

BASES TEÓRICAS DA REAÇÃO LEPROMÍNICA (*)

Prof. dr. MÁRIO ARTOM

Não é o caso de insistir sôbre a importância que, em leprologia, apresenta o estudo dos fenômenos provocados no paciente, pela injeção intra-cutânea de toxinas ou substâncias derivadas do corpo bacteriano do bacilo de Hansen.

Entre nós, as importantíssimas contribuições de uma série de experimentadores, entre as quais lembramos os trabalhos de Alayon (1) e L. de Souza Lima (2) , N. Souza Campos (3) , Rotberg (4) , Büngeler (5) , Fernandez (6) , nos quais se encontra ampla referência relativa ao valor diagnóstico e prognóstico da lepromino-reação, ao seu significado clínico e à sua especificidade bem como ao quadro histológico que a caracteriza, esclareceram de forma completa e concorde os pormenores do referido fenômeno tornando assim supérfluo em nos deter sôbre esses argumentos.

Tem por fim nossa comunicação discutir qual seja o provável mecanismo de produção da assim chamada reação de Mitsuda e estudar, sob o aspecto doutrinário, a que correspondem os fenômenos que observamos no paciente, investigando as relações existentes entre o comportamento da reação lepromínica e os conceitos que a patologia nos fornece sôbre alergia e imunidade.

Encontramos, sôbre tal argumento, interessante trabalho de Moacyr de Souza Lima (7), cujas conclusões aceitamos plenamente, no qual com riqueza de argumentações discute a justeza de considerar a reação de Mitsuda como um índice de estado alérgico do paciente.

Muitas foram as tentativas feitas no sentido de explicar o mecanismo das cute ou intradermoreações, sejam elas praticadas com extratos microbianos (como a reação tuberculínica) ou com toxinas (como a reação de Schick, a reação de Dick, a da melitina de Burnet etc.) ou com substâncias albuminóides ou outras substân-

(*) Comunicação feita na Sessão do 11 de agosto de 1945 da Sociedade Paulista de Leprologia.

cias (como nas cute-reações feitas com testes para o estudo dos fenômenos anafiláticos).

Essas tentativas seguiram em linha geral dois caminhos: 1.º) o estudo dos fenômenos fisico-químicos. 2.º) o estudo dos quadros histopatológicos.

O estudo do comportamento fisico-químico dos tecidos onde foi praticada a cute-reação acha-se intimamente ligado às modernas concepções sobre a constituição celular.

A célula não pode ser considerada como substância morta sob o aspecto em que se nos apresenta nos preparados histológicos após a ação dos diversos fixadores, mas sim como um complexo que, sob o ponto de vista fisico-químico, pode ser considerado resultante de dois elementos: 1.º) de agregados compactos de moléculas albuminóides ou "micelas" cuja constituição é extremamente complexa e variavel, sendo difficilmente definível porquanto se acha em continuas transformações, conseqüentes à sua própria complexidade; 2.º) da água em que as "micelas" se acham em suspensão sendo que ela é que contém substâncias albuminóides, lipóides, compostos ternários colóides ou não e sais.

A contínua destruição das "micelas" segue-se uma síntese reconstrutiva delas, a qual está ligada à ação especial de determinados fermentos os quais por sua vez resultam das frações micelares desintegradas e agem aglomerando as moléculas em suspensão na água inter-micelar.

Em resumo, podemos dizer que a substância vivente sob o aspecto fisico-químico se comporta como um complexo de albuminóides sólidos, as "micelas", suspensos em um líquido no qual há também as substâncias e os fermentos produzidos pela desintegração das "micelas", sendo essas últimas assimiladoras dos materiais nutritivos vindos do exterior.

Os colóides celulares acham-se normalmente em equilíbrio, equilíbrio esse sem dúvida instavel e capaz de reagir aos estímulos que provem do exterior através das trocas nutritivas e do interior resultantes da desintegração e aproveitamento dos materiais celulares.

No estado normal êsse equilíbrio é assegurado de modo constante, rompendo-se porém no curso de alguns estados patológicos dando lugar a fenômenos comparáveis aos da floculação "in vitro" dos líquidos coloidais.

