

INFLUÊNCIA DO BCG VIVO E MORTO SÔBRE A REAÇÃO DE MITSUDA (Observações preliminares) (*)

R. DE PAULA SOUZA(**)

NEWTON DE TOLEDO FERRAZ (***)

LUIZ MARINO BECHELLI (****)

A influência do BCG na viragem da lepromino-reação vem sendo objeto de intensos trabalhos por parte de pesquisadores nacionais e estrangeiros. Os resultados até agora apresentados tem ressaltado a ativa participação dessa vacina no fenômeno de viragem, o que vem abrir novos horizontes aos estudos sobre o BCG.

Dois aspectos têm sido especialmente focalizados em trabalhos nacionais:

- 1) o estabelecimento no organismo humano, pouco tempo após a ingestão dessa vacina, da capacidade para reagir à lepromina;
- 2) a comprovação, através da viragem da lepromino-reação, da perfeita absorção do BCG, quando administrado por via oral (não raro em 100% dos casos).

Aspectos importantes resultam dessas comprovações, dos quais ressaltamos os seguintes:

- 1) a possibilidade da aplicação do BCG na profilaxia da lepra; e
- 2) a aquisição de um teste seguro de absorção do BCG por via oral, suprimindo assim a incompetência das provas tuberculínicas, em vista do pequeno poder alergizante dessa forma de vacinação.

A vista dos altos percentuais de viragens lepromínicas obtidas com o BCG e concebendo-se que a ação protetora dêste estaria intimamente li-

(*) Trabalho das Cadeiras de Tisiologia da Faculdade de Higiene e Saúde Pública de São Paulo e Dermatologia da Faculdade de Medicina de São Paulo, e do Departamento de Profilaxia da Lepra, apresentado ao X Congresso Brasileiro de Higiene, realizado em Belo Horizonte (outubro de 1952).

(**) Professor da Cadeira de Tisiologia da Faculdade de Higiene e Saúde Pública.

(***) Médico da Divisão do Serviço de Tuberculose A disposição da Cadeira de Tisiologia da Faculdade de Higiene e Saúde Pública.

(****) Livre-Docente de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Chefe da Secção de Epidemiologia do Departamento de Profilaxia da Lepra, São Paulo, Brasil.

gada à absorção de germes vivos, pareceu-nos de interesse uma análise do problema à base das verificações de Dorival Cardoso e Waldemar Ferreira de Almeida, sobre a perda da vitalidade do germe ainda durante o período de validade da vacina.

Êsses pesquisadores, em trabalhos levados a efeito em 1949, verificaram a progressiva redução de elementos vivos existentes nas vacinas no decorrer de seu prazo de validade. Partindo de 100% de BCG vivo no 1° dia da feitura da vacina, assinalaram eles a existência de apenas 37% ao 5°. para cair a 14% ao 10° dia. Dessa forma, se o poder premunizante do BCG está ligado a uma determinada quantidade de germes vivos, sua atuação deveria estar na dependência da variação do teor dêstes germes, a menos que pequenos percentuais das doses atualmente consideradas úteis sejam suficientes para determinar a proteção.

Partindo dessas considerações, procuramos em trabalho preliminar conhecer o comportamento da reação de Mitsuda em individuos que houvessem ingerido BCG morto ao calor ou BCG provavelmente morto, por já ter ultrapassado seu prazo de validade, quando de sua administração.

O trabalho foi levado a efeito no Asilo "Anjo Gabriel", que abriga pessoas de 0 a 20 anos de idade. Em Junho de 1951 foram testados à lepromina e à tuberculina ate 10 mg. 152 internados, 90% dos quais de 0 a 14 anos.

Por motivos supervenientes, não foi possível dar prosseguimento às pesquisas planejadas. Estas só foram retomadas 11 meses após, em Maio de 1952. Dos 152 casos iniciais, sômente 76 puderam ser novamente submetidos à reação de Mitsuda. Os resultados das duas provas a que se submeteram esses 76 pacientes encontram-se reunidos no quadro I. Verifica-se que 24 ou 70,6% dos casos com reações lepromínicas negativas fizeram sua viragem espontânea no período de 11 meses, assim como 15 ou 48.3% dos casos fracamente positivos tiveram suas reações intensificadas (um dos casos fracamente positivos tornou-se negativo). A eventual correlação entre o teste lepromínico e o tuberculínico será objeto de comentários na parte final do trabalho.

