

# BCG VIVO, DE 15 DIAS E MORTO EM ESCOLARES SÃO E VIRAGEM OU INTENSIFICAÇÃO DA LEPROMINO-REAÇÃO

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

A utilização do BCG na lepra com fins premunitórios veio a constituir, neste último lustro, um dos temas mais empolgantes da leprologia. Sua importância transcende do campo meramente especulativo e se projeta sobretudo no terreno da profilaxia: a confirmação dos estudos sobre a viragem lepromínica ocorrida após a calmetização, de terminará mudança radical dos fundamentos atuais do controle da lepra. Daí o grande número de investigações que se realizaram e prosseguem em diversos países, sobretudo na Argentina e no Brasil.

Data de 1939 o emprêgo do BCG na lepra, com fins premunitórios. Foi FERNANDEZ quem primeiramente o utilizou com esse fim, após estudar a correlação existente entre as reações tuberculínica e lepromínica. Administrou-o a 123 crianças que apresentavam reação de MANTOUX e de MITSUDA negativas, observando, um mês mais tarde, que todas elas, com exceção de uma, vieram a positivar a reação tuberculínica; quanto à lepromínica, tornou-se positiva em 91, 87% dos casos (a maioria delas moderada ou intensamente positivas). Assinala, então, "a possibilidade que existiria de des-

---

\* Professor 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.

\*\*\* Assistente voluntário da Cadeira de Tisiologia da Faculdade de Higiene e Saúde Pública.

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

Apresentado ao IV Congresso Nacional de Leprologia, 1953. Trabalho da Cadeira de Tisiologia da Faculdade de Higiene e Saúde Pública, da Cadeira de Dermatologia da Faculdade de Medicina (Serviço do Prof. J. Aguiar Pupo) e da Secção de Epidemiologia e do Dispensário de Campinas do Departamento de Profilaxia da Lepra. Transcrito de Rev. Paulista Tisiol. e Tórax, 16:79,92, 1955.

pertar, em indivíduo não doente de lepra, uma resistência contra o bacilo de HANSEN, mediante a vacinação pelo BCG". Se fôsem confirmados esses estudos, sobretudo pelas investigações em comunicantes, a profilaxia da lepra contaria com precioso recurso. Poucos anos mais tarde, em 1944, FERNANDEZ refere que 4 pessoas foram submetidas à calmetização, passando a reagir intensamente à lepromina, tanto na leitura precoce (48 horas) como na tardia.

Depois, começaram a surgir as publicações de outros autores, tornando-se numerosas nos últimos cinco anos, sobretudo na América do Sul. O tema foi objeto de atenção especial na III Conferência Pan-Americana de Lepra (Buenos Aires, 1951) e no VI Congresso Internacional de Leprologia (Madri, 1953). Os dados principais de cada investigador são sumariados no quadro anexo que, em linhas gerais, se baseia no publicado por SOUZA CAMPOS (1953).

Na revisão da literatura, vemos que a quase unanimidade dos autores observou a viragem lepromínica com o BCG em percentagens que oscilam de 66 a 100%. Êstes resultados são obtidos, seja pela calmetização oral, seja pela intradérmica ou mista. Todavia, como veremos mais adiante, há alguns fatos que parecem contradizer estes achados.

Note-se, ainda, pelo exame do quadro anexo, que apenas em algumas investigações se faz referência ao resultado da viragem lepromínica em um grupo testemunho. Referem-no CHAUSSINAND (1948) e ROSEMBERG, SOUZA CAMPOS e AUN (1951), assinalando que neste grupo não observaram posituação lepromínica, em contraste com o verificado no grupo calmetizado.

Nosso interesse pelo assunto data de 1952, quando iniciamos nossas investigações no Asilo Anjo Gabriel (São Paulo). Pareceu-nos interessante uma análise do problema à base das verificações de DORIVAL CARDOSO e WALDEMAR FERREIRA DE ALMEIDA, sôbre a perda da vitalidade do germe ainda durante o período de validade da vacina. Em nosso primeiro trabalho (1953) destacamos dois fatos:

1 — *A viragem "espontânea" da lepromina* ("espontânea", no sentido de ter ela ocorrido sem a interferência de qualquer vacina ou medicação, administradas com o fim deliberado de tentar uma viragem lepromínica): Em junho de 1951 foram testados à lepromina e à tuberculina até 10 mg, 152 internados (de 0 a 20 anos de idade), 90% dos quais de 0 a 14 anos. As pesquisas planejadas, por motivos supervenientes, foram interrompidas, tendo sido retomadas 11 meses após — em maio de 1952 — e dos 152 casos iniciais sômente 76 puderam ser novamente submetidos à reação de MITSUDA. Vinte e quatro ou 70,6% dos casos com reações lepromínicas negativas fizeram sua viragem espontânea, assim como 15 ou 48,3% dos casos fracamente positivos tiveram suas reações intensificadas (um deles tornou-se negativo). Ao se prosseguirem as investigações, a adoção

de um grupo contrôle permitiu observar, também aqui, a viragem "espontânea" em elevada percentagem (80% dos casos).

