

SOBRE A QUESTÃO DAS PESQUISAS RELATIVAS À QUIMIOTERAPIA DA LEPROSA EXPERIMENTAL

PROF. WALTER BUNGELER e

DR. FERNANDO L. ALAYON

Quando, como anatomopatologista, expomos qual o nosso ponto de vista em relação à terapêutica da lepra, e especialmente sobre questão do tratamento da lepra experimental, é óbvio que só o podemos fazer encarando o problema sob os seus aspectos gerais

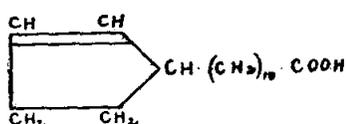
Não possuindo experiência própria sobre a terapêutica da lepra, devemos deixar exclusivamente aos clínicos o seu julgamento. O que nos tem surpreendido no estudo da literatura relativa ao assunto é o fato de que os dados sobre pesquisas terapêuticas na lepra, e descrição de eventuais sucessos, são mencionados sem levar em consideração as diferentes formas da moléstia. Sabemos que em certas formas de lepra tuberculóide não necessitam qualquer tratamento, como entre nós tem acentuado Nelson Souza Campos e Lauro Souza Lima, e que uma grande percentagem de casos se cura espontaneamente. Curas transitórias da lepra constituem a regra e é por isso provável que grande número dos dados encontrados na literatura sobre as definitivas se possam atribuir a formas benignas de lepra, passíveis de grande melhora ou até cura sem qualquer terapêutica. É, pois, difícil decidir se a cura se deu "post hoc" ou "propter hoc", estando inclinados a admitir como mais provável a primeira possibilidade.

Estas considerações são consequencia da leitura do artigo de *R. Kudicke*: "Pesquisas experimentais sobre o tratamento da lepra" aparecido no "Medizinische Welt", 1940, n.º 2, pag. 30. O trabalho foi realizado no Instituto de Quimioterapia experimental, fundado em Francfort s. M. por *Paul Ehrlich*, e por isso é de supor tenha sido feito nas melhores condições iinaginaveis e sujeito a severa critica, afim de que sobre os seus resultados não paire a menor duvida.

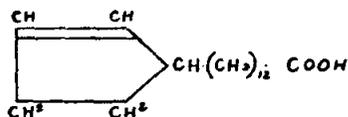
Entretanto, parece-nos que as conclusões das experiencias e a significação dos achados sejam contestaveis, pelo que desejamos tecer alguns comentarios sobre o aludido trabalho.

Após historiar o tratamento pelo oleo de chaulmoogra, *Kudicke* refere as principais pesquisas realizadas sobre esta terapeutica. Citemos os dados principais. O estudo científico do oleo revelou a presença de mn acido graxo oticamente ativo e não saturado (Moss) e, finalmente, a existencia de dois acidos de parentesco proximo, o chaulmoogrico e hidnocarpico e levou ao esclarecimento de sua constituição (*Power e Barrawcliff, Shriener e Adams*).

O acido chaulmoogrico deve ser considerado como o acido ciclo-pentenil-tridecanico, e o acido hidnocarpico como o acido undecanico correspondente com as seguintes formulas de constituição:



Acido hidnocarpico



Acido chaulmoogrico

Os acidos e os ésteres e sais encontraram aplicação terapeutica, concentrando-se o interesse dos leprologos cada vez mais sobre os ésteres, visto que os acidos eram de ação inconstantes e que os sais, muito utilizados e recomendados especialmente por *L. Rogers*, eram fortemente irritantes para os tecidos.

Atualmente é mais frequentemente utilizado o éster etílico descoberto por *Power* e *Gornall* e introduzido na terapeutica por *Engel-Bey*. Ao lado deste encontra utilização em muitos lugares o éster benzílico da I. G. Farbenindustrie ou ainda, por motivos economicos, o oleo bruto tornado menos irritante pela junção de certas substancias. Sobre a eficacia do tratamento pelo oleo de chaulmoogra não pode haver duvida, o que não invalida o fato de que falhe em não poucos casos, avançados principalmente, e que os casos de regressão expontanea da molestia não constituem absolutamente raridade.

