

**Trabalho realizado na 4.^a M. H. da Santa Casa e no Asilo
Colonia Santo Angelo**

ESTUDOS EXPERIMENTAIS SOBRE A LEPROMINA *

ERNESTO MENDES

Do Hospital São Paulo

GIL DE CASTRO CERQUEIRA

Dermatologista do Asilo Colonia Santo Angelo; perito
do Centro Internacional do Rio de Janeiro.

1. PADRONIZAÇÃO E FATORES QUE INTERFEREM SOBRE O DIAME- TRO, INTENSIDADE E TIPO MOR- FOLOGICO DAS REAÇÕES.

Sem entrar em pormenores pôde-se definir a lepromina como sendo um soluto extraído de material lepromatoso, rico em bacilos de Hansen, que injetado intradermicamente na dose de um decimo de c. c. provoca uma reação positiva nos individuos sãos e leprosos que apresentam um certo gráu de imunidade em face da lepra. Ao contrário, uma reação negativa significa ausencia de imunidade. Apesar deste conceito imunitario da reação ser defendido por um grande numero de autores, existem os que preferem denominá-la de reação alergica. A nosso ver, tendo, tanto as manifestações de hipersensibilidade como os processos imunitarios, o mesmo mecanismo íntimo de reação, nem sempre é possível fazer uma separação nitida entre o que seja imunidade anti-infecciosa adquirida e alergica.

A identidade, até certo ponto, entre os dois processos, não constitue novidade, pois o primeiro a demonstrar que a hipersensibilidade e a imunidade anti-infecciosa adquirida são exteriorizações diferentes de um mesmo processo, foi Hamburger (1), em 1908.

* Trabalho apresentado a Seção de Dermatologia da Ass. Paul. de Med. em
11/5/938.

Este autor esclarece muito bem a questão com o seguinte esquema:
COBAIAS

Via de introdução	Tuberculosas	Normais
100 mlgrs. de bacilos tuberculosos	morrem após algumas horas (ANAFILAXIA)	Permanecem sãs por muitos dias; só adoecem após 1 sem.
menores doses subcutaneamente	Nenhuma alteração (IMUNIDADE)	2 a 3 semanas após: Complexo primario

QUADRO n.º1 — Esquema de Hamburger para demonstrar a identidade entre a imunidade anti-infecciosa e os fenomenos de hipersensibilidade.

Verifica-se, pois, pelas experiencias de Hamburger, que a reação diferente do animal tuberculoso — reação de hipersensibilidade ou imunitária — está somente na dependencia da dose e via de introdução do alergeno.

Compartilham com o modo de pensar de Hamburger várias autoridades da imunologia mundial. Urbach (2), por exemplo, diz textualmente: "anafilaxia e imunidade anti-infecciosa adquirida são estados semelhantes, variando a reação, á reinjeção, devido a quantidade e ao modo de introdução do antigeno".

Portanto, as denominações estritamente unilaterais — reação de imunidade ou alérgica — nem sempre, no caso em apreço, evidenciam um fundamento solido.

Seja dito, no entanto, que não é só na questão do carater da reação á lepromina — se imunitaria ou alérgica — que existem divergencias. O mesmo se verifica, e com discordias ainda maiores, quando se discute o tamanho das reações para denominá-las de positivas ou negativas. E' assim que reações tidas como positivas para alguns autores, são interpretadas como negativas por outros: uns já falam em positividade quando as reações atingem 4 a 5 mm., e outros só admitem esse termo quando são ultrapassados 6 a 7 m.m.. Não iremos discutir aqui, qual o tamanho minimo de uma reação que se deve considerar positiva. Diremos, no entanto, que não um raciocinio muito claro o de tomar somente como padrão de reações positivas aquelas observadas em individuos com lepra nervosa e tuberculoide ou em pessoas sãs que têm contato com leprosos.

E' preciso não esquecer que em todos esses casos citados, o organismo adquire um certo grau de imunidade e, que entre este estado e o de ausencia completa de imunidade existem todos os intermediarios. Ora, se o "test" da lepromina é usado para lobrigar um estado de imunidade, este, de regra, poderá evidenciar-se

no tamanho e intensidade das reações. Diremos, também, que a intensidade e principalmente o diâmetro das reações estão na dependência de uma série de fatores; uns, inerentes à lepromina e outros ao organismo. O objetivo deste trabalho é estudar esses fatores.

PADRONIZAÇÃO DA LEPROMINA.

A lepromina preparada segundo a técnica de Hayaschi (3,4), é constituída de uma fração líquida tendo em suspensão partículas sólidas oriundas do material lepromatoso.

Conseguimos dissociar a fração líquida da sólida fazendo passar a lepromina por um filtro de Zeitz. É sabido que a filtração pelo Zeitz, torna as soluções limpidas, livre de partículas e, até certo ponto, estereis. Assim ficou a lepromina por nós filtrada: límpida e livre de partículas. Injetando-se esse filtrado em cinco indivíduos não leproso não se verificou reação alguma. Tivemos o cuidado de escolher cinco indivíduos que respondiam positivamente à "lepromina total" com reações que ultrapassavam 7 mm. Ora, se uma lepromina constituída pelas duas frações, provoca reações e outra constituída somente pelo filtrado nada acarreta, é lógico que se conclua: a fração sólida é a responsável pelas reações.

Sendo a fração sólida a responsável pelas reações, era necessário verificar se as mesmas eram provocadas somente pelo corpo bacilar ou pelas partículas do tecido lepromatoso, ou, enfim, por ambos.

Para chegar-se a uma conclusão satisfatória neste sentido, era necessário injetar nos mesmos indivíduos as seguintes soluções e comparar os resultados: lepromina total; extrato de órgãos de pessoas leprosas isentas de bacilos; extrato de órgãos de pessoas sãs com reação à lepromina positiva e extrato de órgãos de pessoas sãs com reação à lepromina negativa.

Apezar de não havermos iniciado as pesquisas neste sentido podemos, no entanto, afirmar, "a priori", que ao corpo bacilar cabe o papel predominante no determinismo das reações.

Essa afirmativa baseia-se no fato de que as reações à lepromina são geralmente testemunhadas pela injeção concomitante de órgãos ou de pele humana, afim de afastar-se, o mais possível, a parte inespecífica da reação.

É bem verdade que Fernandez (5) preparando uma lepromina proveniente de material de lesões tubercutoides, e portanto isenta de bacilos de Hansen, e injetando-a em diversos indivíduos, obteve resultados aproximados aos da lepromina preparada segundo a técnica de Hayaschi. Confessa, no entanto, o referido autor,

serem as reações positivas em proporção menor no que se refere ao numero, intensidade e tamanho.

Todos esses fatos, que foram assinalados, provam, até certo ponto, que o bacilo interfere de uma maneira predominante sobre o determinismo das reações, e que, portanto, as tentativas de padronização da lepromina têm que ser baseadas sobre o numero de germens contidos num determinado volume de solução. O metodo de titulação da lepromina, consistindo na pesagem do leproma seco e triturado não deve ser usado, pois com essa tecnica não se tem uma ideia sobre a concentração de germens existente na solução.

O mesmo poderá ser dito em relação ao metodo colorimetrico, já que a lepromina não contém somente germens, mas também particulas de tecidos.

O metodo que se nos afigura mais preciso, por serem menores as causas do erro, é o comparativo. Consiste este metodo, como o nome diz, em comparar num mesmo esfregaço o numero de bacilos e globulos vermelhos de uma mistura de quantidades iguais de lepromina e sangue. A tecnica da titulação é a seguinte:

1) — Verificar num esfregaço feito com lepromina e corado eletivamente, se o mesmo contem somente germens alcool-acido-resistentes.

2) — Determinar o numero de globulos vermelhos em mmc.3 de um sangue qualquer.

3) — Aspirar este sangue em uma pipeta gemea até um ponto que se determinou previamente com um traço de cor.

4) — Aspirar novamente esta coluna de sangue que ficou dentro do tubo ate que a sua parte inferior permaneça cerca de 2 a 3 mm. acima do trago de cor existente no vidro.

5) — Aspirar, então, a solução de lepromina ate a marca de cor que se determinou na pipeta.

6) — Soprar e aspirar varias vezes a pipeta sobre uma lamina de vidro, afim de misturar bem o sangue com a lepromina.

7) — Fazer um esfregaço dessa mistura constituída pelo sangue e lepromina.

8) — Corar o esfregaço pela fucsina.

9) — Contar em 10 campos do microscopio, e separadamente, o numero de germens e o de globulos vermelhos.

