

# CONDIÇÕES QUE DETERMINAM A POSITIVIDADE AO MITSUDA

NELSON SOUZA CAMPOS

A leprologia possui, como para compensar a pobreza em que ainda se acha de conhecimentos sobre sua exata patogenia, uma reação de alto e indiscutível valor prognóstico, quer se considere seus resultados entre os doentes, quer entre os sãos. Trata-se da reação de Mitsuda ou lepromino-reação. Entre os doentes, o resultado positivo constitui um dos fundamentos da forma clínica tuberculóide, em suas modalidades clínicas benignas; orienta com bastante segurança a tendência evolutiva dos casos indeterminados ou incharacterísticos, geralmente os casos iniciais da moléstia, seja para o tipo lepromatoso (resultado negativo) seja para o tuberculóide (resultado positivo); seu resultado, finalmente, é sistematicamente negativo nos casos graves da moléstia contagiantes e evolutivos, os lepromatosos, mesmo em seu estágio incipiente ou residual.

Entre a população sã, mas sobretudo entre comunicantes de doentes de lepra, grupo da população que mais interessa à profilaxia, separa os susceptíveis (resultado negativo), dos resistentes à infecção leprosa (resultado positivo). Para nenhuma outra moléstia dispomos de elemento de tão alto significado.

O valor e a importância da reação de Mitsuda foram reconhecidos e proclamados nos dois últimos congressos internacionais de lepra, e seu valor é ponto pacífico em leprologia.

## CAUSAS CAPAZES DE DETERMINAR A POSITIVIDADE DA LEPRIMINO-REAÇÃO

Durante muito tempo julgou-se que a reação de Mitsuda fôsse uma prova específica, reveladora de contágio anterior com o bacilo de Hansen. Seu uso, adstrito que era aos doentes e seus comunicantes, parecia indicar uma especificidade, sobretudo porque, na forma lepromatosa, ela é sistematicamente negativa. Todavia, a generalização de seu emprêgo, em coletividades outras, e em outras doenças, em países de fraca ou nula endemicidade da lepra, veio revelar elevado índice de positividade entre pessoas adultas já sensibilizadas ao BK. Daí nasceu a verificação de que o resultado positivo podia ser condicionado também por outro fator que não a infec-

ção leprosa, mas sim a infecção tuberculosa. Da mesma forma que a infecção tuberculosa adquirida, a vacinação com o BCG, igualmente é capaz de determinar, em elevado percentual, a positividade da lepromino-reação. Vários trabalhos aparecidos nos últimos anos confirmam êsse fato e daí ter perdido a reação de Mitsuda sua especificidade.

Assim, no estado atual de nossos conhecimentos, são a lepra doença e infecção, a tuberculose doença e infecção, e a vacinação pelo BCG, as condições que podem determinar ou despertar as condições naturais do organismo que condicionam a positividade da lepromino-reação. É possível que outras condições ou outros fatores, também possam fazê-lo, como por exemplo, a simples inoculação do antígeno, porém de maneira menos intensiva e em menor percentual.

Para A. Rotberg<sup>(6)</sup>, a existência de um fator (N) natural, de resistência, é a condição fundamental para que o organismo positivo a lepromino-reação. Esse fator "N", que é inato no organismo, pode ser despertado pelas infecções tuberculosa e leprosa, assim como pelo BCG e pela simples inoculação da lepromina, além de outros fatores, que venham a ser demonstrados.

A presença do fator "N", ou seja, a capacidade do organismo em reagir frente à infecção leprosa, corresponde a um estado de reatividade variável de indivíduo para indivíduo. Esta reatividade está, não só em relação à própria capacidade de reação do organismo, como igualmente à intensidade do estímulo capaz de despertá-la. E por essa razão que se verifica que o resultado da lepromino-reação em qualquer coletividade infantil e adulta, comunicante ou não, de doente de lepra, é variável não só no percentual de positividade, como na intensidade da reação. Qualquer medida que se queira tomar, seja da margem anérgica, o que revelaria ausência do fator "N", seja da freqüência dêsse mesmo fator "N", corresponde a uma época, à data da realização da prova de Mitsuda, mas não à realidade do percentual de organismos — portadores ou não — do fator "N". Se, numa determinada coletividade, com os seus agentes estimuladores da capacidade de reagir do organismo, procurarmos verificar, periódicamente, o índice da positividade da lepromino-reação e, dentro dêsse índice, a graduação da positividade, verificaremos como êle se modifica no percentual e na intensidade.

