

REVISTA BRASILEIRA DE LEPROLOGIA

(2.a Série da Revista de Leprologia de São Paulo)
ORGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PAULISTA DE LEPROLOGIA
E DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LEPROLOGIA

VOLUME 20

MARÇO DE 1952

NÚMERO 1

O COMPORTAMENTO DA REAÇÃO DE MITSUDA EM TUBERCULOSOS APÓS A BECEGEIZAÇÃO ORAL (*)

A. C. DE MORAES PASSOS (**)
A. B. C. NOGUEIRA MARTINS, B. PEDRAL SAMPAIO, HOMERO SILVEIRA E
ARMANDO RIBEIRO MARQUES (****)

LUIS BAPTISTA (***)

INTRODUÇÃO

Numerosos autores pensaram na possibilidade da co-sensibilização aos *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*, baseados nas suas semelhanças (morfologia, composição química, propriedades tintoriais) e assim explicar a positividade da reação de Mitsuda nos indivíduos que vivem afastados do meio leprogênico. Cummins & Williams, 1934, fizeram a reação de Mantoux a 1/2.000 (0,2 mg de tuberculina) em 25 doentes mentais em Londres, verificando que 6 deles reagiram à lepromina¹⁷. Dubois & Boncinelli encontraram reação positiva à lepromina, apesar dos pacientes observados serem de zonas afastadas do ambiente leprogênico¹⁸.

Fernandes, 1939, fez estudo comparativo da reação de Mantoux e da reação de Mitsuda em 1.228 pacientes, incluindo nesse total leproso e comunicantes de zonas endêmicas ou não. Concluiu que no leproso a reação de Mantoux é independente da reação de Mitsuda. Nos sãos de zonas endêmicas o Mitsuda é positivo em elevada percentagem e o Mantoux concorda com o Mitsuda. A reação de Mitsuda positiva nos indivíduos

(*) Apresentado em sessão da Sociedade Paulista de Leprologia em 14-1-1952 e Centro de Estudos dos Médicos da Divisão do Serviço de Tuberculose em 26-1-1952.

(**) Assistente da Cátedra de Tisiologia da Escola Paulista de Medicina (Serviço do Prof. Decio de Queiroz Telles).

(***) Assistente de Clínica Dermatológica e Sifiligráfica da Faculdade de Medicina da Univ. de São Paulo (Serviço do Prof. Aguiar Pupo).

(****) Da Liga Paulista Contra a Tuberculose.

fôra de zona leprogênica seria devida à co-sensibilização pelo *Mycobacterium tuberculosis*¹⁹.

Sendo a reação de Mitsuda positiva tradução de imunidade, Bieling, 1934, formulou a hipótese de o bacilo de Koch sensibilizar o organismo que fôse pôsto em contacto posteriormente com o bacilo de Hansen, de maneira a evoluir uma forma de lepra diferente¹⁰.

Rabello julga que o bacilo de Koch teria um certo papel protetor do organismo na luta posterior contra o bacilo de Hansen ²⁹

Chaussinand pensa que existe um certo antagonismo entre lepra e tuberculose, fato que poderia explicar o desaparecimento daquela na Europa Central, depois das Cruzadas. A propagação da tuberculose, muito rápida, teria agido impedindo a infecção leprótica ¹⁵.

Embora nesse particular, façamos certas restrições às explicações de Chaussinand, não deixamos de aceitar parcialmente suas idéias. Não concordamos, entretanto, com a objeção formulada por Ramirez, quando pergunta como explicar as formas malignas de lepra (lepromatosas) que coexistem com franca alergia tuberculínica ³¹. E' sabido que alergia e imunidade na tuberculose são coisas distintas.

Birkhaug diz que, embora o estado alérgico e o estado imune sejam independentes e aparentemente antagonistas biológicos, é um fato que um organismo resistente à tuberculose é simultaneamente alérgico. A alergia é a sombra, não a substância¹¹.

Por outro lado, a experiência brasileira com a vacinação BCG por via digestiva demonstrou cabalmente que alergia e imunidade são fenômenos diversos, dissociáveis e independentes. Arlindo de Assis estudando a tolerância do organismo alérgico ao BCG (auto-observação e da colaboradora) demonstrou, ainda, que uma dessensibilização se estabelece no organismo alérgico, paralelamente ao uso do BCG oral em doses repetidas¹. O mesmo foi constatado por Reginaldo Fernandes & Sivila ²¹, Silveira ⁴⁴ e Rosemberg ³⁴ e ³⁵ que em trabalho sôbre a calmiettização de alérgicos comprovaram e documentaram em larga escala o afirmado por Assis. Posteriormente Rosemberg demonstrou por inquéritos epidemiológicos, que a percentagem de infecções de alérgicos não becegeizados é maior do que a dos calmiettizados ³⁶, afirmando mais recentemente, em colaboração com Aun & Macarron, que a alergia é antes prejudicial que benéfica ³⁸.

Baptista & cols. usando o BCG oral em portadores de dermatôses, hiperérgicos à tuberculina (eritema indurado de Bazin, lúpus eritematoso fixo, lúpus eritematoso disseminado, escrofulodermas), observou dessensibilização dos doentes e desaparecimento das lesões cutâneas, interpretando os resultados como conseqüente a um reforço da imunidade e dessensibilização ^{5,6,7,8,9}.

Interpretadas, a imunidade e a alergia, à luz dos conhecimentos atuais, podemos compreender perfeitamente o fato de lepromatosos serem sensi-

bilizados à tuberculina, mas, não imunes. Isto é, o lepromatoso poderia ter tido primo-infecção tuberculosa, permanecendo alérgico mas com apagamento ou desaparecimento da imunidade. Aliás, esse fato seria comprovado pela becegeização concorrente dos lepromatosos que, segundo observação de um de nós (L. B.) parece ser benéfica (dessensibilização à tuberculina e positividade do Mitsuda). Assim, não precisaríamos da explicação contestável de Rabello que justifica a existência de lepromatosos com reação à tuberculina positiva, como dependendo da penetração do bacilo de Koch posteriormente à infecção leprosa ²⁹. A infecção leprosa pode ser posterior à tuberculosa, mesmo que os pacientes sejam alérgicos, porém, com imunidade diminuída ou desaparecida.

