

DA RELAÇÃO IMUNOBIOLOGICA ENTRE TUBERCULOSE E LEpra

VII — Influência do BCG oral sobre a reação de Mitsuda em indivíduos previamente positivos à lepromina

JOSÉ ROSEMBERG (*) NELSON SOUZA CAMPOS (**) JAMIL N. AUN (***)

Se a imunização pelo BCG oral determina um estado reacional orgânico que faculta uma resposta positiva à lepromina, quer em recém-nascidos, quer em indivíduos cujo comportamento negativo ao Mitsuda foi comprovado durante anos ^{5, 6, 7, 8, 9}, parece de interesse averiguar qual a influência que aquela vacinação pode exercer, nos casos previamente conhecidos como Mitsuda positivos. E' esta a finalidade do estudo que segue.

NATUREZA DO MATERIAL

Para a realização do presente trabalho, como ensaio preliminar para estas pesquisas, selecionou-se um grupo de crianças conhecidas como lepromino positivas e Mantoux negativas.

Trata-se de 40 crianças descendentes de pais doentes de lepra, isoladas desde o dia de seu nascimento, com exceção de cinco, que tiveram contato por tempo que variou de 7 meses até 4 anos. Todas elas vivem internadas no Educandário Santa Terezinha, Carapicuíba, São Paulo.

A forma de doença assinalada nos pais era a seguinte:

Mãe I	1
Mãe L	23
Pai L	2
Pai L e Mãe L	7
Pai L e Mãe T	2
Pai L e Mãe I	2
Pai I e Mãe L	3
<hr/>	
Total	40

(*) Médico Chefe do Dispensário Modelo do Instituto Clemente Ferreira da Divisão do Serviço de Tuberculose de São Paulo e Docente de Tisiologia da Faculdade Fluminense de Medicina e da Faculdade de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro.

(**) Ex-médico do Departamento de Profilaxia da Lepra de São Paulo e médico do Educandário Santa Terezinha.

(***)Médico da Divisão do Serviço de Tuberculose de São Paulo.

Todas as crianças são brancas, sendo 21 do sexo masculino e 19 do feminino.

As idades variaram de 3 a 14 anos, discriminadas como se segue:

3 anos	2
4 anos	9
5 anos	5
6 anos	5
7 anos	5
8 anos	4
9 anos	5
10 anos	1
11 anos	1
14 anos	<u>3</u>
Total	40

A reação de Mitsuda vinha sendo realizada anualmente, sendo que na época em que se iniciou esta pesquisa, o número de testes efetuados era o seguinte:

1 caso com	1 teste
12 casos com	2 testes
10 casos com	3 testes
9 casos com	4 testes
6 casos com	5 testes
1 caso com	6 testes
1 caso com	7 testes

Nove casos foram encontrados positivos logo na primeira prova lepromínica e 31 se positivaram em provas subsequentes. Nos casos com mais de um teste positivo, a intensidade das reações vinha se mantendo estável.

A intensidade da resposta à lepromina no teste imediatamente anterior à vacinação era de \pm em 27 casos (*), + em 11 e ++ em 2 casos.

Como já foi assinalado, a reação de Mantoux era negativa até 1/10 em todos os casos.

VACINAÇÃO BCG E EVOLUÇÃO DAS REAÇÕES LEPRÔMICAS ULTERIORES

O BCG foi administrado por via oral em quatro doses hebdomadárias de 0,20 grs. cada, completando-se um total de 0,80 grs.

Três dias depois da última dose, ou seja 24 dias a partir da data do início da vacinação, foi feito um teste lepromínico. Este, na leitura clássica de 30 dias revelou que, em 33 dos 40 casos houve uma intensificação

(*) As reações de \pm são por nós consideradas positivas, porque seus estudos histológicos demonstram tratar-se na realidade de reações específicas, embora de fraca intensidade.

na resposta, comparativamente às reações de Mitsuda realizadas antes da vacinação.

Assim é, que dos 27 casos com \pm antes da vacinação, 16 passaram a +, 9 a ++ e 2 permaneceram inalterados. Dos 11 casos anteriormente com +, 8 passaram a ++ e 3 não sofreram alteração. Os 2 casos com ++ antes da vacinação, como era de esperar, não mostraram nenhuma variação posterior.

Por outro lado, nos 2 casos que continuaram inalterados com \pm , procedeu-se a um segundo teste lepromínico 30 dias depois do primeiro, verificando-se então que, em ambos houve um aumento de intensidade, pois a resposta foi agora de + (veja-se quadro 1).

