

## PRIMEIRO TEMA

### "FUNDAMENTOS DOUTRINÁRIOS DAS CORRELAÇÕES BIOLÓGICAS DA LEPROSA E TUBERCULOSE"

#### RELATORES:

*PROF. F. E. RABELLO*

*DR. A. ROTBERG*

#### COMENTÁRIOS:

*PROF. R. D. AZULAY*

*DR. N. SOUZA CAMPOS*

*PROF. L. M. BECHELLI*

*DR. INÁLIO DE CASTRO*

*DR. JAMIL N. AUN*

#### RESPOSTAS DOS RELATORES:

*PROF. F. E. RABELLO*

*DR. A. ROTBERG*

**PRIMEIROS ELEMENTOS, CRITÉRIOS DE APRECIÇÃO, E UM PLANO DE ESTUDO DAS CORRELAÇÕES BIOLÓGICAS ENTRE LEPROSA E TUBERCULOSE.**

*PROF. F. E. RABELLO*

Está ainda por se fazer o estudo sistemático deste tema, motivo pelo qual este relatório seguirá o mesmo método de exposição já adotado nas minhas antigas publicações, de 1935 a 1937.

Aliás, já o fato de não terem aqueles antigos trabalhos conseguido atrair a atenção geral é sintoma desse pouco interesse por um tema fascinante e promissor, conquanto certamente ainda lacunar e, para aquele tempo já remoto, algo avançado sobre os conhecimentos da época.

É claro também que, na falta de um estudo sistematizado das correlações Lepra-Tuberculose, outra alternativa não restava sendo a de ressuscitar achados numerosos — alguns preciosos, com respeito ao tema, já agora acrescidos de muita matéria comunicada em época subsequente.

De qualquer forma, terá sido este talvez o mérito daqueles meus antigos trabalhos que — agora, passados 20 anos, vejo constituir base, pelo menos aceitável, deste "Symposium".

— (o) —

Da matéria abundante e de apreciação algo complicada que vai a seguir, começarei por aqueles dados mais concretos referentes ao determinismo, ao nexo causal-etiológico das ditas correlações, para depois fazer valer outros elementos de natureza já em parte especulativa, mais em conexão com o mecanismo que parece reger todos esses processos patogênicos.

Sobressai desde logo a frequente incidência da tuberculose e de seu significado em doentes de lepra, matéria do primeiro item deste relatório, a saber que:

*I — A tuberculose é frequente no curso da lepra, seja "infra vitam", seja como causa de morte (necrópsias).*

Nada melhor ilustrará este ponto do que o quadro que já publicava eu em 1937, quadro certamente imponente e que pude completar depois — incluindo vasto número de necrópsias, desde as de Arning (1887) até as de Kean (1942), cobrindo portanto um lapso de tempo superior a 50 anos.

De que morrem os doentes de lepra? São aqui dados clássicos os de Mitsuda (1923), relativos ao Hospital Zensei entre 1909-1921, sobre 532 necrópsias:

<b>Tuberculose (total)</b> .....	<b>33.6%</b>
<b>Tuberculose pulmonar</b> .....	<b>27.8%</b>
<b>Caquexia leprótica e evolução aguda</b> .....	<b>4.7%</b>
<b>Nefropatias agudas e crônicas</b> .....	<b>20.4%</b>

Dados antigos a que convém, desde logo, acrescentar as 142 necrópsias comunicadas por Mitsuda e Ogawa (1937), onde fato novo aparece:

na forma T .....	20%
na forma L .....	87%
porcento médio (lesões tuberculosas) .....	85.2%
porcento médio (causa de morte) .....	54.7%

Já aparecem e se destacam assim certos fatos, entre os quais:

- 1.º — o elevado percentual da tuberculose como causa de morte;
- 2.º — o índice ainda mais elevado da tuberculose verificada sob forma de lesões evolutivas mas inativas *intra vitam*;
- 3.º — a peculiar e elevada incidência da tuberculose na forma lepromatosa, como que privilegio deste tipo de lepra;
- 4.º — a incidência ponderável das nefropatias como *causa mortis*; enfim 5.º — a limitadíssima importância que tem a lepra *per se* como causa de morte, sempre que se trate de achados de necrópsias.

Outro trabalho clássico, e igualmente expressivo, é o de Lara, Vera, Samson e Eubanas (1924), em que êles apontam a aparente correlação do tempo de doença em cada caso, e a interferência de medicamentos suscetíveis de provocar reações, para explicar a diferente incidência da tuberculose e das nefropatias, respectivamente, como causas de morte — ou seja mais tuberculose nos casos mais avançados e mais antigos, e relativamente mais nefropatias nos casos sujeitos a terapêutica (e a reações). Mas, Lara e cols. mostram que tratamento mais ativo e tuberculose surgem conjugados, comparando-se a incidência das mortes por tuberculose, antes e depois da introdução de terapêuticas, sendo "ativas", pelo menos capazes de romper o *statu quo*, verificando para o material de Cullion, em termos de mortalidade:

1909 .....	0.4%
1910 .....	3.5%
1917 .....	84.2%
1923 .....	46.4%

Iguais observações feitas um pouco mais tarde por Wayson (1934), quando pode estabelecer para o período de três anos 1931-1933 o índice de mortalidade comparada por tuberculose, em Hawaii:

Mortalidade estimada para a população sadia .....	99.8°/000
idem em função da composição racial dos pacientes internados .....	150°/000
mortalidade por tuberculose apurada entre doentes ....	1936°/000

No já mencionado quadro comparativo sôbre incidência de tuberculose necrópsia de doentes de lepra, incluindo os achados de 31 autores, surge a tuberculose como causa de morte — em 17 regiões diferentes, igual ou superior a 30%, e em outras 8 regiões diversas igual ou superior a 40-50% das necrópsias.

Situação quase única e, na patologia humana, só comparável conforme mostrei na época ao que ocorre, em termos de tuberculose, na moléstia de Hodgkin, onde também se vê igualmente a singular justaposição das lesões específicas de ambas as entidades, ao nível do gânglio linfático, e das vísceras.

Pelo que respeita ao material brasileiro, muitas indicações existem de que o mesmo fato ocorra (ou já tenha ocorrido), sendo suficiente lembrar o depoimento de W. Büengeler (1944) quando trata das "relações entre a lepra e a tuberculose" (veja mais adiante no item 2).

Procurando obter melhor introversão das correlações entre as duas moléstias na intimidade dos tecidos, chegamos ao assunto do nosso segundo Item:

*II — As duas micobacteriáceas podem entrar em competição com resultados variáveis, comportando-se muitas vezes o BK como o micro-organismo que prevalece.*

Já Mitsuda em 1923, comentando essa aparente maior vulnerabilidade para a tuberculose, fazia este significativo reparo:

"o período mais perigoso é aquele em que o bacilo da lepra começa a desaparecer, e quando as erupções eritematosas agudas se manifestam, e lesões tuberculosas aparecem súbitamente no pulmão e na pleura, assim como nas articulações".

Uma assertiva que não só é possível sublinhar, como apoiar em inúmeros fatos de observação, sendo suficiente mencionar desde já que, aparte as articulações e o gânglio linfático, praticamente não existe tuberculose "das partes moles" no decurso de qualquer forma da lepra, salvo precisamente uma forma não granulomatosa de hipersensibilidade que é o eritema nodoso — este já com grande sagacidade admitido, nas palavras de Mitsuda, como manifestação tuberculosa post-primária, no decurso de plena lepra (lepromatosa).

Antes, porém, de contribuir com dados mais precisos sare as características patológicas dessa tuberculose no curso da lepra, convém desde logo apreciar as cuidadosas e clássicas observações de W. Kobayashi (1929), importantes e significativas não só pelo número das necropsias (60), como pela natureza dos achados:

— em 60 autópsias, a tuberculose visceral ficou averiguada em 52% dos casos;

— de acordo com observações de Mitsuda, puderam em certos casos ser observadas alterações tuberculosas e, no seio destas, bacilos de Hansen, não parecendo tratar-se de simbiose, antes da introdução de bacilos de Koch no tecido leproso;

— fato mais geral, em contrário à opinião de Sugai, de acordo com a de Philippon, os bacilos de Koch parecem expelir os bacilos de Hansen dos tecidos, conforme foi possível observar em focos do pulmão, bago e gânglios linfáticos;

— apreciando o mesmo ponto mais adiante, opina: "em sentido estrito não existe simbiose entre bacilos da lepra e tuberculose, antes os bacilos da tuberculose vão desalojando sempre os bacilos da lepra e sempre se desenvolvendo, a impressão de simbiose só ocorre ao início quando os bacilos da tuberculose se introduzem no foco leprótico e aí se desenvolvem; a virulência dos bacilos tuberculosos no seio do tecido leprótico, contra a opinião de Sugai, não é menor e antes comparável à virulência que têm bacilos tuberculosos no seio de tecido não leprótico";

— *pulmão*: merecem menção as alterações da pleura extraordinariamente frequentes (em 68.3%), e consistindo sobretudo em um espessamento notável lembrando o couro (em analogia com a tuberculose bovina) — microscopicamente, infiltração celular e abundantes bacilos de Koch, ausência de bacilos de Hansen, muito frequentemente focos caseosos e células de Langhans, "por vezes bacilos de Hansen muito semelhantes aos bacilos de Koch", mas sempre muito raros sobretudo na forma nervosa, os bacilos de Koch presentes em 32:60, ou seja em 53.3% no pulmão, enquanto que os bacilos de Hansen muito mais raros, quando coexistem se mostram degenerados e granulosos;

— *baço*: a polpa esplênica não parece normal em nenhum caso, acusa sempre infiltração celular, alberga com frequência bacilos de Hansen (em 66.7% dos casos), e destes casos os bacilos de Hansen apresentam-se em 75% violáceos, em 25% com diminuição da Ácido-resistência, degenerados ou granulosos, sobretudo se assentam em tecido caseificado pelo bacilo de Koch (ocorrência muito frequente sobretudo em caso de lepra tuberosa — 12:60, ou 20%, sendo de notar que todos morreram de tuberculose pulmonar);

— *fígado*: bacilos de Hansen encontrados em cerca de 48% dos casos, muito constantes os focos de infiltração, sempre coexistindo com tuberculose pulmonar ou intestinal, abundantes focos de caseose com bacilos de Koch, em 9:60, ou 15%, todos morrendo com tuberculose pulmonar;

— *intestino*: em concordância com os achados no pulmão, preeminência senão ocorrência exclusiva de lesões devidas ao bacilo de Koch e não ao bacilo de Hansen, conforme se pôde verificar pela prática sistemática de inoculações;

— *gânglios linfáticos*: era concordância com os achados no pulmão e no intestino, bacilos de Hansen em número progressivamente descendente — 76.7% nos gânglios axilares, 75% nos gânglios epitrocleanos, 71.7% nos gânglios crurais, 70% nos gânglios inguinais; 70% nos gânglios cervicais, 24.4% nos gânglios retro-peritoneais, 15% nos gânglios mesentéricos, 13.3% nos gânglios tráqueo-brônquicos.

Aparecem com impressionante nitidez ao mesmo tempo certas diferenças nos respectivos organotropismos das duas bactérias, além de substanciais dife-

renças quanto à topografia elegida pelos germens, e pelas lesões que eles provocam.

Um quadro comparado dessa suscetibilidade primária dos diferentes órgãos (portanto o inverso da "resistência nativa" Rich) daria:

	para o BK	para o BH
exclusiva	pulmões	
	ossos e juntas	
	Rins	nervo periférico
	intestino	
	centros nervosos	
comum:	gânglio linfático	pele e mucosas
	vias aéreas	vias aéreas (superiores)
	ôlho	ôlho (seg. anterior)
		gânglio linfático (periférico)
	pele e mucosas	Testículo e epidídimo
	supra-renais	fígado e baço
	testículo e epidídimo	
	fígado e baço (miliares)	

Portanto, diferenças sensíveis, sendo o BK praticamente ubiquista mas acusando pronunciado organotropismo para o pulmão, ossos e articulações, rins, intestino e centros nervosos, que o BH praticamente não atinge — com exclusividade apenas para o nervo periférico, única área onde a tuberculose quase não existe.

Afora, entretanto, essas modificações ou exclusões primárias ou "nativas", há a notar não menos impressionantes diferenças quanto àquelas determinações onde ambos os germens podem competir, quando coexistem:

— *a pele e mucosas*, onde o BK domina, fazendo-as praticamente interditas para o BH, que em alguns casos se obtém em cultura sem edificar os seus granulomas, antes no seio do leproma;

— *as vias aéreas* onde, em certas autópsias (cf. Kean), as duas bactérias dividem suas determinações, ficando as fossas nasais para o BH, o faringe e sobretudo o laringe disputado pelo BK (3:7 no faringe, 8:3 no laringe — Kean);

— *os gânglios linfáticos*, com prevalência quase absoluta do BK para os profundos (sobretudo mediastinais e mesentéricos), e o BK nos superficiais (em raros casos — cf. Mc Coy, Arg. Souza — pode ocorrer verdadeira tuberculose ganglionar);

— enfim, certas vísceras como o *fígado* e o *baço* em posição peculiar, quase só atingidas na miliar tuberculosa, e entretanto séde relativamente frequente de lesões devidas ao BK (fenômeno da suplantação do bacilo da lepra, pelo bacilo da tuberculose).

Os resultados dessa competição mostram-se naturalmente muito variáveis. Na linha da concepção de Mitsuda com que abrimos êste item, as observações cuidadosamente tomadas por Legendre (1911), e por Hallopeau-Jeanselme (1889-1900), referem-se ambas a pacientes nos quais o retrocesso das lesões lepromatosas, no caso de Hallopeau-Jeanselme até completo desaparecimento dos bacilos da lepra, deu lugar ao desenvolvimento rápido de tuberculose miliar mortal. Estas condições lembram o depoimento de Büengeler:

"Se considerarmos a lepra lepromatosa como a forma anérgica da moléstia, compreende-se que neste caso o paciente esteja mal protegido contra a tuberculose. E, de fato, vemos muitas vêzes que tal classe de lepra coexiste com as formas mais graves da tuberculose caseosa, extensa, rápida e generalizada que, com muita frequência, causam a morte.

Os pulmões mostram geralmente o quadro rápido e progressivo de uma pneumonia ou bronco-pneumonia caseosas. Observam-se, além disso, tuberculosas nodulares caseosas, e sem reação, do baço e fígado. Constituem-se também extensas caseificações dos gânglios mediastinais e cer-

vicais. Indicaremos finalmente que a tuberculose miliar aguda é uma complicação frequente e causa de morte, na lepra lepromatosa".

Na verdade, tôda a sorte de situações intermediárias pode ocorrer e, sob êsse aspecto, um flagrante dos mais instrutivos pode ser surpreendido por Lopes de Faria (1942). Tratava-se de um paciente da forma L que, à autópsia, após 9 anos de doença, mostrava ao lado de um quadro imponente de lepra lepromatosa nas suas localizações viscerais clássicas — pele, laringe, nervo periférico, gânglio linfático superficial, testículo e epidídimo, bago e fígado — acusava, lado a lado, tuberculose caseosa limitada aos gânglios e ao pâncreas, e extensa tuberculose não caseosa especialmente no pulmão, fígado, bago, rins e parte dos gânglios linfáticos. Extensiva amiloidose secundária completava o quadro dessa curiosa concorrência mórbida.