Se coube a J. M. M. Fernandez<sup>(4)</sup> demonstrar, pela primeira vez, a capacidade da vacina BCG tornar organismos lepromino-negativos em lepromino-positivos, coube sem dúvida a R. Chaussinand<sup>(2)</sup> divulgar o antagonismo entre tuberculose e lepra, baseado em fatos clínicos e epidemiológicos, confirmados, aliás, por série grande de trabalhos posteriores.

Tôdas essas causas capazes de determinar a positividade da lepromino-reação e estabelecer assim, no organismo, estado de resistência ou imunidade contra a lepra, serão abaixo estudadas.

A lepra é considerada moléstia pouco contagiosa. Esse conceito é resultante do baixo percentual de incidência da moléstia entre a população em geral e mesmo entre os conviventes diretos de doentes.

Todavia, a incidência entre os conviventes é bem maior, se ela fôr observada cuidadosamente nos filhos de doentes internados nos Preventórios, muito embora predomine entre os mesmos o tipo tuberculóide. Se o percentual de casos tuberculóides é elevado, mais elevado ainda é o número de conviventes resistentes à moléstia, lepromina-positivos, por uma primo-infecção leprosa, sem manifestação aparente da doença.

a) Casos lepromino-positivos — Uma prova de Mitsuda positiva em comunicante de forma lepromatosa, sem contato anterior com o BK (tuberculino-negativo), indica um estado de resistência ou imunidade específica resultante de infecção prévia pelo B.H. Pode não se exteriorizar clinicamente, e manter-se apenas no estado de "lepra-infecção".

*QUADRO 1 — Casos tuberculino-negativos, e lepromino-positivos distribuídos pela intensidade da reação e por idade, constituindo o grupo de "lepra-infecção", com resistência ou imunidade específica e ausência de manifestações clínicas.*

M I T S U D A				
Idade	+	++	+++	Total
0 a 4 anos	8	7	1	16
5 a 9 anos	15	10	7	32
10 a 14 anos	10	8	11	29
+ de 14 anos	1	1	1	3
Total .....	34	26	20	80

Já no quadro abaixo estão reunidos menores, igualmente tuberculina-negativos, mas que exteriorizaram sua "lepra doença", sob forma benigna, tuberculóide nodular, sarcóide ou figurada, ou mesmo sob forma indeterminada, sempre de evolução benigna, estacionária ou evolutiva para tuberculóide.

b) *Lepromino-negativos* — Uma reação à lepromina negativa, entre um contato reconhecido de forma lepromatosa, na ausência de contato com o BK, revela um estado de predisposição ou falta de resistência, pelo menos no momento, e muito provavelmente um estado de "lepra-infecção", em estado de latência, com muito provável

eclosão, de uma "lepra-doença" de forma evolutiva, lepromatosa ou indeterminada. Nos Preventórios, onde são recolhidos os filhos de hansenianos isolados nos leprocômios, êstes casos são os que exigem maior vigilância, pois são entre êles que aparecerão os novos casos de lepra.

*QUADRO 2 — Casos tuberculino-negativos e lepromino-positivos, com Lesões clínicas do tipo tuberculóide, ativas, em regressão, ou residuais constituindo casos de "lepra doença". Resistência específica.*

## M I T S U D A

Idade	+	++	+++	Total
0 a 4 anos	1	2	3	6
5 a 9 anos	1	3	6	10
10 a 14 anos	3	—	5	8
+ de 14 anos	—	—	4	4
Total .....	5	5	18	28

*QUADRO 3 — Casos tuberculino e lepromino-negativos, sem lesão clínica aparente, considerados em estado de "lepra-infecção", candidatos a se tornarem portadores de "lepra-doença".*

Idade	Casos
De 0 a 4 anos .....	17
De 5 a 9 anos .....	24
De 10 a 14 anos .....	9
De mais de 14 anos .....	2
Total .....	52

Nessa mesma coletividade infanto-juvenil, existem casos que já exteriorizaram sua "lepra-doença" sob forma indeterminada.

Como vemos, em coletividade constituída de indivíduos seguramente contagiados, pois conviventes de forma lepromatosa da doença, em tempo longo, elevado percentual dos mesmos apresenta a reação de Mitsuda positiva, com ausência de contágio tuberculoso (tuberculino-negativos). Essa positividade é devida a uma contaminação prévia pelo BH, sendo assim específica. Sua capacidade natural de resistência (fator "N") foi nesses casos despertada pela infecção leprosa.

QUADRO 4 — Casos tuberculino e lepro-negativos, portadores de lesões indiferenciadas, situação de "lepra-doença".

