

BCG ORAL E REAÇÃO LEPROMÍNICA

JOSÉ ROSEMBERG(*)

MANOEL CAETANO DA ROCHA PASSOS FILHO(**)

Fatos epidemiológicos, clínicos, bacteriológicos e imunológicos, vieram com o tempo reunindo elementos sugestivos da existência de uma interrelação imunológica entre tuberculose e lepra. Daí o interesse em apurar o efeito do BCG sobre a reação de Mitsuda, expressando esta última, quando presente, um estado de resistência à infecção leprótica. Contudo, até 1949 poucas foram as pesquisas nesse campo: Fernandez, 1939⁽⁸⁾ e Ginés & Poletti, 1945⁽¹⁰⁾ empregando a técnica parenteral, Azulay, 1948⁽²⁾ e Chaussinand, 1948⁽⁶⁾ com a via oral. Nessas pesquisas iniciais obtiveram-se resultados favoráveis.

EFEITO POSITIVANTE DO BCG ORAL SÔBRE O MITSUDA

As investigações de Rosemberg, Souza Campos e Aun, 1950 a 1956^(15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 27) e ulteriormente com a colaboração de Rocha Passos Filho, 1960⁽²⁴⁾ aprofundaram o assunto, utilizando o BCG oral em vários esquemas. Também fêz-se a comparação com a técnica de multipuncturas. O conjunto de trabalhos publicados abrange 755 pessoas nas quais foram empregados diversos esquemas de vacinação oral, visando verificar a positivação da reação da lepromina e sua independência e dissociação da alergia tuberculínica. Os dados acumulados nessas pesquisas vão a seguir resumidos. Para maior clareza e para sintetizar êste capítulo, são elas distribuídas em 6 grupos fundamentais de experimentação:

I — Comprovação prévia da negatividade do Mitsuda através um teste lepromínico. Vacinação BCG oral e ulterior execução de novo

(*) Diretor do Instituto de Pesquisas Clemente Ferreira da Divisão de Tuberculose da Secretaria de Saúde Pública do Estado de São Paulo, 1955 a 1967. Médico-chefe do Dispensário Modelo do Instituto de Pesquisas Clemente Ferreira, 1946 a 1955. Professor titular de Fisiologia e Doenças Pulmonares da Faculdade de Medicina de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

(**) Diretor do Instituto de Pesquisas Clemente Ferreira desde 1967. Médico-chefe do Dispensário Modelo do Instituto de Pesquisas Clemente Ferreira, 1955 a 1966.

teste para verificar a sua positividade. Indivíduos observados em ambiente fechado desde o nascimento.

Cento e vinte e duas crianças de 10 dias a 34 meses de idade, descendentes ou não de doentes de lepra, garantidamente isentas de contágio leprótico e tuberculoso, pois separadas de seus pais logo após o nascimento, internadas em ambiente fechado (creche), com horas de vida, negativas à tuberculina e à lepromina, foram vacinadas com BCG oral, dose única de 100 mg ou 200 mg e doses progressivas diárias completando 1,19 g em 28 dias. Uma nova prova de lepromina realizada 49 dias após a becegeização, produziu 96,7% de respostas positivas. Com o evoluir do tempo, os novos testes de Mitsuda se tornaram mais intensos e a positividade subiu a 100,0% aos 2 a 3 anos. Cinquenta e oito crianças da mesma idade e nas mesmas condições de experimentação, mantidas como testemunhas sem vacinação, submetem-se aos mesmos testes lepromínicos e por igual tempo de controle, com respostas negativas a todas elas.

II — Mesmo plano de investigação da experimentação anterior. Indivíduos que viveram em ambiente aberto por tempos diversos.

Trezentos e quarenta e seis indivíduos de 6 a 17 anos, sem história de lepra e tuberculose em seus ascendentes, internados com idades diversas em um educandário, previamente comprovado serem negativos à tuberculina e à lepromina, foram vacinados com dose única de 200 mg de BCG oral. Dois novos testes lepromínicos realizados 60 dias e 1 ano mais tarde, assinalaram respectivamente 89,0% e 92,0% de conversão do Mitsuda.

