

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS INICIAIS SÔBRE A POSSÍVEL AÇÃO PREMUNITÓRIA DO BCG, VIA ORAL, EM COMUNICANTES DE DOENTES DE LEPRO

LUIZ MARINO BECHELLI* e REINALDO QUAGLIATO**

Nestes últimos anos, grande tem sido o número de investigações que visam averiguar a possível influência exercida pelo BCG no sentido de aumentar a capacidade defensiva do organismo contra a lepra; esta eventual ação se traduziria pela viragem do teste lepromínico antes negativo ou pela sua intensificação, quando fracamente positivo. A confirmação dêstes estudos permitiria a utilização do BCG em larga escala na preservação da lepra, revolucionando os métodos atuais de profilaxia.

As investigações têm sido conduzidas procurando focalizar os seguintes pontos:

- 1) viragem lepromínica de indivíduos sadios, comunicantes ou não, sobretudo nos grupos etários mais baixos;
- 2) viragem lepromínica em doentes de lepra; e
- 3) viragem lepromínica em animais.

Os resultados obtidos até agora, entre os menores são calmetizados, evidenciam a viragem lepromínica em elevada porcentagem (80-90%); todavia, êstes resultados são em grande parte atenuados pela nossa experiência em colaboração com PAULA SOUZA e TOLEDO FERRAZ: observamos viragem semelhante em escolares são (87%), mas no grupo contrôle a positivação lepromínica foi também muito elevada (cêrca de 80%). Anote-se que no estudo feito com holandeses, verificamos viragem mais pronunciada entre os calmetizados.

Por outro lado, nos doentes L branqueados, alguns observaram viragem lepromínica, mas a maioria dos AA., inclusive nós mesmos, não a confirmaram.

Esta divergência de resultados torna difícil uma conclusão no momento e, por isso, julgamos de interesse verificar a eventual

* Docente-livre de Dermatologia e Sifilografia da Faculdade de Medicina da U. S. P. e Diretor da Divisão de Sanatórios do D. P. L.

** Chefe da Inspetoria Regional do D. P. L., em Campinas.

Trabalho apresentado ao VI Congresso Internacional de Leprologia, Madri, 1953.

ocorrência da lepra e de suas formas clínicas, nos comunicantes que haviam tomado BCG. Um estudo dêsse tipo complementar a as observações que vêm sendo feitas sôbre o assunto, focalizando-o sob outro prisma. Êste trabalho foi suscitado especialmente pela nossa observação de 5 comunicantes que haviam tomado BCG e que vieram a apresentar manifestações de lepra.

Para um estudo epidemiológico desta natureza, teríamos que observar dois grupos de comunicantes de focos recentemente descobertos (até um ano no máximo, quando se iniciou a calmetização) :

1.º grupo: — Comunicantes calmetizados e depois submetidos a reexames semestrais; número dos que adquiriram lepra e tipo clínico desta. Índice por mil. Relacionar êste índice principalmente com os grupos etários.

2.º grupo (testemunho): — Comunicantes sem BCG e com reexames no mesmo período que o grupo acima; número dos que se tornaram doentes e tipo clínico. Índice por mil, sobretudo em relação aos grupos etários.

Há certas dificuldades que tornam muito difícil uma comparação rigorosa entre os dois grupos; dentre elas, destacamos as seguintes:

a) em um e outro grupo deveria haver semelhança na duração, intensidade, etc., quanto à exposição a focos L, I ou T;

b) ambos os grupos deveriam ter semelhança pelo menos aproximada, no que diz respeito a idade, sexo, côr, nacionalidade, condições sociais, econômicas e outras;

c) tanto quanto possível, semelhança nos dois grupos em relação ao teste lepromínico ;

d) igual freqüência aos reexames êsses comunicantes.

Estas exigências dificultam extraordinariamente um estudo epidemiológico do efeito do BCG com um grupo contrôle, a não ser que fôsse realizado em Preventórios que contassem com número ponderável de menores jovens, com lepromino-reação negativa ou fracamente positiva.

