

IMUNIDADE HISTOGENA CUTANEA NA LEPRA (1)

Prof. MARIO ARTOM

Como vos indica o tema escolhido por desejo do nosso Presidente, ao qual devo a subida honra de fazer uso ainda uma vez da palavra em vossa presença, não tenho a intenção, nem teria a possibilidade, de tratar de fôrma completa dos fenomenos imunitarios no curso da infeção leprosa. — A minha tarefa consiste em traçar ou discutir alguns problemas, cujo estudo já trouxe e ainda poderá trazer notaveis contribuições ao conhecimento da patogenia da doença da qual vos ocupais em modo particular e creio que não me será difficil documentar ainda uma vez, embora sob um especial ponto de vista, a importancia fundamental que tem o órgão cutaneo nos complexos fenomenos defensivos, imunitarios, terapeuticos, que acompanham a evolução da lepra.

Por meio da pesquisa bacteriologica, que tem por finalidade o conhecimento do agente patogenico, a etiologia de muitas doenças infecciosas foi esclarecida de maneira tão precisa, como não foi possivel para formas discrasicas, funcionaes e displasicas. — Tor-

(1) Conferencia realizada na Sociedade Paulista de Leprologia — Seção de 8 de Agosto de 1942.

nou-se porém logo evidente que o criterio bacteriologico não é suficiente para explicar toda a fenomenologia morbida; que afecções que os exames demonstram determinadas por um mesmo agente patogenico podem diferir profundamente pelos caracteres clinicos ou pelo decurso, que fatores extrinsecos do germen intervêm na determinação dos particulares da evolução, na variedade de localização e no prognostico de cada caso. — Tornou-se então natural a tendencia de pesquisar não sómente a presença do agente patogenico, que pode constituir o criterio unificador de formas clinicamente diferentes, mas de estudar as suas propriedades vitaes, e as suas atividades toxicas e especialmente de pesquisar os modos de reação do organismo atacado, para chegar, com um mais subtil conhecimento biologico, a uma avaliação dos motivos da dissemelhança das formas com etiologia comum.

Poude-se assim conceber a doença como a resultante por um lado das atividades biologicas, da virulencia e da toxidez proprias do germen e por outro lado das defesas congenitas ou adquiridas, das reações espontaneas ou provocadas, proprias do doente. — Enquanto as primeiras podem ser bem estudadas pelo bacteriologista “in vitro” ou em animaes de laboratorio, compete ao clinico dar sua contribuição ao conhecimento das segundas, muito variadas em qualidade e eficacia. — A complexidade e as dificuldades do estudo de taes reações organicas apresentaram-se desde o inicio bem evidentes: as pesquisas experimentaes demonstraram quão difficil seja muitas vezes referir á patologia humana as particulares condições provocaveis no animal, principalmente, porque, enquanto a experincia se assenta, em geral, em limites bem definidos, que são demarcados pelas relações de quantidade, virulencia e resistencia com morbidade e mortalidade, na clinica humana existem infinitas nuances, variadissimas passagens, que se referem seja ao agente patogenico, seja ao organismo, pelas quaes são plasmadas as varias contingencias clinicas, que compreendem a evolução sintomatica, os processos de cura, as possiveis reinfeções e superinfeções, etc..

O clinico dirigiu-se porisso de preferencia a investigação direta no homem e, de fato, as pesquisas sorologicas de laboratorio pareceram trazer um grande auxilio em tal estudo, de tal forma que, em um dado momento, acreditou-se que com a presença de anticorpos antibáctericos ou antitoxicos no sôro do sangue, demonstrada por mais ou menos complexas, mais ou menos especificas reações sorologicas, fosse identificavel todo o conjunto dos fenomenos imunitarios e que estes fossem de natureza eminentemente humoral.

Mas com o prosseguimento dos estudos e das observações, os delicados mecanismos da imunidade se demonstraram sempre mais complicados e tornou-se bem evidente que, no esforço da defesa or-

ganica contra o agente bacterico vulnerante, alguns complexos celulares assumem o carater de verdadeira forja elementar, preparando meios de luta, dos quaes se utilizará em seguida o organismo no seu complexo funcionamento. — Disto resultaram as concepções da imunidade celular, tecidual, local, que em seu conjunto são chamados "imunidade histogena", em opposição ao conceito de imunidade humoral. — Os estudos a respeito da existencia dessa imunidade constituem, hoje, um dos argumentos que mais chamam a atenção do patologista e do clinico.

O fenomeno da imunidade histogena está ligado á concepção de uma particular e limitada localisação dos processos de defesa que implica a intervenção de determinados sistemas celulares e que se apresenta dirigida em dois sentidos bem diferentes: 1) produção de anticorpos "*in situ*" extrictamente localisada ao lugar e ao tecido que sofreu o processo infeccioso (ou o tratamento vacinico) e diferenciada, na imunisação do organismo todo, por caracteres de precocidade ou de prevalencia de fenomenos imunitarios neste tecido com respeito aos outros — 2) defesa tecidual dirigida contra o germen ou a toxina, determinada por um estado de aumentada resistencia especifica ou de uma verdadeira insensibilidade diante do estimulo ou tambem de uma capacidade de hiper-reação (e, isto é, maior sensibilidade aos estimulos, ativação dos processos celulares de defesa, como fagocitose, mobilisação e multiplicação celular, etc.).

