.

Para a tuberculose ainda não encontramos um teste de resistência, equivalente à reação de Mitsuda na lepra. Por outro lado é certo que a reação tuberculínica traduz um estado de sensibilidade na tuberculose.

Sensibilidade e imunidade podem ser condicionadas pelo fator terreno, pela virulência, quantidade e via de penetração dos bacilos. Assim sendo, ambas podem caminhar paralelamente, no sentido positivo ou negativo, podem se dissociar faltando uma e permanecendo outra, bem como variar extraordinariamente na intensidade de sua manifestação. Tanto sensibilidade como imunidade podem ir de zero a cem. Ora encontramos pequena sensibilidade ora muito alta. O mesmo em relação à imunidade. É óbvio que essas variações podem ser constatadas no mesmo indivíduo no correr do tempo. Ainda mais elas podem depois de terem se desenvolvido, se apagar completamente como se verifica na tuberculose. Em relação à sensibilidade tuberculínica é enorme a massa de observações atestando o seu desaparecimento na infecção tuberculosa. O fato é ainda muito mais freqüente com os indivíduos vacinados com o BCG porque êste bacilo-vacina é mais imunizante do que alergizante.

Êsses dados devem estar sempre bem presentes em nosso espírito. Na discussão do problema, fala-se comumente na correlação tuberculina e Mitsuda, e o Prof. Bechelli a ela ha pouco se referiu. Isto pode gerar confusões. Em um dos nossos primeiros trabalhos já chamamos a atenção de que a expressão correlação tuberculina e Mitsuda deve ser entendida por coexistência de respostas à tuberculina e ao Mitsuda. Isso porque não há relação de causa e efeito entre a primeira e a segunda. A reação de Plantoux ou de Pirquet traduz exclusivamente um estado de sensibilidade na tuberculose, enquanto que a reação de Mitsuda expressa um estado de imunidade na lepra.

Vamos aduzir agora alguns fatos, experimentais e clínicos que servirão para aclarar ainda mais a questão que nos ocupa.

DISSOCIAÇÃO ENTRE ALERGIA E IMUNIDADE E INDEPENDÊNCIA ENTRE REAÇÃO TUBERCULÍNICA E LEPROMÍNICA.

Indivíduos há que se infectam com o bacilo de Koch, se alergizam e assim permanecem. Outros perdem sua alergia com o tempo. Indivíduos há, que embora tendo se infectado com o bacilo da tuberculose não chegam a desenvolver sua alergia, mesmo sofrendo contágios reiterados. A falta de desenvolvimento da alergia ou a maior freqüência do seu apagamento após ter se desenvolvido, são fatos mais comuns na vacinação pelo BCG.

Após o desaparecimento da sensibilidade tuberculínica, é comum permanecer um estado de sensibilidade infratuberculínica (alergia infratuberculínica). Durante os estados infratuberculínicos o organismo não reage mais, mesmo à tuberculina bruta, porém mantém uma sensibilidade residual que pode ser posta em evidência com a introdução na derme do próprio corpo bacilar (BCB vivo ou morto) o qual desencadeia um nítido fenômeno de Koch. Inclusive a alergia infratuberculínica pode esvaír-se completamente chegando o organismo à absoluta analergia. Êsses fatos todos foram demonstrados em trabalhos de Arlindo de Assis e Rosemberg e confirmados por trabalhos estrangeiros.

Sendo a alergia e a imunidade fenômenos dissociáveis, como já foi dito, a resistência poderá permanecer mesmo com o desaparecimento da primeira. Experimentalmente já se demonstrou fartamente em animais de laboratório, que com a supressão da alergia pode manter-se a imunidade e que os organismos imunizados e dessensibilizados resistem melhor às super-infecções virulentas, do que aqueles que continuam alérgicos (Birkaugh — Imunidade iatérgica). Com a vacinação BCG pelo método concorrente, já foi demonstrado, por Arlindo

de Assis e por Rosemberg e colabs., que se pode desenvolver elevados níveis de imunidade antituberculosa no organismo humano acompanhada de baixa sensibilidade tuberculínica ou semente associado a estados infratuberculínicos ou ainda sem nenhuma sensibilidade, isto é, com analergia absoluta.

Assim encarado o problema fica fácil esclarecer as aparentes discrepâncias encontradas no estudo das respostas à tuberculina e a reação de Mitsuda.

A — Reação de tuberculina positiva e Mitsuda positivo.

Não há correlação de causa e efeito entre a primeira e a segunda; há apenas coexistência entre as duas reações. Existe um estado de infecção tuberculosa ou de imunização pelo BCG que desencadeou alergia responsável pela resposta positiva à tuberculina e imunidade não só antituberculosa como cruzada antileprótica responsável pela resposta positiva ao Mitsuda.

B — Reação à tuberculina positiva e Mitsuda negativo.

Surgirá nos casos em que a infecção tuberculosa tendo desenvolvido alergia, não desencadeou entretanto imunidade antileprótica. Este fato também pode ocorrer com a vacinação BCG porém, pela nossa experiência, sabemos que essa eventualidade é muito rara.

C — Reação à tuberculina negativa com reação de Mitsuda positiva.

Essa situação aparece na infecção virulenta e com muito mais freqüência na vacinação BCG nos casos em que se desencadeou imunidade cruzada antileprótica tendo a alergia desaparecido com o tempo ou naqueles em que esta última nem chegou a se desenvolver.

É óbvio que as situações mencionadas só serão válidas para os casos em que não houve contágio com o "*Micobacterium leprae*".

Pelo exposto compreende-se perfeitamente que, os organismos infectados com o bacilo de Koch e portanto tuberculino-positivos (a reação tuberculínica positiva, traduz apenas um estado de impregnação bacilar) reagem em alta proporção à lepromina, por isso que a tuberculose pode desencadear uma imunidade cruzada para a lepra. Compreende-se também que organismos infectados com o bacilo de Koch e que perderam a sua alergia tuberculínica com o tempo, possam continuar com o seu estado de imunidade cruzada para a lepra e portanto se apresentem Mitsuda positivos.

Esta última eventualidade, como já foi dita e repetimos, ocorre com muito mais freqüência nos organismos vacinados com o BCG. No caso citado no início deste comentário, relativo ao comportamento das crianças do Educandário D. Duarte, lembramos que encontramos 140 crianças negativas ao Mantoux, das quais 84 reagiram à lepromina. Ora, tanto estas como as outras encontradas positivas ao Mantoux, tinham sido vacinados com o BCG por via oral 4 a 5 anos antes. O Prof. Bechelli, ao apresentar a tabela referente a esse nosso material, estranhou este fato julgando haver uma discrepância. A nosso ver, pelo que foi explicado, não há contradição nenhuma, pois se trata de crianças que desenvolveram a capacidade de reagir à lepromina por efeito da ingestão do BCG embora não apresentassem sensibilidade à tuberculina, na ocasião em que foram testadas anos depois. Citemos de passagem que algumas dessas crianças deste último grupo, demonstraram possuir um estado de alergia infratuberculínica. Enfim, a dissociação entre alergia tuberculínica e imunidade explicam as diferenças encontradas nas respostas na reação de Mantoux e na reação de Mitsuda, repetimos, naqueles indivíduos infectados com o bacilo de Koch ou vacinados com o BCG.

CAPACIDADE DO BCG EM POSITIVAR O MITSUDA

Outro aspecto da questão, é o do de se saber se realmente o BCG pode exercer um efeito desencadeante da reação de Mitsuda. Em oito anos de experiência acumulada sobre o assunto, chegamos à convicção de que o BCG pos-

sue realmente a capacidade de tornar positivos à lepromina, os organismos que são negativos a esta.

Uma das argumentações que se fizeram, invalidando esta afirmativa é de que a primeira introdução de lepromina num indivíduo negativo ao Mitsuda, poderá desenvolver a capacidade orgânica de responder de modo positivo a uma segunda introdução de lepromina. Isto é, em última análise, a se aceitar esta objeção, que a lepromina é capaz por si só com um único teste, de desencadear uma resposta positiva ao Mitsuda nos testes subsequentes. Em princípio não negamos esta possibilidade. Será preciso proceder a injeções de lepromina, repetidas a intervalos certos (de um mês por exemplo). Estamos empenhados neste estudo. De qualquer forma parece que esta positivação ocorre em percentuais discretos. Entretanto, o Prof. Bechelli falou em 80%.

Outro aspecto a averiguar, é se estas respostas positivas à lepromina se mantêm por muito tempo.

Ora, nas nossas experiências este fator não pode ser levado em conta. Dois tipos de experiências que realizamos, demonstram claramente, ter sido o BCG e tão somente este, o responsável pelo desencadeamento da reação de Mitsuda positiva, a saber:

- a. — Administração de BCG, por via oral, em recém-nascidos simultaneamente com a injeção de lepromina na derme. Nessas crianças não foi feito então nenhum outro teste lepromínico. Em 100% esta única injeção de lepromina deu resposta positiva num prazo de 23 a 60 dias após a ingestão do BCG. Nas crianças testemunhas, que não tomaram o BCG, o local em que se injetou a lepromina não revelou nenhuma reação. Em dois testes anuais subsequentes as respostas à lepromina mantiveram-se negativas.
- b. — Indivíduos que vinham se submetendo a injeções lepromínicas, repetidas anualmente (até 6 anos de observação) sempre com respostas reiteradamente negativas, foram vacinados com BCG. Num teste ulterior, 95% passaram a apresentar o Mitsuda positivo. Ainda, o que é mais importante, após a ingestão do BCG, observou-se em pontos da derme, onde anteriormente havia sido injetada a lepromina com resposta negativa, nítidas reações positivas de Mitsuda cuja especificidade foi comprovada histologicamente.

A reação de Mitsuda positivada por efeito do BCG é persistente, pois verificamos que ela vem se mantendo positiva há 8 anos, nos grupos mais velhos de observação.

Se o poder do BCG para desencadear a reação de Mitsuda nos parece indiscutível, pode-se admitir por outro lado que, a repetição com intervalos curtos, de injeção de lepromina, consiga criar alguma capacidade orgânica de reagir ao Mitsuda. Todos sabemos que a lepromina contém bacilos de Hansen mortos.