No outro extremo ocorre a situação naturalmente mais frequente que é a do status quo, sendo que aqui também convém não esquecer a importância que pode haver para o futuro do doente lepromatoso, sempre que, sujeito a uma terapêutica ativa, pode caminhar para situações intermediárias (— que já chamei "ponto morto"), sem esperança de pronta recuperação. Já em 1943, Faget insistia na tuberculose como complicação em 24 a 32% dos doentes de Carville, propondo a abstenção da terapia pela sulfona, até definida regressão da tuberculose pulmonar pelo pneumotorax.

Também em Carville, Wolcott e Ross (1953) apontam doentes lepromatosos já antigos que sé fizeram o primeiro surto de eritema nodoso após o início das sulfonas. No mesmo sentido, no material brasileiro, O. Lima (1952), no material argentino Melamed-Jonquieres (1953).

Já anteriormente, fizera Wolcott (1947) o reparo de que não só as sulfonas precipitavam largamente o Eritema Nodoso (7% antes: 93% depois), como apontava sua eclosão a partir do "arrest" clínico e bacteriológico dêsses casos L (ponto de vista de Mitsuda). E Wolcott admitia tais surtos de eritema nodoso como "indicação definida de resistência" por parte do paciente (o que não me parece existir, sempre, levando em conta, com Mitsuda, uma vulnerabilidade não diminuída à tuberculose subjacente — no mínimo em termos de alergia tuberculínica).

Como nota final, cabe sublinhar o fato de que a única determinação cutânea de causa possivelmente tuberculosa no curso da lepra lepromatosa, seja precisamente o eritema nodoso, tipo de afecção não granulomatosa, devida à hiper-sensibilidade tuberculínica.

### *III — Os doentes de lepra reagem de modo peculiar à tuberculina.*

Aqui também existem a nossa disposição documentos já antigos, por exemplo, Wayson (1934), em contraste com outros bem recentes como os achados comunicados por Hale e cols. (1955).

No intervalo, cabe notar uma revisão de Wade (1950), em que o autor, com a sua habitual sagacidade, toca nos dois aspectos capitais neste ponto:

— que, à sombra da reconhecida analergia específica à lepromina, os casos L parecem poder desenvolver uma tendência para uma analergia à tuberculina;

— e ainda êste outro fato, de que tantos casos L tuberculino-positivos acusem as vezes índices extraordinários de resposta, mesmo a grandes diluições de tuberculina.

Em outras palavras, existe no curso da lepra, especialmente lepromatosa, uma analergia à tuberculina, contrabalançada por uma viva alergia por parte dos retores positivos. Essa analergia pode surgir absoluta ou relativa, conforme é vista também com maior número de retores negativos, ou apenas com um número de retores negativos ainda superior ao que ocorre na população sadia.

Assim, ela se vê absoluta, e relativa, nos antigos achados de Wayson (1934), quando sôbre 116 pacientes acima dos 15 anos havia apenas 47 retores positivos,

ou seja 40%, enquanto que em 1.473 escolares sadios de 11 a 18 anos já ocorriam 73.7% de reatores positivos.

Ainda absoluta e relativa aparece a analergia tuberculínica nos achados de Hale e cols. (1955), ao que se acrescentam preciosas informações sôbre o comportamento das duas infecções, atuando juntas:

— 39.6% Mantoux pos. em casos L, 37.3% em casos T, 50% em casos B, contra 51 a 76% na coletividade sadia na Malaia;

— analergia ainda considerável entre doentes de lepra clinicamente tuberculosos — 64.7% Mantoux pos. com 10 u., e apenas 43.7% com 1 u.;

— enfim, sôbre 69 casos recém-admitidos, subida das respostas alérgicas, desde 10 a 37% para os casos L, de 32 a 42% para os casos B, ao mesmo tempo que 6 outros pacientes admitidos Mantoux pos. e pesadamente infectados pela lepra, caíam a Mantoux neg. no mesmo prazo de observação.

E Hale e cols., admitindo a tese de a lepra eleger essencialmente os indivíduos Mantoux negativos, assinalam o fato da segregação agir concorrentemente:

— "uma tal segregação poderia provavelmente resultar também em proteção contra a infecção tuberculosa que se viria a afetá-los quando entrassem em maior contato com outros, subindo o índice do Mantoux (o que explicaria também porque os índices do Mantoux não seriam dispares nas áreas onde a segregação não tem lugar).

Dentre os que observando largo excesso de reatores positivos, evidenciaram também analergia apenas relativa, há que citar Schujman (1945) que, dentre 122 casos L, viu 37% negativos a 1/1.000, e 19% negativos a 1/10, todos maiores de 15 anos, enquanto que para a população sadia de zero nos maiores normais de 40 anos (em contraste com 11,23 casos L negativos, portanto 50%) ao máximo de 13% abaixo dessa idade.

Mais interessantes são, contudo, os achados de N. Souza Campos (1955), comparando os índices do Mantoux entre doentes da forma L e entre indivíduos de coletividades sadias:

— novamente o contraste entre uma analergia relativa com 21% Mantoux neg. entre os casos L contra apenas 2.8% Mantoux neg. nos sadios, estendendo-se aos grupos de Mantoux 1/100 (20.5% pos. contra 33.1%) e Mantoux 1/1000 (23.4% pos. contra 58.3%).

Por outro lado, entre os reatores positivos, largamente mais casos Mantoux pos. a grandes diluições desde 1/10.000 até 1/100.000 com 20.9% pos. contra 1.9% entre sadios.

Apenas dois pontos merecem ser destacados, em um dos quais vejo-me em desacôrdo:

— em 1.º lugar, convém também destacar com mais ênfase o índice encontrado de analergia relativa à tuberculina, tanto mais curiosa quanto exatamente comparável ao índice de reatores positivos a grandes diluições (20% analérgicos: 2.8% dos sadios, e paralelamente 20.9% hiperérgicos: 1.9% dentre sadios).

— em 2.º lugar, não creio que se possa dizer que os casos T se recrutem "primordialmente" entre os alérgicos a tuberculina.

Êste segundo ponto merece alguma atenção, podendo alinhar-se logo entre outros argumentos contrários;

— pelo menos um caso seguro de inoculação acidental em homem, surgindo lesão tuberculóide (Porrit e Olsen — 1947), sendo o Mantoux neg.;

— os casos de infiltrado tuberculóide infantil em crianças quase constantemente Mantoux neg.;

— enfim, o fato de que também possa ocorrer às vezes em larga escala Mantoux neg. em casos T.

Já eu assinalara desde 1937, e com certa insistência, a frequência das respostas negativas a tuberculina nas formas T, ainda agora revendo 168 casos da literatura, acima dos 15 anos, encontro níveis de negatividade (40%) comparáveis pelo menos ao que ocorre em coletividade sadia. Continuam impressionantes as antigas verificações de completa indiferença, mesmo à injeção

subcutânea de doses por vêzes elevadas de tuberculina. Por outro lado, a pele na lepra T participa da mesma imunidade contra a eclosão de lesões de tuberculose cutânea (exceção talvez única o caso comunicado por Obordoerffer — 1939, na Nigéria) — de sorte que a extreme vulnerabilidade ao BK na forma L encontra singular contrapartida num definido grau de resistência contra a tuberculose na forma T, mesmo na ausência de alergia pelo menos atual h tuberculina.

Tudo bem considerado, gostaria hoje de apoiar a Rotberg quando, em suas antigas observações de 1938, concluía que "Quanto à lepra tuberculóide, ela não é, em relação à tuberculina, de uma positividade muito grande como faria supor a hipótese da necessidade de terreno tuberculoso, nem de negatividade muito grande que se assemelhasse à anergia observada nos casos de sarcoidose cutânea, o que seria uma via inversa para chegar à mesma hipótese" (veja mais adiante sôbre o comportamento da sarcoidose à lepromina).

Não convém encerrar a exposição dêste item sem a advertência de quanto é difícil avaliar-se a real situação das respostas à tuberculina, num doente lepromatoso. Trata-se de um terreno peculiar, extraordinariamente instável, impróprio mesmo para o regular desenvolvimento de processos imuno-biológicos definidos e estáveis; êsse mesmo doente que hoje foi indiferente a uma dose relativamente grande de tuberculina pode fazer, noutra ocasião, violenta e explosiva reação leprótica à inoculação da ínfima dose, abrindo-se sequências para fatores de precipitação — inespecíficas, os mais variados. Já assinalava eu em 1937:

— "De qualquer modo, sobressai, conforme já sublinhamos, a frequência de reações tuberculínicas negativas em doentes tão profusamente tuberculizados como os leprosos. Pensavamos, ao início das nossas observações, que houvesse uma certa correlação entre a cuti-anergia tuberculínica e o teor em germens — a saber, que ela fôsse mais acentuada na forma lepromatosa do que nas formas maculosa e anestésica. Esta opinião, porém, é contrariada notadamente pelas verificações recentes dos autores japoneses, levando-nos a acreditar atualmente que essa anergia esteja antes — *em uma relação inversa com o grau de atividade da lepra*. Assim compreendemos agora melhor porque muitos casos lepromatosos reagem intensamente, enquanto que outros não o fazem em absoluto. A atividade do processo leprótico decrescendo enormemente desde a forma lepromatosa onde é máxima, até a forma tuberculóide em que é mínima, deduziremos do anterior..."

E aqui introduzo algumas modificações ao texto antigo:

— analergia tuberculínica para os casos mais recentes e grande número de avançados porem quiescentes, hiperergia para os casos mais ativos e sujeitos a reações na forma lepromatosa;

— respostas normérgicas à tuberculina nos casos tórpidos da forma tuberculóide e de novo analérgicas nas formas limitantes.

---

Farei nesta altura o reparo de que tudo quanto venho mostrando até aqui já é o seu tanto histórico, conquanto naturalmente de importância não duvidosa. Assim, no depoimento de Caver (1955), fazendo a história da tuberculose no Hospital de Kalaupapa (Hawaii), onde a tuberculose chegou a atingir 48% como causa de morte em 1950 — precisamente o ano em que a tuberculose deixou de ser a causa de morte principal, para já, em 1951 pela primeira vez desaparecer do obituário.

Pela maior parte, todos esses achados sôbre lesões tuberculosas, e complicados processos de interferência no seio do *status* do doente L — serão presu-



mivelmente cada vez menos observados, agora que, com o advento de drogas do tipo da tiosemicarbazona, e as tentativas de terapia pelo BCG — mais se alargam as possibilidades de libertar o lepromatoso do círculo vicioso das suas malogradas tentativas espontâneas, ou induzidas, de recuperação.

*IV — Os doentes de lepra podem acusar reações cruzadas de tipo tuberculínico e inversamente reações "prolongadas" do tipo Mitsuda a antígenos tuberculosos.*

Procurando, (no trabalho de 1937) penetrar mais adiante na natureza dos fenômenos, tivera eu a idéia de praticar a cuti-reação de um lado com o antígeno de Mitsuda, e de outro com um antígeno de órgão de animal tuberculizado (cobaio). Desse modo, ter-se-ia não mais a tuberculina, e sim um produto orgânico — bago ou pulmão tuberculizado de cobaio, suscetível de determinar reações de tipo semelhante às determinadas pelo antígeno de Mitsuda. As diferenças entre a tuberculina e o antígeno de Mitsuda são, do ponto de vista das reações que provocam: que a tuberculina determina reações tardias, ao cabo de 72 horas ("spætreaktionen"), enquanto que o antígeno de Mitsuda provoca reações tórpidas ultra-tardias, isto é, entre 3 e 4 semanas. Ora, de acôrdo com pesquisas realizadas por nós e J. C. Machado, essas mesmas reações "prolongadas" podem ser observadas com antígenos de órgãos tuberculizados. Eis o protocolo dessas pesquisas então publicadas.

*Natureza da experiência* — Verificação da atividade biológica (intradermo-reação) de um antígeno tuberculoso preparado exatamente segundo as indicações de Mitsuda Hayashi para a lepromina. Foram utilizadas vísceras de cobaio tuberculizado.

— *Casos inoculados simultâneamente com o antígeno de Mitsuda (M) e com um novo antígeno tuberculoso (T)* — Indicadas com os números 1, 2 e 3 as leituras ao cabo da 1.<sup>a</sup> e 3.<sup>a</sup> semanas; L — lepromatosa, T — tuberculóide.

N.º	NOME	IDADE	DIAGNÓSTICO	M1/2	M3	T1/2	T3
1	W. G. S.	10 a.	Suspeito	5 mm.	10 mm.	7 mm.	faltou
2	A. R.	—	L	neg.	neg.	neg.	neg.
3	H. C.	25 a.	T	5 mm.	4 mm.	4 mm.	3 mm.
4	A. C.	53 a.	L	neg.	neg.	neg.	neg.
5	A. O. C.	42 a.	T	10 mm.	12 mm.	6 mm.	4 mm.
6	J. P. S.	52 a.	comunicante	12 mm.	13 mm.	9 mm.	faltou
7	A. A. P.	24 a.	T	6 mm.	4 mm.	6 mm.	5 mm.
8	An. L.	10 a.	T (antes comunicante)	2 mm.	5 mm.	5 mm.	6 mm.
9	Y. L.	6 a.	comunicante	2 mm.	3 mm.	3 mm.	4 mm.
10	S. L.	8 a.	comunicante	4 mm.	4 mm.	6 mm.	6 mm.
11	R. L.	18 a.	comunicante	6 mm.	10 mm.	6 mm.	8 mm.

A tentativa deveria ser levada por diante, pois as pesquisas feitas pareciam revelar um antígeno tuberculoso suscetível de provocar reações não mais do tipo tuberculínico mas sim do tipo da lepromina, isto é, reações prolongadas. Os casos escolhidos: suspeitos, comunicantes, doentes das formas L e T, reagiram com a mesma intensidade tanto ao antígeno de Mitsuda como ao novo antígeno tuberculoso. Em um ou outro caso foi observada ligeira reação local na 24.<sup>a</sup> hora, desaparecendo em seguida. O fato leva a esperar-se que, conseguida a cultura do bacilo de Hansen, venhamos a ter uma "leprina", capaz de provocar então reações mais prontas do tipo tuberculínico. Mostra, também, de acôrdo

com nossa idéia primitiva, que a reatividade à tuberculina na lepra é coisa bem diversa das reações no antígeno de Mitsuda.

Seria interessante idêntica investigação em país não leprógeno e isso foi feito, seguindo uma técnica algo semelhante, em 1934, por Cummins e Williams. Utilizando *suspensões de bacilos tuberculosos mortos*, êsses autores ainda revelaram outros fatos igualmente dignos de nota. Chamando de A, as reações do tipo tuberculínico, de B e C as reações do tipo lepromínico evoluindo entre 8 e 12 dias, chegaram ao seguinte:

Tipo de reação	Lepromina %	Suspensão de BK %
A	24%	84%
B	24%	8%
C	52%	8%

Eis os principais fenômenos observados, portanto, com a injeção intra-cutânea dêsses dois antígenos em habitantes de país não leprógeno:

— uma suspensão de BK pode atuar muito analogamente à tuberculina em adultos aparentemente sadios;

— em 16% dos casos, uma suspensão de BK determina reações prolongadas do tipo das provocadas pela lepromina;

— inversamente, a lepromina é suscetível de determinar em 24% reações "tardias" do tipo tuberculínico (isto é, máximo na 72.<sup>a</sup> hora).