10) — Efetuar a seguinte equação para ter-se o numero de bacilos em 1 c.c. de lepromina:

Numero de bacilos encontrados em 10 campos	X	Numero de globulos vermelhos em mm.c3 do sangue usado	
Numero de globulos vermelhos encontrados em 10 campos.			X 10 = 1 c.c. de lepromina.

VARIAÇÕES NO DIAMETRO E INTENSIDADE DAS REAÇÕES CONFORME A CONCENTRAÇÃO E DOSE DA LEPROMINA.

Sabe-se que uma das características das reações alérgicas específicas é a de responder por uma reação, mesmo a doses mínimas de antígeno. É o que se observa, por exemplo, com a tuberculina. Os indivíduos que reagem francamente à tuberculina bruta pelas cuti-reações, geralmente manifestam hipersensibilidade até às diluições de 1/10.000 e 1/20.000, desde que a solução seja injetada intradermicamente.

Já com a lepromina, não verificamos esta hipersensibilidade, quando se empregam grandes diluições. Este fato comprovou-se injetando-se em cinco indivíduos não leproso as seguintes soluções de lepromina: (pura: 300.000 bacilos por c.c.) — diluída a 1/10, 1/20, 1/30, 1/40.

Como se poderá analisar no quadro abaixo, os indivíduos não mais reagiram com diluições a partir de 1/30, isto é, com uma solução contendo por c.c. 10.000 bacilos aproximadamente.

Além disso, poderá verificar-se que o diâmetro das reações diminua proporcionalmente com as diluições da lepromina.

Devido a este fato, não seria de admirar, se ao injetar-se num mesmo indivíduo 10 diluições decrescentes de lepromina, obtivessemos uma série de reações de diâmetros diferentes, desde a reação de 10 mm., por exemplo, até a ausência completa de reação.

Casos	0,05 c.c. de lepromina - (300.000 bacilos p/c.c.)	0,05 c.c. de lepromina a 1/10	0,05 c.c. de lepromina a 1/20	0,05 c.c. de lepromina a 1/30	0,05 c.c. de lepromina a 1/40
N.º 1	8	8	6	pequena papula que desapareceu no 10º dia	pequena papula que desapareceu nos 1.ºs dias
N.º 2	9	8	6	"	"
N.º 3	7	6	6	"	"
N.º 4	8	8	7	"	"
N.º 5	10	9	7	"	"

QUADRO N.º 2. Variações nos diâmetros das reações, conforme as diluições de lepromina.

Não somente as diluições interferem sobre o diâmetro das reações, mas, da mesma maneira as doses, se bem que de uma maneira menos evidente. Isto se explica por que uma lepromina contendo 300.000 germes por c.c., por exemplo, tem por conseguinte, em 1 decimo de c.c, diluída a 1/10, cerca de 3.000 bacilos, quantidade essa que corresponde a 1 centesimo de c.c. da lepromina não diluída.

Afim de tornarmos a exposição mais compreensível, acerca das doses e diluições da lepromina injetadas, daremos a seguir, em quadros esquematicos, as regiões inoculadas num mesmo individuo e a leitura das reações efetuadas em epochas diversas.

Como se poderá observar nos quadros 3 e 4, ha uma diferença no diametro das reações que chega a alcançar 4 mm., relacionada com a dose de lepromina injetada.

Nos quadros numeras 5 e 6 observa-se a mesma diferença, se bem que menos acentuada; e nos quadros 7 e 8 o diametro das reações provocadas por doses de 0,005 c.c. e 0,10 c.c. foram praticamente iguais no fim de 30 dias.

REACÃO A' LEPRIMINA EM INDIVIDUO NÃO LEPROSO.

Região	Doses	8 dias após	12 dias após	15 dias após	22 dias após	30 dias após
Ante-braço Direito	0,01 c.c. de lepromina (3.000 bacilos).	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		4	5	5	5	5
	0,10 c.c. de lepromina (30.000 bacilos).	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		10	10	10	10	8

QUADRO N.º 3. — Variação no diametro das reações, conforme a dose injetada de lepromina .

REACÃO A' LEPRIMINA EM INDIVIDUO NÃO LEPROSO.

Região	Doses	5 dias após	12 dias após	19 dias após	30 dias após
Ante-braço Direito	0,02 c.c. de lepromina (6.000 bacilos).	—	—	nodulo	nodulo
		—	—	2	3
	0,10 c.c. de lepromina (30.000 bacilos).	—	—	nodulo	nodulo
		—	—	5	7

QUADRO N.º 4. — Variação no diametro da reação á lepromina, condicionada pela dose injetada.

REAÇÃO A' LEPROMINA EM INDIVÍDUO NÃO LEPROSO.

Região	Doses	5 dias após	12 dias após	19 dias após	30 dias após
Ante-braço Direito	0,02 c.c. de lepromina (6.000 bacilos).	—	—	—	nodulo
		—	—	—	2
	0,05 c.c. de lepromina (15.000 bacilos).	—	—	—	nodulo
		—	—	—	4

QUADRO N.º 5. — Variação no diâmetro da reação á lepromina, condicionada pela dose injetada.

REAÇÃO A' LEPROMINA EM INDIVÍDUO NÃO LEPROSO.

Região	Doses	8 dias após	12 dias após	15 dias após	22 dias após	32 dias após	56 dias após
Ante-braço Esquerdo	0,02 c.c. de lepromina (6.000 bacilos).	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		6	8	7	7	5	4
	0,05 c.c. de lepromina (15.000 bacilos).	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		8	9	8	8	6	6
	0,10 c.c. de lepromina (30.000 bacilos).	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		9	10	9	9	7	7
Perna	0,02 c.c. de lepromina (6.000 bacilos).	—	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		—	5	4	6	5	5

QUADRO N.º 6. — Variação no diâmetro da reação á lepromina, condicionada pela dose injetada.

REAÇÃO A' LEPRIMINA EM INDIVÍDUO NÃO LEPROSO.

Região	Doses	5 dias após	9 dias após	12 dias após	19 dias após	30 dias após	60 dias após
Ante-braço	0,02 c.c. de lepromina (6.000 bacilos).	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		2	4	4	4	5	3
	0,05 c.c. de lepromina (15.000 bacilos).	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		2	4	4	6	7	5
	0,10 c.c. de lepromina (30.000 bacilos).	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		2	4	4	7	7	6

QUADRO N.º 7. — Variação no diâmetro da reação á lepromina, condicionada pela dose injetada.

REAÇÃO A' LEPRIMINA EM INDIVÍDUO NÃO LEPROSO.

Região	Doses	8 dias após	12 dias após	15 dias após	22 dias após	32 dias após	56 dias após
Ante-braço Esquerdo	0,02 c.c. de lepromina (6.000 bacilos).	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		4	6	7	4	6	3
	0,05 c.c. de lepromina (15.000 bacilos).	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		5	9	10	6	7	4
	0,10 c.c. de lepromina (30.000 bacilos).	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		7	9	10	7	7	6

QUADRO N.º 8. — Variação no diâmetro da reação á lepromina, condicionada pela dose injetada.

Até agora mostramos somente casos, cujas variações nos diâmetros das reações eram mais ou menos evidentes. Nem sempre, no entanto, isto ocorre, e a prova se verifica nos quadros 9 e 10, nos quais, doses de 0,02 c.c. e 0,10 c.c. acarretaram reações de diâmetro igual ou quasi igual.

Esta eventualidade poderá ser explicada seja por uma maior reatividade individual ou, então, por ter-se injetado numa pequena dose, uma grande quantidade de bacilos, o que é possível, pois a lepromiã não é uma solução homogênea.

Devido a este fato é aconselhável, antes de realizar a inoculação, que se agite repetidamente a lepromiã.

REACÃO A' LEPRONIA EM INDIVÍDUO NÃO LEPROSO.

Região	Doses	5 dias após	9 dias após	14 dias após
Ante-braço Direito	0,02 c.c. de lepromiã (6.000 bacilos)	—	nodulo	nodulo
		—	7	9
	0,10 c.c. de lepromiã (30.000 bacilos).	—	nodulo	nodulo
		—	9	10

QUADRO N.º 9. - Variação insignificante no diâmetro da reação lepromiã, condicionada por doses diferentes.

REACÃO A' LEPRONIA EM INDIVÍDUO NÃO LEPROSO.

Região	Doses	5 dias após	9 dias após	12 dias após	19 dias após	30 dias após
Ante-braço Esquerdo	0,02 c.c. de lepromiã (6.000 bacilos).	—	—	nodulo	nodulo	nodulo
		—	—	6	9	9
	0,10 c.c. de lepromiã (30.000 bacilos)	—	—	nodulo	nodulo	nodulo
		—	—	6	9	9

QUADRO N.º 10. - Diâmetros idênticos das reações à lepromiã, condicionadas por doses diferentes.

