

O PAPEL PROTETOR DO B.C.G. NA LEPRO MURINA *

R. D. AZULAY **

No V Congresso Internacional de Leprologia, realizado em Havana em 1948, tivemos a oportunidade de apresentar os resultados das nossas observações da viragem da lepromino-reação pela vacinação B.C.G.¹, confirmando assim o trabalho de Fernandez ² publicado em 1939; naquele Congresso propuzemos a inclusão do B.C.G. como arma na profilaxia da lepra. Dissemos então: "Como vemos, da análise deste quadro, parece não haver dúvida que crianças não contactos, isto é, removidas para o Preventório logo após o nascimento, e, portanto, sem nenhum contacto prévio com o *M. leprae* ou com o *M. tuberculosis*, tiveram a sua reatividade cutânea à lepromina, mudada de negativa para positiva, após a administração do B.C.G.. Deve-se salientar ainda que foi entre os não contactos que apareceram as duas únicas reações tardias com necrose (+++).

Não desconhecemos o fato de que o número de observados nesta experiência é relativamente pequeno para que sirva de bases a conclusões de ordem doutrinária. Não obstante, os resultados são tão expressivos que merecem ser levados na devida consideração. E' recomendável que outros pesquisadores, em melhor situação de trabalho, repitam esse tipo de experiência de uma maneira mais ampla. Se se considerar a positividade lepromínica como um índice de resistência do indivíduo à infecção leprótica, seria interessante que este Congresso, nas suas instruções de ordem profilática, recomendasse a premunicação calmetiana entre os contactos de lepra. Só assim, com uma experiência em larga escala e em condições naturais, poderíamos futuramente fazer um juízo mais perfeito do valor do B.C.G. como arma na profilaxia da lepra".

Não obstante, nas suas recomendações, o V Congresso Internacional de Leprologia não incluiu o B.C.G. na profilaxia da doença °.

Três anos mais tarde, em 1951, na III Conferência Panamericana, realizada em Buenos Aires, a Comissão de Profilaxia⁴, baseada em uma série de trabalhos apresentados àquele conclave, recomendou o uso do B.C.G. como finalidade preventiva na lepra.

* Trabalho realizado no Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto de Leprologia (Chefe: Dr. Jogo B. Risi) do Serviço Nacional de Lepra (Diretor: Dr. Ernani Agrícola), Brasil.

** Encarregado da T.A.P. do I.L. Docente Livre de Clínica Dermatológica e Sifiligráfica nas Faculdades Fluminense de Medicina (Prof. Paulo Parreiras Horta), Nacional de Medicina da Universidade do Brasil (Prof. F. E. Rabello) e Ciências Médicas da Universidade do Distrito Federal (Prof. H. Portugal).

O tema tem sido estudado ùltimamente por numerosos autores ^{5 a 18}, cuja maioria não põe dũvida quanto à ação do B.C.G. sũbre a viragem da lepromino-reação de negativa em positiva. E' um fato estabelecido em Leprologia que a lepromino-reação positiva significa resistência à infecção leprótica. Há, entretanto, alguns leprólogos que põem dũvidas quanto ao valor da lepromino-reação positivada pelo B.C.G.. Teria essa reação induzida o mesmo valor atribuído àquela que poder-se-ia chamar de naturalmente adquirida? Só a observação em função do tempo poderá dar a ùltima palavra quanto ao valor dessa reação induzida, e, portanto, do B.C.G. como arma na profilaxia da lepra.

O Instituto de Leprologia do Serviço Nacional de Lepra, Brasil, tem em andamento dois trabalhos em larga escala, um realizado em Goiás pelo nosso colega Nelson de Souza Campos e outro em Nova Iguaçu, Estado do Rio, pelo colega Candido de Oliveira. Haverá necessidade, entretanto, de uma observação de 5-10 anos, pelo menos, para que se possa julgar convenientemente o papel do B.C.G. na profilaxia da lepra.

Com a finalidade de trazer uma nova contribuição sũbre o assunto, resolvemos estudar o papel do B.C.G. na evolução da lepra murina. Uma experiência preliminar foi iniciada em 1952, e, a título de nota prẽvia fizemos uma comunicação¹⁹ dos nossos resultados ao X Congresso Brasileiro de Higiene realizado em Belo Horizonte em outubro de 1952; nessa comunicação, assim nos expressamos: "pareceu-nos, que a musculatura da área de inoculação estava mais infiltrada nos testemunhos do que nos ratos da experiência: o esfregaço feito com material do ponto de inoculação revelou a presença de germes em todos os 4; entretanto, nos 2 que tomaram B.C.G. a quantidade de germes era relativamente bem menor do que nos testemunhos; êsse fato foi confirmado por dois técnicos do Instituto, os Drs. Inalio de Castro e Lygia Cezar de Andrade, que examinaram o material desconhecendo a sua identificação.

