

REVISTA BRASILEIRA DE LEPROLOGIA

(2.^a Série da Revista de Leprologia de São Paulo)

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PAULISTA DE LEPROLOGIA

(Declarada de Utilidade Pública. Lei n.º 2891 de 23-XII-1954)

E DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LEPROLOGIA

VOLUME 26

JANEIRO-MARÇO DE 1958

NÚMERO 1

EDITORIAL

INDUÇÃO DA REATIVIDADE LEPRÔMÍNICA POR MEIO DA TESTAGEM REPETIDA

Dedicou a Revista Brasileira de Leprologia o n.º 3, de seu Vol. 25 (julho-setembro de 1957), inteiramente à publicação das respostas às consultas que o dr. Nelson de Souza Campos, então Editor da Revista, endereçara a leprologistas, tisiologistas, bacteriologistas e imunobiologistas procurando assim obter a opinião de técnicos de notória autoridade sobre a possibilidade da indução da reatividade lepromínica por efeito de testagens repetidas. Foi, como aqui já se citou, o editorial de H. W. Wade, publicado no *International Journal of Leprosy*, 3: (2), 1955, revendo os trabalhos até então aparecidos sobre a viragem do teste lepromínico após reiteradas aplicações, que chamou a atenção dos estudiosos do assunto para a necessidade de se procurar esclarecer o tema em pauta, dado, principalmente, a relevância que grangeara o assunto com a divulgação de inúmeros trabalhos sobre o BCG e Lepra, trabalhos êsses que, pela essência mesmo de sua execução, sugeririam a premência de obter-se uma interpretação sobre a possibilidade da indução da reatividade lepromínica observada após testagens repetidas.

Opinaram sobre tão momentosa questão pesquisadores e técnicos de indiscutível autoridade e a Revista Brasileira de Leprologia sente-se satisfeita por ver atingida sua finalidade publicando o farto e valioso material procedente dos mais diversos centros de estudos propiciando assim, aos seus leitores, dados coligidos das mais diversas fontes e que, certamente, constituirão bases para a melhor apreciação e a possível e almejada elucidação de tão palpitante problema.

Recebeu a Revista Brasileira de Leprologia, posteriormente à publicação de seu número especial dedicado ao assunto, as respostas do Prof. Hugo Pesce e do Dr. José Neyra Ramirez, destacados leprólogos peruanos, e a do Prof. Luíz Marino Bechelli cuja contribuição ao estudo da leprologia é por todos reconhecida; permitiu-se, dando assim maior ênfase à sua resposta, o Prof. L. M. Bechelli aditar considerações outras às encaminhadas por carta portadora de sua resposta, datada de 2 de outubro de 1957 e que, extraviando-se, não chegára em tempo às mãos do Editor da Revista Brasileira de Leprologia.

Técnicos de renomada capacidade e devotados ao estudo da questão em debate, não poderia a Revista Brasileira de Leprologia deixar de acolher e dar publicidade às suas respostas, o que faz com imensa satisfação, dando por encerrada, no entanto, neste número, a publicação de respostas às consultas efetuadas, deixando porém aqui assinalado que se sentirá sumamente honrada em publicar trabalhos de seus ilustres e prezados colaboradores que queiram

divulgar suas contribuições para a elucidação dos problemas da imunobiologia da lepra.

Focalizando a importância dos estudos da imunobiologia da lepra, permitindo-nos relembrar o relevante e preponderante papel que se pretende emprestar à utilização do BCG na profilaxia da lepra, ressaltando assim a necessidade do processamento de novos estudos elaborados dentro do maior rigorismo científico e orientados segundo as recomendações do "Relatório da Comissão encarregada de apresentar ante-projeto do plano de estudos clínicos, imunobiológicos e epidemiológicos sobre a utilização do BCG na profilaxia da lepra" (Rev. Brasil. Leprol., 25: (4) 413-414, 1957) recomendações que encontram maior justificativa ainda quando coincidem com a opinião de Wade (Rev. Brasil. Leprol., 25: (3) 191, 1957) que, com sua experiência, sugere "...a grande necessidade de se realizarem estudos em larga escala e a longo termo, sobre uma base cuidadosamente organizada".