Fernandes, estudando a reação de Mitsuda, duvida de sua especificidade, dizendo que ela não é devida apenas ao bacilo de Hansen, mas também ao de Koch ²⁰. Chaussinand afirma a esse respeito que a imunidade antileprótica é uma imunidade relativa, adquirida, que não se manifesta senão em organismos já infectados, seja pelo bacilo de Hansen (alergia bacteriana específica), seja pelo bacilo de Koch (para-alergia bacteriana); e, continua, o mesmo autor, a imunidade antileprótica é, então, um estado de premunicação relativa resultante de uma primo-infecção leprosa ou tuberculosa; concluindo, diz que a vacinação BCG cria um estado dealergia contra o bacilo de Hansen e uma nítida resistência à infecção leprótica muito semelhantes às primo-infecções leprosa e tuberculosa ¹⁴.

Rotberg & Fleury de Oliveira estudaram a reação da lepromina na tuberculose. Tomaram um grupo de 70 tuberculosos de São Paulo, nos quais encontraram 89,7% de positividade do Mitsuda em homens e 80,6% em mulheres. Aliás, consideram essas cifras comparáveis às de qualquer zona leprogênica, sem que haja interferência da infecção tuberculosa. Observaram, ainda, maior número de reação de lepromina negativa nos casos de tuberculose avançada, interpretando esta anergia como terminal ¹³. Os AA. negavam, então, o poder sensibilizante da tuberculose à reação lepromínica. Posteriormente Rotberg afirma: "Há, portanto, muito campo para estudo nesse terreno. Cremos, por exemplo, que a sensibilização ao bacilo de Koch, natural ou artificial pelo BCG, pode determinar certa reatividade cruzada ao bacilo de Hansen e que seria de interesse estudar o comportamento comparado clínico e histológico das reações lepromínicas seguramente específicas e seguramente inespecíficas". "Sem negar, portanto, a existência de um fator alérgico convém, explicando certas reações lepromínicas fracas em indivíduos lepromatosos ou são, seguramente indenes de contato com lepra, parece-nos que o mecanismo que leva à reação nodular e ulcerativa forte a lepromina está em relação direta e quase exclusiva com o bacilo de Hansen" ⁴¹. "Nos países endêmicos uma reação positiva forte, principalmente se precedida de reação precoce, deve fazer suspeitar de infecção prévia em terreno capaz de reagir à carga bacilar. Essa suspeita torna-se quase certeza se o indivíduo reagir negativamente ou então mais fracamente à tuberculina, porque se poderia quase

que afastar a possibilidade de uma reação cruzada ao bacilo de Koch" 42. "Um problema atualmente em estudo é o de saber até que ponto uma sensibilização à tuberculina ou ao BCG, por infecção natural ou pela própria administração do BCG, pode produzir reação à lepromina por um mecanismo "cruzado", à maneira do que se observa com vários ácido-resistentes em experimentação animal" 39 "O BCG ao determinar a positividade da tuberculina pôde acarretar uma positividade à lepromina por mecanismo "cruzado"40.

Ramirez (citado) refere-se à afirmação de Rogers de que o tuberculoso é mais resistente ao contágio da lepra, e procura explicar dessa forma o fato de ser a lepra rara na costa do Peru, contrastando com os altos índices de infecção tuberculosa 31.

TOLERÂNCIA DO BCG

O BCG é inócuo quer para os indivíduos sãos (sejam eles tuberculino-negativos ou tuberculino-positivos), quer para os tuberculosos ativos e evolutivos.

A inocuidade do BCG para os organismos sãos, mesmo alérgicos (tuberculino-positivos), inclusive quando administrado em altas doses, tem sido amplamente demonstrada.

Assis, já citado, relata em 1945 sua auto-observação e da colaboradora, ambos tuberculino-positivos por infecção natural (não tendo sido e nem sendo doentes), os quais ingeriram bacilos-vacina em doses muito superiores às comumente empregadas na orovacinação, observando a mais perfeita tolerância. Assis tomou o BCG diariamente, até atingir um total de 2,095 g, e sua colaboradora voluntária 2,358 g 1.

Os trabalhos de Silveira 44, Medeiros 25, Rosemberg 34,35 e 36 e ao e de Rosemberg & colabs 38 constituem provas concludentes da inocuidade do BCG em alérgicos.

Reginaldo Fernandes & Sivila propõem a imunização de adultos alérgicos expostos ao contágio hospitalar, pela orovacinação repetida (doses diárias), baseados em provas de imunização e dessensibilização tuberculínica que ensaiaram em quatro funcionários hiperérgicos de um sanatório aos quais administraram 2,5 g de BCG 21.

Rosemberg também espousa a opinião de que o BCG é capaz de reforçar a resistência específica dos indivíduos alérgicos 36. O mesmo autor, entre outros grupos, estudou 59 crianças de 2 meses a 14 anos de idade, todas tuberculino-positivas e com radiologia normal, às quais administrou o BCG por via digestiva (0,20 g cada 14 dias em média), num total que variou de 0,80 g a 2,60 g de bacilos-vacina. Em 42 desses casos existia fonte de contágio intra-familiar comprovado, sendo grande a promiscuidade dos observados, pois em geral viviam em cômodos em que

dormiam duas a três pessoas³³. Grande parte dessas crianças já vem sendo observada há mais de 3 anos e meio, tendo o A. constatado apenas um caso em que houve acentuação hilar (regressiva) na chapa radio[ô]gica, com B.K. presente no lavado gástrico. Este caso já se negatizou³².

Balteanu & Toma relatam a introdução endovenosa de 0,000001 g (0,001 mg) de BCG, cada 7 a 10 dias, em séries de 20 a 30 injeções, em crianças expostas ao contágio, por inevitável coabitação com bacilíferos. Em 5 anos não observaram um único caso sequer de tuberculose entre os vacinados. A vacinação foi feita tanto em alérgicos quanto em analérgicos. Os AA. ressaltam não só a perfeita tolerância do organismo tuberculino-positivo (alérgico) ao BCG, como a proteção conferida aos indivíduos expostos ao contágio³.

A tolerância ao BCG pelos organismos portadores de tuberculose-doença, foi verificada por aqueles que tentaram a terapêutica da bacilose de Koch pelo BCG, Sorgo⁴⁵, Coulaud¹⁶, Balanescu & colabs.², Fichera²², Maendl & Lichtwitz²⁴, Gomes & Negro²³, Radossavliwitsch & colabs.³⁰.