A introdução repetida de lepromina, poderá determinar uma soma de corpos bacilares responsáveis pelo desencadeamento da reação de Mitsuda; provavelmente em caráter fugaz. É fato conhecido há longos anos que com o bacilo de Koch morto, ou BCG morto pode-se desencadear sensibilidade tuberculínica transitória e até uma discreta imunidade. Não esqueçamos porém que todas as tentativas de vacinação antituberculosa com germens mortos têm fracassado. Em nossas experiências comparamos o poder desencadeante da reação de Mitsuda administrando por via oral BCG fresco (de 24 horas), BCG de 15 dias mantido em geladeira, BCG de 20 dias mantido em temperatura ambiente e BCG morto. Os percentuais de respostas positivas ao Mitsuda foram decrescendo paralelamente com a menor vitalidade do BCG para se tornarem insignificantes quando se tratar de vacina morta.

Em nossa experiência o BCG tem mostrado a capacidade de positivar o Mitsuda em mais de 90% dos indivíduos vacinados. Não acreditamos que esses

resultados possam ser comparados àqueles mencionados com a simples administração da lepromina. Se a própria lepromina pode em certas condições de experimentação desencadear uma resposta positiva ao Mitsuda, esta não terá evidentemente a significação imunobiológica que encerra a reação de Mitsuda positivada à custa da infecção virulenta pelo bacilo de Koch ou de Hansen ou da vacinação BCG.

Ainda não foi provado que se possa obter uma imunização com resultado prático com micobactéria morta, tanto na tuberculose como na lepra. Se assim fôra a vacinação antituberculosa com bacilos de Koch mortos, ou com BCG morto teria sido eficaz, o que não ocorreu. Êste tipo de vacinação poderia então ser empregado com êxito na imunização cruzada contra a lepra. Finalmente a própria profilaxia antileprótica poderia ser realizada com a simples administração da lepromina.

Nossa experiência e a de inúmeros pesquisadores comprovam que a vacina BCG desencadeia uma viragem em massa e rápida da reação de Mitsuda.

Nós verificamos que recém-nascidos, que ingeriram BCG na primeira semana de vida, podem ter um Mitsuda positivo aos 28 dias de idade.

Será uma redundância afirmar nesta assembléia que congrega os maiores leprólogos do país, que é ponto pacífico considerar o Mitsuda positivo como uma expressão de resistência ao bacilo de Hansen. Não será lógico portanto aguardar que as populações se tornem positivas ao Mitsuda com o correr da idade à custa de infecções virulentas, incontrolláveis, do bacilo de Hansen ou de Koch, se com a simples vacinação com o BCG podemos positivar em massa à lepromina os indivíduos desde a mais tenra idade.

COMENTÁRIOS AOS TRABALHOS APRESENTADOS PELOS RELATORES DO 2.º TEMA

PROF. F. E. RABELLO:

Estou de acôrdo com o Dr. Bechelli em que, infelizmente, o material a nossa disposição quanto à epidemiologia, para discutir as correlações lepra-tuberculose em termos de epidemiologia, além de dados escassos, está muito mal trabalhado. Em grande parte é por isso mesmo que êsse simpósio foi evocado, para que doravante nós possamos enfrentar êsse problema em busca da verdade, ou mesmo conjugando aqueles que expõem idéias opostas, juntos num trabalho para seguir um plano pelos dois aprovado, por exemplo. Entretanto, não resta dúvida que há certos dados que podem ser apreciados sob o ponto de vista epidemiológico, que trazem certas sugestões, que se manifestam sugestivos, no terreno das correlações lepra e tuberculose. Eu por exemplo trouxe aqui, dados colhidos no trabalho em que Rotberg, Bechelli e Keil (1950) comparam norte-americanos sadios e tuberculosos, e brasileiros sadios e tuberculosos. As cifras são as seguintes: êles encontraram Mitsuda duas cruces e três cruces, na gradação seguinte: norte-americanos sadios, 62.4; norte-americanos tuberculosos, 59.7; na área em que apenas um contágio existe, que é o contágio pelo BK. Passando para a área onde podem operar os dois contágios, nós temos brasileiros sadios, 71.7, brasileiros tuberculosos, 85. Há uma certa gradação quando a gente abandona a área onde um contágio se exerce sozinho, para uma área onde os dois contágios podem se exercer conjugados. Agora, quanto à lepromina ainda, há também a mesma sugestão de ação correlativa, quando são considerados os dois extremos-negativos e três cruces, da seguinte maneira: negativos: norte-americanos sadios, 14.1, norte-americanos tuberculosos 16. Do lado fortemente positivo: 3 cruces, havia 3.1 entre os norte-americanos sadios, apenas, entretanto, 13.7, aumento substancial para os norte-americanos tuberculosos. Mas passando para a área endêmica, para os

dois contágios nós vemos desde logo, para os brasileiros sadios e os brasileiros tuberculosos respectivamente 1.8 contra 21.2. Aqui eu junto os resultados de Stancioli e Pires, com os de Rotberg e Fleury: 11 e 4.2 negativos e do lado três cruces 64.0. Comprovando-se novamente que em termos negativos e fortemente positivos nós temos um excesso na área em que os dois contágios puderam ter atuado, conjugadamente. Curioso também que com a tuberculina os mesmos autores fornecem dados igualmente sugestivos: reações fortemente positivas nos norte-americanos sadios, 19%, norte-americanos tuberculosos, 30% enquanto que entre brasileiros sadios 72.6. Nós vemos aqui surgir algo muito interessante, que foi discutido no meu relatório, que é o seguinte, que a ocorrência, levando em consideração apenas o Mantoux fortemente positivo de tão poucos casos de alergia tuberculínica no material estrangeiro, em contraposição com o que se vê no material brasileiro. Agora, isto pode ser interpretado também em termos de Mitsuda positivo que não passou de 60% mais ou menos no material estrangeiro, pode ser talvez interpretado como se o Mitsuda positivo pudesse significar um certo grau de resistência que estivesse sendo evidenciado por asses portadores de tuberculose pulmonar. É algo que Rotberg e Fleury fizeram também, o reparo que eles fizeram no trabalho de 1937, em que eles encontraram que tuberculosos pulmonares em mau estado tinham 32.2% de Mitsuda negativo. Ao passo que bons casos de Tp. acusavam apenas 7,5 de Mitsuda negativo. Neste ponto eu me encontro também no meu relatório juntamente com o grupo de Nelson, Aun e Rosemberg, no sentido de que mesmo na ausência do Mantoux positivo, a queda de alergia tuberculínica, diante de um Mitsuda positivo talvez seja um índice de resistência na tuberculose. Ainda sobre estrangeiros o percentual de holandeses de tuberculina positiva não é só inexplicável é simplesmente incrível. Entretanto fatos são fatos. Esse fato aliás apreciado em termos de queda da alergia tuberculínica e sua expressão em termos de resistência com o Mitsuda positivo parece viável. Por outro lado a origem rural desses lavradores seria um argumento para o Dr. Bechelli, que eles já trariam de lá pouca tuberculose. Entretanto vou defender mais uma vez a hipótese da precessão da tuberculose sobre a lepra. Em 1.º lugar mesmo porventura errado eu reclamo a prioridade. Fui eu em 1935, muito antes de Bieling, em 36, que falou sobre essa hipótese da precessão. Para mim o estrangeiro pode muito bem adoecer sob a forma lepromatosa. Eu explico isso aqui na pág. 19. "Outro fator lá lembrado por mim anteriormente em 37 poderia ser o da transplantação de um lugar onde a sensibilização pelo vírus tuberculoso protege suficientemente o indivíduo conferindo maior resistência para a lepra, para um outro lugar onde essa resistência seria facilmente dominada em face de uma epidemia quantitativa e qualitativamente importante. Explicação idêntica é atualmente admitida por alguns autores para o caso da tuberculose em senegaleses". Eu escrevi isso em 1941. A saber: formas benignas no Senegal, formas malignas na França, não obstante uma alergia já bem difundida entre esses africanos. Mencionando a existência de investigações feitas no Senegal, não só no Senegal como também no Ubang e Basutolândia, Tanganika, Congo Belga, isso interessa muito porque são zonas de alta endemicidade leprosa, Besançon e Arnold acentuam a benignidade da tuberculose do negro nessas regiões. Ninguém jamais encontrou em tais negros as evoluções tuberculosas e agudas e malignas dos negros transplantados. Isto é muito atual, foi escrito em 1941 mas é muito atual. Lembram os achados de Lowe na Nigéria em que se fala que há pouca tuberculose na Nigéria. Possivelmente não existe pouca tuberculose. Ela talvez seja tão difundida como noutros lugares da Africa, mas sob *formas inaparentes*, sob formas benignas, que só naturalmente a pesquisa sistemática com abreugrafia em massa e outras técnicas, como a pesquisa da alergia infra tuberculínica também poderia trazer à luz. Aliás o foco da Nigéria é peculiar por causa da grande incidência de formas indeterminadas, incaracterísticas sobretudo, e também tuberculóides. Não necessariamente tuberculóides, sobretudo indeterminadas e tuberculóides. É impossível acompanhar o Dr. Bechelli