Desde que, especialmente devido a Aschoff, foi posta em evidencia a existencia do sistema reticulo-endotelial, uma série de numerosissimas investigações vieram demonstrar a sempre maior importancia que esse complexo cito-estromico assume nos fenomenos defensivos do organismo, pondo em evidencia especialmente que são identificaveis com a atividade funcional desse sistema os fenomenos da imunidade histogena.

As sucessivas pesquisas experimentaes e as observações clinicas demonstraram que a importancia que adquire o S.R.E. nos fenomenos de defesa contra as doenças infecciosas está ligada não somente á ação de fixação microbiana exercida pelo mesenquima ativo e pela rede histiocitaria (que muitas vezes demonstram a sua exaltação funcional com um estado de hipertrofia e de hiperplasia), mas tambem através da participação do sistema na formação de anticorpos, na constituição de um estado de sensibilização especifica vara o germen patogenico no seio do proprio tecido vulnerado.

Não me deterei em falar da serie longuissima de experiencias que puzeram em evidencia a existencia dos fenomenos de imuni-

dade histogena nos diversos campos da patologia humana; das conhecidas experiencias de Besredka a respeito da infecção carbunculosa até as recentes aquisições no campo de imunidade local, nas doenças por virus filtraveis, na pratica da vacinação jenneriana, nas applicações da entero-vacinoterapia nas doenças infecciosas do aparelho digestivo, é uma cadeia ininterrupta de pesquisas e aquisições, que julgo superfluo relembrar e comentar, pois que são bem conhecidas por todos vós.

No complexo desses estudos aparece bem evidente a importancia que, na gênese dos fenomenos de imunidade histogena adquire o aparelho cutaneo. Este maravilhoso órgão de mediação entre todos os aparelhos da economia e o ambiente externo, que, por intermedio da grande massa sanguinea que circula sob a sua superficie em um amplo sistema vascular e por meio de uma tão rica rede nervosa, quer do sistema de relação como da vida vegetativa, está estreitamente ligado á atividade funcional de todos os aparelhos internos, foi filogeneticamente tornado apto de forma excelente á defesa contra os agentes vulnerantes de todo o genero que podem vir do exterior ou que do interior são sobre ele projetados.

A importancia que a pele adquire no complexo fenomeno das reações imunizarias foi firmada pelos recentes estudos que demonstram a especial atividade fisiologica e fisiopatologica do sistema reticulo-endotelial cutaneo. — Órgão revelador de hiperreatividade, de hiper-receptibilidade, de maior ou menor resistencia ou refratariedade, aparelho eminentemente participante defesa do organismo, ao serviço do qual põe a sua solida estrutura maravilhosamente adaptada á resistencia fisica, a sua fina sensibilidade, a sua capacidade de fixar os agentes morbidos e de elimina-los e todo o delicado mecanismo de reações dos seus elementos celulares, desde os dermicos adventícios aos epidérmicos (que com o processo de continua eleidoqueratinisação constituem uma lenta mas incessante corrente de eliminação). E' especialmente através as complexas ações pexicas e metabolicas proprias dos elementos celulares que compoem o S.R.E. que a pele, de acordo com, as recentes pesquisas, adquire o papel de séde fundamental da defesa histogena local. E' preponderantemente nela que se produziriam, advinda a infecção, elementos de imunisação geral que são lançados na circulação e utilizados pelo organismo (exofilaxia de Hoffmann), de forma que o tegumento adquire o carater de verdadeiro sistema imunitario.

A influencia da imunidade histogena cutanea no decurso das mais variadas afecções, apresentem estas séde tegumentar ou geral, foi, como já disse, amplamente estudada e para muitas dessas as

provas trazidas aparecem, á luz dos atuais conhecimentos de patologia, irrefutaveis. — A concepção de Besredka da imunidade local no carbunculo demonstrou-se applicavel, tambem, mais amplamente ao grupo das infecções por piogenos, em que foi bem demonstrada a afinidade eletiva do germen pelo aparelho cutaneo, a produção local de antivirus especificos, a importancia terapeutica da intervenção, espontanea ou provocada, dos coeficientes da imunidade histogena. — A existencia e a importancia dos fenomenos da defesa histogena cutanea no decurso morbido encontrou repetidas confirmações no campo da infecção difterica, da infecção herpetica (como em muitas outras doenças por virus); da infecção por b. de Ducrey, na qual os fenomenos de imunidade local são particularmente interessantes pela sua demonstrabilidade, pela sua especificidade e pela sua duração; da linfogranulomatose inguinal, na qual a sua origem histogena é evidente, mais que em outro qualquer processo morbido; da tuberculose na qual o estudo dos fenomenos imunitarios cutaneos orientou as pesquisas sucessivas em diversos outras formas morbidas; da sífilis, na qual os fenomenos de imunidade histogena, desenvolvendo-se de acordo com um ciclo constante nas suas linhas geraes, condicionam toda a evolução clinica da fórma morbida, etc..

Diante do grande numero de trabalhos que estudam os fenomenos da imunidade celular, tecidual e local nos mais variados campos da patologia humana, muito escassa se apresenta a literatura pelo que se refere á infecção leprosa. — A doutrina da imunidade na lepra apresenta-se ainda rica de incognitas, devidas especialmente ao fato de permanecerem sem solução dois fatores fundamentais de estudo: a cultura do microorganismo especifico e a transmissão experimental da infecção. Mão grado isto me parece que no decurso clinico, nas modalidades de invasão e de reação, nos quadros anatomo-patologicos e em alguns criterios terapeuticos da infecção leprosa se encontram em abundancia elementos que comprovam a existencia e a eficiencia dos fenomenos imunitarios de carater histogeno com localisação cutanea.