Nedelkovich inoculando fracionada e simultaneamente, em três pontos diferentes, por via intradérmica, 0,00005 g (0,05 mg) de BCG em cada ponto, em tuberculosos, não verificou reações desagradáveis quer local, quer geral, quer ganglionar, mesmo em pacientes em fase evolutiva. O A. conclui que as injeções intradérmicas fracionadas e simultâneas de BCG, mesmo nos casos graves de tuberculose, não é perigosa, e que não existe mais perigo em vacinar os alérgicos do que os analérgicos²⁶.

Balteanu & Toma trataram diferentes formas de tuberculose com BCG, Cada doente recebeu mais de 100 injeções endovenosas de 0,000001 g (0,001 mg) cada uma, com intervalo de 4 a 7 dias. Constataram os AA. a mais perfeita tolerância⁴.

Bouquet, fazendo injeção intrapleurar de 0,0002 g (0,2 mg) de BCG diluído em soro fisiológico, em doentes portadores de pneumotórax artificial, relata tolerância perfeita¹².

Um de nós (Passos) observou (1948-1949) a absoluta inocuidade da administração oral de BCG em 2 casos de tuberculose ativa. O primeiro doente (portador de uma forma úlcero-caseosa) tomou 0,20 g de BCG cada 30 dias, durante 3 meses, num total de 0,90 g. O segundo caso (tuberculose úlcero-fibrosa) tomou a mesma dose duas vezes por semana, durante dois meses, num total de 3,40 g de vacina²⁸.

No momento, Passos realiza ainda, uma auto-observação. Sendo tuberculino-positivo há mais de 12 anos, repete a auto-experimentação de Assis, citado, tendo ingerido até o momento 1,80 g de BCG (0,20 g cada 7 dias)²⁷.

Orlando Campos, observa atualmente o efeito terapêutico do BCG em diversas formas de tuberculose pulmonar com hiperergia cutânea. Administra 0,20 g de BCG cada 3 dias. Tem doentes que já tomaram 3,0 g

e não constatou até o momento qualquer reação desfavorável quer pulmonar, quer geral ¹³.

MATERIAL E MÉTODO

Procuramos neste trabalho estudar a reação de Mitsuda em doentes portadores de tuberculose pulmonar ativa e evolutiva, hospitalizados, e o seu comportamento após becegeização.

A Liga Paulista Contra a Tuberculose prestou-nos toda colaboração, e foi em seu hospital, com a cooperação de seus médicos, que realizamos o presente trabalho.

Observamos 57 pacientes portadores de tuberculose pulmonar ativa, todos hospitalizados, sendo 1 com lesão mínima, 6 com lesão moderadamente avançada e 50 com lesão muito avançada. Eram do sexo masculino 29 pacientes e 28 do sexo feminino. Brancos 41; pretos 6; pardos 7 e amarelos 3.

Por ocasião da experimentação, 25 indivíduos apresentavam hemossedimentação menor do que 15 mm na primeira hora (destes, 4 do sexo masculino tinham-na maior que 10 mm e menor do que 15). Entre 15 e 50 mm 16 pacientes. Entre 50 e 100 mm 12 doentes e com hemossedimentação maior que 100 mm, na primeira hora, encontramos 4 casos.

QUADRO I - RESULTADO DA REAÇÃO DE MITSUDA EM 57 CASOS DE TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA (LEITURA NO 30º DIA)

Número de casos	Pápula (mm)	Casos (nº do protocolo)
2	negativo	1 - 4
0	1 mm	
6	2 mm	18 - 21 - 37 - 44 - 53 - 57
8	3 mm	10 - 25 - 34 - 38 - 40 - 43 - 55 - 56
8	4 mm	19 - 24 - 27 - 28 - 32 - 36 - 42 - 45
4	5 mm	29 - 48 - 51 - 52
8	6 mm	8 - 16 - 17 - 26 - 33 - 35 - 50 - 54
7	7 mm	3 - 7 - 11 - 14 - 15 - 47 - 49
4	8 mm	2 - 5 - 13 - 23
2	9 mm	9 - 41
2	10 mm	30 - 46
0	11 mm	
2	12 mm	31 - 39
1	13 mm	12
2	14 mm	20 - 22
1	20 mm	6
Total: 57	—	57

Realizamos previamente a reação de Mantoux a 1 por 10.000 e os negativos a essa prova foram submetidos ao teste a 1 por 1.000. Por motivos independentes de nossa vontade, não foi possível fazer a reação de Mantoux a 1 por 100 e a 1 por 10.

Vinte e dois dias após a reação de Mantoux, fizemos a de Mitsuda.

Esta foi lida aos 30, 60 e 90 dias. Todos os indivíduos que apresentaram à leitura do 30.º dia uma pápula menor do que 5 mm foram logo a seguir becegeizados (com apenas exceção de 1), recebendo 0.20 g da vacina, de uma a três vezes, com 7 dias de intervalo.

A influência do BCG sobre o comportamento dessa reação (Mitsuda) foi estudada.

I — REAÇÃO DE MITSUDA E SUA LEITURA NO 30.º DIA

A reação de Mitsuda foi feita nos 57 pacientes em observação. Verificamos (quadro I — gráfico 1) :

- a) Pápula com diâmetro maior do que 5 mm : 33 doentes
- b) Pápula com diâmetro menor do que 5 mm : 22 doentes
- c) Não apresentaram reação alguma : 2 doentes (casos 1 e 4)

II - REAÇÃO DE MANTOUX

Como frizamos no início, por motivos absolutamente independentes de nossa vontade e irremovíveis, não pudemos conduzir a reação de Mantoux até 1 por 10 (10 mg de tuberculina). Limitamo-nos a fazer duas provas: a 1 por 10.000 (0,01 mg de tuberculina) e a 1 por 1.000 (0.1 mg de tuberculina). Em 6 casos, por motivos insuperáveis, embora posteriormente tivéssemos feito a reação de Mitsuda, não pudemos fazer nenhuma prova tuberculínica (casos 2, 21, 34, 52, 54 e 55). Os 51 casos restantes apresentaram os seguintes resultados:

- a) 38 alérgicos (tuberculino-positivos), sendo 4 à solução a 1:10.000 e 34 à solução a 1:1.000.
- b) 13 analérgicos (tuberculino-negativos), sendo que 1 destes (caso 161 só fez o teste a 1:10.000.