<b>I d a d e</b>	<b>Casos</b>
De 0 a 4 anos .....	6
De 5 a 9 anos .....	6
De 10 a 14 anos .....	8
De mais de 14 anos .....	1
<b>Total .....</b>	<b>21</b>

## 2. TUBERCULOSE-INFECÇÃO E TUBERCULOSE-DOENÇA

a) *Tuberculose-infecção* — Mas não só o contato com doente de lepra contagiante pode estabelecer no organismo as condições capazes de positivar a lepromino-reação. Já foi referido por vários autores — Fernandez <sup>(3)</sup>, Chaussinand <sup>(2)</sup>, Floch <sup>(5)</sup> e mesmo por nós <sup>(1)</sup> — que a infecção tuberculosa, revelada pela prova tuberculínica positiva, também pode determinar essa capacidade reacional do organismo.

Em nossa experiência no Instituto Clemente Ferreira, ambulatório antituberculoso, trabalhando com menores comunicantes de tuberculosos apenas alérgicos à tuberculina, sem manifestação clínica ou radiológica de tuberculose, e sem história de convivência com doentes de lepra, obtivemos o seguinte resultado:

QUADRO 5 — Resultado da lepromino-reação entre menores comunicantes de tuberculosos — tuberculino-positivos — sem contato conhecido com doente de lepra, apresentando estado de resistência ou imunidade cruzada à lepra.

### M I T S U D A

<b>I d a d e</b>	<b>/-/-</b>	<b>±</b>	<b>+</b>	<b>++</b>	<b>+++</b>	<b>Total</b>
0 a 4 anos .....	—	1	—	4	5	10
5 a 9 anos .....	—	1	1	4	—	6
10 a 14 anos .....	1	—	5	—	3	9
+ de 14 anos .....	—	—	2	2	—	4
<b>Total .....</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>29</b>
<b>Porcentagem .....</b>	<b>10,34%</b>		<b>89,66%</b>			

b) *Tuberculose-doença* — Mais que a tuberculose-infecção, a tuberculose-doença tem a capacidade de determinar a positividade da lepromino-reação. Neste mesmo ambulatório acima referido, 58 menores, portadores de tuberculose gânglio-pulmonar (37 casos); pulmonar (5 casos); extra-pulmonar (5 casos); disseminação hematogênica (1 caso); complexo duro-calcificado (10 casos), assim se comportaram frente à lepromino-reação:

QUADRO 6 — Resultado da lepronano-reação entre crianças tuberculosas

MITSUDA						
Idade	✓ ✓	±	+	++	+++	Total
0 a 4 anos .....	—	—	10	7	8	25
5 a 9 anos .....	—	—	9	4	9	22
10 a 14 anos .....	—	—	4	2	3	9
+ de 14 anos .....	—	—	1	1	—	2
Total .....	—	—	24	14	20	58
Porcentagem .....	—	—	100%			—

Nenhum menor portador de tuberculose — 47 dos quais abaixo de 10 anos — apresentou negativa a reação de Mitsuda. Nestes dois grupos de crianças portadoras de tuberculose-infecção e tuberculose-doença, 63 apresentavam idade inferior a 10 anos, sendo que apenas 3 apresentaram prova lepromínica negativa (4,7%). Comparado com idêntico grupo etário entre a população sã, verifica-se o alto grau de resistência à lepra que apresentaram aqueles portadores de tuberculose doença e infecção.

### 3. TUBERCULOSE E LEPRO INFECÇÃO

a) *Tuberculino e lepromino positivos* — Nos casos de contato seguro de lepra — filhos de doentes com convivência anterior e que primária ou secundariamente se contaminaram com o BK — Mantoux-positivo — podem apresentar os dois testes positivos, revelando um estado de imunidade específica e cruzada. Essa situação nos preventórios é mais freqüente. A presença de dois fatores capazes de determinar a positividade da lepromino-reação, não só determina maior número de positividade, como sua maior intensidade.

Em países de alto índice de lepra e de tuberculose, as duas infecções são que determinam o alto índice de positividade à lepromino-reação e assim o estado de resistência coletiva à lepra.

Note-se, e isto é importante, que nestes últimos grupos de tuberculose-infecção e tuberculose-doença, êsses indivíduos positivaram o Mitsuda, à primeira inoculação, não havendo por isso possibilidade de terem sido sensibilizados ao primeiro teste.

QUADRO 7 — Casos tuberculino e lepromino positivos, com contágio de tuberculose e lepra e estado de resistência "específico" e "cruzado". Clinicamente sem manifestação de lepra. Resultado da reação de Mitsuda.