QUADRO I — VACINAÇÃO BCG COM 4 DOSES DE 0,20 GRS. SEMANAIS, EM INDIVÍDUOS MITSUDA POSITIVOS. INTENSIFICAÇÃO DA RESPOSTA A LEPRIMINA APÓS A VACINAÇÃO

Mitsuda antes do BCG		Intensidade das reações		
		Mitsuda feito 3 dias depois de terminada a vacinação		
		\pm	+	++
\pm	27 casos	2 (*)	16	9
+	11 casos		3	8
++	2 casos			2

(*) Êsses 2 casos permanecidos inalterados com \pm foram submetidos a um segundo teste lepromínico 30 dias depois, ao qual responderam com a intensidade de +.

A reação precoce de Fernandez foi lida com 48 horas, sendo positiva em 25 dos 40 casos, no primeiro teste. Ela não esteve presente nos dois casos que foram submetidos a um segundo teste lepromínico.

DISCUSSÃO

Os fatos atrás descritos, além de convergirem com aqueles outros demonstrativos de que o BCG indiscutivelmente torna positivos à lepromina os organismos anteriormente comprovados como insensíveis a essa prova, evidenciam também que esta vacina tem um nítido poder reforçador sobre a reação de Mitsuda, nos indivíduos que a esta reagem previamente.

Na totalidade dos 40 casos aqui estudados, com exceção de um, havia se procedido mais de um teste lepromínico com intervalos anuais, de modo que o comportamento em relação à lepromina era bem conhecido.

Acresce ainda a circunstância, de que apenas 5 casos tinham sofrido contato com seus pais doentes de lepra nos primeiros tempos da vida antes de serem isolados no Educandário. Os outros 35 foram internados logo no primeiro dia de vida. Trata-se pois de um grupo de crianças que na sua maioria cresceu em ambiente fechado.

Em trabalho anterior já assinalamos, que neste mesmo Educandário, pela grande mobilidade do pessoal auxiliar, ocorreram contágios tuberculosos, uma vez que encontramos crianças positivas à tuberculina ¹¹. Aventouse naquela oportunidade a explicação de que pelo menos para um certo número de positivas "espontâneas" ocorridas no Educandário Santa Terezinha, poderia ser invocada a primo-infecção tuberculosa desenvolvida fortuitamente.

E' sabido que em ambientes fechados com pouca oportunidade de super-infecções repetidas, a sensibilidade tuberculínica decorrente da primo-infecção tuberculosa pode se esvanecer com o tempo, tornando-se os indivíduos insensíveis àquela. Neste mesmo Educandário encontramos crianças negativas à tuberculina que no entanto tinham reagido à mesma, em inqueritos realizados 6 anos antes ¹¹.

Nesses casos, apesar do desaparecimento da alergia tuberculínica, permanece a positividade à reação de Mitsuda. Aliás, a própria vacinação BCG já está demonstrando fartamente, que a alergia pós-vacínica pode mesmo faltar, ou desaparecer com o tempo, nos casos em que a sensibilidade tuberculínica se desenvolveu, sem que isso em nada afete a resposta à lepromina ^{6,7}. Apesar da completa dissociação existente entre a reação de Mantoux e a de Mitsuda, tivemos o cuidado na presente investigação, de selecionar um grupo que reconhecidamente positivo à lepromina, fosse contudo completamente insensível à tuberculina (Mantoux a 1/10).

Nesse grupo de crianças, o BCG administrado por via oral em 4 doses semanais de 0,20 grs., fez com que em 33 casos a reação de Mitsuda realizada no terceiro dia depois de terminada a vacinação, surgisse com uma intensidade maior do que aquela que vinha sendo observada anteriormente à imunização.

De 27 casos inicialmente com \pm , 25 tiveram um reforço, sendo que os 2 restantes ulteriormente acusaram também uma intensificação, quando foram submetidos a um segundo teste, trinta dias depois.

Dos 11 casos inicialmente com +, 8 se intensificaram. Sobre os 3 casos restantes nada pode ser informado, visto que não foi possível promover um segundo teste. Entretanto, por analogia com o ocorrido com os 2 casos cuja intensificação só foi constatada com um novo teste, é de se supor que eles viessem a acusar também, por sua vez, o reforço da resposta à lepromina.

Nos 2 casos com ++ é evidente que não se poderia esperar qualquer reforço na resposta pós-vacínica, visto que já acusaram o máximo de intensidade mesmo antes da becegeização.

Excluídos portanto estes 2 últimos, conclue-se que os casos intensificados à custa do BCG, foram 35 sobre 38, o que perfaz 92,1%.

