

# REAÇÃO DE MITSUDA INDUZIDA POR EFEITO DE DIVERSOS ESQUEMAS DE VACINAÇÃO BCG ORAL E PELA TÉCNICA DE MULTIPUNTURAS DE ROSENTHAL

JOSÉ ROSEMBERG (\*)

NELSON SOUZA CAMPOS (\*\*)

JAMIL N. AUN (\*\*\*)

Na literatura referente à inversão do Mitsuda por efeito da vacinação BCG, têm sido relatadas técnicas de calmettização tanto parenteral <sup>4, 5, 7, 17</sup> quanto oral <sup>3, 6, 10, 11, 13, 14, 15, 16</sup>. Todas as nossas pesquisas nesse terreno foram sempre realizadas com a administração do BCG por via oral. Pareceu-nos portanto de interesse comparar aquelas duas técnicas, quanto a sua capacidade de positivar o Mitsuda, servindo-nos de um grupo homogêneo de crianças. Dados os resultados mais seguros para acompanhar a marcha da inversão do Mitsuda, verificados no método de trabalho que adotamos, de injetar a lepromina no mesmo dia em que se procede a vacinação <sup>13</sup>, a presente experiência foi orientada com esse procedimento, vacinando-se porém uma certa quantidade de crianças por via digestiva, e outra pelo método de multipunturas do Rosenthal.

## MATERIAL

Utilizaram-se 121 crianças de 2 dias a 11 meses de idade, assim distribuídas:

5 dias a 1 mês .....	15
1 a 2 meses .....	17
2 a 3 meses .....	18
3 a 4 meses .....	13
4 a 5 meses .....	16
5 a 6 meses .....	6
6 a 9 meses .....	17
9 a 11 meses .....	19

---

Total ..... 121

---

(\*) Médico-Chefe do Dispensário Modelo do Instituto Clemente Ferreira da Divisão do Serviço de Tuberculose do Estado 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 do Estado de São Paulo e Médico do Educandário Santa Terezinha.

(\*\*\*) Tisiólogo do Dispensário Modelo do Instituto Clemente Ferreira da Divisão do Serviço de Tuberculose do Estado de São Paulo.

Cinquenta pertencem ao sexo masculino e 71 ao sexo feminino. Brancas 116, pardas 3, e pretas 2.

Tôdas, são filhas de doentes de lepra, isoladas de seus pais logo ao nascer e internadas no máximo com 24 horas de vida, na Creche Carolino de M. e Silva da Associação Santa Terezinha, São Paulo. Crescem elas nesse ambiente fechado, comprovadamente isentas de contágio leproso e tuberculoso.

### PLANO E MARCHA DA INVESTIGAÇÃO

Tôdas as crianças foram provadas ao Mantoux a 1 por 10, havendo respondido negativamente.

O lote inteiro foi dividido ao acaso, em 5 grupos, de tal modo que cada um deles contasse com uma distribuição homogênea quanto às idades.

Um grupo de 20 crianças recebeu uma dose única de 0.10 grs. de BCG por via oral.

Um grupo de 20 crianças recebeu duas doses de 0.10 grs de BCG com intervalo de uma semana.

Um grupo de 30 crianças recebeu três doses de 0.10 grs de BCG com intervalos semanais (\*) .

Um grupo de 21 crianças foi vacinado pela técnica parenteral de multipuncturas de Rosenthal (\*\*).

Finalmente um último grupo de 30 crianças foi mantido sem vacinar, como testemunha.

No mesmo dia em que se realizaram as vacinações injetou-se lepromina na pele de tôdas as crianças, quer vacinadas por via oral (coincidindo com a data da primo-vacinação nos grupos que ingeriram mais de uma dose), quer nos vacinados por via parenteral, como nos testemunhas que não foram calmetizados (\*\*\*) .

Observando-se nos dias subsequentes, o local da derme onde se injetou lepromina, pôde-se surpreender o início das positivações do Mitsuda.

---

(\*) Êste grupo já foi mencionado em trabalho anteriormente publicado <sup>13</sup>. Vai êle aqui incluído por se prestar perfeitamente ao estudo comparativo presente.

(\*\*) A vacinação pelo método de Rosenthal foi praticada com 45 puncturas através da deposição sobre a pele, da emulsão vacínica comum, empregada no Brasil para via oral, uma vez que sua concentração é exatamente igual à preconizada pelo autor.