MATERIAL E MÉTODO

A calmetização foi iniciada, pela Secção de Enfermagem do D. P. L., em janeiro de 1952. Foi o BCG administrado a comunicantes domiciliares, antigos e novos, sobretudo a êstes últimos, compreendendo um total de cêrca de 1.500 adultos e crianças, tomadas ao acaso, no 1.º semestre de 1952. Os exames foram repetidos no 2.º semestre de 1952 e no 1.º de 1953, no maior número possível dêles, procurando-se verificar quantos se tornaram doentes de lepra (índice em relação ao total de reexames) e os respectivos tipos clínicos, de acôrdo com a idade, sexo e forma clínica do foco.

O grupo controle foi constituído de comunicantes cujos exames foram negativos no 1.º semestre de 1952, sendo eles submetidos a

reexames semestrais, como no grupo calmetizado. Considerando que os reexames foram feitos apenas em dois semestres, os dados que apresentamos refletem somente os *resultados imediatos* da investigação.

Releva notar que os contactos de um e outro grupo pertenciam quase que exclusivamente a focos recentemente descobertos (até um ano no máximo), tendo sido examinados principalmente no Dispensário da Sede do D. P. L. e no I. R. de Campinas*.

Não tendo havido, desde o comêço da calmetização, um planejamento quanto aos comunicantes que deveriam receber o BCG, o grupo testemunho não apresenta as semelhanças desejadas no que diz respeito ao grupo etário, sexo e outros elementos já desciminados anteriormente.

O grupo calmetizado, de janeiro a 30 de junho de 1952, compreende cêrca de 1.500 comunicantes. Houve grande evasão dos reexames e aquêle total ficou muito reduzido (mais ou menos de dois terços, já no primeiro reexame). O BCG não pôde ser dado aos comunicantes em jejum; a Secção de Enfermagem administrou-o, em média, uma a meia hora após o desjejum e duas horas após o almôço.

Os resultados foram reunidos no quadro n.º 1. O total de comunicantes reexaminados no 2.º semestre de 1952, inclui também os que, embora faltosos nestes semestres, foram reexaminados nos primeiros 6 meses de 1953, com resultado negativo.

COMENTÁRIOS

Antes de considerar os resultados obtidos, devemos anotar os seguintes fatos:

1) os comunicantes calmetizados tinham sido submetidos a uma educação sanitária, o que explicaria maior freqüência aos reexames, feitos em cêrca de 37% do total de calmetizados. Daí decorreria maior afluência de doentes neste grupo? É provável, pois alguns dos comunicantes talvez tivessem procurado o D. P. L. ao terem suspeita de que eram portadores de lesão da moléstia, sabendo que as medidas profiláticas não importariam em internação nesta fase e que o tratamento seria tanto mais eficiente, quanto mais precocemente instituído. Não há dúvida, porém, de que outros contactos, embora submetidos a uma educação sanitária compareceram apenas rotineiramente ao reexame, pois freqüentemente as lesões iniciais da moléstia podem passar despercebidas a êles e até a médicos.

A relação dos comunicantes calmetizados nos foi cedida pela Secção de Enfermagem do D. P. L., dirigida por D. Hebe Guimarães Leme, a quem agradecemos, assim como às suas auxiliares.

2) Menor volume de comunicantes do grupo etário 0-9 e 10-19 anos no grupo controle. Apenas nos contactos com 20 ou mais anos de idade, o total de reexaminados é comparável, especialmente, os do setor feminino.

3) Os contactos do grupo calmetizado e do controle pertenciam quase que exclusivamente a focos recentemente descobertos (até há um ano no máximo, quando se iniciou a calmetização). A inclusão de comunicantes de focos antigos, estabeleceria seleção em um ou outro grupo, porquanto nestes focos seria mais raro o aparecimento de casos da moléstia, passados os primeiros anos de vigilância.

Nosso material será objeto de considerações no que diz respeito aos índices de lepra no grupo calmetizado e no controle, assim como às particularidades da moléstia (tipo clínico e tempo decorrido para a eclosão da lepra após a administração do BCG).

