

# Pesquisas sobre a imunidade da Framboesia tropica no homem

*Observações feitas em 33 superinoculações e 7 reinoculações*

por

F. Nery Guimarães

(6 figuras, 10 estampas e 3 quadros)

## INTRODUÇÃO

Para estudos sobre a framboesia trópica, o Instituto Oswaldo Cruz mantém há um ano um Pôsto no Estado do Rio de Janeiro, no qual já foram tratados pela penicilina mais de 600 boubaticos de 6 municipios da Baixada Fluminense. Desde agosto de 1943 até o presente numerosos outros doentes de bouba procedentes desse fóco foram internados no Hospital Evandro Chagas, no Instituto. Dispondo assim, de material abundante, achamos de interesse pesquisar a imunidade da molestia, assunto cuja literatura é muito pobre na América do Sul, enquanto que em outras zonas onde grassa a doença, particularmente nas Filipinas, o problema foi largamente estudado, chegando-se até à tentativa da vacinoterapia curativa.

A discussão sobre o assunto e o avanço que os trabalhos filipinos deram ao problema, podem ser apreciados, no *Philp. Jl. of Sc.* (volumes 22 a 46).

O presente trabalho tem por finalidade relatar os resultados das experiências de super e reinoculação realizados em doentes de bouba. De início, deve ser referido que os mesmos estão de acôrdo, em grande parte, com os de Sellards & Goodpasture (1) Lacy & Sellards, (2), Sellards, Lacy & Schobl (3) e Schobl (4). Quanto a este último trabalho — o mais completo que conhecemos no que diz respeito á transmissão experimental da molestia para animais, neles provocando praticamente todos as suas manifestações clínicas conhecidas — não pode ser feita, quanto à imunidade, uma estreita comparação com as nossas experiências, porque como o próprio autor reconhece houve uma definida adaptação dos treponemas ao *Cynomolgus philippinensis*, o que deve ter alterado as reações imunologicas do hospedeiro, como consequência de provaveis modificações biologicas dos parasitos. Todavía de um modo geral, nosso trabalho confirma, no homem, as seguintes

\* Recebido para publicação em Outubro de 1946.

conclusões daquele autor para os macacos: Immunity to yaws exists. It presents itself in the following ways: First, as resistance to superinoculation; second, as resistance to generalization of the yaws process; third, as modification of the local yaws lesions".

Quanto ao trabalho de Turner, sobre o assunto, (5), houve concordância em alguns pontos, como nas autoinoculações por exemplo; mas, alguns resultados foram discordantes daqueles do autor referido.

### TÉCNICA DE INOCULAÇÃO

Lesões boubaticas típicas (pianomas, framboezomas) forneceram material para as inoculações. Completamente descoberto o papiloma, após limpeza com água fisiológica era o mesmo suavemente escarificado com uma agulha, colhendo-se em pipeta capilar a linfa geralmente sanguinolenta que desorava. Antes da inoculação o material assim colhido era controlado quanto a presença e mobilidade de treponemas. Após escarificação cutanea na parte anterior do antebraço do paciente depunha-se no ponto escarificado uma gota de material virulento. O local ficava protegido por meio de uma caixinha presa por esparadrapo durante 24 horas. Geralmente no 2.º ou 3.º dia já a escarificação se encontrava completamente cicatrizada.

### INOCULAÇÃO EM INDIVÍDUOS NORMAIS

Servindo de controle da validade da técnica de inoculação empregada e para comparação com o resultado das inoculações em boubaticos, são aqui transcritas 9 experiências positivas de transmissão de boubá para indivíduos normais (inclusíve o autor), as quais pertencem a um trabalho feito em colaboração com o Prof. Marques da Cunha (6) (Vide quadro I.).

QUADRO I — INOCULAÇÃO DE BOUBA EM INDIVÍDUOS NORMAIS

VOLUNTARIO	R. Wa.	AMOSTRA DE T. PERTENUE	TEMPO DE INCUBAÇÃO	COM ULCERAÇÃO	COM TREPONEMAS	CURADA COM PENICILINA
W. F.....	Negativa	Marina Rosa''	22 dias	Sim	Sim	Sim
Orito.....	Negativa	Marina Rosa	22 dias	Sim	Sim	Sim
Caetano.....	Negativa	Eunice	27 dias	Sim	Sim	Sim
Jovino.....	Negativa	Eunice	28 dias	Sim	Sim	Sim
Joaquim.....	Negativa	Cecilia B.	27 dias	Sim	Sim	Sim
F. N. G. ::::	Negativa	Adilio	15 dias	Sim	Sim	Sim
A. M. C.....	Negativa	Domingos	35 dias	Sim	Sim	Sim
José S.....	Negativa	Eunice	29 dias	Sim	Sim	Sim
Manoel S.....	Negativa	Paulo Esmeraldo	31 dias	Sim	Sim	Sim

Como ficou dito, tôdas as inoculações em número de 9 foram positivas. O período incubativo variou de 15 a 35 dias (26.5 em média) contando-se

como tal a data em que eram encontrados treponemas. Porém, geralmente à partir de 12 dias já era visível no ponto inoculado pequena papula eritematosa que em seguida mostrava descamação, terminando por ulcerar-se, o que acontecia depois de 20 dias (com exceção de um caso que foi em 15 dias). Para a comparação com o período incubativo de lesões obtidas em boubaticos deve ser considerado o tempo de aparecimento da reação papulo-eritematosa que foi de 12 dias em média.

Todos êsses voluntários foram tratados com penicilina imediatamente após o encontro de treponemas.

No caso de inoculação de 2 amostras, ambos os pontos injetados eram positivos, notando-se apenas pequena diferença no aparecimento das lesões, retardando do mesmo modo, o crescimento de uma delas.

## INOCULAÇÃO EM BOUBATICOS

### ("Superinfection")

Os doentes foram selecionados de acordo com o tempo decorrido desde o aparecimento da lesão inicial, escolhendo-se aquêles em que havia certa segurança na informação própria ou paterna do início de sua molestia. Cláro que devem existir enganos mas, considerados os próprios resultados das experiências, acreditamos que sua interferência não deu para obscurecer a interpretação dos testes.

Os tempos de doença variavam desde 2 meses até 12 anos e as experiências são em número de 33, existindo 4 pacientes (ns. 23, 24, 27 e 31) que receberam tratamento. Porém, estando embora com suas lesões cutaneas ou ósseas aparentemente cicatrisadas, persistiam com R. Wa. positiva, razão por que não foram considerados curados.

As lesões que apresentavam os pacientes superinoculados compreendem desde o protopianoma, passando pelo chamado secundarismo boubatico (tão polimorfo quanto o luético) e pelas gomas e lesões ósseas do terciarismo, até manifestações chamadas para-pianicas como gangoza, nodulos juxta-articulares de Lutz-Jeanselme e discromias. De muitas dessas lesões, isoladas ou associadas, damos ilustrações. Em 2 casos (ns. 7 e 20) os doentes já tinham tido boubá generalizada, que desaparecera, e não mostravam no momento das experiências nenhuma lesão cutanea, sendo o único sinal da treponemose a R. Wa. fortemente positiva. São por isso, rotulados como sofrendo de boubá latente. Um dêles, quando 5 meses antes fôra internado, ainda apresentava lesões que cicatrisaram espontaneamente no hospital.

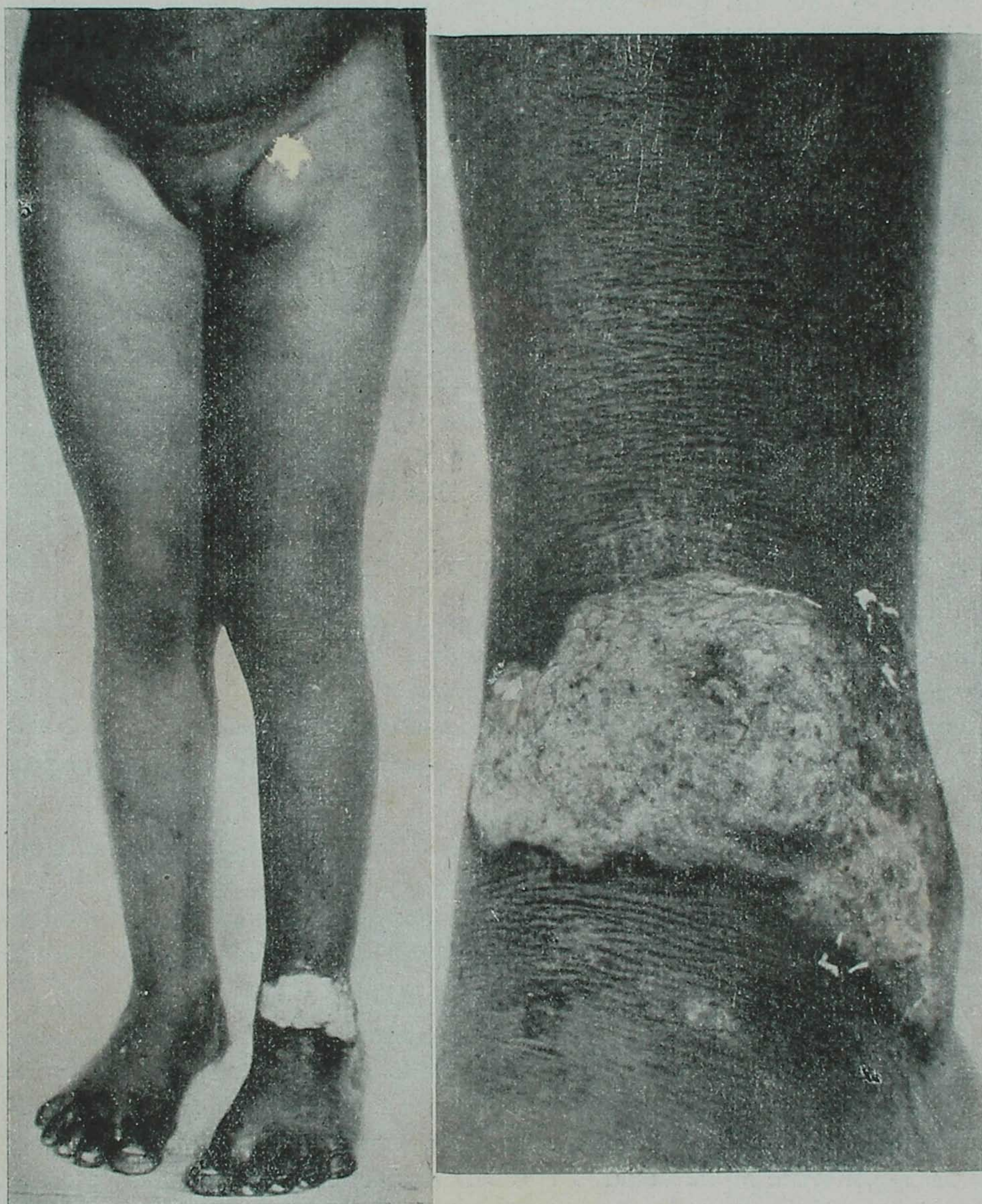


Figura 1 Lesão Boubatica inicial ("bouba-mãe") com adenite satélite. Por analogia: "complexo boubatico primario". Caso da experiência n.º 2: Cecilia B., 3 meses de doença. Superinoculação negativa.

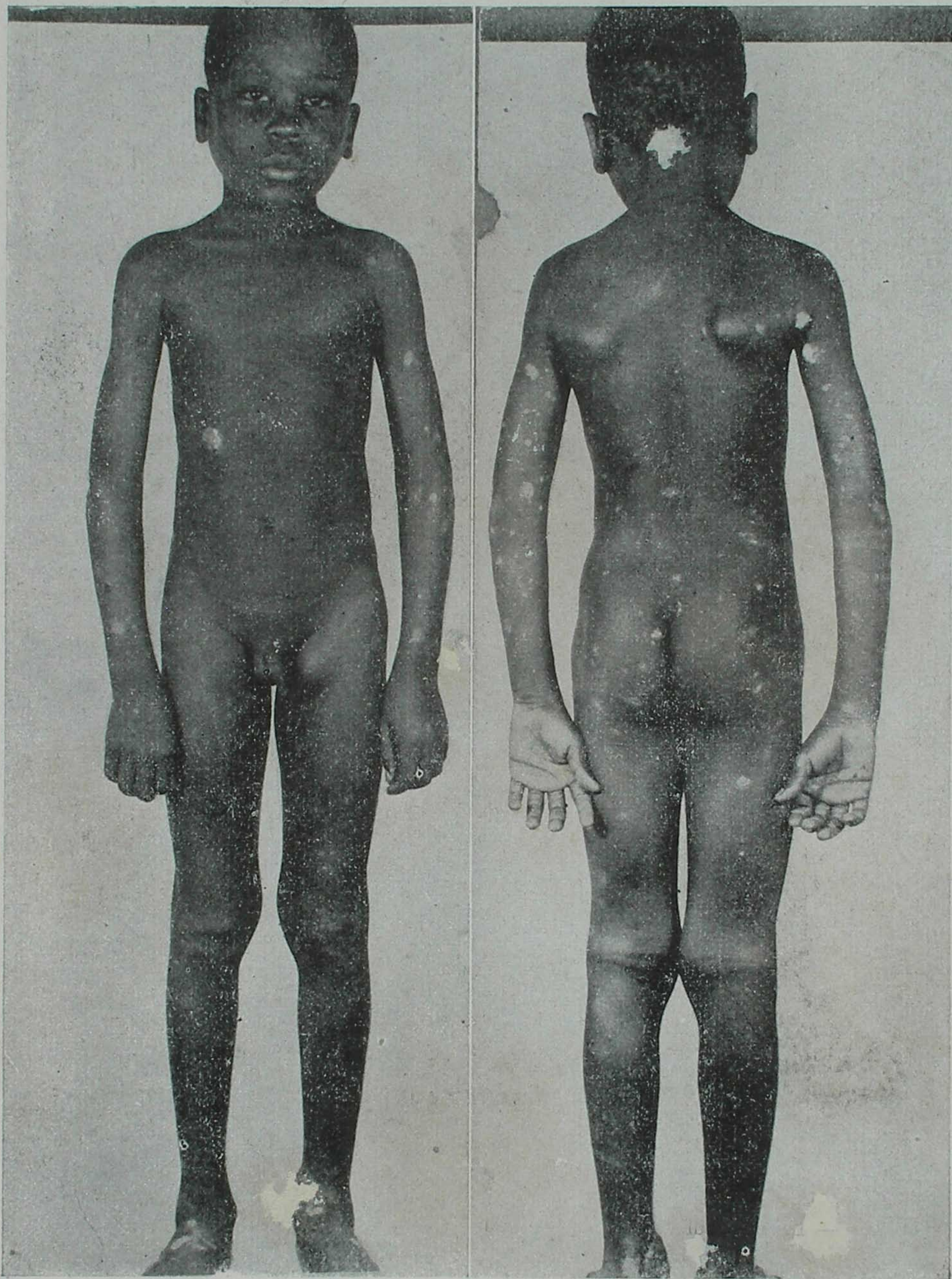


Figura 2 — Boubia primo-secundária : além do complexo boubatico primário, vê-se a generalização da doença, com pianides e pianomas. Caso da experiência n.º 17 : Adilio, 1 ano de molestia. A superinoculação com homo-virus foi negativa, mas com hetero-virus deu em resultado o aparecimento de lesão frusta papulo-eritematosa, após 31 dias de incubação.



