

DA RELAÇÃO IMUNOBiolÓGICA ENTRE TUBERCULOSE E LEPROSA

V — Tempo de positivação da reação de Mitsuda após a introdução simultânea de BCG por via oral e de lepromina por via intradérmica

JOSÉ ROSEMBERG(*) NÉLSON SOUZA CAMPOS(**) JAMIL N. AUN(***)

Em publicações anteriores demos notícia da ação positivante do BCG, administrado por via oral, sobre a reação lepromínica, em crianças de tenra idade, isoladas logo após o nascimento, com ou sem história de lepra em seus ascendentes.

E' importante recordar, que a técnica então empregada de vacinação BCG facultou a positivação da reação de Mitsuda em 100% dos casos e que o estudo comparativo a longo prazo do teste lepromínico e da alergia pós-vacínica, demonstrou, além da persistência da positividade do primeiro, a sua inteira dissociação e independência em relação à segunda, mesmo quando esta foi pesquisada nos seus estados residuais (alergia infratuberculínica)^{1, 2 e 3}.

Entretanto, restava ainda um melhor esclarecimento sobre o tempo de elaboração do estado reacional desenvolvido pelo BCG, o qual condiciona a resposta positiva à intradermo-reação com a lepromina.

Até agora, neste gênero de pesquisas, tem-se geralmente feito a becegeização após uma primeira reação de Mitsuda negativa, procurando-se a inversão desta, com um novo teste realizado posteriormente à vacinação.

Em nossos trabalhos sobre a questão, estudamos os prazos da positivação do Mitsuda, administrando o BCG 41 dias depois da injeção de lepromina. As positivações "remotas" que obtivemos, se bem que fizessem entrever a rapidez com que o BCG pode inverter o Mitsuda, não nos permitiram uma análise mais segura do fenômeno, dado que, com certeza, uma apreciável quantidade de lepromina já podia ter sido reabsorvida, restando pouco dela na derme, quando se desenvolveu o estado reacional mencionado,

(*) Médico-Chefe do Dispensário Modelo do Instituto "Clemente Ferreira" da Divisão do Serviço de Tuberculose de São Paulo e Docente de Tisiologia da Faculdade Fluminense de Medicina e da Faculdade de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro.

(**) Médico do Departamento de Profilaxia da Lepra de São Paulo e Médico do Educandário Santa Terezinha.

(***) Médico da Divisão do Serviço de Tuberculose de São Paulo e Assistente Extranumerário da Cadeira de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Para obviar êsses inconvenientes, pareceu-nos de muito interesse na questão, injetar a lepromina na derme de crianças que recebessem simultâneamene o BCG por via digestiva. Para maior segurança dos resultados, uma experiência desta natureza foi conduzida em crianças da mais baixa idade, vivendo em ambiente fechado, desde o primeiro dia de vida.

NATUREZA DO MATERIAL

Utilizaram-se 45 crianças, a mais jovem de 5 dias e a mais idosa com 11 meses, cuja descriminação segue abaixo:

De 5 dias a 1 mês	6
De 1 a 2 meses	8
De 2 a 3 meses	11
De 3 a 4 meses	5
De 4 a 5 meses	8
De 6 a 9 meses	6
De 9 a 11 meses	1
Total	<u>45</u>

Vinte e duas pertencem ao sexo masculino e 23 ao sexo feminino. Brancos 41, pardos 2 e pretos 2.

Tôdas essas crianças, são filhos de doentes de lepra, isoladas de seus pais logo ao nascer e internadas no máximo com um dia de idade na Creche Carolina de M. e Silva, da Associação Santa Terezinha, São Paulo.

MARCHA DA INVESTIGAÇÃO

As crianças foram provadas ao Mantoux, tendo tôdas respondido negativamente, até à concentração de 1:10 (10 miligramas de tuberculina). Separaram-se 30 delas para serem vacinadas e 15 foram mantidas como testemunhas.

A vacinação BCG foi realizada por via digestiva nas 30 crianças, com 3 doses semanais de 0,10 gramas, completando-se assim um total de 0,30 gramas em 14 dias.

No dia em que foi administrada a primeira dose de BCG, praticou-se a lepromino-reação segundo a técnica clássica de Mitsuda-Hayashi (*) em tôdas as 45 crianças, isto é, nas 30 calmettizadas e nas 15 testemunhas.