(\*\*\*) O BCG empregado foi o preparado pela Fundação Ataulfo de Paiva, distribuído pela Divisão do Serviço de Tuberculose do Estado de São Paulo, e utilizado com 5 a 9 dias a partir da data do seu preparo. A tuberculina usada, é preparada pelo Instituto Clemente Ferreira da referida Divisão. A lepromina foi preparada pelo Instituto "Conde de Lara" do Departamento de Profilaxia da Lepra do Estado de São Paulo. As lepromino-reações foram praticadas com a técnica clássica de Mitsuda-Hayashi.

Estas surgiram entre o 15° e 65° dias. Das 70 crianças becegeizadas oralmente, apenas uma, que ingeriu duas doses, permaneceu negativa. Também não respondeu a êsse primeiro teste, um caso entre os 21 vacinados pela técnica de Rosenthal. Oito meses depois do começo da experiência, procedeu-se a um segundo teste lepromínico. Nos grupos orovacinados houve então 100% de respostas positivas, tendo-se portanto positivado o único caso que havia permanecido negativo ao primeiro teste. No grupo vacinado por via parenteral, todos tornaram a responder à lepromina, com exceção do único caso anteriormente negativo, que assim se conservou. As positificações dêsse segundo Mitsuda ocorreram a partir do 15° dia e as leituras finais dessas reações se fizeram nos prazos clássicos de 21 e 30 dias.

Inferese que tôdas as 70 crianças vacinadas por via digestiva, quer com três, duas ou apenas uma única dose de 0.10 grs, inverteram o Mitsuda. Das 21 outras vacinadas por via parenteral, 20 inverteram o Mitsuda, mantendo-se uma negativa à lepromina.

E' escusado dizer que o grupo testemunha inteiro se manteve completamente negativo à lepromina, em ambos os testes, realizados com 8 meses de intervalo.

No quadro 1, vão registrados os prazos em que se surpreendeu o início das positificações do Mitsuda no primeiro teste lepromínico, realizado no mesmo dia da vacinação.

Quanto à intensidade das reações de Mitsuda, houve no primeiro teste várias respostas de  $\pm$ . Seis casos nos orovacinados, pertencendo, respectivamente, 4 ao grupo vacinado com duas doses e 2 com dose única. Outros 6 casos no grupo submetido à técnica de multipuncturas (\*). O segundo teste lepromínico realizado como foi dito, 8 meses depois, mostrou uma intensificação das reações, agora somente com respostas de + e ++ (veja-se quadro 2). Como se disse, apenas um caso continuou negativo, caso êsse vacinado pelo método de multipuncturas.

A alergia pós-vacínica foi pesquisada mensalmente. No quadro 3 estão assinalados entretanto apenas os percentuais de crianças encontradas sensíveis à tuberculina em três provas de Mantoux realizadas com 1 mês, 2 meses e 8 meses, porque são as que mais interessam, de vez que as duas primeiras se realizaram no correr do controle do primeiro teste lepromínico e a última coincide com o segundo teste.

Embora os grupos sejam pouco representativos, parece não haver dúvidas de que os índices mais elevados de respostas positivas nessas provas se alinharam nos casos vacinados com 3 doses, via digestiva, e pelo

---

(\*) As reações de Mitsuda de  $\pm$ , são sempre por nós consideradas como positivas, porque seu estudo histológico revela que se trata de respostas positivas embora de fraca intensidade <sup>10</sup>.



QUADRO 2 — RESULTADOS DAS REAÇÕES DE MITSUDA DESENCADEADAS PELO BCG POR VIA DIGESTIVA  
E PELA TÉCNICA DE ROSENTHAL

Técnicas de vacinação	Nº de casos	1ª injeção de lepromina feita simultaneamente com a vacina BCG				2ª injeção de lepromina feita 8 meses depois da vacinação BCG			
		—	±	+	++	—	±	+	++
Via oral — 3 doses de 0.10 grs semanais .....	30			18	12			11	19
Via oral — 2 doses de 0.10 grs semanais .....	20	1	4	7	8			8	12
Via oral — 1 dose de 0.10 grs .	20		2	12	6			6	14
Rosenthal (multipuncturas) ....	21	1	6	12	2			9	11
Testemunhas não vacinadas .....	30	30							30