Pelo que expusemos até agora podemos verificar que as doses, e, principalmente, as diluições de lepromina, interferem de uma maneira evidente sobre o diametro das reações. Daí concluir-se que as discussões, relacionadas com o diametro das reações, só têm a sua razão de ser, afim de considerá-las como positivas ou negativas, quando for relatada a dose e a titulação da lepromina. Até o momento, o unico requisito que se exige para a preparação da lepromina é a escolha de material rico em bacilos. Sendo a concepção de riqueza, variavel de individuo para individuo, esse requisito é pouco seguro, devendo, portanto, ser substituido pela padronização.

VARIAÇÃO NO DIAMETRO DAS REAÇÕES CONFORME AS REGIÕES INOCULADAS.

As reações cutaneas ou intradermicas sofrem variações no mesmo individuo, conforme a região da pele na qual se coloca ou introduz o antigeno. Esse fato já mereceu a atenção de alguns autores que realizaram trabalhos sobre o assunto.

Apezar disso, repetimos essas experiencias usando lepromina, pois com esta substância não havia nenhum estudo. Para esse mistér, dividimos os pacientes em experiencia em 2 grupos: não leprosos e leprosos.

VERIFICAÇÃO EM PACIENTES NÃO LEPROSOS.

Injetando-se a lepromina em dose constante em varias regiões da pele de um individuo não leproso, nem sempre se observa o mesmo diametro nas reações. Sem entrar em pormenores, poder-se-á analisar nos quadros 11 e 12 que os diametros das reações podem apresentar diferenças até de 5 mm., conforme a região de pele inoculada, apesar da dose injetada ser a mesma. Diferenças menores atestam os quadros 13, 14, 15, 16, 17 e 18.

REAÇÃO A' LEPROMINA EM INDIVÍDUO NÃO LEPROSO.

Tempo de leitura das reações			18 dias após	22 dias após	27 dias após
Dose: 0,03 c.c. de lepromina	Peito	Tipo da reação	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	7	10	11
	Coxa Esquerda	Tipo da reação	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	3	7	7
	Braço Esquerdo	Tipo da reação	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	6	6	6

QUADRO N.º 11. — Variação no diametro das reações, conforme as regiões inoculadas.

REAÇÃO A' LEPROMINA EM INDIVÍDUO NÃO LEPROSO.

Tempo de leitura das reações			5 dias após	9 dias após	12 dias após	19 dias após	30 dias após
Dose: 0,02 c.c. de lepromina	Ante-braço esquerdo	Tipo da reação	—	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	2	5	9	9
	Braço esquerdo	Tipo da reação	—	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	2	5	6	6
	Ante-braço direito	Tipo da reação	—	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	2	5	7	5

QUADRO N.º 12. — Variação no diametro das reações, conforme as regiões inoculadas.

REAÇÃO A' LEPRIMINA EM INDIVÍDUO NÃO LEPROSO.

Tempo de leitura das reações			5 dias após	9 dias após	12 dias após	19 dias após	30 dias após
Dose: 0,05 c.c. de lepromina	Ante- braço esquerdo	Tipo da reação	—	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	2	4	7	9
	Coxa	Tipo da reação	—	—	—	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	—	—	6	7
	Dorso	Tipo da reação	—	—	—	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	—	—	6	7

QUADRO N.º 13. - Variação no diâmetro das reações, conforme as regiões inoculadas.

REAÇÃO A' LEPRIMINA EM INDIVÍDUO NÃO LEPROSO.

Tempo de leitura das reações			5 dias após	9 dias após	12 dias após	19 dias após	30 dias após
Dose: 0,05 c.c. de lepromina	Ante- braço direito	Tipo da reação	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	6	5	5	5	6
	Dorso	Tipo da reação	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	5	5	4	4	5
	Perna	Tipo da reação	—	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	3	3	5	7

QUADRO N.º 14. Variação no diâmetro das reações, conforme as regiões inoculadas.

REACAO A' LEPROMINA EM INDIVIDUO NÃO LEPROSO.

Tempo de leitura das reações			5 dias após	9 dias após	12 dias após	19 dias após	30 dias após
Dose: 0,05 c. c. de lepromina	Braço esquerdo	Tipo da reação	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	2	7	7	8	8
	Peito	Tipo da reação	—	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	3	5	6	6

QUADRO N.º 15. — Variação no diametro das reações, conforme a região inoculada.

REACÃO A' LEPROMINA EM INDIVIDUO NÃO LEPROSO.

Tempo de leitura das reações			5 dias após	9 dias após	12 dias após	19 dias após	30 dias após
Dose: 0,002 c.c. de lepromina	Braço direito	Tipo da reação	—	—	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	—	2	3	6
	Ante-braço direito	Tipo da reação	—	—	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	—	2	6	7

QUADRO N.º 16. — Variação no diametro das reações, conforme a região inoculada.

REAÇÃO A' LEPROMINA EM INDIVÍDUO NÃO LEPROSO.

Tempo de leitura das reações			5 dias após	9 dias após	12 dias após	19 dias após	30 dias após
Dose: 0,02 c.c. de lepromina	Ante- braço esquerdo	Tipo da reação	—	—	—	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	—	—	6	7
	Coxa esquerdo	Tipo da reação	—	—	—	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	—	—	4	5

QUADRO N.º 17. — Pequenas variações no diametro das reações, conforme as regiões inoculadas.

Não só os diâmetros das reações á lepromina estão na dependencia das regiões inoculadas, mas tambem os tipos morfologicos das reações. Este fato é comprovado nos quadros Nos. 19, 20 e 21, onde, podemos verificar que, nem sempre os tipos morfologicos das reações se apresentam da mesma forma. A reação ulcerada, por exemplo, se fazia mais precocemente em determinadas regiões do que em outras. Podemos mesmo, observar, num mesmo individuo (quadro N.º 22), tres tipos diferentes de reações: papula, macula e nodulo ulcerado.

REAÇÃO A' LEPROMINA EM INDIVÍDUO NÃO LEPROSO.

Tempo de leitura das reações			5 dias após	9 dias após	12 dias após	19 dias após	30 dias após
Dose: 0,002 c.c. de lepromina	Braço esquerdo	Tipo da reação	—	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	4	6	8	10
	Ante- braço esquerdo	Tipo da reação	—	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	6	6	7	8

QUADRO N.º 18. — Variações nos diâmetros das reações, conforme o local da inoculação.

REAÇÃO A' LEPROMINA EM INDIVIDUO NÃO LEPROSO.

Tempo de leitura das reações		6 dias após	12 dias após	20 dias após	30 dias após	
Dose: 0,002 c.c. de lepromina	Ante- braço esquerdo	Tipo da reação	—	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	4	6	7
	Braço esquerdo	Tipo da reação	—	—	—	macula
		Diametro em m.m.	—	—	—	4
	Perna	Tipo da reação	—	—	—	nodulo
		Diametro em m.m.	—	—	—	5

QUADRO N.º 19.

REAÇÃO A' LEPROMINA EM INDIVIDUO NÃO LEPROSO.

Tempo de leitura das reações		5 dias após	9 dias após	12 dias após	19 dias após	30 dias após	
Dose: 0,02 c.c. de lepromina	Ante- braço esquerdo	Tipo da reação	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo ulcerado
		Diametro em m.m.	2	4	7	10	10
	Coxa direita	Tipo da reação	—	—	nodulo	nodulo	nodulo ulcerado
		Diametro em m.m.	—	—	4	9	7
	Perna direita	Tipo da reação	—	—	—	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	—	—	4	6

QUADRO N.º 20.

REAÇÃO A' LEPROMINA EM INDIVIDUO NÃO LEPROSO.

Tempo de leitura das reações			5 dias após	9 dias após	12 dias após	19 dias após	30 dias após
Dose: 0,02 c.c. de lepromina	Coxa direita	Tipo da reação	—	—	nodulo	nodulo	nodulo ulcerado
		Diametro em m.m.	—	—	6	7	8
	Abdome	Tipo da reação	—	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo
		Diametro em m.m.	—	2	5	7	6
	Ante-braço direito	Tipo da reação	—	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo ulcerado
		Diametro em m.m.	—	2	6	8	7

QUADROS Nos. 19, 20 e 21. — Diferentes tipos morfologicos de reações, conforme as regiões inoculadas com lepromina.

REAÇÃO A' LEPROMINA EM INDIVIDUO NÃO LEPROSO.