nos numerosos quadros em que a correlação tuberculose e lepra é traduzido em termos de Mantoux positivo ou negativo. Eu proponho que a Comissão aceite tão semente para o futuro dados em comunicantes considerados como terreno, solo virgem receptível, explorados devidamente tanto a infra-tuberculínica como a exclusão de Tp. inaparente. Nesse sentido como comparar a subida do Mantoux com a do Mitsuda se justamente o que interessa conhecer é o fenômeno da queda da alergia tuberculínica e sua eventual substituição em termos de resistência Mitsuda positivo. Na mesma ordem de idéias porque não Mitsuda negativo, e Mantoux positivo? E o que discuto no meu relatório chamando a atenção para o caso dos conviventes na pág. 15 em que eu digo "que muito de acôrdo com o que tem sido comprovado por Nelson Souza Campos sôbre o destino de crianças conviventes Mitsuda negativo e Mantoux positivo como mais expostas a lepra e a formas mais graves da moléstia do que mesmo aquelas que sendo tanto Mitsuda negativo como Mantoux negativo houvessem sucumbido ao contágio específico sem exibir pelo contraste uma incapacidade comprovada de virar o Mitsuda ainda mesmo diante do estímulo tuberculoso". Agora, sôbre o tal Mitsuda espontâneo. Preliminarmente não pode ser "espontâneo". Vamos entrar num acôrdo e aqueles que acreditam nisto concordem em dizer que é cripto-induzido. Mas nunca espontâneo. É uma cripto-indução. Quer dizer nós temos o BCG para explicar, mas aqueles que não aceitam preferirão dizer que é uma cripto-indução. Isso será melhor do que dizer espontâneo. Só há uma possibilidade: que a lepromina antígeno grosseiro e que até certo ponto pode atuar como corpo estranho, possa também enquistar em certas condições e que contendo então BH mortos pudesse funcionar exatamente como os implantes de leproma, nas experiências de Melsona e Chaussinand. Seria uma explicação para os casos em que uma segunda inoculação então seria positiva. Eu também como os outros que me antecederam não nego que exista essa possibilidade. Estou até aduzindo uma explicação, uma coisa que viesse facilitar esta idéia. Termina com algumas questões que eu queria colocar diante do plenário. A primeira é sôbre a margem anérgica do Dr. Rotberg. Eu imagino o seguinte: num lote de crianças de 2 a 10 anos, idade a meu ver ideal, constituindo um solo virgem para as 2 micobacteriáceas, qual é a composição dêste grupo em relação ao Mitsuda negativo? Vamos admitir Rotberg até agora. Seria uma quantidade de crianças Mitsuda negativo porque não estiveram ainda expostas as micobacteriáceas e uma outra parte que é negativa, congênitamente, por ausência do fator N. Vamos admitir isso, para discussão. Pegamos esse lote de crianças, inoculamos com BCG e o que é que vemos até agora? Até agora não vimos nenhuma fazer lepromatose, forma lepromatosa. De modo que em crianças constituindo solo virgem, o BCG é capaz de atacar a margem anérgica e aparentemente liquidar com ela. Essa é uma questão que eu coloco ao plenário aqui e que me parece de capital importância. A outra não menos capital é o seguinte: é que o plenário resolva aqui por declarações pessoais de cada um quais são os dentre aqui presentes capazes de encontrar ou que acreditam ter encontrado uma objeção à experiência crucial citada pelo Dr. Aun, da lepromina e do BCG inoculados no mesmo dia. Essa experiência é crucial. Eu por exemplo não encontro nenhuma objeção.

Uma terceira razão contra uma tal margem anérgica eu encontro nas experiências de Nelson Souza Campos: 4, 5, 7, e mesmo 9 inoculações negativas com a lepromina, até que afinal é feito o BCG e ocorre viragem global ao nível dos pontos meses antes inoculados.

PROF. R. D. AZULAY

Para que meu raciocínio seja tanto quanto possível completo, eu seria obrigado a repetir rapidamente algumas coisas que disse ontem. Quando nós começamos a estudar o assunto foi-nos ensinado que os 70 a 80% de reação lepromina-positivo no Brasil eram devidos a uma impregnação prévia com o

Micobacterium leprae. Isso ocorreu também com Fernandez e com outros que estudaram o assunto e verificou-se que em países em que não havia lepra, também se encontrava o mesmo percentual. Então a primeira idéia, a idéia mais lógica, mais natural, era de que houvesse uma co-sensibilização e a co-sensibilização mais natural devido à larga disseminação de uma outra micobacteriácea, seria o fator tuberculose. E foi por isso que, como único elemento que nós tínhamos e aquêles que começaram a estudar Asses assuntos, os pioneiros nesses assuntos, para mostrar que havia alguma correlação, era o teste tuberculínico. Talvez tenha sido um êrro nosso, mas era a única maneira que tínhamos naquela circunstância para mostrar que havia realmente alguma relação. Hoje sou daquêles que pensam que esta relação: teste tuberculínico e teste lepromínico não deve ser levada na devida consideração, ou pelo menos numa consideração que possa servir como base fundamental para a tese que nós defendemos. Hoje estou abandonando o problema de que a sensibilidade tuberculínica teria realmente uma importância capital na interpretação dêsses assuntos. Tanto assim que nas minhas experiências de animais, hoje, não faço tuberculina. Não me interessa. Cometemos êste êrro até certo ponto, porque êste êrro era uma consequência natural, lógica, de uma cadeia de raciocínios que estava se fazendo. É possível que haja alguns outros de meus colegas que não compartilhem dêsse meu ponto de vista, mas êsse é o meu. Ora, e isto porque? Porque conforme Dr. Ann demonstrou hoje muito bem, nós não podemos comparar um teste que revela sensibilidade, um teste que revela alergia, o teste tuberculínico, com um teste que é inteiramente diferente, que revelaria, se nós admitirmos resistência, uma imunidade ainda que parcial, mas de qualquer maneira uma forma de resistência. São duas coisas que não se podem comparar, no meu entendimento. Elas serviram, e tanto serviram, que na própria exposição do Dr. Bechelli nós vemos que elas marcham bem em uma série de experiências de autores. De vez em quando a gente vê discrepâncias. Porque? Porque os dois testes não podem se superpor: vão junto até um certo ponto, mas depois já não podem ir mais juntos pelas seguintes razões: é que, conforme Dr. Aun mostrou muito bem, o problema da alergia é flutuante, e sendo flutuante não podemos compará-lo com um processo inteiramente diferente. Mas um ponto para o qual desejava chamar a atenção dos senhores e que não foi até agora atacado e me parece fundamental, é o seguinte: é que se está misturando muito tuberculose com BCG e lepra. Acho que o problema deve ser estudado diferentemente. Tuberculose e lepra, podem ser um ponto de estudo, de investigação. BCG e lepra são outra coisa, não direi totalmente diferente, mas quase totalmente diferente. Vou explicar porque: porque quando estudamos tuberculose e lepra, estamos lidando com um antígeno vivo, virulento, um antígeno que, se por um lado produz a formação de elementos imunizantes, por outro lado produz também doença, quer dizer, agride o organismo; é justamente por causa dêsse fator da virulência que nós temos aquela flutuação tuberculínica às vêzes se exagerando nas formas sérias, e outras vêzes chegando a zero nas mesmas formas sérias, de tuberculose. Se êle não serve para medir a resistência na tuberculose, muito menos poderia servir como têrmo comparativo para medir a resistência na lepra, levando em consideração o Mitsuda. Então, no meu entender, tudo aqui que o Dr. Bechelli disse, como uma argumentação contrária até certo ponto à nossa doutrina, não encontra justificativa olhando-se por êsse novo prisma. Tudo aquilo que serviu para nossa argumentação no início dos nossos trabalhos, hoje está servindo para uma argumentação contrária, no trabalho dos opositores. Então é por isso, acho eu, que nós cometemos um êrro e os opositores estão cometendo o mesmo êrro neste momento. Estão caindo no mesmo êrro que nós caímos. Não devemos comparar essas duas coisas, por essa razão: porque no fator *Micobacterium tuberculosis* há esta virulência que interfere muito, não poderia deixar de interferir. Com BCG e Lepra é bem diferente. Temos antígeno vivo mas avirulento. Então aqui as defesas do organismo não estão preocupadas com esse fator. Quando se fazia o teste tuberculínico era para verificar se o BCG

realmente tinha induzido uma transformação no organismo, se a sua presença tinha sido sentida pelo organismo, mas não que a tuberculina positividade pudesse demonstrar qualquer expressão de resistência ou coisa parecida, e é por isso que eu ontem também dizia, que nem mesmo a estrutura tuberculóide deveria ser considerada como um fator de resistência. Ela é uma coisa que aparece neste complexo muito grande que seria a resistência e que, como nós não temos elementos palpáveis para dizer, por falha dos nossos meios, que possa ser apenas coincidência da presença de granuloma tuberculóide. De maneira que eu queria chamar muita atenção para que não se generalizassem os dados encontrados nesta equação — TUBERCULINA — LEPRO — para os dados encontrados nesta outra equação — BCG — LEPRO que são muito diferentes, inteiramente diferentes. Está claro que muita coisa serve para complementar uma e outra, porém nem tudo. Se nós fôssemos basear os nossos trabalhos neste problema de tuberculina, então bastaria um argumento: o lepromatoso ser tuberculino positivo e Mitsuda negativo para derrubar tudo. Então, e a prova disso está em dados agora concretos, como nós fizemos no Seaview Hospital com a lepromino-reação e encontramos 70% de Fernandez positivo naquelas crianças tuberculosas com o complexo primário e no entanto a positividade tardia foi mais ou menos de 40%, o que é que nós estávamos demonstrando? Nós estávamos demonstrando isto: que êstes 70% ou Fernandez, sim, poderiam, até certo ponto, se superpor à tuberculina. No entanto, nesses que eram sensíveis à tuberculina e à lepromina tipo tuberculina (vamos dizer êsse termo para facilitar a compreensão), apenas 40% dêles era Mitsuda positivo, quer dizer, nestes 30 não havia resistência, havia alergia. Nestes 40 deveria haver resistência somada à alergia. De maneira que êste era um ponto para o qual gostaria de chamar muito a atenção, para que não se generalizem os dados encontrados nesses dois complexos — Lepra e tuberculose de um lado — e BCG e lepra de outro lado, porque não podem se superpor e também não podemos comparar teste tuberculínico com teste lepromínico, senão vamos querer comparar água e vinho e as conclusões serão absolutamente erradas, haja visto os dados contraditórios que se encontram, contraditórios na aparência, mas realmente explicáveis dentro da imunologia.