QUADRO III — INDICES DE ALERGIA SEGUNDO VARIOS ESQUEMAS DE VACINAÇÃO ORAL E A TÉCNICA DE ROSENTHAL

Técnicas de vacinação	Total de casos	Reações de Mantoux a 1/10					
		1 mês		2 meses		8 meses a 1 ano	
		+	—	+	—	+	—
Via oral — Dose única de 0.10 grs .....	20	10 50.0%	10 50.0%	13 65.0%	7 35.0%	14 70.0%	6 30.0%
Via oral — Duas doses semanais de 0.10 grs (total 0.20 grs) .....	20	10 50.0%	10 50.0%	12 60.0%	8 40.0%	14 70.0%	6 30.0%
Via oral — Três doses semanais de 0.10 grs (total 0.30 grs) .....	30	23 76.6%	7 23.4%	28 93.3%	2 6.7%	18 60.0%	12 40.0%
Via parenteral — Método de Rosenthal (multipuncturas) ...	21	16 76.1%	5 23.9%	18 85.7%	3 14.3%	19 90.4%	2 9.6%
Testemunhas .....	30	0	30 100%	0	30 100%	0	30 100%

método de Rosenthal. E' de interêsse informar que entre os orovacinados houve casos que nunca foram encontrados sensíveis à tuberculina; dois dos que receberam 3 doses, um dos que ingeriram 2 doses e dois dos que tomaram dose única. Por outro lado, entre os vacinados pelo método parenteral, não houve nenhum caso que deixasse de responder à tuberculina em algumas das provas de Mantoux realizadas.

Também seria desnecessário acentuar que todos os testemunhas se mantiveram reiteradamente negativos ao Mantoux a 1 por 10.

### CONSIDERAÇÕES GERAIS

Confirmando o já verificado em trabalhos anteriores <sup>10,13,12,13</sup> constata-se pelo material apresentado nesta publicação, que o BCG administrado por via digestiva à crianças de baixa idade inclusive lactentes, tem um decisivo poder de inverter rapidamente o Mitsuda Esse mesmo efeito se verificou nos casos vacinados pela técnica de multipuncturas de Rosenthal.

Em publicação precedente <sup>13</sup> já expusemos a vantagem que há para o estudo da inversão do Mitsuda desencadeado pela vacinação BCG, de se trabalhar com crianças de tenra idade, isoladas e vivendo em ambiente fechado desde o dia do nascimento, portanto seguramente lepromino e tuberculina-negativas, administrando-se a vacina no mesmo momento em que se injeta a lepromina na pele. Assim depositada a lepromina na derme, ela se mantém por muito tempo, pois a sua absorção é muito lenta <sup>10</sup>, podendo em alguns casos ficar armazenada por 2 a 3 anos <sup>16</sup>. Dessa maneira, quando o organismo becegeizado começa a desenvolver a capacidade de reagir à lepromina, esta se encontra retida em quantidade ainda suficiente, para que se possa surpreender o início da positivação do Mitsuda. Por esse procedimento constatou-se mais uma vez a rapidez com que após a vacinação se instala o estado reacional capaz de induzir a reação de Mitsuda, quer seja o BCG administrado por via digestiva ou parenteral. Nos casos mais precoces, a reação se positivou a partir do 15° dia e nos mais demorados no 65° dia. De um modo geral mais da metade dos casos se positivou até o 40° dia.

Um dos aspectos de interêsse na pesquisa presente, é de que não houve diferenças aparentes nos prazos de positivação do Mitsuda comparando-se os casos becegeizados pelas duas técnicas. Ainda mais, dentro da própria técnica oral, não se perceberam diferenças, quer se tivesse vacinado com três doses, duas doses ou com dose única (veja-se quadro 1).

A inversão do Mitsuda se deu de forma maciça, pois dos 70 casos orobecegeizados e dos 21 calmettizados por multipuncturas, somente um deles em cada técnica, permaneceu sem resposta no local da injeção lepromínica. Uma nova injeção lepromínica feita 8 meses depois, ocasionou respostas positivas no total do grupo orovacinado. No lote vacinado pelo

método parenteral, continuou negativo o caso que não havia se positivado ao primeiro teste.

Também é de interesse mencionar não ter havido diferenças apreciáveis na intensidade final das reações, com a técnica digestiva e parenteral. E' verdade que no primeiro teste lepromínico houve algumas respostas de  $\pm$  (com as técnicas de multipuntura, e, oral com uma e duas doses). Entretanto, no segundo teste, não se percebeu qualquer diversidade, pois as reações se intensificaram em todos os casos para + e ++, havendo mesmo um aumento do número de casos com resposta de duas cruces, qualquer que tivesse sido o esquema de calmettização (\*). Veja-se quadro 2.