O Mitsuda positivou-se, de forma nítida, em 100% dos casos vacinados, permanecendo negativo em todos os testemunhas, mesmo prolongando-se

(*) O BCG empregado nos foi fornecido pela Secção de BCG da Divisão do Serviço de Tuberculose do Estado de São Paulo. A tuberculina usada, é a preparada pelo Instituto "Clemente Ferreira", da mesma Divisão. A lepromina foi preparada pelo Instituto "Conde de Lara", do Departamento de Profilaxia da Lepra do Estado de São Paulo. As técnicas das reações tuberculínicas e lepromínicas empregadas foram as mesmas descritas em trabalho anterior ².

nestes, a leitura para mais de 90 dias (quadro 1). A intensidade das reações lepromínicas nos vacinados foi de 18 casos com + e 12 com ++.

QUADRO I

Reações lepromínicas em 30 crianças vacinadas com 3 doses semanais de 0,10 gramas de BCG por via oral.				
	Reação de Mitsuda			
	-	±	+	++
Vacinados com BCG (30 casos)			18	12
Testemunhas não vacinados (15 casos)	15			

QUADRO 2

30 crianças imunizadas com 3 doses de 0,10 gramas de BCG administradas com intervalos semanais. Marcha da positivação das reações lepromínicas procedidas no mesmo dia da ingestão da primeira dose de vacina.										
	Prazos em que foi surpreendido o começo da positivação do Mitsuda									
	2 dias	5 dias	7 dias	9 dias	17 dias	23 dias	30 dias	40 dias	50 dias	60 dias
Positivações						3	8	15	3	1
Total de positivações						3	11	26	29	30

As leituras foram procedidas com 2, 5, 7, 9, 17, 23, 30, 40, 50 e 60 dias.

Julgamos de interesse mencionar, que em 7 crianças observou-se logo nas primeiras 48 horas, no local da injeção de lepromina, uma reação eritematosa, cujo diâmetro atingiu às vezes 10 mm., acompanhada de uma ni-

tida infiltração de 5 a 12 mm, ambas regredindo por completo nos dias subseqüentes. Em dois desses casos o mesmo fenômeno reapareceu dois dias após a ingestão da segunda dose de BCG, regredindo em poucos dias como da primeira vez. Nas testemunhas esses fatos nunca ocorreram.

Os prazos em que as reações de Mitsuda começaram a se positivar estão registrados no quadro 2, Estas foram surpreendidas como segue: 3 no vigésimo terceiro dia, 8 no trigésimo, 15 no quadragésimo, 3 no quinquagésimo e 1 no sexagésimo dia. Essas reações foram se intensificando nos dias subseqüentes.

Provas de Mantoux praticadas 60 dias depois da ingestão da primeira dose de BCG, foram positivas em todos os casos, com exceção de um. No grupo testemunha a alergia pesquisada na mesma ocasião deu respostas inteiramente negativas,

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A investigação exposta no presente trabalho confirma de maneira eloqüente que o BCG administrado por via oral, com técnica adequada, pode positivar a reação lepromínica em 100% dos organismos, mesmo que se trate de indivíduos da mais tenra idade Assim, por exemplo, três crianças becegeizadas logo nos primeiros dias de vida, exibiam reações de Mitsuda nitidamente positivas com 2 meses de idade.

A técnica empregada de se fazer simultaneamente a calmettização e a reação de Mitsuda, tornou possível surpreender a rapidez com que o organismo humano é capaz de criar um estado reacional que lhe permita responder positivamente à lepromina.

O início das positivações foi observado no 23.º dia (3 casos), sendo que a grande maioria das crianças apresentava suas reações positivas nas leituras de 30 a 40 dias (23 casos). Depois desta data, os 4 casos restantes ainda negativos, tornaram-se positivos até o 60.º dia. Como se vê, tôdas as crianças, por efeito da ingestão do BCG, passaram entre o 23.º e 60.º dia, a reagir à lepromina, depositada na pele no mesmo dia da vacinação.