Observações de viragens já haviam sido feitas pelo próprio MITSUDA (1923), BARGHER (citado por CERQUEIRA, 1935), CERQUEIRA, (1935), DE LANGEN (citado por FERNANDEZ, 1947), LARA (1939 e 1940), SOUZA CAMPOS (1937 e 1945), FERNANDEZ (1947) e outros.

O fato de ter-se encontrado viragem "espontânea" em elevada percentagem de indivíduos, permite considerar o problema sob prisma muito importante e talvez permitir subsídios para a interpretação de certos achados, como por exemplo o de VALLS, COMES e SALA (1951) (viragem lepromínica após o uso de vacinas: anti-variólica, e tríplice — difteria, tétano, coqueluche) e o da viragem lepromínica com as sufonas (SOUZA CAMPOS, CHAUSSINAND). Até que ponto foram influenciados por uma viragem "espontânea" os dois fatos acima referidos? Por um lado, esta viragem "espontânea" mostra que a inclusão de um grupo contrôle, de per si necessária em qualquer tipo de investigação, é imprescindível nos estudos que se realizam sobre a viragem lepromínica por influência do BCG ou de outros agentes.

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

Ressaltamos nesse trabalho, que o reduzido número de observações não permitia conclusões definitivas, sendo necessárias novas pesquisas em mais larga escala. Paralelamente a estas, prosseguimos acompanhando o comportamento da capacidade reativa do primeiro grupo estudado e, em segundo trabalho (1955), assinalamos o seguinte:

1) Procedendo à leitura remota da primeira prova lepromínica, 5 meses após a injeção do antígeno, verificamos a positividade ou intensificação do teste em crianças que o tinham respectivamente negativo ou fracamente positivo na leitura de 30 dias, em proporção mais ou menos semelhante no grupo calmetizado e contrôle.

2) Comportamento de uma terceira prova lepromínica comparativamente às duas anteriores, a fim de observar a persistência da positividade lepromínica e sua eventual intensificação: houve viragem progressiva tanto no grupo de crianças que tomaram BCG fresco, como no grupo testemunho ou nas que ingeriram BCG com prazo de validade vencido e BCG morto ao calor. De modo geral, fatos semelhantes foram observados nas crianças com reação de MITSUDA fracamente positiva (1 +).

3) Relação existente entre as reações tuberculínica e lepromínica: no número reduzido de casos estudados observou-se ausência de correlação entre as provas de tuberculina até 1/10 e a de MITSUDA. Ampliando nosso material, pelo estudo de uma coletividade escolar, 650 crianças foram submetidas à lepromino-reação. Depois da leitura de 30 dias, separaram-se os leprominos-negativos e fra-

camente positivos (1+), os quais foram subdivididos em 4 subgrupos: um recebeu BCG fresco (F), outro o de 15 dias (Q), o terceiro o BCG morto (M) e o quarto serviu de testemunho (T). Os primeiros resultados dessa investigação, referentes à leitura remota, já foram publicados (1953 e 1955). Cêrca de 75 dias após a injeção de lepromina, fêz-se nova leitura de teste, procurando-se observar a freqüência com que, em cada subgrupo, a lepromina passara de negativa a positiva, assim como a intensificação da reação já fracamente positiva (1+). Entre os escolares lepromino-negativos, a positivação remota da prova 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), observamos semelhança quase total na intensificação remota da positividade do teste nos 4 subgrupos.

Houve, pois, ação positivante remota do BCG fresco, ação que não foi confirmada no grupo já fracamente positivo.

Procuraremos, neste trabalho, fornecer os resultados do efeito do BCG fresco, morto e de quinze dias sôbre uma segunda reação lepromínica, realizada apenas no grupo em que ela fôra anteriormente negativa ou fracamente positiva (1+).

## MATERIAL DE ESTUDO E TÉCNICA

Nos grupos escolares de três cidades do interior do Estado de São Paulo (P., S. P. e C.), 650 crianças foram submetidas à leprominoreação" em 24 e 25 de fevereiro de 1953 (injeção intradérmica 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 ou fracamente positivo (1+)\*\*. Os dois primeiros grupos foram subdivididos 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

---

\* A lepromina foi preparada segundo a técnica de Mitsuda-Hayashi, pelo Dr. Moacir de Souza Lima (Diretor do Instituto "Conde de Lara"), a quem externamos nossos agradecimentos. Êstes são extensivos às Srtas. Maria de Lourdes Ferrarini, Zélia Vasconcellos, Grácia R. dos Santos e Araci V. dos Santos, pela feitura dos testes, e à Srta. Eunice C. Pinho, pelas verificações estatísticas.

\*\* O critério da leitura da reação de Mitsuda foi o adotado pela II Conferência Pan-Americana de Lepra (1946) e VI Congresso Internacional de Leprologia (Madri, 1953):

Negativa (—): ausência de elemento visível ou palpável.

Duvidosa (±): elemento perceptível, sem os característicos de positividade adiante descritos.

Positiva (+): elemento saliente, infiltrado, de côr, variando do róseo ao violáceo, progressivo e persistente, de 3 a 5 mm de diâmetro.

Positiva (++) : idem, maior de 5 mm.