Resulta do exposto que o estudo comparativo da vacinação oral, com três, duas ou somente uma dose de BCG e da vacinação pelo método de Rosenthal, revelou que a via digestiva é tão eficiente para excitar o sistema reticulo-endotelial da criança, invertendo o Mitsuda, quanto a via parenteral, e que basta a ingestão de uma dose única de 0.10 grs para se obter as mesmas respostas finais.

Por outro lado, o contróle alérgico efetivado em todo o grupo veio aduzir mais uma prova de que a positivação do Mitsuda independe da sensibilidade tuberculínica. Trata-se de dois fenômenos de natureza diferente e perfeitamente dissociáveis, como já ficou demonstrado em outra ocasião <sup>11,12</sup>, quando se constatou que a inversão do Mitsuda à custa do BCG ocorre mesmo em casos que não desenvolvem alergia tuberculínica pós-vacinal, inclusive naqueles nos quais não subsiste nenhum resquício de alergia infratuberculínica. No material integrante do presente trabalho, por exemplo, os percentuais mais elevados de alergização nos primeiros 60 dias, incidiram nos grupos vacinados com multipunturas (85.7%) e com três doses por via oral (93.3%), em confronto com os revelados nos orovacinados com uma e duas doses (respectivamente 65% e 60%).

Pelo que foi dito sôbre as positivações do primeiro teste lepromínico, ocorridas durante asses mesmos prazos, já se vê, que essas diferenças de alergização não influíram sobre a marcha da resposta ao Mitsuda. O

---

(\*) Essa intensificação das respostas à lepromina nos testes realizados certo tempo após a vacinação, já foi assinalada em outra oportunidade e é devida ao fato de que o processo de imunização consome um prazo determinado para o seu pleno desenvolvimento. Também convém insistir em que as respostas positivas à lepromina nos testes ulteriores à vacinação, se processam sempre entre 15 e 30 dias, ao contrário do que sucede com os testes originados de injeções lepromínicas feitas no mesmo dia da primovacinação, os quais podem levar mais tempo para se positivar (até 65 dias em nossos casos). Na primeira circunstância a lepromina é injetada em organismo cujo estado imunitário já está plenamente estabelecido pela becegeização. No último caso, a lepromina é introduzida em terreno virgem, ainda não imunizado. A reação só poderá ter início portanto, quando se tiver elaborado o estado reacional determinado pelo BCG que foi administrado simultâneamente com a lepromina, estado esse que consumirá, para se estabelecer, prazos muito variáveis conforme os casos.



mesmo pode ser aduzido em relação ao segundo teste lepromínico efetivado 8 meses após a vacinação, por isso que, nessa época, as diferenças dos percentuais de sensíveis à tuberculina, era grande nos vários grupos (multipuntura 90.4%, três doses oral 60%, duas doses oral 70% e uma dose oral 70%) .

Além do mais, cumpre lembrar que no grupo orovacinado, nas provas mensais de Mantoux, houve 5 crianças que sempre se mantiveram negativas à tuberculina. Apesar disso o Mitsuda se positivou em 100% dos casos. Por outro lado, no grupo submetido à técnica de Rosenthal, não se viu um caso sequer, que não tivesse respondido positivamente à tuberculina em alguns dos controles alérgicos mensais. Isto é, 100% do grupo se alergizou e apesar disso uma criança permaneceu negativa à lepromina.

Além desses fatos servirem para mais uma confirmação da independência e dissociação dos fenômenos de sensibilidade (alergia tuberculínica) e de resistência (reação de Mitsuda), reforçam também a noção já sobejamente estabelecida na vacinação oral, de que a ausência de alergia tuberculínica não constitui prova de falta de absorção do BCG pelo trato digestivo. A reação de Mitsuda, pois, na vacinação de crianças de tenra idade, de acordo com a nossa experiência<sup>11,12,13</sup>, agora mais uma vez corroborada, vem se constituindo em um teste clínico simples e mais fiel para demonstrar a absorção vacínica, do que a reação de Mantoux.