III — Vacinação BCG indiscriminada de população com lepra endêmica.

No Estado de Goiás, foi realizado um programa de vacinação oral indiscriminada (sem provas tuberculínicas prévias) em 400.000 pessoas, de diversas idades, às quais se administrou uma dose única de 400 mg de BCG. Uma valorização mais estrita se realizou no Município de Inhumas, abrangendo 7320 pessoas. das quais 3633 foram vacinadas. O teste lepromínico, feito um ano após, revelou os seguintes percentuais de respostas positivas: vacinados, 6 a 10 anos 85,1%, 11 a 15 anos 87,1%, 16 a 20 anos 93,3%, 21 a 30 anos 88,3%; não vacinados, 6 a 10 anos 12,0%, 11 a 15 anos 16,9%, 16 a 20 anos 37,5%, 21 a 30 anos 47,6%.

IV — Inoculações de lepromina repetidas para selecionar indivíduos Mitsuda negativos durante vários anos. Vacinação BCG oral e novo teste lepromínico para verificar essa positividade. Pessoas vivendo em ambiente fechado desde o nascimento.

Sessenta e três crianças de 2 a 12 anos, descendentes de pais doentes de lepra, internadas em ambiente fechado logo após o nascimento, foram submetidas ao teste lepromínico repetido, revelando-se sempre negativas nas provas sucessivas de 2 a 6 anos. Todas eram

negativas à tuberculina. Efetivaram-se 4 ingestões semanais de 200 mg de BCG, totalizando 800 mg. A conversão do Mitsuda se processou da seguinte maneira: aos 24 dias após o início da vacinação 80,9%, aos 54 dias 95,2% e aos 12 meses 100,0%.

V — Comparação do BCG oral e a técnica de multipuncturas com inoculação simultânea de lepromina. Indivíduos vivendo em ambiente fechado desde o nascimento.

Cento e vinte e uma crianças, descendentes ou não de doentes de lepra, isoladas, algumas horas após o nascimento, em ambiente fechado, tinham entre 5 dias a 11 meses de idade ao se iniciar a presente experiência, e eram tôdas tuberculino-negativas. Nenhum teste lepromínico foi feito antes. Dividem-se os observados em 3 grupos: A) BCG oral: 70 casos — 20 casos com dose única de 100 mg, 20 com duas doses de 100 mg semanais e 30 com três doses de 100 mg semanais. B) BCG parenteral: 21 casos vacinados pela técnica de multipuncturas de Rosenthal (a vacina foi preparada com a mesma cepa Moreau). C) Testemunhas: 30 casos sem vacinação. Em tôda a coletividade praticou-se uma inoculação lepromínica, no mesmo dia, coincidindo com a primo-ingestão de BCG. Em seguida passou-se a observar diariamente o local da injeção de lepromina. A positivação do Mitsuda pelo aparecimento do nódulo local com as suas características, se processou da seguinte forma. Aos 15 dias um caso no grupo A e B. A partir do 23.º as positivações aumentaram rapidamente nos dois grupos, atingindo entre 60,0% e 76,0% entre o 30.º e 39.º dias. Com 65 dias todos estavam positivados, com exceção de um caso que recebeu duas doses de BCG oral e outro vacinado pela técnica de multipuncturas. O Mitsuda se positivou portanto em 100,0% praticamente dos casos, qualquer que fôsse o esquema de BCG oral e com o método parenteral. Em nenhum dos testemunhas surgiu qualquer reação no local da injeção de lepromina; portanto 100,0% de resultados negativos. Note-se que esta experiência respondeu plenamente às críticas, algumas vezes levantadas, de possível condicionamento da reação de Mitsuda pós-BCG pela primeira lepromina feita antes da vacinação. Aqui houve uma só injeção lepromínica procedida simultâneamente com a vacinação.

VI — BCG oral em indivíduos prèviamente Mitsuda positivos.