Positiva (+++) : quando haja ulceração.

que viria a receber o BCG fresco (F), BCG de 15 dias (Q) e BCG morto (M) \*\*\*, assim como o que funcionaria como testemunho, recebendo êste apenas uma solução cujo aspecto se confundia com o do BCG. Na divisão destes subgrupos seguimos, pois, a orientação já adotada em nosso primeiro trabalho — apresentado em outubro de 1952 — em que objetivávamos verificar se havia diferença sensível na ação do BCG vivo, de quinze dias ou morto sôbre a viragem lepromínica. O BCG foi administrado semanalmente, por três vêzes, na dose de 0,20 g; todavia, houve algumas crianças que o tomaram apenas uma vez e, outras, duas vêzes. A evasão de algumas delas explica a desigualdade numérica dos subgrupos. O teste lepromínico foi então repetido, cêrca de 75 dias depois da primeira injeção do antígeno, e 30 dias depois da administração da terceira dose do BCG. Aos 30 dias foi feita a leitura tardia, procurando-se observar a freqüência com que, em cada subgrupo, a lepromina passava de negativa a positiva, assim como a intensificação da reação já fracamente positiva (1+). É mister assinalar que a leitura foi feita sem que se conhecesse o grupo a que pertenciam os escolares testados.

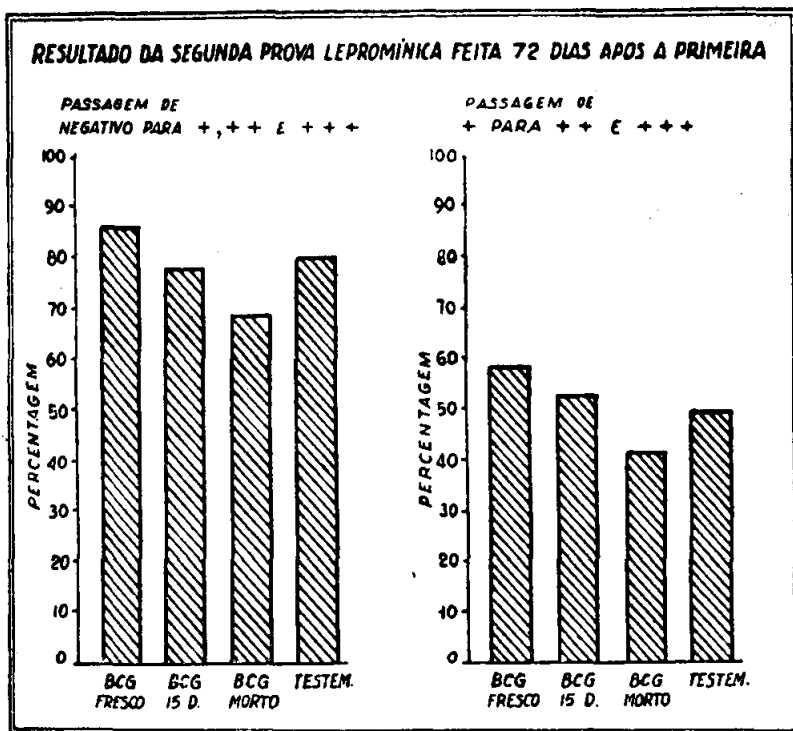


GRÁFICO N.º 1

\*\*\* BCG morto por ebulição. Controlado em meio de cultura de Petraghani.

QUADRO N.º 1

1.ª reação de Mitsuda	Grupos	N.º de casos	2.ª reação de Mitsuda, 30 dias após a administração do BCG e cerca de 75 dias após a 1.ª reação de Mitsuda						Total de ++ e +++
			- e +	+	++	+++	Total de +, ++, +++		
- e ++ +	BCG fresco	37	5 (13,51%)	13 (35,14%)	10 (27,03%)	9 (24,32%)	32 (86,49%)		
	BCG 15 dias	27	6 (22,22%)	13 (48,15%)	8 (29,63%)	0 (0,00%)	21 (77,78%)		
	BCG morto	29	9 (31,02%)	13 (44,83%)	3 (10,34%)	4 (13,79%)	20 (68,97%)		
	Testemunho	35	7 (20,00%)	17 (48,57%)	9 (25,71%)	2 (5,71%)	28 (80,00%)		
	Total	128	27	56	30	15	101		
+	BCG fresco	62	4 (6,45%)	22 (35,48%)	27 (43,55%)	9 (14,52%)	36 (58,06%)		
	BCG 15 dias	51	4 (7,84%)	20 (39,22%)	17 (33,33%)	10 (19,61%)	27 (52,94%)		
	BCG morto	51	3 (5,88%)	27 (52,94%)	14 (27,45%)	7 (13,73%)	21 (41,18%)		
	Testemunho	67	3 (4,48%)	31 (46,27%)	23 (34,33%)	10 (14,93%)	33 (49,25%)		
	Total	231	14	100	81	36	117		
	Total geral	359	41	156	111	51			