Finalmente os fatos mencionados coincidem com a posição doutrinária já várias vezes exposta, de que não se pode medir imunidade pela alergia tuberculínica <sup>2,8,9</sup>. Na imunização artificial da tuberculose, pode-se obter uma sólida proteção específica com baixa ou nenhuma sensibilidade, e via de regra os esquemas que mais imunizam menos tendência têm a se acompanhar de alergia, como sucede com a vacinação concorrente <sup>1,2,9</sup>.

Sendo a reação de Mitsuda positiva, um índice de resistência à infecção leprosa, os fatos analisados são de grande importância prática para a pesquisa daquela reação induzida pelo BCG. Eles demonstram que o BCG pela técnica oral, de simples execução, nas doses comuns empregadas em nosso país na rotina profilática da calmettização de recém-nascidos e lactentes, inverteu o Mitsuda na mesma proporção e com intensidade semelhante da conferida pela técnica de multipunturas, alergizando menos ou mesmo sem se acompanhar de sensibilidade tuberculínica, o que representa a nosso ver uma vantagem ponderável.

## SUMARIO

Neste trabalho teve-se em vista estudar a capacidade do BCG de positivar a reação de Mitsuda, comparando-se seu efeito quando empregado por via digestiva em diversas doses e pela técnica de multipunturas de Rosenthal. Para tal fim se utilizaram 121 crianças de 2 dias a 11 meses de

idade, crescendo em ambiente fechado desde o primeiro dia de vida e seguramente isentas de contágio tuberculoso e leproso. Uma vez constatado serem tôdas negativas à tuberculina (Mantoux a 1 por 10), foram elas divididas em 5 grupos, dos quais 4 receberam o BCG e 1 foi mantido como testemunha.

- 1 — Vacinação oral com 1 dose única de 0.10 grs de BCG.....20 crianças
- 2 — Vacinação oral com 2 doses de 0.10 grs de BCG, administradas com uma semana de intervalo.....20 crianças
- 3 — Vacinação oral com 3 doses de 0.10 grs de BCG, administradas com intervalos semanais.....30 crianças
- 4 — Vacinação parenteral pela técnica de multipuncturas de Rosenthal.....21 crianças
- 5 — Testemunhas não vacinadas.....30 crianças

No mesmo dia da vacinação dos grupos 1 e 4 e da primo-vacinação dos grupos 2 e 3, injetou-se lepromina na derme de tôdas as crianças inclusive nos testemunhas.

Entre 15 e 65 dias, surgiu no local onde foi deposta a lepromina, uma nítida resposta positiva em tôdas as crianças vacinadas, com exceção de duas (uma do grupo 2 e outra do grupo 4).

Oito meses depois da vacinação, foi feito um segundo teste lepromínico. Êste foi positivo na totalidade das crianças vacinadas por via oral, continuando apenas negativo, o caso do grupo 4, vacinado pela técnica parenteral e que já havia sido negativo no primeiro teste.

No grupo testemunha não houve nenhuma reação positiva de Mitsuda em ambos os testes lepromínicos.

Os autores assinalaram que o método de pesquisa, por eles já empregado em trabalho anterior <sup>13</sup>, de injetar a lepromina simultâneamente com a vacinação BCG, em crianças de baixa idade, vivendo em ambiente fechado desde o nascimento, constitue um procedimento de grande interêsse nesse gênero de pesquisa, uma vez que dessa maneira se pode acompanhar o estabelecimento do estado reacional que proporciona a resposta positiva do Mitsuda.

Não foram observadas diferenças aparentes na rapidez do aparecimento da reação positiva do Mitsuda, nem na intensidade final das respostas, com as diversas doses de vacinação oral e com a técnica de multipuncturas. Considerações foram feitas sôbre a intensificação das reações do Mitsuda notadas no segundo teste lepromínico.

A sensibilidade tuberculínica pós-vacinal, foi controlada mensalmente. Os percentuais de alergização na data da leitura final do primeiro Mitsuda, foram os seguintes: Grupo 1 — 65%. Grupo 2 — 60%. Grupo 3 — 93.3%. Grupo 4 — 85.7%. Por ocasião do segundo teste de Mitsuda os índices de positivos à tuberculina foram como segue: Grupo 1 — 70%. Grupo 2 — 70%. Grupo 3 — 60%. Grupo 4 — 90.4%. Nos

vacinados oralmente houve 5 crianças que nunca reagiram à tuberculina, enquanto que nos submetidos à vacinação parenteral não houve nenhum caso que deixasse de responder positivamente ao Mantoux.

Os testemunhos sempre se mantiveram negativos à tuberculina.