Finalizando, não pode a Revista Brasileira de Leprologia deixar de agradecer as inúmeras manifestações de aplausos recebidas por ter contribuído, e de modo efetivo, para as observações e estudos dos nossos técnicos, coligindo e colocando à sua disposição, para fundamento e orientação de seus trabalhos, farto e valioso material de consulta consubstanciado nas opiniões dos mais proficientes e dedicados estudiosos da matéria em foco.

27. Resposta do PROF. HUGO PESCE, catedrático de Medicina Tropical da Universidade de Lima e médico-chefe da Divisão de Lepra do Perú.

"Sr. Dr. Nelson de Souza Campos

Editor da Revista Brasileira de Leprologia

S. Paulo

Prezado Doutor,

Tendo recebido sua circular de junho p. p., na qual delinea um interessante e delicado problema imunobiológico, juntando a resposta de meu discípulo Dr. Negra Ramirez, desejo manifestar que faço minhas as opiniões externadas pelo referido colega em sua resposta que considero fundamentada.

Quero acrescentar que, sob o ponto de vista imunobiológico teórico, devemos pensar que a melhor e mais específica imunidade seria aquela obtida mediante vacinação com bacilos de Hansen vivos, porém, atenuados. Naturalmente seria exigido o cultivo do bacilo de Hansen de maneira segura, o qual, provavelmente, permitiria, também, a diferenciação dos bacilos parahansenianos. Entre os bacilos de Hansen ou parahansenianos que subsistiram definidos, alguns poderiam não ser formas metamórficas, mas simplesmente paramórficas, ou tenham adquirido (por mecanismo análogo ao fenômeno denominado "virus-like" por Stanley) determinadas propriedades de ataque ou antigênicas, diferentes da espécie principal. Não estaria relacionado com o tipo benigno de lepra ou com um tropismo estritamente neural? Se as culturas conseguiram tudo isso, não seria difícil obter formas vivas atenuadas para vacinação, da mesma maneira que se atenuou o bacilo tuberculoso do tipo bovino para a preparação da vacina BCG.

Parece-nos oportuno assinalar essa ordem de idéias, esperando que no futuro tenhamos a satisfação de obter culturas seguras e, pelo mesmo caminho uma vacina específica, depois de frustradas as esperanças depositadas num antígeno obtido do "Bacilo mariano" qualificado de paratuberculoso e que bem poderia ser um parahanseniano de utilidade limitada.

Por enquanto continuamos acreditando que o melhor meio imunológico de profilaxia da lepra é a vacinação BCG.

Receba distinto colega, nessa oportunidade, a segurança de minha maior consideração e apreço.

Lima, 18 de janeiro de 1958.

(a) Hugo Pesce."

28. Resposta do DR. JOSÉ NEYRA RAMIREZ, médico-auxiliar da Divisão de Lepra do Peru.

*"Sr. Dr. Nelson de Souza Campos
Editor da Revista Brasileira de Leprologia
São Paulo*

Distinto Colega,

Em resposta à sua atenciosa circular do mês de junho p. passado, na qual é focalizado um problema de grande interêsse para a profilaxia anti-leprosa, devo dizer-lhe o seguinte:

1.º — A Escola Leprológica Peruana sempre criticou o uso das leprominas integrais, devido à grande quantidade de produtos espúrios que acompanham a fração antigênica. Pensamos que, para partir de bases sólidas, deve ser empregada, de forma generalizada, uma lepromina bacilar com a qual os resultados sejam uniformes e seguros. Infelizmente, nossa lepromina bacilar de procedência visceral "ex-cadavere", que preparamos em grande quantidade segundo as premissas traçadas pelo Dr. Jorge Campos Rey de Castro, a lepromina "Campos", apesar de haver sido reconhecida de valor igual ao da lepromina "ex vivo" por investigadores estrangeiros e particularmente pelos peruanos, não entrou na prática corrente. Preferimos usar a lepromina integral procedendo-se diluições de lepromina para "ahorrar" bacilos quando no fígado e no baço de lepromatosos falecidos, encontramos enorme quantidade de bacilos de Hansen.

Trouxemos à apreciação êsse fato, pois do uso da lepromina integral, com os produtos não antigênicos que a acompanham, derivam, seguramente, numerosos resultados que no fundo, são alterados pelas impurezas que participam na produção das reações tissulares.