Fernandez (1939) utilizou também uma suspensão de BK, comparando os resultados aos obtidos com a tuberculina (1:10 do Instituto Pasteur). Os resultados foram:

Negativas	{	Tuberculina	48. <sup>a</sup> hora	3. <sup>a</sup> semana
		Suspensão	11 casos	11 casos
Positivas	{	Tuberculina	5 casos	Nihil (+)
		Suspensão		5 casos
Discordantes	{	Tuberculina —	4 casos	4 casos
		Suspensão +		

(+) Em alguns casos, o Mantoux ainda acusava leve reação positiva ao 21.<sup>o</sup> dia.

Portanto, em 11 casos concordância negativa, em 5 casos concordância positiva, em 4 casos discordância em favor da suspensão. E ainda: todos os casos + à suspensão, com 48 horas, intensificaram a reação até a 3.<sup>a</sup> semana, chegando ao nódulo e mesmo à ulceração; nas mesmas condições, todos os casos negativos com 48 horas estiveram negativos chegada a 3.<sup>a</sup> semana. E Fernandez conclui:

"Êsses resultados mostram que o conjunto de substâncias ou toxinas do bacilo de Koch provocam intradêrmicamente não apenas a reação da 48.<sup>a</sup> hora de "tipo tuberculínico", mas também uma reação tardia ou de "tipo lepromínico", nodular ou ulcerada, na 3.<sup>a</sup> semana. Essa observação foi também provada por Cummins e Williams, Rabello Jr. e J. Machado".

Também Chaussinand (1947) viu que pacientes T e I, assim como cobaios sujeitos à implantação de lepromas — todos Mantoux neg., e livres de tuberculose, reagiam a uma suspensão 0.1 mgr. de BK mortos pelo calor.

Mais recentemente, Convit, Azulay e cols. (1944) viram em crianças e adolescentes tuberculosos Mantoux pos. o Fernandez positivo em 70.4% contra uma positividade de 46.2% ao Mitsuda. Entre os 60 casos Mitsuda positivos, 14 fizeram necrose, e os Fernandez atingiam por vezes intensidades máximas, do tipo escrofuloso, inclusive com surto de ceratite flictenular (Azulay, comunicação oral). Esses achados indicam que a co-sensibilização tuberculosa se faz precisamente mais intensa para o Fernandez (conforme também já haviam opinado Souza Campos e Rotberg — 1948). Observam ainda o interesse do percentual de 70% da reação precoce positiva, em comparação com o que ocorre em indivíduos sadios — (Fernandez-O. Castro), 5% (Dharmendra-Jaikaria).

Dos meus antigos achados, assim como de todos esses autores, parece legítimo tirar as seguintes conclusões:

— aqueles indivíduos que reagiram à lepromina segundo o tipo tuberculínico, e que todos haviam reagido normalmente A tuberculina, acusavam uma sensibilidade de "grupo", isto é, reagiram a alguma fração comum, ou, muito similar, presente nos dois antígenos;

— constituindo um "solo virgem" para um dos antígenos bacilares, aqueles indivíduos já não o eram para aquela fração comum, ou muito similar, presente nos dois bacilos;

— essa reação de grupo deve também ser interpretada como mais uma prova de que indivíduos presumivelmente já tuberculizados e cuti-positivos podem, em certo número, adquirir um tipo de reatividade diferente do paradigma específico (no caso, do tipo tuberculoso).

Ora, a essa conclusão já havia eu chegado (trabalhos de 1935), comparando a atuação diferente de ambos os vírus ao nível de certos tecidos e CM base nos achados de Kobayashi para os órgãos internos: "em certas fases da evolução do processo leprótico", dizia então, "as reações dos tecidos e órgãos sensíveis ao bacilo de Hansen podem seguir o modelo das que costumam ser opostas pelo organismo, nos tecidos e órgãos refratários, ao bacilo de Koch e a seus produtos de desassimilação". Em outras palavras, admitindo um paralelismo completo entre tuberculose cutânea e lepra tuberculóide, em oposição as formas ordinárias da tuberculose e da lepra.

*V — Dados imuno-biológicos sugerem a eventualidade de uma sensibilização e/ou de uma resistência grupo-específica ou cruzada entre as duas micobacteriáceas.*

Na discussão deste item, intimamente relacionado com o precedente e o subsequente, alguns documentos parecem particularmente úteis, entre outros os achados comunicados por Dharmendra e Jaikaria (1941), assinalando diferenças substanciais quanto à reatividade lepromínica entre 270 pessoas habitando uma aldeia "leprosy-free" do Pundjab (36.4% +), e 296 habitantes de um distrito pesadamente infectado na Bengala Ocidental (59% +) — neste grupo, nada menos de 48% de pessoas já Mantoux pos. Apesar do predomínio dos grupos etários de 0-10 anos, é singular a comparação da subida dos índices do Mitsuda — de 21 a 71% na área endêmica onde os dois contágios podiam atuar juntos, e apenas de 14 a 27% na área não endêmica, onde predominaria a indução pelo BK.

A comparação desses dados com outros colhidos em doentes de tuberculose pulmonar por Convit, Azulay e cols. (1944) mostra que, precisamente para as crianças entre 0-10 anos, quando se sabe que já ao primo-estímulo pelo BH respondem com resistência, os índices do Mitsuda — em crianças tuberculosas, sobe a índices muito superiores aos vistos em áreas endêmicas, posto que já antes dos 10 anos respondem com Mitsuda pos. em cêrca de 50% dos casos.

Por outro lado, é interessante saber que, nos seus 103 casos de tuberculose pulmonar, Convit e cols, só encontraram 46.2% de Mitsuda pos. — uma cifra mais baixa, mas ainda ponderável, do que o índice do Mitsuda em área forte-

mente endêmica — os dados de Dharmendra e Jaikaria indicando 55% de pessoas Mitsuda pos., dentre 136 Mantoux pos.

Os resultados de Convit e cols. lembram os achados antigos de Rotberg (1937) com o Mitsuda em tuberculosos, que em área endêmica para as duas moléstias atingiu a 85.7% de reações positivas, tendo sido registrado entretanto um aumento substancial das reações negativas entre os casos "maus" — 32.2% neg., contra apenas 7.5% neg. entre os casos "bons". E o símile seria possível entre as crianças tuberculosas de Convit e cols. fazendo formas mais graves ou de menor resistência, e as crianças menos protegidas de Dharmendra e Jaikaria, provavelmente já infectados com anterioridade pelo BH, com tôdas as facilidades para isso. Muito de acôrdo com o que tem sido comprovado por N. Souza Campos (1955), sobre o destino de crianças conviventes Mitsuda neg. e Mantoux pos., como mais expostas à lepra e a formas mais graves da moléstia do que mesmo aquelas que, sendo tanto Mitsuda neg. como Mantoux neg., houvessem sucumbido ao contágio específico sem exibir, pelo contraste, uma incapacidade comprovada de virar o Mitsuda ainda mesmo diante do estímulo tuberculoso.

Chaussinand (1940-1947) comparou também os resultados de Mantoux e Mitsuda em zona endêmica (Saigon), e não endêmica (Paris):

— em 231 crianças de 0-8 anos em zona endêmica, 95% das 143 Mantoux pos. eram Mitsuda pos., enquanto que 81% dentre 89 Mantoux neg. eram Mitsuda neg.;

— em 41 crianças de 10-17 anos em zona não endêmica, tôdas as 17 Mantoux pos. eram Mitsuda pos., enquanto que 20:21 Mantoux neg. eram também Mitsuda neg.

Expressivos são os achados comunicados por Rotberg, Bechelli e Keil (1950), seja quanto aos resultados à lepromina, seja à tuberculina, comparativamente em norte-americanos sadios (NS), norte-americanos tuberculosos (NT) e brasileiros sadios em zona de endemicidade conhecida:

— quanto à lepromina, 62.4% Mitsuda ++ e +++ para os NS, e 59.7% para os NT, índices comparáveis ao de 71.7% para os brasileiros sadios habitando uma área onde podem atuar conjugados, tanto o estímulo específico como o grupo-específico;

— quanto à lepromina ainda — o contraste impressionante entre os extremos negativo e fortemente positivo, encontrando-se precisamente em ordem inversa nos negativos NS com 14.1% NT com 16.1%, e brasileiros sadios com apenas 1.8% enquanto do lado positivo as cifras eram 3.1%, 13.7% e 21.2%.

— quanto à tuberculina, o exato símile nas reações fortemente positivas com 19% para os NS, 30.7% para os NT, e desde logo 72.8% para os brasileiros sadios.

Índices êsses que falam por si e que, combinadamente, mostram que nas zonas em que a lepra é endêmica, podem bem atuar conjugados tanto o estímulo específico quanto o grupo-específico, propiciando e reforçando a sensibilização e a resistência cruzadas.

Um reparo merece o fato da discordância lepromina positiva: tuberculina negativa, vez por outra assinalada quando exploradas diversas coletividades sadias. Trata-se aqui do fenômeno perfeitamente normal da queda da alergia tuberculínica, com manutenção da resistência, cujo índice afinal poderia ser aqui precisamente o Mitsuda pos. É o que já haviam comprovado N. Souza Campos e A. Rotberg (1948), sôbre as respostas à lepromina e à tuberculina na população sadia, não contactos, habitando zona endêmica. Entre 106 adultos explorados pelo Mantoux a 1/10.000, havia 56.2% Mitsuda ++ e +++ com o Mantoux neg., enquanto que nenhum caso existia com o Mitsuda neg. entre adultos Mantoux pos.

Sôbre esse aspecto, achados mais recentes de N. Souza Campos (1955) em coletividade infanto-juvenil não calmetizada, podem ainda ser examinados sob um outro ângulo. De fato, dentre 432 indivíduos, havia 305 ou seja 92.5% Mitsuda pos. e Mantoux pos. até 1/10, enquanto que 127 Mantoux neg. mostraram 53.6% de Mitsuda pos., sugerindo que aqui também o estímulo específico

tivesse atuado embora desacompanhado da alergia tuberculínica. Em outras palavras — duas explicações possíveis:

— o estímulo específico teria atuado isolado e, tratando-se de crianças, agido em função da refratariedade ao BH entre 0-5 anos;

— ou então que êsses indivíduos representassem no grupo uma amostra de resistência ao BK nos que haviam perdido a alergia tuberculínica.

*VI — Dados epidemiológicos sugerem muitas vezes uma certa correlação quanto ao comportamento frente aos dois contágios em zonas endêmicas de lepra.*

Pouca é ainda a contribuição neste terreno, entretanto decisiva para a aceitação final de tudo o que se viu nos itens anteriores, de sorte a vir a constituir-se em sanção prática da hipótese de íntima correlação biológica entre lepra e tuberculose.

Servindo-nos da hipótese de trabalho segundo a qual o destino de cada indivíduo, em zona leprógena, depende em última análise do acaso da precessão de um contágio sobre o outro, terá importância saber as condições em que costuma ocorrer à eclosão da lepra em solo virgem e receptivo — os comunicantes de focos conhecidos.

Já desde 1935, preocupou-me a apreciação dêste ponto — "diferenças na época de contaminação respectiva pelos dois germens", e em 1937 procurei referência e base nas clássicas estatísticas sobre a tuberculização em zonas livres de lepra em termos de alergia tuberculínica, comparativamente à época de eclosão da lepra entre comunicantes em zona endêmica.

Servia-me, então, dos dados até a época coligidos em S. Paulo por Duarte do Páteo (1936), e posso melhorar essa demonstração utilizando novamente dados da mesma fonte (Páteo 1948), em função das respostas á tuberculina.

A distribuição por formas clínicas, em relação com os períodos etários de caracterização bio-fisiológica de comunicantes contaminados nos focos domiciliares, permite construir curvas significativamente instrutivas:

— para tôdas, um acme de incidência nos grupos 15-35 anos, quando parecem esgotar-se os receptivos, caindo depois a pique:

— para o caso especial da lepra tuberculóide, registrando-se também um acme contudo muito mais precocemente, logo à infância no grupo etário 2-10 anos (já com 49.1% do total de tuberculóides).

Parece assim ocorrer a coincidência de uma larga refratariedade ao BH na infância, com os índices tuberculínicos ainda usualmente baixos, seguindo-se dos 15 aos 40 anos uma larga faixa de franca suscetibilidade — novamente em declínio abrupto depois, quando a difusão da alergia tuberculínica fêz-se quase total.

É fácil compreender como fazem falta dados de recenseamento tuberculínico entre êsses comunicantes, o que sem dúvida ajudaria na interpretação do status imunológico dêles.

Foi isso feito, ainda em pequena escala, por J. M. Fernandez (1955), verificando que a incidência da lepra manifesta não era muito diferente entre crianças conviventes Mantoux pos. e Mantoux neg., mas muito diferente o destino delas quanto ao tipo da lepra:

— tuberculóides 92% dos Mantoux pos., 80% I, e zero L, enquanto que apenas 50% T, 20% I e 30% L dos Mantoux negativos.

Mas a discussão dêste item seria incompleta se não se fizessem presentes as diferenças segundo as formas da lepra em termos de seus grandes focos geográficos. Aqui também, no futuro, serão de especial interesse dados epidemiológicos lastreados pelo censo tuberculínico.

Os dados recentes de Floch (1951-1954) oferecem o quadro do que ocorre na Guiana Francesa, sendo casos extremos de um lado os europeus acusando 75% L : 21% I : 4% T, de outros os brancos nativos ("créoles") com 17% L : 56% I : 26% T.

Explorados pela tuberculina, os europeus L dividiam-se em 67% Mantoux neg. : 33% Mantoux pos., enquanto que todos os casos I e T eram Mantoux pos. Enquanto que todos os europeus Mantoux neg. tornam-se lepromatosos, entre os brancos nativos havia 44.5% L : 66.5% I e T.

Restaria por determinar o comportamento tanto de estrangeiros, como dos autóctones, vivendo em zona endêmica.

Sobre este ponto, e contrariamente ao que já, afirmei (1941), as contribuições de Bechelli-Rotberg (1951) não parecem indicar diferenças estatisticamente significativas, quanto ao adocimento por formas clínicas. No mesmo sentido, as interessantes observações de Bechelli (1953) sobre os resultados à tuberculina, e à lepromina, em holandeses, mereciam mais atenção agora que, de outras áreas, chegam informações sobre altos índices do Mitsuda dificilmente explicáveis pela tuberculização (cf. Gehr — 1955, para o Surinam): — no mencionado grupo de holandeses, índice muito baixo de Mantoux pos, para uns 75% Mitsuda pos. (o que até certo ponto poderia ser explicado pela perda de alergia tuberculínica, ficando justamente o Mitsuda como índice de resistência micobacteriana).

Na mesma ordem de idéias, e procurando sintetizar nossos pontos de vista comuns neste terreno, Fernandez (1939) acentua o valor que pode ter a época de contaminação respectiva, nos diferentes países leprógenos, pelos dois vírus da lepra e da tuberculose (hipótese de uma sensibilização de grupo formulada por mim — já, em 1935, e em 1936 por Bieling, independentemente). De acordo com essa hipótese, teríamos lepra tuberculóide quando houvesse precessão para o vírus tuberculoso e, inversamente, lepra lepromatosa quando a contaminação pelo vírus leproso precedesse:

— "estudamos frequentemente como "lepra" uma afecção não consumptiva, determinada pelo bacilo de Hansen em organismos quase sempre já tuberculizados";

— "Uma única explicação encontraríamos para o fato, isto é, que o organismo já sensibilizado para o antígeno de Koch opuzesse anticorpos pre-formados à invasão da lepra";

— "torna-se, assim, possível a atuação de anticorpos pre-formados no organismo já sensibilizado para o vírus tuberculoso, desde as primeiras fases de eritema. Operando-se nesta fase a diferenciação das formas principais da lepra, compreendemos que o papel da infecção tuberculosa pré-existente (ativa, larvada ou curada) deve influir decisivamente neste ponto: que as mais enérgicas reações do organismo conduzem numa direção (forma nervosa), a queda da capacidade de reação em outro sentido (forma tuberosa)".