Quarenta crianças de 3 a 14 anos de idade, descendentes de doentes de lepra, separadas dos focos após o nascimento ou posteriormente, com resposta positiva ao Mitsuda, cuja intensidade era conhecida pela repetição anual do teste lepromínico. Vacinação BCG oral com quatro doses de 200 mg semanais, totalizando 800 mg. Uma nova prova de lepromina, 24 dias depois do início da vacinação, revelou um nítido reforço da intensidade da resposta ao Mitsuda (inclusive de reações necróticas) em 92,1% dos casos.

VII — Comparação da ação positivamente sôbre o Mitsuda por efeito do BCG e de inoculações de lepromina repetidas a curto prazo.

Sessenta e três crianças descendentes de pais doentes de lepra, isoladas em ambiente fechado desde o dia do nascimento, com idade média de 6 meses e 18 dias, tôdas negativas à tuberculina, foram divididas em três grupos: A) 21 crianças não vacinadas receberam quatro testes lepromínicos em 9 meses com intervalos médios de 3 meses. B) 20 crianças receberam três doses semanais de 100 mg ou 200 mg de BCG oral. A primeira ingestão coincidiu com a data do primeiro teste lepromínico do grupo anterior. Este grupo B fêz um único teste lepromínico, 9 meses depois de vacinado coincidindo com a data do último teste lepromínico do grupo A. Finalmente um grupo C) 20 crianças testemunhas não vacinadas e que também só receberam uma única injeção de lepromina, coincidindo com o último teste do grupo A. Atendo-nos aqui sómente aos resultados finais, na data em que foi praticado o quarto e último teste lepromínico no grupo A e o único teste praticado no grupo B vacinado nove meses antes e C não vacinado, infere-se: a resposta lepromínica foi positiva nos três grupos A e B, respectivamente 42,9%, 85,0% e 0% no grupo testemunha. A diferença flagrante de reações positivas entre os vacinados e os não vacinados que fizeram injeções repetidas de lepromina, se expressou também qualitativamente porque nos primeiros as reações foram menos intensas, sem necrose, ao contrário do ocorrido nos vacinados cujas reações na maioria se acompanharam de necrose. No grupo testemunha não houve um caso sequer positivado ao Mitsuda.

Nas pesquisas supracitadas comprovaram-se alguns outros fatos dos quais mencionaremos dois de real relevância: as positivas remotas do Mitsuda e a dissociação e independência entre as respostas à tuberculina e à lepromina.

POSITIVAÇÕES REMOTAS DO MITSUDA POR EFEITO DA INGESTÃO DO BCG

O BCG oral, além de positivar a reação lepromínica realizada anteriormente, pode provocar uma típica reação positiva no local da derme onde anteriormente à vacinação se praticaram injeções de lepromina, sendo na época negativas. Essas respostas de antigos Mitsudas negativos, por nós denominadas de "positivações remotas", revelam como a lepromina se mantém armazenada no derme por longo período. Em 122 casos que receberam uma injeção de Mitsuda, com resultado negativo, houve por efeito da ingestão do BCG, positivas remotas no local da pele onde havia sido deposta a lepromina 70 a 112 dias antes. Nos casos que receberam uma dose única de 100 mg ou 200 mg de BCG, houve 65,3% dessas positivas e nos que receberam a dose de 1,19 g o percentual atingiu 92,0%. Por outro lado, êsse mesmo estudo realizou-se em 63 pessoas que vinham respondendo reiteradamente de forma negativa às provas anuais de lepromina, os casos mais velhos com 6 testes, sendo que em todos, a última injeção datava de um ano. O BCG oral foi administrado em quatro

doses semanais de 200 mg. Em 15,9% surgiram, após a becegeização, nítidas positivamente remotas. Em dois casos houve duas positivamente remotas simultâneas e em outro, três. Em síntese, o BCG oral pode desencadear positivamente do Mitsuda em sítios do derma onde a lepromina tenha sido injetada há tempos, até há alguns anos antes.