Não obstante, não constatamos a presença de germes de morfologia que fizesse pensar em sofrimento microbiano. Não queremos e nem podemos tirar qualquer conclusão até o presente, reservando-nos para uma comunicação posterior".

Nova comunicação, mais fundamentada, foi feita na sessão de 29 de maio do corrente ano da Associação Brasileira de Leprologia.

Presentemente, com experiências em maior escala e com um tempo maior de observação, podemos realmente afirmar que o B.C.G. confere um certo grau de proteção à lepra murina.

Vamos detalhar as nossas experiências:

Animais e técnica. — Foram usados ratos brancos aproximadamente da mesma idade e mantidos sob o mesmo regimen alimentar e de ambiente. Serviram para a experiência 77 ratos, que foram classificados da seguinte maneira :

Grupo 1 — 19 ratos inoculados com 20 mg de B.C.G. na pata posterior direita; 115 dias após foram inoculados na mesma pata com o *M. leprae* var. *muris*.

Grupo 2 — 19 ratos inoculados com 20 mg de B.C.G. na pata posterior direita; 115 dias após foram inoculados na pata posterior esquerda com o *M. leprae* var. *muris*.

Grupo 3 — 9 ratos inoculados com 20 mg de B.C.G. na cavidade peritoneal; 115 dias após foram inoculados, pela mesma via, com o *M. leprae* var. *muris*.

Grupo 4 — 10 ratos inoculados com 20 mg de B.C.G. na cavidade peritoneal; 115 dias após foram inoculados na pata posterior esquerda com o *M. leprae* var. *muris*.

Grupo 5 (contrôle) — 13 ratos inoculados com *M. leprae* var. *muris* na pata posterior direita, no mesmo dia das inoculações dos ratos provas.

Grupo 6 (contrôle) — 7 ratos inoculados com *M. leprae* var. *muris* na cavidade peritoneal, no mesmo dia das inoculações dos ratos provas.

NOTA — Em tôdas as experiências o inóculo do *M. leprae* var. *muris* foi feito com 0,5 cc. de uma suspensão de um leproma de 4 meses rico em germes.

Avaliação da experiência. — A avaliação foi feita em bases clínica, bacterioscópica e anátomo-patológica.

Avaliação clínica. — Foi realizada pela inspeção periódica dos animais; condensamos na tabela 1 os resultados dos que sofreram inoculações do *M. leprae* var. *muris* por via subcutânea (grupos 1, 2, 4 e 5) e na tabela 2 os resultados dos que foram inoculados por via peritoneal com o *M. leprae* var. *muris* (grupos 3 e 6).

TABELA 1

ALTERAÇÕES CLÍNICAS ENCONTRADAS NOS RATOS PROTEGIDOS PELO B.C.G. E NOS TESTEMUNHOS, APÓS 4 E 6 MESES À INOCULAÇÃO DO *M. LEPRAE* VAR. *MURIS* POR VIA SUBCUTÂNEA

Alterações no local da inoculação com <i>M. leprae</i> var. <i>muris</i>	Animais protegidos				Animais não protegidos			
	Leitura feita 4 meses após a inoculação do <i>M. leprae</i> var. <i>muris</i>		Leitura feita 6 meses após a inoculação do <i>M. leprae</i> var. <i>muris</i>		Leitura feita 4 meses após a inoculação do <i>M. leprae</i> var. <i>muris</i>		Leitura feita 6 meses após a inoculação do <i>M. leprae</i> var. <i>muris</i>	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Normal	24	57,1	1	2,7	2	16,6	0	—
Infiltrado	8	19,0	13	35,1	2	16,6	2	18,1
Nódulo	5	11,9	8	21,6	—	—	—	—
Tumor não ulcerado	4	9,5	8	21,6	4	33,3	4	36,3
Tumor ulcerado	1	2,3	7	18,9	4	33,3	5	45,4
Total	42	99,8	37	99,9	12	99,8	11	99,8

TABELA 2

ALTERAÇÕES CLÍNICAS ENCONTRADAS NOS RATOS PROTEGIDOS PELO B.C.G. E NOS TESTEMUNHOS, APÓS 4 E 6 MESES À INOCULAÇÃO DO *M. LEPRÆ* VAR. *MURIS* POR VIA PERITONEAL