PROF. WALTER HADLER

Queríamos discutir apenas um ponto que foi diversas vezes referido na apresentação do Dr. Aun e que serviu mesmo como base para suas conclusões. Trata-se da interpretação da reação da lepromina como sendo reação de resistência. Nossa impressão é que não temos dados, no momento atual, suficientes para que seja efetuado êste tipo de interpretação. Isto, tanto no que se refere a dados de experimentação animal como de experimentação clínica, em seres humanos. A experimentação mostra que animais que reagem com lesões cuja estrutura é idêntica à apresentada pela reação tipicamente negativa à lepromina (como por ex. o rato e o hamster, em algumas lesões), apesar de serem histologicamente negativos à lepromina, apresentam, no entanto, resistência ao *M. leprae*. Portanto, em ausência de reação positiva à lepromina existe resistência a essa micobactéria, nessas duas espécies animais. Ao contrário, essas mesmas duas espécies são susceptíveis ao *M. lepraemurium*. Êstes fatos revelam ausência de relação entre susceptibilidade e resistência, de um lado e, o tipo de reação à lepromina, de outro. Por outro lado, animais cuja estrutura da reação à lepromina se identifica à da reação positiva (por ex. o cobaió e o coelho), são animais que apresentam resistência ao *M. leprae* e ao *M. lepraemurium*. Como se verifica, tanto em presença de reação negativa, como em presença de reação positiva existe resistência. Analisando os dados sobre tuberculose experimental, baseando-se em trabalhos efetuados principalmente por autores americanos, verifica-se que, principalmente em relação ao coelho (trabalhos de Lurie), existem raças dotadas de susceptibilidade ou resistência

diferentes, frente ao *M. tuberculosis*. No entanto, dentro dessa grande variação de resistência encontramos sempre um único tipo de lesão, a lesão tuberculóide, isto é, a lesão que se identifica a da reação positiva à lepromina. Portanto, apesar da reação positiva é encontrada toda gama de resistência, em u'a mesma espécie animal. Essas variações do grau de resistência estão relacionadas com famílias ou com outros fatores. Ao contrário, na tuberculose do camundongo, existem também gradações de resistência, também relacionadas com fator familiar. No entanto, o camundongo reage ao *M. tuberculosis* de maneira especial; apresenta, nas lesões, células espumosas, que contêm numerosos bacilos. Estas células se não são idênticas à célula leprosa, são muito mais próximas desta célula que da epitelióide, dada a quantidade de bacilos que contêm e a pequena capacidade de metabolização, principalmente de lipídes. São células que contêm numerosas gotículas sudanófilas. Neste caso verifica-se que, em presença de lesão cuja estrutura histológica é semelhante à encontrada na reação tipicamente negativa à lepromina, existem também várias gradações de resistência. Portanto, é preferível considerar que há ausência de relação entre a resistência e o tipo de reação apresentado pelos tecidos. Essa independência está mais ou menos bem fundamentada sob o ponto de vista experimental. No caso especial da lepra humana, devido a particularidades biológicas do *Mycobacterium leprae*, existe relação entre a resistência, manifestada pela forma clínica e pela evolução dos doentes, e o tipo de reação apresentada pelos tecidos. Mas, isto parece mais coincidência e não constitui argumento suficiente para considerar a reação da lepromina como teste de resistência ou de imunidade. Mesmo em relação à reação da lepromina, no caso do cobaio, verifica-se que existe diversidade de comportamento do cobaio não vacinado pelo BCG, em relação ao vacinado, no sentido de que a vacinação produz evolução acelerada da lesão tuberculóide, isto é, produz modificações da reação dos tecidos do animal. Então, neste animal que sempre reage positivamente à lepromina, o BCG tem função de produzir modificações na reação inflamatória. Este seria mais um dado que fala contra a interpretação da reação da lepromina como teste de resistência. Apenas pode-se dizer que esta reação, no homem, quando positiva, indica uma forma de reação dos tecidos que por circunstâncias especiais coincide com evolução favorável da lepra.

PROF. PAULA SOUZA

Nós gostaríamos de focalizar aqui alguns aspectos referentes à tuberculina, com suas reações de sensibilidade e resistência e salientar, sobretudo, que o assunto é complexo e ainda longe de estar perfeitamente estabelecido. Pela forma de exposição do Dr. Aun, o assunto não só parece liquidado como a teoria sobre a sensibilidade e a resistência aqui apresentada já está assente e aceita em definitivo pelo mundo inteiro. Realmente parece não haver mais qualquer dúvida com relação à separação entre sensibilidade e resistência; é fundamental porém que se diga de maneira clara que, embora o mundo inteiro saiba que há diferença entre sensibilidade e resistência, isso não significa que, por igual, concorde com o raciocínio apresentado aqui, como definitivo e universal pelo Dr. Aun, no que tange às relações da tuberculina com o BCG. Pelo contrário tanto a Organização Mundial de Saúde, como o Departamento de Saúde dos EE. UU., à base de ampla observação e experimentações das mais perfeitas, após planejamento prévio cuidadosamente estudado, em que tudo foi organizado com requintado cuidado, chegaram a resultados completamente opostos ao aqui apresentado, como em definitivo, pelo Dr. Aun. Esses trabalhos vieram documentar que, animais preparados com a mesma cepa de BCG parenteral, se apresentavam com imunidade tanto mais acentuada, quanto mais fortes eram suas reações positivas à tuberculina. Não confundiam com isso imunidade com sensibilidade, nem consideravam relação de causa e efeito, mas observaram que havia um paralelismo, uma correlação no aparecimento de

ambos. Quer dizer, tôda vez que assinalavam maior sensibilidade em animais preparados por determinada amostra de BCG, maior também era a resistência encontrada. E isso, com um programa de trabalho planejado em equipe, com riqueza de recursos e em grandes lotes de animais, todos muito bem estudados, criados e mantidos em condições técnicas tão excepcionais que, nós no Brasil, nas condições de trabalho em que nos encontramos não poderíamos ter. Esse assunto como se vê, não está encerrado e difere do que apresentou o Dr. Aun. A Organização Mundial de Saúde quando aceita que a tuberculina post-vacinal deve ser positiva para então considerar o indivíduo beneficiado pela premunicação, não está ignorando que haja separação entre sensibilidade e resistência, ou considerando que essa sensibilidade seja a causa da resistência. A base teórica e experimental é outra. Esse ponto de vista é de publicações do ano de 1955, vejam bem a data 1955, e não de há anos como fazia crêr a exposição do Dr. Aun. O BCG por via parenteral produz, na grande maioria dos casos, sensibilidade à tuberculina diluída isto é, de 5 a 10 unidades. Todavia, com certas vacinas o grau de sensibilidade produzida é fraca. Permita-me lêr êste trecho publicado no n.º 12 de 1955 do Boletim da OMS, em que essa questão de sensibilidade é amplamente tratada: *"o grau de alergia post vacinal depende da atividade da vacina empregada: cada vez que se efetuam estudos minuciosamente controlados constata-se que uma vacina ativa produz urna alergia quase que tão forte quanto aquela que é devida a infecção natural. A alergia mais fraca que se obtinha anteriormente e que ainda se obtém em numerosas campanhas de vacinação em série, pode ser em parte atribuída ao emprêgo de vacinas atenuadas ou a má aplicação técnica. Não se observou nenhum fato que prove que a alergia diminua ou desaparece depois da vacinação intradérmica etc."* Nós queremos salientar que essa opinião é baseada inteiramente em comprovações através da via parenteral. O que precisa ser melhor explicado e não o foi até hoje é o seguinte: porque a vacinação oral não sensibiliza, senão um pequeno percentual de casos e somente a altas concentrações de tuberculina, enquanto essa mesma vacina sob a forma intradérmica provoca grande sensibilidade e nítida ao Mantoux 1/1000? Dizem os partidários da vacinação oral que, os 200 mg de BCG ingeridos provocam grande resistência ou um R maiúsculo e uma pequena sensibilidade ou s minúsculo. A comprovação dêsse fato não é convincente; os trabalhos a respeito são falhos estatisticamente. Não sabemos como explicar que uma vacina em quantidades tão diferentes, uma enorme, como é a de 200 mg. por via oral, só provoque uma reação de sensibilidade pequeníssima, enquanto que essa mesma vacina em dose reduzida como a de milígramo, se introduzida intradérmicamente desperta grande sensibilidade. Não é por ignorar que sensibilidade e resistência sejam cousas diferentes que trabalhos internacionais, de magnífica feitura técnica como os publicados recentemente sob a responsabilidade da OMS, assinalam que a sensibilidade conferida pelo BCG intradérmico é igual à da infecção natural, sendo aparente e persistente mesmo com doses pequenas de tuberculina como as de 5 a 10 unidades. Entretanto entre nós, por via oral, semente com doses imensas encontramos positividade, não só de modo efêmero como em pequeno percentual. Na Faculdade de Higiene por exemplo não encontramos nem 40% do conjunto de crianças com viragem tuberculínica post BCG, dados êsses já levados a Congresso e que, pelo que pude deduzir dos debates havidos, reputo semelhantes aos de muitos outros pesquisadores.

Há um outro fato sôbre tuberculina que nós desejamos chamar muito a atenção e já referido aqui, de passagem, pelo Prof. Rabello. São os referentes aos trabalhos de Palmer sôbre reações falsas quando se usa tuberculina concentrada. São trabalhos que não podem ficar ignorados, porque talvez muita pesquisa baseada em resultados tuberculínicos precise ser revista. A própria tuberculina e a reação por ela provocada, ainda precisa ser estudada mais profundamente. Não se pode estar aceitando comprovada a existência de infecção tuberculosa, unicamente porque uma tuberculina foi positiva e dêsse fato

tirar conclusões definitivas. Até prova em contrário, as altas concentrações de tuberculina intra-dérmica devem ser consideradas como capazes de provocar reações falsas. Asse trabalho de Palmer e colaboradores nós reputamos de uma importância fundamental, a tal ponto que hoje não mais usamos na Faculdade de Higiene tuberculina a 1/10. Acabamos de ouvir o trabalho de Bechelli que reestuda a relação alergia-Mitsuda. A dificuldade de interpretação, tal a diversidade de dados que apresentou não poderia ter ocorrido justamente devido à tuberculina a 1/10? A razão dêsse trabalho de Palmer que me permito sintetizar aqui, se prende exatamente ao falseamento devido a altas concentrações.

Grupos de enfermeiras, parte vivendo em ambiente com contágio e outra parte sem êle são provados com tuberculina bem diluída. Encontra êle diferença nítida e já clássica entre os dois grupos, isto é, no do ambiente sem contágio um percentual de alergia menor do que o do ambiente de contágio. Quer dizer a importância do contágio é confirmada. Todavia, quando passa à tuberculina em alta concentração essa diferença entre os dois grupos desaparece como se o contágio não tivesse mais qualquer influência; os dois grupos se apresentam frente à tuberculina com os mesmos percentuais o que é de difícil explicação. Subdividindo grupos com e sem contágio de acôrdo com a proveniência das diferentes regiões dos EE. UU. encontra êle resultados completamente diferentes, enquanto que com a tuberculina diluída permanece nítida a diferença entre os grupos com contágio e o sem contágio; assim na zona A por exemplo, os dois grupos reagem fortemente e por igual à tuberculina, enquanto que na B essa reação é muito baixa para ambos. Essa comprovação, bem como outras no mesmo sentido, permitiu considerar que uma outra causa estava interferindo fortemente, prejudicando a interpretação e mascarando a tuberculose; para estarmos seguros de que estamos tratando de tuberculose mesmo, só deveriam ser consideradas como positivas as reações provocadas com tuberculina a grandes diluições. Por êsses dados a tuberculina positiva a grandes concentrações não pode mais servir para uma afirmação segura que se trata de infecção tuberculosa.