DISSOCIAÇÃO E INDEPENDÊNCIA DA REAÇÃO DE MITSUDA E DA ALERGIA PÓS-VAGINAL

Procedeu-se o estudo comparativo pós-vacinal da alergia tuberculínica e da reação de Mitsuda e mostrou-se a sua dissociação e independência dos dois fenômenos. Essa pesquisa se realizou em 213 casos relacionados com as experiências I e V relatadas no subcapítulo 7.1. Com a técnica oral, os percentuais mais altos de alergia, conseguidos com dose única de 100 mg ou 200 mg e dose única fracionada 200 mg ou 300 mg, ocorreram por volta da 12.^a semana, variando de 77,0% a 93,0% (êste último com dose de 300 mg). A técnica de Rosenthal produziu 98,0% de alergia no mesmo prazo. Apesar dessas diferenças de alergização, a reação de Mitsuda, na 8.^a semana, foi positiva em praticamente 100,0% dos casos em todos os esquemas de vacinação oral e com a técnica de multipuncturas. Entre 8 e 12 meses, os índices de alergia caíram em todos os grupos para 70,0% e 45,0%. Nos vacinados parenteralmente, a alergia se manteve em 90,0% naqueles mesmos prazos. Da mesma forma, nessa ocasião, o Mitsuda deu 100,0% de respostas positivas em todos êsses grupos.

O grupo que foi vacinado com doses diárias progressivas durante 28 dias alcançando um total de 1g19 (experiência I), desenvolveu pouca alergia, pela dessensibilização produzida. Com 12 semanas 40,3% e com 12 meses 11,3%. Da mesma forma o Mitsuda se revelou positivo em todos os casos nas mesmas datas. Neste grupo e em outro vacinado com dose única, a alergia averiguada no final de 3 anos foi respectivamente, 7,0% e 20,0%, permanecendo o Mitsuda positivo em 100,0%.

Em treze casos nos quais não se surpreendeu alergia pós-vacínica, o Mitsuda foi positivo em todos. Em quatro deles o BCG-teste foi negativo.

POSITIVAÇÃO DE MITSUDA NAS DIVERSAS TÉCNICAS DE VACINAÇÃO BCG

Com o método oral, além dos dados por nós observados e reunidos acima, mencione-se os de Azulay, 1948⁽²⁾, que obteve em 15 crianças 80,0% de positivamente do Mitsuda com dose única de 100 mg de BCG, assim como os de Chaussinand, 1948⁽⁶⁾, 100,0% em 30 crianças, e os de Pereira, Salomão, Mariano, Vieira, Pereira, Pires

e Casilo, 1952⁽¹²⁾, 97,0% em 42 crianças de 0 a 10 anos vacinados com 6 doses de 100 mg. Ulteriormente Souza Campos, Leser, Bechelli, Quagliato e Rotberg, 1962⁽²⁸⁾, realizaram um estudo comparativo em quatro grupos de 28 crianças de 3 a 34 meses de idade, tuberculinonegativas, assim divididos: A) uma dose de BCG intradérmico — 0,1 ml de suspensão de BCG contendo 0,0001 g de germes; B) três doses semanais, por via oral, de 200 mg; C) três inoculações intradérmicas de 0,1 ml de lepromina com intervalos de um mês; D) testemunhas. A valorização estatística evidenciou que a intensidade da reação de Mitsuda foi significativamente maior nos que receberam previamente o BCG, do que nos testemunhas. Não houve diferenças entre o método oral e a via intradérmica. Nos testemunhas não houve diferenças entre as que fizeram inoculações repetidas de lepromina e as que não receberam lepromina. Nas crianças vacinadas per os, a intensidade das reações diminuiu com o aumento da idade. Com a vacinação intradérmica não houve essas diferenças.