Isto era afirmado já ao início de 1935, muito antes portanto da contribuição de Rieling (1936).

Ocorreriam, desde logo, duas objeções importantes:

— lepra tuberculóide em crianças Mitsuda pos, e ainda Mantoux neg.;

— imigrantes europeus adultos, presumivelmente já tuberculizados, e que não obstante adquirem a lepra lepromatosa.

Para esses casos, e eles estão longe de ser raros, haveria que pensar na ocorrência de muitos outros fatores. Assim por exemplo Buengeler (1940) está inclinado a admitir a possibilidade da transmissão materna de uma resistência; até fator deixaria de operar no caso dos imigrantes europeus adultos. Outro fator, já lembrado por mim anteriormente (1937), 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 nos senegaleses, a saber, formas benignas no Senegal, formas malignas na Franga, não obstante uma alergia já bem difundida entre esses africanos: mencionando as extensas investigações feitas não só no Senegal, como também no Oubanghi, Basutolândia,

Tanganika, Congo Belga, Bezaçon e Arnould (1937) acentuam a benignidade da tuberculose do negro nessas regiões — "ninguém jamais encontrou em tais meios as evoluções tuberculosas agudas e malignas dos negros transplantados".

Entretanto, mesmo na área endêmica para as duas moléstias, uma certa soma ponderável de indivíduos jamais chega a evidenciar resistência, pelo menos em termos de Mitsuda positivo (porque afinal muitos dêsses Mitsuda neg. não adoecem). De qualquer modo, é dessa "margem anérgica" (Rotberg — 1937) que vão saindo os futuros doentes lepromatosos. É então nítido o contraste com a grande maioria dos que puderam ir "amadurecendo" o seu status imunológico, até o Mitsuda positivo. Será, uma soma de resistência natural (— fator N, Rotberg), e também adquirida, tal como ocorre na tuberculose (p. ex. nas experiências de Diehl-Verschuer — 1941, profundas diferenças na tuberculose, ora visceral, ora "parietal", em coelhos, segundo certas estirpes).

Evidentemente, êste assunto mereceria ser ainda estudado com fundamento em documentação epidemiológica mais ampla. E maior atenção enfocada sôbre a procedência dos recentes achados de Palmer (1949-1953) quanto à ocorrência de alergia tuberculínica inespecífica às grandes doses. Muito em particular isto interessa aqui, e Palmer por pouco não nomeia o bacilo da lepra quando sugere que "baixos graus de sensibilidade revelados semente por grandes doses aparentemente representam infecção por um micro-organismo diferente", e que êste "deve ser antigênicamente afim ao bacilo tuberculoso, altamente prevalente em certas áreas, e aparentemente não patogênico (— e aqui posso notar talvez também pouco patogênico) para sêres humanos".

São outras tantas interrogações que, para o futuro, poderão ser melhor apreciadas, e possivelmente resolvidas.

# FUNDAMENTOS DOUTRINÁRIOS DAS CORRELAÇÕES BIOLÓGICAS DA LEPROSA E TUBERCULOSE

A. ROTBERG (\*)

As características de morfologia e coloração, entre as quais sobressai a álcool-ácido-resistência, aproximam botanicamente os agentes bacterianos da lepra e da tuberculose e levam o espírito a raciocínios analógicos para ambas as moléstias e, às vezes, a consequências científicas, teóricas e práticas, de importância inegável.

É necessário anotar, porém, que numerosos outros fatos distanciam, nitidamente, aquelas infecções entre si.

Bacteriológicamente, só as características tintoriais e morfológicas são semelhantes, embora não absolutamente idênticas; quase tudo mais, principalmente agrupamentos, cultivabilidade e inoculabilidade — os colocam quase que em situação antípoda.

Alguns pontos de aproximação reaparecem, é certo, no estudo sorológico, através das reações de Witebsky-Klingenstein-Kuhn e de Middlebrook-Dubos, não compensando, talvez, a grande dissociação que se observa no estudo da reação de Rubino, específica da lepra, e das numerosas reações inespecíficas aos lípidos lábeis e outras, que tornam tão árdua a pesquisa sorológica na lepra.

O dissídio é mais evidente ainda no estudo da evolução de ambas as moléstias e de suas manifestações clínicas, dominante e caracteristicamente cutâneo-nervosas de um lado, viscerais de outro, entre estas as localizações pulmonares e intestinais da tuberculose, raríssimas ou discutidas na infecção leprosa. As deformações típicas desta, de que deriva o grave estigma social que tem atravessado os séculos, não constituem problema na tuberculose.

A tuberculose é um problema da alçada primária do internista, a lepra o é do dermatoneurologista; mas quando acorrem outros especialistas, vêm, também eles, as moléstias sob prismas diferentes. O radiologista, figura de primeiro plano no corpo clínico tisiológico, só secundariamente intervirá no estudo das rarefações e deformações tardias da lepra, ou em suas complicações. O neurologista estabelecerá facilmente o contraste entre o tipo e a relativa infreqüência das afecções tuberculosas centrais e as frequentíssimas e características localizações periféricas leprosas. O próprio dermatologista verá, entre as lesões da pele de origem seguramente tuberculosa, a grande maioria de lesões mais ou menos rapidamente caseificadas, enquanto que a lepra passará longos anos, dando origem a manchas e a elevações sólidas; o exemplo da caseificação raro e ocorre fora do seu campo de observação, nos nervos periféricos.

Histologicamente, as lesões exsudativas e necróticas, frequentíssimas na tuberculose, estão em segunda plana na lepra; esta por sua vez, apresenta como formação patognomônica, o "leproma", que não é imitado, nem longinquamente, pela tuberculose. A estrutura tuberculóide poderia, á primeira vista, ser considerada ponto de contáto entre ambas infecções, não fôra o fato de ser ela apenas representação comum de fases de numerosas outras moléstias, infecciosas ou não.

---

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



A terapêutica, mesmo sem considerar técnicas cirúrgicas, de utilização e possibilidades notadamente diversas, apresenta panoramas distintos. Dificilmente se poderão aproximar os resultados obtidos com a estreptomomicina, isoniazida e outros antibióticos e quimioterápicos, que modificaram fundamentalmente o prognóstico da tuberculose, com os obtidos na lepra, onde seus resultados, ainda discutidos, os colocam em segunda plana relativamente às sulfonas. Estas, no entanto, embora ideadas para a tuberculose, perderam nesta possibilidade de aplicação prática.

Observando-se estas numerosas e profundas diversidades, e que não constituem ainda o total delas, podemos comparar os bacilos de Hansen e de Koch a indivíduos trajados com a indumentária média dos habitantes de uma cidade ocidental. A semelhança de vestuários servirá seguramente para uma classificação sociológica, que aproximará os habitantes das capitais brasileiras e européias, ainda que com pequenas variantes das respectivas "modas", e os distinguirá do grosso das populações orientais. Sob vestes semelhantes, porém, abrigar-se-ão as mais diversas vocações profissionais, tendências, habilidades individuais e concepções de vida. Para o estudo do progresso e paz da humanidade, ou pelo contrário, do seu retrocesso e intranquilidade, será mais importante a classificação que aproxime benfeitores e filósofos e os distancie muito dos delinquentes e maus políticos, sem consideração para os respectivos trajes.

Os bacilos de Hansen e de Koch, envolvidos de capa lipídica ácido-resistente, corada em vermelho pela fucsina segundo a técnica de Ziehl-Neelsen, são os agentes patogênicos mais conhecidos de uma família, em grande parte inofensiva, cujos representantes abundam na terra, água, leite, pele, esmegma e animais de sangue frio. Diferem aqueles entre si no modo de subsistência à custa do organismo humano, lento e geralmente tranquilo no primeiro, mais rápido e agitado no segundo.

Em sua relativa vivacidade e quanto ao tipo e modo de formação de lesões, micro ou macroscópicas, encontra o bacilo de Koch muito menos semelhança com o seu parente próximo de Hansen, que com os agentes da esporotricose, blastomicose dos diversos tipos, e até mesmo com o mineral produtor da silicose pulmonar. O bacilo de Hansen, em sua lerdeza, só vai encontrar símile na ação de parentes ácido-resistentes fora da espécie humana — a lepra dos ratos e búfalos. A lepra humana mais caracterizada, a lepromatosa, nem mesmo se aproxima, em sua fase regressiva, morfológicamente, de outras infecções conhecidas, avizinhando-se, porém, das moléstias metabólicas, — as tesaurismoses — como se o elemento indigesto, em lugar de apenas lipídeos amorfos, se individuasse também em bastonetes, grânulos e globias. A lesão patognomônica da lepra, o leproma, em fase inicial só é imitada histológicamente, pelo histiocitoma, de natureza tumoral.

#### *Fenômenos imunitários e alérgicos na lepra e tuberculose*

Nesta apreciação preliminar das dissemelhanças entre tuberculose e lepra, e das semelhanças entre cada uma destas e outras afecções não determinadas por ácido-resistentes, deixamos propositalmente de lado, para considerá-los agora, os aspectos referentes à imunidade e à alergia. Vamos encontrar, aqui, exemplos ainda mais sugestivos dessa aproximação de cada um dos ácido-resistentes com germes de outras famílias com prejuízo das relações recíprocas do *M. tuberculosis* e do *M. leprae*.

A diferenciação nítida em dois tipos clínicos "polares" de lepra, antípodas, com o máximo e o mínimo de imunidade, quase estanques, e com um mínimo de intercomunicações representado pelo "limítrofe", está muito longe de ser imitada pela tuberculose, cujos casos, muito mais flutuantes, obedecem a padrões diversos de evolução; nem há grande semelhança clínica, evolutiva ou prevalencial entre os surtos de natureza presumidamente alérgica, que correspondem, dermatologicamente, ao eritema multiforme ou nodoso.

A tuberculose é exemplo clássico da possibilidade de reprodução experimental do estado de hipersensibilidade específica. Mais do que isso, a hiper-sensibilidade tuberculínica, descoberta por Koch em seus trabalhos de infecção e reinfecção animal, foi um dos fundamentos de Pirquet para sua conceituação posterior de "alergia". A garantia da produção do estado alérgico pelo bacilo de Koch acabou por produzir novo fruto a pesquisa e a descoberta do complexo primário tuberculoso, que deveria explicar as tuberculino-reações positivas dos indivíduos sãos e criar novos conceitos epidemiológicos de disseminação da moléstia, não perturbados por recentes investigações, um tanto e em parte contrárias à especificidade absoluta da tuberculino-reação.

Situações bastante semelhantes se encontram no estudo das reações produzidas por vírus e agentes de infecção não ácido-resistentes, como os produtores do cancro mole, da moléstia de Nicolas-Favre, estafilococcias, leishmanioses, blastomicoses e outras infecções micóticas, até mesmo as determinadas por artrópodes e helmintos. A mais próxima semelhança é a que se observa nas infecções pelos dermatófitos que, na experiência animal e na observação humana, produzem hipersensibilidade tricofitínica, tão próxima, em mecanismo e aspecto, tuberculínica, e que, da mesma forma que esta, abriu a pista para o conhecimento de infecções desconhecidas e progressas e para o conceito epidemiológico de disseminação ampla do "pé de atleta".

Enquanto isso, o parente botânico produtor da lepra humana distancia-se grandemente do bacilo de Koch.

A fase tardia da lepromino-reação (LR), a conhecida reação de Mitsuda, não tem correspondente evolutivo nem morfológico na tuberculose, além do que, sua natureza alérgica, admitida por aqueles que encontram símile na reação tardia de Montenegro na leishmaniose, talvez na discutida reação de Kveim na sarcoidose, é negada por outras.

Sua fase precoce, a reação de Fernandez, assemelha-se, clinicamente e cronologicamente, à de Mantoux, e, embora falte, tanto quanto para a de Mitsuda, prova objetiva e direta, sua natureza alérgica é admitida por quase todos os pesquisadores. Bastou porém surgir esse ponto de contato aparente, para que viesse à tona novo conflito fundamental: a quase absoluta tuberculino-positividade nos tuberculosos, contrastando com a absoluta negatividade no tipo infectante mais característico da lepra — o lepromatoso, a negatividade muito frequente no indeterminado e limítrofe, ainda frequente no tuberculóide. Para o tisiologista, a tuberculino-reação positiva é normalmente esperada entre casos de tôdas as formas, exceto entre os caquéticos em anergia terminal; para o leprólogo, a reação de Fernandez, assim como a de Mitsuda, é apenas aguardada em certa fração de casos de dispensário, nunca em pacientes bacilíferos internados.

Considerando, agora, muito sucintamente, os aspectos imunitários, vemos, logo de início, uma situação peculiar à lepra, e que é a possibilidade de se aferir a resistência do organismo humano à invasão pelo *M. leprae*, através da reação à injeção intradérmica de suspensão esterilizada desse germe. O resultado nitidamente positivo da LR é incompatível com a presença conspícua de germes, com a estrutura lepromatosa que lhe corresponde e com o tipo clínico homônimo. Nenhuma outra infecção humana ou animal, nem mesmo a muí vizinha lepra murina se lhe comparam sob esse ponto de vista.

Se procurarmos afanosamente algo próximo, encontraremos reações à luetina, tricofitina, leishmanina, paracoccidiodina, com resultados fortes e típicos nas fases de resistência, desabilitadas ou quase, expressas respectivamente pelas gomas da sífilis terciária, "Kerion Celsi", "ides" tuberculóides da leishmaniose e blastomicose; o que não impede, porém, a presença frequente de reações. As vêzes igualmente fortes, na sífilis primária e secundária, nas fases invasoras e habitadas das tricofíceas e das outras infecções citadas.

Bate papel indicador de imunidade não cabe, porém, apenas à fase tardia da LR; ele é executado, ainda que com menor sensibilidade, também por sua fase precoce, a de Fernandez. Esta é, como sabemos, reação de evolução e aspecto

semelhante às de alergia infecciosa, como a de Mantoux; mas só ocorre, ainda que com menor frequência que a tardia, nos indivíduos resistentes à infecção, são ou doentes tuberculóides, sendo acompanhada, no prazo habitual e em cerca de 100% dos casos, pela clássica reação de Mitsuda.

Na tuberculose os fatos estão muito distanciados do que se observa na lepra. Não existe em prática tisiológica teste algum capaz de revelar a refratariedade ao bacilo de Koch. A reação correspondente à de Fernandez, a conhecidíssima Mantoux, sobre cuja natureza alérgica não pairam muitas dúvidas, não tem o menor significado imunitário.

Se é verdade que o dermatologista ainda assinala certa correspondência entre as estruturas tuberculóides de resistência das "ides" tuberculosas desabitadas, como as da tuberculose líquenóide, com os mais altos graus de hiperergia tuberculínica, igual estado hiperérgico pode observar-se na presença de lesões habitadas, como as da tuberculose coliquativa, tirando à reação a característica imunitária tão própria da de Fernandez; a conceituados tisiologistas, porém, é que tem cabido a tarefa de não só negar valor imunitário, como, pelo contrário, provar que a hiperergia tuberculínica pode ser prejudicial ao organismo infectado. A Rich (13) e sua escola devem-se numerosos trabalhos e engenhosas experiências provando a total independência entre fenômenos alérgicos e imunitários, e mesmo a participação franca da alergia na produção dos quadros mais graves e alarmantes que ao tisiologista é dado observar. A dessensibilização tuberculínica tornou-se prática corrente em tisiologia, e as tentativas imunizantes ou terapêuticas pela calmetização são governadas pela idéia de se evitar, a todo custo, a sensibilização paralela.