Vejamus brevemente alguns detalhes dessa interessante questão. Já outras vezes estudei convosco a importancia dos fenomenos que, na lepra lepromatosa se produzem á custa do S.R.E. cutaneo e, isto é, justamente no local em que se desenvolvem as reações especificas da defesa histogena. As modificações histologicas que encontramos na forma tuberosa representam um quadro classico de reticulo-endotelióse com base lipoidica e é evidentissima a analogia que existe entre as alterações, seja da rede fibrillar, seja do complexo dos elementos celulares histiocitarios, que caracterizam o granuloma leproso e aquelas de outras formas de reticulo-endotelioses

cutaneas classicas, isto é, os xantomias. — Já Jadassohn, antes que tivesse sido criado em sua unidade o conceito de S.R.E., havia notado que na lepra tuberosa o tecido de granulação mantem-se longe do epiteliu (zona sub-epitelial marginal de Unna), isto é, na séde classica de desenvolvimento do sistema reticulo-histiocitario, e que esse tecido é constituído por fibroblastos, por celulas epiteliodes e por especiaes linfocitos, que têm como caracteristica diferencial a presença de numerosos vacuoles carregados de bacilos (celulas de Virchow), demonstrando assim a essencia reticulo-endotelial do granuloma.

E' especialmente o comportamento da celula de Virchow, elemento carateristico da lepra, que confirma a importancia dos fenomenos de defesa histogena e que clã â lepra lepromatosa o caracter de tipica reticulo-endoteliiose infecciosa.

Como sabeis, muitas foram as discussões a respeito da origem da celula de Virchow que, segundo alguns (Stork-Ferrari) derivaria dos leucocitos, segundo outros (Zenni) das celulas epitelioides, dos peritelios e dos endotelios, que, segundo Favre e Savy, seria uma celula conjuntival, ao passo que para Babés e Serra seria de origem reticular; mas atualmente é quasi universalmente admitido que elas não tem uma unica origem, visto que todos os elementos mesenquimatosos ou reticulo-endoteliaes, sob a particular ação estimulante determinada pela infecção, seriam capazes de assumir as caracteristicas da celula lepromatosa, enchendo-se de granulos lipoidicos, transformando-se em elementos vacuolisados e sucessivamente em celulas espumosas. Ainda o fato de que na lepra sejam as celulas baciliferas geralmente as produtoras de celulas com vacuolos (pelo que algumas delas dão imagens que representam estadios de passagem entre a celula de contendo bacilar e aquela de conteúdo lipoidico em gutas ou granulos) é de grande interesse, pois que reafirma o conceito que a lesão é primitivamente celular e faz pensar que os elementos reticulares, estimulados em sua ação defensiva, tornem-se capazes ao mesmo tempo de assumir no seu protoplasma substancias lipoideas e elementos bacilares.

Que o englobamento de bacilos e de lipoides por parte de taes celulas deva ser posto em relação com as propriedades pexicas das mesmas, é confirmado pela experiencias feitas por Chume e Gujo com coloração vital de nudulos leprosos que demonstram a intensa atividade granulopexica e fixadora das celulas de Virchow, seja pelos corantes, seja pelos granulos de carvão, reafirmando como bom o direito de considerar essas celulas como histiocitos. De outra parte, pelas pesquisas de Bosco e Nicastro, feitas com bloqueio colesterinico da pele leprosa demonstrar-se experimentalmente a acentuada ação lipoido-pexica das proprias celulas. A

presença de células contendo bacilos, como aparece nos preparados histológicos, deve ser porém considerada com um certo critério: enquanto alguns elementos de tipo fibroblástico ou histiocitário resultam ainda bem conservados, embora tendo globos bacilares, pelo que é fácil pensar que se trate de um fenómeno de pexia ou de englobamento ativo, em outros elementos o conteúdo bacilar aparece, também, no núcleo com alterações regressivas muito intensas pelo que é justificável a dúvida que se trate de invasão por parte do bacilo em um elemento celular morto e sendo sede de fenómenos regressivos. — Mesmo que depois devássemos admitir que os vacúolos da célula lepromatosa não fossem devidos a uma atividade aumentada lipóido-péxica do elemento celular (como eu acredito por uma série de considerações já outras vezes expostas), mas representassem, como outros pensam, uma degeneração lipóidica secundária, mesmo se em alguns casos os elementos celulares do granuloma, contendo o elemento causal da doença, podem representar simplesmente, como disse, a imagem de uma invasão bacilar secundária, é indubitável que no granuloma leproso a presença de elementos que entram em jogo com papel ativo e com significado defensivo contra o germen patogénico representa a característica mais peculiar e que na ação desses elementos encontramos um exemplo clássico dos fenómenos da imunidade histogénica local.