A intensidade das reações de Mitsuda (18 com uma cruz e 12 com duas cruzes), parece resultar do reforço da imunização pela soma de antígeno absorvido pelo organismo, resultante das 3 vacinações semanais procedidas.

O valor de todos esses fatos ressalta mais ainda, quando lembramos que, em 15 crianças não vacinadas e mantidas como testemunhas nas mesmas condições ambientais, não se observou nenhuma reação lepromínica, nem precoce nem tardia,

No grupo vacinado verificaram-se em 7 casos, na leitura com 48 horas, no local da injeção lepromínica, reações do tipo eritematoso infiltrativo, as quais regridiram por completo nos dias subseqüentes. Em 2 casos nova resposta do mesmo tipo foi vista no 9.º dia, isto é, 48 horas depois

da segunda ingestão do BCG. Sabendo que a lepromina constitui um conjunto de antígeno bacilar e tecido, é provável que essas manifestações precoces regressivas sejam de natureza para-alérgica desencadeada rapidamente pelo BCG.

A reação de tuberculina positivada em todos os casos, com exceção de um, quando praticada 60 dias depois da administração da primeira dose de BCG, deve ser encarada apenas como uma prova a mais da absorção da vacina, já que os 100% de respostas à reação de Mitsuda documentam plenamente a imunização conseguida.

Em trabalhos anteriores ^{1, 3 e 4} já se discutiu e se demonstrou a dissociação e completa independência da alergia tuberculínica, e da reação de Mitsuda.

A rapidez do desenvolvimento da proteção do BCG em relação à infecção tuberculosa tem sido suficientemente entrevista com a vacinação concorrente de Arlindo de Assis, pois que o reforço da imunização decorrente de revacinações a curto prazo, consegue competir vitoriosamente com o bacilo de Koch, em uma proporção até agora não consignada com nenhum outro esquema de vacinação, nos casos em que os recém-nascidos se encontram em ambiente bacilífero.

Transportando esses conhecimentos para a infecção leprosa, uma vez que é ponto pacífico encarar a reação de Mitsuda positiva como prova de resistência ao *M. leprae*, os fatos relatados nesta contribuição, nos parecem de grande importância, pois que revelam a precocidade com que uma becegeização intensiva (3 doses semanais de 0,10 gramas) pode desenvolver a capacidade orgânica de reagir à lepromina.

Será, pois, de interesse encarar este tipo de vacinação em massa, principalmente de recém-nascidos, em países ou coletividades onde o isolamento imediato dos filhos de doentes de lepra não pode ser efetuado por múltiplas razões.

A apreciação dos resultados deste esquema de vacinação, em relação à lepra, não só no caso apontado, como nos de indivíduos que pelas suas condições de vida ou atividades profissionais devam se expor ao contágio dessa doença, permitirá dentro de um futuro próximo avaliar até que ponto poderemos transportar para a infecção leprosa, nos países onde esta é endêmica, o importante papel que o BCG já representa na profilaxia anti-tuberculosa.

SUMÁRIO

Quarenta e cinco crianças de 5 dias a 11 meses de idade, filhos de doentes du lepra, isoladas de seus pais logo ao nascer e internadas no máximo com um dia de idade na Crèche Carolina de M, e Silva, da Associação Santa Terezinha, depois de responderem negativamente ao Mantoux a 1:10, foram injetadas com lepromina

Trinta delas, receberam uma dose de 0,10 gramas de BCG por via oral, no mesmo dia em que foi feita a lepromino-reação. Mais duas doses idên-

ticas de BCG foram administradas pela mesma via, com intervalos semanais, completando-se assim um total de 0,30 gramas em 14 dias.

Nas 15 crianças não vacinadas (testemunhas) não se observou a menor reação no local da introdução da lepromina, mesmo prosseguindo as leituras até 90 dias.

Por outro lado, em 100% das crianças vacinadas, verificou-se uma nítida resposta positiva ao Mitsuda, cuja intensidade atingiu a uma cruz em 18 casos, e, duas cruzes em 12 casos, As positivas foram surpreendidas a partir do 23.º dia até o 60.º dia, sendo que a grande maioria positivou-se entre o 30.º e 40.º dia. A marcha das positivas foi a seguinte: 3 casos com 23 dias, 8 casos com 30 dias, 15 com 40 dias, 3 com 50 dias e 1 com 60 dias.