M I T S U D A				
Idade	+	++	+++	Total
0 a 4 anos .....	11	7	7	25
5 a 9 anos .....	34	18	37	89
10 a 14 anos .....	23	19	53	95
+ de 14 anos .....	3	10	17	30
Total .....	71	54	114	239

#### 4. BCG

Demonstrada a capacidade da tuberculose, doença e infecção estabelecer estado de resistência frente à infecção leprosa, mostrando certo antagonismo entre as duas infecções, como bem demonstrou Chaussinand, fácil é compreender a ação do BCG, que nada mais é que um corolário dessa premissa. Os trabalhos aparecidos na literatura universal comprovam que a vacina de Calmette possui igualmente capacidade de despertar no organismo as condições que o levam a positivar a lepromino-reação em elevada proporção de casos. Não iremos reproduzir aqui as várias dezenas de trabalhos que confirmam o fato, muito embora o percentual varie de autor para autor, porém sempre elevado, quer se empregue a via intradérmica, quer a via oral. Essa aparente divergência de resultados decorre do critério da leitura da reação de Mitsuda, da natureza do antígeno empregado, da via empregada na vacinação. São questões que o tempo se encarregará de uniformizar. *Mas o fato indiscutível é que a leprologia dispõe hoje de um meio artificial de criar resistência no organismo, frente à infecção leprosa.*

Citaremos aqui um grupo de crianças, analérgicas inicialmente, não selecionadas, fazendo parte da população geral, e que tendo tomado BCG ao nascer, receberam posteriormente uma, duas ou três

QUADRO 8 — Resultado da lepromino-reacção entre crianças inicialmente analérgicas, becegeizadas ao nascer e que depois completaram ou não a vacinação concorrente.

M I T S U D A						
Idade	—	±	+	++	+++	Total
0 a 2 anos .....	1	1	7	8	16	33
2 a 4 anos .....	2	—	8	9	11	30
4 a 9 anos .....	1	—	5	11	8	25
9 a 14 anos .....	—	—	1	—	—	1
<b>Total .....</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>21</b>	<b>28</b>	<b>35</b>	<b>89</b>
<b>Porcentagem .....</b>	<b>5,6%</b>			<b>94,4%</b>		

doses de BCG, na seqüência da vacinação concorrente. Não se conhece, nesses menores, convivência com foco de tuberculose ou de lepra.

Este é um grupo apenas, dentro de muitos outros, que comprovam a capacidade do BCG despertar no organismo as condições capazes de determinar a positividade da lepromino-reacção. Aqui igualmente não houve a aplicação de um segundo teste. A reacção apresentou-se positiva ou negativa à primeira inoculação do antígeno de Mitsuda.

#### 5. POSITIVIDADE ESPONTÂNEA — POSITIVIDADE EM SEGUIDA AO PRIMEIRO TESTE DE MITSUDA

Querem alguns autores, visando negar a ação positivante do BCG, que a simples inoculação da lepromina seja capaz de conferir o estado de resistência e, contestando os resultados dos que obtiveram essa positividade com o BCG (que em suas observações testaram previamente com a lepromina o grupo em experiência para selecionar os negativos), que a positividade encontrada foi devida, não à vacina, mas à inoculação prévia do Mitsuda. Os que assim pensam, negam clinicamente qualquer relação entre tuberculose e lepra, tuberculina e lepromina e, assim sendo, essa capacidade do BCG.

Não podemos negar frontalmente êsse fato, visto que nós, e todos os que trabalhamos com o BCG, realizamos sempre um teste prévio para separar os negativos; entretanto constatamos a existência de casos com número variável de repetição de testes, sempre com resultados negativos, e que em seguida ao BCG obtiveram a viragem. Somos obrigados a admitir que, se em certo número pode existir essa

viragem em seguida ao primeiro teste, existe, igualmente, um certo número de casos que, apesar de várias inoculações do Mitsuda, não viraram a lepromina e no entanto o fizeram graças ao BCG.

<i>N.º de testes</i>	<i>N.º de casos</i>
1.....	4 (2 permaneceram negativos)
2.....	1
4.....	8
5.....	6 (1 permaneceu negativo)
6.....	6
7.....	1
9.....	1

O certo é que essas dúvidas só poderão ser dirimidas por aqueles que estão em situação de realizar o teste seriado no tempo, num mesmo grupo de indivíduos. Sua avaliação em ambulatório, em pessoas colocadas em ambiente vário, sujeitas à interferência de fatores os mais diversos, dificilmente avaliáveis, torna seus resultados passíveis de justas críticas.