Afim de obter esclarecimentos sobre o modo de ação dos preparados chaulmoogricos tem-se procurado fazer experiencias in vivo e in vitro. Isto, porem, não tem sido possivel com os bacilos de Hansen, em virtude de até agora se não ter conseguido culturas ás quais não se passam apresentar objeções, nem em forma utilizavel para experiencias de transmissão aos animais. Para contornar esse inconveniente, têm-se lançado mão de outras bacterias acido resistentes (Bacilos de Koch) ou de germes oriundos de cultura obtidos com material de lepromas, cuja identidade com o agente da lepra é muito duvidosa. Experiencias in vitro revelaram que o oleo da chaulmoogra ao contrario de outras gorduras impede, mesmo em alta diluição (1:2000 até 1:10000), o desenvolvimento de bacterias, quando adicionados aos meios de cultura adequados, o que se observa precisamente com os germes acidos resistentes. Com o *E. tifi*, o vibrião colerico e os estafilococos o mesmo não acontece. A ação paralisadora do crescimento é reforçada pela adição de sais sodicos, tendo *Schoebl* conseguido eleva-la até o ponto de obter diluições ativas a 1:60000. Os ésteres parecem ser mais ativos que o oleo neste particular. Entretanto, falta a essas substancias a capacidade de matar os germes acido resistentes como foi verificado em pesquisas mixtas.

O oleo bruto impede, mesmo em alta diluição, o desenvolvimento de culturas do bacilo da tuberculose, porem é destituído de ação in vitro (*Kolmer, Davis e Jager*) e o alepol, um hidnocarpato de sodio, não é capaz de, na diluição de 1/20 e no prazo de 20 horas, destruir o agente causal da lepra murina (*Lome*). Como conclusão verifica-se de um lado intensa ação impiediente sobre o desenvolvimento e do outro ausencia absoluta de poder desinfectante.

Pelo comportamento de uma substancia de in vitro ou sobre as culturas de germes não é possível tirar conclusões a respeito de sua ação sobre o organismo infetado...*Schlossberger* tem sobre isto chamado a atenção e *Prigge e Wagner — Jauregg* já têm demonstrado esse fato experimentalmente. Substancias dotadas de forte capacidade de impedir o desenvolvimento de bacterias falham em pesquisas feitas com animais, inversamente sabe-se que a falta de uma ação virulicida in vitro não equivale dizer falta de ação terapeutica. Si não se deseja experimentar qualquer substancia diretamente no homem doente, resta então apenas a alternativa de fazel-o em animais. No caso do bacilo de Hansen, entretanto, as pesquisas experimentais em animais não são possíveis.

Recentemente, conseguiu-se transmitir a lepra humana ao hamster (arganaz) e tambem ao gambá. Resta saber, porem, si a transmissão assim obtida é utilisavel em pesquisas quimioterapicas. Consequindo-se transmitir o bacilo de Hansen, deve-se inquirir si nesses animais se consegue produzir um quadro morbido comparavel ao da lepra humana. Voltaremos a este assunto oportunamente. Lembramos ainda aqui as pesquisas de *Jordan*, relativas à transmissão da lepra humana ao rato e que foram coroados de exito, mas que não tiveram ainda confirmação suficiente.

Neste estado de cousas, restava a *Kudicke* só um caminho, o que lhe era oferecido pela natureza sob a forma da chamada lepra murina. Esta, descrita morfo e etiologicamente por *Stefansky* em 1903, está disseminada por todo o mundo. O bacilo de *Stefansky* é muito semelhante ao da lepra humana, só um pouco mais alcool-acido resistente do que este. O seu cultivo não foi até hoje conseguido de modo decisivo, ainda que em condições particulares possa viver muito tempo fora do organismo animal. Pode ser conservado na geladeira muitos meses sem perda da virulencia. Em culturas de tecidos conserva-se vivo durante maior numero de meses, como *Kudicke* e *Vollmar* puderam demonstrar. No corpo animal apresenta-se como acentuado parasita celular e encontra-se, habitualmente, em grandes quantidades, de preferencia no interior de celulas vacuolisadas, grandes, redondas, palidas, inteiramente comparaveis às celulas leprosas do homem. Com a destruição das celulas hospedeiras, as bacterias invadem em parte as celulas vizinhas, em parte as vias linfaticas, pelas quais se disseminam, atingindo os ganglios regionais, o sangue e, finalmente, todos os órgãos.