Na cute-reação verificar-se-iam fenômenos análogos àqueles que se verificam em tais estados patológicos. Sob a influência de um extrato microbiano, de uma toxina, de uma albumina heterogênea etc., afinal daquele complexo de elementos que costumamos chamar de antígenos, os líquidos humorais, sensibilizados pela pre-

sença de anticorpos, adquiririam a propriedade de produzir uma floculação.

Essas precipitações, que se verificam na intimidade dos tecidos, constituiriam um ponto de atração para as células móveis, as quais afluiriam no local a fim de desembaraçar o organismo dos elementos insolúveis.

Reduzidas à sua expressão fisico-química mais simples, todas as cute ou intradermo-reações resultariam da destruição do equilíbrio coloidal dos elementos celulares, verificando-se, no fim de contas, nos indivíduos sensibilizados, sempre a mesma propriedade fundamental, isto é. a capacidade, por parte dos seus humores de dar lugar à ruptura do equilíbrio coloidal quando em contacto com o antígeno.

Dita concepção que, como dissemos, encontra apoio nos análogos fenômenos de floculação e precipitação verificáveis "in vitro" por reações antígeno-anticorpos, conseguiu relativa confirmação nos achados histopatológicos. Estes nos informam sobre a modalidade e a seqüência com que se vão processando os fenômenos reativos que se traduzem clinicamente pela positividade da cute-reação ajudando-nos, até certo ponto, a distinguir as alterações que podem ser consideradas inflamatórias vulgares, das que correspondem a modificações características constituindo o substrato histológico da reação. Concorreu ademais o estudo histopatológico, com a investigação clínica, na distinção das várias modalidades das reações por hipersensibilidade e, especialmente, na diferenciação entre as verdadeiras reações alérgicas e as anafiláticas.

A concepção fisico-química do mecanismo da cute-reação não só influiu profundamente na interpretação do significado da reação alérgica como também muito contribuiu para a criação de novos conceitos relativamente às relações desta com a imunidade, com a qual, em um primeiro tempo, era identificada. Pareceu com efeito impossível aos pesquisadores que um fenômeno tão complexo como o imunitário pudesse ser reduzido a um fenômeno tão simples como o da ruptura do equilíbrio coloidal celular.

Na possibilidade de identificação destes dois fenômenos foram encontradas objeções cada vez mais sérias em consequência das novas e importantes contribuições relativas aos fenômenos alérgicos, vindas à luz especialmente no campo da tuberculose, campo este que ainda é o que deve ser considerado clássico para os estudos da alergia.

Calmette (8), nos seus magistrais trabalhos, concluía que a alergia não é uma manifestação de imunidade, mas tão somente o sinal que demonstra a presença da infecção. Mais tarde a necessidade de distinção entre alergia e imunidade foi sustentada por

muitos outros experimentadores baseando-se sôbre considerações diferentes: Sabin em uma série de trabalhos feitos em colaboração com Doan (9) , Forkner (10) , Smithburn (11) etc., estudando a possibilidade de diferenciar quimicamente as funções patogênicas do bacilo de Koch, chega a concluir que enquanto os fenômenos alérgicos são conseqüentes aos constituintes protéicos e aos carboidratos dos bacilos, é a imunidade dependente dos constituintes lipídicos que provocam as alterações específicas teciduais.

Recorrem outros a artificios diferentes como à inoculação de bacilos em um foco de flogose alérgica, produzido por outro alérgeno, afim de estabelecer se eventual modificação concomitante dos fenômenos imunitários faz com que a reação superveniente sofra atraso ou atenuação tomando por base aquela obtida em animais testemunhas. Sensibilizaram assim Klopstock, Pagel e Guggenheim (12) cobaios contra o atoxil diazotado, isto é contra um apteno que dá hipersensibilidade de desenvolvimento lento comparável ao da tuberculina; em um segundo tempo injetaram o apteno em função do alérgeno isoladamente na pele de um flanco e juntamente com bacilos de Koch na pele do outro flanco, tendo sido observada neste a presença de reação alérgica com formação de nódulo e crosta, sem destruição precoce dos bacilos, os quais formaram um foco tuberculoso local, seguido de difusão da moléstia, como nos animais não sensibilizados. Decorreu portanto a infecção sem ser influenciada pela reação alérgica local preexistente, demonstrando a independência da imunidade dos fenômenos alérgicos.