Tempo de leitura das reações			8 dias após	12 dias após	22 dias após	33 dias após
Dose: 0,05 c.c. de lepromina	Coxa esquerda	Tipo da reação	—	—	papula	papula
		Diametro em m.m.	—	—	6	4
	Peito	Tipo da reação	—	macula	macula	macula
		Diametro em m.m.	—	4	5	6
	Ante-braço direito	Tipo da reação	nodulo	nodulo	nodulo	nodulo ulcerado
		Diametro em m.m.	2	5	6	7

QUADRO N.º 22. — Diferentes tipos morfologicos de reações num só individuo, (macula, papula e ulceração) conforme as regiões inoculadas com lepromina.

Outro fato que se verifica, pela análise dos quadros até agora expostos, é o relativo à época na qual se processam as reações à lepromina. De fato, num mesmo individuo, podem-se observar regiões que respondem à lepromina mais precocemente do que outras.

Tambem o tempo de persistencia das reações não é igual num mesmo individuo: êle é diverso conforme a região inoculada. De tudo o que acabamos de relatar ate agora, conclue-se que uma dose constante de lepromina injetada em varias regiões de um mesmo individuo, apresenta diferenças nas reações, no que diz respeito a época do aparecimento, á duração, ao diametro e ao tipo morfologico da reação.

VERIFICAÇÕES EM PACIENTES LEPROSOS.

Se, nos individuos não leprosos, as variações nos diametros das reações à lepromina não são muito acentuadas, o mesmo não se poderá dizer quando se realiza o "test" em individuos portadores do mal de Hansen. Nestes, obtêm-se diferenças nos diametros das reações, as vezes, muito sensiveis.

Verificou-se ate, num mesmo individuo, reações fortemente positivas numa região e negativas em outras (*). Para não acreditar-se que as reações de pequena intensidade a lepromina fossem motivadas mais por uma alteração trofica da pele do que propriamente por uma menor reatividade, praticou-se conjuntamente, em alguns casos, o "test" da tuberculina intradermica, afim de se ter um controle. Tambem para afastar-se as reações positivas inespecificas, praticou-se a reação de Frei em alguns doentes, que seja dito desde já, resultou inteiramente negativa.

Os controles das reações positivas á tuberculina e negativas ao antígeno de Frei, que fora mexecutadas em regiões proximas ao test da lepromina, afiançam-nos que todas as reações, obtidas nos individuos leprosos, correm por conta de processos imunobiologicos, até certo ponto, especificos.

O resultado dessas verificações vai reproduzido em quadros esquematicos, nos quais são assinalados: o tempo de leitura das reações, as regiões inoculadas com as respectivas lesões leprosas, e o diametro e tipo morfologico das reações obtidas com a lepromina.

(*) - Trabalho publicado na Revista Brasileira *de* Leprologia — Vol. VI - Setembro de 1938.

LEPRA TUBERCULOIDE.

Tempo de leitura das reações	Face posterior do braço esquerdo		Face anterior do braço esquerdo		Face anterior da coxa direita	
	Periferia da lesão tuberculoide		Pele aparentemente sã		Pele aparentemente sã	
	0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina	
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
6 dias após	—	—	Placa infiltrada	24	Placa infiltrada	15
14 dias após	—	—	"	30	"	25
18 dias após	—	—	nodulo	30	nodulo	25
26 dias após	—	—	"	16	"	21
32 dias após	—	—	"	16	"	21
39 dias após	—	—	"	16	"	21

QUADRO N.º 23. — Diversidade no diametro das reações conforme o local inoculado: pele aparentemente sã e bordo de lesão tuberculoide.

DISCUSSÃO DOS CASOS.

Variação no diametro das reações em relação com as lesões leprosas.

O quadro N.º 23 é de um doente de lepra tuberculoide, que foi injetado com lepromina em 3 regiões diferentes.

A diversidade nos diametros e tipos das reações são notaveis. Emquanto que em pele aparentemente sã as reações atingiram 16 e 21 mm.. no bordo da lesão tuberculoide nenhuma reação verificou-se. Controlando-se com a tuberculina, poder-se-á ver no quadro N.º 23-A, que, realmente, a região lesada tinha um poder menor de reatividade. O mesmo se verificou com o paciente incluído no quadro N.º 24, que também apresentou na periferia da lesão tuberculoide, uma menor reatividade comparada com a obtida em pele aparentemente sã.

Num mesmo paciente podem-se observar reações de diametros diferentes, injetando-se a lepromina em lesões identicas. Foi o que se observou no paciente com lepra tuberculoide, incluído no quadro N.º 25, no qual inoculou-se a lepromina em duas lesões identicas, si bem que localizadas em regiões diferentes.

LEPRA TUBERCULOIDE.

Tempo de leitura das reações	Face anterior do braço esquerdo		Face anterior da coxa esquerda	
	Bordo de lesão tuberculoide		Pele aparentemente sã	
	0,005 c. c. de tuberculina		0,005 c. c. de tuberculina	
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
24 hrs. após	papula	7	papula	20
6 dias após	"	5	"	6
15 dias após	—	—	—	—

QUADRO N.º 23-A. — O mesmo caso anterior, inoculado com tuberculina.

LEPRA TUBERCULOIDE.

Tempo de leitura das reações	Face anterior do braço esquerdo		Face anterior da coxa esquerda		Face posterior do ante-braço esqu.	
	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Periferia de lesão tuberculoide	
	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	
	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação
2 dias após	papula eritematosa	papula eritematosa	papula eritematosa	papula eritematosa	eritema	10
12 dias após	nodulo	"	"	"	papula eritematosa	12
18 dias após	"	"	"	"	"	14
31 dias após	"	"	"	"	ulceração	14
39 dias após	"	"	ulceração	ulceração	aspecto de lesão tuberculoide	14
73 dias após	ulceração	"	"	"	"	14

QUADRO N.º 24. — Diversidade no diametro das reações conforme o local inoculado: pele aparentemente sã e bordo de lesão tuberculoide.

LEPRA TUBERCULOIDE.

Tempo de leitura das reações	Face anterior da coxa esquerda		Face anterior do braço esquerdo	
	Mancha difusa eritematosa		Mancha difusa eritematosa	
	0,01 c.c. de lepromina		0,01 c.c. de lepromina	
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
3 dias após	papula	5	—	—
5 dias após	—	—	—	—
15 dias após	papula	4	papula	9
21 dias após	"	4	"	9
28 dias após	papula com necrose	5	nodulo ulcerado	13
40 dias após	"	5	"	13
46 dias após	"	5	"	13
58 dias após	ligeira pigmentação	—	"	11

QUADRO N.º 25. — Diversidade no diametro das reações em duas regiões com lesões identicas.

LEPRA TUBERCULOIDE.

Tempo de leitura das reações	Face anterior do braço esquerdo	
	Mancha difusa eritematosa	
	0,005 c. c. de tuberculina	
	Tipo da reação	Diametro em m.m.
1 dia após	eritema	22
6 dias após	"	17
11 dias após	nodulo	14
23 dias após	"	6

QUADRO N.º 25-A. —

O mesmo caso anterior controlado, numa das regiões, com tuberculina.

DIFERENÇAS NOS DIAMETROS DAS REAÇÕES, CONFORME SE INJETA A LEPROMINA EM REGIÕES COM LESÕES ATIVAS ou em REGRESSÃO.

O paciente representado no quadro n.º 26, foi inoculado com lepromina em varias regiões que haviam sido anteriormente atingidas por processos intensos de reação leprotica, mas que atualmente não apresenta lesões de carater ativo, sendo que o exame dos pontos excisados evidenciou somente infiltrações de carater inespecifico.

As reações á lepromina obtidas nesse paciente apresentaram diametros desde 4 mm. até 10 mm.

Emquanto que a lepromina injetada em lesões bacterioscopicamente negativas ainda consegue produzir reatividade, em lesões positivas nenhuma reação acarreta. E' o que se pode verificar no quadro n.º 27, de um paciente portador de lepra mixta avançada. Esse mesmo doente, depois de convenientemente medicado por infiltrações de chaulmoogra, foi inoculado com lepromina 4 e 5 ½ mezes após e em regiões identicas.

Como se poderá apreciar nos quadros 28 e 29, houve um aumento de reatividade de algumas regiões. O "test" da lepromina executado em regiões com lesões leprosas bacterioscopicamente positivas, pode apresentar reatividade desde que as lesões apresentem tendencia á cura. E' o que se observa no quadro N.º 30, referente a um paciente de lepra mixta avançada e que foi submetido a infiltrações intradermicas de chaulmoogra.

A inoculação de lepromina executada em duas regiões diferentes, ambas bacterioscopicamente positivas, acarretou reação em uma das regiões.