É oportuno aqui focalizar, em parêntesis, um aspecto também muito curioso que o Prof. Azulay chamou a atenção e que também eu gostaria de chamar, apenas que em sentido inverso. O Prof. Azulay disse que nós não devíamos estar nos baseando na tuberculina para pensar em infecção, pois ela pode ser negativa e haver infecção. O curioso é o seguinte: outrora quando se procurava correlacionar tuberculose-Mitsuda, era válida a tuberculina porque era ela a base da observação. Como a tuberculina não vem confirmando essa correlação 100% entraram em campo para sua explicação novos fatores como sensibilidade ou resistência, e agora então essa outra anotação: a tuberculina é insuficiente para assinalar a infecção tuberculosa. Se analisarmos os trabalhos de BCG desde o seu começo, vamos encontrar isso repetidamente. Se comprovava que o BCG era absorvido e válido pela alergia que desenvolvia; na hora em que é constatado que o BCG por via oral não provoca freqüentemente essa viragem, a alergia provocada por germes avirulentos deixa de ter valor ou melhor, passa até a ser considerada prejudicial. Como não consigo compreender essa contradição da obtenção da alergia conforme a via de entrada do BCG, pediria uma explicação do seguinte: porque quando se injeta o mesmo germe por via intradérmica com dose mínima, na base de unidades de miligramo se obtém viragem fortemente positiva com tuberculina diluída e quando se emprega BCG em dose altíssima, 200 mg, êsse mesmo germe é incapaz de provocar a viragem inicial com tuberculina a essa mesma diluição? Bem sei que se afirma que a prova de sua influência não é mais a viragem tuberculínica mas sim a lepromínica. Isso porém não explicaria a contradição entre os resultados brasileiros e os de órgãos internacionais como a OMS. asse é o ponto fundamental. Porque que êsse mesmo germe a 200 miligramas, por via oral, não dá de início uma grande sensibilidade, tal como as pequenas doses intradérmicas? E preciso que fique claro que não se trata de desensibilização com doses repetidas. *É o de nunca*

sensibilizar, porque todos que usam a via oral sabem que há um alto percentual de casos que não viram.

Agora há uma outra questão que nós desejaríamos focalizar nem que seja rapidamente, já que está encerrando o meu tempo e que, a nosso ver, é a causa de muitas das grandes dúvidas aqui surgidas. É o referente à variabilidade imensa dos produtos utilizados para as pesquisas nacionais; êsse assunto já foi ligeiramente referido pelo Dr. Bechelli e por outros relatores, mas devemos nos deter nele, uma vez que se trata de ponto fundamental. Não é possível continuarmos a nos utilizar de material de pesquisa como vimos fazendo sem que o mesmo seja uniformizado. O BCG por exempla. Tenho alguma experiência e algumas comprovações; na mesa redonda da Faculdade de Higiene sobre êsse assunto, bem como na da Secretaria de Saúde, levamos o assunto a debate e não houve uma voz que se levantasse em contrário a êste fato: o BCG não é distribuído corretamente no Brasil; sua viabilidade no momento de utilização é irregular. É um produto que não apresenta segurança alguma. Contamina-se com grande facilidade e frequência. É comum o indivíduo ingerir o BCG já contaminado. Não se sabe qual a proporção de BCG vivo existente em cada dose de 100 mg ou mesmo sua viabilidade. Desde 1952 no Congresso de Higiene de Belo Horizonte temos clamado inutilmente contra isso. É questão inadiável e fundamental. Outra substância importante é a tuberculina; os erros a que leva são imensos também. O Dr. Aun realçou muito bem a questão, ao informar que para tôdas as suas pesquisas usa sempre tuberculina de uma só qualidade, retirada de uma solução mãe e da qual êle faz as diluições. É o que todos nós deveríamos fazer. Irei mesmo provocar êsse assunto na Comissão de ante-projetos de estudos. Se quizermos fazer no Brasil trabalhos sobre BCG teremos que contar com produtos bem controlados e de rendimento uniforme em tôda a parte. Um simples fato, como os estudos sobre a adsorção da tuberculina pelo vidro, serve de exemplo. Nós usamos na Faculdade de Higiene, tuberculina da mesma proveniência da utilizada no Instituto Clemente Ferreira, a do Instituto de Butantan. Entretanto notávamos que nossa tuberculina era menos ativa do que aquela que é preparada pelo Dr. Brandi no Dispensário. Nunca pudemos atinar com uma explicação para êsse fato. Agora vem de sair um trabalho da OMS a nos dar uma explicação que parece aceitável embora exigindo estudos mais amplos; até demonstração em contrário porém, parece que a causa da instabilidade da tuberculina é a da sua adsorção pelo vidro. Agora a razão da diferença entre as duas tuberculinas. O Dr. Brandi guarda a tuberculina diluída em pequenos vidros de insulina, enchendo-os quase até a boca, utilizando-a por vários dias. Na Faculdade, por temor de contaminação, é ela dividida em ampolas de 2 cc pouco cheias e para utilização apenas no dia em que é aberta; as ampôlas ainda seladas tem o prazo de validade de 10 dias. Portanto nossas ampôlas contam com muito mais superfície de vidro para adsorver o elemento tuberculina diluída do que, as do Dr. Brandi. Nosso excessivo rigor contra a contaminação estava prejudicando a estabilidade da tuberculina, que perdia mais rapidamente sua atividade que quando guardada de outra forma. Citamos êste fato para documentar como precisamos, no tema que aqui nos reúne, começar por assim dizer do começo. Entretanto êsse assunto tem sido como que inflamável, determinando discussões que levam quase que à brigas pessoais, o que de forma alguma se justifica, mórmente quanto até alicerces do tema ainda estão por se fixar. Isso se passa com relação à tuberculina, que é uma substância que, em qualidade ou pureza não pode ser comparada à lepromina, que é um produto muito mais grosseiro e irregular, como já foi referido, ontem mesmo, por um dos relatores. Ao chamar a atenção para uma das muitas dúvidas de base o que queremos era última análise é salientar ainda uma vez como são grandes as divergências existentes, quadro êsse bem diverso daquela unanimidade de vistas que Dr Aun em sua exposição sobre resistência e sensibilidade deu a entender que existia. Pelo contrário, não só o assunto ainda não está assente, em definitivo, como também o pensamento mundial predominante e esposado até agora pela OMS

é inteiramente oposto ao das teorias por êle aqui expostas, para poder realçar o valor do método de vacinação oral.

PROF. L. M. BECHELLI

Estamos falando agora como elemento do plenário e não como relator, para comentar o comentário do Dr. Aun sobre o nosso trabalho, já que ele não trouxera um relatório sobre o tema. De modo que nós nos reservamos para abordar certos assuntos posteriormente. Agora vamos apenas abordar um dos pontos comentados pelo Dr. Aun, aliás esposado pelo Prof. Azulay. E foi o seguinte: que na realidade os estudos da correlação entre prova tuberculínica e prova lepromínica não tinham importância ou não possuíam valor para provar a correlação entre tuberculose e lepra. O Prof. Azulay disse até que era "comparar água com vinho". Mas esta comparação quem a fez não fomos nós, e tão pouco não viemos aqui para dizer se isso estava ou não certo. Em nosso relatório apenas comentamos dados que a literatura ofereceu e dados que nós mesmos tínhamos. Portanto a comparação da água com vinho não fomos nós que a iniciamos. Essa comparação foi sugerida por Cummins e por Williams e foi também esposada por Fernandez. Fernandez baseou-se neste estudo para começar a utilizar o BCG como recurso preventivo na lepra. De modo que nós tivemos de analisar os dados apresentados pelos diversos autores, inclusive do Prof. Azulay, de Rosenberg, Nelson, Aun e de todos os que tinham estudado o assunto. Vamos então deixar bem claro esse fato. Se hoje nós ouvimos aqui pelo Prof. Azulay e pelo Dr. Aun que isso não vale mais, que isso já está errado, que não constitui elemento básico para a apreciação do assunto, isso indica uma abdicação de um ponto de vista previamente firmado. Pode ser que o Dr. Nelson, que até agora não falou, ainda venha a defender esse ponto de vista. Pode ser. Não tivemos ainda o prazer de ouvir o Dr. Nelson, porque em publicação recente, da Revista Brasileira de Leprologia, publicou um volumoso trabalho, que tivemos ocasião de elogiar pela qualidade do material exposto, trabalho que poderia ter sido dividido em 5 ou 6, tão precioso o material utilizado. No entanto teve êle a preocupação de mostrar essa correlação. Nós acabamos de ouvir, agora, esta afirmativa. E foi surpreendente para nós; confessamos que foi surpreendente. Do Dr. Aun e do Dr. Azulay: isto não vale mais, isto constitui um erro e mais surpreendente ainda é o Prof. Azulay querer nos responsabilizar por esse erro. "Os que estão errados são os opositores", disse êle. Opositores, em primeiro lugar, não existem. Nós não somos opositores, vamos deixar bem claro esse ponto. Nós apenas comentamos dados que são oferecidos pela literatura. Se, pois o Prof. Azulay comenta um trabalho científico do Prof. Rabello, do Prof. Ramos e Silva, do Prof. Portugal ou de outros colegas e é taxado de opositor, estamos perdidos na ciência. De modo que o Prof. Azulay ainda fez essa generosidade de transferir o erro para nós. O erro que êle disse de início ser dêle e de outros, ao ter estabelecido esta correlação, êle o transferiu ainda para nós. Não sabemos até onde pode chegar essa argumentação. Se amanhã provarem que realmente existe a correlação a tuberculina e a lepromina, voltarão todos atrás e o erro novamente continua com os "opositores". No entanto, contestando essa mesma afirmação do Prof. Azulay sempre nesse mesmo plano, com a lealdade de quem veio aqui com o desejo de "pôr as cartas na mesa", e como também disse o Dr. Aun com o desejo de ver até onde nós nos podemos reajustar, então, dentro dessa lealdade e sem a mínima reserva mental contra quem quer que seja, devemos dizer aqui, que temos elementos também para contestar aquela afirmativa. Admitimos mesmo que, se estivesse presente, agora, Fernandez não endossaria esse ponto de vista. Por que? Em trabalho recente de Fernandez, no *Internat. J. Leprosy*, diz que entre 3 grupos de pessoas, 1 grupo que tomou BCG, 1 grupo Mantoux positivo e 1 grupo Mantoux negativo foi o que se defendeu menos bem contra a lepra. Não bastaria a contestação do Prof. Paula Souza, mas estas também do Fernandez, recentes, também levam a divergir do que disse Aun, se esses dados

forem confirmados futuramente, vamos entender bem. Pode ser que não o sejam. Estamos vendo, pois, que dentro desta mesma corrente, que defende os mesmos pontos de vista, temos opiniões muito valiosas como a de Fernandez e a de N. S. Campos, que defendem essa correlação tuberculina-lepromina. Se hoje Azulay e Aun saírem desta sala negando essa correlação, como o fizeram, fica um pouco esquisito. Confessamos que isso constitua uma argumentação, um jôgo de palavras, que é um pouco diferente do que está escrito e escreveram até o dia de hoje. Pois até o dia de hoje ninguém se levantou para dizer que essa correlação tuberculina-lepromina não tem importância. Só depois que nós apresentamos nossa comunicação que essa idéia e êsse retrocesso surgiram. Não sei se tivemos êsse triste poder de provocar êsse retrocesso. Certamente não era essa nossa intenção, pois consideramos o assunto merecedor de investigações que esclareçam melhor os pontos discutidos.