As reações de Mitsuda desencadeadas com o BCG em organismos lepromino-negativos além de se positivarem em prazos variáveis, vão acusando um aumento de intensidade que se exterioriza com o decorrer do tempo ⁷. Do mesmo modo é de crer, que o reforço de resistência desencadeado pelo BCG nos organismos previamente lepromino-positivos, exija um determinado prazo para o seu completo desenvolvimento.

Para averiguar tal eventualidade serão feitas provas lepromínicas ulteriores nos 3 casos que ficaram inalterados em + e em 16 que acusaram uma intensificação parcial de ± para uma + (veja-se quadro 1).

Assinalamos outrossim, que das 5 crianças que tiveram contato, 2 correspondem justamente aos 2 casos que já tinham o Mitsuda com intensidade máxima de ++ antes da vacinação. As outras 3, uma com ± e duas com +, tiveram suas reações reforçadas à custa do BCG, respectivamente para + e ++.

Cabe agora alguns comentários sobre o que se verificou com a reação precoce de Fernandez. Como foi visto, ela esteve presente em 25 das 40 reações (62,5%) realizadas 3 dias depois de terminada a vacinação. Esta grande frequência de reações precoces aqui assinaladas, contrasta com a pequena incidência da positividade tipo Fernandez com que se acompanham as primeiras reações de Mitsuda positivadas com o BCG nos organismos anteriormente negativos. Isto é um fato para o qual já havíamos chamado a atenção anteriormente ^{6,7}. Em um último estudo⁹ com material desta natureza, onde o esquema da vacinação e os prazos das reações lepromínicas pós vacinais foram idênticos aos do trabalho presente, verificou-se apenas, 5,9% de reações de Fernandez. A diferença é flagrante com o índice relatado acima.

Temos constatado que a incidência das respostas precoces de Fernandez tende a aumentar à medida que se repetem as inoculações lepromínicas em organismos já reagentes a estas, portanto positivos ao Mitsuda, quer essa positividade tenha sido desencadeada pelo BCG ou por infecções virulentas. Esse assunto será analisado futuramente.

Concluindo, encarecemos o interesse de ampliar as investigações sobre o papel reforçador do BCG oral sobre a reação de Mitsuda, uma vez que vêm sendo noticiados fatos sugestivos de que a becegeização pode reforçar a resistência específica à tuberculose nos indivíduos já primo-infectados ^{1,2,3,4, 10}. Por analogia, os dados mencionados nesta contribuição, poderiam ser interpretados como resultado de um reforço da resistência à infecção leprosa, desenvolvido pelo BCG nos organismos previamente Mitsuda positivos.

SUMÁRIO

Este estudo se relaciona com 40, crianças de 3 a 14 anos de idade, descendentes de doentes de lepra, das quais 5 tiveram contato com os pais por tempos que variaram de 7 meses a 4 anos e 35 foram isoladas logo após o nascimento, vivendo todo o grupo em ambiente fechado.

Trata-se de casos comprovados como positivos à lepromina através de testes de Mitsuda realizados anualmente, e cuja intensidade das reações vinha se mantendo estável. O tempo de controle dos casos variou de 2 a 7 anos, sendo que as respostas à última reação de lepromina que antecedeu à becegeização foram os seguintes: 27 casos com \pm , 11 com + e 2 com ++. A reação de Mantoux até 1/10 era negativa em todos os casos.

Considerações foram feitas sobre as causas que teriam determinado a positividade da reação de Mitsuda nessas crianças vivendo em ambiente isolado, inclusive a infecção tuberculosa, apesar destas serem insensíveis à tuberculina.

A vacinação BCG foi procedida por via oral com 4 doses de 0,20 grs. administradas com intervalos semanais, completando-se um total de 0,80 grs.

Um teste lepromínico foi feito 3 dias depois de terminada a vacinação. Dos 27 casos com \pm , 16 passaram a +, 9 a ++ e 2 permaneceram inalterados. Êstes, entretanto, em um segundo teste lepromínico promovido 30 dias depois, mostraram a intensificação da resposta para +. Dos 11 casos anteriormente com +, 8 passaram para ++ e 3 não sofreram alteração, sendo que nestes não foi possível executar um segundo teste. Os 2 casos com ++ antes da vacinação, como era de esperar, não mostraram nenhuma variação ulterior, pois já haviam respondido com um máximo de intensidade.

A vacinação BCG oral pela técnica aqui descrita, foi capaz, portanto, de aumentar a intensidade das respostas à lepromina em 35 sobre 38 casos (92,1%).

