

REVISTA BRASILEIRA DE LEPROLOGIA

(2.^a Série da Revista de Leprologia de São Paulo)

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PAULISTA DE LEPROLOGIA
(Declarada de Utilidade Pública. Lei n.º 2891 de 23-XII-1954)

E DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LEPROLOGIA

VOLUME 24

JANEIRO-JUNHO DE 1957

NÚMERO 1-2

BCG POR VIA ORAL E POSITIVAÇÃO REMOTA DO TESTE LEPROMÍNICO EM ESCOLARES SÃOS

LUIZ MARINO BECHELLI, * R. DE PAULA SOUZA, ** REINALDO
QUAGLIATO*** e NEWTON DE TOLEDO FERRAZ****

Em crianças cuja reação de Mitsuda fôra negativa na leitura de 30 dias, ROSEMBERG, SOUZA CAMPOS e AUN¹ (1950) administraram o BCG (exatamente 40 dias após a data de introdução da lepromina). No local da injeção lepromínica surgiu então nítida resposta positiva entre os 70.º e 110.º dia, em 84,6 dos casos. Posteriormente, os mesmos AA.² (1952) puderam verificar "que o BCG consegue desencadear positivamente remotas no sítio onde, um, dois e até três anos antes, havia sido inoculada lepromina, sem que até então nunca se tivesse observado qualquer reação"; estas positivamente remotas ocorreram em 17 de 103 crianças vacinadas com BCG, que vinham sendo anteriormente provadas anualmente com a lepromina.

* Livre-docente de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Chefe da Seção de Epidemiologia do Departamento de Profilaxia da Lepra, São Paulo, Brasil.

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

*** Chefe do Dispensário Regional de Campinas do Departamento de Profilaxia da Lepra.

**** Assistente extra-numerário da Cadeira de Tisiologia da Faculdade de Higiene e Saúde Pública.

Trabalho das Cadeiras de Tisiologia (Prof. R. de Paula Sousa) da Faculdade de Higiene e Saúde Pública e de Dermatologia (Prof. J. Aguiar Pupo) da Faculdade de Medicina e da Seção de Epidemiologia do Departamento de Profilaxia da Lepra. Apresentado ao VI Congresso Internacional de Leprologia, Madrid, 1953. Transcrito de Rev. Paulista Tisiol. e Tórax, 16: 63-72, 1955.

"Sessenta e três crianças com um máximo de 5 testes lepromínicos procedidos com intervalos anuais, haviam se mostrado reiteradamente negativas. Um ano após a última inoculação de lepromina, fez-se a vacinação BCG pelo método oral, em 4 doses de 0,20 g administradas com intervalos semanais. Três dias depois da última ingestão do BCG, ou seja 24 dias depois do início da vacinação, foi feito um novo teste lepromínico. Esta nova reação de MITSUDA foi agora positiva na leitura de 30 dias, graças à imunização desenvolvida pelo BCG. Concomitantemente com essa resposta à lepromina injetada depois da becegeização, surgiram em 10 casos, nítidos nódulos infiltrados em locais da derme onde se havia inoculado lepromina antes da administração da vacina. Trata-se, pois, de típicas positivações remotas. Em 7 casos houve uma única positivação remota, em 2 ocorreram duas e em 1 três positivações análogas, simultâneas. Em dois casos essas respostas remotas foram tão intensas que chegaram necrose, equivalentes, pois, às reações de Mitsuda de++."

"Considerando que as injeções lepromínicas tinham sido anuais, que a última inoculação de lepromina, imediatamente anterior à vacinação BCG, datava de 1 ano em todos os casos, e considerando o número de positivações remotas simultâneas observadas", ROSEMBERG, SOUZA CAMPOS e AUN chegaram "à conclusão que o fenômeno pôde ser desencadeado pelo BCG em pontos da derme onde a lepromina estava armazenada, há 1, 2 e até 3 anos".

"Por outro lado, 40 crianças que já vinham reagindo positivamente aos testes lepromínicos anuais realizados antes da vacinação, foram igualmente vacinadas com BCG por via oral, com o mesmo esquema utilizado no grupo anterior. Em 7 desses casos observaram-se nítidas reações remotas nos pontos da pele onde outrora se havia inoculado lepromina." Referem "que, apesar de, em épocas progressas se haver constatado nesses casos reações lepromínicas positivas, elas lido foram do tipo necrótico e sim de média e fraca intensidade, incapazes por isso de consumir tôda a lepromina, permanecendo esta na pele ainda em quantidade suficiente para permitir a reação remota, quando 1 ano depois se procedeu à vacinação BCG". Salientam que para os casos deste grupo, o termo "revivescência remota", é mais adequado, que o de "positivação remota".