Alterações encontradas à inspeção	Animais protegidos				Animais não protegidos			
	Leitura feita 4 meses após a inoculação do <i>M. leprae</i> var. <i>muris</i>		Leitura feita 6 meses após a inoculação do <i>M. leprae</i> var. <i>muris</i>		Leitura feita 4 meses após a inoculação do <i>M. leprae</i> var. <i>muris</i>		Leitura feita 6 meses após a inoculação do <i>M. leprae</i> var. <i>muris</i>	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Normal	9	100	7	100	7	100	—	—
Com lesão infiltrada da parede abdominal	—	—	—	—	—	—	7	100

Conforme vemos pela análise dessas tabelas, a evolução da lepra murina se processou mais lentamente nos animais protegidos pelo B.C.G. do que nos não protegidos.

Avaliação bacterioscópica. — Do ponto de vista morfo-tintorial não encontramos nenhuma diferença nos germens dos ratos provas e dos testemunhas. Do ponto de vista de distribuição dos germens, entretanto, as diferenças foram acentuadas, conforme mostra a tabela 3.

TABELA 3

POSITIVIDADE BACTERIOSCÓPICA NOS ÓRGÃOS DOS RATOS PROTEGIDOS PELO B.C.G. E DOS TESTEMUNHOS

Local da pesquisa	Ratos protegidos		Ratos não protegidos	
	Nº ex.	Positivos	Nº ex.	Positivos
Ponto de inoculação	12	12 (100,0%)	7	7 (100,0%)
Gânglio	12	1 (8,3%)	7	4 (57,1%)
Baço	12	3 (25,0%)	7	3 (42,8%)
Fígado	12	2 (16,6%)	7	3 (42,8%)
Pulmões	12	2 (16,6%)	7	3 (42,8%)

Dos dados dessa tabela deduz-se que nos animais não protegidos parece ter havido uma maior tendência à disseminação da infecção.

Avaliação anátomo-patológica. — Do ponto de vista macroscópico, observou-se, à necrópsia, uma extensão maior do processo nos animais que não tomaram B.C.G.; do ponto de vista microscópico, entretanto, não foram observadas diferenças na reatividade dos tecidos nos dois grupos de animais.

SUMÁRIO

Com a finalidade de observar a possível proteção do B.C.G. frente à infecção leprótica murina, foram inoculados 57 ratos com 20 mg do B.C.G. pelas vias subcutânea e peritoneal; 115 dias após foram inoculados com o *M. leprae* var. *muris*; o controle foi feito com 20 ratos.

O tempo da experiência foi de 10 meses.

Do ponto de vista clínico, verificou-se que os animais não protegidos apresentaram lesões mais precocemente e de maior vulto que os que foram protegidos; do ponto de vista bacterioscópico não houve alteração morfotintorial do *M. leprae* var. *muris* nos dois grupos de animais, porém, o percentual de positividade em outros órgãos (baço, fígado, pulmões) foi maior nos não protegidos do que nos protegidos, o que mostra uma menor tendência da difusão da infecção leprótica nos que tomaram B.C.G.. Do ponto de vista anátomo-patológico, chama a atenção um comprometimento mais extenso do processo leprótico nos que não tomaram B.C.G.; as reações histopatológicas, entretanto, não se mostraram diferentes nos dois grupos.

Conclui-se, pois, que o B.C.G. tem um valor de proteção frente à infecção leprótica do rato. Dadas as analogias clínica, bacteriológica e anátomo-patológicas das infecções lepróticas no homem e no rato, presume-se que o resultado desta experiência servirá para reforçar o ponto de vista de que o B.C.G. deve ser útil na profilaxia da lepra.

SUMMARY

In order to study possible protection afforded by B.C.G. in murine leprotic infection, 57 rats were inoculated with 20 mg. of B.C.G. subcutaneously and intraperitoneally. 115 days later, they were inoculated with *M. leprae* var. *muris*. 20 rats were used as controls. The experiment extended over a period of 10 months.

From a clinical viewpoint, it was noted that the non-protected animals showed earlier and bigger lesions than those protected. From the bacterioscopic viewpoint, there was no morpho-tinctorial alteration of the *M. leprae* var. *muris* in either group of animals. However, percentage of positivity in other organs (spleen, kidneys, lungs) was higher in those non-protected than in

those protected, which shows less tendency toward diffusion of the leprotic infection in those inoculated with B.C.G. From the anatomo-pathological viewpoint, more extensive lesions were noted in those which had not received B.C.G.. Histopathological reactions, however, were the same for both groups.