Dos 5 comunicantes, 2 já tinham ++ antes da vacinação. Os outros 3, sendo um com \pm e dois com +, tiveram suas reações reforçadas, respectivamente para + e ++.

Mencionou-se a possibilidade de um aumento da intensidade das reações de Mitsuda, que venham a ser realizadas ulteriormente nos casos que acusaram até o momento apenas um reforço parcial da reação (casos com \pm que passaram a + após a vacinação).

Foram assinaladas 25 reações precoces de Fernandez (62,5%). Essa incidência elevada contrasta com a pouca frequência da reação de Fernandez nos casos em que o Mitsuda se positiva pela primeira vez por efeito do BCG. A análise do fato ficou relegada para estudo futuro.

Finalmente encareceu-se o interesse de ampliar as investigações concernentes ao papel intensificador do BCG oral sobre a reação de Mitsuda, devido as observações sugestivas realizadas no Brasil, de que a calmettização pode reforçar a resistência específica à tuberculose nos organismos já primo-infectados. Por analogia, os dados assinalados nesta contribuição, poderiam ser interpretados como resultado de um reforço da resistência à infecção leprosa desenvolvida pelo BCG nos indivíduos previamente Mitsuda positivos.

SUMMARY

*IMMUNOBIOLOGICAL RELATION BETWEEN TUBERCULOSIS
AND LEPROSY*

*VII — Influence of the oral BCG vaccination upon the Mitsuda reaction on
previously lepromin-positive individuals*

This study refers to 40 children, 3 to 14 years old, of leprous ancestry, of which 5 were in contact with their parents during time periods varying between

7 months to 4 years, and 35 were isolated immediately after their birth. The entire group grew in closed surroundings.

All these children were provedly lepromin-positive cases, yearly Mitsuda-tested, with a stable intensity of the reactions. The time of control varied between 2 and 7 years, the reactions to the last lepromin test preceding the BCG vaccination having been the following: 27 cases with \pm , 11 with + and 2 with ++. The Mantoux test (1/10) was negative in all cases.

Considerations have been made about the causes that might have determined the positivation of the Mitsuda reaction in these children living in isolated surroundings. In spite of their non-sensitiveness to tuberculin, the eventual possibility of contagion from the nurses and personnel has been suggested. The BCG vaccination was performed by oral, with four 0.20 gm doses, administered at weekly intervals, reaching a total of 0.80 gm.

A lepromin test was made 3 days after finishing the vaccination. Of the 27 cases with \pm , 16 became +, 9 became ++ and two remained unchanged. The latter, however, after a second lepromin test performed 30 days later, showed an intensification of their response to +. Of the 11 cases previously with +, 8 passed to ++ and 3 remained unchanged, it not having been possible to perform a second test on the latter. The two cases with ++ before the vaccination, as was to be expected, did not show any later variation, as they had already responded with a maximum of intensity.

The oral BCG vaccination through the technique described here was capable, hence, of increasing the intensity of the lepromin reactions in 35 out of 38 cases (92.1%).

Of the 5 contact cases, 2 had already ++ before the vaccination. The other 3, one with \pm and two with +, had their reactions intensified, respectively to + and ++.

Twenty five yearly Fernandez reaction have been reported (62.5%). This high incidence is in contrast with the rareness of the Fernandez reaction in the cases in which the Mitsuda is positivated for the first time by effect of the BCG. The analysis of this fact has been left for a future study.

Finally, emphasis was placed upon the interest in widening the research regarding the intensifying action of the oral BCG upon the Mitsuda test, due to the suggestive observations performed in Brazil to the effect that the calmettization can strengthen the specific resistance to tuberculosis in already primo-infected organisms. By analogy, the data shown in this contribution, could be interpreted as the result of a strengthening of the resistance to leprous infection, developed by the BCG in previously Mitsuda-sensitive individuals.

RESUMÉ

RELATION IMMUNOBIOLOGIQUE ENTRE LA TUBERCULOSE ET LA LÈPRE

VII — *L'influence du B.C.G. par voie buccale, sur la réaction de Mitsuda chez des individus préalablement positif à la lépromine*

Cette étude concerne 40 enfants de 3 à 14 ans fils de lépreux desquels 5 ont eu contact avec leurs parents durant des délais variables entre 7 mois et 4 ans, et 35 qui ont été isolés dès la naissance vivant dans un milieu fermé.