Já que a objeção foi criada, e ela não deixa, até certo ponto, de ser digna de estudo e verificação, resta àqueles que a apresentaram, justificá-la. Mas a aceitação dêsse fato não equivale a negar a ação do BCG, nem a correlação entre tuberculose e lepra. A prática de um único teste de Mitsuda entre os tuberculosos e tuberculizados mostra alto percentual de positividade, independente do contato de lepra e da prática de teste anterior. Ninguém pode negar êsse fato, facilmente demonstrável em qualquer ambulatório de tisiologia.

## 6. FATOR "N" DE RESISTÊNCIA

A Rotberg<sup>(6)</sup> defende a necessidade da existência da capacidade natural do organismo para que a lepromina se positive. Ora, a capacidade natural do organismo reagir a uma infecção qualquer, existe não só para a lepra, como para tôda e qualquer infecção. Não é uma coisa privativa da lepra. Os organismos reagem sempre de modo diverso, seja na intensidade, seja no tempo, a uma infecção. Indiscutivelmente há fatos eventuais, supervenientes espontâneos ou adquiridos, que interferem não só na incidência como na gravidade maior ou menor de uma doença infecciosa, endêmica ou epidêmica, nos indivíduos de uma coletividade. A existência do fator "N", ou a capacidade natural do organismo de reagir, necessita, para desempenhar suas funções, ser despertada. Por si só, "espontaneamente, naturalmente" ela não desempenha seu papel. Só entra em ação quando o mecanismo complexo da imunidade esteja plenamente preparado para tal. Pequenas infecções naturais, específicas ou não, vacinação específica ou para-específica e talvez outros fatores ainda

não determinados, possuem a capacidade de despertar as defesas naturais — fator "N" — congênitas do organismo e de criar um estado refratário, imunitário, absoluto ou relativo. Estas condições de defesa têm gradações, na intensidade da resposta e no tempo. Podem ser aumentados pela própria infecção, por reinfecção, como pela vacinação, ou qualquer outro novo estímulo, no decurso do tempo. Refratariedade absoluta, tanto quanto predisposição absoluta, são excepcionais. Há sempre uma relatividade nesses fenômenos, porque o mecanismo íntimo da imunidade é assaz complexo, sendo o resultado de múltiplas e variadíssimas reações do mecanismo de defesa orgânica, inavaliáveis na sua natureza íntima. Por isso mesmo, qualquer estudo sobre qualquer grupo de indivíduos, feito em determinado momento, indica o estado de reatividade *naquele momento*, e não estado definitivo de reagir daquele organismo. Assim, essas condições podem ser despertadas por um estímulo qualquer e reagirem fracamente através do tempo, graças a novos estímulos e, mesmo sem eles, reagirem mais tarde de maneira mais intensa. É o que se observa na prática da reação de Mitsuda, seriada no tempo. Há, de modo geral, um aumento de positividade, mais raramente uma permanência do grau de positividade e, excepcionalmente, uma diminuição de positividade.

O fator "N" presente por si só não age. Necessita ser despertado para agir. E, no estado atual de nossos conhecimentos, são a tuberculose e a lepra, em seu estado de infecção ou doença, e o BCG, as condições que determinam de maneira incontestemente essa reatividade. Talvez outros fatores, inclusive a própria lepromina, possam fazê-lo, mas isso ainda não foi suficientemente demonstrado de maneira a não sofrer dúvida ou crítica.

#### BIBLIOGRAFIA

1. CAMPOS, N. S. — Estudo de correlação imuno-alérgica entre tuberculose e lepra. Hospital 49(6):773-799, 1956
2. CHAUSSINAND R. — Tuberculose et lèpre, maladies antagoniques. éviction de la lèpre par la tuberculose. Int. J. Leprosy 16(4):431-438, 1948.
3. FERNANDEZ, J. M. M. — Relaciones immuno-alérgicas entre tuberculosislepra. III Cong. Argent. Tisiol. Rosario, 1951. Actas Dermo- Sif. 43(6) :471-496, 1952.
4. FERNANDEZ, J. M. M. — Influencia del B.C.G. sobre la lepromino reaccíon. X Cong. Bras. Hig., Belo Horizonte, 1952. Anais, 1953, pp. 787-790.
5. FLOCH, H. — Sur la vaccination par le B.C.G. en prophylaxie anti-lépreuse. Etude de la para-immunité et de la para-allergie entre lèpre et tuberculose. Arch. Inst. Pasteur Guyane Terr. Inini n° 249, 1951.
6. ROTBERG, A. — Fator "N" de resistência á lepra e relações com a reatividade lepromínica e tuberculínica. Valor duvidoso do B.C.G. na imunização antileprosa. Rev. Bras. Leprol. 25(2) :85-106, 1957.