Isto firmado, devemos esclarecer que é um fato reconhecido, desde Mitsuda até Ignacio e Palafox (para citarmos o primeiro e o último em ordem cronológica) que as injeções repetidas de lepromina podem positivar a reação de Mitsuda. Porém, todas elas provocam o desencadeamento de imunidade anti-leprosa? Em se tratando de lepromina integral, não será somente uma sensibilização, uma reação a corpo extranho? Foram realizados estudos comparativos, como os já existentes com o BCG, do poder protetor da "lepromino-vacinação"?

Essa, finalmente, não é mais do que uma vacinação com bacilos mortos que — como se sabe — são capazes de provocar certo grau de resistência adquirida porém de duração efêmera, pois, em imunologia sabe-se, também, que maior será a resistência adquirida quanto mais virulenta for a origem "vacinante".

2.º — Entretanto, os que trabalharam dedicadamente, estudando as relações imunobiológicas lepra-tuberculose, sabem muito bem que a primo-infecção tuberculosa provoca a resposta lepromínica positiva por correlação antigênica; que os tuberculosos que nunca estiveram em contacto com o bacilo de Hansen apresentam reações de Mitsuda positivas, que, inclusive, podem se apresentar mais intensas, "tuberculinizando" ainda mais a pessoa (perdoem o termo) com a introdução do BCG.

Finalmente há, ainda, maior fundamento imunobiológico no emprêgo dessa vacina pelas seguintes razões:

a) Bacilo vivo, de virulência atenuada, porém que em todo caso provocará uma imunidade maior do que a dos bacilos mortos.

b) Produz uma primo infecção tuberculosa, controlada e dirigida da qual se derivará uma imunidade relativa antileprosa expressa pela positivação do Mitsuda.

c) O resultado das estatísticas até a presente data demonstra seguramente que o maior número de casos novos do tipo "L" entre comunicantes são encontrados entre as pessoas que não receberam o BCG nas Campanhas Profiláticas.

Em conclusão devemos acrescentar:

1.º — *As injeções repetidas de lepromina, principalmente bacilar, positivamente, em nosso conceito, o Mitsuda por vacinação com bacilos mortos.*

2.º — *A vacinação BCG por se tratar de bacilos vivos têm maior fundamento imunobiológico para a provocação da resistência adquirida.*

3.º — *Está provada a eficácia dos antígenos tuberculosos naturais para produzir anti-corpos lepróticos, expressada pela ação favorável da primo-infecção tuberculosa na resistência anti-leprosa.*

4.º — *Sendo a vacinação BCG uma primo-infecção inócua e que goza das propriedades imunitárias da infecção natural, deve ser usada na profilaxia da lepra.*

5.º — *Devem ser relegadas ao esquecimento as leprominas integrais, fonte de erros, para se intensificar o uso das leprominas bacilares. Dada a diminuição dos bacilos de Hansen nos lepromas cutâneos, extraí-los das vísceras cadavéricas que conservam apreciável riqueza bacilar. Em resumo, deve ser generalizado, pelo menos para fins diagnósticos, o emprêgo da lepromina bacilar "ex-cadavere" (da qual possuímos centenas de centímetros cúbicos no Laboratório Central da Divisão de Lepra do Ministério da Saúde Pública e Assistência Social).*

Sem outro particular tenho o prazer de renovar a segurança de minha consideração, bem como a minha admiração por suas qualidades científicas e seu esforçado trabalho profilático.

Atenciosamente

a) *Dr. José Negra Ramirez"*

janeiro de 1958

29. Resposta do PROF. LUIZ MARINO BECHELLI, Professor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — Universidade de São Paulo. Ex-Diretor da Divisão da Dispensários do DPL.

Em editorial da Revista Brasileira de Leprologia, 1957:25(3)p. 167, SOUZA CAMPOS focaliza tema de palpitante atualidade, qual seja o da "Indução da reatividade lepromínica por meio da testagem repetida". Assinala que "O assunto readquiria atualidade com as verificações recentes de LUIZ M. BECHELLI e cols. em uma série de trabalhos em que defendiam a positividade (lepromínica) "expontânea", no sentido de ter ela ocorrido sem interferência de quaisquer vacinas ou medicamentos ou outras medidas ou agentes administrados deliberadamente com êsse fim".