Acentuou-se que tôdas as crianças orovacinadas se positivaram ao Mitsuda embora os índices de alergia fôsem mais baixos, inclusive aquelas que nunca foram encontradas positivas à tuberculina, ao passo que nas vacinadas por multipuncturas onde houve 100% de alergização, um caso se manteve negativo à lepromina. Esses fatos concordam com as observações expostas anteriormente pelos autores <sup>11,12</sup> pelas quais se demonstrou a inteira dissociação e independência entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda.

Mencionou-se que a prática da vacinação antituberculosa por via oral, já estabeleceu suficientemente que não se pode medir imunidade pela alergia tuberculínica. Esse conceito continua válido em relação ao desencadeamento da reação de Mitsuda, que é um teste de resistência na infecção leprosa.

Encareceu-se também a importância prática que encerra a reação de Mitsuda para provar a absorção do BCG, em crianças de tenra idade, quando falta a alergia pós-vacinal.

Outra conclusão prática que se extrae dos fatos ventilados, é de que a rotina profilática de calmettização oral de recém-nascidos com a dose de 0.10 grs, simples e de fácil difusão, tal como vem sendo adotada no Brasil, é suficiente para inverter o Mitsuda com a mesma regularidade que o fazem as doses maiores por via digestiva e a técnica de Rosenthal.

#### SUMMARY

*Mitsuda's test conversion unchained by the oral BCG Vaccination (single or several doses) and by Rosenthal's multiple puncture technique.*

The purpose of this paper is to study the ability of BCG to positivating the Mitsuda test, comparing its effect when employed by the entheral route in several doses and by the multiple puncture technique of Rosenthal. For this study, observation was made on 121 children, 2 days to 11 months old, growing isolated in closed surroundings since their first day of life and definitely free from tuberculous and leprous contact.

Once all of them were found to be tuberculin-negative (Mantoux 1 to 10), these children have been split into 5 groups, of which 4 received BCG and 1 was kept as control.

- |  |             |
|--|-------------|
| 1 — Oral vaccination with 1 single 0.10 gm dose of BCG   | 20 children |
| 2 — Oral vaccination with two 0.10 gm doses of BCG administered with a one week interval ..... | 20 children |
| 3 — Oral vaccination with three 0.10 gm doses of BCG administered at weekly intervals .....    | 30 children |

- 4 — Parenteral vaccination by the multiple puncture technique of Rosenthal  
 .....21 children
- 5 — Non-vaccinated control group.....30 children

On the same day of the vaccination of groups 1 and 4, and of the first vaccination of groups 2 and 3, lepromin has been injected into the derma of all children, including the control group.

Between the 15th and 65th days, on the spot where lepromin was introduced, a nitid positive response appeared on all the vaccinated children, except on two of them (one from group 2 and one from group 4).

Eight months after the vaccination, a second lepromin test was performed. This test was positive on all the oral vaccinated children, remaining negative only on one case of group 4, vaccinated by the parenteral technique, and which had already been negative at the first test.

In the control group there was no positive Mitsuda reaction in both the lepromin tests.

The present writers stated that the method of research already employed by them in a prior work <sup>13</sup>, of introducing the lepromin simultaneously with the BCG vaccination, in children of low ages, living in isolated conditions since their birth, is a procedure of great interest in this kind of research, since in this way it is possible to follow the setting in of the organic capacity reacting to lepromin.

No apparent differences have been observed either in the time of positivation of Mitsuda reaction or in the final intensity of the response, with the different doses of the oral method and with the multiple puncture technique. Considerations have been made about the intensification of Mitsuda reaction observed in the second lepromin test.

The post-vaccination tuberculin-sensitiveness has been checked monthly. At the date of the final reading of the first Mitsuda test, the percentuals of tuberculin conversions have been the following: Group 1 — 65%; Group 2 — 60%; Group 3 — 93.3%; Group 4 — 85.7%. At the second Mitsuda test, the rates of tuberculin conversions were the following: Group 1 — 70%; Group 2 — 70%; Group 3 — 60%; Group 4 — 90.4%. Among the vaccinated by oral there were 5 children who had never reacted to tuberculin, whereas among those vaccinated by the parenteral technique there was not one single case that did not respond positively to Mantoux test.

The control group remained constantly tuberculin-negative.