LEPRA MIXTA EM FAZE DE ESTACIONAMENTO.

Tempo de leitura das reações	Face anterior da coxa direita		Face anterior da coxa esquerda		Face anterior do braço direito		Face anterior do braço esquerdo		Fossa ilíaca direita		Dorso	
	Infiltrações de caracter inespecifico 0.01 c. c. de lepromina	Infiltrações de caracter inespecifico Tipo da reação	Infiltrações de caracter inespecifico 0.01 c. c. de lepromina	Infiltrações de caracter inespecifico Tipo da reação	Infiltrações de caracter inespecifico 0.01 c. c. de lepromina	Infiltrações de caracter inespecifico Tipo da reação	Infiltrações de caracter inespecifico 0.01 c. c. de lepromina	Infiltrações de caracter inespecifico Tipo da reação	Infiltrações de caracter inespecifico 0.01 c. c. de lepromina	Infiltrações de caracter inespecifico Tipo da reação	Infiltrações de caracter inespecifico 0.01 c. c. de lepromina	Infiltrações de caracter inespecifico Tipo da reação
1 dia apos	eritema	8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 dias apos	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14 dias apos	papula	7	nodulo	12	papula	5	papula	3	papula	5	—	—
38 dias apos	nodulo	6	nodulo	12	nodulo	8	nodulo	4	nodulo	10	nodulo	6

QUADRO N.º 26. — Diversidade no diametro das reações, observada num individuo inoculado com lepromina, em regiões atingidas anteriormente por processos intenses de reação leprotica.

LEPRA MIXTA EM FAZE DE ESTACIONAMENTO.

Tempo de leitura das reações	Face anterior do braço esquerdo		Face posterior do braço esquerdo		Face anterior da coxa direita	
	Infiltrações de carater inespecifico		Infiltrações de carater inespecifico		Infiltrações de carater inespecifico	
	0,005 c. c. de tuberculina	Diametro em m.m.	0,005 c. c. de tuberculina	Diametro em m.m.	0,005 c. c. de tuberculina	Diametro em m.m.
	Tipo da reacção	Tipo da reacção	Tipo da reacção	Tipo da reacção	Tipo da reacção	Tipo da reacção
1 dia após	eritema	36	eritema	14	eritema	21
7 dias após	papula	36	papula	15	papula	20

QUADRO N.º 26-A. — O mesmo caso anterior, controlado pela tuberculina.

LEPRA MIXTA AVANÇADA.

Tempo de leitura das reações	Fossa iliaca esquerda		Nadega esquerda		Face posterior do braço esquerdo	
	macula acromica		macula acromica		Infiltração bacterioscopicamente positiva	
	0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina	
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
8 dias após	papula	8	papula	8	—	—
12 dias após	"	9	papula com necrose	9	—	—
23 dias após	"	9	"	9	—	—
28 dias após	nodulo	10	"	10	—	—
37 dias após	"	8	necrose com crosta	8	—	—
64 dias após	cicatriz	7	cicatriz	7	—	—

QUADRO N.º 27. — Ausencia de reação á lepromina em regiões com lesões bacterioscopicamente positivas.

LEPRA MIXTA AVANÇADA.

Tempo de leitura das reações	Fosa iliaca esquerda		Nadega esquerda		Face posterior do braço esquerdo		Região umbelical	
	lesão acromica 0,01 c.c. de lepromina	Diametro em m.m.	lesão acromica 0,01 c.c. de lepromina	Diametro em m.m.	região lepromatosa positiva 0,01 c.c. de lepromina	Diametro em m.m.	lesão acromica 0,01 c.c. de lepromina	Diametro em m.m.
3 dias após	eritema		eritema		—	—	eritema	
6 dias após	"		"		—	—	"	
12 dias após	papula		papula		—	—	papula	
17 dias após	"	8	"	8	—	—	"	8
30 dias após	nodulo com necrose	10	nodulo com necrose	10	—	—	nodulo com necrose	10

QUADRO N.º 28. — O mesmo caso anterior inoculado com lepromina 4 mezes após — Aumento da reatividade de algumas regiões, após medicação.

LEPRA MIXTA AVANÇADA.

Tempo de leitura das reações	Face posterior do braço direito		Nadega esquerda		Face posterior do braço esquerdo		Região umbelical	
	Infiltração difusa positiva		lesão acromica		zona lepromatosa positiva		lesão acromica	
	0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina	
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
8 dias após	~	~	papula com necrose	9	~	~	papula	9
15 dias após	~	~	"	9	~	~	"	11
20 dias após	~	~	ulceração	9	~	~	"	11
35 dias após	~	~	"	9	~	~	"	11
43 dias após	~	~	cicatriz	8	~	~	necrose	11

QUADRO N.º 29. — O mesmo caso anterior inoculado com lepromina 1 1/2 mez após — Aumento da reatividade numa das regiões, após medicação.

LEPRA MIXTA AVANÇADA.

Tempo de leitura das reações	Fossa ilíaca esquerda		Face poster. do ante-braço direito		Face posterior do braço direito	
	Tipo da reação	Dímetro em m.m.	Tipo da reação	Infiltrações muito melhoradas mas positivas	Tipo da reação	Infiltrações muito melhoradas mas positivas
5 dias após	pápula	11	—	0,01 c. c. de lepromina	—	0,01 c. c. de lepromina
13 dias após	"	11	—	—	—	—
23 dias após	necrose	11	nodulo	3	—	—
30 dias após	"	10	"	6	—	—
50 dias após	"	10	ulceração	6	—	—

QUADRO N.º 30. — Reatividade á lepromina em região com lesões em regressão, mas bacterioscopicamente positiva.

LEPRA MIXTA AVANÇADA.

Tempo de leitura das reações	Fossa iliaca esquerda		Face poster. do ante-braço direito	
	macula acromica		Infiltrações muito melhoradas mas positivas	
	0,005 c.c. de tuberculina		0,005 c.c. de tuberculina	
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
1 dia após	eritema	21	eritema	27
6 dias após	"	5	"	18

QUADRO N.º 30-A. — O caso anterior, controlado pela tuberculina.

MAIOR REATIVIDADE A' LEPROMINA DE ALGUMAS LESÕES LEPROSAS.

Nem sempre as regiões de pele, aparentemente sãs, respondem por reações mais intensas do que os locais acometidos por lesões leprosas.

O quadro n.º 31, por exemplo, é de um paciente portador de lesões maculosas, e nos quais a inoculação de lepromina nessas regiões acarretou uma maior reatividade comparada com as zonas de pele sã.

As inoculações de lepromina feitas em zonas acometidas por leprides responderam, ora com reações mais intensas que a pele normal, ora com reações menos intensas, o que, alias, verificou-se maior numero de vezes. Os quadros de Nos. 32 a 35 testemunham estes fatos.

O paciente incluso no quadro 35 não mostrou reatividade lepromina em uma das regiões de pele aparentemente sã. O "test" da tuberculina realizado no mesmo local, demonstra, pela sua positividade, que a ausencia de reação á lepromina não corria por conta de perturbações tróficas locais.

A reatividade de lesões identicas (leprides), tambem, difere entre si, num mesmo individuo, como se pode analizar nos quadros Nos. 36 e 37.

LEPRA MACULO ANESTESICA.

Tempo de leitura das reações	Face posterior do hemicorpo direito		Face posterior do braço esquerdo		Região dorsal esquerda		Nadega direita		Face anterior da coxa direita		Face anterior da coxa esquerda		Face anter. do anti-braço direito	
	aparentemente sã	0,01 c.c. de lepromina	aparentemente sã	0,01 c.c. de lepromina	lesão maculosa	0,01 c.c. de lepromina	lesão maculosa	0,01 c.c. de lepromina	aparentemente sã	0,01 c.c. de lepromina	aparentemente sã	0,01 c.c. de lepromina	lesão maculosa	0,01 c.c. de lepromina
	Tipo da reação Diâmetro em m.m.		Tipo da reação Diâmetro em m.m.		Tipo da reação Diâmetro em m.m.		Tipo da reação Diâmetro em m.m.		Tipo da reação Diâmetro em m.m.		Tipo da reação Diâmetro em m.m.		Tipo da reação Diâmetro em m.m.	
24 hrs. após	—	—	eritema	20	eritema	20	eritema	20	eritema	20	eritema	20	eritema	14
4 dias após	—	—	"	10	"	12	"	12	"	10	"	10	"	9
8 dias após	eritema	3	"	10	"	12	"	12	"	10	"	10	"	9
14 dias após	"	4	"	10	"	5	"	5	"	10	"	10	"	11
36 dias após	pápula	3	ulceração	10	nódulo	9	—	—	ulceração	10	ulceração	10	nódulo	11

QUADRO N.º 31. — Reatividade à lepromina em região com lesão maculosa.