Fig. 3 — Boubá cerciaria. *a*) Lesões gomo-ulcerosas cutâneas e lesões ósseas; pseudo elefantíase ôvida, provavelmente, à obstrução de vasos linfáticos por processos gomosos. Caso da experiência n.º 25: Honorina, 6 anos de molestia. (Vide na fig. 4 as lesões ósseas). *b*) Cicatrizes de lesões gobo-ulcerativas cutâneas e lesões ósseas. "Boomerang-leg". Notar que os antebraços são curvados, embora menos que as pernas. Caso da experiência n.º 29. Gercilia, 8 anos de moléstia. (Vide lesões ósseas na fig. 4). Em ambos os casos, obteve-se pela superinoculação, após 9 e 6 dias respectivamente, lesão ulcerativo-necrótica, eliminada pela terapêutica específica

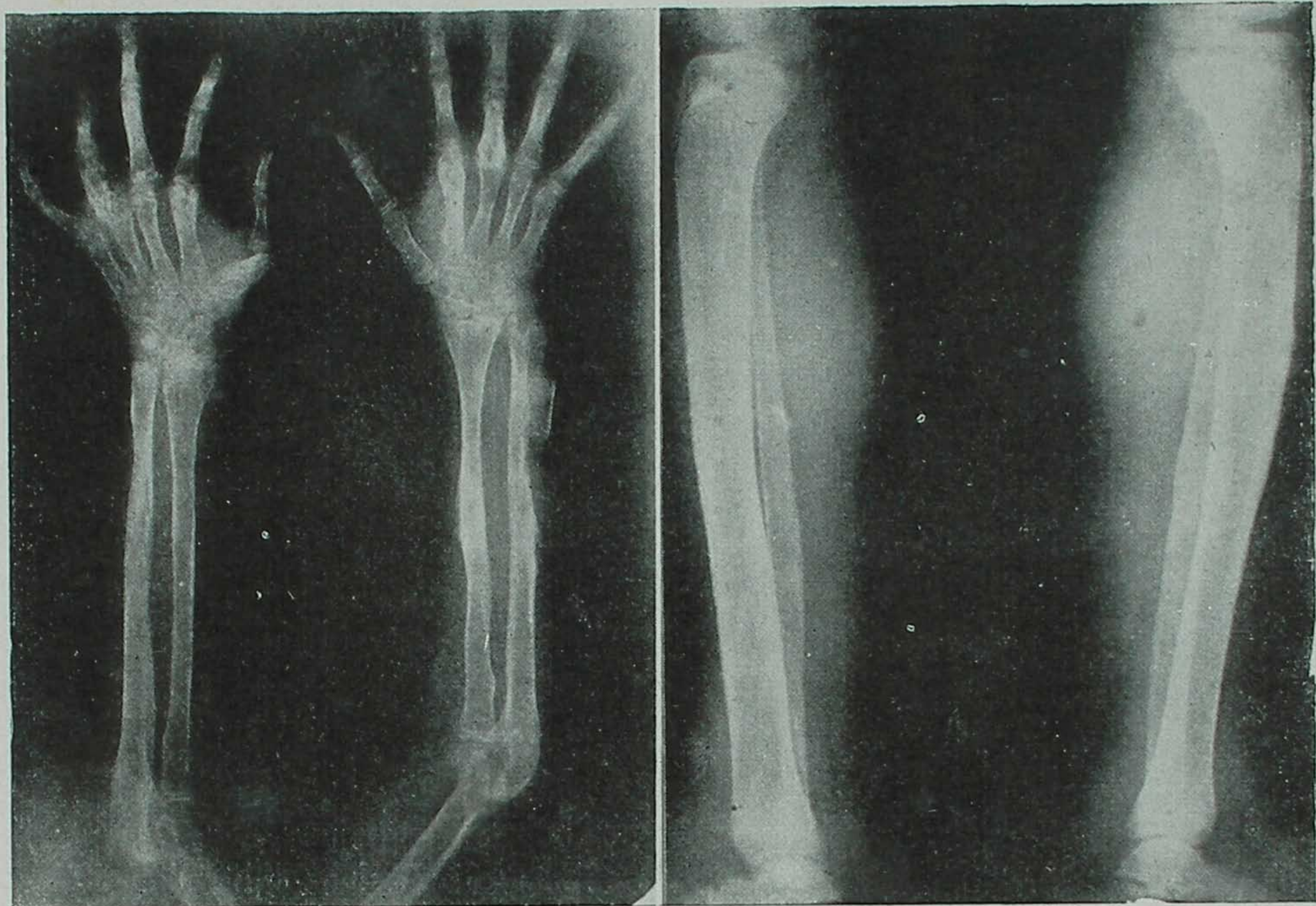


Fig. 4 — a) Radiografias do caso da experiência n.º 25 (Vidê fig. 3). Periostite dos tibias e peroneos, osteo-periostite e osteoporose dos rádios, cubitas, metacarpianos e falanges. Também a extremidade distal do húmero direito mostra-se lesada. f) Radiografias do caso da experiência n.º 29. (Vidê fig. 3). Osteoperiostite e osteoporose dos rádios, tibias e humero esquerdo. Periostite dos peroneos

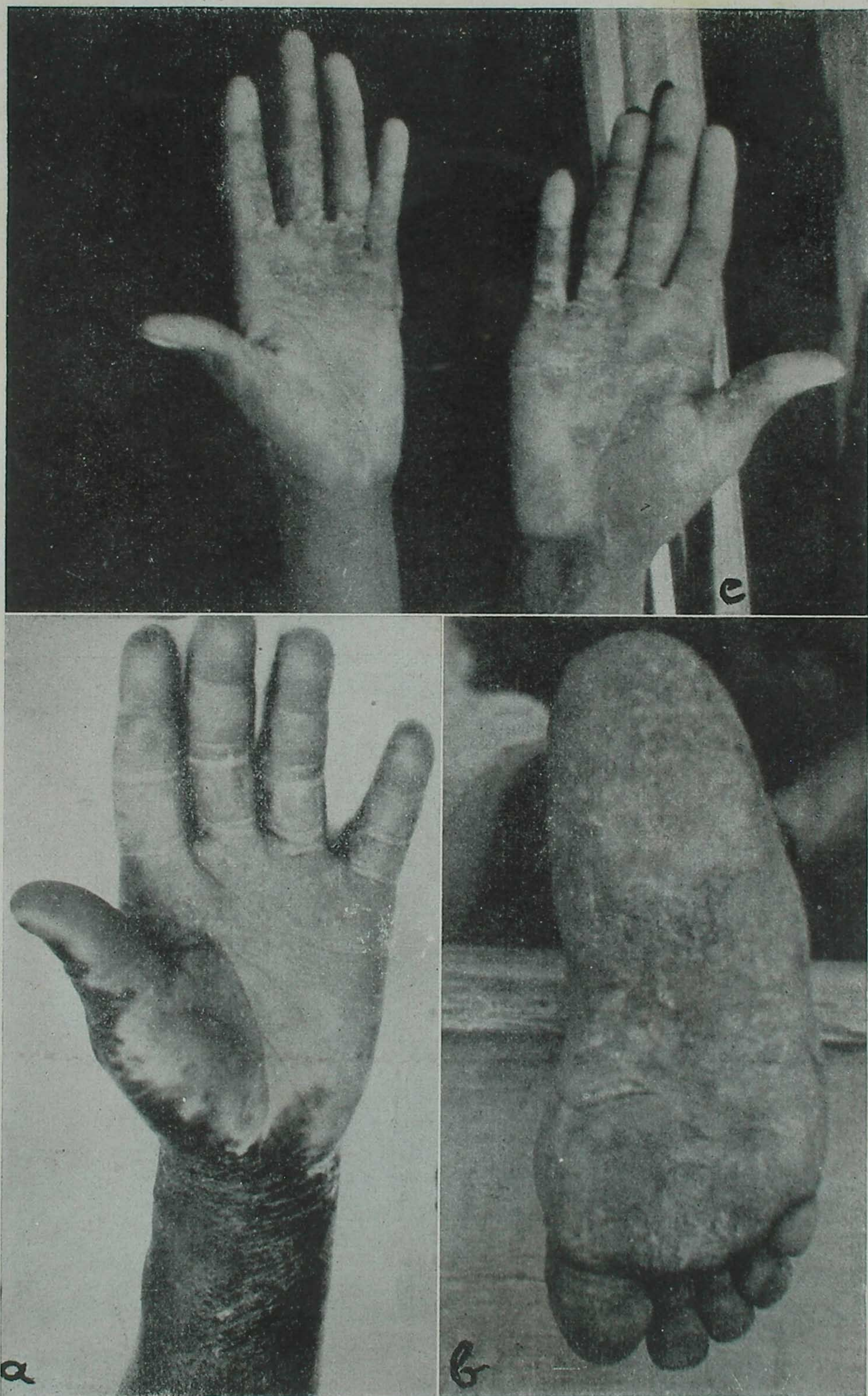


Figura 5 — a) Manifestações boubaticas discromicas. Caso da experiência n. 40: Maria Martinha, 17 anos de molestia. Obteve-se pela reinoculação, lesão frustra papulopurpuriforme. b) e c) — Extensa queratose palmar e plantar com fissuras. Caso da experiência n. 18. Pela superinoculação foi obtida a mesma lesão frustra acima citada.



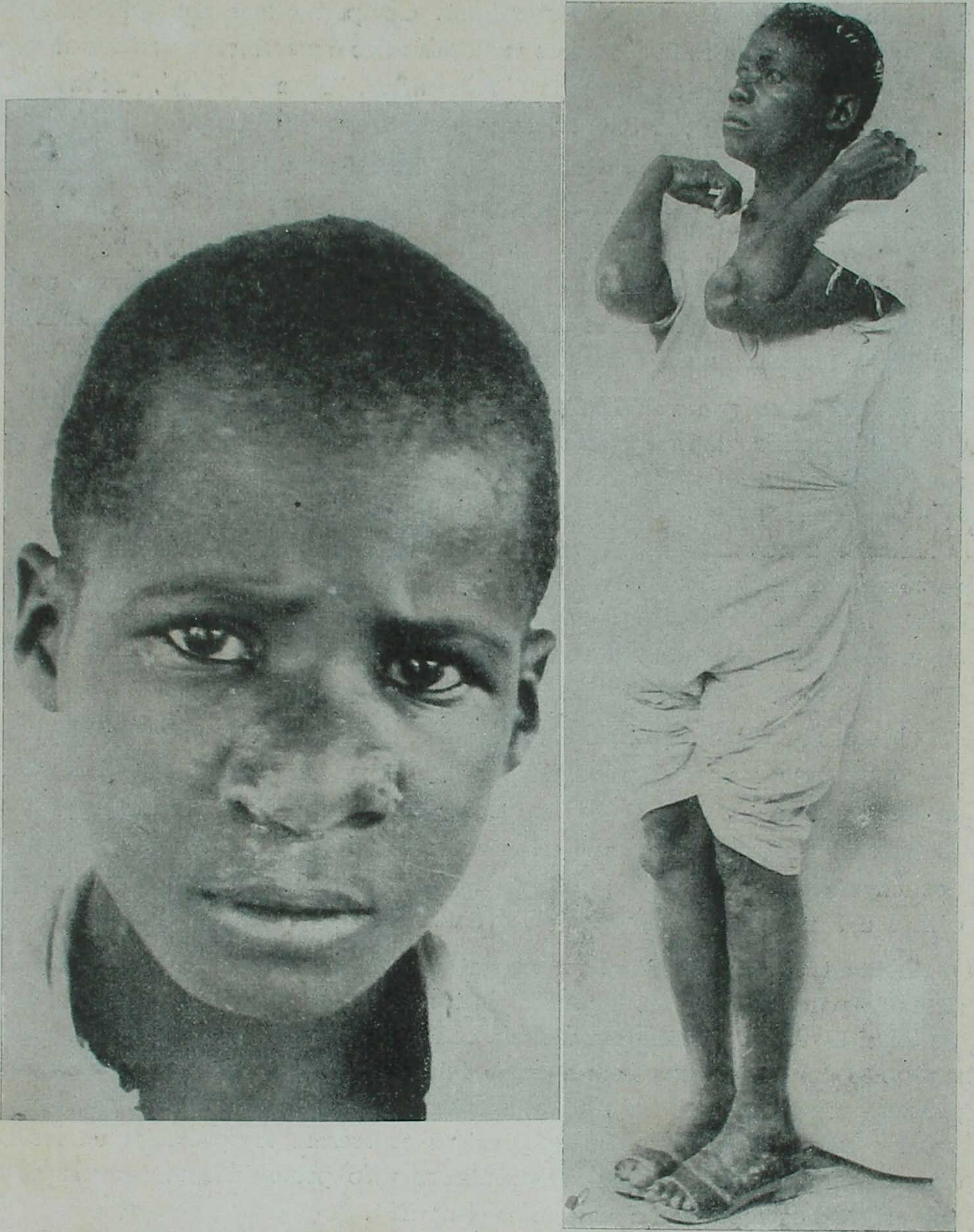


Figura 6 — a) Gangoza (*Rhinopharyngitis mutilans*). Caso da experiência n.º 27 : Euclides, 7 anos de molestia. Na figura 1 da estampa IV está representada a lesão precoce ulcerativo-necrótica obtida neste caso pela superinoculação. b) Nódulos juxta-articulares de Lutz-Jeanselme. Caso da experiência n.º 19 : Honoria Maria, 2 anos de molestia. Pela superinoculação obteve-se lesão frustra papuloeritematosa, após 10 dias de incubação.

No quadro II, são vistas as amostras inoculadas, as quais são rotuladas pelo nome dos doentes que as forneceram. Comparando-se nos quadros I, II e III as colunas "amostras" com os resultados das experiências, verifica-se que apenas 4 das amostras empregadas ("Ademario", "Manuel Jacy", "Sebastião" e "Melquiades") não são controladas quanto à sua virulência.

Para a interpretação dos resultados, tôdas as experiências são apreciadas em conjunto, distribuído por ordem crescente o tempo de doença dos pacientes.

Porém 2 experiências (38 e 39) figuram no fim do quadro. Eram casos de terciarismo precoce (lesões úlcero-gomoides superpondo-se imediatamente a lesões secundárias em menos de 3 anos de molestia.

Verificou-se que até os 8 meses de doença houve uma grande resistência à superinoculação que no caso de injeção de amostra isolada, quer no caso de 2 amostras associadas e de procedencia diversa. Tôdas as experiências (menos duas) realizadas neste período de moléstia, em número de 15, foram negativas 86,7 %. Pôsto que ocorreu mesmo em indivíduos com boubá latente, essa resistência não parece estar estreitamente relacionada com a presença de manifestações boubáticas cutâneas. Também não deve ser adquirida com a generalização da molestia pois, pacientes unicamente com a lesão inicial a apresentaram. (\*)

No período compreendido entre 10 meses e 4 anos (18 experiências) observou-se apenas uma resistência parcial à superinoculação, traduzida pelo aparecimento de lesões atípicas no ponto injetado. Tais lesões foram de 2 ordens: 1) lesão frustra papulo-eritematosa (87,5 %); 2) lesão com o caráter das chamadas "pianides" (12,3 % (a qual ocorreu também em 2 casos com 4 e 7 meses de doença respectivamente).