Assim resultam ninhos metastaticos, amontoados bacilares maiores ou menores, que em muitos orgãos se insinuam entre as celulas parenquimatosas como as celulas de um tumor. Nos ratos infectados naturalmente, *Stefansky* distinguiu duas formas de manifestação da molestia: a musculo-cutânea e a ganglionar, que nada mais representam que diferentes grãos de infecção.

Consegue-se, pois, provocar facilmente nos ratos uma molestia que serve para fins de quimioterapia experimental. Pela inoculação sub-cutânea de uma quantidade suficiente de material infectante, resulta o aparecimento de lepromas ganglionares e periganglionares, cujo tamanho varia entre o de uma pequena cereja e o de pequena ameixa, num prazo que oscila entre 3 e 5 mezes. Estes acumulos de celulas leptoticas — pois que outra coisa não são — sofrem um processo de amolecimento e abrem-se para o exterior. Frequentemente os animais sucumbem vitimados por infecções secundarias das ulceras. Em outros casos ocorre a cicatrização, sempre seguida, porém, de recidivas locais ou metastases, sobretudo nos orgãos internos. Nos animais assim inoculados, pode-se estudar a ação dos meios terapeuticos, desde que se leve em linha de conta o fato de que, no decurso da infecção, a resistencia individual do animal desempenha papel de importancia. Os lepromas se desenvolvem de modo desigual, o seu tamanho varia, o amolecimento central pode deixar de comparecer, etc. Disso se conclue que só trabalhando com um grande numero de animais poder-se-á julgar criteriosamente os resultados das investigações experimentais.

Kudicke utilisou em suas pesquisas, em logar de ratos, camondongos brancos. Estes não são, para o fim que se tem em mira, particularmente apropriados. Sabe-se, é verdade, que o camondongo é sensivel à lepra murina e *Schlossberger* demonstrou que na lepra os bacilos são encontrados em todos os orgãos possiveis.

Ao que parece, entretanto, outros autores não têm conseguido obter alterações apreciaveis ou mesmo perceptíveis no camondongo, como facilmente se produzem nos ratos, o que facilita o julgamento ulterior do meio terapeutico empregado. *Sellards* e *Pinkerton*, por ex., relatam que seria possivel obter lesões em apenas um grupo de camondongos e, exclusivamente, em animais oriundos de urna determinada linhagem.

Kudicke informa que nunca teve dificuldades com o emprego de camondongos. Em numero superior a 2.500 animais, que no curso de suas investigações infectou, praticamente, nunca teve casos de falha da inoculação. A amostra de germe por ele utilizada procede da fabrica "Hoechst" da I. G. Garbenindustrie, e foi conservada desde 1937 em sucessivas passagens em camondongos, encontrando-se já na 9.^a, sem que se note qualquer modificação de sua virulencia. O decurso da infecção do camondongo pelo Bacilo de Stefansky não difere do que se observa no rato. Só a lesão primaria tem aspeto um pouco diferente. Nas quantidades do agente infectante utilizadas por *Kudicke* os lepromas sub-cutâneos são mais extensos em superficie (mais planos), e de nenhum modo limitados aos ganglios regionais e suas vizinhanças. Podem constituir assim infiltrados que se estendem do cavo axilar até a região inguinal. Muito precocemente se dá a infecção dos ganglios linfaticos vizinhos, pelo que se pode cedo verificar ao microscopio a presença de bacterias em muitos órgãos. Quando se observa suficientemente os animais, encontram-se alterações microscopicas nos órgãos internos, certamente apenas em um determinado grupo de animais, o que raramente acontece antes do 6.^o mez, a partir da data da infecção. As alterações compareceram combinadas de diversos modos e são encontradas, mais frequentemente, nos ganglios linfaticos, baço, suprarenal, peritoneo, pulmões, e, mais raramente, em outros órgãos, como a musculatura cardiaca, timo e a tiroide. Alterações caracteristicas tambem foram encontradas nos cortes de figado, pancreas, sendo provavel que o mesmo aconteça nos demais órgãos. Surpreendentemente escassas são as alterações renais, ainda que *Kudicke* pudesse provar que por meio de injeções intra venosas de bacilos elas possam ser facilmente produzidas. Após todas estas considerações, parece não haver duvida que o camondongo branco seja para este fim animal de pesquisa tão adequado quanto o rato, e que a lepra produzida no primeiro não difere da que se encontra no segundo.