DR. NELSON SOUZA CAMPOS

Preliminarmente queremos dizer ao Dr. Bechelli que temos a impressão de que êle não compreendeu bem a exposição do Dr. Aun. Este não renegou a existência de correlação lepra-tuberculose e estou certo de que êle lhe dará as explicações necessárias.

O Dr. Bechelli projetou um quadro de um nosso trabalho realizado em Preventório de filhos de leprosos com convivência. Nesse quadro não há concordância entre os resultados das provas de Mantoux e Mitsuda. Essa discordância consiste no fraco índice de positividade ao Mantoux e elevado ao Mitsuda. Nesse grupo a positividade é devida mais à infecção leprosa — pois eram comunicantes de lepromatosos — que da infecção tuberculosa. Não pode por isso vir em apôio de sua tese. O Dr. Bechelli adota o ponto de vista dos que julgam que nem a tuberculose, nem o BCG induzem a virage da leprominoreação e que seja a simples reinoculação do antígeno, na presença do "fator N", suficiente para determiná-la. Em nosso relatório voltaremos a esta questão.

Procurou fazer uma revisão bibliográfica do assunto quanto à correlação de ambas as provas. Não sabemos se leu nosso trabalho "Significado patogênico da correlação dos resultados da reação lepromínica e tuberculínica em comunicantes de lepra". Nesse trabalho veria uma relação de 80 menores com Mantoux negativo e Mitsuda positivo, demonstrando a ação exclusiva da lepra nessa positividade. Veria igualmente 31 casos com Mitsuda negativo e Mantoux positivo. A presença dessa dissociação em coletividade com indiscutível contato com doente de lepra, constitue os casos mais sensíveis de adoecerem. Dêses 31 casos, 6 fizeram forma indeterminada e 2 lepromatosos, no período de observação de 1 ano. Se quizermos ver a correlação tuberculina-lepromina, nesse mesmo trabalho estão relacionados 239 casos com ambas as provas positivas e nos quais as infecções leprosa e tuberculosa, intervieram na positividade.

Outro fato a que o Dr. Bechelli se referiu foi o de que os lepromatosos reagem à tuberculina num percentual idêntico ao da população em geral, querendo com isso negar a hipersensibilidade do doente de lepra à reação tuberculínica. Tivemos oportunidade de levar ao Congresso de Alergia, reunido no Rio de Janeiro, um trabalho feito em colaboração com diversos colegas de diversos pontos do Brasil, segundo plano por nós estabelecido, pesquisando a sensibilidade tuberculínica a partir de 1/100.000 até 1/10, entre doentes portadores de forma lepromatosa. Êsse trabalho foi realizado nos leprosários de *Curupaiti*, Rio, pelo Dr. Mangeon, *Santa Isabel*, Minas, Dr. José Mariano, *Itapoan*, R. G. do Sul, Dr. Pessoa Mendes, *Santa Marta*, Goiás, Dr. Cesarino Netto, *Santo Angelo*, São Paulo, Dr. Estevam de Almeida Neto e numa coletividade sã de São Paulo, a Penitenciária do Estado. O resultado encontrado por asses colegas foi de 21% de analérgicos entre os doentes — todos adultos — e de 2,8% entre a população sã. Por outro lado, foi verificado um percentual de 20,9% de doentes que reagiram à tuberculínica na diluição de 1/10.000 até

1/100.000 e, entre a população sã essa hipersensibilidade esteve presente apenas em 1,9% (4 casos sobre 211 que reagiram a 1/10.000). Isso demonstra a existência de uma alta sensibilidade tuberculínica entre os doentes, hipersensibilidade que, em nossa opinião, é responsável pelos surtos reacionais tão freqüentes na forma L.

DR. REYNALDO QUAGLIATO

Tínhamos o prazer de conhecer o Dr. Aun apenas pelos seus escritos e agora mais o admiramos através de suas brilhantes palavras.

O Dr. Aun explicou muito bem que a alergia tuberculínica marcha junto com a imunidade e que em alguns casos a alergia poderia cair, oscilar, enquanto a imunidade prosseguia ou se estabilizava, e que a presença dessa imunidade poderia ser medida com a reação de Mitsuda.

Temos a impressão de que continuamos baralhando as coisas, misturando lepra com tuberculose, parecendo pelo raciocínio do Dr. Aun que êle media a imunidade com referência à tuberculose pelo Mitsuda, que nós sabemos, é uma reação específica para a lepra. Eu, pelo menos, não tenho conhecimento de que o Mitsuda meça a imunidade em relação à tuberculose, se bem que o Prof. Rabello tenha dado essa idéia. Não entendemos todavia êsse fato, visto que nos sanatórios de tuberculose a maioria da população tem Mitsuda positivo e alguns mesmo fortemente positivo. O Dr. Rotberg mostrou que 70% dos tuberculosos, mesmo avançados, têm Mitsuda positivo.

Se êsse Mitsuda fôsse uma reação de imunidade para a tuberculose, não se justificaria a presença dêsses doentes no sanatório, pois que não deveriam ser tuberculosos. Deveria acontecer como nos lepromatosos, onde o Mitsuda é sempre negativo e ali funciona como uma reação de imunidade.

Outro ponto a que gostaria de chegar, seria fazer uma interpelação aos colegas para que, num esforço de memória, se lembrem dum tuberculoso que tenha ficado lepromatoso no decorrer de sua vida.

Temos dois casos nessas condições de que o Dr. Nelson tem conhecimento, mas em lepra mais das vêzes trabalhamos divagando, porque evidentemente não acompanhamos os doentes desde seu nascimento.

Ambos os indivíduos nos vieram às mãos já lepromatosos, um dum sanatório de tuberculosos e outro dum conhecido tisiólogo local, Dr. Paulo de Barros, onde estivera em tratamento por muito tempo, e que à nossa indagação nos informou que só ultimamente notara no paciente as lesões cutâneas.

DR. A. ROTBERG

Cremos que seria interessante fazer pequena recapitulação histórica com referência à produção da lepromino-reação e ao papel do BCG.

Até cêrca de 15 anos suspeitava-se de que só a lepra fôsse capaz de positivar a lepromino-reação. De fato, Bargehr trabalhando independentemente, nas Índias Holandesas, chegou a conclusões que se assemelhavam às de Mitsuda quanto à produção da lepromino-reação por ação do *M. leprae*; notou que os nativos são daquela zona de lepra endêmica, apresentavam lepromino-reações positivas, e supôs que isso indicasse imunidade adquirida contra a lepra. Nos holandeses, há muitos anos emigrados para as colônias, encontrou também grande freqüência de positividade, que era, porém, pequena ou quase nula nos recém-chegados. Passados 2 ou 3 anos na colônia, já começavam êstes a se tornar lepromino-positivos, o que atribuiu ao desenvolvimento de reaginas contra a lepra.

Depois dos estudos intensos que se fizeram com lepromino-reação ficou confirmado que a lepra tinha a capacidade de tornar o indivíduo leprominopositivo. Mas também a lepromina, como Bargehr tinha demonstrado, era capaz de fazer o mesmo, o que foi verificado por muitos autores.

Surgiram mais tarde, observações de lepromino-reações positivas em regiões sem lepra, Bélgica, Inglaterra, por exemplo. Se estudarmos essas reações dadas como positivas, veremos que elas geralmente não apresentam a intensidade das que se observam nos meios endêmicos de lepra; foram elas atribuídas à sensibilização pelo b. Koch, embora não esteja eliminada a hipótese de que se devessem à própria lepromina injetada. Em colaboração com Bechelli e Keil, notamos nos EE. UU., lepromino-reações positivas, que poucas vezes, porém, atingiam o grau +++, em contraste com a elevada frequência de reações dessa intensidade que observamos, em colaboração com Souza Campos, em indivíduos não comunicantes, em S. Paulo, com a mesma lepromina e o mesmo critério de leitura. Essas diferenças de reatividade em áreas endêmica e não endêmica de lepra foram confirmadas mais tarde por Dharmendra e Jaikaria, na Índia. Embora nos pareça, portanto, que a lepra é ainda a mais forte produtora de lepromino-reações positivas, havia margem para admitir-se que a tuberculose também pudesse fazer o mesmo, embora mais fracamente. Daí à tentativa de positivar a lepromino-reação pelo BCG foi um passo.

Criticou-se aqui a comparação entre reações tuberculínicas e lepromínicas, dizendo-se que se trata de cousas muito diferentes, não comparáveis, a primeira sendo reação rápida, alérgica, a segunda reação tardia, imunitária. O que pretendemos demonstrar com o curto histórico acima, fazendo a defesa de todos os que assinalaram discordâncias entre reações tuberculínicas e lepromínicas, é que a tuberculino-reação é usada nestes estudos, não para simples comparação com a reação Mitsuda, mas como mero "indicador" de que houve primo-infecção tuberculosa e de que, no entanto, essa infecção é freqüentemente insuficiente para virar a lepromino-reação ou que, quando provoca essa viragem, o faz, muitas vezes, de maneira insuficiente para assegurar real imunidade anti-leprosa. Se isso acontece com o bacilo de Koch, há mais motivos ainda para crer que o mesmo suceda com o BCG. Não se trata pois, de comparar alergia com imunidade, nem de entrar nas difíceis considerações que este problema provoca; trata-se de mostrar que o próprio fundamento da calmetização — a imunização antileprosa pela tuberculose — é ainda muito inseguro.