A tentativa de relacionar a primeira destas duas manifestações de resistência parcial, às lesões cutâneas da molestia, não encontra apôio no fato de ter sido obtida também em caso de boubá latente. E, por outro lado, ocorreu tanto em caso ainda com a lesão inicial, como em casos com queratose plantar, gomas cutâneas e até mesmo em caso com nodosidade juxta-articular e discromias. Também as pianides ocorreram em presença de lesões diversas, cujos extremos são representados pelo protopianoma em um caso (n.º 11) e osteoperiostite em outro (n.º 21).

---

(\*) Devido a complicações, como fagedenismo, por exemplo, a lesão inicial pode perdurar até 2 ou mais anos. Às vezes persiste até o advento do terciarismo, superpondo-se à mesma lesões gomo-destrutivas.

QUADRO II — INOCULAÇÃO EM BOUBATICOS "Superinfection"

NOME DO PACIENTE	TEMPO DA DOENÇA	R. W. NA OCA-SIÃO DA EXPERIÊNCIA	LESES APRESENTADAS	AMOSTRAS DE <i>T. pertenue</i> INOCULADAS	LESÃO NO PONTO INOCULADO					
					TEMPO DE INOCULAÇÃO	LESÃO FRUSTRA	PIANIDES	LESÃO ULCERATIVO NECROTICA	CURA EXPONTANEA	CURA COM TRATAMENTO
1 — Manoel Jacy.	2 meses	+++	Protopianoma	"Sebastião"	....	....	....	....	....	....
2 — Cecília B....	3 meses	++++	Protopianoma	"Adilio"	....	....	....	....	....	....
3 — Elias.....	4 meses	++++	Protop. pianomas.....	"Paulo"	....	....	....	....	....	....
4 — Melquiades...	4 meses	+++	Protopianoma e pianide	"Melquiades"	21 dias	—	Sim	—	—	Sim
5 — Elice.....	5 meses	++++	Protop., pianoma e queratose plantar	"Esmeraldo"	....	....	—	—	—	—
6 — Marina Rosa.	6 meses	++++	Protop., pianides, pianomas e queratose plantar	"Marina Rosa"	....	—	—	—	—	—
7 — Jorge M.....	6 meses	++++	Bouba latente	"Viegas" "M. Barcellos"	....	—	—	—	—	—
8 — M. Barcelos.	6 meses	++++	Protop. pianides e pianomas	"Viegas" "M. Barcellos"	....	—	—	—	—	—
9 — Norberto B..	6 meses	++++	Protop., pianides e pianomas	"Adilio" "Albertino"	....	....	....	....	....	....
10 — Arlindo.....	6 meses	++++	Protop. e pianomas	"Manoel Jacy"	....	....	....	....	....	....
11 — Eunice.....	7 meses	++++	Protop. pianides e queratose plantar	"Paulo" "Esmeraldo"	27 dias	....	Sim	....	Sim	....
12 — Sebastião...	7 meses	++++	Pianomas e pianides	"Sebastião"	....	....	....	....	....	....
13 — Domingos...	8 meses	++++	Protop., pianides, pianomas e queratose plantar	"Domingos"	....	—	—	—	—	—
14 — Albertino...	8 meses	++++	Protop. pianides e pianomas	"Adilio" "Albertino"	....	—	—	—	—	—
15 — Julio B.....	8 meses	++++	Pianomas e Pianides	"Adilio"	....	—	—	—	—	—
16 — Viégas.....	10 meses	++++	Pianomas e pianides	"Viegas" "M. Barcellos"	0/24 dias	Sim	—	—	Sim	—
17 — Adilio.....	1 ano	++++	Protop. pianoma e pianides	"Adilio" "Albertino"	0/31 dias	Sim	....	....	Sim	....

NOME DO PACIENTE	TEMPO DA DOENÇA	R. W. NA OCA-SIÃO DA EXPERIÊNCIA	LESÕES APRESENTADAS	AMOSTRAS DE <i>T. Pertenu</i> INOCULADAS	LESÃO NO PONTO INOCULADO					
					TEMPO INCUBAÇÃO	LESÃO FRUSTRA	PIANIDES	LESÃO ULCERATIVA NECRÔTICA	CURA ESPONTANEA	CURA COM TRATAMENTO
18 — Quintanilha...	1 ano 6m	++++	Queratose palmar e plantar com fissuras	"Marina Rosa"	36 dias	Sim	.....	.....	Sim	.....
19 — Honoria M...	2 anos	++++	Queratose plantar e nodulos juxta-art.	"Domingos"	10 dias	Sim	.....	.....	Sim	.....
20 — Helena B....	3 anos	++++	Bouba Latente	"Viegas"	11 dias	Sim	.....	.....	Sim	.....
21 — Nilza.....	4 anos	++++	Pianides e osteoperiostite	"Adilio"	16 dias	---	Sim	---	Sim	---
22 — Dulcelina....	5 anos	+++	Pseudo-elfantiase e osteoperiostite	"Adilio"	14 dias	---	---	Sim	---	Sim
*23 — Benedito S...	6 anos	+++	Gomas, osteite e rarefação óssea	"Eunice"	8 dias	.....	.....	Sim	Sim	---
*24 — A. Marins...	6 anos	++++	Gomas, Osteo-periostite" Boomerang-leg	"Eunice"	8 dias	.....	.....	Sim	18 meses depois air presente.	---
25 — Honorina....	6 anos	++++	Pseudo-elfantiase Gomas Osteo-periostite	"Domingos"	9 dias	.....	.....	Sim	.....	Sim
26 — Percilia G...	6 anos	++++	Gangoza	"Viegas" "Barcellos"	10 dias	.....	.....	Sim	.....	Sim
*27 — Euclides....	7 anos	++++	Gangoza	"Eunice"	8 dias	.....	.....	Sim	.....	Sim
28 — Onicio.....	8 anos	+++	Gomas, Osteo-periostite, Rarefação óssea	"Ademario"	10 dias	.....	.....	Sim	.....	Sim
29 — Gercilia A...	8 anos	++++	Gomas, Osteo-periostite, Rarefação óssea Boomerang-leg	"Domingos" "Adilio"	6 dias 10 dias	..... .....	..... .....	Sim Sim	..... .....	Sim Sim
*31 — Salvador....	12 anos	+++	Gongoza, Gomas, Osteo-periostite, Rarefação óssea	"Eunice"	8 dias	.....	.....	Sim	.....	Sim
38 — Rozária Nazareth.....	2 anos	+++	Ulcerações gomóides	"Ademario"	7 dias	Sim	.....	.....	Sim	.....
39 — Alzira M F B	2 anos e 10 meses	++++	Ulcerações gomóides	"Ademario"	7 dias	Sim	.....	.....	Sim	.....

(\*) Tratados, mas com R. Wa. positiva, apesar da cura clinica

Os períodos incubativos destas lesões foram maiores que os das lesões obtidas em indivíduos normais anteriormente referidos. Assim, para a lesão frustra papulo-eritematosa, foi de 16.7 dias em média; e para as pianides foi de 19 dias em média.

Finalmente, após os 5 anos de doença (e as experiências mostram que pelo menos até aos 12 anos) obteve-se pela superinoculação outra lesão atípica no ponto inoculado, a qual diverge profundamente das anteriormente citadas. Elas mostraram um período incubativo sensivelmente menor que o obtido nas inoculações de indivíduos normais, mesmo considerando-se para esse caso, o momento em que se constituía a papula eritematosa. Já aos 9 dias em média estava formada a lesão papulo-eritemato-ulcerosa, que nos oito dias das seguintes, mostrava-se francamente necrotica, destrutiva, de bordos elevados e com induração circundante. Depois, mais torpidamente, progredia sempre, atingindo até 2 a 3 cmts. de diametro ao cabo de alguns meses. Apenas uma delas das 10 obtidas (pois, todas as superinoculações neste período de doença foram positivas) mostrou regressão espontânea. Das demais, 8 foram eliminadas pelo tratamento com penicilina ou "914" e a última foi deixada evoluir no paciente (periodicamente controlado). Presentemente, (18 meses depois) ainda persiste. Mede 1.5 x 1 cm. tem o aspecto ulceroso e permanece localizada. O paciente continua com a R. Wa. fortemente positiva. Bastaria este fato, desprezando todos os demais, para não se poder considerar esta lesão como uma inicial, *normal*, de boubá. A nosso ver, trata-se de uma reação alérgica, como as pianides acima estudadas mas, representando um estado muito mais avançado, de maior sensibilidade do organismo em presença do antígeno. Histopatologicamente, esta lesão é semelhante às chamadas terciárias.

Fato que merece ser destacado no estudo destas lesões necroticas precoces é que elas são acompanhadas de reação geral. Observou-se infartamento ganglionar epitrocleano, e mais interessante: exacerbação inflamatória com manifestações dolorosas ao nível das lesões gomosas e ósseas dos pacientes superinoculados.

### AUTO-INOCULAÇÕES

Nove experiências. (Ns. 1, 4, 6, 8, 12, 13, 14, 16 e 17) representam auto-inoculações exclusivas ou associadas a heterovirus. O tempo de doença variou de 2 meses a 1 ano. Pacientes com maior tempo de molestia não

foram auto-inoculados, por causa da ausência (ou extrema escassês) de treponemas ao exame prévio nas lesões que apresentavam (queratose plantar, gomas cutâneas, etc.) Oito auto-inoculações foram negativas, sendo que das 5 experiências em que concomitantemente era inoculado virus heterologo, 2 delas mostraram em 24 e 31 dias respectivamente, reação frustra, papulo-critematosa nos pontos injetados com as amostras extranhas. Na experiência n.º 4, coincidindo com o inicio de intensa erupção secundária (pianidas papulo-escamosas que geralmente precedem os pianomas) apareceu no ponto inoculado lesão semelhante, evoluindo de modo idêntico a elas. Por isso, há probabilidade de não representar uma resposta à inoculação. Sendo assim, nesta análise particular das auto-inoculações, apenas merece ser destacado o fato da resistência ao virus homologo, persistir maior tempo que a do heterologo. Sob o ponto de vista epidemiológico, estes resultados invalidam a afirmativa de que a generalização da doença é auxiliada por autocontaminação pelas unhas do paciente.

## INOCULAÇÃO EM BOUBATICOS TRATADOS

### ("Reinfection")

Foram feitas 7 reinoculações (vide quadro III) em indivíduos curados clínica e sorologicamente.

Dois pacientes tratados aos 6 meses de doença (apresentando a lesão inicial e manifestações generalizadas polimorfas) reagiram às inoculações como indivíduos normais: nos pontos injetados, obteve-se em período incubativo normal lesão papulo-eritematosa a qual evoluiu para ulceração e continha treponemas.

Dois outros pacientes (cujo tempo de doença era de 7 meses e 4 anos respectivamente, sendo o 1.º curado de lesão inicial e boubá generalizada e o 2.º de periostite e "boomerang-leg"), apresentaram lesões atípicas nos pontos inoculados: pianides papulo-eritemato-escamosas, semelhantes às encontradas na infecção natural. Em um caso, a lesão desapareceu espontaneamente em 20 dias mas, no outro (justamente naquele com 4 anos de molestia) a lesão evoluiu torpidamente, avançando na periferia, onde parecia mais ativa, adquirindo por fim um carater circinado, com zona central de aspecto normal. A estampa II mostra essa lesão aos 38 e 64 dias de evolução um mês antes ter sido eliminada pelo tratamento com penicilina.

Ainda 2 outros pacientes reinoculados e que tinham sido tratados aos 7 e 15 anos de molestia respectivamente (e curados de gomas cutâneas e lesões

QUADRO III — INOCULAÇÃO EM BOUBÁTICOS TRATADOS

“Reinfection”

NOME	TEMPO DA DOENÇA	R. W. NA OCA-SIÃO DA EXPERIENCIA	LESÕES APRESENTADAS	AMOSTRAS DE <i>T. Pertenuae</i> INOCULADAS	LESÃO NO PONTO INOCULADO							
					INCUBAÇÃO	LESÃO NORMAL	LESÃO FRUSTA	PIANIDES	L. ULCERATIVO-NECRÓTICA	CURA ESPONTANEA	CURA COM TRATAMENTO	
32 — Gilson B...	6 meses	Negativa	Tratado de protop. e e pianomas	“Izidro”	21 dias	Sim	....	....	....	....	....	Sim
33 — Izidro.....	6 meses	Negativa	Tratado de protop. e pianomas	“Marina Rosa”	24 dias	Sim	....	....	....	....	....	Sim
34 — Marcio nilia.....	7 meses	Negativa	Tratado de protop. e pianomas	“Eunice”	21 dias	....	....	Sim	....	Sim	....	....
35 — Ene dina Rosa.....	4 anos ;	Negativa	Tratado de periostite Boomerang — leg	“Eunice”	10 dias	....	....	Sim	....	....	....	Sim
36 — Nildo.....	7 anos	Duvidosa	Tratado de gomas e lesões ósseas	“Eunice”	10 dias	....	....	....	Sim	....	....	Sim
37 — Andrelina	15 anos	Negativa	Tratada de gomas e lesões ósseas	“Eunice”	8 dias	....	....	....	Sim	....	....	Sim
40 — M a r i a Martinha.	17 anos	Negativa	Tratada de discromias, queratose palmar e plantar e nódulos de Lutz-Jeansse'me, p. tardias	“Eunice”	8 dias	....	Sim	....	....	Sim	....	....

ósseas) manifestaram precocemente nos pontos injetados, lesões ulcerosas francamente necróticas, já assinaladas para aqueles superinoculados apresentando lesões semelhantes às suas, mas *não tratados*.

Finalmente, na experiência n.º 40, (a qual era um caso de 17 anos de moléstia, com pianides tardias, queratose palmar e plantar, discromias e nódulos de Lutz-Jeanselme), obteve-se a lesão frustra papulo-eritematosa, já descrita.

### COMENTÁRIOS SÔBRE A ESPECIFICIDADE DAS LESÕES OBTIDAS NOS PONTOS INOCULADOS

Não foi possível encontrar, ao exame direto, treponemas nas "lesões frustras" e "pianides" obtidas, sendo que em um caso destas últimas foram feitos cortes impregnados e seriados. Acreditamos que pelo menos para as pianides, isto não represente a ausência dos mesmos, mas sim a sua extrema escassês. Devido a condições tissulares específicas, os trepanemas devem ser duramente combatidos e reduzida ao mínimo sua capacidade de proliferação. Este fato, mais agrava a precariedade do método empregado para sua pesquisa. Como se sabe, também nas pianides espontâneas precoces ou tardias, raramente são encontrados os treponemas, que indiscutivelmente aí existem, embora em pequeno número.

Também nas "lesões ulcerativo-necróticas", obtidas em casos de superinoculação, os treponemas não foram encontrados, ainda que nelas, em cada caso, repetidas pesquisas diretas em esfregaço e, em algumas, em cortes histológicos impregnados, fossem feitas. Entretanto, nos casos de reinoculação no mesmo período de moléstia, nada obstante repetidos exames diretos em esfregaços terem sido negativos, raros treponemas foram encontrados nos cortes das mesmas lesões, existindo vários desses cortes em que nenhum era encontrado. As impregnações foram feitas pelos métodos de Levaditi e Warthin-Starry. Na nossa experiência, (mesmo seguindo cuidadosamente as técnicas indicadas) ambos esses métodos, e principalmente o primeiro, falham às vezes de mostrar treponemas em material de pianomas sabidamente ricos em germens. É possível portanto que todas as "lesões ulcerativo necróticas" obtidas contivessem pequeno número de treponemas. Esta escassês de germens, aliás, concorre para apoiar a interpretação da natureza alérgica tanto destas lesões como das pianides, do mesmo modo como pensamos ocorrer nas lesões semelhantes da infecção natural.