As pesquisas quimioterapicas de *Kudicke* foram assim conduzidas: iniciou o tratamento quando a manifestação local da infecção não era ainda perceptivel, isto é, entre o 7.^o e o 12.^o dia. Neste tempo já se pode demonstrar a multiplicação das bacterias introduzidas. As injeções do medicamento foram feitas sub-cutâneamente e em pontos afastados do local da infecção. O mais das vezes foram empregadas

emulsões, visto não serem soluveis em agua as substancias utilizadas. *Kudicke* utilizou-se algumas vezes de soluções oleosas, as quais, entretanto, apresentam o inconveniente de permanecer muito tempo sem absorção no tecido subcutâneo.

Por diversos motivos (por exulceração, etc.) não foi utilizado o processo de *Emerson, Anderson e Leake* para medida dos lepromas, tendo sido feito apenas os controles em animais com lesões bem evidentes. Pode-se dizer que, via de regra, o crescimento atingido pelos nodulos depende da quantidade de material infectante injectado. Em media os animais apresentaram entre o 87.º e o 100.º dia lepromas até 1 c² em 19% dos casos, entre 1 e 2 c² 26%, entre 2 e 3 c² 30%. O resto mostrou em frequencia decrescente lepromas de tamanho superior a 3 c².

Os preparados utilizados foram fabricados por *Wagner-Jauregg, Arnald e Voigt*, e por *Burschkies*. Podem ser divididos em tres grupos e serão estudados em relação aos resultados obtidos separadamente.

O primeiro grupo compreende combinações do acido *chaulmoogrico* entre os quais devem ser compreendidos misturas dos acidos hidnocarpico e *chaulmoogrico*. O *segundo grupo* contem derivados do acido cinamico e o *terceiro grupo* combinações do acido rodanidrico.

A seguir resumiremos os resultados das pesquisas realizadas por *Kudicke*. Os ésteres etílico e benzílico do acido *chaulmoogrico* (*chaulmoograto* de etila e de benzila), os mais usados na terapeutica da lepra, não revelaram experimentalmente qualquer ação. A serie de animais tratados com o éster benzílico foi irradiada com raios ultra violetas; talvez a diminuição da resistencia daí resultante justifique, em parte, os resultados negativos. *Kudicke* chega a conclusão que ao menos na lepra murina essas substancias são inativas. Melhores resultados colheu com o éster glicol-cinâmico, o éster *chaulmoogroilglicolico*, o benzoato de isopropilo e o mono-*chaulmoogryl-glycerophosphato* de sodio. Como conclusão, verifica-se que a *esterificação* do acido *chaulmoogrico* com os alcoes não saturados não *conduz ao aumento da ação*. Alem disso, pode-se observar que os sais do acido *chaulmoogrico* soluveis em agua não se comportam na lepra humana e nas experiencias em animais de outra forma que os ésteres.

Entre as combinações do acido cinâmico provou ser mais ativo o éster colesterinico, o alil-laureato de etilo, o éster

chaulmoogrico, o éster oleico e o éster chaulmoogroilglicolico. Quanto à verificação da atividade das ligações do ácido cinâmico, é interessante notar que, segundo as pesquisas realizadas in vitro por *Hailer*, o ácido cinâmico possui ação desinfetante em relação ao bacilo da tuberculose, conhecendo-se já o papel desempenhado por este ácido nesta moléstia. O fato de, pela combinação com o ácido cinâmico, o álcool chaulmoogrilico perder as suas propriedades irritantes para os tecidos é de extraordinária importância.