**CALMETIZAÇÃO E POSITIVAÇÃO DO TESTE LEPROMÍNICO — RESULTADOS GERAIS**

AUTORES	Ano	Técnica e via de administração do BCG	Dose de BCG	Idade dos calmetizados	N.º de indivíduos calmetizados	Descendência dos vacinados	Positivção de Mitsuda		Grupo contrôle: positividade da reação de Mitsuda	Observações	
							N.º de casos	Porcentagem			
Fernandez, J. M. M. ....	1939	Parenteral (?)		3 a 15 anos	123	Não leprosa	113	91,86%	Não há referência		
Ginez, A. R. e Poletti, J. G. ....	1945	Multipl. Rosenthal		1 a 16 anos	20	Leprosa	15	80,00%	Não há referência		
Azulay, R. D. ....	1948	Oral	Dose única de 0,10 g	Crianças, idade?	15	Leprosa	12	80,00%	8 crianças. Não houve positividade de Mitsuda		
Chaussinand, R. ....	1948	?		Crianças (?)	30	Não leprosa?	30	100,00%	Não há referência	Viragem 66,57% após 2 meses de uso de Diazona	
Rosemberg, J. Campos, N. S. e Aun, J. N. ....	1950	Oral	Dose única de 0,10 g	1 a 18 meses	12	Leprosa	12	100,00%	Não há referência	12 meses de intervalo entre o BCG e a 2.ª	
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. ....	1950	Oral	Doses diárias progressivas. Total 1,19 g	1 a 18 meses	26	Leprosa	26		Não há referência		
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. ....	1950	Oral	Dose única de 0,10 g.	10 dias a 34 meses	13	Não leprosa	13	100,00%	Não há referência		
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. ....	1950	Oral	Doses diárias progressivas. Total 1,19 g.	10 dias a 34 meses	23	Não leprosa	23	100,00%	Não há referência		
Ramires, J. N. ....	1950	Intradérmica	0,0001 g	0 a 30 anos	53	Não leprosa	43	81,13%	Não há referência		
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. ....	1951	Oral	3 doses semanais de 0,10 g. Total 0,30 g	5 dias a 11 meses	30	Leprosa	30	100,00%	0% de viragem em 15 testemunhas. Idade? no grupo de controle e no calmetizado		
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. ....	1951	Oral	Dose única de 0,20 g	10 dias a 26 meses	47	Não leprosa	47	100,00%	Não há referência		
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. ....	1951	Oral	Dose única de 0,10 g	14 dias a 14 meses	20	Leprosa	20	100,00%	Não há referência		
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. ....	1951	Oral	2 doses semanais de 0,10 g. Total 0,20 g.	3 meses a 11 meses	20	Leprosa	20	100,00%	Não há referência		
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. ....	1951	Multipl. Rosenthal		3 meses a 11 meses	21	Leprosa	20	95,00%	Não há referência		
Valls, F. D., Comas, J. M. e Sala, C. D. ....	1951	Escarificação		1 a 14 anos	9	Leprosa	4	44,44%	Em 18 crianças após vacinação mista (anti-varicélica, diftérica, tifo, paratífica e tetânica) viragem 72,22%		
Pereira, P. C. R. e colaboradores ....	1951	Oral	0,60 g	0 a 10 anos	42	Leprosa	41	97,00%	Não há referência	1 ano depois de 1.º teste negativo, 66,6% de viragem (25% +++ e 75% +)	
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. ....	1952	Oral	4 doses semanais de 0,20 g. Total 0,80 g	2 a 12 anos	63	Leprosa	63	100,00%	Não há referência		
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. ....	1952	Oral	Dose única de 0,20 g	6 a 17 anos	346	Não leprosa	318	92,00%	Não há referência		
Floch, H. ....	1953	Escarificação ou intradérmica		Crianças, idade ?	338	Leprosa	247	73,00%	Não há referência		
Budianski, E. e Campos, E. C. ....	1953	Oral	0,20	5 meses a 13 anos	9	Leprosa	9	100,00%	Não há referência		
		Oral	0,20	6 meses a 13 anos	29	Não leprosa	21(+)	4(±)	86,1%	Não há referência	
Salomão, A. e Ferreira, D. L. ..	1953	Oral	0,20 em 22 casos e 0,40 em 4 casos	4 meses a 36 meses	26	Leprosa	26	81,8%	Não há referência	4 meses após os 19,2% negativos positivaram-se	
Souza, R. P., Ferraz, N. T. e Bechelli, L. M. ....	1953	Oral	0,20 semanal (0,60)	0 a 20 anos	6 5 6 6	Não leprosa Não leprosa Não leprosa	6 3 4	100,00% 60,00% 66,6%	80,00% de viragem	BCG fresco BCG 15 dias BCG morto	
Souza, R. P., Ferraz, N. T. e Bechelli, L. M. ....	1953	Oral	0,600	0 a 14 anos	5 6	Não leprosa		100,0% BCG fresco 75,0% BCG 15 dias 83,3% BCG morto	75,00% de viragem	Resultado da 3.ª lepromina, 9 meses após calmetização	
Souza, R. P., Ferraz, N. T. e Quagliato, R. ....	1953	Oral	0,20 2 a 3 vezes	Escolares	128	Não leprosa		86,49% 77,78% 68,97%	80,00% de viragem	BCG fresco BCG 15 dias BCG morto	
Fernandez, J. M. M. ....	1953	Intradérmica	0,15 mg	245 de 2 a 14 anos 12 adolescentes	257	Não leprosa	234	92,8%	Não há referência	Não foi feita lepromina antes da calmetização (Fernandez)	
Bechelli, L. M., Quagliato, R. e Nassif, S. J. ....	1953	Oral	0,20 1 ou 3 vezes, alguns 0,40	Adultos e crianças (holandeses brasileiros)	37	Não leprosa	30	81,08% 88,89%	43,90% de viragem 59,10% de viragem		
Convit, J., Gonzáles, C. L., Rasi, E. e Sisirucá, C. ....	1953	Intradérmica		?	106	Conviventes	96	90,5%	Não há referência		
Pereira Filho, A. C. ....	1953	Oral	0,10 a 0,60	Crianças	78	Leprosa	78	100,00%	Não há referência		
Urquijo, C., Colombo, V., Balaña, L. M. e Gatti, J. C. ....	1953	Oral	6 doses de 0,10	?	?			100,00%	Não há referência		
Ayer Filho, E., Salomão, A. e Ferreira, P. L. ....	1953	Oral		Crianças				100,00%	Não há referência		
Pereira, P. C., Coelho, J. T., Abrahão, H. Henrique, A. A., Azevedo, J. G. e Carvalho, G. C. ....	1953				Alguns milhares			+ 90,00%	Não há referência		
Pitt, L. A., Consigli, C. A., Dagny, A. e Peña, J. M. ....	1953	Oral e intradérmica	1,40 oral 0,30 mg intradérmica	?	60	Leprosa		66,00% 70,00% 85,00%	Não há referência Não há referência Não há referência	Via oral Via intradérmica Via mista	
Campos, N. S. ....	1954	Oral	0,20 2 vezes, 0,40 ou 0,50 1 vez	4 a 16 anos	27	Leprosa	24	88,8%	Não há referência		