Em virtude de nossos achados, obtidos em colaboração com PAULA SOUZA, QUAGLIATO, TOLEDO FERRAZ e NASSIF, e também em consequência dos dados de IGNACIO e cols., SOUZA CAMPOS enviou cartas a diversos leprólogos, bacteriologistas e alergistas, solicitando-lhes opinião sobre algumas perguntas que formulara. Tendo-a recebido em começo de setembro, enviamos-lhe em 2 de outubro a resposta, a qual, todavia, só lhe chegou às mãos em 16 de janeiro, em virtude de lamentável atraso do Correio, quando já estava no prelo o número acima referido da Revista Brasileira de Leprologia. Não obstante, dado o fato de que o ponto de partida do Editorial tivessem sido, em boa parte, os nossos trabalhos, após entendimento com SOUZA CAMPOS, ficou resolvida a publicação de nossa resposta no presente número desta revista.

Antes de transcrever o conteúdo de nossa carta, julgamos conveniente repetir de modo sumário, os nossos trabalhos, em colaboração com PAULA SOUZA, QUAGLIATO, TOLEDO FERRAZ e NASSIF, bem como os de alguns outros autores referentes ao assunto.

A POSITIVIDADE DA REAÇÃO DE MITSUDA INDUZIDA PELA INJEÇÃO DE LEPROMINA

Uma verificação dêste tipo deverá ser feita em material composto de indivíduos não comunicantes e sem provável exposição à lepra, com reação de Mantoux negativa. Êste estudo permitiria conclusões ainda mais seguras em áreas não endêmicas de lepra, em indivíduos Mantoux negativos.

I — A POSITIVIDADE LEPROMÍNICA INDUZIDA POR UMA ÚNICA INJEÇÃO DE LEPROMINA

Foram os seguintes os dados que obtivemos: 1 — Material do Asilo Anjo Gabriel (Rev. Brasil. Leprol., 1958:21(1)43-50) dentre 111 crianças com reação Mantoux negativa até 1:10, 46,2% tiveram reação de Mitsuda positiva; 2 — Em 3 localidades do Estado de São Paulo, dentre 364 crianças com reação de Mantoux negativa até 1:10, 267 (76%) reagiram positivamente à lepromina; 3 — A resposta também foi positiva em material da Fazenda Holambra (Rev. Brasil. Leprol., 1957:25(2)107-126), tuberculino negativos a 1:1.000, 44,3% (crianças e adultos) e 68,3% considerados apenas os adultos; 4 — Nos EE. UU. em colaboração com Rotberg e Keil (Mem. Congr. Internac. Lepra, Havana, 1948 e Internat. J. Leprosy, 1950:18(2)209, Mitsuda foi positiva em um grupo de 15 pessoas tuberculino-negativas (teste feito com PPD); 5 — Em um grupo de crianças testadas, houve 39 lepromino-negativas aos 30 dias; neste grupo, a repetição da leitura em prazos mais dilatados, até 85 dias, permitiu observar resposta positiva em 35,90% destas crianças (Rev. Brasil. Leprol. 1956:24 (1-2) 1-8).

Êstes dados evidenciam pois a positividade freqüente da lepromino-reação, já na feita do primeiro teste, na ausência ou provável ausência de exposição prévia à lepra e à tuberculose.

II — INDUÇÃO DA REATIVIDADE LEPROMÍNICA POR MEIO DE TESTAGEM REPETIDA

O material de estudo deve ter as mesmas características já consideradas previamente. Todavia, a presença ou não de positividade tuberculínica provavelmente tenha importância bem menor, pois observada a negatividade do primeiro teste lepromínico, embora positiva a reação de Mantoux, a viragem lepromínica após testagem repetida, poderia decorrer principalmente por conta da lepromina, que é o fator novo introduzido na investigação.

A positivação lepromínica após testagem repetida fôra observada por BARGHER, CERQUEIRA (1935), DE LANGEN (1929), LARA (1989 e 1940), SOUZA CAMPOS (1937 e 1945), FERNANDEZ (1947) e outros.