Thomsen e Petersen-Biergaard (13) sensibilizaram cobaios por meio de sôro de cavalo injetando a seguir, subcutaneamente, bacilos emulsionados no próprio sôro de cavalo, de maneira que êstes entravam em contacto com um foco de recente e violenta reação alérgica. Esses autores não observaram, empregando pequenas doses, nenhuma atenuação das infecções. Quando injetadas fortes doses de bacilos, as infecções se mostravam com evolução um pouco menos grave, comparativamente com as obtidas em tecidos normais, o que levou os referidos experimentadores à conclusão de que houve no ponto do enxerto simplesmente uma diminuição do número dos germes conseqüente à grande aflluência leucocitária.

Em uma série de recentes e muito interessantes trabalhos, sôbre os quais não podemos nos deter demasiadamente por razões de tempo, Rich, Jennings e Downing (14) , Pagel (15) , Elizalde, Stoiz, Anchezar (16) etc., chegam a concluir que se l impõe, na tuberculose, uma diferenciação do fenômeno alérgico daquele imunitário, demonstrando ser característico do primeiro uma reação precoce exsudativa, atenuada pelo fator tempo, e do segundo, uma reação pro-

liferativa, mais tardia, que se acentua com o aumento da resistência à infecção.

Segundo êsses autores a dessensibilização, que leva à abolição dos fenômenos alérgicos, não influe sôbre a intensidade dos fenômenos imunitários.

Menos absolutos são, nesse campo, outros autores, como por exemplo Zironi (17), que observou ser a tuberculina um derivado muito impuro do bacilo de Koch e não ser muito acertada a afirmação que a alergia tuberculínica corresponda a uma hipersensibilidade para com o bacilo vivo, de maneira a poder suceder que, desaparecida a reação tuberculínica, persista uma modificação da reatividade específica frente ao germe e que, em tal caso a alergia corresponda a uma verdadeira e eficaz função defensiva.

Tytler (18) objeta que a demonstração da alergia tuberculínica é muito mais fácil do que a da imunidade e que em determinados períodos da infecção a alergia pôde já ser evidente ao passo que a imunidade, mesmo existindo, não pode ser ainda demonstrada objetivamente com os meios de que dispomos, levando-nos a pensar que se trate mais de uma diferença na demonstração dos fenômenos do que de uma verdadeira independência deles.

Destas opiniões, mais ou menos em contraste, emerge atualmente como aceita pela maior parte dos autores a seguinte opinião conciliadora: os fenômenos de hipersensibilidade colaboram talvez na gênese da imunidade; esta porém não se identifica e não se acaba tom a alergia, havendo outros fatores celulares e humorais que intervem para completá-la.

A alergia é um dos aspectos da imunidade, uma das armas de que o organismo lança mão, utilizando-a mais ou menos completamente, e nem sempre em todos os casos, para a sua defesa. Tal entrelaçamento dos fenômenos que caracterizam a alergia e dos que caracterizam a imunidade, como dos que caracterizam os fenômenos específicos e inespecíficos, torna muitas vezes difícil, obscuro e complexo o problema.

Mesmo partindo de outro ponto de vista, foi por alguns autores defendida a diferença substancial entre alergia e imunidade.

As manifestações alérgicas seriam fenômenos eminentemente de hipersensibilidade orgânica, existindo portanto em todo o organismo a capacidade de reação perante ao antígeno, e as reações diferentes que se observam ora cutâneas, ora respiratórias, ora digestivas, ora vasomotoras dependeriam tão somente de particular exteriorização da predisposição orgânica geral.

Ao contrário, a imunidade seria fenômeno eminentemente celular ou tecidual, ligado especialmente a hiperatividade dos elementos do sistema retículo - endotelial, capazes de determinar um

bloqueio do agente infeccioso bem como sua destruição e a produção de substâncias microbicidas.

Enquanto a alergia seria um fenômeno orgânico, pode-se dizer diatésico, que se desenvolve freqüentemente, mas algumas vêzes não obedecendo a finalidades úteis para o individuo (como acontece nas moléstias alérgicas), a imunidade seria um fenômeno local apresentando sempre caracteres defensivos e portanto finalidades eurísticas para o organismo.