## RESULTADOS

Os resultados são reunidos no quadro n.º 1 e evidenciados no gráfico n.º 1.

Do exame do quadro apresentado e após as verificações estatísticas, destacamos os seguintes fatos:

A — *Viragem lepromínica de negativa para +, ++ e +++.*

1) Quanto à *freqüência de viragem* não há diferença significativa entre o grupo BCG F e os outros grupos, inclusive o contrôle. Releva notar a elevada freqüência de viragem no grupo testemunho, quase semelhante ao grupo calmetizado.

2) No que diz respeito à *intensidade da viragem*, as reações moderada e fortemente positivas (++ e +++) são mais freqüentes no grupo BCG F, mas as diferenças com os outros grupos não são significantes (ao nível de 5%, teste de  $x^2$ ).

B — *Intensificação da reação de Mitsuda já fracamente positiva (+).*

1) Quanto à *freqüência da intensificação* para +f e +++, não é significativa a diferença do grupo BCG F para os grupos BCG Q e M e testemunho.

2) *Negativação da reação de Mitsuda previamente positiva (1+)*: Ocorreu em percentagens mais ou menos semelhantes nos 4 grupos, podendo-se explicar a negativação da reação já fracamente positiva (1+) , admitindo-se que ela não corresponderia a reações histologicamente positivas (Bechelli, Rath de Souza e Quagliato, 1953).

Todavia, êsse fato, de ordem negativa, é estranhável para o grupo calmetizado (BCG F), pois se êste possui real ação positivante sôbre a lepromino-reação, deveria pelo menos impedir a negativação de um teste que já era fracamente positivo.

## COMENTÁRIOS SÔBRE OS RESULTADOS OBTIDOS

O nosso material de estudo permite diversas deduções. As que nos parecem mais importantes são as seguintes:

1) *Viragem lepromínica "espontânea"* — Em nosso primeiro trabalho tínhamos assinalado a elevada percentagem de viragem "espontânea" do teste lepromínico, isto é, ocorrida sem a interferência de quaisquer vacinas ou medicamentos ou outras medidas ou agentes administrados deliberadamente com êsse fim. Verificamos agora o mesmo fato, tendo em mãos amplo ou, pelo menos, satisfa-



tório material de estudo. Sua importância já foi assinalada acima e deve ser tida em consideração nas investigações sobre a viragem lepromínica.

2) O BCG F relativamente aos grupos BCG Q e testemunho, não determinou maior frequência de viragem lepromínica. A percentagem desta, no grupo calmetizado (F), foi mais ou menos semelhante à obtida pelos diversos autores em suas investigações e, na ausência de um grupo de controle, a viragem observada teria sido imputada exclusivamente ao BCG.

3) O BCG fresco não conseguiu intensificar a reação de Mitsuda já fracamente positiva (1 +) em proporção maior que o BCG de 15 dias e o grupo testemunho (a intensificação foi maior relativamente ao grupo que recebera BCG morto). Ainda aqui, apreciada isoladamente, sem um grupo controle, a intensificação lepromínica com o BCG F (ocorrida em 58,06% dos casos) poderia levar a uma apreciação menos exata do resultado da calmetização.

4) A negatificação, após o uso do BCG fresco, de reações lepromínicas antes fracamente positivas — em proporção semelhante à dos grupos testemunho, BCG Q e M — constitui elemento contrário ao valor da calmetização ou reduz sua importância, se ficar comprovada sua ação preunitória contra a lepra.

5) Quanto à viragem da lepromino-reação negativa para as reações fracas, moderada e fortemente positivas, não houve diferença entre o grupo calmetizado e o testemunho.