RESPOSTAS DOS RELATORES:

PROF. L. M. BECHELLI:

Lamentamos que o Prof. Rabello e o Prof. Azulay não tenham tido o tempo necessário para rebaterem a argumentação que fizemos aqui. É realmente lamentável que isto não tivesse sido possível, por força do regulamento. Bem que teríamos o prazer de ouvir a contra-argumentação, dentro desse plano esportivo em que foi colocada a discussão.

O Dr. Aun, na apresentação do que teria sido o relatório do Prof. Rosemberg, por não tê-lo recebido até agora, teve a necessidade de quase tomar como pista o nosso trabalho, para fazer então a discussão e a resposta aos tópicos abordados; não houve, propriamente, a apresentação de um relatório E, queremos desde logo dizer o seguinte: que o Dr. Aun trouxe uma argumentação muito grande sobre a utilização do BCG, dentro do tema que nos coube relatar. Ao contrário, nós propositalmente não falamos em BCG durante nosso relatório. Absolutamente não tocamos uma palavra sobre BCG. Limitando-nos ao tema designado, consideramos semente as bases imuno-alérgica epidemiológicas, clínicas ou outras que permitissem apreciar a correlação ente tuberculose e lepra. Só isso. A discussão sobre BCG nós a deixamos para um "segundo tempo", como diria o Prof. Azulay. De modo que muitas das argumentações trazidas aqui nesse sentido, vamos deixar de respondê-las, uni vez que será mais oportuno focalizá-las a propósito do BCG. Em relação crianças do Dispensário Clemente Ferreira que tiveram a reação lepromínica

positiva, na observação do Dr. Nelson, em percentagem elevada, vamos dizer 90% de tuberculosos, (não recordamos exatamente a percentagem) teríamos a opor a própria percentagem de Azulay, obtida nos Estados Unidos. Obteve êle apenas 50% de positividade, também em tuberculosos. Eram crianças tuberculosas de um lado e crianças tuberculosas de outro lado. De modo que embora tivéssemos chamado com muito prazer e com espírito de justiça, a atenção para o dado obtido por Souza Campos, encontramos um dado que realmente dêle difere, demonstrando como os resultados são muitas vèzes um tanto, não digo antagônicos, mas um tanto discordantes, embora obtidos por observadores que têm o maior espírito científico e pertencentes à mesma corrente de opinião.

Passemos a comentar um fato que o Dr. Aun referiu aqui. Disse êle o seguinte: que, não obstante os fatos trazidos por nós, a hipótese de Chaussinand, (declínio da endemia leprótica na Europa após a tuberculização) podia ser mantida porque a tuberculização agora se faz rapidamente e na Idade Média ela se teria processado mais lentamente! Não acreditamos que atualmente tenhamos condições sociais, econômicas e outras que permitam difundir a lepra mais rapidamente que na Idade Média. Não temos essa impressão, nem podemos contestar a informação de tisiologistas, embora o problema de tuberculose tivesse nos apaixonado há mais de 20 anos. Considerando, porém, elementos gerais de epidemiologia, não podemos compreender que a tuberculose tenha se difundido menos rapidamente na Idade Média do que agora. A menos que haja uma informação em contrário do tisiologista, fundamentada em dados precisos, somos obrigados a continuar a descartar essa argumentação do Dr. Aun.

Há outro fato que o Dr. Aun mencionou: a oscilação da tuberculização. A positividade tuberculínica pode ser muito alta em determinada ocasião, depois vai baixando lentamente; em seguida pode elevar-se em virtude de nova tuberculização. Este argumento parece-nos ser contrário à idéia de Chaussinand. Se o argumento é válido, então nós não podemos apreciar qualquer dado epidemiológico sôbre o assunto. Aliás foi a idéia que tivemos de início, quando recebemos o convite para a elaboração de um relatório sôbre a correlação tuberculose e lepra do ponto de vista epidemiológico. Os dados eram tão precários, tão difíceis de apreciação que os julgamos de pouca valia para elucidar o assunto. Isto, porém, constitue elemento a mais para demonstrar a precariedade dos dados epidemiológicos que servem de base à hipótese, fato aliás reconhecido por Chaussinand. Além disso, se, como disse Aun, a tuberculização de uma coletividade oscila, declina, depois aumenta outra vez, não teria Chaussinand tido elementos epidemiológicos para firmar aquela hipótese.

Sôbre a correlação tuberculina e lepromina mais uma vez ficamos nessa dificuldade. O Dr. Aun disse que só poderia interpretar essa correlação dentro dessa nova interpretação que êle dá aos fatos e que já mereceram antes nossos comentários. Agora, como aplicar essa interpretação a todos os dados que já foram obtidos? Julgamos que não podemos interpretar exatamente e, com isso, "seremos obrigados a descartá-los" como chegou a concluir o Prof. Azulay. Se realmente, vamos interpretá-los à base da explicação fornecida aqui pelo dr. Aun, vamos chegar à dedução mais extremista de Azulay, de que "isso tudo está perdido".

Há outro fato que nos tem chamado a atenção por ter talvez ferido o ouvido do Dr. Nelson S. Campos e do Prof. Rabello. É a referência à positividade "espontânea". Por sinal que nós anotamos aqui muito bem que o Dr. Aun também fêz referência a uma positividade espontânea. Nós perguntamos: que mal há em se empregar a palavra "espontânea" que Convit usa, que Wade emprega, que Schujmann utiliza, que todo o mundo usa quando se refere a um fenômeno biológico ou clínico, de natureza não artificial. A propósito da positividade lepromínica empregamos a palavra "espontânea" para significar que a positividade não fôra produzida pelo BCG ou por outro recurso artificial. Apenas isto. Aliás, quando empregamos essa palavra, em trabalho com Paula Souza e Toledo Ferraz, nós a deixamos até entre aspas. Depois deixamos de usar as aspas, pois o sentido da palavra era óbvio: espontâneo em oposição ao

fenômeno artificialmente provocado por medicamentos, vacinas ou agentes especialmente dados com esse fim. Vamos reconhecer que estamos em discussão um tanto acadêmica sobre um termo; aliás o Prof. Rabello já propoz um que a nós também, não agrada muito. Temos a impressão também de que o Dr. Nelson não ofereceria uma denominação que de relance pudesse satisfazer a todo o mundo aqui dentro.

Temos ainda outro fato que foi mencionado pelo Dr. Aun e que é o seguinte: se havia alguém que tenha uma experiência em contrário ou diferente da realizada por ele, S. Campos e Rosenberg, realizada numa creche: injetada a lepromina e administrado o BCG ao mesmo tempo, 100% dos testes foram positivos. Repetimos essa mesma experiência na creche de Jacareí, em crianças recém nascidas, chegadas na creche com dias de vida e o nosso resultado foi completamente discordante. Novamente insistimos sobre a divergência de resultados e a dificuldade de sua interpretação. Não queremos dizer que os nossos dados sejam corretos e que os outros estejam errados ou vice-versa. Mas a divergência existe como existiu a propósito da reação da lepromina nos tuberculosos no material do Prof. Azulay e no do Dr. Nelson. São fatos dessa natureza que nos levam a pedir a ampliação destes estudos. Vamos fazer em 40, 50 creches, o mesmo estudo. Se o grosso do material comprovar um ou outro fato, está muito bem, vamos aceitá-lo. Nós fizemos a investigação em um grupo relativamente pequeno, de cerca de 20 crianças apenas. Mas esse resultado é discordante, assim como outros obtidos por nós e companheiros de trabalho, embora tenhamos outros favoráveis à hipótese do BCG.

Desejamos ainda dar esse esclarecimento ao Dr. Aun, que diz que a repetição dos testes lepromínicos em grupo controle não deu a positividade que esperava. Negativos sempre. Para nós um grupo chegou a 80% de positividade (em Pirapora, Cajamar e Santana do Parnaíba). O intervalo foi de cerca de 3 meses entre o primeiro e o segundo teste. Noutro grupo, também com o mesmo intervalo, feito com holandeses, apenas 35% de positividade e com Quagliato e Nassif publicamos um trabalho dizendo que aí a positividade com o BCG era de cerca de 75%, estatisticamente significativa. De modo que com isso vemos mais uma vez a discordância de resultados de um material para outro, com os mesmos observadores. Nada de extraordinário, portanto. E preciso que esses resultados sejam confirmados ou infirmados em novas investigações.

Outro fato interessante mencionado pelo Dr. Aun é o seguinte: com e evolver da idade 80% dos indivíduos tornam-se Mitsuda positivos na idade adulta. Não seria então interessante antecipar essa positividade com o BCG? Sem querer nos aprofundar nesse sentido, pois o limite de tempo não o permite, temos aqui um dado de Convit, no International J. Leprosy de 1956, em que em conviventes foi encontrada 89,4% de positividade, dos 0-4 anos de idade. Nem é preciso a injeção da lepromina para fazer isso, pois o organismo está como que esperando aquele contacto para desenvolver uma lepromina-positividade. Não vou discutir aqui se será conveniente ou não dar o BCG. Não é assunto do momento; deixaremos para discutí-lo depois. De modo que isso prova então que de 0-4 anos de idade houve elevada positividade, segundo Convit, que é um elemento que tem defendido as vantagens do BCG. De modo que o indivíduo pode se positivar na idade adulta porque não teve ocasião de se expor à lepra antes ou à injeção lepromínica, que lhe permitiria um contacto com o bacilo de Hansen. De modo que a exposição é que funcionaria para o indivíduo chegar aos 80% de positividade na idade adulta ou mais precocemente (89,4% nos dados de Convit) desde que o organismo possua capacidade defensiva eficiente. Com esse dado nós queríamos também dar um esclarecimento ao Dr. Nelson. Tenho a impressão de que ele não interpretou bem nossa anotação sobre as dificuldades do estudo do BCG e sobre o estudo da imuno-alergia sobre lepra e tuberculose. Dissemos que a lepromina podia positivar, dar uma reação positiva com sua repetição ou ela mesma sozinha.