E' muito difícil analisar quaes sejam na lepra, as reações orgánicas geraes desses processos de defesa tecidual, se, e, com que modalidades, a acentuação dos poderes antimicrobianos e bactericidas locais hajam sobre o poder fagocitário do sangue, sobre a produção de antitoxinas ou de anticorpos específicos, sobre o lançamento na circulação de substâncias com ação antígenica, ou bacteriolítica, sobre o complexo enfim dos fenómenos aos quaes é devida a constituição daquele equilíbrio instável entre a hipersensibilidade para o agente patogénico (devida a doença) e a aumentada resistência do organismo (consecutiva a ação, chamaremos assim Matinal, determinada pelo proprio germen), equilíbrio instável ao qual foi dado o nome de "alergia" e que tanta importância tem na determinação das modalidades da evolução clínica sucessiva. A dificuldade na determinação da porta de entrada do bacilo leproso torna ainda mais difícil o estudo da imunidade histogénica; isto é, não sabemos se a primo-infecção é sempre tegumentar e se a reação histiocitária cutânea é sempre primitiva ou se por norma, ou em alguns casos, ela seja consequência, pelo contrario, de fenómenos imunitarios geraes dos quaes represente uma das modalidades de expressão. A patologia nos ensina, a esse proposito, quanta importância tem a sede de penetração do germen: sabe-se que na sífilis primaria ou nas infecções por piogenos (como na infecção ex-

perimental carbunculosa), nas quaes a infecção, o complexo primario, tem séde cutanea, de inicio observa-se uma reação dos elementos reticulares no ponto de entrada, uma imunidade cutanea isolada, á qual se segue, especialmente se a infecção é macissa, uma excitação da defesa histiocitaria do figado e do baço e em seguida tambem o aparecimento de celulas histiocitarias na circulação, o aumento do poder fagocitario e do conteúdo de fatores microbicidas sanguíneos. Em outras infecções, pelo contrario, como por exemplo em algumas tuberculoses cutaneas, na assim chamada sífilis decapitada, em toxicodermias, em algumas doenças exantematicas, a defesa reticular cutanea é um fenomeno secundario no tempo, embora de importancia primaria, que pode intervir seja por um tropismo tissular eletivo do agente infeccioso, seja por uma especifica capacidade defensiva adquirida pelo tegumento em um determinado momento da evolução da doença, mas que tem caracteres diferentes daqueles da reação histogena cutanea primitiva e especialmente diferente influencia sobre a imunidade geral.

Pelo que se refere á forma tuberculoide da lepra não menos evidentes e importantes são os fenomenos da imunidade histogena. — Os numerosissimos e importantes estudos que foram feitos entre nós a esse respeito me dispensam de entrar em muitos detalhes, que, pelo interesse do assunto, comportaria delucidar, e servem-me de orientação segura. — As pesquisas sistematicas da Escola Brasileira á qual contribuíram E. Rabello, J. A. Pupo, F. E. Rabello Junior, N. Souza Campos, W. Bungler, L. Souza Lima, F. L. Alayon, H. Portugal, J.M. Fernandez, A. Rothberg, J. Motta L. M. Bechelli, para lembrar apenas os maiores de uma pleiade eleita de estudiosos, trouxeram nova luz sobre os aspectos clinicos e histologicos, sobre os processos patogenicos, sobre as modalidades etiologicas da lepra tuberculoide. — Tambem nos limites da finalidade deste meu estudo, isto é, sobre a existencia de fenomenos de imunidade histogena cutanea no decurso dessa variedade da infecção leprosa, a contribuição trazida é ampla e conclusiva.

O proprio quadro histologico, ao qual é devida a denominação tuberculoide, já constitue um argumento de valor a favor das suas relações com a atividade do S.R.E. — E' agora universalmente admitido que as formas granulomatosas cutaneas devem entrar no capitulo das reticulo-endotelioses, de que constituem o tipo classico das formas com carater inflamatorio-proliferante. Ao lado de um substrato comum de mobilização dos elementos do S.R.E., encontramos nesses processos granulomatosos, para cada agente

etiologico, uma tendencia á prevalencia relativa de uns ou de outros elementos ou de seus derivados, enquanto que, por outro lado, os caracteres degenerativos, que cada elemento patogenico isolado traz em si, concorrem para a determinação de aspéctos mais ou menos especificos em cada processo. Podemos afirmar que entre todas as manifestações tuberculoides a leprosa apresenta os caracteres mais tipicos de reação reticulo-histiocitaria que, como já se disse, corresponde á defesa histogena local. A séde do infiltrado que do corpo papilar se estende até os limites do corion com o celular subcutaneo, com predominancia ao redor dos vasos e dos anexos cutaneos, a reação epiteloide que circumda a parte central do nódulo na qual se observam as celulas gigantes do tipo Langhans, a reação conjuntivo-fibrociaria que precede o halo externo linfocitario, constituem sinaes dassicos de reação proliferativo-inflamatoria do S.R.E. Na infinita variedade de grãos dessa reação nós encontramos ainda maiores confirmações: nas formas sarcoidicas, tão cuidadosamente estudadas por F. E. Rabello, a sistematisação perivasal e perianexial do infiltrado, a prevalencia na massa deste da celula epiteloide, a intensa reação fibrociaria periferica, acentuam o carater de lesão a custa do S.R.E.; nas formas chamadas reacionaes da lepra tuberculoide, nas quaes, como Bungler, Alayon e Fernandez demonstraram, o carater principal é constituído pela degeneração fibrinoide do centro, que mostra nesse ponto uma prevalencia da capacidade lesiva especifica do agente patogenico sobre os fatores defensivos celulares com os caracteres de um verdadeiro estado de superinfecção, nós encontramos acentuada a defesa histogena com mobilisação, ás vezes, imponente, de grandes celulas histiocitarias e epitelioides (nas quaes encontramos frequentemente sinaes de aumentada atividade lipoido-pexica) e a constitução de uma barreira fibroci-to-reticular, que dá a essas formas o carater nodular. Sem extender-me mais em detalhes de um assunto por todos vós bem conhecido, relembraei somente ainda, como, de um ponto de vista clinico, são numerosos os elementos que falam a favor de uma imunidade local tecidual na lepra tuberculoide, mais evidentes ainda daqueles que aparecem no decurso da infeção luetica, iguaes a aqueles que condicionam a evolução da tuberculose. Afora o comportamento da cuti-reação á lepromina, da qual falarei em seguida, e que constituirá o argumento principal, temos outros elementos bem demonstrativos. — A evolução clinica com estadios de quiescencia e estadios agudos reacionaes, quasi sempre caracterisados por formas de tipo exantematico, a ausencia ou escassez e a não especificidade de reações de carater humoral em contraposição com a intensidade da reatividade cutanea, fazem pensar em um estado de reação tissural imunitaria