Na lepra, porém, muito pouco mal se atribue à hipersensibilidade específica, que coexiste com o tipo tuberculóide tórpido, revelada pela reação de Fernandez (e, segundo alguns, pela de Mitsuda), nem existe orientação prática destinada à negatização de qualquer das fases da LR. Muito pelo contrário, a dificuldade atual de cura da lepra lepromatosa ou bacilífera, por processos imunológicos, se deveria à impossibilidade, até o momento, de se produzir nela uma desejadíssima LR positiva, precoce ou tardia, e que, teoricamente pelo menos, só poderia ocorrer com o desaparecimento de qualquer estrutura lepromatosa ativa; assim como as tentativas de imunização por administração de BCG para viragem da LR, nada mais fazem que procurar estabelecer uma "reação diferente, aumentada, adquirida e específica", alérgica por definição.

*Relações alergia: imunidade, diversas na lepra e na tuberculose. Lepromino-reação, índice de imunidade e alergia concomitante.*

São, pois, diversos, e às vêzes diametralmente opostos, os aspectos quer alérgicos, quer imunitários, da tuberculose e da lepra, quer principalmente, o das relações alergia: imunidade em cada uma das infecções.

Em vista das discussões e desentendimentos freqüentes nos debates relativos a estas questões, julgamos útil levar à Sociedade Paulista de Leprologia (15), comunicação sobre o panorama geral das relações alergia: imunidade como apreciado por várias escolas, para terminar com nosso ponto de vista sobre a natureza alérgica da LR.

Dessa comunicação, ainda não publicada, resumiremos os tópicos principais.

Inicialmente, afirmamos que a grande maioria das polêmicas habituais sobre o assunto se prendem menos às interpretações dos fatos observados que ao emprêgo de terminologia e definições heterogêneas. O mesmo fenômeno pode ser alérgico ou não, dependendo exclusivamente, às vêzes, da definição de alergia preferida por seu observador. Não pretendendo apresentar a "melhor" definição de alergia, pois que nenhuma delas é considerada como tal pela unanimidade dos alergistas, mas apenas uma das definições, que conta com número importante de adeptos, procuramos verificar que papel a alergia, assim definida, teria em relação à imunidade em geral e à LR, precoce e tardia.

Definindo a alergia como "reatividade aumentada, adquirida e específica", incluindo aqui a especificidade de grupo, e a imunidade como "resistência espe-

cífica", concluímos já do ponto de vista terminológico, não haver entre ambas condições, relações "obrigatórias" de concordância ou antagonismo.

A alergia é um mecanismo, uma patogenia; seu contrário lógico é a analergia; imunidade é um estado de proteção específica, cujo oposto é a falta de proteção, eventualmente a doença.

Pode, pois, haver, no mesmo organismo, coexistência de alergia e imunidade (varíola, vacina), parecendo mesmo, em certos casos, que a alergia favorece a instalação da imunidade (leishmaniose oriental); alergia e doença (tuberculose, tricofíceas), sendo, as vezes, a alergia a causa da doença (moléstias alérgicas em geral, asma alérgica, "ides"); analergia coexistindo com imunidade (rato e tuberculose) ou com doença (favo, moléstias por vírus, como herpes, gripe).

O fenômeno de Koch no cobaio, representando ao mesmo tempo alergia (reatividade aumentada, adquirida e específica) e imunidade (eliminação rápida dos bacilos de Koch reinoculados, com cicatrização pronta) poderia ter levado observadores ao extremo de considerar a alergia como "indispensável" para a imunidade. Os trabalhos de Rich e sua escola demonstraram a desnecessidade, e mesmo o inconveniente da alergia, para o estabelecimento do estado de proteção; não se tardou em chegar ao extremo oposto, de se colocar alergia e imunidade em antagonismo obrigatório.

Ambos os extremos são, a nosso ver, incorretos, quando usados com critério exclusivista, já que todas as combinações de graus de alergia e de imunidade podem ocorrer, na dependência da espécie, dose e virulência do agente infectante, fatores referentes ao hospedeiro; condições do ambiente e da experimentação.

Observada por esse prisma e adotando as definições já referidas, podemos aceitar a LR como índice de imunidade específica, o que é do conhecimento geral, e ao mesmo tempo como reação de tipo alérgico, em vista de numerosas provas circunstanciais sugestivas:

1 — Fase precoce (r. de Fernandez) semelhante à tuberculina, tricofitina, leishmaiaína, seguida de fase tardia, tal como sucede na reação à leishmanina, esta com acme por volta do 15.º dia. 2 — Histologia exsudativa precoce, tuberculóide tardia, sugestiva de alergia. 3 — Reações focais e gerais específicas por injeção maciça de lepromina, com reativação exclusiva de resíduos de lepromino-reações prévias. 4 — Frequência elevada de LR positivas de crianças em contacto com casos bacilíferos de lepra, em contraste com a lepromino-negatividade da infância em geral. 5 — Curva ascendente da lepromino-positividade, é, maneira da tuberculino-reação, em regiões endêmicas de lepra ou de tuberculose. 6 — Positivização artificial da LR, no homem e no animal, por agentes específicos (lepromina e suas variantes) ou paraespecíficos (BCG).

Esta associação alergia- imunidade como vimos não é única em imuno-biologia, parecendo mesmo que não se trata de simples co-existência, mas talvez ria correlação de casualidade, isto é, alergia "contribuindo" para a imunidade específica. Os conhecedores da obra de Rich poderão aceitar esta conclusão, já que ele mesmo declara que "a hipersensibilidade pode ser encarada hoje como uma condição que, em certos casos, é nitidamente nociva, em outros não exerce efeito nocivo algum e em outros, ainda, pode servir como auxiliar útil para outras forças da resistência adquirida".

Pode-se também, assim, compreender teoricamente a técnica "alergizante" por administração repetida de BCG para conseguir a "viragem" para a lepromino-positividade (reação alterada aumentada, adquirida, específica de grupo) é, *ipso facto*, a imunidade antileprosa.

#### *A LR, dependente de fator natural desconhecido ("Fator N")*

Surge agora, porém, uma nova característica, muito peculiar à lepra, distinguindo-a nitidamente da tuberculose e de outras infecções. Trata-se do fato de que esta LR, certamente imunitária, e, a nosso ver provavelmente alérgica, não se desenvolve em todos os indivíduos expostos à ação do germe, pois que 10 a 30% dêles mantêm-se lepromino-negativos (precoce e tardiamente) apesar do contacto óbvio, contínuo e íntimo, com doentes infectantes de lepra.

É certo que Mitsuda (7), para explicar a negatividade habitual dos lepromatosos à lepromina, tinha sugerido um "esgotamento" dêles na luta contra o germe, o que permitiria certa aproximação com a anergia tuberculínica terminal dos tuberculosos caquéticos. Baseado, porém, na observação de numerosos fatos, entre outros o valor prognóstico da reação, sua negatividade nos são, em contactos sadios e em casos iniciais da lepra indeterminada e lepromatosa, apresentamos, pelo contrário, a LR negativa como condição "sine qua non" precessora do desenvolvimento das formas bacilíferas, e não como consequência terminal destas.

Não caberia aqui o raciocínio completo que nos levou a sugerir a hipótese da existência de um "fator natural" prévio, provavelmente congênito, capaz de conferir ao seu possuidor a capacidade de se tornar lepromino-positivo, isto é, "alergizar-se beneficemente", em contraposição, por exemplo, aos fatores constitucionais que "alergizam maléficamente" os asmáticos e outras vítimas da indesejável "atopia"; nem a transcrição integral dos aspectos epidemiológicos e patogênicos da lepra em relação com o mesmo fator. Dêsses trabalhos e outros correlatos, assim como do mais recentemente publicado, faremos exposição muito sumária <sup>(16)</sup> <sup>(17)</sup> <sup>(18)</sup> <sup>(19)</sup> <sup>(20)</sup> <sup>(21)</sup> <sup>(22)</sup>.

A LR positiva indica resistência à lepra. A grande maioria das crianças, é LR negativa, mas adquire naturalmente, isto é, sem artificios (\*) capacidade de reagir à lepromina e à lepra (alta frequência de LR positivas no adulto). A capacidade de reação não é atribuível a fator algum conhecido (fortes LR, positivas em casos desnutridos e enfraquecidos por numerosas moléstias). A pequena fração da população que permanece LR negativa, mesmo na idade adulta ("margem anérgica") pode apresentar os melhores índices de higidez e robustez geral; ela não se distingue da maioria LR positiva, a não ser pelo próprio resultado da LR. As diferenças de reatividade aparecem já na infância (entre os contactos de doentes contagiantes a observação é corrente). Pode-se supor, em consequência, que haja fator constitucional conferindo ao individuo a capacidade de reagir, alérgica e imunitariamente, ao bacilo de Hansen ("Fator N"). A "margem anérgica", isto é, a minoria desprovida do "Fator N", é a que apresenta interesse do ponto de vista epidemiológico e profilático, pois é dela que podem surgir os casos lepromatosos, desde que sobrevenha a ação de fatores outros, secundários ou "acessórios" — moléstias, carências e outros. O motivo principal da proposição do "Fator N" foi o de chamar a atenção para certas características fundamentais orgânicas de resistência específica, que requerem estudo e elucidação; características essas que seriam totalmente distintas de circunstâncias várias, — ambiente, nutrição, outras — longamente postas em primeira plana e que não mereceriam senão papel "acessório" na patogenia e epidemiologia da lepra. A lepra se transmite com muito maior facilidade do que se supõe; é porém, rapidamente dominada na maioria, que permanece sã (ou com sintomatologia da lepra tuberculóide, auto-esterilizante), o que explica os numerosos contactos sadios de focos lepromatosos e a prevalência relativamente fraca no mundo. Atingido, porém, o individuo da "margem anérgica", as lesões iniciais progredirão gradativamente, com auxílio dos "fatores acessórios", até os mais variados graus de lepromatização.

Comentando a hipótese do "Fator N", lembra o "Leprosy Review", em editorial <sup>(6)</sup>, as experiências de Burnet, conseguindo uma única inoculação positiva de lepra humana em seis hamsters experimentados e favorecendo a hipótese de minorias suscetíveis à infecção leprosa; "caso se confirmasse o Fator N", diz ainda o "Leprosy Review", o problema da profilaxia se simplificaria bastante, pois que bastaria "concentrar a atenção da população anérgica revelada pela LR negativa, isolar os relativamente pouco numerosos doentes anérgicos, e a moléstia cessaria de disseminar-se". Bechelli <sup>(2)</sup> apoia nossas conclusões sobre a importância primordial da capacidade de imunização e o papel complementar dos outros "fatores predisponentes" sobre indivíduos sem aquela defesa específica. Na 4.ª Reunião de Leprólogos Brasileiros de Belo Horizonte (1956) a hipótese do "Fator N" recebeu comentários favoráveis por parte de Pereira <sup>(8)</sup>, Ramos e Silva <sup>(12)</sup> e Risi <sup>(13)</sup>. Rosemberg, Souza Campos e Aun <sup>(14)</sup> propõem a equação: Fator N + agente sensibilizante = LR positiva.

Recentemente, diz Ramos e Silva <sup>(11)</sup> que "estudos demonstram também a existência de indivíduos incapazes de positivar a reação de Mitsuda, mesmo

---

(\*) Em trabalhos anteriores nossos, assim como nos de outros autores, emprega-se com frequência a expressão "positivação espontânea", no sentido de "positivação natural", em contacto com a infecção leprosa ou tuberculosa, não provocada pelo experimentador. Também bacteriologistas se referem, às vezes, à "infecção espontânea" como significando infecção "não experimental" (Ex.: "epidemia respiratória espontânea dos camundongos..." Burrows, Textbook of Bacteriology, Saunders, 1949, pg. 429). Tendo havido polêmicas leproológicas em vista dessa extensão do termo "espontâneo" e considerando ainda, que este pode, realmente, prestar-se à confusão com a teoria da lepromino-positivação por "maturação", mais estritamente "espontânea", preferimos empregar o termo "natural".

após o emprêgo de meios artificiais como a ingestão do BCG; êstes refratários à vacinação BCG seriam precisamente os predispostos "absolutos", talvez por ausência total do fator "N" (fator natural de resistência) de A. Rotberg."

Aparentemente sem conhecimento da hipótese do "Fator N", chegam a ponto de vista semelhante Azulay e Convit<sup>(1)</sup> quando dizem acreditar que o "fenômeno de Mitsuda tem uma base fundamental, uma reatividade defensiva constitucional, sem a qual não pode haver reação positiva"; Harrel e Horne<sup>(5)</sup> quando referem que a "lepra pode ser, como a tuberculose, moléstia de alta contagiosidade, pequeno progresso, alta curabilidade (espontânea)"; e Fernandez<sup>(4)</sup> quando menciona que "infelizmente não é possível provocar esta alergia supostamente protetora, já que, aparentemente ela depende de um fator ignorado que pode ser constitucional... Quando êste fator falta, nada se consegue pela injeção intradérmica do antígeno... Entretanto, quando o fator existe, como evidenciado por sua capacidade de reagir de modo alérgico ao antígeno, acreditamos que êle venha sempre a apresentar alto grau de imunidade à lepra, independentemente de seu estado de sensibilização prévia."

Embora a hipótese do "Fator N" não tenha sido declaradamente aceita, é fácil de ver, portanto, que ela foi gradativa e silenciosamente incorporada ao pensamento leproológico atual. Não se nota mais tanta ênfase na necessidade de boa saúde geral, nutrição, etc. para a defesa contra a lepra, mas vemos, pelo contrário, leprologistas desinteressando-se dos fracos, anêmicos, sifilíticos, verminóticos, desnutridos "lepromino-positivos" e concentrando suas atenções profiláticas e terapêuticas nos robustos contactos "lepromino-negativos". A evolução hipotética esquemática da lepra lepromatosa, em indivíduos já lepromino-negativos, é geralmente aceita. Ninguém mais espera que lepromatosos curados venham a se tornar LR positivos. A profilaxia tende a fazer-se exatamente como comentava o "Leprosy Review" a propósito da hipótese em discussão.

O "Fator N" seria, pois, o fundamento básico para a formação da lepromino-positividade. Sua presença seria revelada pela positivação lepromínica após conveniente excitação pelo bacilo de Hansen (como se pode demonstrar seguramente em crianças não tuberculizadas de focos lepromatosos); pelo bacilo de Koch (como demonstrado pela lepromino-positividade de indivíduos tuberculino-positivos sem contacto com lepra); possivelmente por outros bacilos ácido-resistentes (como se suspeita da observação de LR positivas em indivíduos sem contacto com lepra e tuberculino-negativos), inclusive o BCG (como se pode suspeitar pelas viragens obtidas por calmetização).

Na ausência do "Fator N", porém, que interessa cêrca de 20% dos indivíduos, nenhum dêsses alérgenos produzirá LR positiva. Se os componentes dessa minoria, que designamos "margem anérgica", forem atingidos pelo M. leprae e se houver a contribuição do que chamamos "fatores acessórios" — desnutrição, moléstias, etc., — desenvolver-se-á neles a lepra lepromatosa, que manterá a epidemia.