Il s'agit de cas prouvés positifs à la lépromine par des épreuves de Mitsuda réalisée annuellement et dont l'intensité des réactions se maintenait stable. Le temps de contrôle a été variable entre 2 à 7 ans. L'intensité des réponses à la dernière réaction de la lépromine qui a précédé à la calmettisation a été la suivante: 27 cas avec \pm , 11 avec + et 2 avec ++.

La réaction au Mantoux au 1/10eme. a été négative dans tous les cas.

Des hypothèses ont été faites sur les causes qui auraient déterminé la positivité de la réaction de Mitsuda chez ces enfants enfermés dans un milieu isolé.

La vaccination par le B.C.G. a été effectuée par voie buccale avec 4 doses de 0,20 grs., administrées avec des intervalles hebdomadaires completant ainsi un total de 0,80 grs.

Trois jours après avoir terminé la vaccination il a été procédé à une épreuve léprominique. Des 27 cas avec \pm , 16 ont passé à +, 9 à ++ et deux ont continué inalterables. Cependant 30 jours plus tard dans une seconde épreuve lé-prouminique ces deux cas ont accusé une réponse plus intense avec +.

Des 11 cas antérieurement avec +, 8 ont passé à ++ et 3 restèrent inalterables. Les 2 cas avec ++, avant la vaccination comme il était prévu n'ont accusé aucune variation ultérieure puisqu'ils avaient déjà répondu avec le maximum d'intensité.

La vaccination B.C.G. par voie buccale suivant la méthode mentionnée a été pourtant capable d'augmenter l'intensité des réponses à la lépromine dans 35 sur 38 cas soit (92,1%).

Des 5 qui avaient eu contact avec leurs parents, 2 avaient ++ avant la vaccination, les 3 autres: 1 avec \pm et deux avec +, ont eu leur réaction renforcée respectivement, passant à + et ++.

On a signalé 26 réactions précoces de Fernandez (62,5%). Ce pourcentage élevé contraste avec la rare fréquence de la réaction de Fernandez dans les cas où Mitsuda devient positif pour la première fois par l'effet du B.C.G. Ce fait sera analysé plus tard. Finalement on a remarqué l'intérêt d'augmenter les recherches concernant le rôle du B.C.G. orale de rendre plus intense la réaction de Mitsuda. Intérêt éveillé par les observations réalisées au Brésil, que la calmettisation peu renforcer la résistance spécifique à la tuberculose dans les organismes allergiques à la tuberculine.

Par analogie les faits signalés dans ce travail peuvent être interprétés comme les résultats d'un renfort de la résistance à l'infection lépreuse développé par le B.C.G. chez des individus connus antérieurement comme Mitsuda positif.

REFERÊNCIAS

1. Rosemberg, J. — A vacinação BCG em alérgicos. *O Hospital*, 35:11, 1949.
2. Rosemberg, J. — Resultados da vacinação BCG. Resultados da Calmettização em alérgicos. IV Congresso Nacional de Tuberculose, tomo 1, pg. 255, Recife, Pernambuco, novembro 1948. *Revista Brasileira de Tuberculose*, 124: 42, 1949.
3. Rosemberg, J. — La vaccination par le BCG chez les sujets allergiques. *Revue de la Tuberculose*, 14:490, 1950.
4. Rosemberg, J. — Resultados ulteriores da vacinação BCG por via digestiva em indivíduos tuberculino-positivos. II Congresso Argentino de Tisiologia, pg. 325. Córdoba, Argentina, novembro 1949. *Clínica Tisiológica*, 5:1, 1950.
5. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. I — Ação positivante do BCG sobre a lepromino-reação. *Revista Brasileira de Leprologia*, 18:3, 1950.
6. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e Aun, J. N. - Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. III — A lepromino-reação em crianças de descendência não leprosa vacinadas com BCG por via oral. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. *Revista Brasileira de Leprologia*, 18:129, 1950.

7. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. 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. *Revista Brasileira de Leprologia*, 19:9, 1951.
8. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. V — Tempo de positivação da reação de Mitsuda após a introdução simultânea de BCG por via oral e da lepromina por via intradérmica. *Revista Brasileira de Leprologia*, 19:19, 1951.
9. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VI — Inversão da reação de Mitsuda com o BCG oral em indivíduos reiteradamente negativos à lepromina durante vários anos. *Revista Brasileira de Leprologia*, 20:67, 1952.
10. Silveira, J. — Poder protetor do BCG nos alérgicos. *Tipographia Beneditina Ltda., Bahia*, 1949.
11. Souza Campos, N., Rosemberg, J. e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. II — Da inter-relação entre reações tuber-culínicas e lepromínicas em filhos de doente de lepra. *Revista Brasileira de Leprologia*, 18:117, 1950.