dominante. — A possibilidade de cura clinica espontanea da lepra tuberculoide nos leva a pensar que, ao lado da mobilização local de celulas particularmente aptas á defesa anti-bacterica e anti-toxínica, se tenha a produção e o lançamento na circulação de anticorpos humoraes ou pelo menos de substancias bactericidas que exercem uma ação terapeutica sobre a infecção geral com o mecanismo que se demonstrou presente em varias outras infecções.

Razões de tempo não permitem que me alongue nessas argumentações, o que de resto considero superfluo, pois que nesse campo vós podeis ser meus mestres, somente quero lembrar um dado que me parece mais de qualquer outro demonstrativo da existencia de uma imunidade histogena local. — Recentemente o colega L. de Souza Lima em uma sua comunicação a respeito das leprides tuberculoides reacionaes recidivantes, fazia notar de ter observado repetidamente que, nos surtos sucessivos, as manifestações cutaneas respeitavam as zonas que haviam sido sede de precedentes lesões tuberculoides. Essa observação, muito importante e demonstrativa, que confirma o aparecimento espontaneo de fenomenos imunitarios bem localizados, coincide com a observação experimental de Mariani, o qual com experiencias de inoculações de material leproso avirulento no homem, verificou a produção, nos leprosos, de reações cutaneas frequentemente exantematicas que poupavam a sede de lesões precedentes regredidas e encontra pontos de contato com o comportamento por mim observado em individuos lueticos, com pele hiperreativa á luetina, nos quaes as intradermoreações, feitas sobre velhas lesões lueticas curadas, se mantiveram constantemente negativas, e induz, enfim, tambem a pensar que as diferenças de reatividade á lepromina, constatadas em pontos diversos do tegumento, podem depender do fato que taes pontos correspondam a sedes de lesões inaparentes e, por isso, hiperreativas ou a sedes de progressos processos patologicos curados e, por este motivo, hiporeativos.

Essas constatações, bem demonstrativas pelo que se refere a existencia da imunidade histogena tegumentar, não resolvem porem de todo o problema da imunidade na lepra tuberculoide.

Por que motivo, nas duas formas de lepra, lepromatosa e tuberculoide, sejam interessados elementos diferentes do complexo cito-estromico, pelo que a manifestação da imunidade histogena dá lugar a dois quadros tão diferentes, é um problema ainda sem solução e no qual se resume o quesito fundamental da patogénese da infecção leprosa. — Muitas analogias existem entre o fenomeno da lepra tuberculoide e aquele das chamadas tuberculides, de forma que dos estudos feitos pelos dermatologistas e pelos patologistas a respeito destas ultimas podem-se obter dados para aquela.

— Visto que, como disse, a doença é o resultado por um lado da atividade biológica, da virulencia e da toxidez propria do germen e de outro lado das reações proprias do doente, apresenta-se-nos, antes de mais nada, a pergunta se os dois diferentes quadros clinicos sejam devidos ás diferenças proprias do germen ou do terreno. — A falta de possibilidade de pesquisar a respeito de uma lepra experimental correspondente a aquella humana torna muito mais difficil o estudo neste campo do que no da tuberculose. — Na impossibilidade de discutir o grande numero de questões relativas a esse problema, limitar-me-ei a expor algumas das questões que me parecem mais importantes, cada uma das quaes poderia constituir assunto de pesquisas especiaes. — Cabe perguntar se entrariam em jogo como elementos etiologicos, nos dois tipos de lepra, diferentes qualidades de bacilos, visto que nós sabemos que na tuberculose as formas determinadas no homem pelo bacilo de tipo humano diferem daquelas devidas ao bacilo de tipo bovino e daquelas devidas ao bacilo de tipo aviario, ou se possa estar em jogo um bacilo tornado avirulento do tipo do tuberculoso (bacilo de Calmette-Guerin ou B.C.G.) em uma e pelo contrario na outra um bacilo tornado virulento, pela passagem, por exemplo, num hospedeiro intermediario: ou quiçá deva tomar-se em consideração um ultra-virus leproso, isto é, uma forma filtravel, visto que nada se opõe a priori á idea que esse germe possa ter uma fase do seu ciclo vital na qual seja de dimensões ultramicrospicas e filtraveis, como por muitos é admitido para o bacilo de Koch, ou quiçá, finalmente, exista para o b. de Hansen uma variante S (lisa) e uma R (rugosa) como para o tuberculoso, no qual as duas variantes são muito diferentes em virulencia no animal de experiencia, visto que neste as culturas S. produzem formas graves, agudamente toxicas, enquanto que as R apresentam escassa virulencia. Poderá estar em causa emfim uma diferente constituição química do germen, pois que nós sabemos que pelo que se refere ao b. de Koch demonstrou-se que os diferentes constituintes químicos do corpo bacilar apresentam diversas funções patogenicas no organismo, devido a que, por exemplo, as ceras são responsaveis pela proliferação dos fibroblastos, os lipoides pela multiplicação dos elementos conjuntivaes, os fosfatides pela reação epitelioides e giganto-celular e os polisacarideos pela ação quimiotoxica para os leucócitos; ou finalmente se exista talvez nas duas formas de lepra uma diferente atividade metabolica do germen, que, como succede em outros campos da patologia infeciosa, determina unia diferente ação estimulante da qual derivam os diferentes quadros morbidos.