Como ficou dito, aos 3 dias de inoculação, geralmente o ponto escarificado já se mostrava cicatrizado. Apenas nos casos inoculados com mais



de 5 anos de molestia é que, algumas vezes, á lesão traumática inoculativa, seguiu-se sem solução de continuidade, a lesão ulcerativo-necrótica já referida. Mas, isto ocorreu também em um caso reinoculado (n.º 36), cuja lesão continha treponemas, além de que todas elas foram eliminadas pelo tratamento com penicilina ou néo-arsfenamina.

Quanto ás pianides, embora nelas não tenham sido encontrados treponemas foram também prontamente eliminadas com o tratamento. Além disso, ocorrem elas tão caracteristicamente na infecção natural, que não padece dúvida o fato de representarem respostas específicas ao material inoculado.

Finalmente, no caso das "lesões frustras" (sem paralelo conhecido na infecção natural), parece insustentável a hipótese de representarem elas manifestações secundárias contaminativas, porque o aparecimento das mesmas ocorria geralmente quando já se contavam muitos dias após a inoculação, estando há muito sarada a lesão traumática, sendo que num caso já tinham decorrido 33 dias. Por serem discretas e evoluírem rapidamente, não foram feitas biopsias destas lesões para estudo anatomo-patológico.

O estudo histopatológico concorre também para demonstrar a natureza específica das pianides e lesões ulcerativo-necróticas obtidas experimentalmente. Com efeito, nas primeiras obteve-se o mesmo tipo de reação descrita para as pianides da infecção natural, isto é: para queratose moderada, hiperacantose e infiltração monocítica discreta do derma, limitada aos vasos, pêlos e glandulas. Quanto ás lesões ulcerativo-necróticas, encontrou-se também histopatologicamente, as mesmas alterações descritas para as lesões gomo-ulcerativas terciárias da moléstia (7) isto é: hiperqueratose, paraqueratose, microcessos levando à formação de cavidades císticas e hiperacantose, sendo que, quanto a esta última, ocorria às vezes uma grande hiperplasia pseudo-epiteliomatosa; edema papilar, infiltração difusa predominantemente monocítica do derma; reação granulomatosa mais profunda, com células epitelioides e gigantes, organizando-se às vezes em folículos; e lesões vasculares.

#### RESUMO DOS PROCOLOS DAS EXPERIENCIAS

1) *Manuel Jacy*. Preto, 12 anos, Palmital Boubá primária, datando de 2 meses. R. Wa. positiva. Em 11-7-46, inoculado no antebraço esquerdo: com vírus "Sebastião" a 3 cms. da prega do cotovelo e com vírus "Manuel Jacy" a 6 cms. Até 14-8-46 nada observado. Tratamento nesta data.

2) *Cecilia Barcelos*. Preta, 5 anos, Palmital. Boubá primária datando de 3 meses R. W. fortemente positiva. Em 30-7-45; inoculada no antebraço esquerdo: a 2 cms. da prega do cotovelo-vírus "Adilio"; a 4 cms.-vírus "Albertino". Em 7-8: nada. Até 29-9-45: nada observado. Tratada com penicilina 10 dias depois.

3) *José Elias*. 5 anos, pardo, Palmital. Bouba primo-secundaria. R. Wa. fortemente positiva. Doente há 4 meses. Em 1-3-45. Inoculado em escarificação dos antebraços: a direita, vírus Paulo; á esquerda vírus Esmeraldo. Até 1-5-45: nada observado.

4) *Melquiades Malaquias*. Preto, 8 anos, procedente de Palmital. Bouba primária, datando de 4 meses R. Wa. positiva. Inoculado em 27-7-46 com homovírus, no antebraço esquerdo. Em 18-8: ligeira papula. Até 20-8-46 sem modificação. Nessa época começaram a surgir as pianides precoces do secundarismo, que generalizaram em 12 dias. Em 27-8-46 (30 dias) verificou-se que a lesão tomava o aspecto das pianides que exhibia o paciente. Em 30-8-46: pesquisa de treponemas negativas. Também negativa em uma das pianides espontâneas Tratamento com penicilina.

5) *Elice de Sousa Mariz*. 4 anos, branco, Palmital. Bouba primo-secundaria. Doente há 5 meses. R. Wa. fortemente positiva. Em 1-3-45, inoculado em escarificação dos antebraços: à direita, vírus "Paulo"; à esquerda, vírus "Esmeraldo". Até 1-5-45 nada observado.

6) *Marina Rosa*. Branca, 9 anos, de Palmital. Bouba primo-secundaria datando de 6 meses. R. Wa. fortemente positiva. Em 5-1-45: material de uma lesão da própria paciente foi depositado em zona escarificada no antebraço esquerda, 8 cms. abaixo da prega do cotovêlo. Até 21-2: nada observado.

7) *Jorge Marins*. 2 anos, branco, masculino, Palmital. Bouba latente. Doente há 6 meses R. W. fortemente, positiva. Em 13-4-45: inoculado no antebraço esquerdo: a 2 cms. da prega do cotovêlo-vírus Viégas; a 4 cms.-vírus "Barcelos". Até 17-5: nada. Em 8-6-45: começou "914".

8) *Manoel Barcelos*. 12 anos, preto, masculino, de Boa Esperança. R. Wa. fortemente positiva. Bouba secundária datando de 6 meses. Em 13-4-45: inoculado no antebraço esquerdo: a 2 cms. da prega do cotovêlo vírus "Viégas"; a 4 cms.-vírus "M. Barcelos" (auto-inoculação). Até 3-5-45: nada. Tratado com penicilina em 16-5-45.

9) *Norberto Bento*. Branco, 16 anos, de Palmital. Bouba primo-secundaria datando de 6 meses. R. W. fortemente positiva. Em 30-7-45: inoculado no antebraço esquerdo: a 2 cms. da prega do cotovêlo-vírus "Adilio"; a 4 cms. vírus "Albertino". Em 6-8-45: tudo cicatrizado. Até 30-8: nada. Penicilina iniciada 10 dias depois.

10) *Arlindo Silva*. Branco, 15 anos de Sampaio Corrêa (Saquarema). Bouba secundaria datando de 6 meses R. Wa. fortemente positiva. Em 11-7-46 inoculado no antebraço esquerdo, a 3 cms. da prega do cotovêlo, com vírus Manoel Jacy. Até 13-8: nada. Tratamento pela penicilina.

11) *Eunice Sousa Mariz*. 7 anos, branco, de Palmital. Bouba primo-secundaria. Doente há 7 meses. R. Wa. fortemente positiva. Inoculado em 1-3-45 em escarificação dos antebraços: á direita vírus Paulo, a esquerda vírus Esmeraldo. Em 20-3: nada apresenta. Em 26-3: idem. Em 28-3: observou-se eritema ligeiro em ambos os pontos inoculados. Nos 5 dias seguintes, descamação ligeira, e micropapulas (pianides). Em 3-4 a reação entrou a regredir. Pesquisa de treponemas negativa (foto). Em 12-4: tudo desaparecido. Em 1-5-45 tratamento pela penicilina.

12) *Sebastião Nascimento Silva*. 8 anos, branco, de Sampaio Corrêa (Saquarema) Bouba secundaria. Doente há 7 meses. R. Wa. fortemente positiva. Em 11-7-46: inoculado no antebraço esquerdo com vírus "Sebastião", a 3 cms. da prega do cotovêlo (auto-inoculação). Até 13-8-46: nada. Tratamento pela penicilina.

13) *Domingos S. Preto*, 10 anos, procedente de Bacaxá (Saquarema). Bouba primo-secundária. Doente há 8 meses R. Wa. fortemente positiva. Em 23-5-46 inoculado em ponto escarificado do antebraço direito com material de lesão de seu antebraço esquerdo, (auto-inoculação). Até 12-8 : nada observado.

14) *Albertino Cunha*. Pardo, 10 anos, de Bacaxá (Saquarema) Bouba secundária. Doente há 8 meses. R. W. fortemente positiva. Em 30-7-45 : inoculado no antebraço direito : a 2 cms. da prega do cotovêlo, virus "Adilio"; a 4 cms.-virus "Albertino" (auto-inoculação). Até 30-8-45 — nada observado. Tratamento com penicilina iniciado 10 dias depois.

15) *Julio Bento*. Branco, 17 anos, de Palmital. Bouba secundária. Doente há 8 meses. R. W. fortemente positiva. Em 30-7-45 : inoculado no antebraço esquerdo, a 2 cms. da prega do cotovêlo com virus "Adilio". Até 30-8-45 nada observado. Penicilina iniciada 10 dias depois.

16) *Manoel Viégas*. 35 anos, preto, masculino de Mineiro (Araruama). R. Wa. fortemente positiva. Bouba secundaria. Doente há 10 meses. Em 13-4-45 : inoculado no antebraço esquerdo : a 2 cms. da prega do cotovêlo-virus "Viégas" (auto-inoculação); a 6 cms.-virus "M. Barcelos". Em 17-4 : tudo cicatrizado. Até 3-5 : nada. Em 7-5 : formada papula no ponto inoculado com virus "M. Barcellos. Em 17-5 : papula eritematosa. Pesquisa de treponemas negativa. Em 19-5 : a lesão tende a regredir rapidamente. Em 25-5 : tudo sarado. Tratamento pela penicilina.

17) *Adilio Catorino*. Preto, 10 anos de Palmital (Saquarema) R. W. fortemente positiva. Bouba primo-secundaria. Doente há 1 ano. Em 30-7-45 : inoculado no antebraço esquerdo, a 2 cms. da prega-virus "Adilio" (auto-inoculação); a 4 cms.-virus "Albertino" Até 18-8 : tudo sarado. Em 30-8 : reação papulo-eritematosa no ponto inoculado com virus "Albertino". Em 6-9 : pesquisa de treponemas negativa. Em 20-9 : tudo sarado. Tratamento com penicilina.

18) *Jorge Quintanilha Rosa*. Branco, 10 anos, de Palmital. Bouba secundaria. R. W. fortemente positiva. Doente há 18 meses. Em 5-1-45 : material da observada Marina Rosa foi depositado em zona escarificada no antebraço esquerdo, 6 cms. abaixo da prega do cotovêlo. Até 23-1 : nada observado. Até 5-2 : idem. Em 10-2 : prurido : formada pequena papula eritematosa, a qual evoluiu nos 3 dias seguintes entrando em regressão. A pesquisa de treponemos foi negativa. Em 20-2 : nada mais apresentava. Até 9-3 : nada. Tratado com penicilina.

19) *Honória Maria da Conceição*. Preta, 50 anos presumíveis R. Wa: fortemente positiva. Bouba secundária (2 anos). Em 11-5-46 : inoculada no antebraço direito após escarificação, com material do observado Domingos. Em 21-5-46 : prurido ligeiro e pequena lesão papulo-eritematosa. Em 23-5 : lesão em regressão. Pesquisa de treponemas negativa. Em 4-6-46 : tudo sarado. Até 10-6 : nada. Iniciado tratamento com penicilina.

20) *Helena Barcelos*. 12 anos, preta, feminina, de Boa Esperança. Bouba latente Doente há 3 anos. R. Wa : fortemente positiva. Em 13-4-45 : inoculada no antebraço esquerdo a 4 cms. da prega do cotovêlo com virus "Viégas". Em 24-4 : reação eritematosa. Em 30-4 : reação franca papulo-eritematosa. Em 3-5 : idem. Em 7-5 : preparado : negativo. Em 17-5 : tudo completamente sarado. Tratada com "914".

21) *Nilza*. 7 anos, preta, de Palmital. Bouba secundo-terciaria, (lesões gomotoides cutaneas e ósseas). Doente há 4 anos R. W. fortemente positiva. Em 13-9-45 : inoculada

no antebraço esquerdo com material do observado "Adilio". Em 29-9: pequena papula. Em 8-10: não parece haver modificação. Em 20-10: formada lesão eritemato-papulo-escamosa (semelhante Enedina), que aumentou pouco nos 10 dias seguintes entrando em regressão. Pesquisa de treponemas negativa. Em 10-11: tudo sarado. Tratada com penicilina.

22) *Dulcelina Fausta*. 19 anos, preta, de Palmital. Boubá terciária datando de 5 anos. R. W. positiva. Em 13-9-45: inoculada no antebraço esquerdo com material do observado "Adilio". Em 27-9: pequena papula. Em 8-10: continua pequena papula; reação glanglionar epitrocleana. (Queixa-se de dor no braço). Em 20-10: lesão constituída: eritemato-micropapulosa na periferia e ulcerada no centro. Pesquisa de treponemas negativa. Iniciou o tratamento com penicilina 5 dias depois.

23) *Benedito S.* 17 anos, preto, lavrador, de Araruama. Boubá terciária (Gomas cutâneas e lesões ósseas). R. Wa. positiva. Doença datando de 6 anos. Em 9-4-45: inoculado no antebraço esquerdo a 6 cms. da prega do cotovêlo, com vírus "Eunice". Em 12-4 papula eritematosa; prurido. Em 17-4: reação papulo-eritematosa, com pequena ulceração. Em 20-4: lesão tendendo a regressão. Pesquisa de treponemas negativa. Em 23-4: lesão sarando. Em 3-5: tudo sarado. Até 17-5: nada. Tratado com "914".

(24) *Alexandrino Marins*. Branco, 16 anos, de Palmital. Boubá terciária (gomas lesões ósseas). Doente há 6 anos. Tratado com penicilina. R. W. fortemente positiva. Em 9-4-45: inoculado no antebraço esquerdo, a 6 cms. da prega do cotovêlo-vírus "Eunice". Em 12-4: eritema e prurido. Em 17-4: franca reação papulo-eritemato-ulcero-crostosa; prurido. Em 24-4: maior reação. Em 3-5: reação tinha aumentado (1 cm. de diâmetro). Em 11-5- o mesmo aspecto. A lesão persistiu, sem aumentar muito, sarando de um lado e abrindo de outro até 30-9-46. (18 meses) Foto. Pesquisa de treponemas negativa. Biopsia. R. Wa. nesta data: fortemente positiva. Histopatologicamente: hiperqueratose, paraqueratose, hiperacantose, exocitose e microabcessos; infiltração monocítica do derma, com macrofagos e células gigantes, as quais às vezes centram organizações granulomatosas.

25) *Honorina da Paz*. Branca, 12 anos S. Vicente (Araruama) R. Wa: fortemente positiva. Boubá terciária (gomas cutâneas e lesões ósseas). Doente há 6 anos. Em 11-5-46: inoculada no antebraço direito com material do observado Domingos. Em 20-5: pequena papula-eritematosa. Em 28-5: lesão eritemato-ulcero-sa (0,95 cm. de diâmetro). Iniciado tratamento em 11-6: (após pesquisa de treponemas negativa). (Interessante a exacerbação das dores, nas gomas e zonas relacionadas com lesões ósseas ou articulares).