Referências foram feitas sobre 7 casos, que com 48 horas desenvolveram no local da introdução da lepromina, reações eritematosas e infiltrativas de tipo regressivo. Dois destes casos, tornaram a apresentar o mesmo fenômeno passageiro, no 9.º dia, isto é, 48 horas após a ingestão da segunda dose de BCG, Assinalou-se a não interferência destes fatos sobre a positividade tardia da reação de Mitsuda.

O método de pesquisa conduzido neste trabalho, introduzindo simultaneamente a lepromina na derme e o BCG no tracto digestivo, permitiu apreciar com mais segurança do que a fornecida pelos outros esquemas já empregados nas pesquisas dessa natureza, a precocidade com que o BCG consegue desenvolver a capacidade orgânica de reagir à lepromina, em crianças da mais tenra idade.

Desde que é ponto pacífico encarar a reação de Mitsuda positiva como prova de resistência ao *Micobacterium Leprae*, os fatos relatados nesta contribuição, parecem de grande importância.

Foi mencionado que será de interesse encarar este tipo de vacinação em massa, principalmente em recém-nascidos em países ou coletividades onde o isolamento imediato dos filhos de doentes de lepra não possa ser efetuado.

A apreciação dos resultados deste esquema de vacinação em relação à lepra, não só no caso apontado como nos indivíduos que pelas suas condições de vida ou atividades profissionais devam se expor ao contágio dessa doença, permitirá dentro de um futuro próximo, avaliar até que ponto estaremos autorizados a transportar para a infecção leprosa, nos países onde esta é endêmica, o importante papel que o BCG já representa na profilaxia antituberculosa.

IMMUNOBIOLOGICAL RELATION BETWEEN TUBERCULOSIS AND LEPROSY, V — *Time of positivation of Mitsuda's reaction after the simultaneous introduction of BCG (by oral) and Lepromin (intradermic),*

SUMMARY

45 children, 5 days to 11 months old, separated from their leprous parents immediately upon birth and interned, with no more than a day of life, at the

"Creche Carolina de M, e Silva" of the "Associação Santa Terezinha", after responding negatively to Mantoux's test at 1:10, have been injected with Lepromin.

Thirty of them received a dose of 0,10 gram of BCG by oral, on the same day of the Lepromin test, Two further identical doses of BCG by oral have been given them, at weekly intervals, thus reaching a total of 0.30 gram in 14 days.

On the 15 non-vaccinated children (witnesses), not the slightest reaction has been observed on the place of the lepromin injection, even after proceeding with the control for 90 days.

From the other side, in 100% of the vaccinated children, a nitid positive reaction to Mitsuda's test has been observed, reaching the intensity of + in 18, and ++ in 12 of the cases, The positivations have been verified from the 23rd until the 60th day, the great majority having reacted positively between the 30th and 40th days, The development of the positivations was as follows: 3 cases after 23 days, 8 after 30, 15 after 40, 3 after 50 and 1 after 60 days.

References has been made to 7 cases which, in 48 hours, developed erythematous and infiltrative reactions of the regressive type on the place of introduction of the Lepromin, 2 of these cases presented the same brief phenomenon on the 9th day, i.e., 48 hours after the ingestion of the second dose of BCG, The non-interference of these facts with the late positivation of the Mitsuda reaction has been noted.

The method of research followed in this work, introducing simultaneously the Lepromin into the derma and the BCG into the digestive tract, allowed to observe, with a greater assurance than that supplied by the other plans already used in reasearch of this kind, the precocity with which the BCG manages to develop the organic capacity of reacting to the Lepromin, in children of the most tender ages.

Since it is an established point to look upon the positive Mitsuda reaction as a proof of resistance to the Microbacterium Leprae, the facts exposed in the present contribution seem to be of great importance.

It has been mentioned that it would be interesting to consider this type of vaccination on a mass scheme, especially on new-borns in countries or communities where the prompt isolation of the children of leprous parents is not possible,

The appreciation of the results of this plan of vaccination as related to leprosy, not only in the above mentioned case, but also in the cases of individuals who, trough their living conditions or professional activities, are exposed to the contagion of this disease, will allow, in a near future, to judge until what a point we shall be authorized to transport to the leprous infection, in the countries where the same is endemic, the important rôle that BCG is already playing in the antituberculous profylaxy.