LEPRA MACULO ANESTESICA.

Tempo de leitura das reações	Face posterior do braço direito		Nadega direita		Face posterior do braço direito	
	aparentemente sã	lesão maculosa	0,005 c. c. de tuberculina	0,005 c. c. de tuberculina	aparentemente sã	0,005 c. c. de tuberculina
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
24 hrs. após	eritema	11	eritema	21	eritema	7
3 dias após	"	11	papula	25	nodulo	7
25 dias após	--	--	ulceração	10	--	--

QUADRO N.º 31-A. -- Caso anterior controlado em uma das regiões pela tuberculina.

LEPRA NERVOSA MACULO ANESTESICA.

Tempo de leitura das reações	Face anterior do braço esquerdo		Face anterior do ante-braço direito		Face posterior do braço esquerdo		Face anterior da coxa direita		Face posterior da coxa esquerda	
	aparentemente sã	aparentemente sã	aparentemente sã	aparentemente sã	lepride	lepride	lepride	lepride	lepride	lepride
	0.01 c.c. de lepromina	0.01 c.c. de lepromina	0.01 c.c. de lepromina	0.01 c.c. de lepromina	0.01 c.c. de lepromina	0.01 c.c. de lepromina	0.01 c.c. de lepromina	0.01 c.c. de lepromina	0.01 c.c. de lepromina	0.01 c.c. de lepromina
	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação
24 hrs. após	eritema	eritema	30	30	papula	30	macula	15	macula	20
8 dias após	nodulo	—	—	—	nodulo	12	papula	4	nodulo	5
14 dias após	"	—	—	—	"	13	nodulo	10	"	11
30 dias após	"	nodulo	12	12	"	10	"	8	"	6

QUADRO N.º 32. — Menor reatividade á lepromina executada em regiões com leprides.

LEPRA NERVOSA MACULO ANESTESICA.

Tempo de leitura das reações	Face anterior do braço direito		Face anterior do braço esquerdo		Face anterior da coxa esquerda		Face anterior do ante-braço direito	
	aparentemente sã		aparentemente sã		aparentemente sã		lepride	
	0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina	
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
24 hrs. após	eritema	10	eritema	10	eritema	10	—	—
8 dias após	papula	3	—	—	papula	3	papula	6
14 dias após	"	3	—	—	—	—	"	3
20 dias após	"	2	—	—	—	—	"	3
27 dias após	"	2	—	—	—	—	"	3

Face poster. do ante-braço direito		Face anterior da coxa direita		Face post. do hemitorax direito	
lepride		lepride		aparentemente sã	
0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina	
Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
eritema	10	eritema	10	—	—
—	—	—	—	—	—
papula	6	—	—	papula	5
"	6	papula	4	"	8
"	6	—	—	"	8

QUADRO N.º33
 — Reação à lepromina realizada em pele aparentemente sã e em regiões acometidas por leprides.

LEPRA NERVOSA MACULO ANESTESICA.

Tempo de leitura	Face anterior da coxa direita		Face anterior da coxa esquerda		Face poster. do hemitorax direito		Face anterior do braço direito		Face anterior do braço esquerdo		Face posterior do braço direito	
	aparentemente sã 0.01 c. c. de lepromina	Diametro em m.m.	aparentemente sã 0.01 c. c. de lepromina	Diametro em m.m.	aparentemente sã 0.01 c. c. de lepromina	Diametro em m.m.	aparentemente sã 0.01 c. c. de lepromina	Diametro em m.m.	aparentemente sã 0.01 c. c. de lepromina	Diametro em m.m.	lepride 0.01 c. c. de lepromina	Diametro em m.m.
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
24 hrs. após	—	24	papula	24	—	—	papula	13	papula	13	papula	24
8 dias após	—	—	—	—	—	—	macula	10	macula	10	macula	10
14 dias após	—	—	—	—	macula	9	"	4	—	—	macula	6
19 dias após	—	—	—	—	"	9	"	4	—	—	"	5

QUADRO N.º 34. — Reação á lepromina realizada em pele aparentemente sã e em regiões acometidas por leprides.

LEPRA NERVOSA MACULO ANESTESICA.

Tempo de leitura das reações	Face post. do hemitorax esquerdo		Face anterior do braço esquerdo		Face anterior da coxa direita	
	Dentro de uma lepride	Face anterior do braço esquerdo	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã
	0,01 c. c. de lepromina	0,01 c. c. de lepromina	0,01 c. c. de lepromina	0,01 c. c. de lepromina	0,01 c. c. de lepromina	0,01 c. c. de lepromina
	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação	Tipo da reação
	Diametro em m.m.	Diametro em m.m.	Diametro em m.m.	Diametro em m.m.	Diametro em m.m.	Diametro em m.m.
3 dias após	—	—	—	—	—	—
9 dias após	—	—	—	—	—	—
22 dias após	papula	nodulo	11	—	—	—
42 dias após	nodulo	"	11	—	—	—

QUADRO N.º 35. — Ausencia de reatividade á lepromina em região de pele aparentemente sã; reação positiva no centro de uma lepride.

LEPRA NERVOSA MACULO ANESTESICA.

Tempo de leitura das reações	Face post. do hemitorax esquerdo		Face anterior do braço esquerdo		Face anterior da coxa. direita	
	Centro de uma lepride	Face anterior do braço esquerdo	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã
	0,005 c. c. de tuberculina	0,005 c. c. de tuberculina	0,005 c. c. de tuberculina	0,005 c. c. de tuberculina	0,005 c. c. de tuberculina	0,005 c. c. de tuberculina
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
24 hrs. após	eritema	25	eritema	52	eritema	25
6 dias após	papula	22	papula	25	papula	25
15 dias após	papula com escara	20	nodulo	25	"	25
27 dias após	—	—	"	20	macula	15

QUADRO N.º 35-A. — Controle do caso anterior pela reação da tuberculina. Reação positiva em região de pele aparentemente sã que não evidenciou reatividade à lepromina.

LEPRA NERVOSA MACULO ANESTESICA.

Tempo de leitura das reações	Região renal direita		Região infra-clavicular esquerda	
	Lepride		Lepride	
	0,005 c.c. de tuberculina		0,005 c.c. de tuberculina	
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
24 horas após	eritema	21	eritema	14
6 dias após	"	20	"	14
11 dias após	"	21	"	13
22 dias após	"	21	"	13

QUADRO N.º 36. — Diversidade no diametro das reações á lepromina, verificadas em lesões identicas.

LEPRA NERVOSA MACULO ANESTESICA.

Tempo de leitura das reações	Região renal direita		Região infra-clavicular esquerda	
	Lepride		Lepride	
	0,01 c.c. de lepromina		0,01 c.c. de lepromina	
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
12 dias após	macula	7	nodulo	3
19 dias após	"	7	"	4
25 dias após	"	7	"	5
30 dias após	—	—	"	12
37 dias após	—	—	"	12
49 dias após	—	—	"	12
60 dias após	—	—	"	6

QUADRO N.º 37. — Reatividade diferente á lepromina em duas regiões com lesões identicas.

VARIAÇÃO NO DIAMETRO E INTENSIDADE DAS REAÇÕES, EM RELAÇÃO A' EPOCA DO APARECIMENTO E A' DURAÇÃO.

Outro fato que chama a atenção do observador é a variabilidade do aparecimento das reações em relação ao tempo. Em todas as nossas observações, raramente se constatou o aparecimento ao mesmo tempo de todas as reações. O mesmo poderá ser dito quanto á duração das reações, pois algumas desapareciam precocemente, apesar de serem mais ou menos intensas. (Quadro N.º 38). Também as varias regiões da pele, aparentemente sãs, dos individuos leprosos apresentam capacidades diversas de reação á lepromina. Constata-se este fato nos quadros de Nos. 40 a 42.

LEPRA MIXTA.

Tempo de leitura das reações	Face anterior da coxa direita		Face anterior do braço esquerdo		Face anterior da coxa esquerda		Face posterior do braço direito	
	Infiltração difusa pouco intensa	Pele aparentemente sã	Infiltração difusa pouco intensa	Infiltração difusa pouco intensa	Infiltração difusa pouco intensa	Infiltração difusa pouco intensa	Infiltração difusa pouco intensa	Infiltração difusa pouco intensa
	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
8 dias após	—	—	papula	3	—	—	—	—
13 dias após	—	—	"	3	papula	8	—	—
20 dias após	—	—	"	4	—	—	—	—
25 dias após	—	—	"	4	—	—	—	—
46 dias após	—	—	—	—	—	—	—	—

QUADRO N.º 38. — Desaparecimento precoce da reação à lepromina.