Com a positivação espontânea de 70,6% de nossos casos, o material de que dispúnhamos para levar avante a pesquisa planejada reduziu-se a 11 casos com Mitsuda negativos (anteriormente 34) e 30 com lepromina fracamente positiva (antes 31). A estes foram reunidos mais 45 individuos que após o primeiro exame ingressaram no Asilo e que foram testados concomitantemente com os 76 do grupo acima referido (Maio de 1952).

Para o programa de trabalho pudemos assim contar com 30 casos Mitsuda negativos e 44 fracamente positivos, perfazendo um total de 74; no decorrer dos estudos houve nova evasão, num total de 10 pessoas. 8 das quais pertenciam ao grupo de negativos.

Para a pesquisa, foi nosso material dividido em quatro grupos, constituídos por sorteio entre indivíduos do mesmo sexo e grupo etário. A um foi administrado BCG o mais recente que se conseguiu (4° e 7° dias) ; a outro BCG ultrapassando de 5 dias seu prazo de validade e a um terceiro BCG morto ao calor (30 minutos a 60°) (*), deixando finalmente o último grupo para testemunha. As emulsões administradas aos três primeiros grupos, corresponderam a 0,60 gr. de BCG, dadas em doses semanais de 0,20 gr. e iniciadas nos dias que se seguiram à leitura das reações de Mitsuda. Amostras do BCG morto ao calor foram semeadas em meio de Petragnani no Laboratório de Bacteriologia da Faculdade de Higiene (Serviço do Prof. Lucas Assunção) e se mostraram inteiramente estéreis.

A última dose de BCG foi dada a 30 de Julho, sendo feitos novos testes de Mitsuda 41 dias após, isto é, a 11 de Setembro (**). A leitura das reações foi feita por dois de nós (L. M. B. e N. T. F.), no dia 9 de Outubro, isto é, 29 dias depois. Essa leitura foi processada sem que se conhecesse a que grupo pertenciam os indivíduos testados.

Os quadros II e III sintetizam o comportamento das novas reações de Mitsuda obtidas após a aplicação do BCG vivo ou morto, em indivíduos lepromino-negativos ou fracamente positivos.

O exame do quadro II, em que se observam os resultados da aplicação do BCG em indivíduos Mitsuda negativos, mostra que os componentes de todos os grupos tiveram suas reações positivadas em alto percentual, variando seus limites extremos de 100%, com a vacina fresca, a 60% com a de 15 dias. Merece ser assinalada a elevada viragem espontânea do grupo testemunho, que atingiu 80% dos casos. A interpretação estatística não acusa diferença significativa entre os resultados obtidos com a aplicação do BCG fresco e morto e o grupo testemunho, sendo significativa apenas a diferença entre o grupo que tomou BCG de 15 dias, e o de BCG fresco. Embora reduzido o número de casos observados, verificou-se, pelo cálculo de significância, que o uso de BCG fresco não determinou viragem significativamente maior que a obtida com o uso de BCG morto pelo calor e a apresentada pelo grupo testemunho.

O pequeno número de casos estudados não permitiu apreciação estatística do grau de intensidade de viragem, o que seria interessante. Prescindindo-se dessa análise, observa-se que no grupo em que foi administrado BCG fresco, a viragem numa atingiu intensidade superior a uma cruz, o que, entretanto, se verificou nos outros grupos.

(*) Aqui consignamos nossos agradecimentos ao Prof. Lucas Assunção pelo auxílio prestado.

(**) Todas as provas foram executadas pela mesma pessoa, a educadora Maria de Lourdes Ferrarini.

A análise do quadro III em que se observam os resultados da aplicação do BCG em indivíduos com reação de Mitsuda fracamente positiva (+), mostra que o percentual de reações intensificadas foi mais elevado entre os que tomaram BCG morto pelo calor ou com 15 dias de seu preparo, que os com a vacina dentro de seu prazo de validade. O grupo testemunho, embora tenha apresentado percentual inferior de intensificações, foi o que assinalou reações mais intensas, chegando a atingir o grau máximo (+++) . E' interessante notar que esse grupo apresentou por outro lado o segundo caso por nós observado, de reversão de positividade. Estatisticamente, carecem de significância as diferenças observadas entre os vários grupos no que diz respeito à acentuação da positividade.

A positivação remota da lepromina, nós a observamos, tal como a verificaram Fernandez (1939) e Rosemberg, Souza Campos e Aun (1950).