26) *Percília Gomes*. 9 anos, parda feminina, Palmital. R. Wa: fortemente positiva. Gangoza. Doente há 6 anos. Em 13-4-45: inoculada no antebraço esquerdo, a 2 cms. da prega do cotovêlo vírus "Viégas"; a 4 cms.-vírus "Barcelos". Em 16-4: reação papulo-eritematosa nos 2 pontos, sendo maior em "Viégas". Em 17-4: idem, havendo ulceração em "Viégas". Em 23-4: idem; ambos com ulcero-crôsta e eritema franco. Em 30-4: ponto "Viégas", tendendo a cicatrização; ponto "Barcelos" com reação franca: eritemato papulo-escamato-ulcero-sa: Em 3-5: idem. Em 7-5: ponto "Barcelos" em cicatrização. Em 17-5: ponto "Viégas" persiste. Grande reação glanglionar epitrocleana (glanglio do tamanho de uma uva). Até 8-6-45: continua o mesmo. Até 18-6: idem, com grande indução. Até 30-7: lesão maior, com o mesmo aspecto. Cinco pesquisas de treponemas foram negativas. Iniciou o tratamento 10 dias depois.

27) *Euclides Conceição*. 11 anos, preto, procedente de Palmital (Saquarema) R. Wa. fortemente positiva. Doença datando de 7 anos. Em 7-4-45 : inoculado no antebraço esquerdo, com vírus "Eunice". Em 17-4 : franca reação papulo-eritemato-ulcero-crostosa. Em 23-4 : lesão maior de 1 cm. de diametro. Em 30-4 : idem (induração circundante). Em 3-5 : ainda maior, sobretudo grande infiltração circundante. Preparado: negativo. Em 7-5 : idem. Em 11-5-45 : biopsia. Preparado : negativo. Em 14-5 : iniciada penicilina (foto). Nos cortes ao Warthin-Starry, não foram encontrados treponemas. Observou-se o seguinte : Epiderme : hiperacantose; exocitose; microabcessos Derma : infiltração difusa de células redondas e macrófagos; junto á zona ulcerada, abundância da polinucleares. Notável é a presença de numerosos eosinófilos, os quais predominam em certos trechos. O corte apanha uma zona de reação granulomatosa. Não foram vistas células gigantes.

28. *Onício de Oliveira*. Branco, 19 anos, procedente de S. Vicente (Araruama, E. do Rio). R. Wa. positiva. Doente há 8 anos. Em 5-6-46 : inoculado no antebraço direito com material do obs. Ademário Martins (bóia secundária). Em 8-6 : ligeira reação papulo-eritematosa; prurido. Em 9-6 : idem, idem. Em 15-6 : reação maior. Em 20-6 : idem : ulceração. Pesquisa de treponemas negativa. Em 25-6 : lesão do mesmo aspecto. Tratamento pela penicilina.

29) *Gercília de Almeida*. Preta, 14 anos, S. Vicente (Araruama) Bóia terciária (lesões ósseas). Doente há 8 anos R. Wa. fortemente positiva. Em 11-5-46 : inoculada no antebraço direito com material do observado Domingos. A partir do quarto dia prurido e formação de papula eritematosa, que aumentou progressivamente. Em 20-5 : lesão de 1 cm. de diâmetro, representada por úlcera, circundada de halo eritematoso. Em 23-5 : lesão com o mesmo aspecto, um pouco maior. Em 31-5 : lesão aumentada (semelhante Andreína). em 6-6 : idem. Iniciado o tratamento com penicilina, após pesquisa de treponemas negativa. (Interessante a exacerbação das dores nas gomas e zonas com lesões ósseas ou articulares).

30) *Diogo Trindade*. Pardo, 19 anos de Palmital. Bóia terciária. R. Wa : positiva. Doente há 10 anos. Em 13-9-45 : inoculado no antebraço esquerdo com material do observado "Adílio". Em 4 dias, tudo sarado. A partir do 10.º dia (23-8-45) apareceu eritema e papula. Em 28-9 : a papula-eritematosa média, 0,5 cm. de diametro. Em 29-9 esfregação : negativo. Em 8-10 : lesão papulo-eritemato-ulceroza: reação glanlionar epitrocleana. Preparado : negativo. Em 20-10-45 : lesão de 1 cm. ulcerada de bordos elevados. Biopsia. Até 5-11 : lesão persiste. Foto. Observou-se exacerbação das lesões cutâneas, com manifestações dolorosas intensas. Em 14-1-46 lesão média 2-5x2cms. Foto em 20-1-46 : Tratamento pela penicilina. Histo patologicamente, foi encontrado o seguinte : Epiderme : hiperacantose acentuada. Derma : infiltração difusa mono e polinuclear; já no hipoderma, reação com caráter granulomatoso. Não foram vistas células gigantes.

31) *Salvador Ferreira*. Pardo, 23 anos. Bóia terciária R. Wa. positiva. Em 7-4-45 : inoculado a 6 cms. da prega do cotovelo com vírus "Eunice" (antebraço esquerdo). Em 11-4 : reação eritematosa. Em 17-4 : franca reação papula eritemato-ulcero-crostosa. Em 23-4 : reação, maior : (16 dias). Em 24-4 : idem. Em 17-5 : ainda franca reação. Entre 19 e 30-5-45 a lesão parecia em franca cicatrização, mas nos dias seguintes entrou a coçar e a aumentar. Em 8-6 : mede 1,5 x 1 cm. Em 11-7-45 : mesmo aspecto muito mais aumentada. (Foto). Tratamento : "914" em 30-7-45, após 4.ª pesquisa negativa de treponemas.

32) *Gilson B. Branco*, 10 anos, procedente de Parada de Lucas (D. F.) Internado com boubá primo-secundária datando de 6 meses e tratado com penicilina. Três meses depois de curado, tendo já R. W. negativa por duas vezes, foi reinoculado com material do observado Izidro em 9-11-44. Em zona escarificada, 8 cms. abaixo da prega do cotovelo, no antebraço direito, foi depositado material virulento. Desde 23-11: queixou-se de prurido no local, que se encontrava vermelho. Em 27-11: a zona eritematosa estava aumentada. Em 30-11: foram encontrados treponemas. Em 4-12: lesão aumentada: treponema presente. Nos dias seguintes: treponemas. Em 10-12: lesão do tamanho de uma ervilha. Em 12-12-44: iniciou tratamento com penicilina.

33) *Izidro*. Preto, 11 anos, procedente de Palmital (Saquarema). Tinha boubá primo-secundária datando de 6 meses e foi tratado com penicilina tendo em seguida R. W. negativa. Um mês depois do tratamento, em 5-1-45: material da observada Marina Rosa foi depositado em zona escarificada do antebraço esquerdo. Até 23-1: nada observado. Em 28-1 — lesão papulo-eritematosa, que aumentou progressivamente indo até a ulceração. Em 28-8: treponemas presentes. Em 22-2: iniciou tratamento com penicilina.

34) *Marcionilia*. 2 anos, preta, feminina, de Palmital. Boubá secundária datando de 7 meses tratada com penicilina. R. Wa. negativa. Cinco meses depois do tratamento em 9-5-45: inoculada no antebraço esquerdo, com vírus "Eunice". Em 11-4-45: nada. Em 17-4: tudo sarado. Em 23-4: idem. Em 30-4: reação franca eritemato-papulo-escamosa. Em 3-5: idem. Em 7-5: tudo desaparecido. Em 4-6: iniciou penicilina.

35) *Enedina Rosa*. Branca, 11 anos, de Palmital. Boubá secundária datando de 4 anos. Tratada com penicilina. R. Wa. negativa. Um mês depois do tratamento em 9-4-45: inoculada no antebraço esquerdo a 6 cms. da prega do cotovelo com vírus "Eunice". Em 19-4: reação papulo-eritematosa franca. Em 23-4: idem. Em 3-5: idem, mais aumentada e com início de descamação. Em 7-5: idem. Em 17-5: idem. (a evolução neste caso foi semelhante à de Marcionilia) (Foto). Em 1-6: a lesão está aumentando novamente. Em 12-6: lesão eritemato-papulo-escamosa, (foto). Em 12-7-45 mesmo aspecto ainda maior (circinada com pele sadia no centro) Biopsia; 4.º pesquisa de trepanemas negativa R. Wa. positiva. Iniciada penicilina em 9-8-45. Nos cortes também não foram encontrados treponemas. Observou-se paraqueratose, hiperacantose e infiltração monocítica discreta do derma, limitada a vasos, pelos e glândulas.

36) *Nildo Nunes*. 9 anos, branco. Procedente de Mineiro (Araruama) Boubá terciária: doença datando de 7 anos. Tratado com penicilina. R. Wa. duvidosa. Dois meses depois do tratamento em 7-4-45: inoculado no antebraço esquerdo com vírus "Eunice". Em 11-4: crôsta muito pequena e área eritematosa de  $\frac{1}{2}$  cm. Em 23-4: papula eritemato-ulcero-crostosa. Em 19-5-45: (Foto). Em 23-5 a lesão aumentou muito, chegando a 12mms, de diâmetro. Centro negro (crosta hemática) halo claro; zona eritematosa. Em 30-5: lesão do tamanho de uma moeda de quarenta centavos, francamente ulcerada (Foto). Em 2-6: biopsia. Pesquisa de treponemas negativa. Iniciada penicilina. Em 3-7-45: cicatriz queloidiana no ponto inoculado. Nos cortes, foram encontrados raros treponemas e as seguintes lesões histopatológicas: Epiderme: paraqueratose: hiperacantose; exocitose. Derma: acentuado edema das papilas, onde há discreta infiltração mononuclear; na zona sub papilar, intensa infiltração monocítica, com hiperplasia endotelial; mais para baixo, reação granulomatosa, com células epitelioides e células gigantes raras; aí as arteriolas mostram alargamento das paredes tendo a luz muito exigua junto a zona ulcerada, invasão polinuclear, com numerosos eosinófilos.

37) *Andrelina Oliveira*. Preta, 26 anos, Palmital (Saquarema). Curada de Boubia terciária com penicilina, R. Wa. tornada negativa. (7 em série semanal). Doente há 15 anos. Um mês depois do tratamento, em 9-3-45: inoculada no antebraço esquerdo: a 4 cms. da prega do cotovêlo virus "Eunice"; a 10 cms. da prega: virus Elice". Esta doente passou 8 dias em sua casa voltando decorridos 10 dias da experiência mostrando papulas eritemato-escamosas nos pontos de inoculação (19-3-45). Em 26-3: lesões aumentadas. Pesquisa de treponemas foi negativa. Em 31-3: preparado: negativo. Em 2-4-45: biopsia das lesões. Tratamento com penicilina. Nos cortes foram encontrados raros treponemas. "Repiques" das lesões para um voluntario foram positivos. Histopatologicamente foi encontrado o seguinte: Epiderme: paraqueratose, hiperqueratose; microabcessos: Derma: edema das papilas; infiltração mononuclear: reação granulomatosa com células gigantes e epitelioides.

38) *Rozaria Nazareth*, 49 anos, preta, procedente de Barro Vermelho (S. Vicente Araruama) Boubia terciária precoce (2 anos de molestia). Lesões ulcero-gomoides dos cotovêlos R. Wa. positiva. Em 5-6-46 inoculada no antebraço direito com material do obs. Ademario. Em 12-6-46: ligeira reação papulo-eritematosa; dor a pressão. Em 13-6: sem alterações, assim permanecendo até 15-6 quando entrou em regressão. Pesquisa de treponemas negativa. Em 18-6: tudo sarado. Dez dias depois iniciou penicilina.

39) *Alsira M. Francisca Barreto*, 31 anos, preta, procedente de Tijôlos (S. Vicente Araruama). R. Wa. fortemente positiva. Boubia terciária precoce (2 anos e 10 meses de molestia). Em 5-6-46: inoculada no antebraço direito com material do obs. Ademario. Em 12-6: sem alteração, assim permanecendo até 15-6, (pesquisa de treponemas negativa) quando entrou a regredir. Em 18-6: tudo sarado. Nove dias depois iniciou penicilina.

40) *Maria Martinha*, preta, de Palmital 35 anos. R. Wa. negativa. Boubia terciária datando de 17 anos. (Manifestações discromicas, queratose palmar e plantar nodulos de Lutz-Jeanselme e pianides). Tratada com penicilina. Em 9-4-45 foi inoculada no antebraço esquerdo a 6 cms. da prega do cotovêlo com virus "Eunice". Em 17-4: reação papulo-eritematosa com ligeiro prurido, a qual se manteve por 2 dias, entrando em regressão. Pesquisa de treponemas negativa. Em 20-4 tudo sarado até 17-5: nada.

## RESUMO E CONCLUSÕES

Como resultado das 40 experiências relatadas neste trabalho, as seguintes conclusões podem ser tiradas:

1) Dos 2 até aos 8 meses de molestia há na boubia uma grande resistência à superinoculação (13 experiências negativas em 15). Nas 2 experiências positivas, foram obtidas lesões atípicas (pianides):

a) Tal resistência parece independender da presença de lesões boubaticas cutaneas e se fez sentir mesmo em casos com a lesão inicial exclusiva.

b) Dentro desse periodo de molestia, tal resistência pode desaparecer com o tratamento: 2 doentes tratados aos 6 meses e reinoculados adquiriram boubia em tempo normal. Porém, um caso tratado aos 7 meses e reinoculado, desenvolveu uma pianide.

Este fato parece mostrar que essa resistência depende principalmente da presença da infecção boubatica ativa ou latente, raramente traduzindo uma imunidade no verdadeiro sentido do termo.

c) No caso de emprego de homo-virus, essa resistência prolongou-se até um ano de molestia, havendo apenas um caso duvidoso em 10 inoculações.

2) Do 10.<sup>o</sup> mês até ao 4.<sup>o</sup> ano de molestia, em 8 superinoculações observou-se uma resistência parcial que se traduziu de 2 modos, quanto à natureza da lesão atípica que se obteve no ponto inoculado: "lesão frustra papulo-eritematosa" (7 vezes); e lesão semelhante às "pianides" da infecção natural (1 vez), a qual permaneceu localizada sem manifestações metastáticas, até 4 meses de observação.

a) Também este estado de resistência parcial, parece independender da presença de lesões boubaticas aparentes.

b) Com o tratamento esse estado parece não se modificar: um doente tratado nesse período da molestia, reagiu à inoculação de modo semelhante, embora sem nenhuma manifestação clínica e com a R. Wa. negativa.

Inegavelmente, essas "lesões frustras" e também as "pianides" obtidas, representam respostas de organismos que obtiveram vantagens na luta com a doença, possuindo um certo grau de imunidade, que é muitíssimo maior no caso das primeiras.

3) Depois do 5.<sup>o</sup> ano de molestia, a resposta à superinoculação traduziu um estado de maior sensibilidade do organismo infectado. Observou-se no ponto inoculado uma reação precoce papulo-eritemato-ulcerosa, francamente necrótica e destrutiva, ao mesmo tempo que se verificou exacerbação das lesões dos pacientes, com grande infartamento ganglionar satélite. Até 18 meses depois, em um caso, a lesão obtida permaneceu localizada sem manifestações generalizadas.

a) O tratamento não modificou tal estado. Doentes tratados (e parcial ou totalmente curados), reagiram da mesma maneira à reinoculação dentro desse período da molestia.