Além dos referidos, outros Autores também confirmaram a inversão da reação à lepromina por efeito do BCG oral, com diversas doses, em indivíduos de diferentes idades, nos seguintes percentuais: 86,1%, Budianski e Campos, 1953⁽³⁾; 100,0%, Salomão e Ferreira, 1953⁽²⁵⁾; 81,1%, Bechelli, Quagliato e Nassif, 1953⁽³⁾; 100,0%, Pereira Filho, 1953⁽⁸⁾; 100,0%, Ayer, Salomão e Ferreira, 1953 (1).

O poder positivante do BCG sobre a reação de Mitsuda é comparável, seja oferecido per os ou pela via parenteral. Técnica intradérmica — Por meio desta via os primeiros ensaios como os de Fernandez, 1939⁽⁸⁾, revelam 92,0% de positivas em 123 indivíduos de 3 a 15 anos de idade e os de Ginez e Poletti, 1945⁽¹⁰⁾, 80,0% em 20 crianças de 1 a 16 anos. Mais tarde Ramirez, 1950⁽¹⁴⁾, relata 81,0% em 53 pessoas de 0 a 30 anos de idade. Outras verificações com a técnica intradérmica, acusaram os seguintes percentuais de positivas à lepromina: 92,8% Fernandez 1953⁽³⁾, 90,5% Convit, González, Sirrucá e Rassi, 1953⁽⁷⁾, 77,4% Yanagisawa, Asami e Ishiara, 1956⁽³⁰⁾. Método de escarificações — Relatam-se as seguintes taxas de positividade lepromínica: 53,0 Valls, Camas e Sala, 1951⁽²⁹⁾, 56,5% Yanagisawa, Asani e Ishiara, 1956⁽³⁰⁾, 76,8% Montestruc e Despierres, 1960 (11).

ECG E PROTEÇÃO ANTILEPRÓTICA

Em termos de proteção direta contra a doença por efeito da vacinação BCG oral, Souza Campos, 1953⁽²⁰⁾, comparou a incidência da morbidade em comunicantes de hansenianos. Em 1658 comunicantes de várias idades, vacinados por via digestiva com três doses semanais de 200 mg de BCG (total 600 mg), encontraram-se 10 casos de lepra (0,6%), todos de tipo tuberculóide. Em 3329 comunicantes não va-

cinados, surgiram 179 casos de lepra (5,4%), dos quais 26,3% lepromatosos, 46,9% do tipo indiferenciado e 26,8% com forma tuberculóide. Em uma reavaliação ulterior, em 1957, das formas clínicas dos adoecimentos ocorridos nos comunicantes de doentes de lepra controlados pelo Dispensário do Departamento de Profilaxia da Lepra do Estado de São Paulo, verificou-se em 99 adoecimentos ocorridos em vacinados com 400 mg, a seguinte distribuição: forma lepromatosa 3,4%, indeterminada 19,3% e tuberculóide 77,3%. Em 1527 adoecimentos verificados nos não vacinados, a proporção dessas formas foi: lepromatosa 34,5%, indeterminada 33,6% e tuberculóide 31,9%. A proteção do BCG oral é portanto flagrante, em relação às formas clínicas. Nos comunicantes não vacinados os casos se distribuíram homogêneamente, dando um terço para cada um dos três grupos. Nos orovacinados houve acentuada redução da forma lepromatosa (apenas 3,4%). Ao contrário mais de três quartos dos casos eram de forma tuberculóide.

Brown e Stone, 1966⁽⁴⁾, relatam os primeiros resultados de um ensaio controlado com BCG intradérmico, em Uganda, compreendendo 16.000 crianças. No final de dois anos a incidência de lepra nos vacinados foi de 2,2% e nos não premunidos 11,0%. As lesões encontradas, em todos, eram de formas iniciais da doença. Aguardam-se os resultados dos ensaios controlados em curso, na Malaia, Nova Guiné e Burma, onde há alta prevalência de lepra lepromatosa.