Dentre os trabalhos recentes assinalamos os seguintes: 1.º — Em nossas observações no Asilo "Anjo Gabriel" e em três localidades do interior, a viragem lepromínica no segundo teste foi de 80%; na Fazenda Holambra entre holandeses e nacionais a positivação ocorreu em 41% e 60% dos casos respectivamente. 2.º — VALLS, COMAS & SALA, observaram viragem em 72,22% dos casos (previamente receberam vacinação antivariólica e vacina tríplice). 3.º — SOUZA CAMPOS (Monografia sobre "Preventório", com Bechelli, 1948 p. 111), em 122 crianças lepromino-negativas no primeiro teste, observou a positivação no segundo em 82% delas; de 32 crianças com 1+ observou a intensificação para 2+ e 3+ em 68,75%; de 2+ para 3+ a intensificação sobreveio em 72,31% de 65 crianças. Ainda SOUZA CAMPOS ao repetir o teste em um grupo de 62 crianças lepromino-negativas verificou a persistência da negatividade em 37 no segundo teste, em 16 no terceiro; em 11 no quarto e em apenas 2 no quinto teste. 4.º — CANDIDO SILVA, RABELO NETO & INALIO (1955) em comunicantes lepromino-negativos, observaram as seguintes percen-

tagens de postivação no segundo teste: 0 — 2 anos — 81,25%; 3 — 6 anos — 64,00%; 7 — 14 anos — 77,15%; 15 — 21 anos — 93,75%; 22 e mais — 88,32%. 5 — A testagem repetida em curtos intervalos, realizada em crianças com 3 a 18 meses de idade, permitiu a IGNACIO, PALAFOX & JOSÉ (1935) verificar o seguinte: no primeiro teste (setembro-outubro de 1949), apenas 22% eram lepromino-positivos; no segundo (novembro de 1949) a positividade elevou-se para 74%; no terceiro (maio de 1950) a lepromina foi positiva em 96% e no quarto (setembro-outubro de 1950) em 100% dos casos. A prova tuberculínica foi feita quando tôdas as crianças já eram lepromino-positivas, tendo sido negativa em 16 e positiva em 34.

Em nossos trabalhos — é preciso que fique bem claro — limitamo-nos a mencionar os dados obtidos, comparativamente aos resultados obtidos com o BCG, sem nos preocupar com sua interpretação. Jamais escrevemos que a lepromina por si só concorria para aumentar a resistência dos testados, pois se estivéssemos seguros dêsse fato, até agora não demonstrado, deveríamos ter proposto a testagem repetida como recurso a ser tentado na profilaxia. Aliás, experimentações com esta finalidade já tinham sido feitas, a começar por Mitsuda e repetidas por BARGHER, CERQUEIRA e outros.

Ainda em nossos trabalhos, jamais puxemos em dúvida que à própria lepromina se devia a sensibilização para a positividade da reação de Mitsuda no primeiro teste ou em sua repetição (especialmente em se tratando de crianças sem exposição prévia à lepra). Não corresponde pois, à realidade, a afirmação de SOUZA CAMPOS no Editorial em tela, de que sómente no Simpósio realizado na Faculdade de Higiene de São Paulo, admitimos ser a positividade obtida em nossos casos, "induzida pelo primeiro teste sem necessidade mesmo no segundo, pois focalizam a questão da positividade remota — aos 97 dias do primeiro teste", tanto que acabamos por aderir à sua interpretação. E muito provável, principalmente nesta última eventualidade (primeira lepromina negativa aos 30 dias e positiva em uma das leituras sucessivas até 75 dias, após a injeção do antígeno), que se deve à sensibilização com êste a positividade seja na leitura remota (75 dias) seja na repetição do teste, (não queremos com isto afirmar que a lepromina confere maior resistência ao organismo). Quando assinalávamos que a viragem era espontânea, "era também óbvio, que esta espontaneidade se referia à ausência de interferência de quaisquer vacinas, medicamentos ou outras medidas ou agentes, administrados deliberadamente com esse fim", sem que isto excluísse, é claro, de um lado as condições de resistência dos indivíduos testados e, de outro a própria lepromina injetada. Êsses dois elementos constituíam os fatores essenciais dos quais não se podia prescindir neste tipo particular de investigação (influência do BCG sobre o teste lepromínico). Dentro de nossa norma de conduta nesse trabalho — apresentar dados para verificar a ação do BCG oral, sem discussões de qualquer natureza apenas em uma publicação, Mem. Congr. Internac. Leprol. — VI, Madrid, 1953 p. 549, assinalamos o seguinte: "de tudo o que dissemos (sobre a viragem e intensificação do teste lepromínico repetido em indivíduos sãos, comunicastes ou não) sobressai, pois, a importância da repetição dos testes e do fator tempo, na viragem ou intensificação da lepromina, aliados à capacidade potencial e natural do organismo em responder positivamente ao antígeno".