EXAMES HISTOPATOLÓGICOS DE REAÇÕES AO ANTÍGENO LEPROMÍNICO

Em 5 casos foi possível praticar biópsia da resposta ao inóculo lepromínico, tendo sido o exame histopatológico realizado pelo Dr. Paulo Rath de Souza, a quem agradecemos. O histopatólogo desconhecia, no momento do exame, a que grupo pertencia o material examinado.

Três das crianças haviam tomado apenas o BCG morto ao calor uma BCG fresco e, outra, BCG de 15 dias.

1) Elisabeth Z. V. — BCG morto ao calor. Mitsuda ++. Relatório: O quadro histológico corresponde ao das reações de Mitsuda positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.

2) Marilena F. — BCG morto, ao calor. Mitsuda .++. Relatório: No córion infiltração inflamatória crônica, de grau moderado, constituída por linfócitos e células histiocitárias, algumas de aspecto epiteloide. Não se observa tendência nítida à formação de estruturas nodulares. Pesquisa de bacilos: negativa.

NOTA — O quadro histológico é insuficiente para se firmar o diagnóstico de r. de Mitsuda positiva, devido à sua pequena intensidade e à sua arquitetura pouco típica, embora fale a favor dessa possibilidade.

3) Nair R. S. — BCG morto ao calor. Mitsuda ++ (antes negativa). Relatório: O quadro histológico fala a favor de se tratar de reação de Mitsuda positiva. Foram encontrados raríssimos bacilos A.A.R.

4) Wladimir S. F. — BCG fresco. Mitsuda +. Relatório: No córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado, sem caráter específico e não correspondendo ao quadro das reações de Mitsuda positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.

5) Iraides N. — BCG de 15 dias. Mitsuda ++. Relatório: No córion infiltração inflamatória crônica de grau pouco intenso, constituída por linfócitos e células epiteloideas que mostram tendência à formação de estruturas nodulares. Foram encontrados raros bacilos A.A.R.

NOTA — O quadro histológico fala a favor de se tratar de r. de Mitsuda positiva, devendo-se notar, porém, que o número de bacilos encontrados é superior ao habitual nas reações de Mitsuda positivas de 30 dias.

Nota-se que dentre os 3 casos que receberam BCG morto, em dois o quadro histológico corresponde aos das reações de Mitsuda positivas, enquanto que em outro as alterações estruturais não permitiam firmar esse diagnóstico, embora falem a favor dessa possibilidade.

Na paciente que recebera BCG de 15 dias, o quadro histológico fala a favor de se tratar de reação de Mitsuda positiva, enquanto que no paciente que tomara BCG fresco, a infiltração inflamatória crônica não tinha caráter específico; todavia, deve-se notar que neste último caso, a resposta ao antígeno lepromínico fôra fracamente positiva (+).

Analisando o quadro IV no que se refere a relações entre provas tuberculínicas e viragens lepromínicas, ocorridas espontaneamente nos 11 meses de intervalo, constatamos o seguinte: dos 28 casos com reação de Mitsuda e de tuberculina negativas ao primeiro exame, 64,3% tornaram-se lepromino-positivas, enquanto os 6 casos tuberculino-positivos fizeram sua viragem. Quanto ao grupo com prova de Mitsuda fracamente positiva (+) houve intensificação da reação em cerca de 50% dos casos tuberculino-negativos e tuberculino-positivos.

Se reunirmos todos os 197 casos submetidos ao menos uma vez às provas tuberculínicas e lepromínicas (quadro V) e analisarmos as relações apresentadas, temos que 54% de casos com reações tuberculínicas negativas foram também Mitsuda negativos, enquanto entre os que reagiram positivamente à tuberculina, apenas 20% não reagiram ao Mitsuda. Para apreciar a eventual correlação entre as provas de Mitsuda e de tuberculina, procuramos julgar os resultados de ambas nos diversos grupos etários. Infelizmente, o número relativamente pequeno de casos estudados não permitiu apreciação segura devido à "diluição" do material.

Nossos dados não permitem, assim, afirmar que a reação de Mitsuda se positiva mais freqüentemente em função da infecção tuberculosa. Os testes tuberculínicos e lepromínicos poderiam e podem ter sido paralelamente positivos, sem que haja correlação evidente entre ambos.

CONCLUSÕES

1) As nossas observações ressaltam a freqüência da viragem espontânea da reação de Mitsuda (70,6% no material de 11 meses e 80% no de 70 dias).