O *terceiro grupo* diz respeito aos rodanetos (sulfocionatos). De muito valeu para a descoberta destes corpos, feita por *Wagner-Jauregg* e colaboradores, a verificação de *Lockemann* e seus discípulos, bem como a de *Baumann*, referente ao poder do ácido rodanídrico matar in vitro os bacilos da tuberculose. Procurou-se a seguir pela introdução dos radicais dos sulfocionatos na molecula do ácido chaulmoogrico obter um preparado de maior atividade. No di-rodano-chaulmoograto de etilo a ligação dupla em anel está saturada pelo grupo dos rodanetos. O preparado é destituído de ação em experiências feitas em animais e o mesmo acontece com a substancia na qual o grupo dos rodanetos está ligado ao ácido chaulmoogrico pela colina. Inteiramente diversos foram os resultados com o preparado representado por um rodaneto do chaulmoogrilo e mais nitidamente foi influenciado o curso da moléstia pelo rodaneto de oleilo, faltando atividade às combinações com o colesteril. Os rodanetos ativos têm a propriedade desagradavel de serem extremamente irritantes quando applicados por via subcutânea.

A significação de certos alcoes não saturados nos rodanetos é, como acontece no grupo cinâmico, notoria, sendo maior do que nestes ultimos. A atividade das combinações chaulmoogrica e oleica contrapõe-se a inatividade dos rodanetos do colesterol. É, além do mais, interessante, que o rodaneto de chaulmoogrilo hidrogenado age mais fracamente que a combinação correspondente não hidrogenada e que o di-rodano-chaulmoograto de etilo, no qual, como foi lembrado, igualmente falta a dupla ligação, também não exerce qualquer ação. Estes fatos constituem um apoio para a concepção já bastante aceita segundo a qual se empresta grande importância a dupla ligação, não dependendo a atividade apenas do grupo dos rodanetos. Certamente fala contra isto a observação da atividade das combinações chaulmoogricas iodadas.

As observações de *Kudicke* referentes às modificações obtidas na lepra murina dizem respeito unicamente a retardação do crescimento da lesão primaria artificialmente produzida. *Kudicke* não pode observar curas ou obstaculos à propagação do germe a partir da lesão primaria. Cercando-se de todo o cuidado no julgamento de seus resultados, acredita esse autor deva estender suas experiencias ao homem, pois os mesmos são de molde a excluir escrúpulos pessimistas.

Isto quanto às pesquisas de *Kudicke*. Representam sem duvida trabalho exaustivo e cheio de merito, cujo valor de nenhum modo queremos diminuir. Temos, porém, o direito de perguntar si por esta via se poderá alcançar algum progresso essencial no capitulo da terapeutica da lepra. Devemos ponderar que as experiencias de laboratorio, mormente as realizadas in vitro, se originaram da ideia classica *Ehrlich* da "therapia magna sterilisans". Hoje, mesmo quando os resultados das experiencias realizados em animais e in vitro concordam com as feitas no homem, isto não equivale dizer que a eficacia de um determinado medicamento se deva a uma esterilisação intravital. Os processos vitais são demasiadamente complexos para que possamos aceitar sem mais preambulos essa possibilidade simplista. Todavia, não só é rasoavel mas obrigatorio experimentar no homem o medicamento que tenha demonstrado em experiencias in vitro ou em animais uma ação esterilisante ou ao menos paralisante do crescimento do agente morbido. Esplendido exemplo da exatidão deste principio nos é dado pelas pesquisas de *Domagk* sobre a influencia exercida pelo prontossil nas infecções estreptococicas. Devemos notar aqui, porem, que a infecção estreptococica é muito virulenta e extremamente aguda e que decorre nos animais de experiencia da mesma maneira que no homem. Este ultimo fato parece-nos ser uma exigencia indispensavel para que se possa estabelecer comparações com pesquisas terapeuticas realizadas em animais e considerar a applicabilidade dos seus resultados homem.

Quando podemos destruir tripanosomas no organismo animal é licito supor que o mesmo se consiga no homem, porque as condições de vida e o comportamento biologico desse parasita são semelhantes no animal e no homem. Quais serão essas condições na lepra? Talvez seja oportuno pesquisar em primeiro lugar quais são as perspectivas na tuberculose, que tanto em comum tem com a lepra.