#### *O problema da dissociação "LR negativa, Tuberculina positiva" no lepromatoso.*

Se êstes componentes da "margem anérgica" se infectarem com o *M. tuberculosis*, tornar-se-ão tuberculino-positivos, mas continuarão lepromino-negativos; adquirindo êstes a lepra lepromatosa, temos os lepromatosos LR negativos e tuberculino-positivos, o mesmo se dando quando LR negativos já lepromatosos se tornem mais tarde tuberculino-positivos.

Esta é a solução que podemos apresentar para o difícil problema representado pelos lepromatosos tuberculino-positivos, em que está patente que a infecção tuberculosa não conseguiu positivar a LR. É evidente que tal solução exige a premissa de que esteja consolidada a hipótese do "Fator N". No entanto,

a outra hipótese explicativa — a da precessão — isto é, a de que a lepra, incidindo "antes", viesse a evitar os efeitos benéficos da tuberculose sucessiva, isto é, a viragem da LR, não nos parece mais bem fundamentada.

Transcrevemos aqui trecho de nosso trabalho mais recente <sup>(22)</sup> sôbre a questão:

Da opinião de Rabello <sup>(9)</sup>, <sup>(10)</sup>, apoiada por Fernandez <sup>(4)</sup> e outros leprologistas, surge proposta de solução que se pode apresentar sucintamente: a infecção tuberculosa teria sido "posterior" à infecção leprosa; sendo posterior, teria determinado a tuberculino-positividade mas já não mais imunizaria contra a lepra, nem determinaria positividade da LB.

Muitas são as dificuldades para a demonstração objetiva, no homem, da importância da precedência de uma infecção determinando o decurso da seguinte, neste caso. Tanto a tuberculose como a lepra se caracterizam pela cronicidade, dificuldade quase geral de determinação das épocas exatas de infecção, latência, início e terminação de atividade. O próprio Fernandez <sup>(4)</sup> chama a atenção para um dos empecilhos da hipótese da "precedência", em circunstância particularmente apropriada para o estudo da questão no homem: indivíduos adultos são, presumivelmente já tuberculizados, provenientes de regiões européias indenes cio lepra, adquirem frequentemente, nos países endêmicos para onde emigram, como o Brasil e Argentina, as formas mais malignas da lepra.

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

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

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

É interessante assinalar, nesta ordem de idéias, que Convit, Rossi, Rodriguez e Contreras <sup>(3)</sup>, em grupo de 51 lepromatosos envolvidos e tuberculino-negativos, obtiveram com o BCD, 35 positivitàes à tuberculina, mas apenas 13 positivitàes lepromínicas, das quais 12 do grau + estas últimas pouco significativas, conforme ponto de vista há pouco expresso.

#### *Efeito da tuberculose e da calmetização sobre a propagação ou a profilaxia da lepra.*

Como poderíamos, admitindo a validade dessa nossa hipótese, apreciar a atuação da tuberculose ou a da administração do BCG respectivamente na epidemiologia histórica da lepra ou nas previsões profiláticas?

A tuberculose, introduzida numa determinada área geográfica, nada mais faria que tornar lepromino-positivos os indivíduos portadores do "Fator N". Êstes, porém, já eram naturalmente resistentes à lepra, e se teriam tornado igualmente LR positivos ao contacto com ela. Nos indivíduos da margem anérgica, persistiria a LR negativa (embora se positivasse a tuberculino-reação).

Havendo possibilidade de contaminação prévia ou subsequente, pelo M. leprae, a tuberculose-infecção não melhoraria a resistência, e a *tuberculose-molestia*, pelo contrário, poderia funcionar como um dos "fatores acessórios" capazes de ativar e fazer explodir uma lepra de outro modo latente ou larvada.

Admitindo-se ainda, a aceitação do hipotético "Fator N", a profilaxia da lepra pouco ou nada viria a beneficiar-se pela calmetização.

Não nos cabe entrar aqui no problema da "viragem" da LR negativa para a LR positiva através da calmetização, que deverá ser focalizado por outros relatores neste Simpósio. Veremos que ela é afirmada por numerosos autores, posta em dúvida por outros — êstes baseando-se na relativa infreqüência ou fraqueza das LR assim provocadas, ou em sua possível transitoriedade, ou ainda na possibilidade de que as viragens se tenham produzido, não através do BCG, mas sim pelas injeções intradérmicas repetidas da própria lepromina, com as quais se desejava documentar a lepromina-negatividade pré-calmetização.

Dentro da hipótese do fator natural básico "N", nada impede que o BCG seja, também, um dos elementos complementares necessários para a "alergização imunizante" que se reflete na positivação lepromínica, já que se admite que o bacilo de Koch possa fazer o mesmo.

Aguardando, pois, as conclusões dos demais relatores e, conseqüentemente, sem tomar partido, no momento, vamos admitir, por hipótese, esteja assegurada a possibilidade de positivações lepromínicas freqüentes, nítidas e duradouras por meio da calmetização. Os portadores do "Fator N" ainda LR negativos, por ausência do agente alergizante complementar, poderiam, assim, tornar-se LR positivos pela administração do BCG.

O mesmo sucederia, porem, pelo contacto direto com o próprio bacilo de Hansen, de modo que a calmetização representaria apenas uma antecipação artificial do estado de lepromino-positividade nos indivíduos resistentes, capazes de desenvolver, no máximo, a lepra tuberculóide. Se essa antecipação é útil, só uma observação prolongada nesse sentido poderá dizer; *é lógico supor-se que ela seja benéfica, dentro do principio geral das vacinações preventivas, para os futuros casos tuberculóides.*

Se o indivíduo calmetizado pertence, porém, àquela hipotética "margem enérgica", não haverá viragem da LR para a positividade.

Esta previsão teórica recebeu, de nossa parte, um início de documentação com a apreciação geral da lepromino-positividade, observada por autores em todo o mundo, onde, focalizando especialmente do ângulo da possível influência do bacilo de Koch, chegamos à conclusão de que a tuberculose, infecção ou moléstia, não altera a largura daquela "margem anérgica", que continua com a sua percentagem de 10 a 30%, conforme os métodos de leitura adotados por seus autores (quadro 2 do trabalho 22).

Se a tuberculose não consegue tornar LR positiva essa "margem anérgica", apesar de torná-la tuberculino-positiva, muito pouco se poderia esperar da calmetização, nesse mesmo sentido. De fato, o quadro 3 do mesmo trabalho, resume os resultados da calmetização obtidos por diversos autores até 1953.

Levando-se em consideração os diferentes critérios de leitura, a diversidade de antígenos empregados, o maior ou menor pêso que se possa dar às fracas LR positivas de grau +, (em nossa opinião muito pouco significativas de imunidade) <sup>(22)</sup> nota-se sempre faixa mais ou menos larga de "insucessos" nas tentativas de viragem pela calmetização.

Êstes insucessos, ou "exceções" da viragem, figuram em percentagem semelhante aos dos indivíduos LR negativos no grupo de tuberculosos ou tuberculino-positivos, ou entre os indivíduos adultos em geral — isto é, são *identificáveis àquela "margem anérgica" hipotética.*

Ora, é desta "margem" que sairiam os casos lepromatosos do futuro, mantenedores da epidemia. *Não nos parece, pois, que a calmetização, ou a tuberculose, incapazes de produzir a viragem daqueles que dela mais necessitam, possam*



*trazer qualquer alteração nos sistemas profiláticos da lepra ou na marcha natural da endemia leprosa.*

### *Conclusões gerais*

Após as considerações acima, e chegado ao ponto em que caberia resumir os fundamentos das correlações biológicas entre tuberculose e lepra, torna-se evidente que, da nossa parte, pouco teríamos a dizer sobre a existência dessas correlações, quase que encobertas pelas múltiplas e acentuadas divergências que assinalamos entre ambas as moléstias.

As correlações se fundamentam apenas na aproximação botânica, corolário do quimismo semelhante dos lipídios álcool-ácido-resistentes que revestem os respectivos agentes patogênicos, sobre algumas reações sorológicas comuns, ainda dependentes desse quimismo, e sobre provável cruzamento de hipersensibilidades; há, de outro lado, divergência considerável com respeito aos próprios fatores bacteriológicos, imunológicos, alérgicos, clínicos e terapêuticos, de tal magnitude que, se ainda não estivesse descoberto o agente de qualquer daquelas infecções, não ficaríamos surpresos se ele viesse a figurar, nos sistemas de classificação, como bactéria ou fungo afastadíssimo.

A semelhança, já provada, dos germes da tuberculose e da lepra e alguns dos elementos de aproximação referidos, justificam os estudos analógicos e permitem conclusões práticas. E com essa orientação que se tem experimentado na terapêutica da lepra todos os agentes quimioterápicos e biológicos sucessivamente empregados em tisiologia.

Se os resultados foram precários no passado — como o foram de resto na própria tuberculose — não se pode negar o interesse atual em leprologia das tiossemicarbazonas, estreptomincinas, isoniazidas, embora seus resultados não se comparem aos obtidos pelos tisiologistas. A grande conquista terapêutica, porém, foi a sulfona, que se firmou no tratamento do mal de Hansen, embora tenha sido praticamente abandonada na tuberculose, seu campo de estudo inicial.

Sem a observação e a experimentação recíprocas e o espírito de analogia, poderíamos, portanto, deixar de chegar ao conhecimento de muitos fatos observados no campo leproológico. Contudo, quando a observação e a experimentação encontram dissimilaridades, poderemos aceitá-las como outras tantas a adicionar as numerosas já existentes.

Tudo justifica, portanto, o estudo histórico-geográfico e epidemiológico da influência da tuberculose sobre a lepra, assim como o das possibilidades da calmetização na profilaxia da lepra. Que esse estudo venha a produzir frutos semelhantes ou melhores ainda que os da sulfonoterapia da lepra — ou que resulte apenas em pequeno progresso, dúvidas científicas úteis para o planejamento de trabalhos futuros, ou ainda, em total inutilidade — só a observação atual e futura poderá dizer.

Este trabalho de avaliação criteriosa e análise estatística dos fatos epidemiológicos, imuno-alérgicos, sorológicos, clínicos e dados experimentais, está, neste Simpósio, a cargo de leprologistas e tisiologistas, cujo renome, merecidamente conquistado, constitui garantia ampla de que se chegará a uma conclusão dentro de qualquer das direções apontadas.

### BIBLIOGRAFIA

1. — AZULAY, R. D. & CONVIT, J. The Mitsuda Test in non-leprosy persons in a non-endemic country. *Int. J. Lepr.* 15:284-288, 1947.
2. — BECHELLI, L. M. A importância das causas predisponentes na lepra. *Rev. Brasil. Leprol.* 17:175-185, 1949.
3. — CONVIT, J., RASSI, E., RODRIGUEZ, R. C. & CONTRERAS, R. Changes in the lepromin and tuberculin reactions of lepromin-negative leprosy patients after vaccination with B. C. G. *Int. J. Lepr.* 20:347-354, 1952.

4. — FERNANDEZ, J. M. M. (II) Estudio comparativo de la reaccion de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas. *Rev. Argent. Dermatosisif.* 23:425-452, 1939.
5. — HARREL, G. T. & HORNE, S. F. The reaction to lepromin of patients with sarcoid or tuberculosis compared with that of patients in general hospitals, with a discussion of the mechanism of the reaction. *Amer. Jr. Trop. Med.* 25:523-538, 1945.
6. — Leprosy Review. Editorial, revisões, resumos. 10:104 e 130-132, 1939.
7. MITSUDA, K. Les lépreux maculo-nerveux, d'une part, les tubéreux d'autre part, se component différemment a la suite d'une inoculation d'émulsion de tubercle lépreux. III Conf. Intern. de la Lèpre, Strasbourg, 219-220, 1923.
8. — PEREIRA FILHO, A. C. Premunicação da lepra pelo B. C. G. *Arq. Min. Leprol.* 16:177-199, 1956.
9. — RABELLO, F. E. A. Sôbre a co-infecção tuberculosa dos doentes de lepra. *Folha Med.* 16:141-154, 1935.
10. — RABELLO, F. E. A. Novas observações sôbre a infecção tuberculosa na lepra. *Rev. Brasil. Leprol.* 5:465-979, 1937.
11. — RAMOS e SILVA, J. Tendances actuelles de prophylaxie de la lèpre au Brésil. *Brasil-med.* 70:33-38, 1956.
12. — Arquivos Mineiros de Leprologia 16: pgs. diversas, 1956.
13. — RICH, A. Ft. The pathogenesis of tuberculosis. Charles Thomas, Springfield e Baltimore, 1944, pgs. 559-560.
14. — ROSENBERG, J., SOUZA CAMPOS, N. e AUN, J. N. Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. IV. A lepromino-reação em crianças vacinadas um ano antes com BCG, descendentes de doentes de lepra. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. *Rev. Brasil. Leprol.* 19:8-18, 1951.
15. — ROTBERG, A. Alergia e imunidade, em particular na lepra. Comunicação à Soc. Paul. *Leprol.*, 1956.
16. — ROTBERG, A. Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis and classification of forms of the disease. Based in 1529 lepromin-tested cases. *Rev. Brasil. Leprol.* 5: n.º esp. 45-97, 1937.
17. — ROTBERG, A. Modern trends in the study of the epidemiology of leprosy. *Proc. 6th Pacific Science Congress* 5:939-945, 1939.
18. — ROTBERG, A. The influence of allergic factors in the pathogenesis of leprosy. *Proc. 6th Pacific Science Congress* 5:977-982, 1939.
19. — ROTBERG, A. Valor prognóstico da lepromino-reação de Mitsuda; observação de 995 casos durante 5-8 anos. *Rev. Brasil. Leprol.* 12:387-377, 1944.
20. — ROTBERG, A., BECHELLI, L. M. & KEEL, H. Reação de Mitsuda em área não leprogênica. *Mem. V. Congr. Int. Lepra. Havana 1948*:588-599 e *Int. Jr. Lepr.* 18:209- 220, 1950.
21. — ROTBERG, A. & OLIVEIRA, J. F. A reação da lepromina na tuberculose. *Rev. Leprol.* 5: n.º esp., 287-291, 1937.
22. — ROTBERG, A. Fator "N" de resistência à lepra e relações com a reatividade lepromínica e tuberculínica. Valor duvidoso do BCG na imunização antileprosa. *Rev. Leprol.* 25:85-106, 1957.

# COMENTÁRIOS AOS TRABALHOS APRESENTADOS PELOS RELATORES DO 1.º TEMA

*PROF. R. D. AZULAY*

Foi realmente louvável a iniciativa da A. B. L. na escolha do tema para êste Simpósio; foi muito bem selecionado porque entre nós, no Brasil, e também nos demais países em que se estuda o assunto há sempre duas correntes a se debaterem. Há os prós e os contra. Cada uma dessas correntes com os seus respeitáveis argumentos. Parece que ao trinar da campanha nós estávamos como se num campo de foot-ball e que o 1.º tempo foi terminado e as duas equipes estavam estudando o jogo uma da outra, para então num 2.º tempo definir-se melhor a solução; deve-se procurar abordar todos os ângulos possíveis e imagináveis do problema, e com maior clareza e maior sinceridade, sem isenção, para que realmente dêste simpósio surja alguma coisa de útil.