1) *Índices de lepra no grupo calmetizado e no grupo controle* (Quadros 1, 2 e 3): em relação ao total de cada grupo vê-se que a calmetização não teve índice inferior ao do controle (ao contrário foi até maior nos reexames de 6 meses: 24,23% e 4,83%, respectivamente, tendo sido estatisticamente significativa a diferença, ao nível de 5%). Deve-se notar que entre os calmetizados havia proporção bem mais acentuada de menores; todavia, entre os comunicantes adultos, muitos se tornaram doentes, em proporção não muito diferente da observada entre os menores, razão porque os índices de um e outro grupo, em relação aos totais, podem ser tomados em consideração. Com essas ressalvas deduz-se que *o BCG não teria agido no sentido de prevenir o aparecimento da moléstia nos comunicantes*, como seria de se esperar, caso tivesse evidente ação imunizante contra a lepra.

Em relação a cada grupo etário (0-9, 10-19 e 20 e mais anos), as diferenças entre os comunicantes calmetizados e não calmetizados foram não significantes (ao nível de 5% teste de proporção, distribuição normal).

Não se registrou caso algum da moléstia entre os contactos de focos de lepra tuberculóide e indeterminada, calmetizados ou não.

2) *Comunicantes que se tornaram doentes de lepra no grupo calmetizado e no controle:*

a) *tipo clínico* (Quadros 1, 2 e 3): era de interesse verificar o tipo clínico dos que se tornaram doentes em um e outro grupo, pois a predominância do tipo tuberculóide em um deles poderia ser indicio de maior resistência. Dentre os doentes do grupo calmetizado, 10 pertenciam ao tipo tuberculóide e 1 à lepra indeterminada (relação 10 T: 1 I); no controle, 2 eram tuberculóides e 1 "Indeterminado" (relação 2 T: 1 I). Esta diferença de proporção de casos do tipo T não é significativa ao nível de 5% (teste de distribuição binomial).

Como era de se esperar, nenhum doente pertencia ao tipo lepromatoso, pois é habitualmente longo o período que decorre entre a

QUADRO 1

CONTACTOS: 1.º REEXAME APÓS 6 MESES (2.º SEMESTRE — 1952)

Tipo Clínico do Foco	Grupo etário	Sexo	Contactos calmetizados						Contactos não calmetizados					
			N.º de contactos	Tornaram-se doentes de mal de Hansen					N.º de contactos	Tornaram-se doentes de mal de Hansen				
				N.º	Índice %o	Tipo clínico				N.º	Índice %o	Tipo clínico		
I	L	T	I			L	T							
Lepra Lepromatosa	0-9 10-19 20 e +	F	90	1	11,11	—	—	1	36	0	—	—	—	—
		M	73	2	27,40	—	—	2	39	0	—	—	—	—
		F	69	1	14,49	—	—	1	36	0	—	—	—	—
		M	64	4	62,50	1	—	3	23	0	—	—	—	—
		F	112	3	29,79	—	—	3	151	2	13,25	1	—	1
		M	46	0	0,00	—	—	—	129	0	—	—	—	—
Total			454	11	24,23	1	—	10	414	2	4,83	1	—	1
Lepra “Indeterminada”	0-9 10-19 20 e +	F	15	0	—	—	—	—	2	0	—	—	—	—
		M	14	0	—	—	—	—	3	0	—	—	—	—
		F	6	0	—	—	—	—	4	0	—	—	—	—
		M	5	0	—	—	—	—	5	0	—	—	—	—
		F	17	0	—	—	—	—	8	0	—	—	—	—
		M	9	0	—	—	—	—	6	0	—	—	—	—
Total			66	0	0,00	—	—	—	28	0	0	0,00	—	—
Lepra Tuberculóide	0-9 10-19 20 e +	F	19	0	—	—	—	—	8	0	—	—	—	—
		M	23	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		F	13	0	—	—	—	—	5	0	—	—	—	—
		M	4	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		F	12	0	—	—	—	—	10	0	—	—	—	—
		M	9	0	—	—	—	—	12	0	—	—	—	—
Total			80	0	0,00	—	—	—	34	0,00	0,00	—	—	—

QUADRO 2

CONTACTOS: 2.º REEXAME APÓS 12 MESES (1.º SEMESTRE — 1953)