LEPRA MIXTA MACILO ANESTESICA.

Tempo de leitura das reações	Face anterior do braço direito		Face anterior do braço esquerdo		Face post. do hemitorax esquerdo		Fossa ilíaca direita		Face anterior da coxa direita		Face anterior da coxa esquerda	
	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã	Pele aparentemente sã
	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina	0,01 c.c. de lepromina
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
24 hrs. após	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 dias após	—	—	—	—	—	—	macula	4	—	—	—	—
32 dias após	nodulo	5	nodulo	10	nodulo	10	nodulo	5	nodulo	10	nodulo	5

QUADRO N.º 39. — Diversidade no diametro das reações em varias regiões de pele aparentemente sã.

LEPRA MIXTA.

Tempo de leitura das reações	Face anterior da coxa esquerda		Face anterior do braço esquerdo	
	Regiões sem lesões ativas		Regiões sem lesões ativas	
	0,01 c.c. de lepromina		0,01 c.c. de lepromina	
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
9 dias após	—	—	—	—
17 dias após	—	—	nodulo	3
23 dias após	—	—	"	3
28 dias após	nodulo	10	"	21
36 dias após	"	10	"	21
70 dias após	"	10	"	21
85 dias após	"	10	"	5
100 dias após	"	6	"	5

QUADRO N.º 40. — Diversidade no diametro das reações em varias regiões de pele aparentemente sã.

LEPRA NERVOUSA MACILLO ANESTESICA.

Tempo de leitura das reações	Face anterior da coxa direita		Face anterior do braço esquerdo		Face anter. do anto-braço esquerdo	
	aparentemente sã		aparentemente sã		aparentemente sã	
	0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina		0,01 c. c. de lepromina	
	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.	Tipo da reação	Diametro em m.m.
9 dias após	papula	6	—	—	—	—
15 dias após	"	12	nodulo	7	nodulo	7
20 dias após	"	10	"	11	"	11
27 dias após	papula ulcerada	10	"	11	"	11
31 dias após	"	10	"	15	"	15

QUADRO N.º 41. — Diversidade no diametro e tipo morfológico da reação á lepromina.

Todas essas observações, que acabam de ser referidas, mostram-nos quanto é difícil a interpretação da positividade no "test" da lepromina.

A intensidade e o tamanho das reações não diferiram somente entre regiões sãs e doentes, mas também, em locais aparentemente sem lesões. Porém não é só com a lepromina que tal acontece, e a prova disto tivemos pelos controles feitos com tuberculina.

O diametro e intensidade das reações á lepromina não estão condicionados inteiramente por esta, mas, sim, pelas diferentes reatividades, das diversas regiões, dum mesmo individuo. Este modo diverso de reagir, conforme as regiões da pele, mais se acentua no individuo leproso, pois a região acometida por uma lesão, tem forçosamente uma menor capacidade de reação, pelo menos, na generalidade dos casos.

Si assim não acontecesse, nós invalidariamos o test da lepromina. Mas, felizmente, tal não aconteceu.

Com essas explicações, o "test" da lepromina fica salvaguardado de muitas criticas. Si a reação á lepromina é difícil de ser interpretada, quando usada para evidenciar um estado de imunidade geral, o mesmo não acontece si começarmos a usá-la com o fito de aquilatarmos o gráu de imunidade local das diversas regiões do individuo leproso.



RESUMO

ESTUDOS EXPERIMENTAIS SOBRE A LEPROMINA.

1. Padronização e fatores que interferem sobre o diametro, intensidade e tipo morfológico das reações.

Os A.A. iniciam o seu trabalho, chamando a atenção sobre o fato de que a reação á lepromina, e descrita como reação alergica por uns e como imunitaria por outros.

Baseando-se sobre as experiencias de Hamburger, e a opinião de outros autores, chegam á conclusão de que os fenomenos de hipersensibilidade e os de imunidade adquirida, têm o mesmo mecanismo intimo de reação. Devido a este fato, as denominações de "reação alergica á lepromina" ou "reação imunitaria á lepromina", podem ser aceitas indiferentemente. Apesar de não discutirem o tamanho minimo de uma reação á lepromina afim de ser considerada como positiva, os A.A. são de opinião que não se dêva tomar como padrão de reações positivas, somente aquelas observadas em individuos com lepra nervosa e tuberculoide ou em pêssoas as que têm contato com leprosos. Passam em seguida aos estudos experi-

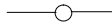
mentais que realizaram com a lepromina. Demonstram, em primeiro lugar, que a lepromina é constituída por duas frações: uma líquida e outra sólida, dissociáveis no filtro de Zeitz. Verificam que a fração sólida é a responsável pelas reações. Na fração sólida o bacilo apresenta um papel preponderante, e por isso são de opinião que a lepromina deve ser padronizada. Estudam os principais métodos de padronização e chegam à conclusão de que o método comparativo é o melhor para titular-se a lepromina. Descrevem detalhadamente a técnica da padronização usada e mostram os erros de interpretação das reações, quando não se usam leprominas tituladas. Usam uma lepromina padronizada a 300.000 bacilos por c.c. e verificam que as diluições acima de 1/30 não provocam mais reações. Observam que o diâmetro das reações, diminui, à medida, que se dilui a lepromina, e dizem que todos os diâmetros podem ser obtidos num mesmo indivíduo desde que se usem diluições diferentes.

Provam em diversos indivíduos que os diâmetros das reações à lepromina variam de acordo com a dose injetada. Passam, em seguida, ao estudo das variações do diâmetro das reações conforme a região inoculada. Injetam uma mesma dose de lepromina em várias regiões de pacientes não deproso, e verificam num mesmo indivíduo, variações no diâmetro das reações até de 5 mm. Observam que os indivíduos injetados com lepromina em várias regiões, nem sempre apresentam; reações com os mesmos tipos morfológicos; reações da mesma duração; reações com idêntica época de aparecimento. Nos indivíduos leproso, as variações nos diâmetros das reações, foram muito mais acentuadas. Verificaram até, num mesmo indivíduo, reações fortemente positivas numa região e negativas em outras. Controlando, algumas regiões, com tuberculina e antígeno de Frei, chegam à conclusão, que a diversidade das reações não é devida a perturbações tróficas locais e sim, devido a processos imunobiológicos. Injetam lepromina em pacientes com lepra tuberculóide, e verificam que na periferia das lesões, as reações são muito menos intensas, e, às vezes, nulas.

Observam, também, que, geralmente, obtêm-se reações negativas em lesões bacterioscopicamente positivas para bacilos de Hansen. Em certas lesões maculosas (leprides) verificam, às vezes, maior reatividade à lepromina, comparada a zonas de pele aparentemente sã. Finalizam o trabalho dizendo que o diâmetro e a intensidade das reações não estão condicionados totalmente pela lepromina, mas também pelas diferentes reatividades das diversas regiões de um mesmo indivíduo. Devido a este fato sugerem o uso da lepromina para evidenciar o grau de imunidade local das diversas regiões do indivíduo leproso.

CONCLUSÕES

1. A lepromina é constituída por duas frações: uma líquida e outra sólida que são dissociadas no filtro de Zeitz. A fração sólida é a responsável pelas reações.
2. Na fração sólida da lepromina, cabe ao corpo bacilar o papel preponderante no determinismo das reações.
3. Si as reações são condicionadas predominantemente pelo corpo bacilar, a lepromina deve ser padronizada.
No momento atual, o único método viável de titulação da lepromina é o comparativo.
4. O diâmetro e a intensidade das reações à lepromina variam num mesmo indivíduo não leproso, conforme a dose e a diluição da solução. A lepromina original numa diluição maior do que 1/30 não acarreta mais reações.
5. Variações no diâmetro e intensidade das reações verificam-se num mesmo indivíduo conforme as regiões de pele inoculadas. Nos indivíduos leproso as diferenças de reações são muito mais intensas.
6. O teste da lepromina é de maior utilidade para constatar uma imunidade local.



ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SUR LA LEPROMINE.

1. Etalonnage et facteurs qui interviennent dans le diamètre, l'intensité et le type morphologique des réactions.

Les A.A. commencent leur travail, en appelant l'attention sur le fait que la réaction à lepromine est décrite comme allergique par les uns, immunitaire par les autres.