E assim sendo, iniciando o 2.º tempo, tentarei dar umas arremetidas sem entretanto ter a pretensão de querer fazer goals porque o goal será dado pela equipe que fará o relatório final do congresso. Entretanto é uma arremetida que eu vou dar de maneira a também excitar a equipe contrária numa defesa que eu tenho certeza será brilhante.

Estuda-se um assunto em que há dados de ordem pratica porém, também em dados de ordem puramente teórica e filosófica. A começar pelo fator N, do qual nós não nos divorciamos inteiramente, porém não o aceitamos integralmente. Então, voltando ao esquema, não diríamos que existe o fator N, supomos que exista o fator N, não dentro da concepção restrita e tão específica, dada pelo Dr. Rotberg, porque seria até certo ponto uma aberração em ciência, uma coisa ser considerada exclusiva para uma determinada doença como se aquilo fôsse feito para a lepra. Eu há muito tempo fiquei pensando numa possibilidade de que o Mitsuda pudesse ser realmente uma reação, que indicasse de maneira geral o estado de reatividade do organismo, não frente à lepra como doença específica, mas frente a uma série de doenças; fiquei com isto na cabeça durante muito tempo e passei mesmo a levar à experiência tentando fazer um paralelo com a reação de Mitsuda e com o teste de intradérmico de uma suspensão de bismuto, com a finalidade de verificar se trataria de um fenômeno puramente inespecífico com uma base geral muito ampla ou se trataria de um fenômeno específico. Eu fracassei nessa 1.ª experiência. Então o fator N, se existe e existindo censo largo, estaria em relação com fator que chamaria fator excitação, e dêses dois fatôres adviria tôda a gama ilustrada ainda agora pelo colega Rotberg.

Ora, o interessante, seria se realmente ficasse demonstrado, cientificamente que êste fator N, existe que êle é palpável e não é apenas filosófico. Mas enquanto não, nós podermos fazer isto, vamos admitir que êle exista para encobrir nossa ignorância e que em 20% da população ale não existirá, ficaria irreduzível. Ora é justamente essa margem que eu acho que deve chamar a ate/10o de todos nós porque aqui está o X do problema, com ou sem o quadrado, porém aqui é que está o X do problema. Eu procuraria reduzir isto talvez a 10% ou 15% no máximo. E assim nós teríamos alguma conquista neste setor, sem entretanto querer anular completamente os 20%. Então para ser objetivo, para ser pratico, eu preferiria simplificar com os dados de observação. Todos nós sabemos que até certo ponto estamos de acôrdo que um indivíduo sem o

presumível fator N é Mitsuda negativo; daí é que êle vai caminhar para fazer um lepromatoso e não aquilo que se costuma dizer: lepromatoso é igual a Mitsuda negativo. Partamos daqui; que seja isso verdade. Ora como explicar então, pergunto eu agora, o seguinte fato: êsse indivíduo que é lepromatoso implicitamente êle seria fator N negativo, se eu bem compreendi o Dr. Rotberg. Ora, se com a experiência que tenho do assunto em trabalhos publicados em 1.<sup>a</sup> mão, no Brasil, verifiquei que êsse indivíduo L, tratado, curado clinicamente, portanto alijado o seu sistema retículo-endotelial pela carga de bacilos que é abundante nesta infecção tão peculiar como a lepra, onde a quantidade de germens sobrepuja a qualquer outra infecção que se conheça, pode tornar-se um Mitsuda +, se eu administro o BCG, isto é, consigo virar a negatividade para positividade, evidentemente que neste exemplo ainda que fôsse um só caso na literatura êste exemplo poria por terra indubitavelmente a teoria, a doutrina tão rígida da existência do fator N soberano. De maneira que isto nós encontramos na pratica. No nosso 1.<sup>o</sup> trabalho realizado no Paraná, verificamos viragem em um percentual razoável de casos. Acho que os fenômenos biológicos não podem se ater a cifras. Mas de maneira geral nosso percentual, apesar de pequeno, é verdade, é verdade, não deixa de ser expressivo que esses Lepromatosos, foram excitados, e, com ou sem fator N, se tornaram positivos. Houve criticas ao meu trabalho, criticas de becegeistas, inclusive Nelson, por não termos feito os córtes histológicos; não houve comprovação de estrutura tuberculóide. Eu, sinceramente, talvez vá dizer algo que deixe muita gente estupefata; respeito a estrutura tuberculóide, acho que ela representa muito, mas não representa tudo. Ela representa uma maneira de reagir do organismo; talvez ela exteriorize apenas algo, porém é possível que haja algo mais que vá lá por baixo condicionado com a resistência, mas que ela não seja implicitamente o fator único que representa essa imunidade. Esta é uma impressão que eu tenho e sobretudo em relação à lepra, porque, não fará assim, então tuberculose e lepra não coexistiriam no mesmo doente.

Em novos casos recentemente estudados com o material de Nova Iguaçu, em doentes tratados, nós conseguimos fazer esta viragem e demonstrar histologicamente que o granuloma tuberculóide estava presente nesses casos; são poucos os casos, porém êsses poucos são suficientes para mostrar que o fator N, e a margem de 20% anérgica, não podem ser em absoluto rígidos no indivíduo nem na coletividade; compete portanto a nós reduzi-la ao máximo e reduzi-la como? Excitando de qualquer maneira, o seu sistema retículo-endotelial; com alguma coisa que seja capaz de excitá-lo, no caso o BCG, que representaria no problema um papel até certo ponto de toxóide. Essa comparação não é bem a situação, mas poderíamos, guardados os respectivos paralelos, admitir que o BCG sendo um germe avirulento ou de virulência desprezível, teria entretanto, a capacidade de manter a sua antigenia intacta, e então fazer esta excitação, melhorando a imunidade de qualquer maneira. Não sou becegeista 100% e não sou indivíduo que esteja apaixonado cegamente pelo problema, porém admito que grande parte, uma parte apreciável dessa fração anérgica, possa ser reduzida pela vacinação BCG levando em consideração que é o fator excitante e não virulento, coisa que não acontecia com fator tuberculose doença. O dr. Rotberg disse ainda há pouco, que o fator tuberculose agravaria a infecção leprótica, e quem sabe se até mesmo o BCG não agravaria, ouvi isso, ora não me parece que seja razoável essa interpretação; o oposto é que me parece ser razoável; estamos ainda em estudos e eu acredito que dêste congresso sairá alguma coisa interessante.

#### *DR. NELSON SOUZA CAMPOS*

O Dr. Rotberg disse e isso parece certo, que o "fator N" só desempenha suas funções em seguida a um estímulo. É necessário que haja um fator desen-

cadeante, que pode ser, e êle admite, a lepra, talvez a tuberculose e talvez também o BCG segundo diz. Na presença do "fator N", havendo esse estímulo, o organismo exterioriza sua capacidade de resistência pela positividade da reação de Mitsuda. Esta positividade se gradua em duvidosa, 1, 2, 3 cruces. Isso quer dizer que o "fator N" apresenta variação ou graduação em sua maneira de reagir ao estímulo, na maneira de exteriorizar a sua presença. Esta graduação estará na dependência da capacidade do organismo reagir ou da intensidade ou virulência, maior ou menor, do estímulo desencadeante. Frequentemente encontramos organismos que reagem fracamente à primeira inoculação do antígeno, ao lado de outros que reagem mais intensa e rãpidamente. Pergunto ao Dr. Rotberg: se um indivíduo portador do "fator N" quiescente, ainda não despertado, ainda Mitsuda negativo, e cuja capacidade normal de reagir ao estímulo fôr fraca, venha a sofrer uma infecção maciça pelo bacilo de Hansen, qual seria seu destino? Muito provãvelmente êsse indivíduo, apesar de portador do "fator N", adoeceria de lepra.

O "fator N" ou a capacidade natural do organismo reagir à infecção leprosa, pode ser desenvolvida, pode ser aumentada, seja no tempo, seja por novos e mais intensos estímulos. Admito que certos organismos não possuam essa capacidade de reagir, sejam verdadeiramente anérgicos, mas seu número é bem inferior à margem de 20% que estabelece Rotberg. Da mesma forma admitimos que certos organismos possuem essa capacidade altamente desenvolvida e que a um simples estímulo constituído pelo próprio antígeno de Mitsuda, possa determinar desde logo a positividade da reação. Mas êsses casos não constituem a regra.

No quadro apresentado pelo Dr. Rotberg, em que reuniu os resultados apresentados por vários pesquisadores, êle excluiu os resultados duvidosos e 1 cruz. Ora, o organismo que reage com meia e uma cruz, pode, no momento em que foi testado não apresentar estado de resistência absoluta à lepra; é possível que venha a adoecer. Mas êsse organismo tem presente o "fator N". Novos estímulos, mais intensos estímulos, o tempo, determinarãõ o aumento de positividade da lepromino-reação em grau mais acentuado. Não pode por isso ser enquadrado na margem anérgica. Mesmo para as reações iniciais negativas, é possível despertar em muitos casos, a capacidade de reagir. Não existe ainda trabalho específico que tenha fixado o número exato de indivíduos verdadeiramente incapazes de reagir ou com ausência completa do "fator N". Mas existem observações esparsas que dizem ser êsse número muito aquem da margem de 20%.

O Dr. Rotberg afirma ainda que os casos indeterminados Mitsuda negativos evoluem para a forma lepromatosa. No Educandãrio de Jacareí os Drs. Bechelli e Rotberg observaram, biopsiaram e classificaram 12 menores Mitsuda negativos. A êsses menores foi administrado o BCG, 10 x 0,20. Hoje tôdas elas apresentam Mitsuda positivo e 7 apresentaram surto reacional tuberculóide, com biópsia cortfirmativa.

Assim, somos de opinião que o "fator N" existe como capacidade natural de resistência do organismo a qualquer infecção e que no caso da lepra êle pode ser despertado pela infecção leprosa, tuberculosa, pelo BCG, pela própria lepromina e talvez por outros fatores ainda desconhecidos.

*PROF. L. M. BECHELLI*

Desejaríamos pedir algumas explicações ao Prof. Rabello em relação ao tema de que foi relator. Um dos fatos que nos chamou a atenção foi ter revelado, logo de início, a existência de grande percentagem de tuberculose entre os doentes de lepra. Desejaríamos saber qual a dedução que pode ser tirada dêsse fato. Parece-nos que a tuberculose realmente possa ser freqüente neste ou naquele sanatório, obedecendo muito à composição de coletividades que está dentro do sanatório. Em Cocais por exemplo, onde trabalhamos durante 6 anos

e onde pelo fato de ser feita uma tese sobre tuberculose (infiltrado precoce), nós lidamos muito com radioscopia e radiografia, a nossa impressão é que a tuberculose não fôsse tão freqüente como em outros centros. Isso se explicaria pelo fato de que os doentes de Cocais procediam da zona rural. De modo que se nós formos fazer êsse estudo em Curupaiti, vamos dizer, deveríamos encontrar proporção mais alta do que em sanatórios que recebem doentes da zona rural.

Outro fato que mereceu atenção dentre os muitos que foram citados, foi o seguinte: a inexistência de uma reação particular do doente de lepra frente à tuberculina. Parece-nos que não existe êsse tipo peculiar de reação do doente de lepra frente à tuberculina. E não existe porque? Compulsando os dados (estatística por exemplo) de Souza Araujo, os lepromatosos respondem à tuberculina em 25-30% dos casos; já nos de Neyra 100% dos casos respondem à tuberculina. Idem em relação à lepra tuberculóide, e em relação à lepra indeterminada. Do modo que nós temos aí as mais diversas hipóteses. Afirmando alguns: Existe uma hiperergia à tuberculina no doente da lepra. Outros: existe uma hipóergia ou anergia. Opiniões completamente divergentes sobre fatos que deveriam ser analisados, desde logo, sob o ponto de vista da composição dos grupos estudados. De onde saiu aquele grupo? Admitimos até que possa haver maior percentagem de tuberculina positiva em doentes que estejam em sanatório, desde que nesse sanatório se reúnam enfermos da zona urbana e se encontrem alguns casos de tuberculose. O ambiente é fechado, por consequência contacto mais íntimo. Dai então maior possibilidade de uma tuberculização dos outros doentes. Se formos procurar em livro de tuberculose referências a êste fato, vamos encontrar o seguinte: a tuberculose incide mais em ambientes fechados. Em campos de concentração a tuberculose atingiu os maiores coeficientes, justamente por ser um ambiente fechado, onde havia também subnutrição e promiscuidade.

De modo que não vemos razão para se dizer que o doente de lepra reage de modo peculiar frente à tuberculina. Nós julgaríamos até que êle responderia de modo mais ou menos semelhante à população, tal como Rotberg tinha observado. Aliás há outro elemento a ser pesado nesses dados, é a composição etária também dos grupos estudados. Se nos grupos estudados houver maior número de crianças e jovens vamos ter percentagem mais baixa de tuberculina. Se houver maior número de adultos essa percentagem sobe. Vemos como êsses números costumam ser precários e que habitualmente nós os consideramos em massa e não permitem freqüentemente uma apreciação nítida do assunto. Outro fato é o seguinte: de alguns anos para cá a tuberculose vem desaparecendo do obituário (a partir de 1951) nos sanatórios. Vemos como um medicamento ou vários medicamentos, estreptomina, hidrazida, devem estar intervindo neste fato. Qual então a interpretação que dariam os novos leprólogos nos 20 anos seguintes sobre a queda da tuberculose neste ambiente? Qual a importância que teria então este fator, no sentido de ser favorável ou não à hipótese que estamos defendendo aqui ou estudando, da correlação ou da ausência dessa correlação entre tuberculose e lepra?

Em relação ainda à reação de Fernandez em tuberculose tivemos com Rotberg e Keil dados diferentes dos de Azulay e Convit. Êstes tiveram uma percentagem de Fernandez, de 70% e nós de 15%, inclusive em tuberculosos. Onde está a verdade? Nos dois campos. Nos dois materiais está a verdade. Por um motivo qualquer um grupo reagiu mais e outro reagiu menos. Daí nós podemos inferir, de pronto, que o trabalho de Azulay e Convit seja favorável à hipótese e o nosso seja contrário. Precisamos repetir êsse trabalho para ver até onde podemos chegar, até onde um e outro material não obedecem apenas a contingências do acaso.

Sobre a hipótese da precessão que o Prof. Rabello e Fernandez emitiram, esposamos a idéia que Rotberg já indicou aqui e mesmo nós defendemos em nosso relatório; anotamos desde logo que os estrangeiros adquirem aqui a lepra lepromatosa numa percentagem muito elevada, embora muitos tenham tido

tuberculização prévia. Finalmente, sôbre o trabalho dos holandeses, confessamos que aqueles resultados nos chocaram um tanto no sentido de estarem ou não corretos. Ainda recentemente procuramos dados que o Quagliato deixou em nossas mãos, e de fato não encontramos reações que pudessem ter sido mal classificadas, como negativas, quando na realidade teriam sido positivas.

Não encontramos isso. Ainda agora voltamos a perguntar ao Quagliato se a tuberculina utilizada era realmente nova, de 3 dias apenas, quando foi utilizada. Se no Inst. Clemente Ferreira foi cedida tuberculina com maior prazo de preparo não sabemos. Mas a tuberculina datava apenas de 3 dias quando foi utilizada. Vemos agora, pela citação de Rabello, que Gehr obteve resultados semelhantes aos que conseguimos com Quagliato e Nassif.

Ainda na série de trabalhos que podem ser concatenados sôbre o assunto, nós lembraríamos também o seguinte: a idéia já comentada em outras vêzes, de se ter um Banco de Mitsuda, para haver então uma uniformização e padronização dos trabalhos.