Apenas em um caso de mais de 5 anos (n.<sup>o</sup> 40) não se obteve a lesão ulcero-necrótica. Era o único dos 13 experimentados que não tinha nem tivera lesões ulcero-gomoides destrutivas. Por outro lado, 2 pacientes apresentando lesões gomo-ulcerativas, mas tendo menos de 3 anos de molestia, não deram a lesão ulcerativo-necrótica em resposta à superinoculação. (Experiências ns. 38 e 39).

Interessante é que esta lesão ulcerativo-necrótica contém treponemas embora raros, e em sua evolução pode tomar o caráter das lesões destrutivas gomo-ulcerativas peculiares ao chamado "período terciário" da doença, com



as quais também se assemelha histopatologicamente. Sob o ponto de vista imunológico, esta lesão representa um estado de maior sensibilidade do organismo para o agente infeccioso.

4) Como o tratamento precoce perturba o desenvolvimento da imunidade, sob o ponto de vista epidemiológico, seria aconselhável aguardar o período terminal do chamado secundarismo, isto é da fase de generalização boubatica, para tratar os pacientes em Postos, hospitais ou ambulatórios pois, tais doentes poderiam se reinfestar uma vez retornados ao fóco.

Claro que em campanhas terapeuticas profilaticas, as lesões "abertas" primo-secundarias, devem ser rapidamente eliminadas uma vez que são as mais contagiantes, por mais ricas em germes.

5) Existe na framboesia trópica uma verdadeira imunidade além de uma simples resistência á superinoculação devido a presença da infecção ativa ou latente. Com efeito, pacientes tratados em determinado período da molestia e curados clinica e sorologicamente, mostraram resistência parcial á reinoculação, reagindo de modo semelhante a outros do mesmo período de molestia e não tratados.

6) A imunidade na framboesia tropica se manifesta seja como uma resistência á superinoculação ou reinoculação seja como uma modificação da lesão boubatica inicial, seja, finalmente, como uma resistência á generalização da doença.

7) Os resultados das experiências sugerem que as diferentes manifestações cutaneas da molestia são condicionadas até certo ponto pelo estado imunitario do organismo infectado.

8) Os diferentes graus de imunidade, encontrados na framboesia trópica, estão até certo ponto relacionados com o tempo de doença. Porém, são atingidos mais ou menos rapidamente, segundo o organismo infectado e, talvez também segundo a virulência do treponema, do mesmo modo como os chamados "secundarismo" e "terciarismo" da doença.

## SUMMARY AND CONCLUSIONS

The following conclusions are drawn from the results of the 40 experiments described above:

1) From the 2nd to the 8th month there is a great resistance to superinfection.

a) Such resistance seems to be independent of the presence of cutaneous lesions and occurred even in cases with only the initial lesion.

b) Within this period, resistance disappears with treatment: patients treated and reinoculated acquire yaws in the normal time. This fact suggests

that this resistance is conditioned by the presence of an active or latent infection, being not a true immunity (an immunity in its classical conception).

c) When homovirus is used, resistance lasted about one year of the disease.

2) From the 10th month to the 4th year of the disease, there is a partial resistance, which manifests itself by two modes, according to the nature of the atypic lesion obtained at the spot of inoculation: a frustrated papulo-erythematous lesion and a pianide similar to that of the natural infection, which may be micropapulo-erythematous or papulo-erythematous-escamous and remains localised without metastatic manifestations at least during the 4th months in which it was observed.

a) This state of partial resistance also seems independent of the presence of evident yaws lesions.

b) This state is not modified by treatment. The patients treated during this phase of the disease react to the inoculations in a similar way, though without showing any clinical symptoms and with a negative Wasserman reaction.

Doubtless the "frustrated lesions" as well as the "pianides" obtained by the inoculation of the patients as referred above, may be considered as resulting of a certain degree of acquired immunity, much stronger in the case of the "frustrated lesions".

3) After the fifth year of the disease superinoculation reveals a greater sensitiveness of the infected organism. A precocious papulo-erythematous-ulcerous, decidedly necrotic and destructive lesion, develops at the spot of inoculation. An exacerbation of the lesions of the patient occurs at the same time, and is accompanied by great swelling of the nodes. The lesion obtained in one case remained *in situ* for 18 months without producing generalised manifestations.

a) Treatment does not modify this state. Patients treated (and partially or totally cured) react in the same way to reinoculation within this period of the disease.

Amongst the 13 cases infected for more than five years, only one (nr. 40) did not develop "ulcero-necrotic lesion". He was also the only case who never presented gummatous and destructive lesions. On the other hand, two patients presenting these lesions, but infected for less than 3 years, also did not develop "ulcero-necrotic lesion" when superinoculated.

It is interesting to note that this lesion contains treponemes, though only a few, and that its evolution may lead to gummatous ulcerative processes which characterize the tertiary period of the disease, and with a similar histopathology.

4) From the epidemiological point of view, it is advisable to await the end of the secondary period of the disease, that is the generalised phase, before treating patients at hospitals, since they will become reinfected if they return to the focus. From the therapeutic prophylactic point of view in the focus, the primary and secondary lesions must be eliminated rapidly as they are most contagious as they contain the greatest number of germs.

5) In *framboesia tropica* there is a true immunity and not a simple resistance to superinoculation owing to a low infection or a latent one. The patients treated at a certain period of the disease and cured both clinically and serologically show partial resistance to reinoculation, and react in a fashion similar to that of other untreated patients in the same period.

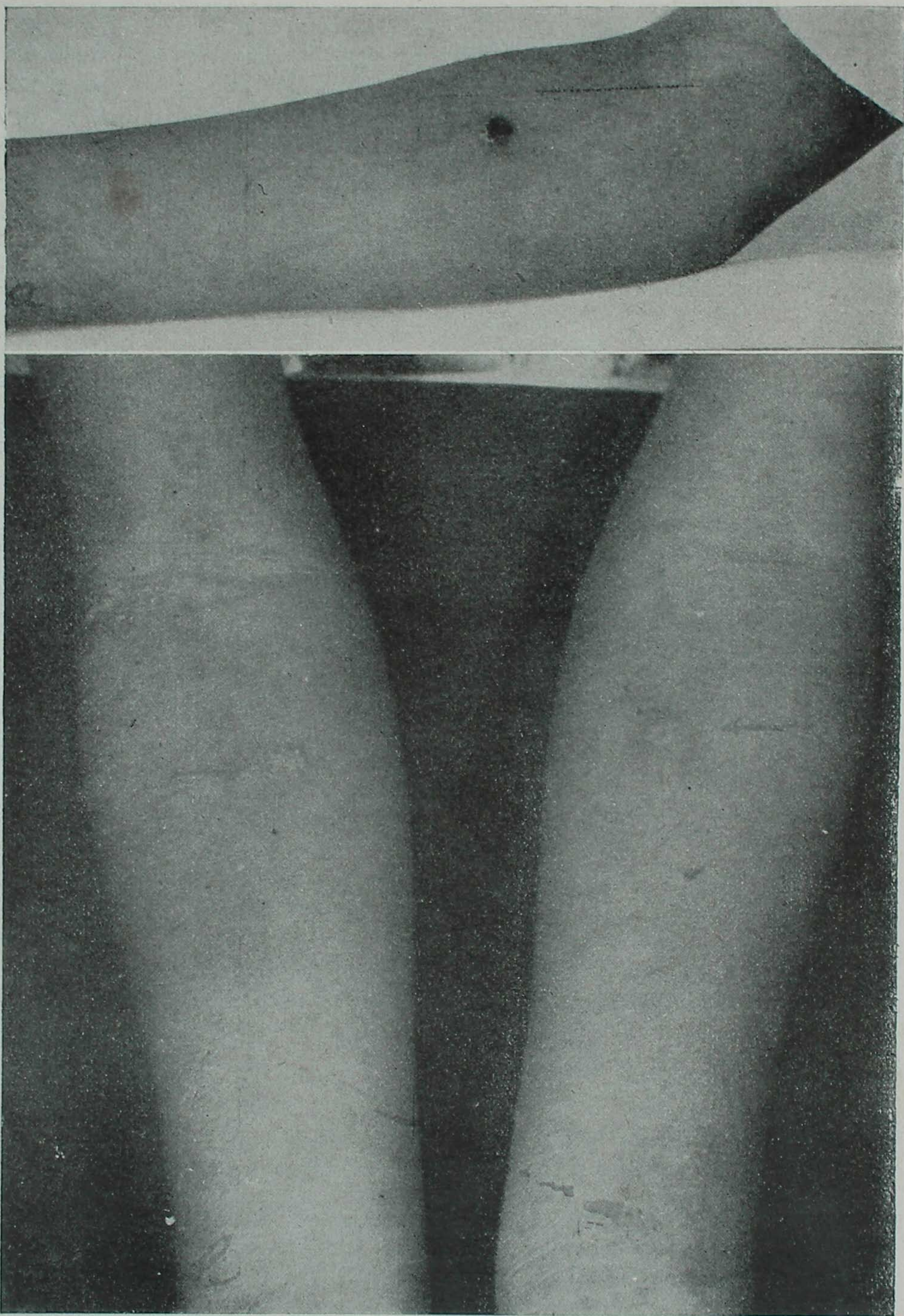
6) Immunity, in *framboesia tropica*, takes the form of resistance to superinoculation, or of a modification of the initial yaws lesion, or again as a resistance to the generalisation of the disease.

7) The results of these experiments suggest that the different cutaneous manifestations of the disease are more or less conditioned by the state of immunity of the infected organism.

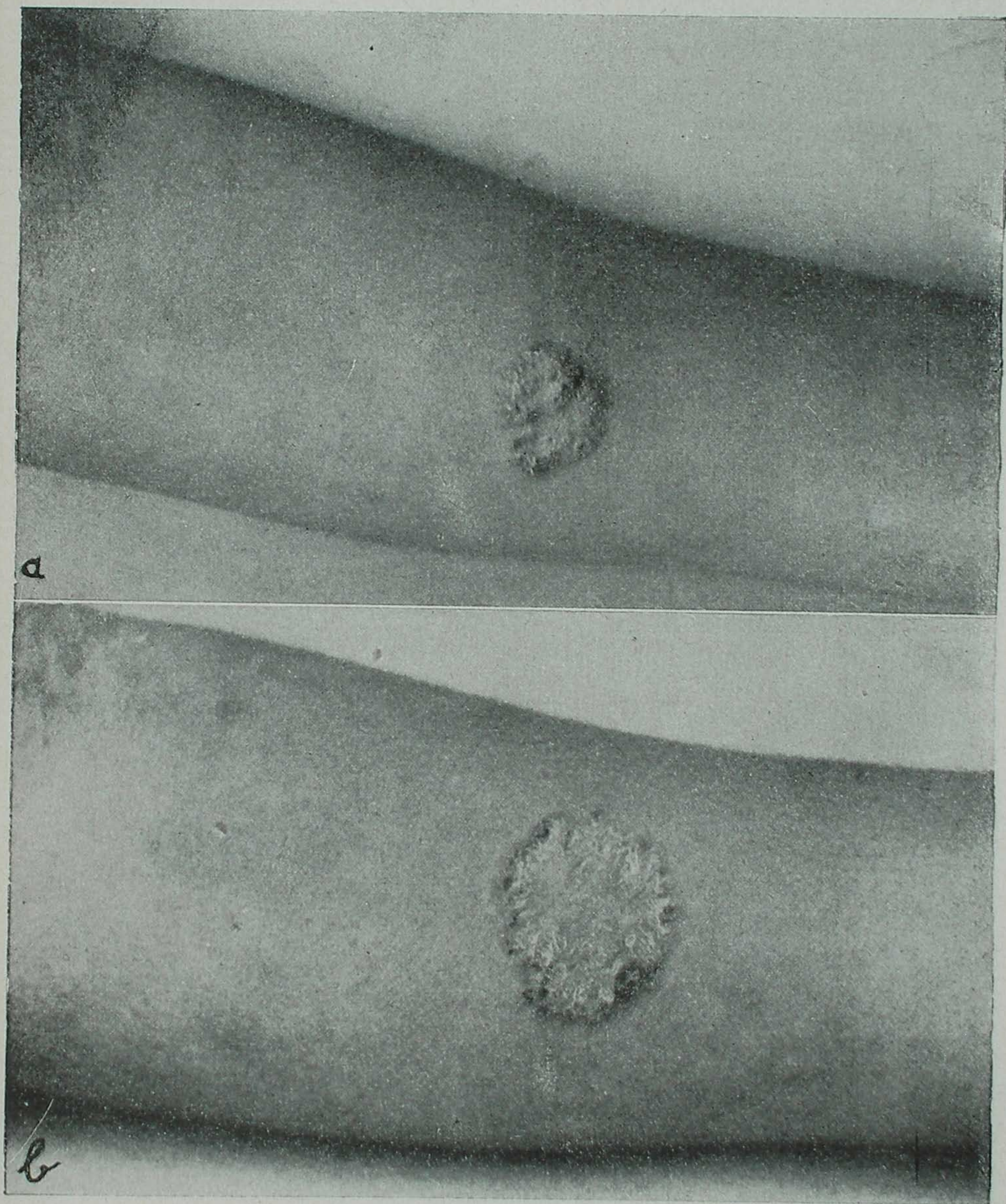
8) In *framboesia tropica*, the different degree of immunity are related to the age of infection. They are reached more or less rapidly, according to the individual characteristic of the infected organism, as well as to the virulence of treponeme, just as it happens with the secondary and tertiary periods of the disease.