Encontramos, portanto, 74,5% de tuberculino-positivos e 25.5% de tuberculino-negativos (reação de Mantoux até 1:1.000) nos 51 casos em que foi possível fazer esta reação.

III – HEMOSSEDIMENTAÇÃO

- a) até 15 mm na primeira hora : 25 pacientes (43,8 %)
- b) entre 15 e 50 mm : 16 pacientes (28,07%)
- c) entre 50 e 100 mm : 12 pacientes (21,05% 1
- d) acima de 100 mm : 4 pacientes (7,01%)

IV - REAÇÃO DE MITSUDA E IDADE

A relação entre Mitsuda e idade pode ser representada pelo gráfico n.º 2.

V - REAÇÃO DE MITSUDA E SEXO

Em relação ao sexo verificamos:

a) Sexo masculino 29 casos

- | | | |
|---------------------------------------|---|------------------|
| I — Mitsuda maior que 5 mm | : | 19 casos (63,3%) |
| II — Mitsuda menor que 5 mm | : | 9 casos |
| (31,03%) | | |
| III — Mitsuda absolutamente negativo: | | 1 caso (3,4 %) |

b) Sexo feminino: 28 casos

- | | | |
|---------------------------------------|---|-------------------|
| I — Mitsuda maior que 5 mm | : | 14 casos (50,0 %) |
| II — Mitsuda menor que 5 mm | : | 13 casos (46,3 %) |
| III — Mitsuda absolutamente negativo: | | 1 caso (3,5 %) |

VI — REAÇÃO DE MITSUDA EM RELAÇÃO À CÔR

Em relação à côr, verificamos:

a) Todos amarelos (3 casos) apresentaram pápula maior que 5 mm de infiltração (100%)

b) Pretos (6 casos)

- | | | |
|--------------------------------|---|-----------|
| I — com pápula maior que 5 mm | : | 5 (83,3%) |
| II — com pápula menor que 5 mm | : | 1 (16,6%) |

c) Pardos (7 casos)

- | | | |
|--------------------------------|---|-----------|
| I — com pápula maior que 5 mm | : | 3 (42,8%) |
| II — com pápula menor que 5 mm | : | 4 (56,2%) |

d) Brancos (41 casos)

- | | | |
|--------------------------------|---|------------|
| I — com pápula maior que 5 mm | : | 22 (53,6%) |
| II — com pápula menor que 5 mm | : | 7 (41,4%) |
| III — absolutamente negativa | : | 2 (4,8%) |

VII — REAÇÃO DE MITSUDA E A EXTENSÃO DAS LESÕES TUBERCULOSAS

a) *Lesão mínima*: 1 caso — Mitsuda maior que 5 mm.

b) *Lesão moderadamente avançada*: 6 casos

I — Mitsuda maior que 5 mm	: 5 casos (83,3%)
II — Mitsuda menor que 5 mm	: 1 caso (16,6%)

c) *Lesão muito avançada*: 50 casos

I — Mitsuda maior que 5 mm	: 27 casos (54,0%)
II — Mitsuda menor que 5 mm	: 21 casos (42,0%)
III — Mitsuda absolutamente negativo	: 2 casos (4,0%)

VIII — REAÇÃO DE MITSUDA E REAÇÃO DE MANTOUX (quadro II)

Rosemberg, Aun & Souza Campos têm obtido com freqüência reação positiva à lepromina em indivíduos tuberculino-negativos, pela administração oral do BCG a crianças, em doses repetidas a curto espaço, por esquemas diversos (dose total variando de 0,10 g a 1,19 g). Assinalam viragem do Mitsuda em 100% dessas crianças, mesmo naquelas em que não houve o aparecimento de qualquer manifestação de alergia tuberculínica³⁷.

Em nosso trabalho verificamos a existência de dois casos (n.º 1 e n.º 4) Mantoux-positivos com Mitsuda absolutamente negativo.

Aceitando-se a perfeita independência e dissociação entre alergia e imunidade, e considerando-se a reação de Mantoux expressão daquela, e a de Mitsuda índice de resistência, poderíamos explicar êsse achado como uma queda da resistência com conservação da alergia. De fato, tratavam-se de dois doentes em estado terminal, com hemossedimentação acima de 100 mm na primeira hora, tendo falecido logo após, um por caquexia, e o outro por hemoptise fulminante.

IX — REAÇÃO DE MITSUDA E HEMOSSEDIMENTAÇÃO (quadro III)

Notamos desde logo que os dois únicos casos em que o Mitsuda foi absolutamente negativo (casos 1 e 4), a hemossedimentação era superior a 100 mm na primeira hora (respectivamente 103 e 105 mm). Eram casos muito avançados, de potencial evolutivo muito grande. O primeiro faleceu por caquexia, poucos dias após a leitura do Mitsuda. O segundo caso também faleceu (hemoptise fulminante).

Não observamos outras relações sugestivas, entre a hemossedimentação e o Mitsuda.

X — REAÇÃO DE MANTOUX E HEMOSSEDIMENTAÇÃO (quadro IV)

Não verificamos, nos casos presentes, relação entre a reação de Mantoux e a hemossedimentação.

XI - EVOLUÇÃO DA REAÇÃO DE MITSUDA - CASOS BECEGEIZADOS (quadro V)

a) *Administração do BCG* — Como dissemos, 22 casos reagiram com pápula inferior a 5 mm (leitura no 30.º dia), e 2 casos não apresentaram reação alguma (quadro I — gráfico 1). Resolvemos apreciar a influência do BCG sobre estes casos. Infelizmente não pudemos observar todos os 24 casos. Sentimos, particularmente, a perda dos dois casos em que o Mitsuda havia sido absolutamente negativo: o caso n.º 1 faleceu (caquexia) logo após a leitura do 30.º dia; o caso 4 chegou a tomar 2 doses de BCG (0,20 g — 2 vezes — 7 dias de intervalo), mas, faleceu dois dias (hemoptise fulminante). Além desses, perdemos mais dois casos (n.ºs 38 e 55), que se transferiram de sanatório. Os 20 casos restantes foram calmetizados, 15 tomaram 3 doses de 0,20 g; 3 tomaram 2 doses de 0,20 g e 2 tomaram 1 dose de 0,20 g. O intervalo entre as doses foi de 7 dias.

b) *Leitura do Mitsuda no 60.º dia* (30.º após a 1ª dose de BCG) — Verificamos que em 13 casos (65%) a pápula da reação de Mitsuda aumentou; em 2 casos (10%) ela diminuiu, permaneceu inalterada em 4 casos (20%) e desapareceu em 1 caso (5%). Não observamos influência do número de doses nas respostas obtidas (quadro V — gráfico III, n.º 1 e gráfico IV, n.º 1).

c) *Leitura do Mitsuda no 90.º dia* (60º após a 1ª dose de BCG) — Nessa ocasião já havíamos perdido mais 3 casos. Os 17 restantes nos demonstraram: aumento do Mitsuda: em nenhum caso; pápula inalterada: 1 caso; pápula menor: 11 casos; pápula desaparecida: 5 casos (gráfico III, n.º 3 e gráfico IV, n.º 1).