2) As viragens obtidas com o BCG vivo ou morto, não diferiram estatisticamente quer entre si, quer das ocorridas espontaneamente.

3) O reduzido número de nossas observações não permite conclusões definitivas, sendo necessárias novas pesquisas em mais larga escala.

I — VIRAGEM ESPONTANEA DA LEPROMINO-REAÇÃO

Lepromino- reação 1º exame	Total	Lepromino-reação 2º exame após 11 meses							
		--	%	+	%	++	%	+++	%
—	34	10	29,4	15	44,11	8	23,5	1	2,94
							70,6		
+	31	1	3,22	15	48,3	14	45,16	1	3,22
							48,3		
++	11	8	72,72	3	27,28
Total	76	11		30		30		5	

II — RESULTADOS DA ADMINISTRAÇÃO DO BCG EM INDIVÍDUOS LEPROMINO-NEGATIVOS

BCG	Lepromino-reação								Total
	—	%	+	%	++	%	+++	%	
BCG fresco	.	.	6	100,00	6
BCG 15 dias	2	40,00	1	20,00	2	40,00	.	.	5
BCG morto	2	33,33	3	50,00	1	16,67	.	.	6
Testemunho	1	20,00	3	60,00	1	20,00	.	.	5
Total	5	22,73	3	59,00	4	18,18	.	.	22

III — RESULTADOS DA ADMINISTRAÇÃO DE BCG EM INDIVÍDUOS COM LEPROMINO-REAÇÃO FRACAMENTE POSITIVA (+)

BCG	Lepromino - Reação								Total
	—	%	+	%	++	%	+++	%	
BCG fresco	.	.	6	51,55	5	45,45	.	.	11
BCG 15 dias	.	.	4	40,00	6	60,00	.	.	10
BCG morto	.	.	4	40,00	6	60,00	.	.	10
Testemunho	1	10,00	6	60,00	1	10,00	2	20,00	10
Total	1	2,44	20	48,78	18	43,90	2	4,88	41

IV

2º exame			1º exame				
Mitsuda	Tuberculina	Nº	Tuberculina	Mitsuda			
				—	+	++	++++
—	—	28	23	10	13	4	1
	+ 1/1000	3	5	—	2	1	—
	+ 1/10	3	6	—	—	3	—
	Total	34	34	10	15	8	1
+	—	12	12	—	6	5	1
	+ 1/1000	7	9	—	3	4	—
	+ 1/10	12	9	1	6	5	—
	Total	31	31	1	15	14	1
++	—	7	7	—	—	5	2
	+ 1/1000	2	4	—	—	1	1
	+ 1/10	2	0	—	—	2	—
	Total	11	11	—	—	8	3

V — UM SÓ EXAME EM 1951 OU 1952

Tuberculina	Mitsuda								
	—	%	+	%	++	%	++++	%	Total
Tuberculina —	64	53,8	36	30,2	17	14,3	2	1,7	119
1/1000 +	7	23,3	9	30,0	11	36,7	3	10,0	30
1/10 +	9	18,8	19	39,6	17	35,4	3	6,2	48
Total	80	40,6	64	32,5	45	22,8	8	4,1	197

RESUMO

A vista dos altos percentuais de viragens lepromínicas obtidos com o BCG e concebendo-se que a ação protetora desta vacina está intimamente ligada à absorção de germes vivos, julgaram os A.A. interessante analisar o problema à base das verificações de Dorival Cardoso e Waldemar Ferreira de Almeida, sobre a perda da vitalidade do germe durante o período de validade da vacina (100% de BCG vivo no 1º dia da feitura da vacina; 14% no 10º dia). Em trabalho preliminar, levado a efeito no Asilo "Anjo Gabriel", procuraram conhecer o comportamento da reação de Mitsuda em indivíduos que houvessem ingerido unicamente os corpos bacilares da vacina, utilizando-se para isso de BCG morto ao calor ou que tivesse ultrapassado seu prazo de validade. Chegaram às seguintes conclusões:

1. As observações ressaltam a freqüência da viragem espontânea da reação de Mitsuda, 70,6% nos casos observados no material de 11 meses, e 80% no de 70 dias;
2. As viragens obtidas com o BCG vivo ou morto, não diferiram estatisticamente quer entre si, quer das ocorridas espontaneamente; e
3. O reduzido número de observações não permite conclusões definitivas, sendo necessárias novas pesquisas, em mais larga escala.