Acentuam, afinal, "que as positivações remotas do MITSUDA subseqüentes à becegeização, constituem mais uma prova clínica eloqüente da absorção do BCG pelo trato digestivo".

Em nosso trabalho procuramos verificar a freqüência em que ocorre a positivação remota do teste lepromínico após a calmetização (doses de 0,20 g, administradas de 1 a 3 vezes semanalmente).

MATERIAL DE ESTUDO E TÉCNICA

Nossas investigações foram levadas a efeito nos grupos escolares de três cidades do interior do Estado de São Paulo: P., P. S. e C. — 650 crianças foram submetidas A, lepromino-reação* em 24 e 25 de fevereiro de 1953 (injeção intra-dérmica de 0,1 Cc do antígeno). Em 24 de março procedeu-se à leitura do teste, separando-se as crianças de acôrdo com o resultado negativo, fracamente positivo (+) ou moderadamente positivo (++)**. Os dois primeiros grupos (|—| e +) foram divididos em 4 subgrupos, distribuindo-se o material de modo que cada subgrupo recebesse o mesmo número de crianças do mesmo grupo etário e do mesmo sexo. Por sorteio escolheu-se o subgrupo que viria a receber o BCG fresco, BCG de quinze dias e BCG morto***, assim como o que funcionaria como testemunho, recebendo apenas uma solução cujo aspeto se confundia com o BCG. Na divisão destes subgrupos seguimos pois a orientação já adotada em nosso primeiro trabalho apresentado em outubro de 1952, em que objetivamos verificar se havia diferença sensível na ação do BCG vivo, de 15 dias ou morto. O BCG foi administrado semanalmente, por três vezes, na dose de 0,20 g; todavia, houve crianças que o tomaram apenas uma vez e outras, duas vezes. A evasão de algumas delas explica a desigualdade numérica dos sub-grupos. Às crianças com r. Mitsuda ++ não se administrou BCG e, portanto, serviram como testemunhos.

Em 8 e 9 de maio, cêrca de 75 dias após a injeção da lepromina, fêz-se nova leitura do teste e embora esta fôsse repetida dias após — para completar o exame também nos escolares faltosos — houve evasão de muitos e, assim, de 650, o nosso material de estudo, incluindo ainda os Mitsuda +++, baixou para 507, número ainda apreciável para a investigação que tínhamos em vista. Procurou-se observar a freqüência com que, em cada subgrupo, a lepromina pas-

* A lepromina foi preparada segundo a técnica de Mitsuda-Hayashi pelo Dr. Moacir Souza Lima (Diretor do I. C. L.), a quem externamos nossos agra-decimentos.

** O critério de leitura da r. de Mitsuda foi o adotado pela II Conferência Pan-Americana de Leprosia (1946): Negativa (—): ausência de elemento visível ou palpável. Duvidosa (±) : elemento perceptível, sem os caracteres de positividade adiante descritos. Positiva (+): elemento saliente, infiltrado, de car variando do róseo a violáceo, progressivo e persistente, de 3 a 5 mm de diâmetro. Positiva (++) : idem, maior de 5 mm. Positiva (+++) : quando haja ulceração.

*** BCG morto por ebulição, com prova de cultura negativa.

sava de negativa a positiva após cerca de 75 dias (e o grau dessa positividade) assim como a intensificação da reação já fracamente positiva (passagem de + para ++ ou para +++).

RESULTADOS

Estão apresentados no quadro anexo.

CONSIDERAÇÕES

Os resultados serão comentados parceladamente; primeiramente os referentes ao grupo lepromino negativo (|—|) e em seguida o lepromino fracamente positivo (+) e os moderadamente positivos (++). Far-se-á, depois, apreciação conjunta de todos os resultados obtidos.

1) *Grupo lepromino-negativo* (na leitura de 30 dias): chama a atenção o fato de que nos escolares que haviam recebido BCG fresco foi elevada a frequência de positividade da lepromina remota, 72,97% relativamente às crianças que ingeriram BCG de 15 dias ou morto. Não só isso, como também no subgrupo do BCG fresco se observaram respostas mais intensamente positivas. A cifra obtida por nós na positividade remota com o BCG fresco, 72,97%, aproxima-se bastante da verificada por Rosemberg, Souza Campos e Aun (1950) na leitura de 70 a 100 dias: 84,6%.