Tipo Clínico do Foco	Grupo etário	Sexo	Contactos calmetizados						Contactos não calmetizados					
			N.º de contactos	Tornaram-se doentes de mal de Hansen					N.º de contactos	Tornaram-se doentes de mal de Hansen				
				N.º	Índice %o	Tipo clínico				N.º	Índice %o	Tipo clínico		
						I	L	T				I	L	T
Lepra Lepromatosa	0-9 10-19 20 e +	F	46	—	0,00	—	—	—	24	—	0,00	—	—	—
		M	32	—	0,00	—	—	—	26	—	0,00	—	—	—
		F	46	—	0,00	—	—	—	18	—	0,00	—	—	—
		M	39	—	0,00	—	—	—	9	—	0,00	—	—	—
		F	78	—	0,00	—	—	—	78	1	12,82	—	—	1
		M	34	—	0,00	—	—	—	78	—	0,00	—	—	—
Total			274	—	0,00	—	—	—	233	1	4,29	—	—	1
Lepra “Indeterminada”	0-9 10-19 20 e +	F	12	—	0,00	—	—	—	2	—	0,00	—	—	—
		M	8	—	0,00	—	—	—	3	—	0,00	—	—	—
		F	4	—	0,00	—	—	—	4	—	0,00	—	—	—
		M	2	—	0,00	—	—	—	1	—	0,00	—	—	—
		F	12	—	0,00	—	—	—	7	—	0,00	—	—	—
		M	8	—	0,00	—	—	—	4	—	0,00	—	—	—
Total			46	—	0,00	—	—	—	21	—	0,00	—	—	—
Lepra Tuberculóide	0-9 10-19 20 e +	F	14	—	0,00	—	—	—	2	—	0,00	—	—	—
		M	10	—	0,00	—	—	—	—	—	0,00	—	—	—
		F	9	—	0,00	—	—	—	3	—	0,00	—	—	—
		M	2	—	0,00	—	—	—	—	—	0,00	—	—	—
		F	10	—	0,00	—	—	—	5	—	0,00	—	—	—
		M	6	—	0,00	—	—	—	5	—	0,00	—	—	—
Total			51	—	0,00	—	—	—	15	—	0,00	—	—	—

QUADRO 2

CONTACTOS: 2.º REEXAME APÓS 12 MESES (1.º SEMESTRE — 1953)

Tipo Clínico do Foco	Grupo etário	Sexo	Contactos calmetizados						Contactos não calmetizados					
			N.º de contactos	Tornaram-se doentes de mal de Hansen					N.º de contactos	Tornaram-se doentes de mal de Hansen				
				N.º	Índice %o	Tipo clínico				N.º	Índice %o	Tipo clínico		
I	L	T	I			L	T							
Lepra Lepromatosa	0-9 10-19 20 e +	F	90	1	11,11	—	—	1	36	0	—	—	—	—
		M	73	2	27,40	—	—	2	39	0	—	—	—	—
		F	69	1	14,49	—	—	1	36	0	—	—	—	—
		M	64	4	62,50	1	—	3	23	0	—	—	—	—
		F	112	3	26,79	—	—	3	151	2	13,25	1	—	1
		M	46	0	0,00	—	—	—	129	0	—	—	—	—
Total			454	11	24,23	1	—	10	414	2	4,83	1	—	1
2.º REEXAME, APÓS 12 MESES (1.º SEMESTRE — 1953)														
Tipo Clínico do Foco	Grupo etário	Sexo	Contactos calmetizados						Contactos não calmetizados					
			N.º de contactos	Tornaram-se doentes de mal de Hansen					N.º de contactos	Tornaram-se doentes de mal de Hansen				
				N.º	Índice %o	Tipo clínico				N.º	Índice %o	Tipo clínico		
I	L	T	I			L	T							
Lepra Lepromatosa	0-9 10-19 20 e +	F	46	—	0,00	—	—	—	24	—	0,00	—	—	—
		M	32	—	0,00	—	—	—	26	—	0,00	—	—	—
		F	46	—	0,00	—	—	—	18	—	0,00	—	—	—
		M	39	—	0,00	—	—	—	9	—	0,00	—	—	—
		F	78	—	0,00	—	—	—	78	1	12,82	—	—	1
		M	34	—	0,00	—	—	—	78	—	0,00	—	—	—
Total			274	—	0,00	—	—	—	233	1	4,29	—	—	1