Therefore, we conclude that B.C.G. is of protective value in leprotic infections of rats. Owing to the clinical, bacteriological and anatomopathological similarity of men and rats infections, it is assumed that the result of this experiment will serve to confirm the viewpoint that B.C.G. should be useful in the prophylaxis of leprosy.

BIBLIOGRAFIA

1. Azulay, R. D. — A ação do B.C.G. sobre a reação lepromínica. Memória del V Congreso Int. de la Lepra. Havana, Cuba, 1948; O Hospital, 34(6): 853-56, dez. 1948.
2. Fernandez, J. M. M. — Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas Rev. Argent. de Dermatosisif., 23(1939)425-452
3. Memória del V Cong. Int. de la Lepra. Havana, Cuba, 1948.
4. Arquivos Mineiros de Leprologia, 12(1):77-82, jan. 1952.
5. Ginés, A. R. e Poletti, J. G. — Hoja Tis., 1945, vol. n° 3, Referência: Brasil Méd., ns. 27 e 28, prig. 258, 1947.
6. Chaussinand, R. — Premonition relative antilépreuse par la vaccination au B.C.G. I Congresso Internacional do B.C.G., Paris, 66, 1948.
7. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. I. Ação positivante do B.C.G. sobre a lepromino-reação, Rev. Bras. de Lepol., 18:3-23, março, 1950.
8. Campos, N. S., Rosemberg, J. e Aun, J. N. — II. Da interrelação entre as reações tuberculínica e lepromínica em filhos de doentes de lepra. Rev. Bras. Leprol., 18:117-127, set., 1950.
9. Rosemberg, J., Aun, J. N. e Campos, N. S. — III. A lepromino-reação em crianças de descendência não leprosa vacinadas com B.C.G. por via oral. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. Rev. Bras. Leprol., 18:128-143, set. 1950.
10. Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. — IV. A lepromino-reação em crianças vacinadas um ano antes com o B.C.G., descendentes de doentes de lepra. Rev. Bras. Leprol., 19:8-18, março, 1951.
11. Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. — V. Tempo de positivação da reação de Mitsuda após a introdução simultânea do B.C.G. por via oral e de lepromina por via intradérmica. Rev. Bras. Leprol., 19:19-26, março, 1951.
12. Valls, F. D., Comos, J. M. e Sala, C. D. — Influencia de la B.C.G. y otros vacunos en la leprominorreación. Actas Dermo-Sifiligráficas, Madrid, 1951:42 (5)505-523.
13. Convit, J., Rasi, E., Rodriguez, F. C. e Contreras, R. — Variaciones de las reacciones a la lepromina y tuberculina en enfermos de lepra después de la vacunación B.C.G. Cópia do trabalho apresentado à III Conf. Panamericana de Lepra, Buenos Aires, dezembro, 1951.

14. Basombrio, G. V., Gatti, J. C., Cardama, J. F. e Colombo, C. V. — Nuestra experiencia en la vacunación con el B.C.G. en convivientes anérgicos a la lepromina. Cópia do trabalho apresentado à III Conf. Panamericana de Lepra, Buenos Aires, dezembro, 1951.
15. Souza Campos, N. — A reversibilidade da lepromino-reação pelo B.C.G. Seu valor profilático. Estudo do Educandário Sta. Teresinha. Apresentado à III Conferência Panamericana de Lepra, Buenos Aires, 1951.
16. Olmos Castro, N. — Sensibilización a la lepromina inducida experimentalmente con B.C.G. Cópia do trabalho apresentado à III Conf. Panamericana de Lepra, Buenos Aires, dezembro, 1951.
17. Cerqueira, R., Pereira, P., Salomão, A., Mariano, J., Pereira, A. C., Vieira, I. R., Pires, V e Casilo, A. — Da reversibilidade da lepromino-reação. Arq. Min. de Leprol., 12(1):32-47, janeiro, 1952.
18. Azulay, R. D., Moura, A. de e Mourão, G. — A viragem da reação lepromínica pelo B.C.G. administrado aos doentes lepromatosos em condições clínico-bacterioscópico, histopatológicas de "Transferência para Dispensário". Apresentado ao X Cong. Bras. de Higiene.
19. Azulay, R. D. — B.C.G. e lepra. O Hospital, 43(2):216, fev. 1953.