XII - EVOLUÇÃO DA REAÇÃO DE MITSUDA - CASOS QUE NÃO TOMARAM BCG (quadro VI)

a) *Leitura do Mitsuda no 60.º dia* — Os 33 casos que apresentaram pápula superior (ou igual) a 5 mm à leitura do 30.º dia, foram apenas observados., servindo de testemunhos aos descritos acima. No 60.º dia verificamos: aumento da pápula em 2 (6,6%) ; pápula inalterada em 5 (15,1%) ; pápula menor em 26 (78,7%); em nenhum caso a pápula desapareceu (gráfico III, n.º 2 e gráfico IV, n.º 2).

b) *Leitura do Mitsuda no 90.º dia*— Foi feita em 30 doentes: 3 doentes já haviam mudado de hospital, o que reduziu o primitivo número de observados. Verificamos: aumento em 3; pápula inalterada em 15; diminuída em 9; desaparecida em 3 (isto em relação à leitura do 60º dia). Ver gráfico III, n.º 4 e gráfico IV, n.º 2.

XIII — COMPARAÇÃO ENTRE O GRUPO BECEGEIZADO E NÃO BECEGEIZADO

Verifica-se, pois, que em nossos casos, os que tomaram BCG tiveram sua reação de Mitsuda aumentada, em relação a aqueles que não o tomaram (leitura no 60.º dia). Por outro lado, enquanto que os não vacinados apresentavam em 78,7% dos casos (26 em 33) diminuição da pápula no 60.º dia, entre os calmetizados essa cifra era de 10% (2 em 20 casos).

RESUMO

Os AA. iniciam seu trabalho fazendo uma revisão bibliográfica sobre a cos-sensibilização aos *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*. Em seguida, falam da experiência brasileira com BCG por via digestiva, procurando demonstrar através de citações, fatos que comprovam a dissociação de alergia e imunidade. Referem à experiência de um dos autores usando a orobecegeização em portadores de dermatoses e hiperérgicos à tuberculina, nos quais observou o desaparecimento de lesões cutâneas e melhoria do estado geral, fatos interpretados como conseqüentes a um reforço de imunidade e dessensibilização.

Procuram interpretar os casos de leptomatosos que apresentam reação de Mantoux positiva como sendo indivíduos que tiveram infecção tuberculosa, alergizaram-se e permaneceram alérgicos, mas perderam a imunidade de maneira a permitir a sôbre-existência da infecção leprótica.

Passando ao estudo da reação da lepromina em tuberculosos, referem-se às experiências de outros e à sua no presente trabalho, depois de reverem a literatura sôbre a tolerância do BCG.

O material de estudo constou de 57 doentes portadores de tuberculose pulmonar ativa, em grâus diversos de evolução, todos internados no Hospital Clemente Ferreira, da Liga Paulista Contra a Tuberculose.

Foi feita a reação de Mantoux a 1:10.000 (0,001 mg de tuberculina) e a 1:1.000 (0,01 mg de tuberculina), tendo encontrado 38 alérgicos, 13 analérgicos e em 6 não puderam fazer a reação à tuberculina. A percentagem de tuberculina positiva foi de 74,5%.

Após a reação de Mantoux fizeram a de Mitsuda e, em 30 dias; verificaram em 33 doentes pápulas de diâmetro iguais ou maiores de 5 mm; em 22, pápulas inferiores e 2 foram absolutamente negativos. Os que apresentaram pápulas inferiores a 5 mm foram submetidos ao BCG, recebendo 0,20 g da vacina, de uma a três vêzes, com 7 dias de intervalo. Notaram quase uniformemente aumento de diâmetro das pápulas pela ação da vacina, enquanto que nos não calmetizados houve diminuição.

Tecem ainda considerações, baseadas nos casos observados, sôbre: correlação entre as reações de Mantoux e Mitsuda, hemossedimentação e Mitsuda, Mitsuda e idade, sexo, cor, extensão do processo tuberculoso.

SUMMARY

The literature concerning *M. tuberculosis* and *M. leprae* co-sensitization is reviewed, the Brazilian experience with oral BCG vaccination method is reported as well as the mention of facts proving the dissociation between allergy and immunity.

It is related the experience carried out by one of the Authors on patients suffering from dermatoses, hyperergic to tuberculin submitted to BCG vaccine treatment (oral method) bringing disappearance of cutaneous lesions and general

health improvement, being this fact the consequence of a reinforcement of immunity and desensitization.

An attempt to interpretate the cases of lepromatosus individuals, positive to Mantoux reaction, as having had tuberculous infection remaining allergic but with a loss of immunity so to allow the presence of a posterior leprotic infection has been done.

Studying the behavior of Mitsuda's reaction on tuberculous patients and after a review of the literature on the tolerance to BCG vaccine, the experiments of other Authors is mentioned as well as the one observed in this paper.

Material — 57 patients suffering from active pulmonary tuberculosis in the various degrees of evolution, hospitalized in Hospital "Clemente Ferreira", Liga Paulista Contra a Tuberculose, were studied. All of them excepting 6 were submitted to Mantoux reaction at 1:10,000 (0.001 tuberculin) and 1:1,000 (0.01 tuberculin) resulting 38 allergic and 13 anallergic. The percentage of tuberculin-positiveness was 74.5%.

Mitsuda's reaction was done after Mantoux reaction and the results obtained by the AA. on the 30th day was the following: the papule's diameter was equal or up to 5 mm in 33 controls; down to 5 mm in 22, and 2 cases were absolutely negative to the reaction. Those who showed papules down to 5 mm received BCG vaccine (oral method) a 0.20 dose one or three times at 7 day interval. The increase of the papule's diameter was evidenced on the BCG-vaccinated cases while a decrease was shown by the non-vaccinated controls.