CONCLUSÕES GERAIS

Os fatos ventilados neste capítulo revelam em síntese:

- O BCG exerce um indiscutível efeito positivante sobre a reação lepromínica, em alta percentagem, chegando em certas circunstâncias a atingir 100% dos casos.
- Não há diferenças dêsse efeito entre a vacinação oral e a parenteral.
- As investigações com a becegeização oral demonstraram que a ingestão da vacina: *a)* transforma os organismos leprominonegativos em Mitsuda-positivos; *b)* consegue positivar remotamente antigas reações lepromínicas negativas praticadas anos atrás; *c)* pode intensificar reações lepromínicas já positivas.
- Com a vacinação BCG oral se demonstra claramente que as positivações do Mitsuda se produzem independentemente da alergia. Aquelas ocorrem da mesma forma nos casos que perderam a alergia pós-vacinal, nos que nunca a desenvolveram e nos que não possuem alergia infratuberculínica.
- Estes últimos fatos comprovam a dissociação entre a alergia tuberculínica e a reação de lepromina, tratando-se de fenô-

menos diversos. Traduzindo a reação de Mitsuda, imunidade, isto é, resistência na infecção leprótica, êsses dados convergem com os coligidos principalmente com a becegeização oral, comprovantes de que se pode criar imunidade sem o concurso da sensibilidade tuberculínica.

— Observações efetuadas em comunicantes vacinados por via oral e inquéritos realizados de calmetização parenteral sugerem fortemente que o BCG exerce proteção específica contra a lepra.

BIBLIOGRAFIA

1. AYER Filho, E.; SALOMÃO, A. & FERREIRA, D. L. — Positivização da reação de Mitsuda, primitivamente negativa, pelo emprêgo do BCG oral e em paucipunturas em filhos sadios de hansenianos, internados em preventórios. Cong. Int. Leprol. 6.º, Madri, 1953, Memoria, p. 630.
2. AZULAY, R. D. — A ação do BCG sobre a reação lepromínica. Hospital (Rio) 34:853, 1948.
3. BECHELLI, L. M.; QUAGLIATO, R. & NASSIF, S. J. - Calmetização de holandeses radicados há cerca de 3 anos no Brasil e sem contato com doentes de lepra. Cong. Int. Leprol. 6.º, Madri, 1953. Memária, p. 540a,
4. BROWN, J. A. K. & STONE, M. M. — BCG vaccination of children against leprosy: first results of a trial in Uganda. Brit. Med. J., 1(5478):7, 1966.
5. BUDIANSKY, E. & CAMPOS, E. C. — Possível papel protetor do BCG contra a lepra. Cong. Bras. Higiene, 10.º, Belo Horizonte, 1953, Anais, p. 743.
6. CHAUSSINAND, R. — Prémunition relative antilepreuse par la vaccination au BCG. Cong. Int. BCG, 1.º, Paris, 1948, p. 66.
7. CONVIT, J.; GONZALEZ, C. L.; SIRRUÇA, C. & RASSI, E. — Estudos sobre lepra en el grupo étnico alemán de la Colonia Tovar (Venezuela). Cong. Int. Leprol., 6.º, Madri, 1953. Memoria, p. 529.
8. FERNANDEZ, J. M. M. — Estudio comparativo de la reaction de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas. Rev. Argent. Dermatosisif. 23:425, 1939.
9. FERNANDEZ, J. M. M. — Influencia del BCG sobre la leprominorreacción. Cong. Bras. Higiene, 10.º, Belo Horizonte, 1953. Anais, p. 787.
10. GINES, A. R. & POLETTI, J. G. — La reacción de Mitsuda en los vacunados con BCG. Hoja Tisiol., 5:284, 1945.
11. MONTESTRUC, E. & DESPIERRES, G. — La reaction de Mitsuda et le rale du BCG dans la positivité de cette reaction en milieu indemne de lèpre. Bull. Soc. Path. Exot. 53:630, 1960. Resumo in Hospital (Rio) 59:385, 1961.
12. PEREIRA, P. C. R.; SALOMÃO, A.; MARIANO, J.; VIEIRA, I. R.; PEREIRA, A. C.; PIRES, U. & CASILO, A. — Da reversibilidade da lepromino-reação. Arq. Min. Leprol., 12:32, 1952.