It was noted that all the children vaccinated by oral became Mitsuda-positive, although the rates of sensitiveness were lower, including those who never before were found tuberculin-positive, whereas among those vaccinated by multiple puncture technique, where there were 100% of allergies, one case remained lepromin-negative. The above facts agree with the observations formerly reported by the present writers <sup>11</sup>, <sup>13</sup> where the total dissociation and independence between the tuberculin allergy and Mitsuda reaction has been shown.

It has been mentioned that the practice of anti-tuberculous vaccination by the oral route has already proved sufficiently that immunity cannot be measured by the tuberculin-sensitiveness. This concept is valid also with reference to the unchaining of Mitsuda reaction, which is a test of resistance in leprous infection

The present writers stressed also the practical importance of Mitsuda reaction for proving the absorption of BCG in children of low ages, when the post-vaccination tuberculin-sensitiveness is absent.

Another practical conclusion to be drawn from the above mentioned facts is that the prophylactic routine of oral calmettization of new-borns, with the 0.10 gm

single dose of BCG, such as is being adopted in Brazil, besides its greater manageableness is sufficient to converting Mitsuda reaction with the same regularity as obtained with the larger doses by the entheral route and by the multiple puncture technique of Rosenthal.

## REFERÊNCIAS

- 1 — Assis, A. — Diretrizes atuais da vacinação BCG no Brasil. *Clínica Tisiológica*, 2, 395, 1947.
- 2 — Assis, A. — Ordre d'urgence des mesures à prendre pour la lutte anti-tuberculeuse dans les pays où cette lutte est à ses débuts. Chief Report. XI Conferência da União Internacional contra Tuberculose. Copenhagen, 3-6 setembro 1950.
- 3 — Azulay, R. D. — A ação do BCG sobre a lepromino-reação. *O Hospital*, 34, 853, 1948.
- 4 — Fernandez, J. M. M. — Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas. *Revista Argentina de Dermatosifilologia*, 23, 425, 1939.
- 5 — Ginés, A. R. y Poletti, J. G. — La reacción de Mitsuda en los vacunados con B.C.G. Posibilidades de la vacunación B.C.G. en la profilaxis de la lepra. *Bol. Oficina San. Panamericana*, 25, 884, 1946.
- 6 — Pereira, P. C. R., Salomão, A., Mariano, J., Vieira, I. R., Pereira, A. C., Pires, U., e Casilo, A. — Da reversibilidade da lepromino-reação. *Arquivos Mineiros de Leprologia*, 12, 32, 1952.
- 7 — Ramirez, J. N. — Las correlaciones inmunológicas de la lepra con la tuberculosis. Su aplicación práctica. La vacunación BCG en la profilaxis de la lepra. Tese de Bachillerato, Lima, Perú, 1950.
- 8 — Rosemberg, J. — Immunity in Tuberculosis. Correlatório ao tema "Imunidade e Tuberculose". XII Conferência Internacional Contra a Tuberculose, Rio de Janeiro, 24-27 de agosto 1952.
- 9 — Rosemberg, J., Aun, J. N. e Macarron, B. — Evolução da alergia segundo os esquemas da orvacinação BCG. *Clínica Tisiológica*, 6, 125, 1951.
- 10 — 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. *Rev. Brasileira de Leprologia*, 18, 3, 1950.
- 11 — 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. *Rev. Brasileira de Leprologia*, 18, 129, 1950.
- 12 — 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. *Rev. Brasileira Leprologia*, 19, 9, 1951.
- 13 — 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. *Rev. Brasileira de Leprologia*, 19, 19, 1951.

14 — Rosemberg, J., Souza Campos, N., e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. IV — Inversão da reação de Mitsuda com BCG oral em indivíduos reiteradamente negativos à lepromina durante vários anos. *Rev. Brasileira de Leprologia*, 20, 67, 1952.

15 — Rosemberg, J., Souza Campos, N., e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VII — Influência do BCG oral sobre a reação de Mitsuda em indivíduos previamente positivos à lepromina. *Rev. Brasileira de Leprologia*, 20, 75, 1952.

16 — Rosemberg, J., Souza Campos, N., e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VIII — Posituação remota do Mitsuda por efeito da vacinação BCG oral. *Rev. Brasileira de Leprologia*, 20, 84, 1952.

17 — Valls, F. D., Camas, J. Mora, e Sala, C. D. — Influencia de la BCG y ôtras vacunas en la lepromino-reacción. *Actas Dermosifiliográficas*, Madrid, 42, 505, 1951.