E finalmente uma última pergunta, é ao do Dr. Rotberg. O Dr. Rotberg deu a impressão de que parece admitir essa co-sensibilização pela tuberculose determinando a positividade lepromínica. Em trabalhos anteriores o Dr. Rotberg, inclusive com N. S. Campos, é contrário a essa hipótese, no material então estudado. De modo que nas queríamos saber do Dr. Rotberg se a pressa não permitiu que êle expuzesse bem as suas idéias nesse sentido, e que nos esclarecesse seu ponto de vista. Mesmo porque temos um trabalho em comum nesse sentido, realizado nos EE. UU. Na ocasião deduzimos que, o material estudado, a não ser para a reação de Fernandez, a tuberculose não teria exercido influência na positivação da reação lepromínica.

#### *DR. INALIO DE CASTRO*

O meu trabalho em tôrno dessa questão — reação de Mitsuda — tem sido mais numérico, quero dizer estatístico. Tenho encontrado nêle uma independência, quase completa, entre os dois tipos de reação: tuberculínica e lepromínica. Como especialista em alergia, posso dizer que ha dois tipos fundamentais de respostas aos testes alérgicos: histamínico ou imediato (30 minutos), e tuberculínico ou inflamatório (24-48 horas). Estas duas respostas são inteiramente diferentes no aspecto, como na fisiopatologia. Ambas as respostas podem ser obtidas com alérgenos não específicos, porém constitucionalmente próximos dêstes. São os fenômenos para-alérgicos. Por que não estendermos, então, o campo das respostas alérgicas, a fim de englobar a reação de Mitsuda? Teríamos, assim, 3 tipos de respostas aos testes intracutâneos: histamínico, tuberculínico (englobando os bacterianos) e lepromínico, podendo ocorrer mais de uma resposta num mesmo teste, como por exemplo: histamínico-inflamatório, tuberculínico-lepromínico (Fernandez-Mitsuda). Isto é o que eu queria dizer sôbre reações alérgicas. Agora, sôbre o fator N, Dr. Rotberg, podemos admitir duas hipóteses para êsse fenômeno: a hereditária e a bioquímica não hereditária. Esta última parece justificada pelas percentagens encontradas (+ 80% de adultos positivos ao Mitsuda contra  $\pm$  20% de anérgicos permanentes). Na herança dominante, o cruzamento de híbridos fornece 75% de indivíduos com o caráter dominante. Se fôsse um caráter dominante a positividade do Mitsuda, creio que se deveria esperar maior percentagem de positivos no grupo etário 0-1 ano. Já tive ocasião de estudar uma doença hereditária, de caráter recessivo — a alcaptonúria —, na qual a perturbação do metabolismo intermediário é patente desde o nascimento. Pode ser um fator bioquímico (não hereditário), variável, como bem acentuou o Dr. Nelson. Sabemos de bioquímica, que ha indivíduos que pelo baixo teor de gama-globulinas e properdina no sangue estão sujeitos a processos infecciosos gerais.

*DR. J. N. AUN*

Desejava, apenas, salientar uns pontos focalizados pelos relatores, para que fôsem discutidos antes que servissem de ponto de partida para alguma conclusão.

O primeiro dêles diz respeito à relação entre a sensibilidade tuberculínica e a reação lepromínica. O Dr. Rotberg procura estabelecer uma relação de causa e efeito entre essas duas reações para explicar o desencadeamento de uma pela outra.

Sabemos que o bacilo de Koch possui em seu arcabouço físico-químico, frações com poder alergizante e outras com capacidade imunizante. As primeiras são responsáveis pelo desenvolvimento da reação tuberculínica e as segundas pelos fenômenos imunitários, exteriorizados pela reação lepromínica.

Por outro lado, sabemos que os fenômenos de imunidade e de sensibilidade são independentes e dissociáveis.

Êstes fatos explicam perfeitamente o comportamento, bem como as variações do fenômeno de imunidade e de sensibilidade após a penetração do bacilo de Koch ou do BCG. Assim é que podemos ter o desenvolvimento paralelo de ambas as reações ou o aparecimento de uma delas na ausência de outra.

Outro ponto era aquele em que o Dr. Rotberg diz que o BCG poderia, supostamente talvez, desencadear uma reação de lepromina positiva, mas que isto não significaria que êle protegesse contra a lepra. Neste caso, o ponto de partida para a discussão deveria ser se a reação de Mitsuda positiva significa resistência ou não à infecção leprosa. Ora, parece acente entre os leprólogos o valor prognóstico da lepromino-reação o que alias o próprio Dr. Rotberg admitiu no início de sua conferência. Nesse caso ficaria difícil admitirmos que o BCG podendo desencadear uma reação de Mitsuda positiva, não possa premunir contra a lepra.

Afirma ainda o Dr. Rotberg que 80% dos indivíduos, na idade adulta, tornam-se lepromino-positivos à custa de vários fatores. Como êstes fatores podem incidir em qualquer época da vida, inclusive em momentos de maior susceptibilidade, e ainda mais, considerando que entre êstes fatores inclue-se as infecções virulentas, pergunto se seria licito esperarmos que isto ocorra, quando dispomos de um elemento inócuo como o BCG que é capaz de desenvolver essa mesma reação desde as mais tenras idades.

Finalmente, para terminar, resta a explicação de como o doente lepromatoso, Mitsuda negativo pode apresentar uma reação tuberculínica positiva. De acôrdo cm os fatos expostos no início desta intervenção, vimos que as reações de imunidade e de sensibilidade são dissociáveis e independentes. Ora, o lepromatoso, não possuindo nenhuma resistência, sendo por isso Mitsuda negativo, pode entretanto apresentar qualquer tipo de reação, como os surtos reacionais, inclusive uma sensibilidade à tuberculina que não raro se apresenta como formas hiperérgicas.

### **RESPOSTAS DOS RELADORES:**

*PROF. F. E. RABELLO*

Apenas para responder algumas perguntas feitas pelo Dr. Bechelli. Eu estou de acôrdo com êle que em grande parte o interêsse dos trabalhos relativos a incidência de tuberculose e de determinadas formas tuberculosas em doentes lepromatosos já está ganhando hoje uma perspectiva histórica, mas de qualquer maneira foi uma experiência vivida, extraordinariamente interessante que nos permitiu conhecer não só os aspectos muito peculiares dessa tuberculose nos lepromatosos como a importância que ela tinha, seja como causa de morte, seja



como possibilidades de interferir a fundo nos processos imunobiológicos da lepra lepromatosa. Não há nada pior talvez para um doente lepromatoso do que deixar-se evoluir, marchar com atividade uma infecção tuberculosa. Ela conduz "downhill" — ladeira abaixo o doente, e é por isso que aqui eu posso responder a uma pergunta feita pelo Dr. Rotberg no relatório dêle, de que êle gostaria que um lepromatoso leprominonegativo, com tuberculina positiva, e que na base desse só estímulo ao cabo de certo tempo virasse leprominopositivo. Um tal doente não pode fazer isso de maneira nenhuma, porque uma das características fundamentais do lepromatoso que se infecta pela tuberculose, que se torna Mantoux positivo é justamente fazer essa evolução ladeira abaixo. Ele jamais poderá fazer uma manifestação de resistência como é o Mitsuda positivo. Isso é uma coisa que por definição não pode ser. Eu falei também em respostas peculiares à tuberculina. Sim, peculiares. Peculiares quando a gente vê por ex.: um doente no qual se injeta às vêzes uma dose relativamente pequena, mas a dose não tem importância, de tuberculina no lepromatoso, e no local não há nenhuma reação. Com reação negativa o Dr. Bechelli sabe muito bem disso, com as experiências que êle fêz de controle da reação it vacina anti-variólica quando êle foi consultar a tuberculina êle viu isso, doentes que não reagiram localmente à tuberculina, foram Mantoux negativos, no fim de 3 dias fizeram uma violenta explosão de reação leprótica. E não podia ser esta atribuída a outra coisa sendo a uma reação geral e local à tuberculina, à qual os tecidos não tinham reagido localmente. Isso é uma peculiaridade. Há muitas. A incidência dêsse eritema nodoso, com típica formação de granuloma de Miescher, que eu também pensei durante muito tempo que não era eritema nodoso, hoje estou convencido de que é. O eritema nodoso vindo num lepromatoso, com típico granuloma de Miescher, moléstia por excelência, de hipersensibilidade post-primária e mesmo primária, no caso da tuberculose, sempre característica de hiperergia tuberculínica, surgindo em franca analergia tuberculínica, é mais uma resposta peculiar do doente lepromatoso. Eu lembro também o seguinte: lembro o fato de que antes da lepromatosa já o estudo de conviventes demonstra o perigo que há, já no convivente, da contaminação pela tuberculose. Eu me lembro dum trabalho do Dr. Nelson levado ao Congresso de Alergia o ano passado, onde êle dizia que preferia uma criança convivente que fôsse Mitsuda negativa e Mantoux negativo. Ele achava que era um convivente relativamente mais resistente do que uma criança convivente lepromina negativo e Mantoux positivo (lepromatosa potencial). Daí êsse tipo de criança ser muito mais exposto a lepra e a formas graves da moléstia. Tudo isso são peculiaridades da maneira de reagir à tuberculina nos lepromatosos, e nesse terreno especial donde surgem os lepromatosos.

Também Nelson mencionou o fato de que houve diferenças fundamentais na questão de Fernandez. No material do Dr. Azulay havia 70% de respostas positivas nas crianças tuberculosas no Civil Hospital. De qualquer maneira surgem novamente essas peculiaridades nestas respostas imuno-alérgicas cruzadas. Eram essas intensíssimas reações de Fernandez, reações escrofulosas, como se fosse um Pirquet escrofuloso, formação de bolhas, de vesículas, de flictenas. E dizia êle muitas vêzes coincidindo com flictenas tuberculosas na conjuntiva ou queratite flictenular. De modo que tudo isso é que estabelece no meu espírito a noção de que existem essas correlações entre lepra e tuberculose.

*DR. A. ROTBERG*

O Número 2 de 1957 da Rev. Bras. de Leprol. publica um trabalho nosso, ("Fator N" de resistência à lepra e relações com a reatividade lepromínica e tuberculínica. — Valor duvidoso do BCG na imunização antileprótica) que responde a muitas das perguntas feitas.

A suposição da existência de fatores de predisposição e resistência à lepra é muito antiga, e tem sido defendida por leprologistas em todos os países e épocas, Jadassohn, por exemplo. O conceito do "Fator N", enunciado em trabalhos anteriores e resumido hoje, nada tem, portanto, de original. Apenas objetiva essa resistência, inata, que tinha sido esquecida e a assimila parcialmente à positividade lepromínica. Nada mais se pode dizer no momento sobre o que seja a natureza e o modo de transmissão desse fator, que nos parece herdado.

O motivo mais importante da proposição do "Fator N" foi o de chamar atenção para certas características fundamentais, orgânicas, de resistência específica, que requerem estudo e elucidação. Estas características seriam totalmente distintas de circunstâncias várias, ambiente, nutrição, robustez e outros, longamente postos em primeira plana e que não mereceriam mais que papel secundário. Não se pressupõe que esse fator de resistência obedeça à lei do "tudo ou nada". Deve-se admitir, pelo contrário, que haja gama extensa de variações desde o indivíduo dele totalmente desprovido, facilmente lepromatizado aos primeiros embates com o bacilo de Hansen, até o mais resistente, que rapidamente alcança elevado grau de reação à lepromina e permanece são ou adquire, no máximo, o tipo tuberculóide, ainda que sujeito a longo e continuo contacto com o *Mycobacterium leprae*. Nos graus intermediários da escala estariam exemplos variáveis, como os dos são que reagem fracamente à lepromino-reação, ou apenas lenta e preguiçosamente, anos após a instalação das cargas bacilíferas, os lepromatosos cujas lesões envolvem com contemporânea positividade, geralmente fraca, da lepromina-reação, os comunicantes lepromino-negativos ou fracamente positivos, que só à custa de repetidas lepromino-reações, talvez de BCG, têm positivadas ou algo mais intensificadas suas respostas lepromínicas.

Estas observações datam de 1933 e o conceito final desse "Fator N" foi feito em 1953 em Madri, mas ficaremos muito satisfeitos se a conclusão do presente simpósio for a favor da total insustentabilidade dessa hipótese, porque muito mais importante que qualquer teoria será a possibilidade prática da prevenção.

A percentagem de 20% da "margem anérgica" é apenas esquemática para facilitar a exposição, pois que não se sabe precisá-la melhor hoje. Não existe lepromina padronizada nem critério uniforme de leitura. Autores mais confiantes no valor da lepromino-reação fraca chegam a admitir 99% de resistentes; o que importa do ponto de vista profilático é que, mesmo no caso de sobrar um por cento, este 1 por cento, se confirmado, passará a ser a "margem anérgica", cuja largura, no momento, não é o problema principal.

O "Fator N" não é despertável nem é desenvolvido por artifícios conhecidos. Esta é nossa opinião pessimista que, sinceramente, desejaríamos ver anulada. Para comparar, a percentagem de animais maus produtores de soro imune, complemento, etc. corresponderia aquilo que, em lepra, seria a "margem anérgica", visto tratar-se de características herdadas, não removíveis artificialmente a não ser por seleção genética. Sabemos que o coabio é francamente receptível à tuberculose experimental; no entanto, Lurie conseguiu, por seleção, linhagens resistentes ao bacilo de Koch. O "Fator N" e a "margem anérgica" poderiam, pois, depender de herança. Se esse fator é dominante, como parece, não se revelaria logo nas primeiras idades, porque é apenas uma fase da equação de que a outra seria a sensibilização. Esta é que estaria sujeita a condições do meio exterior, em tempos variáveis, podendo permitir a positividade lepromínica até na velhice.

Com relação à leitura da lepromino-reação publicamos um trabalho no Int. Jr. Leprosy, em 1939, em que reações "uma cruz" eram consideradas para efeitos de apreciação prognóstica negativas. Os estudos da evolução de casos, observados durante 5 ou 6 anos e as observações de outros autores fazem crer que a garantia de imunidade dessas reações fracas é apenas pouco melhor que as negativas; podendo mesmo ser encontradas em lepromatosos.

O Prof. Rabello estudou esse assunto naquela época e encontrou estruturas tendendo para o granuloma tuberculóide. Com trabalhos mais recentes de Bechelli, Quagliato e Paulo Rath de Souza temos mais esclarecimentos sobre o problema. Quanto a considerar na classificação de reações alérgicas as de "tipo Mitsuda" isto é, tardias, poderíamos lembrar que, de fato a reação de Kveim, embora muito discutida, se incluiria nesse tipo; certamente poderia ser incluída a reação de Montenegro em que se tem fase precoce, correspondente ao Fernandez, ao Mantoux, e fase tardia muito semelhante à de Mitsuda, apenas mais precoce, por volta do 15.º dia.

As considerações sobre relações entre alergia e imunidade para explicar a dissociação "tuberculina positiva, lepromina negativa", no lepromatoso, nos obrigariam a repetir comunicação recente à Soc. Paulista de Leprologia, que chamaríamos "preventiva" e em que abordamos principalmente a questão da nomenclatura e definições, já que não se pode facilmente expor o pensamento por falta de unanimidade de pontos de vista, nomenclatura e definições sobre a base terminológica. Já com o tempo mais que esgotado, não cremos possível abusar ainda mais da paciência da mesa e dos presentes.