#### REFERENCIAS

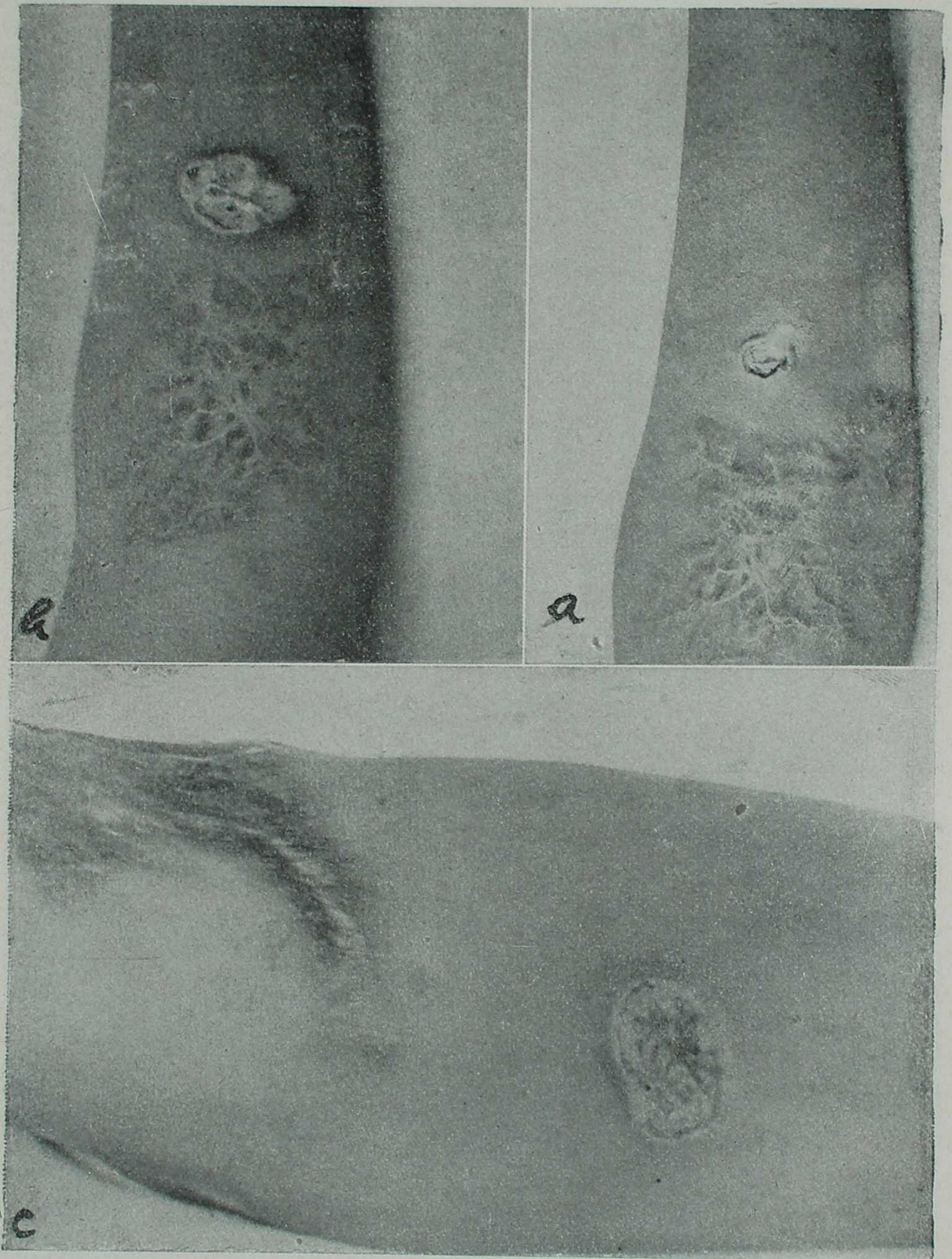
- 1 — SELLARDS, ANDREW WATSON & GOODPASTURE, ERNEST W.  
1923. Immunity in Yaws. Philip. Jl. of Sc. 22 : 232-247.
- 2 — LACY, GEORGE RUFUS & SELLARDS, ANDREW WATSON  
1926. Investigation of Immunity in Yaws. Philip. Jl. of Sc. 30 : 453-459.
- 3 — SELLARDS, ANDREW WATSON, LACY, GEORGE RUFUS & SCHOBL, OTTO  
1926. Superinfection in Yaws. Philip. Jl. of Sc. 30 : 463-472.
- 4 — SCHOBL, OTTO  
1928. Experimental Yaws in Philippine monkeys, etc. Philip. Jl. of Sc. 35 : 209-332.
- 5 — TURNER, THOMAS B.  
1936. The Resistance of Yaws and Syphilis Patients to Reinoculation with Yaws Spirochetes — Am. J. Hyg. 23 (3) 431-448.
- 6 — DA CUNHA, A. MARQUES & GUIMARÃES, F. NERY  
1945. Ausência de Neurotropismo e Viscerotropismo do *Treponema pertenuis* no Organismo de Camundongos Inoculados. Brasil-Medico, Ano LIX ns. 49, 50 e 51.
- 7 — FERRIS, HENRY W. & TURNER, THOMAS B.  
1937. Comparative Histology of Yaws and Syphilis in Jamaica. Arch. of Path., 24 (6) : 703-737.



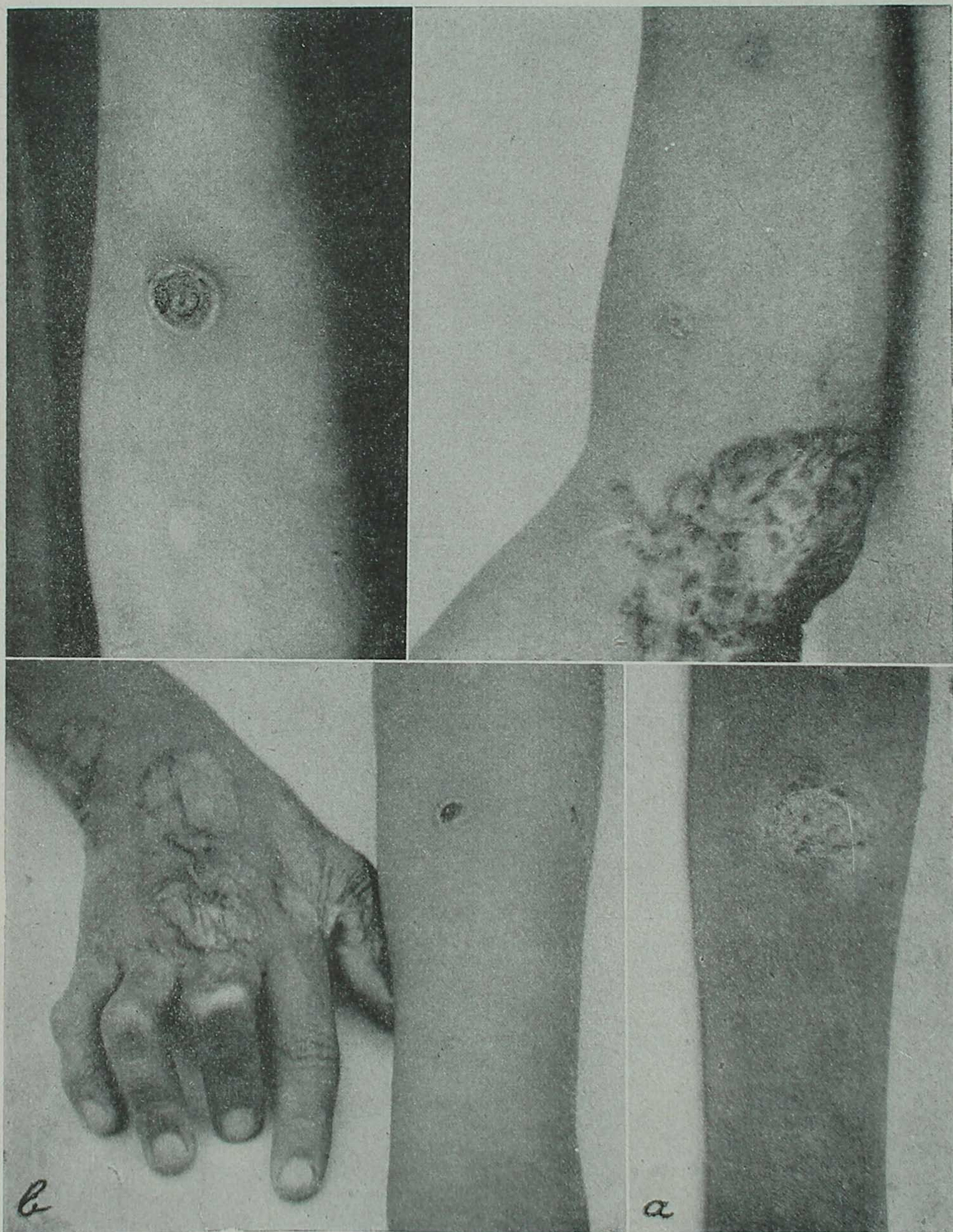
Estampa 1 — a) Experiência n.º 32. Reinoculação aos 6 meses de moléstia. Aspecto da lesão obtida, semelhante a outras conseguidas em indivíduos normais e após 21 dias de incubação. b) Experiência n.º 11. Superinoculação aos 7 meses de moléstia. Aspecto das lesões experimentais aos 33 dias de inoculação: pianide micropapulo-escamosa. Tais lesões regrediram espontaneamente em 15 dias



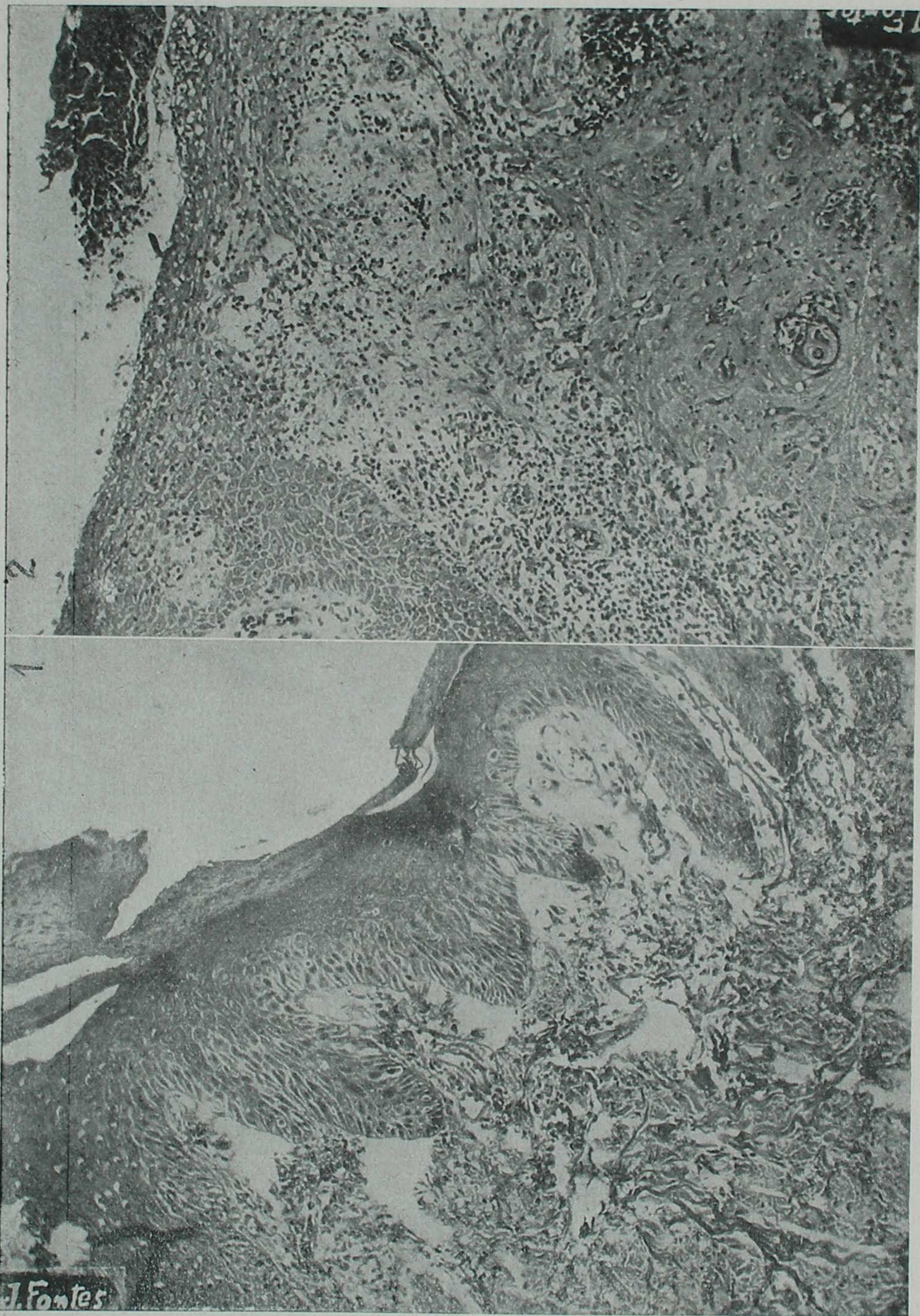
Estampa II — Experiência n.º 35 Reinoculação aos 4 anos de molestia. Aspectos da lesão experimental: pianide papulo-eritemato-escamosa. a) aos 38 dias de inoculação; b) aos 64 dias. Esta lesão aos 90 dias tornou-se circunscrita. Foi curada com penicilina aos 4 meses de inoculação não tendo provocado lesões metastáticas.



Estampa III — *a*) Experiência n.º 30. Superinoculação aos 10 anos de moléstia. Aspecto da lesão ulcerativo-necrótica obtida experimentalmente, aos 53 dias; *b*) aos 120 dias, com caráter francamente destrutivo. Notar as cicatrizes queloidianas de manifestações gomo-ulcerativas terciárias. Em *a* aparece o local de uma biopsia. *c*) Experiência n.º 31. Superinoculação aos 12 anos de moléstia. Aspecto da lesão experimental aos 98 dias de inoculação. Notar as cicatrizes características de lesões terciárias saradas ao tempo da experiência. As lesões experimentais mostradas nesta estampa foram curadas com néoarsfenamina



Estampa IV — *a*) Experiência n.º 27. Superinoculação aos 7 anos de moléstia (Gangoza). Aspecto da lesão ulcerativo-necrótica aos 37 dias de inoculação. *b*) Experiência n.º 36. Reinoculação aos 7 anos de moléstia. Lesão experimental aos 42 dias de inoculação. No foto aparece a mão do paciente, mostrando cicatrizes típicas de lesões gomo-ulcerativas e deformações articulares do terciarismo boubatico. *c*) A mesma lesão experimental da figura anterior aos 53 dias de inoculação. *d*) Experiência n.º 37. Reinoculação aos 15 anos de moléstia. Aspectos das lesões experimentais aos 10 dias de inoculação. Notar as cicatrizes de lesões terciarias curadas com penicilina

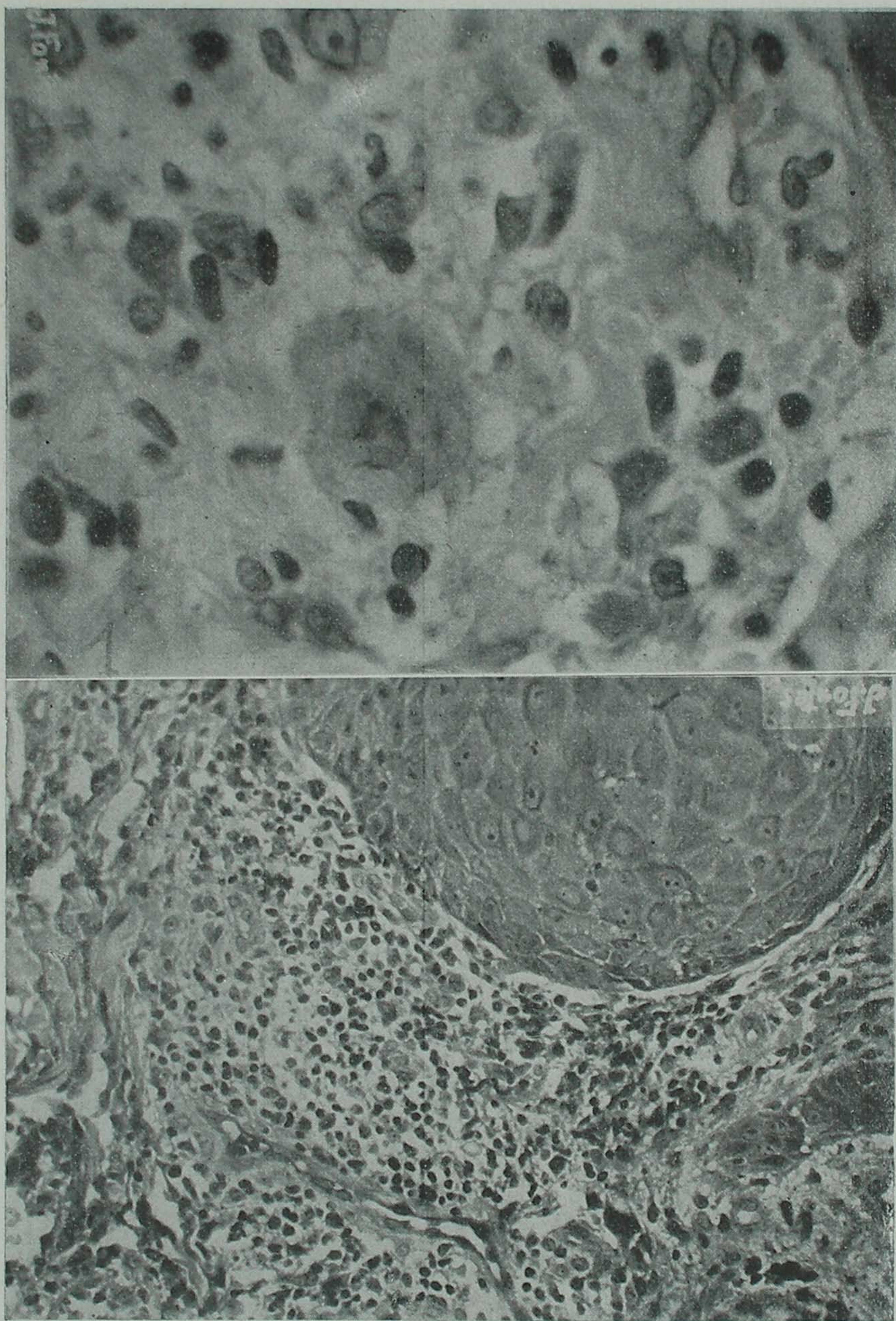


Estampa V — Figura 1. Corte da lesão obtida na experiência n.º 35. (Reinoculação). Píande papulo-eritemato escanosa. Observa-se; acentuada para-queratose e moderada hiperacantose; no derma, infiltração monocítica discreta. 110 X. Figura 2: Corte da lesão ulcerativa-necrótica obtida na experiência n.º 37. Observe-se; notável hiperacantose e intensa infiltração celular no derma, contendo macrófagos e células gigantes, 110 X, Microfotografias de J. Fontes.