E, continuando nessas indagações poderíamos perguntar-nos se a questão, em vez de ao tipo, esteja ligada ao numero de ger-

mens; se portanto, como Darier admite para a patogenia das tuberculides, a forma tuberculoide deva considerar-se uma afecção paucibacilar, na qual os germens chegariam por via embolica em pequenas quantidades á pele, na qual sofreriam a ação dos imunicorpos e por isso seriam facilmente destruidos, pondo em liberdade as endotoxinas. Neste conceito ja encontram lugar, ao lado dos fatores ligados ao germen, elementos proprios do terreno e, de fâto os dois fatores na gênese das formas morbidas são sempre difficilmente dissociaveis.

Tambem, se justifica a pergunta, se será possível, como já de outra vez vos esboçava, que entre em jogo para as diversas variedades uma diferente porta de entrada do agente causal, hipótese em favor da qual falariam os resultados obtidos na tuberculose experimental, na qual foi demonstrado que, embora, aparecendo sempre no animal, em seguida a introdução de bacilos de Koch, uma mobilização e uma proliferação dos elementos do sistema reticulo-histiocitario, o quadro resultante é bem diferente si a injeção é feita no peritonio ou na corrente sanguinea. — São de resto bem conhecidas na clinica as variedades assumidas em sua evolução por doenças infecciosas, por exemplo, a tuberculose e a sífilis, segundo os agentes causaes encontrem sua porta de entrada na pele ou penetrem dirétamente na circulação. — Entre todas as hipoteses e as muitas outras que poderiam ser enunciadas, a que parece mais provavel, mais convincente e que indubitavelmente tem o sufragio de um maior numero de elementos obtidos pela experimentação e pela observação clinica, é a que dá como motivo da produção das diferentes variedades de lepra, a diferente capacidade reacional do organismo, o diferente estado de allergia do individuo, como documentou J. A. Pupo. — O grande capitulo da imunidade nas doenças infecciosas demonstra-se sempre mais ligado, até mesmo identificavel, com o da allergia, de forma que o processo infeccioso vaese demonstrando sempre mais dependente das infinitas variedades que o equilibrio desses dois importantissimos fenomenos biologicos podem assumir e do entrecruzamento que, de forma frequentemente muito obscura, os fenomenos especificas e inespecificos assumem nesse campo. — A lepra tuberculoide representaria o tipo da reação cutanea em individuos em estado de defesa allergica, ao passo que a lepra lepromatosa continuaria, por assim dizer, o carater de primo-infecção.

Voltando ainda uma vez ao campo experimental, na tuberculose encontramos um dado a favor dessa hipótese no fato de que, na reinfeção tuberculosa experimental, os bacilos não só são rapidamente destruidos, mas determinam constantemente uma reação gigante-celular e linfocitaria (tuberculoide), ao passo que na tuberculo-

se do peritoneo por primo-infecção a reação é nitidamente macrofagica (celulas vacuolisadas). — A tão discutida ausencia ou raridade da lepra tuberculoide na Europa mais do que a elementos climaticoteluricos ou a fatores constitucionaes individuaes deveria investigar-se na falta de alergica de origem ambiental, facilmente adquirida nos paizes em que a doenca é difundida, e em que por isso, a infecção presupõe o esgotamento ou a sobrepujação, por repetidas cargas bacilares, dessa reação organica, mesmo que não se queira pensar em uma reatividade defensiva congenita ou hereditaria.

As formas eruptivas ou reacionaes constituiriam o tipo da superinfecção em que as sucessivas "poussées" de toxinas (ou de germens que pelos processos defensivos são tranformados em toxinas), que chegam á pele em estado de defesa, produzem do ponto de vista histologico o sintoma da degeneração fibrinoide. descrito por Bungler e Alayon, carateristico da superinfecção e experimentalmente provocavel pela inoculação de toxina (lepromina) em um fico cutaneo de lepra tuberculoide.

Os fenomenos imunologicos na lepra, que nas modalidades de sua provocação, são muito semelhantes aos da tuberculose, sob o ponto de vista da evolução, tem mais pontos de contato com os que acompanham a infecção sifilitica, visto que, tambem nesta existem uma maior fixidez do tipo de imunidade e, isto é, a pele responde seja ao enxerto experimental, seja a novas "poussées" endogenas de espiroquetas com elementos iguaes aos existentes, mesmo sendo possivel uma passagem de um estado de reatividade a um estado de indiferença, da alergica á anergia, seja em consequencia de manifestações exantematicas, seja por doenças intercorrentes.

Esta rapidissima resenha na qual, por necessidade de tempo, não estudo outros assuntos importantissimos (entre os quaes lembro somente aquele de que já precedentemente vos falei, isto é, o valor que poderiam ter as manifestações inaparentes da lepra nos fenomenos com tipo de superinfecção correspondentes ás formas reacionarias) põe em nitido contraste o mecanismo da imunidade histogena cutanea propria da lepra tuberculoide com aquele proprio da lepra lepromatosa.