QUADRO 4

COMUNICANTES CALMETIZADOS QUE SE TORNARAM DOENTES DE LEPRO

N.º	Prontuário	Nome	Idade	Lepromino- -reação antes do BCG	BCG Data da última dose	Lepromino- -reação depois do BCG	Fichamento	Tipo clínico
1	1.623	Aparec. B.	10		20-6-52	++ 5-8-52 negativo 22-7-52	5-12-52	T
2	875	Clernot A.	14		6-52	++	18-8-52	T
3	2.324	Maria A.	3		20-6-52	++	5-12-52	T
4	2.537	Maria. A. T.	32		25-6-52	++ 29-11-52	5-8-52	TR
5	2.857	Miguel M.	17		5-52	++	30-12-52	T
6	2.571	Joana O.	39		25-3-52	+	16-9-52	T
7	1.029	Benedito O.	3		25-3-52	+	16-9-52	T
8	2.118	Luis C.	4		29-2-52	+	9-9-52	T
9	2.617	Ideal A. G.	14		23-2-52	—	13-9-52	T
10	511	Nair C. C.	32		26-5-52	—	2-8-52	T
11	36.997	Feraldo A.	18	negativo	6-52	negativo 11-52	2-10-52	I

evidenciação da moléstia com as lesões do grupo indeterminado e sua lepromatização e os reexames foram feitos no máximo 1 ano após o início dos trabalhos.

b) *Tempo decorrido para a eclosão da moléstia no grupo contrôle e após a tomada do BCG*: observa-se nos quadros 1 e 2 que no grupo calmetizado os comunicantes vieram a exteriorizar sua moléstia no 1.º reexame (cêrca de 6 meses após o início da investigação) . Chama a atenção o fato de que esta eclosão ocorreu, via de regra, em prazo inferior a 2 meses após a última dose do BCG.

Se o BCG tivesse ação favorável — pois, segundo alguns, determina rápida viragem lepromínica — não deveria ter permitido brusca eclosão da moléstia, em geral 1 a 2 meses após a 3.ª e última dose.

Se os dados acima referidos, assim como as investigações realizadas com diferentes métodos de estudo (viragem lepromínica de indivíduos sãos e doentes, etc.) evidenciassem, de modo indiscutível, a ação premunitória do BCG, esta eclosão da moléstia pouco tempo depois da calmetização, poderia talvez ser explicada da seguinte maneira: aumentaria sensível e rapidamente a capacidade defensiva do comunicante, de modo que, em certos casos, a luta germe-organismo se decidiria de modo mais brusco e em vez de se evidenciar a lepra I, se desenvolveria o tipo T da moléstia. Haveria como que um efeito paradoxal, em que a ação sensível da vacina determinaria a indesejada exteriorização da moléstia nas modalidades T e TR, embora se pretendesse que a infecção fôsse dominada sem esta eclosão, o que seria o ideal.

No grupo contrôle a moléstia exteriorizou-se em proporção semelhante no 1.º e 2.º reexame.

Reação de Mitsuda nos comunicantes calmetizados que se tornaram doentes de lepra.

A apreciação de nosso material reunido no quadro n.º 4 ficou prejudicada :

1.º) porque nos comunicantes do grupo contrôle, não se praticou a reação lepromínica;

2.º) porque no grupo calmetizado não se fêz a reação de Mitsuda antes da administração do BCG.

Êsses fatos não permitem apreciação segura de nosso material, que apenas evidencia resultado negativo da lepromina em dois dentre os 9 comunicantes calmetizados e a reação fracamente positiva em 3 outros.

Deduções gerais — O estudo epidemiológico realizado, com tôdas as dificuldades e deficiências que lhe são inerentes, permitiu evidenciar os seguintes fatos:

1.º) maior índice de lepra entre os comunicantes calmetizados, relativamente aos que não tomaram BCG;

2.º) maior freqüência da lepra tuberculóide entre os comunicantes calmetizados, sem contudo ser estatisticamente significativa esta diferença;

3.º) eclosão da moléstia poucos meses depois da administração do BCG;

4.º resultado negativo da lepromino-reação em 2 dos 9 comunicantes calmetizados que se tornaram doentes de lepra (em três, reação fracamente positiva, 1+ ; em quatro, era moderadamente positiva, 2+).