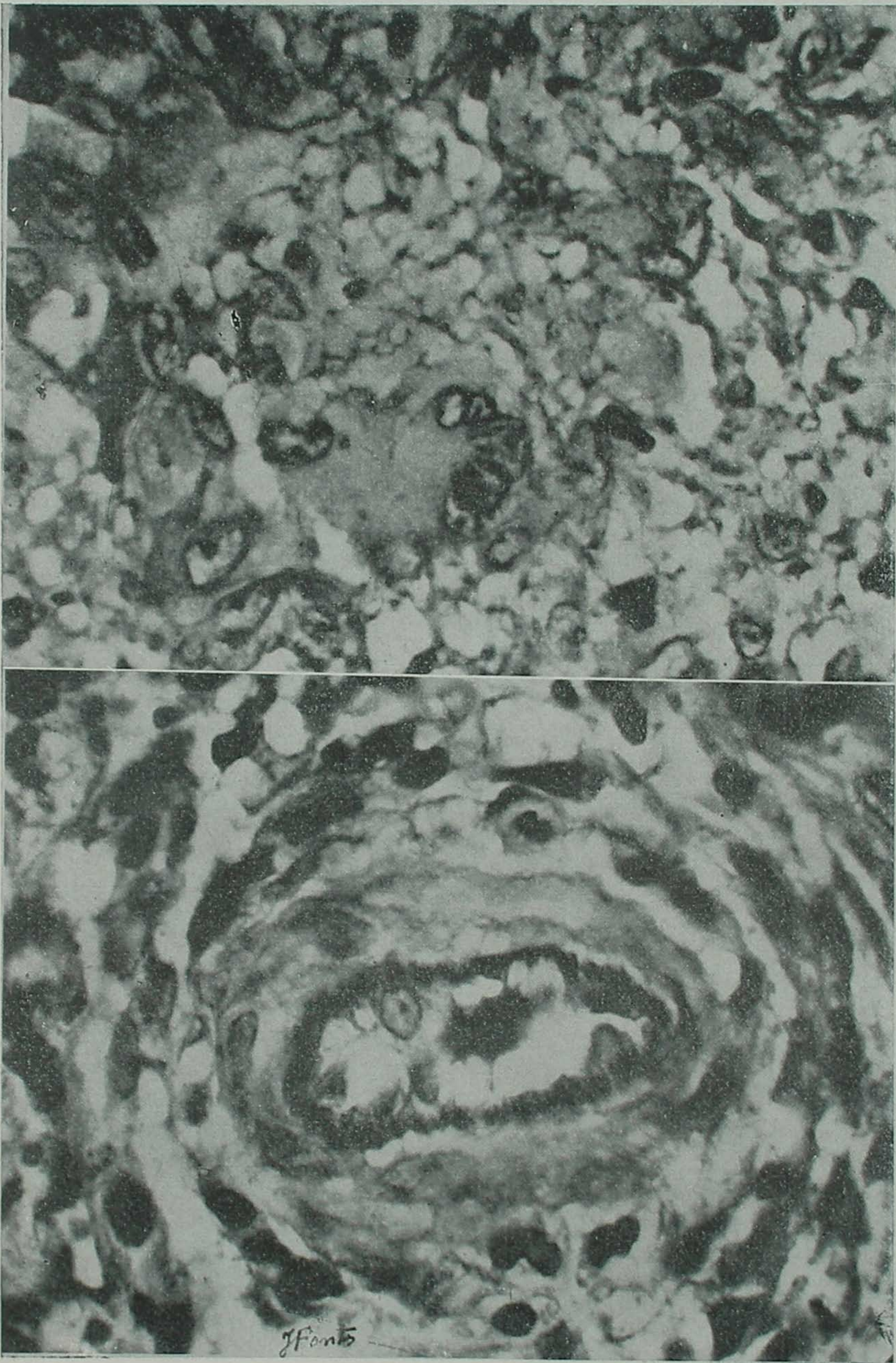




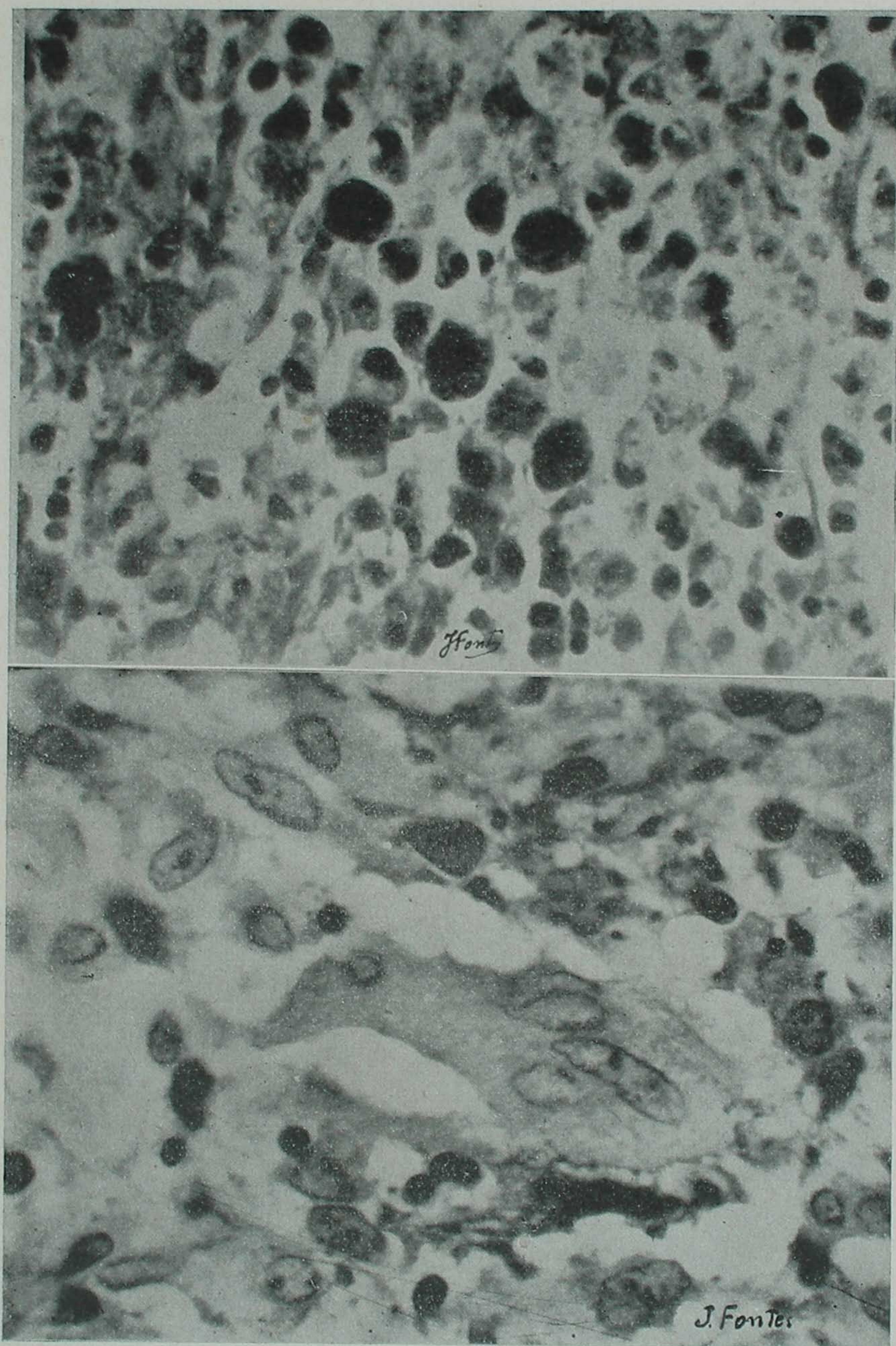
Estampa VI — Figura 1. Corte da lesão obtida na experiência n.º 24 (Superinoculação). A biopsia foi feita 18 meses depois da inoculação, permanecendo a lesão localizada todo esse tempo. Hiperplasia pseudo-epiteliomatosa da epiderme; infiltração mono e polinuclear do derma; microabscessos. Figura 2. Corte da mesma lesão. Microabscesso intraepitelial. À direita reação granulomatosa difusa. 100 X. Microfotos de J. Fontes.



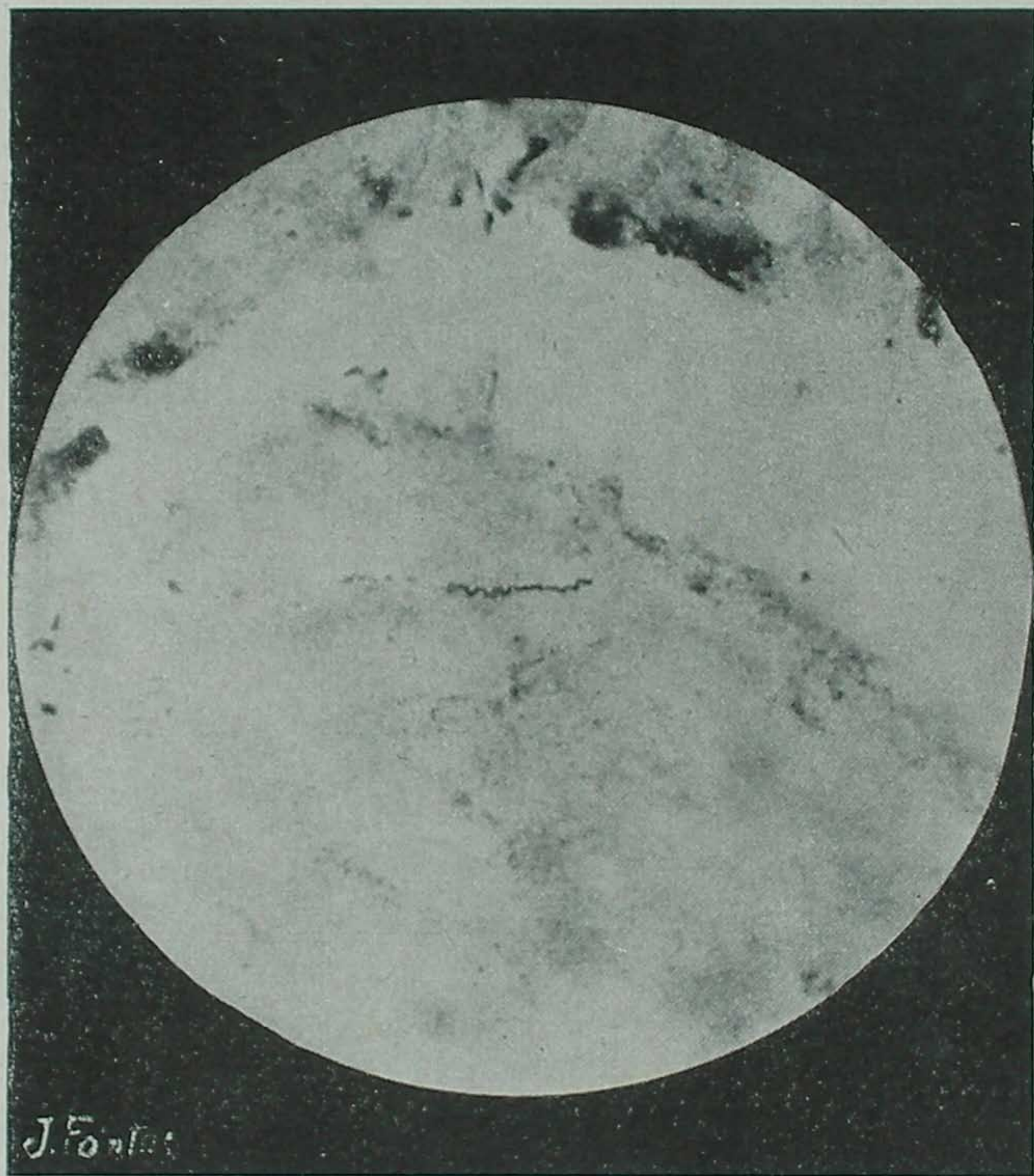
Estampa VII — Figura 1. Mesmo corte da fig. 2 da estampa V com grande aumento. Detalhe da infiltração celular do derma: monocitos, linfocitos, histiocitos e macrófagos de núcleos hipertroficados. 1.100 X. Figura 2. Corte da lesão obtida na experiência n.º 36 (Reinoculação aos 7 anos de molestia). Observe-se hiper-acantose e infiltração monocítica no corio. 260 X. Microfoto de J. Fontes.



Estampa VIII — Cortes da lesão obtida na experiência n.º 24. Em cima: reação granulomatosa; células epitelioides cercando uma célula gigante. Em baixo: arteriola com infiltração periférica, alargamento das paredes e edema do endotélio. Aumento : 1.200 X. Microfoto de J. Fontes.



Estampa IX — Figura 1. Corte da lesão obtida na experiência n.º 27. Ponto do derma relacionado com a zona ulcerada, havendo invasão polimorfonuclear, com abundância de eosinófilos, que são as células grandes destacadas no campo. Figura 2. Corte da lesão obtida na experiência n.º 37. Reação granulomatosa; uma célula gigante multinucleada, circundada por células epitelioides e mononucleares.



Estampa X — *Treponema pertenue* localizada na porção externa da epiderme. Corte da lesão ulcerativo-necrotica obtida na experiência n.º 37. 1.200 X. Microfoto de J. Fontes.