13. PEREIRA Filho, A. C. — Aplicação do BCG em Preventórios. Cong. Int. Leprol., 6 °, Madri, 1953. Memoria, p. 151.
14. RAMIREZ, J. N. — Las correlaciones inmunológicas de la lepra con la tuberculosis. Su aplicación práctica. La vacunación BCG en la profilaxis de la lepra. Tesis — Fac. Med., Lima, 1950.
15. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. I. Ação positivante do BCG sobre a lepromino-reação. Rev. Bras. Leprol., 18:3, 1950.
16. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. III. A lepromino-reação em crianças de descendência não leprosa vacinadas com BCG por via oral. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. Rev. Bras. Leprol., 18: 129, 1950.
17. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. IV. A lepromino-reação em crianças vacinadas um ano antes com BCG, descendentes de doentes de lepra. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. Rev. Bras. Leprol., 19:8, 1951.
18. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. V. Tempo de positivação da reação de Mitsuda após a introdução simultânea de BCG por via oral e da lepromina por via intradérmica. Rev. Bras. Leprol., 19:19, 1951.
19. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VI. Inversão da reação de Mitsuda com BCG oral em indivíduos reiteradamente negativos à lepromina durante vários anos. Rev. Bras. Leprol., 20:67, 1952.
20. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VII. Influência do BCG oral sobre a reação de Mitsuda em indivíduos previamente positivos à lepromina. Rev. Bras. Leprol., 20:75, 1952.
21. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VIII. Positivação remota do Mitsuda por efeito da vacinação BCG oral. Rev. Bras. Leprol., 20:84, 1952.
22. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. IX. Reativação focal precoce da reação lepromínica, conseqüente a prova de Mantoux (Nota Prévia). Rev. Bras. Leprol., 20:97, 1952.
23. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Reação de Mitsuda induzida por efeito de esquemas de vacinação BCG oral e pela técnica de multipunturas de Rosenthal. Rev. Bras. Leprol., 20:183, 1952.
24. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N.; AUN, J. N. & ROCHA PASSOS Filho, M. C. — Immunobiologic relation between tuberculosis and leprosy. X. Comparative study of the results of the lepromin test in subjects submitted to serial injections of Mitsuda's antigen and to oral BCG vaccination. Int. J. Leprosy, 28:271, 1960.

IDEM — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. X. Estudo comparativo dos resultados da lepromino-reação em indivíduos submetidos a injeções seriadas do antígeno de Mitsuda, a curto prazo, e vacinados com BCG oral. *Rev. Bras. Leprol.*, 29:67, 1961.

25. SALOMAO, A. & FERREIRA, D. — Influência favorável do BCG na evidenciação da reação de Mitsuda em crianças abaixo de 3 anos de idade, na Pupileira Ernani Agrícola. *Cong. Bras. Higiene*, 10.º, Belo Horizonte, 1953, Anais, p. 755.
26. SOUZA CAMPOS, N. — BCG in the prophylaxis of leprosy. A preliminary report., *Int. J. Leprosy*, 27:307, 1953.
27. SOUZA CAMPOS, N. — Relatório sôbre vacinação BCG indiscriminada no Estado de Goiás, 1956, encaminhado ao Serviço Nacional de Lepra.
28. SOUZA CAMPOS, N.; LESER, W.; BECHELLI, L. M.; QUAGLIATO, R. & ROTBERG, A. — Viragem da lepromino-reação em função de diferentes estímulos. Influência da idade nessa viragem, no grupo etário de 6 a 43 meses. *Rev. Bras. Leprol.*, 29:3, 1962.
29. VALLS, F. D.; CAMAS, J. D. & SALA, C. D. — Influência de la BCG y otras vacunas en la lepromino-reacción. *Actas Dermatosisif.*, 42:505, 1951.
30. YANAGISAWA, K.; ASAMI, N. & ISHIARA, S. — Prophylaxis of leprosy by means of dried BCG vaccine. *Lepro.*, 25:71, 1956.