São numerosíssimas as discussões e experiências referentes ao elemento de separação entre o que é alergia e o que é imunidade.

São atualmente, em linha geral, por todos aceitas as opiniões que levam a localizar nos elementos do S.R.E. o mecanismo imunitário. Por razões de tempo não nos deteremos sobre a grande série de experiências que concorreram para que se chegasse a tal conclusão, lembraremos apenas os trabalhos de Pfeiffer e Lubinsky (19), a longa série de publicações de Jugendblut (20-25) demonstrando a formação de anticorpos no sistema histocitário, as pesquisas de Rosenthal e Friedlander (26), de Kritschewsky e colaboradores (27) e de Collon (28) demonstrando que o bloqueio do referido sistema inibe os fenômenos imunitários, as de Amako (29) provando que o enxerto de baço de animais imunizados em animais são determina nestes o aparecimento de anticorpos, as de Bieling (30) e Antonioli (31) demonstrando que a esplenectomia inibe a formação de corpos imunitários, isto para citar apenas alguns dos muitíssimos trabalhos que existem sobre o assunto os quais levaram à conclusão que, em linha geral, deve-se admitir que o S.R.E. na totalidade, e sua porção esplênica em particular, intervem efetivamente na produção do estado imunitário.

Por outro lado, devemos também notar, com referência aos fenômenos Alérgicos, que alguns autores afirmam sua íntima relação com as funções do S.R.E..

Assinalaremos, entretanto, que em geral, Estes autores se limitaram ao estudo da provocação de choques anafiláticos (como nos trabalhos de Schittenhelm e Erhardt (32), Siegmund (33), Musante (34), Handel e Malet (35), Wedelkind (36) etc.) ou a pesquisas em que se torna muito difícil distinguir a verdadeira reação alérgica dos concomitantes fenômenos imunitários como naquelas de Freund (37), que demonstrou a necessidade de estar o S.R.E. íntegro afim de que se possa verificar o fenômeno de Koch, conclusão esta não concordante com a de Paraf (38), que se dedicou a pesquisas análogas.

Como acabamos de ver, devemos, mesmo neste campo, nos apegar a conclusões conciliativas, admitindo que os fenômenos imunitários estão principalmente ligados a uma reação reticulo - histoci-

tária a qual determina, nas células e nos próprios tecidos, o aparecimento de propriedades antimicrobianas. Quanto aos fenômenos alérgicos, mesmo não excluindo a participação do S. R. E., estariam em jogo especialmente hipersensibilidades orgânicas que se evidenciarão por fenômenos vasomotores, exsudativos, e por reatividade flogística em geral, que pode preparar, mas que não se pode identificar com o fenômeno característica da imunidade, o qual deve ser considerado como o resultado de uma modificação da célula acarretando nela maior capacidade defensiva, isto é aumento de seu poder de captação e de destruição do germe.

Diante do conceito da dissociação entre alergia e imunidade, o que é hoje em dia objeto de estudos e debates intensos, quer nos parecer que a reação lepromínica adquiriu posição especial e o seu estudo nos poderá trazer elementos muito importantes, que muito contribuirão para um juízo sobre esse problema geral.

Costuma-se considerar a reação lepromínica como alérgica, sendo hábito geral, baseado essencialmente nos estudos de Fernandez, distinguir duas fases: uma eminentemente eritematosa com leve infiltração apreciável nas primeiras 24 a 48 horas e uma nodular, com tendência, ulcerativa que aparece na 3.^a semana.

Quer nos parecer que este especial modo de comportamento permite demonstrar que na reação lepromínica, mais do que em qualquer outra prova, existem elementos para poder considerar a possibilidade de uma dissociação entre alergia e imunidade e que, por isto, esta reação constitui o meio ideal para estudar as relações existentes entre esses dois fenômenos.

Sem querer entrar em pormenores especiais, que deverão se apoiar sobre pesquisas experimentais ulteriores, chamamos contudo a atenção para alguns dados em favor da opinião que emitimos.