Se fondant sur les expériences de Hamburger et l'opinion d'autres auteurs, ils arrivent à la conclusion que les phénomènes d'hypersensibilité et ceux d'immunité acquise, ont le même mécanisme intime de réaction. D'où il résulte, que les dénominations de "réaction allergique à lepromine" ou "réaction immunitaire à lepromine" peuvent être indifféremment acceptés. Sans discuter l'intensité minima d'une réaction à lepromine pour être considérée comme positive, les A.A. sont d'avis qu'il ne faut pas prendre comme étalon de réactions positives, seulement celles qui ont été observées sur des individus atteints de lépre nerveuse et tuberculoïde ou sur des personnes saines en contact avec des leprux. Ils passent ensuite, aux études expérimentales qu'ils ont réalisées avec la lepromine. Ils démontrent, en premier lieu, que la lepromine est constituée par deux fractions: l'une liquide et l'autre solide, dissociables dans le

filtre de Zeitz. Ils vérifient que c'est la fraction solide qui est responsable pour les réactions.

Dans la fraction solide, le bacille présente un rôle prépondérant, et pour cette raison, ils sont d'avis que la lepromine doit être étalonnée. Ils étudient les principales méthodes, d'étalonnage et arrivent à la conclusion que c'est la méthode comparative la meilleure pour titrer la lepromine.

Ils décrivent en détail la technique d'étalonnage employée et montrent les erreurs d'interprétation des réactions, lorsque l'on n'emploie pas des lepromines titrées. Ils se servent d'une lepromine étalonnée à 300.000 bacilles par c. c. et vérifient que les dilutions au-dessus de 1/30 ne provoquent plus de réactions. Ils observent que le diamètre des réactions, diminue à mesure que se dilue la lepromine et déclarent que tous les diamètres peuvent être obtenus sur un même individu des que l'on emploie des dilutions différentes.

Ils prouvent sur divers individus que les diamètres des réactions à la lepromine varient en accord avec la dose injectée.

Ils passent ensuite à l'étude des variations du diamètre des réactions conformément à la région inoculée. Ils injectent une même dose de lepromine dans divers régions de patient non lèpreux, et vérifient, dans un même individu, des variations dans le diamètre des réactions, allant jusqu'à 5 mm. Ils observent que les individus à qui l'on a injecté la lepromine en divers régions, ne présentent pas toujours des réactions avec le même type morphologique; des réactions de même durée; des réactions avec une époque identique d'apparition. Sur les individus lèpreux, les variations dans les diamètres des réactions, furent beaucoup plus accentuées. Ils sont jusqu'à vérifier, sur un même individu, des réactions fortement positives dans une région et négatives dans l'autre.

En contrôlant quelques régions avec de la tuberculine et de l'antigène de Frei, ils arrivent à cette conclusion, que la diversité des réactions est due, non à des perturbations trophiques locales, mais bien à des processus immunobiologiques. Ils injectent de la lepromine à des patients atteints de lèpre tuberculoïde et vérifient que sur la périphérie des lésions, les réactions sont bien moins intenses et, parfois nulles.

Ils observent également, qu'en général, on obtient des réactions négatives dans des lésions bactérioscopiquement positives pour des bacilles de Hansen. Dans certaines lésions maculeuses (léprides) ils vérifient parfois, une plus grande réactivité à la lepromine, comparée à des zones de peau apparemment saine. Ils terminent leur travail en déclarant que le diamètre et l'intensité des réactions ne sont pas conditionnées totalement par la lepromine, mais aussi par

les différentes réactivités des divers regions d'un même individu.

Par suite, ils suggèrent l'emploi de la lepromine pour mettre en evidence le degre d'immunité locale des divers regions des lépreux.



C O N C L U S I O N S

- 1 — La lepromine est constituée par deux fractions: l'une liquide et l'autre solide, que dissocie le filtre de Zeitz.
La fraction solide est responsable pour les réactions.
- 2 — Dans la fraction solide de la lepromine, c'est au corps bacillaire que revient le rôle prépondérant dans le déterminisme des réactions.
- 3 — Si les réactions sont conditionées d'une façon prédominante par le corps bacillaire, la lepromine doit être étalonnée.
Pour le moment, l'unique méthode viable d'étalonnage de la lepromine est la méthode comparative.
- 4 — Le diamètre et l'intensité des réactions a la lepromine varient pour une même individu non lépreux, conformément à la dose et à la dilution de la solution. La lepromine originale dans une dilution de plus de 1/30 ne produit plus de réactions.
- 5 — Des variations dans le diamètre et intensité des réactions se vérifient sur un même individu, conformément aux regions de la peau inoculées. Chez les lépreux, les différences de réactions, sont beaucoup plus intenses.
- 6 — Le test de la lepromine est de la plus grande utilité pour constater une immunité locale.



S U M M A R Y

1. Standardization. Intervening factors on diameter, intensity and morphological type of reactions.

The authors begin their paper by calling attention to the fact that leprolin reaction is described both as allergic and immunity.

Supported by Hamburger's experiences and other writers' opinion, they reach the conclusion that phenomena of hypersensitivity and those of acquired immunity have the same close mechanism of reaction. Due to this fact, the expressions "leprolin allergic reaction" and "leprolin immunity reaction" can be indistinctly accepted.

In spite it be not discussed the minimum size of a leprolin reaction, in order to be considered positive, the authors' opinion is that

not only those observed both in patients with nervous or tuberculoid leprosy or in healthy individuals in touch with them should be taken as positive reaction standards.

Presently experimental studies carried out by them with leprolin are reviewed and show:

1 — that leprolin is constituted by two portions: one liquid and the other solid, and dissociatable in Zeitz's filter.

The solid portion is shown as responsible for the reactions and there the bacile plays a preponderant role. Thus the authors' opinion is that leprolin ought to be standardized. The chief methods of standardization are studied and the conclusion is that the comparative method is the best for entitling leprolin. The technique of standardization is thoroughly described and mistakes are shown on reactions interpretation when unentitled leprolin is used. They use a leprolin standadized to 300.000 baciles per c.c. and verify that no reaction is provoked by solutions above 1/30. It is observed that the more leprolin is diluted, the lesse is the diameter of reaction, so that different diameters may be obtained from the same individual, since different degrees of solution are used. It is also proved in several patients that the diameter of leprolin reaction vary according to the dose.

2 — that the diameter of the reaction vary according to the region of inoculation. Equal volumes of lepromin are injected in different spots of non-leprous individuals and the diameters vary up to 5 mm. It is observed that on patients in which leprolin was injected at various spots the reactions did not show: the same morphological types, the same duration and concomitance of appearing. On leprous individuals variations of the diameter were more remarkable: even one is reported to show strong positive reactions in a region and negative in others. Submitting some regions to tuberculin and Frei's antigene their conclusion is that diversity of reactions is not caused by local trophic disturbances, but due to immunobiological processes. Injected with leprolin, patients with tuberculoid leprosy present much less intense and sometimes missing reactions at the edge of injured parts.

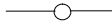
It is also observed that in general negative reactions are obtainable in injuries bacterioscopically positive to Hansen bacile. Sometimes stain injuries show strong reaction to leprolin, as compared to zones where the skin is aparently sound.

The paper ends by saying that diameter and intensity of reactions are not completely conditioned to leprolin, but also to different regional reactivity of the same person.

Due to this fact the use of leprolin is suggested in order to evidence local grade of immunity in different regions of the same individual.

CONCLUSIONS

1. Leprolin is constituted by two portions: one solid, the other liquid, dissociatable in Zeitz's filter, being the former responsible for reactions.
2. In the solid portion the bacile plays a preponderant role in reactions determinism.
3. Since reactions are conditioned to the bacile, leprolin must be standardized. At present the only feasible method of entitling leprolin is that of comparison.
4. Diameter and intensity of leprolin reactions vary in the same non-leprous individual according to the dose and concentration. Reactions are no more produced by original leprolin in solutions above 1/30.
5. Variations in diameter and intensity of reactions are found in the same patient, according to the regions of the skin where inoculation is made. Leprous individuals show much more intense differences of reaction.
6. Leprolin test is of the greatest value to check local immunity.



AUTORES CITADOS

- 1 — HAMBURGER — Wien. Kim. Woch. 9, 2620, 1933.
- 2 — URBACH. E. — Klinik und Therapie der Allergischen Krankheiten, Wien, 1935.
- 3 — HAYASHI — Zentralb. 41, 688, 1932.
- 4 — HAYASHI — Leprosy Rev. 4, 159, 1933.
- 5 — FERNANDES. J. M. — Rev. Argentina de Dermatosifil. Tomo XVIII, pag. 108, 1934.
- 6 — GIL DE CASTRO CERQUEIRA — Rev. Brasileira de Leprologia vol. VI — Setembro 1938 - pg. 341.