Com os resultados obtidos em nosso material, somos induzidos a concluir que nos grupos etários de 5-9 anos e 10-14 anos, houve elevada frequência de viragem "espontânea" ou de intensificação, também não artificial, do teste lepromínico, praticamente semelhante à conseguida com a calmetização. Diante disso, se confirmados esses achados, a utilização do BCG naqueles grupos etários seria quase que dispensável. Restaria a considerar então o grupo etário de 0-4 anos, com o qual nossa experiência é bastante reduzida, de modo que não nos sentimos autorizados a emitir uma opinião. Caso pesquisas posteriores — com a imprescindível utilização de adequados grupos testemunhos — demonstrem que neste grupo etário não se verifica elevada frequência de viragens "espontâneas" e que, as viragens lepromínicas possam, efetiva e diretamente, serem relacionadas com a administração do BCG, então o uso deste seria indicado particularmente nos quatro primeiros anos da vida. É neste período (0-4 anos), que melhor se poderá evidenciar esta ação do BCG, pois acima desta idade podem intervir outros fatores perturbadores, que freqüentemente podem determinar viragem "espontânea".

Por outro lado, se forem confirmados os dados de Rosemberg, Souza Campos e Aun (1952) e os nossos (de 1955), sobre a viragem lepromínica na leitura remota, por efeito do BCG, poder-se-á atribuir a este uma *antecipação* da positividade do teste.

## RESUMO

*BCG vivo, de 15 dias e morto em escolares são e viragem ou intensificação da lepromino-reação.*

Os autores utilizaram o BCG fresco, de 15 dias e morto (via oral), em um grupo de escolares (128) com reação de Mitsuda negativa ou duvidosa e em outro (231) com reação fracamente positiva (1+). Nos escolares com reação lepromínica negativa ou duvidosa a positividade ocorreu, com o BCG fresco em 86,49%, com o de 15 dias em 77,78%, com o BCG morto em 68,97% e, em um grupo testemunho, em 80% dos casos. No grupo de escolares com lepromino-reação fracamente positiva (1+) a intensificação da resposta para duas e três cruces ocorreu, com o BCG fresco em 58,06%, com o BCG de 15 dias em 52,94%, com o BCG morto em 41,18% e com o testemunho em 49,25% dos casos.

Com os resultados obtidos em nosso material, somos induzidos a concluir que nos grupos etários de 5-9 anos e 10-14 anos, há elevada freqüência de viragem "espontânea" ou de intensificação, também não artificial, do teste lepromínico, praticamente semelhante à conseguida com a calmetização. Diante disso, se confirmados êsses achados, a utilização do BCG naqueles grupos etários seria quase que dispensável. Restaria a considerar então o grupo etário de 0-4 anos, com o qual nossa experiência é bastante reduzida, de modo que não nos sentimos autorizados a emitir uma opinião. Caso pesquisas posteriores — com a imprescindível utilização de adequados grupos testemunhos — demonstrem que neste grupo etário não se verifica elevada freqüência de viragens "espontâneas" e que, as viragens lepromínicas possam, efetiva e diretamente, serem relacionadas com a administração do BCG, então o uso dêste seria indicado particularmente nos quatro primeiros anos da vida. É neste período (0-4 anos), que melhor se poderá evidenciar esta ação do BCG, pois acima desta idade podem intervir outros fatores perturbadores, que freqüentemente podem determinar viragem "espontânea".

## SUMMARY

*Lepromin sensitivity induced or strengthened by oral vaccination with fresh BCG, fifteen days old BCG, and heat-killed BCG, among healthy school-children*

To a group of lepromin negative or doubtful positive children (128), BCG vaccine was given orally as follows:

- |  |             |
|--|-------------|
| 1) Fresh BCG to .....                    | 37 children |
| 2) Fifteen days old BCG vaccine to ..... | 27 "        |
| 3) Heat-killed BCG to .....              | 29 "        |
| 4) No vaccination (control group) .....  | 35 "        |

The conversion-rate, following the vaccine, showed positive reaction to the lepromin skin-test as follows: 86.49% for those who received fresh BCG; 77.78%

for the group vaccinated with fifteen days old BCG; 68.97% for those getting heat-killed BCG, and 80% for the control group.

To determine whether vaccination would increase the lepromin sensitivity, the BCG vaccine was given to the group of 231 children, who had previously shown a slightly positive (one plus) reaction:

1) Fresh BCG to .....	62 children
2) Fifteen days old vaccine to .....	51 "
3) Heat-killed BCG to .....	51 "
4) No vaccination (control-group) .....	67 "

A strengthened reaction, that is, a lepromin test rising from one plus to two and three plus was found in 58.06% of those were vaccinated with fresh BCG, 52.94% of the group getting the fifteen days old vaccine, 41.18% of the children receiving heat-killed BCG, and 49,25% of the control group.

In the light of the findings above, the writers were led to the conclusion that, at least for the 5-9 and 10-14 age-groups, there frequently occurs a spontaneous "natural" change from a negative to a positive reaction to the lepromin test. Such spontaneously acquired lepromin sensitivity was found to occur at a rate almost as high as that believed to be induced by the oral BCG vaccination.

The same was found to happen in relation to the strengthening of the lepromin sensivity which had been just slightly positive earlier.