Portanto, a investigação epidemiológica se de um lado mostra maior índice de lepra entre os comunicantes calmetizados, por outro lado evidencia, nestes, a maior tendência para adquirirem a lepra tuberculóide. Todavia, deve-se notar que apresentamos no momento apenas os *resultados imediatos* de um inquérito. Impõe-se a prorrogação dêste estudo no tempo, com ampliação do material e com a obtenção de um grupo testemunho, tanto quanto possível semelhante ao calmetizado; só assim poderá oferecer elementos mais seguros para uma conclusão.

SUMÁRIO

Julgaram os AA. interessante verificar a eventual ocorrência de lepra e seus tipos clínicos, nos comunicantes que haviam tomado BCG. Êste trabalho foi suscitado especialmente pela observação de 5 comunicantes que tinham tomado o BCG e que vieram apresentar manifestações de lepra.

Para um estudo epidemiológico desta natureza observaram dois grupos de comunicantes de focos recentemente descobertos (até um ano no máximo, quando se iniciou a calmetização); um dêles fôra calmetizado e o outro serviu de contrôle. Fizeram-se os exames semestrais, verificando-se o índice de lepra entre êles, o tipo da moléstia e relação com grupos etários.

Assinalam que certas dificuldades tornam muito difícil uma comparação rigorosa entre os dois grupos (semelhança, na duração e intensidade, etc., quando a exposição a focas L, I ou T; ambos os grupos deveriam ter semelhança, pelo menos aproximada, no que diz respeito à idade, sexo, côr, nacionalidade, condições sociais e outras; tanto quanto possível semelhança em relação ao teste lepromínico; igual freqüência ao reexame dêsses contactos).

O estudo epidemiológico realizado, com tôdas as dificuldades e deficiências que lhe são inerentes, permitiu evidenciar os seguintes fatos:

- 1) maior índice de lepra entre os comunicantes calmetizados, relativamente aos que não tomaram BCG;
- 2) maior freqüência da lepra tuberculóide entre os comunicantes calmetizados, sem contudo ser estatisticamente significativa esta diferença;
- 3) eclosão da moléstia poucos meses depois da administração do BCG;

4) resultado negativo da lepromino-reação em 2 dos 9 comunicantes calmetizados que se tornaram doentes de lepra (em três, reação fracamente positiva, 1+ ; em quatro, era moderadamente positiva, 2+).

Portanto, a investigação epidemiológica feita se, de um lado, mostra maior índice de lepra entre os contactos calmetizados, por outro lado, evidencia a maior tendência destes para adquirirem a lepra tuberculóide. Ressaltam os AA., que apresentam, no momento, apenas os *resultados imediatos* de um inquérito. Julgam necessária a prorrogação deste estudo no tempo, com ampliação do material e com a obtenção de um grupo testemunho, tanto quanto possível semelhante ao calmetizado; só assim, poderá oferecer elementos mais seguros para uma conclusão.

SUMMARY

The AA. thought it would be interesting to verify the occurrence of leprosy and its clinical types in contacts that had taken BCG. This research was especially suggested by the fact that five of their contacts who previously received BCG had got the disease.

In the epidemiologic study they controlled two groups of contacts from patients recently discovered: one of them received BCG and other did not (control group). Clinical examinations were made every six months in order to verify the incidence of leprosy among them, its types and relation to the age group.

They pointed out some difficulties which make very difficult the comparison between the two groups. These groups should be approximately similar: a) in the duration and intensity of exposure to lepromatous, tuberculoid or indeterminate leprosy. b) in relation to age, sex, color, nationality, social conditions, lepromin test; equal frequency in the reexamination of these contacts.

The epidemiologic study, done with all the difficulties and deficiencies which are inherent to it, showed up the following facts:

- 1) higher rates of leprosy among those that had received BCG;
- 2) the contacts that got BCG have greater tendency to develop the tuberculoid leprosy.
- 3) appearance of leprosy a few months after the administration of BCG;
- 4) negative result of the lepromin test in 2 of 9 contacts that received BCG and got the disease.

The AA. point out that they are only reporting the immediate results of an epidemiologic study. They think it is necessary to have a larger follow up, to increase the number of contacts and to get a control group so similar as possible to the group that receives BCG. Only then it will be possible to have more accurate data to draw a conclusion.