Sob o aspecto clínico, os tempos diversos em que as duas modalidades de reação à lepromina se manifestam, induzem a pensar que a resposta precoce eritematosa representa a expressão do fenômeno alérgico e aquela tardia e nodular, a expressão da defesa imunitária. Com efeito, sabemos que também nas infecções de outros tipos, os fenômenos alérgicos que correspondem histologicamente aos fenômenos vasomotores e que físico-quimicamente consistiriam em modificações do estado coloidal celular, observam-se precocemente ao passo que os fenômenos histógenos que caracterizam os processos imunitários, instituem-se tardiamente.

Interessante também é a observação de Büngeler e Fernandez (5) relativamente à intradermo reação feita com lepromina filtrada através de vela L 3 e portanto priva de corpos bacilares, não provocando reação nodular tardia mas somente halo eritematoso, fato este que está de acordo com a hipótese acima referida. Sabe-

mos, pelo que nos indicam as provas experimentais com o bacilo de Koch, que as toxinas do germe são capazes apenas de determinar no animal uma sensibilização alérgica, sendo porém necessária a presença de corpos bacilares no antígeno para se conseguir o movimento proliferativo a cargo dos elementos mesenquimatosos, a estimulação e a ativação dos componentes do sistema retículo-histocitário ao qual se acha ligado o processo imunitário. São muito demonstrativas a tal propósito, as experiências de Mollendorf (39), Lowenstein (40), Bruni e Segre (41) com referência a Estes fenômenos.

No estudo histopatológico da reação lepromínica encontramos elementos a favor do conceito por nós exposto.

Segundo o bem documentado trabalho de Büngeler e Fernandez (5), sobre tal argumento, torna-se evidente que a reação precoce, determinada pela injeção intradérmica de lepromina quer do tipo estandardizado, quer filtrada, demonstra a participação intensiva da rede vascular, com edema consecutivo e infiltração de células redondas, de leucócitos polimorfonucleares, isto é, reações inespecíficas apresentando forte e constante eosinofilia, bem como reação colagênica do tipo fibrinóide, alterações estas características das formas alérgicas em geral, em contraposição da reação tardia onde encontramos a estrutura granulomatosa rica em células epitelióides, células gigantes, estrutura esta que, segundo a lei de Jadassohn e Lewandowsky, demonstra acentuado poder imunitário do tecido que lhe faculta a desagregação dos bacilos, graças à ação de substâncias microbicidas elaboradas por êle.

Considerando além disso as relações que a prova lepromínica apresenta com a clínica, temos novas e mais convincentes confirmações do conceito por nós exposto, reservando porém este assunto para objeto de um trabalho futuro.

O tema por nós escolhido para a comunicação de hoje, se refere às bases teóricas da reação lepromínica, queremos, pois, limitar-nos unicamente a êle.

Em base ao que expusemos, não nos parece que se possa estabelecer paralelo, como se costuma fazer, entre a reação tuberculínica no tuberculoso e a reação lepromínica no leproso, sendo permitido, quando muito, estabelecê-lo entre a reação precoce, ou reação de Fernandez, e a reação de Von Pirquet, emquanto que para a reação de Mitsuda deveríamos tomar, como termo de comparação, o fenômeno de Koch da tuberculose experimental.

Com efeito, o fenômeno de Koch também representa uma expressão típica do processo imunitário o qual se manifesta com a complexidade que caracteriza os processos biológicos. Esse fenômeno

permite, muito menos claramente do que na reação lepromínica, diferenciar o fenômeno alérgico precoce do estágio imunitário tardio por reação proliferativa, como o demonstram as pesquisas feitas por Rich (14) , Pagel (15) , Elizalde (16) e outros.

Não queremos, com isto, chegar à conclusão que os dois fenômenos que constituem a sensibilização alérgica e o estado imunitário, se apresentem ou se devam considerar como completamente distintos e muito menos como contrastando entre si, como acreditam Sabin e seus colaboradores.

Segundo nossa opinião, como já disemos, o fenômeno da hipersensibilidade, base da alergia, pode representar adiantamento e preparação dos fenômenos imunitários à produção dos quais intervêm outros elementos teciduais e talvez humorais. Laços de continuidade, mais ou menos evidentes ligam os dois fenômenos, que se apresentam algumas vezes intimamente ligados e outras vezes menos estritamente concatenados entre si.