RELATION IMMUNOBIOLOGIQUE ENTRE LA TUBERCULOSE ET LA LÉPRE, V — *La réponse positive de la reaction de Mitsuda après l'introduction simultanée de B.C.G. par voie orale at de la Lépromine par voie intradermique.*

RESUMÉE

Quarante-cinq enfats, de 5 jours à 11 mois, fils de lépreux, isolés de leurs parents à la naissance, internee avec un jour de vie au plus, dans la creche "Carolina de M, da Silva" de l'association "Santa Terezinha", ont été éprouvés à la lépromine après avoir réagi négativement au Mantoux à 1:10,

Trente enfats ont reçu une dose de 0,10 gram de B.C.G. par voie orale le jour auquel on a procédé à l'injection de la lépromine, Deux autres doses identiques de B.C.G. ont été administrées de la même façon avec l'intervals d'une semaine entre chacune; nous sommes arrives ai ainsi à une dose totale de 0,30 gram en 14

jours, Chez 15 enfants non vaccines (témoins) on n'a pas aperçu la moindre réaction au local oil fut introduite la lépromine, ni même pendant les 90 jours durant lesquels on à continue les observations.

D'un autre côté, chez 100% des enfants vaccines on a verifié une nette réaction positive à la lépromine, dont l'intensité a atteint + dans 18 cas et ++ dans 12 cas; les réaction positives ont été constatées à partir du 23 ème, jusqu'au 60 ème, jour.

Etant donne que la plus grande partie s'est confirmée entre le 30ème, et le 40ème, jour, lee réactions se sont declarées positives de la manière suivante: 3 cas avec 23 jours — 8 cas avec 30 jours — 15 cas avec 40 jours — 3 cas avec b0 jours et 1 cas avec 60 jours.

On s'est reporté it 7 cas qui dans 48 heures ont developpé au local de l'introduction de la lépromine des réactions érythémateuses et infiltratives de type regressif; en deux de ces cas on a constaté le même phenomène au passage du 9ème, jour c'est-à-dire 48 heures après l'ingestion de la deuzième dose de B.C.G. On a signalé qu'il n'existait pas d'interférence de ces phenomènes sur la réponse tardive de la réaction de Mitsuda.

La méthode de recherche conduite dans ce travail, introduisant simultanément la lépromine dans la derme et le B,C,G, par vole digestive a permi de constater, avec plus de sûreté que les nutres méthodes déjà employées dans des recherches de cette même nature, la précocité avec laquelle le B,C,G, peut développer la capacité organique pour reagir à la lépromine chez des enfants des le plus jeune âge.

En face de la conception que l'on a actuellement en léprologie, sur la nature de resistance de la réaction de Mitsuda positive, l'on déduit que les fait relates dans cette contribution semblent de grande importance,

On a dit qu'il serait intéressant d'envisager ce type de vaccination en masse, surtout chez des nouveaux nés, dans des pays ou des colectivités on l'isolement immédiat des fils de lépreux ne pent pas être fait.

L'appréciation des résultats de ce schema de vaccination en relation à la lèpre, non seulement dans le cas référé comme chez les individus qui par leurs condition de vie ou d'activité professionnelle doivent s'exposer à la contagion de cette maladie, permetra dans un future prochain d'évaluer a quel point nous serons autorisés It transporter à l'infection lépreuse dans les pays oil celle-là est endémique, le rôle important que le B.C,G, déjà represents dans la profilaxie antituberculeuse,

REFERÊNCIAS

1. Rosemberg, J., Aun, J, N., Souza Campos, 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, Brasil, Leprol, 18:129, 1950,
2. Rosemberg, J., Souza Campos, N., Aun, J, N, — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra, I — Ação positivante do BCG sobre a leprominoreação, Rev, Brasil, Leprol,, 18:3, 1950,
3. 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, Brasil, Leprol., 19:9, 1951,
4. Souza Campos, N., Rosemberg, J., Aun, J, N, — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra, II — Da interrelação entre as reações tuberculínica e lepromínica em filhos de doentes de lepra, Rev, Brasil, Leprol., 18:117, 1950.