Correlation between the reactions of Mantoux and Mitsuda, Mitsuda and hemosedimentation rate, Mitsuda and age, sex, color and extension of tuberculous lesions is giving after the cases observed.

REFERÊNCIAS

1. Assis, A. — Tolerância do organismo adulto alérgico ao BCG. O Hospital, **28**:875, 1945.
2. Balanescu, I. — Veber, T. & Gaspar — Administration du vaccin BCG par voie buccale chez les adultes allergiques en bon état de santé et chez les tuberculeux pulmonaires. Étude clinique et radiologique. Revue de la Tuberc., **1**:1024, 1935 .
3. Balteanu, I. & Toma, A. — Le BCG dans le traitement préventif des enfants exposés a la contamination. Premier Congrès International du BCG, **63**:18, 1948. Paris, Imp. Marcilly.
4. Balteanu, I. & Toma, A. — Le vaccin BCG dans le traitement de la tuberculose pulmonaire évolutive. Premier Congrès International du BCG, **62**: 18, 1948. Paris, Imp. Marcilly.
5. Baptista, L. & Abrantes, M. — Resultados da becegeização oral em um caso de escrofuloderma e tuberculose pulmonar. Comunicação: Depart. Dermat. e Sifil. da A.P.M., 11 de dezembro de 1951.
6. Baptista, L. — Bechelli, L. M. & Alayon, F. L. — Dessensibilização pelo BCG oral em um caso de eritema indurado de Bazin. Comunicação: Depart. de Dermat. e Sifil. da A.P.M., 11 de junho de 1951. Rev. Paul. Med., **39**: 478, 1951.
7. Baptista, L. & Belliboni, N. — Resultados da becegeização oral em doses repetidas, semanais, em um caso de lupus eritematoso fixo. Comunicação: Depart. de Dermat. e Sifil. da A.P.M., **14**-11-1951.
8. Baptista, L. — Belliboni, N. — Patricio, L. D. & Zamith, V. A. — Primeiros resultados do BCG oral em 2 casos de lupus eritematoso disseminado. Comunicação: Depart. Dermat. e Sifil. da A.P.M., **14**-11-1951.

9. Baptista, L. & Pimenta, V. P. - Resultados da becegeização oral em doses repetidas, dias alternados, em um caso de eritema indurado de Bazin e semanais noutra de eritematodes fixo. Comunicação ao Depart. de Dermat. e Sifil. da A.P.M.. em 11-12-1951.
10. Bieling - Alergia y curso de la infección - medicina y química. Ed. da Rev. Información Terapeutica, 185, 1936.
11. Birkhaug, K. - Protective value of the intracutaneous and percutaneous methods of BCG vaccination. Acta Medica Scandinavica, **127**:274, 1944.
12. Boquet - Action des injections intrapleurales de BCG sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire cavitaire. Premier Congrès International du BCG, **64**, 1948. Paris, Imp. Marcilly.
13. Campos, O. - Comunicação pessoal. Janeiro 1952.
14. Chaussinand, R. - Prémunition relative antilépreuse par la Vaccination au BCG. Premier Congrès International du BCG, 68, 1948. Paris, Imp. Marcilly.
15. Chaussinand, R. - Tuberculose et lèpre, maladies antagoniques. Int. Jour. of Leprosy, **16**:431, 1948.
16. Coulaud, E. - Injections sous-cutanées de vaccin BCG chez les tuberculeux traités et guéris par le pneumothorax bilatéral. Bull. Acad. de Med., **105**: 703, Paris, 1931.
17. Cummins, S. L. & Williams, E. M. - Cutaneous sensitivity to acid-fast bacilli in suspension British Med. Jour., **1**:702, 1934.
18. Dubois & Boncinelli - Cit. por Ramirez, J. N.³¹.
19. Fernandes, J. M. M. - Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas. Rev. Arg. Dermatosisifil., **23**:425, 1939.
20. Fernandes, J. M. M. - Influencia del factor tuberculose sobre la reacción a la lepromina. Rev. Arg. Norteamericana de Ciencias Médicas, 1:592, Buenos Aires, 1943.
21. Fernandes, Reginaldo & Sivila, E. Vargas - Imunização de adultos alérgicos expostos ao contágio hospitalar. Clínica fisiológica, 3:511, 1948. Anais IV Congresso Nacional de Tuberculose, Pernambuco, **1**:371, 1948.
22. Fichera, S. - Bol. Soc. Italiana Biol. Exper., **2**:181, 1927. Cit. por Rosenberg ³⁵.
23. Gomes, F. & Negro, J. - Tolerancia del BCG en el organismo tuberculoso. II Congreso Panamericano de Tuberculosis, **1**:345, 1929.
24. Maendl, H. & Lichtwitz, O. - Unsere Erfahrungen nit der Behandlung der Lungentuberkulose durch intrakutane Einverleibung von Calmetteschen Bazillen (Stamm BCG). Med. Klin., **23**:1270, 1928.
25. Medeiros, S. - Resultados da vacinação BCG no Brasil. Anais do IV Congresso Nacional de Tuberculose, Pernambuco, 229, 1948.
26. Nedelkovitch, Y. - L'application du BCG aux tuberculeux par injections intradermiques fractionnées et simultanées. Premier Congrès International du BCG, **291**, 1948, Paris, Imp. Marcilly.
27. Passos, A. C. Moraes - Auto-observação em curso (1951-1952).
28. Passos, A. C. Moraes - Observações não publicadas. São José dos Campos, 1948-1949.
29. Rabello Junior - Novas observações sobre a infecção tuberculosa na lepra. Rev. Bras. de Leprol., **5**:445, 1937.
30. Radossavliwitch, A. - Stanoyevitch, N. - Rancovilch - Nedelkovitch, Y.- Sponjitch, V. & Mouritch - Vaccination préventive et essais de traitement de la tuberculose par le BCG. An. de l'Inst. Pasteur, **46**:178, 1930.
31. Ramirez, J. N. - Las correlaciones inmunológicas de la lepra con la tuberculosis. Rev. San. Pol., **11**:519, 1951.