Na pratica, porém, existem infinitos grãos de passagem entre uma forma e outra, tanto assim que, como todos sabeis, foi necessario constituir o grupo das chamadas formas incaracteristicas. — Quando a reação prevalentemente gigante-celular e linfocitaria da lepra tuberculoide não consegue eliminar todos os germens chegados embolicamente á pele, intervem a defesa pexica pela qual se terão celulas baciliferas e com vacuolos em lesões prevalentemente tuberculoides, ou que, pelo contrario, na defesa macrofagica contra os germens, uma parte destes seja transformada em toxinas

e então estimulem processos defensivos que terão o caráter tuberculoide, é fato compreensível e que entra na norma dos fenômenos biológicos da imunidade histogena.

Um último argumento, importantíssimo para o estudo da imunidade na lepra, é aquele da cuti-reação á lepromina. — A respeito deste assunto todos vós, caros colegas, tendes experiência e muitos de vós trouxestes a este contribuições científicas de grande valor; é portanto inútil que eu vos fale do significado que o mesmo tem do ponto de vista imunitario em geral, da sua especificidade, da natureza do principio ativo, do mecanismo da produção dos fenômenos reativos ou de outros problemas. — Apenas acenarei em forma sumaria a algumas argumentações que, segundo a minha opinião, induzem, a concluir pela origem histogena da reação cutânea á lepromina.

Que a hipersensibilidade allergica á lepromina esteja ligada prevalentemente a fatores estritamente celulares não me parece que possa ser posto em duvida. — Como já acenei em outros trabalhos é este um dos varios elementos de diferenciação da hipersensibilidade allergica da anafilatica, a qual é devida a anticorpos humoraes.

Que estas duas hipersensibilidades, porém, (a allergica e a anafilatica) possam coexistir no mesmo organismo, é logico e provavelmente a essa coexistencia são justamente atribuíveis alguns particulares da reação de Mitsuda, a respeito dos quaes é minha intenção tornar a falar em uma sucessiva comunicação. — Não sei se foram feitas tentativas de transporte passivo da sensibilidade á lepromina, que nos poderiam informar até onde chega o fator anafilatico nos complexos fenômenos de hipersensibilidade revelados pela reação; de qualquer forma julgo que esta pesquisa seria sobremaneira interessante.

A pesquisa histologica nos demonstra, especialmente pelos estudos de Bungler e Fernandez, que aos primeiros fenômenos reacionarios (nos que ja encontramos caracteres de especificidade pela necrose fibrinoide) se seguem depois de 8 dias aproximadamente os sinais da reação reticular que se concretiza na formação de um nódulo típico com células epitelioides em parte vacuolisadas, células gigantes, corõa linfocitaria periferica, algumas vezes já com sinais de reação fibrocitaria. — Afóra esse dado bem demonstrativo, de caráter anatomo-patologico, encontramos elementos a favor da essencia histogena local da reação de Mitsuda no fato, que alguns dentre vós constataram, da diferença da reatividade á lepromina experimentada, contemporaneamente e no mesmo individuo, em diferentes pontos do tegumento, o que de resto é frequente tam-

bem na reação tuberculínica. Contribuição muito interessante a favor da questão é dada pela observação importante de N. Souza Campos, que em crianças dos preventórios viu, em seguida á cuti-reação, produzir-se uma reação eritematosa no bordo de cicatrizes postumas de lesões de tipo tuberculoide.

Seria interessante (se ja não tenha sido feito sem que eu disso tenha conhecimento) injetar, no mesmo individuo repetidamente a lepromina no mesmo ponto cada vez depois da extinção da reação precedente. — De um ponto de vista teorico pode-se prever que se teria, nas primeiras reinjeções, uma acentuação da reação e que depois lentamente se deveria passar á hipergia e á anergia.

A reação á lepromina, como todas as reações histogenas cutaneas, não pode ser considerada como estritamente especifica; muito frequentemente o diferente modo de reagir das celulas do tecido hipersensibilizado perante um estimulo (no qual se concretiza o fenomeno cuti-reativo) estende-se a varios estímulos toxicos, bactericos e tambem fisicos e nem mesmo se pode afirmar que no fenomeno cuti-reação, embora prevalecendo os fatores locais, não entrem fatores geraes de carater humoral. — Seria interessante e poderia constituir argumento para a confirmação do carater imunitario local da reação de Mitsuda o estudo sistemático das modificações que sobre os resultados dessa prova podem determinar alterações locais provocadas no ponto em que se faz a cuti-reação (como estale sanguinea, eritemas fisicos ou quimicos, aumento da permeabilidade com extrato testicular, alterações nervosas ou neuro-vegetativas locais, etc.) e seria por outro lado interessante, para avaliar o coeficiente humoral geral, estudar se eventualmente existam no curso da infecção leprosa procutinas e anticutinas, como existem no decurso da tuberculose.

Uma prova que seria decisiva para a imunidade histogena local seria a repetição da prova feita por Bloch e Massini. — E' sabido que esses A. A., em uma classica experiencia a respeito dos fenomenos immuno-alergicos nas tricoficeas, obtiveram a prova que a reação alergica presente no individuo atacado de micóse cutanea, é de origem extritamente celular, demonstrando que a epiderme alergica para a tricofitina é capaz de conservar essa propriedade reacional, mesmo se transplantada e tendo pegado em individuo não alergico para o antígeno tricofítico. — Essa prova, que já serviu para demonstrar a essencia histogena local da reação tuberculínica e da reação de Frei, poderia ser repetida para a reação de Mitsuda, isto é, fazendo um enxerto de pele alergica de um individuo com lepra tuberculoide em individuo com pele que não reage á lepromina e constatando se se conserva a hiperreatividade a essa substancia, o que demonstraria a independência da reação de fenomenos

biologicos geraes e a dependencia de fatores celulares locais.