Todavia, releva notar um fato importante: no grupo contrôle, que recebeu apenas o "placebo", a positividade remota da lepromina foi apreciável, 35,90%, inclusive aquela resposta +++ (2,56%). Esta percentagem de positividade foi praticamente idêntica à observada com o de BCG de 15 dias.

É de se notar ainda, que com o BCG morto verificou-se maior percentagem de respostas mais intensas do que com o BCG de 15 dias.

Êstes resultados parciais, se de um lado parecem mostrar uma influência do BCG fresco na positividade remota da lepromina, de outro põem em destaque que, cêrca de metade destas positivities remotas — que se atribuíram ao BCG fresco — se devem, na realidade, a uma positividade "espontânea" da lepromina (grupo contrôle). Tendo em vista êstes resultados parciais, — embora reduzida em suas proporções a importância que se atribuiria ao BCG —, ainda pareceria exercer ele uma ação positivante sôbre a reação de Mitsuda remota, que seria útil para fins profiláticos. Esta dedução, todavia, parece sofrer certas restrições ao se considerar os resultados verificados no grupo seguinte.

LEITURA REMOTA DA REAÇÃO DE MITSUDA COM BCG F, Q e M, e GRUPO T

R. de Mitsuda (30 dias)	Grupos	N.º de casos	R. de Mitsuda (73 dias após a feitura do teste)					
			—	+	++	+++		
—	BCG fresco	37	10 (27,03%)	18 (48,65%)	6 (16,22%)	3 (8,11%)		
	BCG 15 dias	31	19 (61,29%)	11 (35,48%)	1 (3,23%)	0		
	BCG morto	31	20 (64,52%)	7 (22,58%)	4 (12,90%)	0		
	Testemunho	39	25 (64,10%)	12 (30,77%)	1 (2,56%)	1 (2,56%)		
					72,97	38,71	35,48	35,90
+	BCG fresco	60	6 (10%)	41 (68,33%)	10 (16,67%)	3 (5%)		
	BCG 15 dias	52	18 (34,62%)	24 (46,15%)	7 (13,46%)	3 (5,77%)		
	BCG morto	46	11 (23,91%)	26 (56,52%)	7 (15,22%)	2 (4,35%)		
	Testemunho	81	20 (24,69%)	45 (55,56%)	12 (14,81%)	4 (4,94%)		
					21,67	19,23	19,57	19,75
++	Testemunho	130	8	52	35	35 (26,92%)		

2) *Grupo com lepromino-reação já fracamente positiva (+)* (leitura de 30 dias): observa-se aqui, uma semelhança quase total na intensificação remota da positividade da lepromina seja entre os escolares que haviam recebido BCG vivo, de 15 dias ou morto, assim como nos que funcionaram como testemunhos. Note-se que esta semelhança existe seja para as percentagens gerais de cada subgrupo (respectivamente 21, 67, 19, 51 e 19,75%), seja para as percentagens referentes às intensificações para 2 cruces e para 3 cruces.

Ainda neste grupo releva notar a elevada intensificação remota da lepromina no subgrupo controle, praticamente semelhante aos outros subgrupos.

Focalizando, apenas, o resultado remoto do teste lepromínico de (—) para ++ e +++ e de + para ++ e +++, temos os seguintes dados:

Grupos	1) De (—) para ++ e +++	2) De + para ++ e +++	Diferença entre o (1) e o (2)
BCG — F	24,33%	21,67%	2,66% (—)
BCG — Q	3,23%	19,23%	16,00% (+)
BCG — M	12,90%	19,57%	6,67% (+)
T	5,12%	19,75%	14,63% (+)

Vê-se no grupo BCG-F que a viragem de negativo para ++ e +++ foi pouco maior do que a intensificação de + para ++ e para +++. Em contraste com este comportamento, nos grupos Q e T sobretudo, a intensificação da resposta de + para ++ e +++ foi muito mais pronunciada que a viragem de (—) para ++ e +++, intensificação esta que fôra, no que diz respeito à repetição da lepromina, um fato já observado anteriormente, desde o trabalho de Bargher.

Todavia, a análise estatística revelou que as diferenças encontradas entre os diversos grupos não são significantes.

Pelos resultados observados no grupo de escolares com lepromina já fracamente positiva (+), deduz-se, pois, que a intensificação remota não foi de modo algum influenciada pela administração do BCG fresco, de 15 dias ou morto.

3) *Grupo com reação de Mitsuda moderadamente positiva (++)*: os escolares dêste grupo não receberam o BCG e, a intensificação remota da lepromina ocorreu, portanto, espontaneamente, em 26,92% das crianças.