Que designamos geralmente por tuberculose? Tuberculose por si quer dizer qualquer infecção do bacilo de Koch, seja um inocuo complexo primario curado, ou um foco de *Aschoff-Puhl* encapsulado. Tuberculose é, ainda, uma lesão organica isolada, como por exemplo a tuberculose do epididimo, que se cura facilmente cirurgicamente. Tuberculose é uma lesão apical benigna da velhice, quasi asintomatica, é a tísica galopante do lactante, do diabetico, do adolescente na puberdade. E, no entanto, como são diversas as exteriorisações clinicas desses quadros! Das formas mais leves, destituídas de perigo, que quasi não tornam doente o individuo, até as mais graves, que em poucas semanas ou mesmo dias, como na tuberculose miliar, o levam a morte, encontramos todas as transições possiveis. Estaremos ainda certos falando da mesma molestia? *Koch* assim o fez porque todas estas manifestações morbidas apresentam unidade etiologica. Não obstante o seu grande merito, a concepção unitaria de *Koch* conduziu finalmente a graves erros e decepções no campo da terapeutica. A polemica entre *Robert Koch* e *Virchow* hoje nos parece inteiramente compreensivel. Sem duvida *Virchow* estava sem razão quando não queria atribuir qualquer significação ao bacilo de *Koch* na determinação da tuberculose; os argumentos contrarios baseados na sua experiencia anatomica, nos parecem hoje mais rasoaveis do que então. Quando atualmente distinguimos dois tipos fundamentais de tuberculose, a forma exsudativa e a forma produtiva, muito nos aproximamos da concepção classica de *Virchow*. Embora saibamos que ambas são determinadas pelo germe, relativamente às alterações clinicas e anatomicas, bem como no decurso, trata-se praticamente, de duas molestias diversas. Todos os esquemas feitos para explicar a evolução da tuberculose tem caído por terra. A divisão em estadios evolutivos que se deve a *Ranke*, de cujo valor didatico não podemos absolutamente prescindir, não pode ser aplicada a tantos casos de tuberculose a ponto de otimos conhecedores dessa molestia não querem reconhecer-lhe o menor merito. Todavia, sabemos que o decurso da tuberculose se submete a certas normas, observaveis quasi que exclusivamente no homem e, quando muito, imitada nos animais. Podemos estabelecer que a tuberculose seja o produto de um agente sempre igual (segundo as experiencias, não existe alteração da virulencia) e das varias reações dos tecidos humanos a esse agente. Das reações patologicas da celula de-

pende absolutamente a determinação deste ou daquele quadro de tuberculose. Até hoje não se conseguiu produzir em animais pela inoculação do bacilo de Koch uma molestia que corresponda inteiramente à tuberculose humana. Ainda que façamos a transmissão de pequena quantidade de agente obteremos sempre uma "tuberculose do coelho", "do macaco", "do cobaião", etc., isto é, molestias produzidas pelo agente da tuberculose humana, mas de decurso e quadro morbido inteiramente diverso. Isto, entretanto, não altera o fato de que *Schwartz, Bieling* e outros tenham conseguido experimentalmente certos fenomenos que se observam na tuberculose, como as manifestações de hipersensibilidade por exemplo, pesquisas que no fundo representam a repetição dos estudos fundamentais de Koch. Estes fenomenos de hipersensibilidade podem ser reproduzidos com outros agentes microbianos e talvez experimentalmente com bacilos de Hansen. Com isto reproduzimos, porem, apenas um fenomeno isolado, não se conseguindo até hoje obter em animais de experiencias alterações que se assemelhem ao quadro morbido da tuberculose humana, ou que correspondam às diversas formas de sua evolução. Isto explica, até certo ponto, que as tentativas quimioterapicas da tuberculose experimental, embora coroadas de exito inicial, tenham falhado inteiramente na tuberculose humana. No que diz respeito à quimioterapia da tuberculose, hoje estão quasi abandonadas as pesquisas feitas em animais, experimentando-se diretamente no homem, que representa o unico objeto de pesquisa adequado, tudo que se suponha capaz de influenciar quimioterapicamente a tuberculose.