32. Rosenberg, J.- O Estado Atual da Vacinação BCG Oral no Brasil. Conferências Oficial. V Congresso Nacional de Tuberculose, 29 set.-7 out , 1951. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
33. Rosemberg, J. - Resultados Ulteriores da Vacinação BCG por via digestiva em individuos tuberculino-positivos. II Congreso Argentino de Tisiologia, 325, 28-30 nov. 1949. Alta Gracia, Córdoba, Argentina.
34. Rosemberg, J. - Resultados da Vacinação BCG no Brasil. Anais IV Congresso Nacional de Tuberculose, Pernambuco, 1:255, 1948.
35. Rosemberg, J. - Resultados da Vacinação BCG no Brasil (Resultados da Calmettização de Alérgicos). Separata Rev. Brasil. de Tuberc., 17:124, 1949.
36. Rosemberg, J. - Subsídios para a vacinação BCG indiscriminada. O Hospital. 38:73, 1950.
37. Rosenberg, J. - Aun, J. N. & Souza Campos, N. - Relação imunológica entre tuberculose e lepra. Rev. Bras. Leprol, 18:3, 1950.
38. Rosemberg, J. - A tin, J. N. & Macarron, B. - Evolução da alergia segundo os esquemas da orvacinação BCG. Clínica Tisiológica, 6:125, 1951.
39. Rotberg, A. - Compêndio de Leprologia, pg. 101. Edição Serviço Nacional de Lepra, Rio de Janeiro, 1951.
40. Rotberg, A. - Ibid., pg. 106.
41. Rotberg, A. - Tratado de Leprologia. Vol. 11 - Etiopatogenia e Anatomia Patológica, pg. 215. Ed. Serv. Nac. de Lepra, Rio de Janeiro, Brasil, 1944.
42. Rotberg, A. - Ibid., pg. 249.
43. Rotberg, A. & Fleury de Oliveira - Reação da lepromina na tuberculose. Rev. Bras. Leprol. (vol. especial), 5:291, 1937.
44. Silveira, J. - Arquivos do I.B.I.T., 7:57, 1948, citado por Fernandes & Sivila ²¹ e Rosenberg ³⁵.
45. Sörgo, J. - Über die Behandlung der Lungentuberkulose durcia intrakutane Einverleibung der "Cahnetteschen Tuberkel-bazillen" (Stamm BCG). Med. KLIN., 23:1292, 1927.

Gráfico I

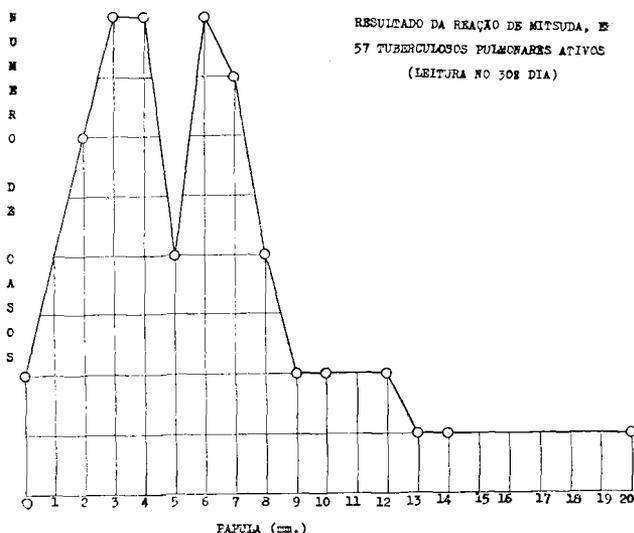
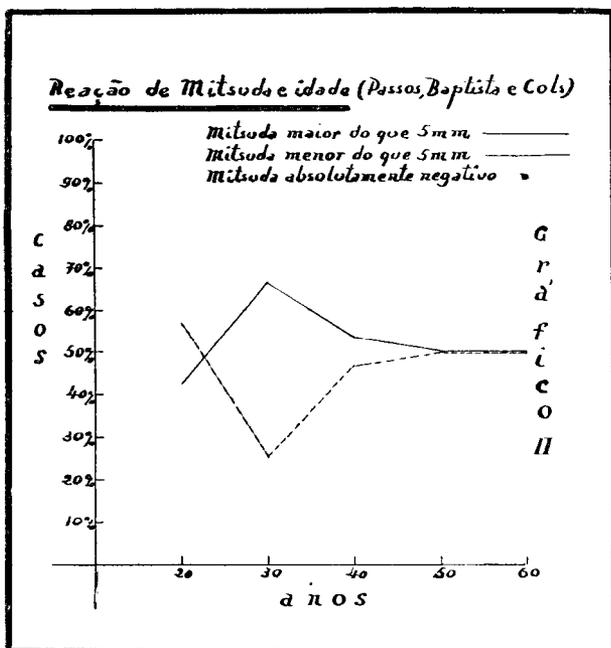


Gráfico II



QUADRO II - RELAÇÃO ENTRE A REAÇÃO DE MITSUDA E A REAÇÃO DE MANTOUX

Mantoux positivo 38 indivíduos			Mantoux negativo 13 indivíduos			Não fizeram Mantoux 6 indivíduos		
Reação de Mitsuda			Reação de Mitsuda			Reação de Mitsuda		
Maior 5 mm	Menor 5 mm	Negat.	Maior 5 mm	Menor 5 mm	Negat.	Maior 5 mm	Menor 5 mm	Negat.
23	13	2	7	6	0	3	3	0
60,5%	34,2%	5,2%	53,8%	46,1%				

QUADRO III - RELAÇÃO ENTRE REAÇÃO DE MITSUDA
E HEMOSSSEDIMENTAÇÃO

Hemossedimentação	Nº de casos	Reação de Mitsuda		
		Maior 5 mm	Menor 5 mm	Negativa
Até 15 mm	25	17 = 68,0%	8 = 32,0%	0
Entre 16 e 50 mm	16	8 = 50,0%	8 = 50,0%	0
Entre 50 e 100 mm	12	7 = 58,3%	5 = 41,7%	0
Superior a 100 mm	4	1 = 25,0%	1 = 25,0%	2 = 50,0%