Therefore, if these findings are to be confirmed by further and larger researches, the use of BCG vaccine seeking to induce the lepromin sensitivity seems to be almost worthless.

For further consideration there still remains the 0-4 age-group, with which the author's experience is very small to reach any conclusion. If further research showed that in the 0-4 age-group there is no highly frequent spontaneous change to positive and that the lepromin could actually and directly be due to the BCG vaccination, the use of BCG would be recommended for this particular age-group.

Naturally such research should include reliable and adequate control--groups, whose importance can not be under-estimated.

Inasmuch as the authors have demonstrated that in children over five years of age unknown factors frequently produce a spontaneous lepromin sensitivity, it appears that it is the 0-4 age-group that the BCG-induced lepromin positivation can best be checked.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 — AYER FILHO, E., SALOMÃO, A., & FERREIRA, D. L. — Positvação da reação de Mitsuda, primitivamente negativa, pelo emprêgo do BCG oral e em paucipunturas em filhos sadios de hansenianos, internados em Preventórios. Adicional al libro de Resumenes VI Cong. Internat. de Leprol., Madri, 1953, p. 21.
- 2 — AZULAY, R. D. — A ação do BCG sôbre a lepromino-reação. Hospital (Rio), 34:853, 1948.
- 3 — BECHELLI, L. M., QUAGLIATO, R. & NASSIF, S. J. — Calmetização de holandeses, radicados há cêrca de 3 anos no Brasil e sem contacto com doentes de lepra. Mem. VI Cong. Internat. Leprol., Madri, 1953, p. 76.
- 4 — BECHELLI, L. M., SOUZA, R. P., QUAGLIATO, R. & FERRAZ, N. T. — Leitura remota da lepromino-reação em escolares sãos, calmetizados, 75 a 80 dias após a inoculação do antígeno. Resumenes del VI Cong. Internat. Leprol., Madri, 1953, p. 80.
- 5 — BUDIANSKY, E. & CAMPOS, E. C. — Possível papel protetor do BCG contra a lepra. An. X Cong. Bras. Hig., Belo Horizonte, 1953, p. 743.

- 6 — CAMPOS, N. S. — O BCG na profilaxia da lepra. *Rev. Bras. Leprol.*, 21:292-314, 1953.
- 7 — CAMPOS, N. S. — Nota prévia sobre a reação de Mitsuda nas crianças dos Preventórios de Jacareí e Santa Teresinha. *Arch. Dermat. Syph.*, São Paulo, 1:140, 1937.
- 8 — CAMPOS, N. S. & BECHELLI, L. M. — A lepromino-reação e seus resultados em conexão com o estado clínico das crianças. Organização e funcionamento de preventórios. Monografia. Rio de Janeiro, 1948, p. 105.
- 9 — CHAUSSINAND, R. — Prémunition relative anti-lépreuse par la vaccination au BCG. *Ier. Cong. Internat. BCG, Paris*, 1948, p. 66.
- 10 — CONVIT, J., GONZALES, C. L., RASI, E. & SISIRACÁ, C. — Hallazgos clínicos y variaciones de la prueba lepromínica en contactos calmetizados que viven en um foco de lepra. Resúmenes VI Cong. Internat. Leprol., Madri, 1953, p. 81.
- 11 — FERNANDEZ, J. M. M. — La infección leprosa en el niño, Rosario, Ed. Rosario S. A., 1947.
- 12 — FERNANDEZ, J. M. M. — Relaciones entre alergia tuberculosa y lepra. *Rev. Tisiol.*, 1:19, 1943.
- 13 — FERNANDEZ, J. M. M. — Influencia del BCG sobre la leprominorreacción. *An. X Cong. Bras. Hig.*, Belo Horizonte, 1953, p. 787.
- 14 — FLOCH, H. — Discussions sur les résultats obtenus en prophylaxie antilépreuse par la vaccination BCG. *An. X. Cong. Bras. Hig.*, Belo Horizonte, 1953, p. 735.
- 15 — GINÉS, A. R. & POLETTI, J. G. — La reacción de Mitsuda en los vacunados con BCG. Posibilidades de la vacuna BCG en la profilaxis de la lepra. *Hoja Tisiológica*, 5:284, 1945.
- 16 — LARA, C. B. — Mitsuda's skin reaction lepromin test in young children of leprous parents. *Month. Bull. Bureau Health, Manila*, 19:15, 1939.
- 17 — LARA, C. B. — Mitsuda's skin reaction (lepromin test) in children of leprous parents. *Internat. J. Leprosy*, 8:15, 1940.
- 18 — MITSUDA, K. — Les lépreux maculo-nerveux, d'une part, les tubéreux d'autre part, se comportant différemment à la suite d'une inoculation d'émulsion de tubercule lépreux. III Conf. Internat. Lepra, Estrasburgo, 1923, 219.
- 19 — PEREIRA FILHO, A. C. — Aplicação do BCG em Preventórios. Adicional al libro de Resúmenes VI Cong. Internat. Leprol., Madri, 1953, p. 20.
- 20 — PEREIRA, P. C. — Contribuição ao estudo da reação de Bargher. Alergia e imunidade ativa contra a lepra. *Brasil Méd.*, 49:576, 1935.
- 21 — PEREIRA, P. C., COELHO, J. T., ABRAHÃO NETTO, H., HENRIQUE, A. A., AZEVEDO, J. G. & CARVALHO, G. C. — Imunidade induzida na lepra. Adicional al libro de Resúmenes VI Cong. Internat. Leprol., Madri, 1953, p. 26.
- 22 — PEREIRA, P. C. R., SALOMÃO, A., MARIANO, J., VIEIRA, I. R., PIRES, U. & CASILO, A. — Da reversibilidade da lepromino-reação. *Arq. Min. Leprol.*, 12:32, 1952.
- 23 — PITT, L. A., CONSIGLI, C. A., DECOY, A & PENA, J. M. — Experiências acerca de las relaciones inmunobiológicas entre lepra e tuberculosis. Premunición en BCG. Su valor en la profilaxis de la lepra. Adicional al libro de Resúmenes VI Cong. Internat. Leprol., Madri, 1953, p. 29.
- 24 — RAMIREZ, J. N. — Las correlaciones inmunobiológicas de la lepra con la tuberculosis. Su aplicación práctica. La vacunación BCG en la profilaxis de la lepra. Tesis de Bachillerato, Lima, Peru, 1950.
- 25 — ROSEMBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. — Da correlação entre as provas tuberculínicas e lepromínicas. Trabalho apresentado ao VI Cong. Internat. Leprol., Madri, 1953.