Tudo que dissemos em relação a tuberculose tem maior valor ainda na lepra. Esta, como a tuberculose, se apresenta sob duas formas inteiramente diversas, a tuberculoide e a lepromatosa. Si ha formas de transição ou intermediarias não sabemos ao certo, mas são inteiramente concebiveis teoricamente. É possivel que num mesmo individuo se observe, correspondendo a diferenças de imunidade ou resistencia local, formas diversas de molestia em varios pontos do organismo, como acontece frequentemente na tuberculose. Podemos na lepra fazer a verificação que o mesmo agente etiologico é capaz de determinar em diferentes individuos molestias diversas que em comum apenas tem a etiologia. Surge ainda outra grande dificuldade. A lepra humana não é, ao menos praticamente, transmissivel aos animais. So-

mos levados a fazer nossas pesquisas com lepra dos ratos ou camundongos, que não obstante certas semelhanças com a lepra humana, desta difere extraordinariamente a muitos respeito. O decurso é nos animais inteira e essencialmente diverso, nunca tendo sido observada, por exemplo, a forma tuberculoide da lepra nos ratos. Não acreditamos por isso possamos tirar de experiencias feitas in vitro ou em animais conclusões sobre o que se possa passar no homem. A prova disso nos é dada pelas pesquisas de *Kudicke* as quais demonstraram que certos preparados de chaulmoogra de ação indiscutivel no homem falham inteiramente nos animais e nas investigações feitas in vitro. Isto mostra suficientemente que *tais pesquisas carecem de valor pratico*. O bacilo de Hansen é um parasita celular quasi inocuo que vive no interior dos macrofagos humanos, aí se multiplica até cifras fantasticas e conduz, finalmente, a degeneração celular. O que falta é uma reação viva do hospedeiro. Desta reação unicamente depende o quadro anatomico e clinico da entidade morbida; o que designamos por "leproma" é uma forma especial de reação ao bacilo de Hansen, isto é, a um agente que em outro individuo seria capaz de determinar uma reação caracterizada pela formação de nodulos. Num determinado homem dá-se a destruição completa do agente causal, de modo a não mais poder ser observado microscopicamente, como na lepra tuberculoide, que preferimos denominar não uma lepra no sentido vulgar do termo, mas uma infecção leprosa em individuo dotado de alta imunidade. Em outra pessoa desenvolve-se, no decurso da infecção, uma verdadeira simbiose entre o hospedeiro e o agente, que se multiplica sem limite, e pode, pelas alterações secundarias que provoca, conduzir à morte. Todas estas manifestações caracteristicas para o homem não são observadas nos animais. Por esse motivo pensamos ter base suficiente para afirmar que a lepra humana é uma molestia tão somente do homem, cujas manifestações dependem unicamente de reações a um agente exclusivamente encontrado no homem, reações essas até agora só observadas no homem.

Concordamos com *Kudicke* quando diz não haver razão para um pessimismo exagerado, apenas indagamos se o nosso trabalho não deveria ser realizado em condições mais proveitosas. Uma critica formulada sem abrir perspectivas novas é superflua e por isso não desejamos terminar estas considerações sem fazer uma proposta positiva. Porque não

unificamos o enorme trabalho até agora feito e, com a experiência adquirida com bons fundamentos científicos, não transportamos as nossas investigações para o unico campo onde se poderá esperar um verdadeiro sucesso, isto é, o homem doente? Em São Paulo se encontra talvez a maior organização para hospitalização de doentes de lepra, que trabalha em estreita colaboração com uma serie de instituições científicas. Não seria justo que as mesmas se empenhassem na execução de pesquisas terapeuticas? Acreditamos que só este caminho possa levar a resultados seguros; como condição previa é naturalmente necessario o conhecimento exato do quadro morbido da molestia e das multiplas modalidades evolutivas da lepra.

Todas as condições necessarias para a realização de pesquisas quimioterapicas relativas a lepra humana acham-se admiravelmente preenchidas pela organização do Serviço de Profilaxia do Estado de São Paulo, e assim sendo a proposta positiva que podemos apresentar a *Kudicke* e seus colaboradores é, em ultima análise, um convite para que estudem o problema quimioterapico da lepra no *local* e no *objeto* adequados.