Mas nós não dissemos que era só a lepromina. O Dr. Nelson chegou a estranhar que tivéssemos dito isto aqui, mas não o fizemos. Admitimos que a convivência com a lepra pode determinar isso desde que haja capacidade natural de defesa; sempre fomos favoráveis a essa idéia. De modo que houve talvez um mal entendido nesse particular.

Em relação a outro fato mencionado aqui, a positividade tuberculínica na lepra lepromatosa, referimos que as percentagens eram, quer sejam baixas, quer sejam elevadas, segundo os materiais estudados. E com isso quisemos sugerir que esse fato não influenciou o aparecimento da lepra lepromatosa. Aliás, se devêssemos considerar no sentido rigoroso o que o Dr. Nelson mencionou aqui, que a reação de tuberculina segundo os dados que ele obteve demonstravam a hiperergia do lepromatoso, em reação, nós deveríamos até chegar à hipótese de que a tuberculose, que determinara a tuberculino-positividade, não teria protegido o doente contra sua lepra lepromatosa. Vemos como os argumentos podem ser levados para um e para outro lado, embora em nossa exposição não tivéssemos dito que a positividade tuberculínica era completamente semelhante na população sadia e população doente de lepra. Trouxemos até o exemplo seguinte: que era possível que em sanatórios se encontrasse maior percentagem de tuberculino-positivos, porquanto indivíduos convivendo em ambiente fechado, teriam maior oportunidade para a contaminação de seus conviventes. Daí, então, aqueles quadros de uma maior percentagem de positividade à tuberculina em certos sanatórios. Todavia, dados quase opostos também foram observados. O Prof. Souza Araujo encontrou apenas 25% de positividade e o Prof. Rabello 40%, entre os lepromatosos. Temos aí, então, material para todos os paladares, para tôdas as hipóteses possíveis. O Prof. Rabello citou um fato que parece surpreendente mas não é: o de que as reações lepromínicas de 2 e 3 cruces nos tuberculosos teria sido mais alta do que nos sãos, nos EE. UU. (diálogo com o Prof. Rabello). Mostramos hoje aqui, ao projetar os gráficos, alguns dados semelhantes, que havia associação estatisticamente significativa da lepromina com Mantoux positivo nesses materiais; que esta associação se verifica em certos materiais (diálogo com o Prof. Rabello). Voltaremos então à hipótese inicial de que onde existe lepra há maior possibilidade de uma infecção e com isto teríamos maior intensidade da positividade lepromínica. E é, aliás, o que se observa. Em áreas endêmicas a positividade lepromínica é mais intensa e, provavelmente, mais freqüente do que nas áreas não endêmicas de lepra.

Outro fato foi mencionado: crianças, em solo virgem, que tomaram BCG não tiveram até agora o aparecimento da lepra lepromatosa. É necessário, porém, provar que isto tenha sucedido em grupos que não tenham tomado o BCG, pois todos sabemos que a lepra lepromatosa demora anos para se manifestar e quão rara é ela em grupos etários baixos. De modo que nós precisaríamos conhecer também o que sucedeu no grupo não calmetizado.

A propósito dos dados que reunimos sôbre as reações lepromínica e tuberculínica, e sôbre a falta de correlação na apreciação estatística feita, informou-nos o dr. Inácio que também tinha feito uma verificação estatística sôbre todos esses materiais e que tinha chegado a idênticas conclusões. Queremos assinalar muito bem que esse foi o resultado do estudo estatístico no material que pudemos reunir. E possível que se computarmos outros dados possamos chegar a resultados até diferentes, vamos deixar bem claro isso. No material apresentado que pudemos obter nesses dias, em Ribeirão Preto, longe da Biblioteca do D. P. L., o resultado foi esse. Faltou nele maior uniformidade na concentração de tuberculina usada (1:1.000 e 1:10). Na reação tuberculínica a 1/1.000, obtivemos, com Quagliato e Nassif, resultado muito baixo de positividade entre os holandeses, cerca de 2,5% de positividade. No entanto quando fizemos a reação a 1/10, mesmo em crianças, 40 a 60% delas, nacionais ou holandesas, vieram a responder positivamente à tuberculina. Um fato, vamos dizer, muito chocante, em se tratando de pessoas da zona rural. (confirmaria a hipótese de Palmer, da positivação inespecífica da tuberculina a 1:10, em muitos indivíduos?)

É mais um elemento a prejudicar o andamento dessas investigações; se confirmados os trabalhos de Palmer, temos um novo elemento perturbador para essas investigações porque quando tivermos reação de Mitsuda positiva e tuberculina positiva a 1/10 por exemplo, nós não podemos saber até que ponto esteja agindo tuberculização.

Outro elemento a ser abordado, e será aliás o último, é o seguinte: é o argumento que o Prof. Rabello trouxe aqui. A tuberculose inaparente na Nigéria. Poderia ser êsse argumento invocado também para todos os países. E aí nós estaríamos perdidos, sob o ponto de vista epidemiológico. Nunca mais poderíamos fazer um estudo porque sempre levantaríamos essa hipótese: "A tuberculose pode ser aparente".

Precisamos nos fixar em elemento que seja aparente. O que é inaparente realmente não poderíamos apreender para uma argumentação. De modo que temos a impressão, Prof. Rabello, de que talvez não pudéssemos dar muita ênfase à inaparência da tuberculose. Temos que julgar com a tuberculose que é aparente.

O Dr. Nelson disse que talvez não tivéssemos lido um trabalho que êle lera aqui. Nós o lemos e também outros seus, com tôda atenção possível e os anotamos então. Dentre os da literatura que pudemos ler, vimos alguns em que há associação entre tuberculino e lepromino positividade, inclusive em um dos nossos materiais. Precisamos verificar se há relação de causa e efeito. Vimos também que materiais do mesmo autor podem ser oscilantes ou discordantes. De modo que nada seria mais justo do que repetir essas investigações. E repetí-las em grande escala, para uma conclusão mais segura sôbre o assunto.

DR. J. N. AUN

Em resposta às objeções do Prof. Hadler, concordamos que possam existir diferenças histológicas entre as reações de Mitsuda provocadas no animal e no homem, pois não só o tipo de lepra nos dois difere de maneira acentuada como o próprio agente causal é diverso.

È ponto pacífico, entretanto, que a reação de Mitsuda tem um valor prognóstico inegável e contudo a sua avaliação tem sido feita do ponto de vista clínico. É evidente porém que de interêsse será aprofundar os estudos histológicos da reação de Mitsuda desencadeada pelo BCG.

Em relação ao Prof. Paula Souza, pedimos venia para aduzir o seguinte:

- a. — Não há contradição quando afirmamos que existe uma independência e dissociação entre alergia e imunidade. Isso é confirmado por pesquisadores da mais alta projeção científica e pelos próprios peritos da OMS, como confirma o Prof. Paula Souza.
- b. — Portanto, o desenvolvimento da alergia tuberculínica, tão intensa e freqüente na vacinação BCG parenteral, embora observada por todos os que tem experiência dêsses métodos não implica necessariamente no desencadeamento de uma alta imunidade. Por artifícios de técnica, tais como a introdução de germens mortos envoltos em óleo de vaselina, pode-se obter as respostas alérgicas mais intensas e nem porisso essas técnicas permitem estabelecer níveis de imunidade desejáveis.
- c. — É sabido que a via de introdução de qualquer antígeno, bem como o órgão de choque têm influência decisiva no desencadeamento da sensibilidade e no grau de sua resposta. Aliás êste aspecto foi muito bem focalizado pelo Dr. Inalio.

Não são poucos os autores que afirmam ser as vias que menos sensibilizam as que mais imunizam. Por outro lado, também, está demonstrado que orga-

nismos vacinados e dessensibilizados apresentam maior resistência às infecções virulentas, como assinalam os trabalhos de Biekaugh, Rothschild, Rich, para só citar alguns.

- d. — É também sabido que a via oral na vacinação BCG, desenvolve baixa alergia e as vezes nenhuma. Aliás, data do tempo de Calmette a afirmativa de que a alergia tuberculínica é apenas um índice de impregnação bacilar, válida quando presente. Os que trabalham com o método oral, viviam antigamente preocupados com os baixos índices de alergia, numa época em que as concepções de dissociação de alergia e imunidade, ainda não estavam bem esclarecidas.

Do ponto de vista clínico, a comprovação de que o método oral pode desenvolver uma alta imunidade com uma baixa alergia ou nenhuma sensibilidade, data do aparecimento da vacinação concorrente, isto é, 1946.

Por outro lado, a contra prova de que a via oral não é a mais propícia para o desenvolvimento dos fenômenos de sensibilidade, se deu com a administração de BCG até em altas doses, a indivíduos já infectados, tuberculino positivos. Nesses não se desenvolveu nenhum fenômeno de Koch, como teria ocorrido com pequeníssimas doses de BCG, introduzidas por via intradérmica, em casos semelhantes. E não se diga que nesses casos o BCG não é absorvido pela via digestiva, por isso que, em uma apreciável percentagem a sensibilidade tuberculínica apresenta atenuações por efeito dessa ingestão.

- e. — Por outro lado, não subestimamos o interesse de se fazer a pesquisa alérgica para averiguação dos indivíduos infectados ou vacinados com BCG. Quando afirmamos que a reação de Mitsuda se transformou num bom teste para averiguar a absorção do BCG, foi no sentido de que com a positivação da reação lepromínica nos casos vacinados, que não desenvolvem alergia tuberculínica, aquela constitue uma prova irrefutável da absorção do BCG por via oral.
- f. — Julgamos que o Prof. Paula Souza faz uma generalização indevida, quando afirma que as falhas na embalagem e na distribuição do BCG, invalidam todas as pesquisas realizadas no Brasil nesse terreno. Aliás, a conclusão da mesa redonda da Secretaria da Saúde Pública e Assistência Social de São Paulo, sobre a distribuição e a embalagem do BCG, se refere à necessidade de sua proteção quanto a temperatura, luz, acondicionamento etc., para a sua distribuição de rotina. Quanto a eficiência da vacinação BCG no campo da tuberculose e a sua importância em leprologia, houve acôrdo entre todos os participantes (tisiólogos e leprólogos) com uma única voz discordante que foi a do Prof. Paula Souza.

Voltando à questão das condições do BCG empregado em pesquisa, podemos afirmar que todos os nossos trabalhos foram realizados com vacina empregada em condições a escoimar qualquer suspeita quanto à sua pureza e vitalidade.