A reação à lepromina representa, segundo nosso modo de pensar, um dos mais claros exemplos da existência de íntimas relações entre a alergia e a imunidade e ao mesmo tempo da necessidade de separação destes dois fenômenos.

RESUMO

O autor expõe os dados relativos ao estudo atual dos conhecimentos sobre as relações existentes entre a alergia e a imunidade.

Baseado sobre as pesquisas físico-químicas e histopatológicas feitas para esclarecer o fenômeno da alergia, o autor releva as diferenças existentes entre os dados característicos da hipersensibilidade alérgica e os da defesa imunitária.

Discute a sede dos fenômenos, demonstrando que, enquanto a reação alérgica deve ser considerada, principalmente, como fenômeno geral humoral, a defesa imunitária é eminentemente um fenômeno do sistema retículo-endotelial.

Perante tais conhecimentos o autor discute como deve ser interpretada a prova da lepromina e, conclui que, enquanto na reação precoce há elementos a favor de um processo alérgico, na reação tardia há um quadro de processo imunitário.

Acha que não se deve fazer um paralelo entre a reação tuberculínica no tuberculoso e a lepromino-reação no leproso, a não ser que, se tome em consideração somente a reação precoce. A reação tardia encontraria um termo de comparação com o fenômeno de Koch da tuberculose experimental, expressão típica de processo imunitário.

O autor conclui que a lepromino-reação representa, na sua opinião, um dos mais claros exemplos da necessidade de se separar a

alergia da imunidade e, ao mesmo tempo, da existência das íntimas relações entre esses dois fenômenos.

B I B L I O G R A F I A

- 1) ALAYON — **Histologia do leprolin-test nos lepromatosos.** — Rev. Bras. de Leprol. 1939, pg. 3.
- 2) ALAYON e SOUZA LIMA L. — **Sôbre a histologia da reação de Mitsuda em lepromatosos.** — idem 1940, pg. 367.
- 3) SOUZA CAMPOS N. — **Aspects cliniques de la lèpre tuberculoide de Verdant.** — Rev. Bras. de Leprol. 1937, n.º especial (bibl. prec.).
- 4) ROTBERG A. — **Valor prognostico da leptomina-reação de Mitsuda.** — Rev. Bras. de Leprol. 1944, pg. 367 (bibl. prec.).
- 5) BUNGELER W. e J. M. M. FERNANDEZ — **Estudo clínico e histopatológico das reações alérgicas na lepra.** — Rev. Bras. de Leprol. 1940. vol. VIII, p. 157.
- 6) FERNANDEZ — **L'injection de "Leprolin" chéz lea lepreux.** — Rev. Bras. de Leprol. 1938. Vol. VI.
- 7) SOUZA LIMA M. — **O. teste de Mitsuda é reação alérgica?** ... Rev. Bras. de Leprol. 1942. Vol. X.
- 8) CALMETTE — **L'allergie tuberculínique.** — Annals de l'Inst. Pasteur, 1932, vol. 49, p. 279.
- 9) SABIN e DOAN — Journ. of Experim. Med. 1926. p. 823.
- 10) SABIN, DOAN e FORKNER — Journ. of Experim. Med., 1930, p. 113.
- 11) SABIN e SMITHBURN — Journ. of Experim. Med., 1932, p. 867.
- 12) KLOESTOCK, PAGEL e GUGGENHEIM — Klin. Woch., 1932, vol. 44.
- 13) THOMSEN e PEDERSEN-BJERGAARD — Acta patol. e microbios escandinavica, 1933, Suppl. 13, p. 161.
- 14) RICHMENNING e DOWNING — The persistence of immunity after the dissociation of allergy desensibilization.— Bull. of The John Hopkins Hos. 1933, p. 173.
- 15) PAGEL — **New experiments on the dissociation of allergic hypersensitivity and immunity.** — Journ. Path. and Bact. 1937, p. 643.
- 16) ELIALDE, ITOIZ e ANCHEZAR — Tuberculosis experimental y de sensibilizacion tuberculínica. — Acad. Med. de Buenos Aires, 1943, p. 185.
- 17) ZIRONI — **Sulfa natura dell'immunità.** — Boll. dell'Istit. Sieroterapico Milanese, 1934, IV, p. 73.
- 18) TYTLER — **On "Sistem of Bacter".** — London His. Majesty's Stationers Office, 1930, vol. V.
- 19) PFEIFFER e LUBINSKY — **The effect of oral Immunisation.** — Zeitschr.
- 20) JUGENBLUT — The rôle of the R.E.S. in Immunity. — Journ. of exp. Med., 1927, p. 609.
- 21) JUGENBLUT — idem — 1928, p. 261.
- 22) JUGENBLUT e BERLOT — Journ. of exp. Med., 1926, p. 129 - 597 - 613.
- 23) JUGENBLUT e GINN — Journ. of experim. Med., 1930, p. 5.
- 24) JUGENBLUT e NEWMAN — Journ. of experim. Med., 1930, p. 15.
- 25) JUGENBLUT e TRAUTWEIN — Deutsch. arch. fuer Klin. Mediz., 1930. p. 28.
- 26) ROSENTHAL e FRIEDLANDER — **Reticuloendothel and Immunkorperbildung.** — Zeitsch. f. exeerim. Med., 1933, p. 1.
- 27) KRITSCHESKY e HERONIMUS — **Ueber die Bedeutung des R.E.S. bei Infektions-Krankhden** — Zeitschr. Immun. foschung, 1933, p. 242 (bibliogr.)