As investigações de outros autores e as nossas, tornam difícil comprovar a sensibilização com o bacilo de Koch e o efeito do BCG, tomando por base apenas a reação de Mitsuda. Isto porque nestes trabalhos, faz-se uma primeira lepromina para selecionar os que reagem negativamente; administra-se o BCG e em seguida faz-se novo teste. O que ocorreria sem BCG e apenas pela simples repetição da testagem? O que teria feito a mais o BCG? _á imprescindível a adoção de um grupo contras, que a grande maioria dos trabalhos não adotou. Mesmo quando se faz o BCG concomitantemente com a primeira injeção de lepromina, dificilmente se pode dissociar o que seria devido à calmetização ou

à simples injeção do antígeno. Também aqui é imprescindível a comparação com grupo controle.

Após estas considerações, passamos a referir a carta do Dr. SOUZA CAMPOS e a nossa resposta. Omitimos referências minuciosas de nossos trabalhos, pelo fato de terem sido sucintamente mencionados acima.

"Prezado Senhor,

A "Revista Brasileira de Leprologia" solicita do ilustre e prezado professor parecer sobre a questão abaixo referida e que tem suscitado certa discussão no meio leproológico e ao mesmo tempo, autorização para a sua divulgação.

É ponto pacífico em leprologia que a reação de Mitsuda ou lepromino-reação positiva, revela estado de resistência frente à infecção leprosa.

Tem sido ultimamente alvitado, por pequeno número de pesquisadores, que a simples inoculação da lepromina pode criar, no organismo, estado de resistência ou imunidade contra a lepra, revelada pela positividade secundária à, primo-inoculação.

A lepromina integral empregada nos testes é constituída de germes e tecido, inativada pela fervura, fenicada e autoclavada, sendo injetada por via intradérmica na dose de 0,1 a 0,2 de cc.

Por outro lado, a maioria dos leprologos admite que, no estado atual de nossos conhecimentos, sejam as infecções virulentas pelo BK e pelo BH e a virulência pelo BCG, as condições capazes de determinar o estado de resistência ou imunidade frente à lepra, positivando a reação de Mitsuda.

Sob o ponto de vista imunológico qual dessas hipóteses tem mais fundamento científico?

Qual dessas duas correntes de opinião estaria mais de acordo com a imunologia? Quais os fundamentos imunológicos que apoiam uma e outra concepção?

Aguardando uma resposta apresentamos nossos agradecimentos.

Cordialmente

(a) Dr. Nelson Souza Campos"

Pela leitura do Editorial e desta carta vimos que nos foram atribuídos conceitos ou afirmações que jamais fizemos em nossos trabalhos.

Com efeito, pelo que foi escrito no intróito do Editorial, estamos incluídos no "pequeno número de pesquisadores" que ultimamente alvitram que a simples inoculação de lepromina pode criar estado de resistência ou imunidade contra a lepra. O que registramos em nossos trabalhos, foi apenas a verificação da positividade lepromínica repetida, confirmada por IGNACIO e cols., CANDIDO SILVA e cols. e por outros especialistas, e antes disso, verificada por BARGHER, FERNANDES, SOUZA CAMPOS e outros. Consideramos esta viragem "espontânea" no sentido já repetidamente exposto. "Não admitindo essa espontaneidade", afirma SOUZA CAMPOS, "nós chegamos à conclusão de que os resultados obtidos por esses autores só poderiam ser consequência à 1.ª inoculação do antígeno". Ao fazer tal afirmativa, SOUZA CAMPOS implicitamente reconhece que foi a injeção da lepromina a provocar a positividade, seja do primeiro teste, seja na repetição da testagem. Diante disto, também implicitamente confirma os trabalhos daquele "pequeno número de autores", os quais porém, pelo menos de nossa parte, não chegamos a afirmar "que a simples inoculação de lepromina pode criar no organismo estado de resistência ou imunidade contra a lepra...".

A nossa resposta à carta enviada foi a seguinte:

"Ribeirão Preto, 2 de outubro de 1957

Prezado Senhor,

Temos o prazer de responder à sua prezada consulta, feita em fins de agosto próximo p., com atrazo por motivos que lhe foram explicados pessoalmente.