- 26 — ROSEMBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — Da relação imunológica entre tuberculose e lepra. I. Ação positivante do BCG sobre a lepromino-reação. *Rev. Bras. Leprol.*, 18:3, 1950.
- 27 — ROSEMBERG, J., AUN, J. N. & CAMPOS, N. S. — 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.*, 18:128, 1950.
- 28 — ROSEMBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — 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.
- 29 — ROSEMBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — Reação de Mitsuda induzida por efeito de diversos esquemas de vacinação BCG oral e pela técnica de multipuncturas de Rosenthal. *Rev. Bras. Leprol.*, 20:183, 1952.
- 20 — ROSEMBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — V. Tempo de positivação da reação de Mitsuda após a introdução simultânea do BCG por via oral e da lepromina por via intradérmica. *Rev. Bras. Leprol.*, 19:19, 1951.
- 31 — ROSEMBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — Inversão da reação de Mitsuda com BCG oral em indivíduos reiteradamente negativos à lepromina durante vários anos. *Rev. Bras. Leprol.*, 20:67, 1952.
- 32 — ROSEMBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — VII. Influência do BCG oral sobre a reação de Mitsuda em indivíduos previamente positivos à lepromina. *Rev. Bras. Leprol.*, 20:75, 1952.
- 33 — ROSEMBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — VIII. Positivação remota do Mitsuda, por efeito da vacinação oral. *Rev. Bras. Leprol.*, 20:84, 1952.
- 34 — ROSEMBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — IX. Reativação focal precoce da reação lepromínica, conseqüente à prova de Mantoux (Nota prévia). *Rev. Bras. Leprol.*, 20:97, 1952.
- 35 — ROSEMBERG, J., CAMPOS, N. S. & AUN, J. N. — X. Reação de Mitsuda induzida por efeito de diversos esquemas de vacinação oral e pela técnica de multipuncturas de Rosenthal. *Rev. Bras. Leprol.*, 20:183, 1952.
- 36 — SOUZA, R. P., BECHELLI, L. M., FERRAZ, N. T. & QUAGLIATO, R. — BCG de 15 dias e morto em escolares são e viragem ou intensificação da lepromino-reação. Resúmenes VI Cong. Internat. Leprol., Madri, 1953, p. 80.
- 37 — SOUZA, R. P., FERRAZ, N. T. & BECHELLI, L. M. — Influência do BCG vivo e morto sobre a reação de Mitsuda. *An. X Cong. Bras. Hig., Belo Horizonte*, 1953, p. 781.
- 38 — SOUZA, R. P., FERRAZ, N. T. & BECHELLI, L. M. — Influência do BCG vivo e morto sobre a reação de Mitsuda. Resúmenes del VI Cong. Internat. Leprol., Madri, 1953, p. 75.
- 39 — SOUZA, R. P., FERRAZ, N. T. & BECHELLI, L. M. — Viragem e intensificação espontânea da lepromino-reação em escolares. Sua importância no estudo da influência do BCG sobre a reação de Mitsuda. Resúmenes del VI Cong. Internat. Leprol., Madri, 1953, p. 76.
- 40 — SALOMÃO, S. & FERREIRA, D. L. — Influência favorável do BCG na evidenciação da reação de Mitsuda em crianças abaixo de 3 anos de idade, na Pupileira Ernani Agrícola. *An. X Cong. Bras. Hig., Belo Horizonte*, 1953, p. 755.
- 41 — URQUIJO, C., COLOMBO, V., BALINA, L. M. & GATTI, J. C. — El BCG en la profilaxia de la lepra. Adición al libro de Resúmenes VI Cong. Internat. Leprol., Madri, 1953, p. 19.
- 42 — VALLS, F. D., COMAS, J. D. & SALA, C. D. — Influencia de la BCG y otras vacinas en la leprominorreacción. *Actas Dermo-Sifil.*, 42:505, 1951.