- 28) COLLON — **De l'effet du biocage du S.R.E. sur l'immunité naturelle et acquise.** — Arch. int. de med. exp., 1927, p. 273.
- 29) AMAKO — **Ueber die Rolle der Milz and der Leber bei der Antikörperbildung.** — Zeitschr. für Bakt., 1930, p. 470.
- 30) BIELING — **R.E. und Immunitaet.** — Zeitschr. für Bakt., 1929, p. 195 e 238.
- 31) ANTONILI — **Sistema reticulo-endoteliale e immunità istogena.** — Giorn. Ital. Batteriologia, 1931, p. 86.
- 32) SCHITTENHELM e ERHARDT — **Aktive anaphylaxie and R.E.S.** — **Zeitschr. f. experim. Med., 1925, p. 75.**
- 33) SIEGMUND — **Reticuloendothel und aktives Mesenkym.** — Bel. zur Med. Klin., 1927, p. 1.
- 34) MUSANTE — **Sui rapporti fra S.R.E. e anafilassi.** — Biochimica e Terap. sperim., 1924, p. 487.
- 35) HANDEL e MALET — **Anaphilaxie und R. E.** — Virchow's Arch., 1930, p. 22.
- 36) WEDEKIND — **Ueber die Bedeutung des atives Mesenkymys bei der Antigen-Antikoerper Reaktion.** — Zeitschr. f. exp. Mediz., 1927, p. 404.
- 37) FREUND — **Recherches sur la réinfection tuberculeuse du cobaye.** — C. R. Soc. Biol., 1926, p. 1181.
- 38) PARAF e LEWE — **Problèmes cliniques de l'immunologie.** — Presse Med. 1940, p. 726.
- 39) MOLLENDORF — Munch. Mediz. Woch., 1927, p. 35.
- 40) LOWENSTEIN — Wiener Klin. Woch., 1931, p. 181.
- 41) BRUNI e SEGRE — **Le reazioni delle cellule nella infezione tuberculare.** — Milano-Sperling e Kupfer, 1929 (Bibliogr.)

Anti-toxico, anti-necrotico, anti-infeccioso

ADROSIN

**AUTO E HETERO-INTOXICAÇÕES
TOXEMIAS DAS DOENÇAS INFECCIOSAS
ENFERMIDADES HEPÁTICAS
ESTADOS ALÉRGICOS
PRÉ E POST-OPERATÓRIOS
VEÍCULO DOS ARSENOBENZÓIS**

USO INTRAMUSCULAR OU VENOSO

V. GIOLITO & CIA. LTDA.

FABRICA DE
VIDRO NEUTRO V. G.

PARA AMPÓLAS DE
QUALQUER TAMANHO

RECEBEMOS ENCOMENDAS DE
QUALQUER TIPO DE AMPÓLA

MATERIAL CIENTIFICO
— E SANITARIO —

RUA VISCONDE DE PARNAÍBA, 1481
FÔNE: 9-2581 — CAIXA POSTAL: 2907

SÃO PAULO
(Brasil)