I — "Tem sido últimamente alvitrado, por pequeno número de pesquisadores, que a simples inoculação da lepromina pode criar, no organismo, estado de resistência ou imunidade contra a lepra, revelado pela positividade secundária à primo-inoculação". Resposta: Jamais escrevemos que a simples injeção de lepromina pode criar estado de resistência contra a lepra. Julgamos que a positividade lepromínica pode ocorrer independentemente de exposição à lepra ou tuberculose, pela simples injeção de lepromina ao ser feita a reação de Mitsuda. São numerosos os observadores que há muito fizeram referência a este fato, destacando-se entre os mais recentes, WADE, FERNANDEZ (Bol. Soc. Cubana Dermosifil., 1951:4 p. 147-151) LARA e col. (Internat. J. Leprosy, 1956 p. 890) SOUZA CAMPOS (monografia sobre Preventórios, 1948 p. 111). Nós mesmos, com PAULA SOUZA, QUAGLIATO, FERRAZ e NASSIF as confirmamos em nossas investigações (Mem. Congr. Internac. Lepra, VI Madrid, 1953 e Resumos deste Congresso, como também Rev. Brasil. Leprol., 1953, p. 44 e 1956 ps. 1 e 9).

FERNANDEZ (cit. acima), afirma o seguinte: "o indivíduo com capacidade de reagir responde positivamente à ação sensibilizante das frações ou substâncias antigênicas inoculadas com a intradermo reação de lepromina. É o caso de indivíduos sem contacto prévio com enfermos de lepra e dos cães leprominosos positivos de WADE, LOPES DE FARIA e de FELDMAN e cols. Via de regra, a reação precoce é negativa e só a tardia é positiva em grau fraco".

SOUZA CAMPOS (monografia sobre Preventórios, 1948, p. 111) assinala o seguinte: "...A favor dessa capacidade congênita de reagir ao antígeno, fala a reação positiva (de Mitsuda) em certas crianças da creche, retiradas ao nascer dos leprosários e que não sofreram contacto anterior com doente, e que entretanto apresentam o Mitsuda positivo à primeira inoculação".

A favor, ainda, dêesses dados, há o resultado da reação lepromínica nos EE. UU. e em outros países ou áreas não endêmicas de lepra, segundo a observação de alguns autores e nossa mesma (com Rotberg e Keil, Mem. V Congr. Internat. Leprol. 1948).

Há pois, numerosos dados que levam a admitir a assertiva feita. Todavia, é necessário esclarecer outro ponto: como agiria a lepromina? apenas como sensibilizante? ou, ainda, com a capacidade de criar estado de resistência ou imunidade contra a lepra? Acreditamos que ela atue como agente sensibilizante, em organismos que responderão de modo negativo ou positivo de acôrdo com as suas capacidades defensivas inatas ou naturais ("fator N" de Rotberg) sendo a leitura da reação feita após 30 dias ou mais, haverá tempo para o organismo sensibilizar-se à lepromina injetada e então positivar a reação se tiver capacidade para tal. Esta sensibilização e resposta positiva ocorrem com muitos, em prazo de 40 dias e com outros depois de 50, 70 ou mais dias; há inclusive, os que exigem mais tempo para esta positivação e, finalmente os que não respondem

à injeção de lepromina. Esta atuaria como sensibilizadora e aferidora da capacidade defensiva dos testados. Portanto, indivíduos com resistência frente à lepra, aguardam o contacto com os bacilos (vivos de um doente contagiante; mortos, na lepromina) para evidenciar sua capacidade defensiva.

Se a lepromina pode provocar também aumento de defesa do organismo, além de sua ação sensibilizante não o sabemos, nem jamais o afirmamos, e tão pouco parece que tenha sido suficientemente provada. Não obstante, há alguns autores que, acreditamos neste efeito de reação, tenham empregado a lepromina com essa finalidade, o que ocorreu nos primeiros tempos em que se estudava a reação de Mitsuda. Neste sentido, LARA, NOLASCO (*Internat. J. Leprosy*, 1956; p. 245), tendo por base os resultados de suas investigações que datam de 1940 (com um grupo de crianças que recebeu lepromina e com outro controle), concluem: "nossas observações mais recentes, ainda uma vez trazem apoio aos achados iniciais que sugeriram ação benéfica das injeções de lepromina em crianças muito novas expostas" (abaixo de seis meses).

Em 1940, 110 crianças de 2 semanas a 18 meses, que viviam com pais doentes e ficaram com êles, receberam 3 injeções de lepromina com intervalo de 4 meses; outro grupo, também de 110 crianças serviu de controle.