APRECIÇÃO CONJUNTA DOS RESULTADOS

Os dados apresentados deixaram bem evidente a elevada frequência das positivações e intensificações "espontâneas" e remotas do teste lepromínico, oscilando entre 20% e 36% dos casos.

Êste fato, de marcante importância no estudo que se levou a efeito, permite apreciar de modo mais seguro a eventual ação do BCG fresco ou de 15 dias na positivação ou intensificação remotas de lepromina. E, daí, se no grupo lepromino-negativo os dados levam a admitir uma ação positivante do BCG fresco, no grupo fracamente positivo (+) o BCG fresco não teria confirmado esta ação, comportando-se de modo idêntico os escolares que receberam BCG de 15 dias ou BCG morto ou ainda apenas o "placebo". Se o BCG fresco pareceu possuir certa ação positivante no grupo lepromino-negativo, porque não evidenciou, igualmente essa influência na intensificação das reações já fracamente positivas? Se aquela realmente existe, parece que deveria se manifestar de modo patente também na intensificação do teste já fracamente positivo. Esta discordância de resultados não permite, pelo nosso material de estudo, deduzir que o BCG influencia de modo constante a lepromino-reação de leitura remota. Tentaremos, pois, em outro trabalho, contribuir na elucidação do assunto, seguindo outra orientação, pela qual procuraremos verificar se o BCG positivaria ou intensificaria mais freqüente e intensamente uma segunda nova prova de Mitsuda, praticada cêrca de um mês após sua ingestão.

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

650 escolares foram submetidos à lepromino-reação. Depois da leitura de 30 dias, separaram-se os lepromino-negativos e fracamente positivos (+), os quais foram subdivididos em 4 subgrupos: um recebeu o BCG fresco (F), outro o de 15 dias (Q), o 3.º BCG morto (M) e o 4.º serviu de testemunho (T). Cêrca de 75 dias após a injeção de lepromina, fêz-se nova leitura do teste, procurando-se observar a frequência com que, em cada subgrupo, a lepromina passara de negativa a positiva, assim como a intensificação da reação já fracamente positiva.

Entre os escolares lepromino-negativos, a positivação remota do teste ocorreu nas seguintes percentagens: 72,97, 38,71, 35,48 e 35,90 respectivamente nos subgrupos F, Q, M e T.

No grupo com lepromino-reação já fracamente positiva (na leitura de 30 dias), foi observada semelhança quase total na intensificação remota da positividade do teste nos 4 subgrupos.

Concluem os AA. que os dados apresentados levam a admitir uma ação positivante do BCG fresco; todavia, esta ação não foi confirmada no grupo já fracamente positivo (+). Se o BCG fresco

pareceu possuir certa ação positivante no grupo lepromino-negativo, porque não evidenciou, igualmente, esta influência na intensificação das reações já fracamente positivas? Se aquela realmente existe, parece que deveria se manifestar de modo patente também na intensificação do teste já fracamente positivo. Esta discordância de resultados não permite, no presente material de estudo, deduzir que o BCG influencia de modo constante a lepromino-reação de leitura remota.

SUMMARY

The lepromin test was performed in 650 children and read after 30 days (late reaction). Those negative or slightly positive (1 +) were divided in four groups: the first received fresh BCG (group F), the second, BCG left out of the icebox for 15 days. (Q), the third, BCG killed by heat (M) and the fourth was kept as control (T). About 75 days after the injection of the antigen the test was read again (delayed reaction). Among the lepromin negative children the reaction became positive in the following rates: group F, 72,97%; Q, 38,71%; M, 35,48% and T, 35,90%. In the children with lepromin test already slightly positive (1 +), the delayed intensification of the reaction was practically similar in the four groups.

These data indicate the positivating action of fresh BCG; however, this action was not observed in the groups already lepromin negative children, why this influence has not showed up in the intensification of tests already slightly positive? If such action exists it seems that it should also become evident in the intensification of the previously 1+ reactions. This disagreement of results in the reported findings suggests that BCG doesn't a constant action on the delayed lepromin test.

REFERÊNCIAS

- 1 — ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. e AUN, J. N. — Da relação imunológica entre tuberculina e lepra. I. Ação positivante do BCG sobre a lepromino-reação. Rev. Bras. Leprol., 18:3, 1950.
- 2 — ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. e AUN, J. N. — Da relação imunológica entre tuberculose e lepra. VIII. Positivção remota do Mitsuda, por efeito da vacinação oral. Rev. Bras. Leprol., 20:84, 1952.