QUADRO IV — RELAÇÃO ENTRE A REAÇÃO DE MANTOUX
E A HEMOSSSEDIMENTAÇÃO

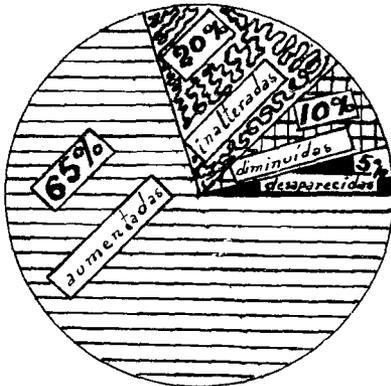
Hemossedimentação	Reação de Mantoux						
	1/10.000		1/1.000		Total		Não fizeram
Até 15 mm	2	1	13	7	15	8	2
Entre 16 e 50 mm	1	0	10	2	11	2	3
Entre 50 e 100 mm	1	0	8	2	9	2	1
Superior a 100 mm	0	0	3	1	3	1	0
					38	13	6

QUADRO V — EVOLUÇÃO DO MITSUDA (CASOS QUE TOMARAM BCG)
(20 casos — Leitura no 30º dia: pápula menor que 4 mm)

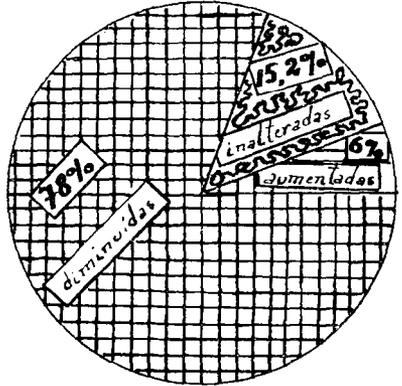
Doses BCG	Nº casos	Leitura no 60º dia (30 dias após BCG)				Leitura no 90º dia (60 dias após BCG)			
		Aument.	Inalt.	Dimin.	Desap.	Aument.	Inalt.	Dimin.	Desap.
3 0,60 g	15	10 66,6%	2 14,5%	2 14,5%	1 6,6%	0	1	7	4
Em 3 não se fez leitura									
2 0,40 g	3	2 66,6%	1 33,3%	0	0	0	0	2	1
1 0,20 g	2	1 50,0%	1 50,0%	0	0	0	0	2	0
Total 20 casos		13 65,0%	4 20,0%	2 10,0%	1 5,0%				

Gráfico III

Leitura de 60 dias da prática da reação
com B.C.G. sem B.C.G.

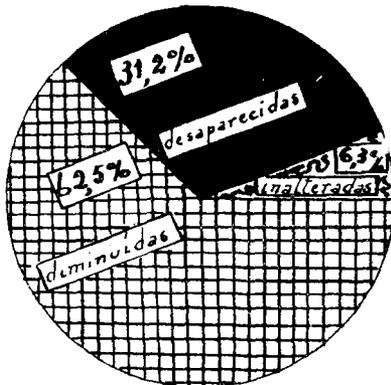


1

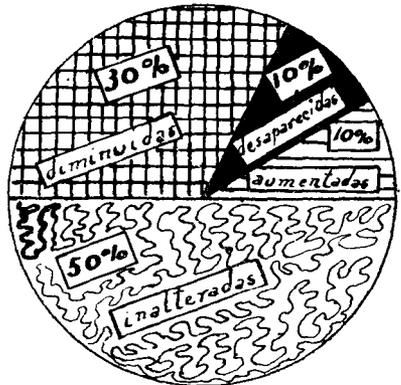


2

Leitura de 90 dias da prática da reação
com B.C.G. sem B.C.G.

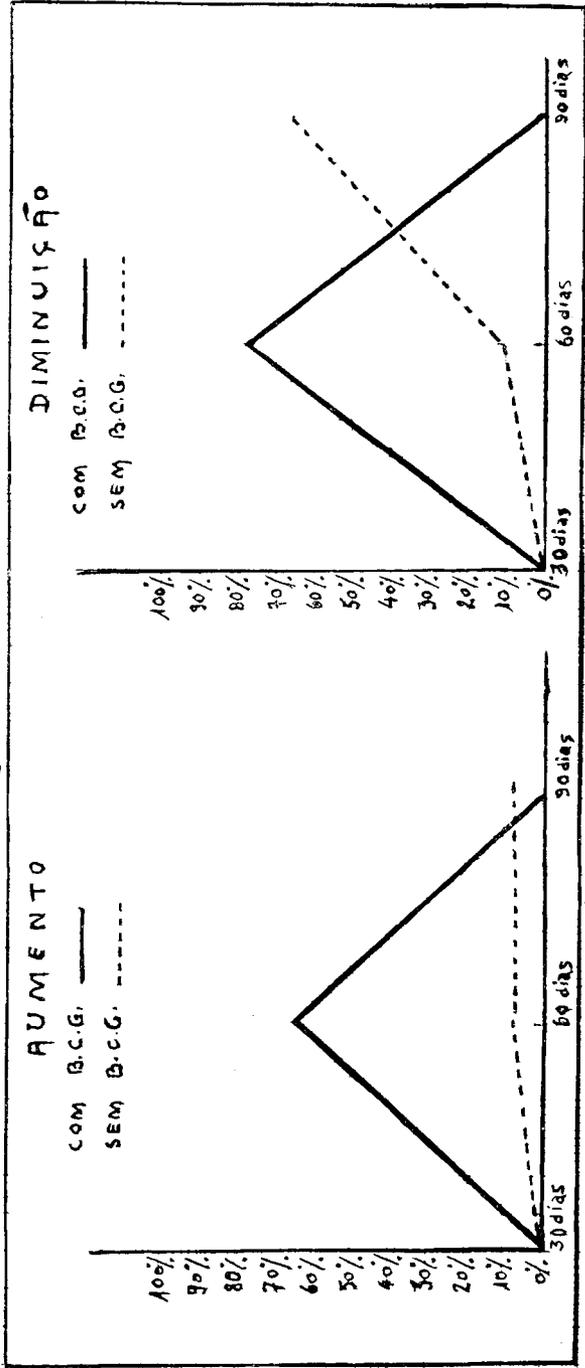


3



4

Gráfico IV



QUADRO VI - EVOLUÇÃO DO MITSUDA (CASOS QUE NÃO TOMARAM O BCG - 33 CASOS)

Nº casos	Leitura no 30º dia pápula (mm)	Leitura no 60º dia 33 casos				Leitura no 90º dia 30 casos			
		Aumento	Inalt.	Dimin.	Desap.	Aumento	Inalt.	Dimin.	Desap.
33	5 mm Maior	2 6,8%	5 15,1%	26 78,7%	0	3	15	9	3
						Não se pôde fazer leitura em 3 casos.			