Em 1946, no grupo que recebeu lepromina, apareceram 40 doentes e no grupo testemunho 51 enfêrmos.

Passados mais 10 anos (1956): dos 40 casos do grupo "leprominizado", 97,5% tiveram regressão espontânea completa; do outro grupo, 80%.

2) — "Influência do bacilo de Koch e determinação de estado de resistência ou imunidade frente à lepra positivando a reação de Mitsuda". Se há autores que defendem entusiasticamente uma sensibilização cruzada para a lepra, determinante de aumento de resistência contra a infecção leprótica (CUMMINS & WILLIAMS, FERNANDEZ, AZULAY, CONVIT, CHAUSSINAND, SOUZA CAMPOS, ROSEMBERG, AUN), há outros que julgam pouco provável, pouco nítida ou limitada esta co-sensibilização (DHARMENDRA & JAIKARIA, ROTBERG & FLEURY, PAULA SOUZA, REHELLI, QUAGLIATO, NASSIF).

À apreciação de muitos dados da literatura e dos nossos, vimos que em certos materiais existe associação das curvas tuberculínica e lepromínica além de certos limites de positividade da reação de Mitsuda; há porém, muitos dados comprovando que esta positividade decorre, na grande maioria dos casos, de sensibilidade ao próprio bacilo de Hansen (por infecção natural ou pela própria injeção de lepromina).

Existem outros elementos que atenuam ou contestam a associação referida. São necessárias novas investigações, sobretudo na zona rural e em crianças de baixa idade para comprovar que o paralelismo das curvas tuberculínica e lepromínica, observadas em certos materiais, não seja simples associação e sim dependente de uma relação de causa e efeito.

3) Quanto à capacidade de o BCG criar "as condições capazes de determinar o estado de resistência ou imunidade frente à lepra, positivando a reação de Mitsuda", temos que fazer a seguinte apreciação: a) a positividade do teste de Mitsuda pode ocorrer pela introdução da lepromina, independentemente de exposição prévia à lepra e tuberculose. Êste fato torna difícil a apreciação de qualquer trabalho que procure avaliar ação lepromino positivante do

BCG ou outro agente, e torna imprescindível a adoção de grupos de controle nesses estudos, o que raramente foi feito.

b) A adoção de grupos controle, demonstrou elevada percentagem de viragens lepromínicas, que chegavam a atingir 80% dos componentes desses grupos em um dos nossos trabalhos (Rev. Paulista Tisiol., 1955, vol. 16 p. 79), pouco inferior à obtida com o BCG (86,49%).

c) Além desse dado desfavorável à ação do BCG, observamos outros: intensificação do teste de 1+ para 2+ e 3+ praticamente semelhante com o BCG e sem ele, na leitura remota (até 85 dias) (Rev. Paulista Tisiol., 1955, vol. 16 p. 63); a ausência de intensificação, com o BCG, das reações de 1+ em proporção mais pronunciada que a do grupo controle; negatização do teste lepromínico em alguns menores com reação de Mitsuda de 1+ no grupo calmetizado ou testemunho; negatividade em crianças até 1 ou 2 meses de idade que tomaram contemporaneamente o BCG; ausência de viragem lepromínica com BCG em lepromatosos; os estudos epidemiológicos até o momento são de modo geral, pouco comprovadores da eficiência do BCG ou ainda passíveis de crítica quanto ao material estudado.

d) Ao lado dos dados acima, em alguns dos nossos grupos observamos resultados que seriam favoráveis à calmetização: positivarão remota (até 85 dias) mais elevada no grupo calmetizado; viragem lepromínica em holandeses em percentagem bem maior no grupo que recebeu BCG (Mem. Congr. Internat. Lepra, VI, Madrid, 1953); positividade lepromínica mais satisfatória com o BCG relativamente aos testemunhos, em um grupo dentre os diversos que estudamos na Creche de Jacaré.

Os dados acima mencionados, obtidos em colaboração com PAULA SOUZA, QUAGLIATO, TOLEDO FERRAZ e NASSIF, nos levaram a considerar necessária a ampliação do material de estudo, em novas investigações que permitam apurar mais precisamente o real efeito do BCG na premunicação contra a lepra.

Atenciosos cumprimentos

a) Luiz Marino Bechelli"