Ser-me-ia necessario falar ainda longamente para apresentar-vos outros aspectos desse assunto de que vos estou falando. — No mesmo capitulo, todavia ainda muito incerto, do tratamento da lepra, o fato que os metodos terapeuticos mais usados tenham ação prevalente sobre o S. R. E. como a infiltração de oleo ou de esterios de chaulmugra, determinando um bloqueio gorduroso do sistema, ou a injeção de azul de metileno, que age sobre a atividade granulopexica do mesmo, ou outros meios quimicos ou imunoterapicos excitantes da defesa reticular cutanea, se encontrariam outras argumentações para continuar a discussão.

Mas não quero abusar da vossa paciencia. — Procurei focalisar alguns aspectos do poliedrico problema da imunidade histogena cutanea e agradecendo-vos sinceramente por me haverdes seguido atentamente nesta exposição bastante longa, termino assegurando-vos que ficarei muito satisfeito se conseguir o meu intento, que era o de demonstrar quão intimos sejam os liames existentes entre a infecção leprosa e os fenomenos biologicos cutaneos de carater imunitario, e se verificar que alguma das questões e interrogações, que abundam nesta minha comunicação, será por vos considerada digna de ulteriores pesquisas.

<p>AMINOZOL COMPRIMIDOS</p> <p>TUBOS com 20 COMPRIMIDOS</p>	<p>p-Aminobenzolsulfamid (Contendo 0,40 de sal)</p>	<p>Infeções gonocócicas, Tratamento do tracoma, Combate às estreptococlas, estafilococlas, septicemias.</p>
<p>AMINOZOL EMPÓLAS</p> <p>NORMAL Caixas com 5 empólas de 2 cc.</p> <p>FORTE Caixas com 3 empólas de 5 cc.</p>	<p>NORMAL Cada empóla contém: p-Sódiosucilaminobenzolsulfamid 0,10 em agua distilada.</p> <p>FORTE Cada empóla contém: p-Sódiosucilaminobenzolsulfamid 0,25 em agua distilada.</p>	<p>Infeções gonocócicas, Tratamento do tracoma, Combate às estreptococlas, estafilococlas, septicemias.</p>
<p>ANABIOSE GRANULADO</p> <p>VIDROS COM 100 CC.</p>	<p>Bromureto, Hiposulfito e Silicato de magnésio, Hiposulfito de sódio, Peptonas de: carne, peixe e leite, Suprarenal em pó, Sacarose em pó, Vanilina e Carmim q. d. p. colorir.</p>	<p>Nas anafilaxias e suas manifestações, Nas manifestações circulatorias (vaso dilatação, constrição periférica, hipertensões), Nas manifestações de origem respiratoria (asma, dispnéa, corizas espasmódicas), etc.</p>
<p>ASCORBORAX EMPÓLAS</p> <p>NORMAL Caixas com 6 empólas de 2 cc.</p> <p>FORTE Caixas com 3 empólas de 5,3 cc.</p>	<p>NORMAL Cevitamato de sódio (0,1) corresp. a 2.000 U. I. - Glutalim 0,0001</p> <p>FORTE Cevitamato de sódio (0,5) corresp. a 10.000 U. I. - Glutalim 0,0002</p>	<p>Diateses hemorrágicas, Doenças infecciosas, Alergias, Gravidez, Aleitamento, Anorexia, Anemias, Intolerâncias aos arseno-benzóis, Nas avitaminoses e hipovitaminoses, Nas hemoptises, Fraturas, etc.</p>
<p>ZINFENE EMPÓLAS</p> <p>NORMAL Caixas com 6 empólas de 1,5 cc.</p> <p>FORTE Caixas com 3 empólas de 2,2 cc.</p>	<p>NORMAL Cada empóla de 1,5 cc., contém: Cloridrato de tiamina 0,002 corresp. a 660 U. I.</p> <p>FORTE Cada empóla de 2,2 cc., contém: Cloridrato de tiamina 0,01 corresp. a 3.300 U. I.</p>	<p>Desequilíbrio e insônias nervosas, Neuralgias, Perturbações gastro-intestinais, Hiperglicemia, Nevrites, Dermatoses nervosas, Escleroses múltiplas etc.</p>
<p>ZINFENE LIQUIDO</p> <p>VIDROS DE 120 CC.</p>	<p>Extrato de fígado desproteinado, Vitamina B₁ (Aneurina) Vitamina B₂ (Lactoflavina), Acido nicotínico, Suco de Limão, Essencia de Limão, Glicerina, Xarope simples, Microclase.</p>	<p>Nevrites, Poli-nevrites, Falta de apetite, Anemias, Convalescência e no crescimento das crianças.</p>

SOCIEDADE ASCLÉPIAS LTDA.

Caixa Postal 1183 — São Paulo

Butz, Ferrando & Cia. Ltda.

RIO DE JANEIRO — SÃO PAULO

Rua Direita, 33 — Fone, 2-4998 — São Paulo

CIRURGIA:

Moveis asséticos, Salas de operações e esterilizações. — Instrumental cirurgico. — Montagem completa para Hospitais e Casas de Saude.

QUÍMICA:

Microscopia, Bacteriologia, Física, História Natural. — Corantes e Reagentes para Laboratórios. — Material.

ELETRICIDADE:

Eletricidade médica, Diatermia, Ultra-violeta. Instalações completas de aparelhos de Raios X. Infra-vermelho.