

O B.C.G. NA PROFILAXIA DA LEPRO

(Revisão bibliográfica)

NELSON SOUZA CAMPOS *

Goiânia — Goiás

Trabalhos recentes têm demonstrado a propriedade do B.C.G. de, numa percentagem elevada de casos, tornar positiva a reação à lepromina em pessoas que a apresentavam anteriormente negativa.

Considerando como já estabelecido o valor prognóstico da reação de Mitsuda, não só entre os doentes mas principalmente entre os sãos, é de se reconhecer o valor que assume para a profilaxia da lepra a prática dessa vacinação no campo da Leprologia.

Essa verificação veio fortalecer a indiscutível correlação que existe entre tuberculose e lepra, já de há muito referida por vários autores, desde os primórdios da era bacteriológica da lepra. Parece fóra de dúvida que existem no complexo físico-químico do corpo bacteriano do bacilo de Koch, frações antigênicas que são comuns ao bacilo de Hansen.

Além das demonstrações sorológicas do desenvolvimento cruzado de anticorpos vários, o fato mais marcante pôsto em foco pelos pesquisadores, foi a propriedade de indivíduos de área não endêmica de lepra reagirem à lepromina quando sensibilizados por uma primo-infecção tuberculosa.

Esta co-sensibilização ou esta sensibilização de grupo, foi estudada por uma série de pesquisadores: Cummins e Williams ¹ na Inglaterra, Dubois ² na Bélgica, Boncinelli ³ na Itália, Radna ⁴ na África, Montañes ⁵ e Negro ⁶ na Espanha, Dharmendra e Jaikaria ⁷ nas Índias, Fernandez ⁸ na Argentina, Contreras e Jaquetti ⁹ na Espanha, Azulay e Convit ¹⁰ e Rotberg, Bechelli e Keill¹¹ nos Estados Unidos, dentre outros, observaram o alto percentual de positividade da lepromino-reação em indivíduos sãos, ou portadores de moléstias outras, em países não endêmicos ou de baixo índice endêmico de lepra, admitindo, a maioria deles, em suas conclusões, que a positividade à lepromino-reação, nos casos observados, se deva a uma co-sensibilização tuberculose.

A interrelação tuberculose e lepra mais se evidencia quando se comparam os resultados das reações tuberculinicas e leprominicas, não só em

* Médico do S.N.T. (encarregado da calmetização em massa da população do Estado de Goiás — Brasil).

países não endêmicos, como em países endêmicos de lepra. Notável trabalho sobre essa correlação apresenta Fernandez ¹²⁻¹³, que estudou comparativamente a reação de Mitsuda com as reações tuberculinicas, em doentes de lepra, em comunicantes, em pessoas supostas não leprosas, procedentes de país em que a lepra não é endêmica (França, Paris), em indivíduos não leprosos procedentes de país endêmico. Estudo mais ou menos idêntico realizaram Rosemberg, Souza Campos e Aun ¹⁴⁻¹⁵ sobre a correlação tuberculina-lepromina em coletividade infanto-juvenil sem contato conhecido de lepra (Ed. Dom Duarte), com contato conhecido, filhos de leprosos (Ed. Jacarei e Ed. Sta. Teresinha), em coletividade adulta sem contato conhecido com doente de lepra (Base do Galeão), entre doentes de lepra (Colônia Curupaíti) e entre tuberculosos, adultos e crianças do Hospital São Sebastião.

Zubiri e Moñus ¹⁶, na Espanha, fizeram idêntico estudo em coletividade adulta de área não endêmica de lepra.

Chaussinand, R.¹⁷ observou, em Saigon, 95% de concordância de positividade tuberculina-lepromina entre 231 crianças de 1 a 8 anos, 81% de concordância de negatividade de ambas as reações em 89 crianças. Estela Budiansky ¹⁸ no Brasil, Rio Grande do Sul, obteve em 42 crianças concordância de ambas as reações em 100% dos casos.

A prova de Mitsuda entre os tuberculosos foi estudada, dentre outros por Rotberg e Fleury de Oliveira ¹⁹, Rotberg ²⁰, Convit, Azulay, Bermudez e Salgado ²¹, Passos e colaboradores ²², Stancioli e M. Pires ²³, que observaram de modo geral a alta incidência da positividade da reação de Mitsuda entre os tuberculosos.

Neyra e Pesce ²⁴ fazem um completo estudo das correlações imunológicas entre lepra e tuberculose no Perú.

Da mesma forma os resultados das provas tuberculinicas entre os doentes de lepra, têm sido estudados por vários autores. Wade ²⁵ fez recentemente uma revisão completa da literatura, citando os trabalhos de Adant ²⁶, Austin ²⁷, Babes e Kalendero ²⁸, Cummins e Le Roux ²⁹, Dubois ³⁰, Evans ³¹, Fernandez ³², Floch e Lajudie ³³, Floch e Destombes ³⁴, Igarashi ³⁵ e Nicolle ³⁶. Hugo Pesce estudou igualmente a sensibilização à lepromina nos doentes de lepra de Apurímac; Sakuray ³⁸ no Japão e Schujman ³⁹ na Argentina, fizeram idênticos estudos. Entre nós, Fontes Magarão e Oliveira Lima ⁴⁰ trataram do mesmo assunto, estudando não só o resultado das provas tuberculinicas, como igualmente a incidência de tuberculose entre os leprosos. Wayson ⁴¹ no Hawai realiza um extenso e muito bom estudo focalizando a incidência da tuberculose entre os leprosos.

Em nossa opinião, o trabalho verdadeiramente precursor dos estudos sobre a correlação lepra e tuberculose, foi o de Rabelo Filho ⁴² "Sobre a co-infecção tuberculosa dos doentes de lepra", de 1935, no qual, além de fazer uma exaustiva e completa revisão bibliográfica-cronológica dos trabalhos sobre tuberculose e lepra, faz um inteligente estudo de patologia

comparada de ambas as infecções, sobretudo no terreno da etiologia e da anatomia patológica e no qual antevê todos os conceitos atuais que o evoluir de nossos conhecimentos têm revelado.

Esta rápida e por isso mesmo incompleta citação bibliográfica, mostra tão semente o interesse que o assunto, — correlação tuberculose e lepra e também, tuberculina-lepromina — vem despertando nestes últimos anos, demonstrando sem contestação que o fator tuberculose intervém igualmente e em alta percentagem na positividade da lepromino-reação. Não entraremos na apreciação da concordância de resultados de ambas as reações, quando comparados entre si, nem quando consideradas isoladamente, entre coletividades de área não endêmica ou sem contato conhecido com doente de lepra. Apenas queremos chamar a atenção de que a positividade da lepromino-reação, em áreas não endêmicas, tem sido considerada como uma co-sensibilização tuberculosa. Fernandez ⁴³⁻⁴⁴ estuda justamente os fatores que condicionam essa positividade, que deixou de ser uma reação específica, revelando um contágio prévio com doente de lepra, para admitir que além do contágio específico, a primo-infecção tuberculosa é outro fator que condiciona essa positividade, e que explica o alto percentual de positividade em área não endêmica.

Não é da mesma opinião Rotberg ⁴⁵ que considera a presença de um "Fator N" de resistência como elemento básico e fundamental para a positividade da lepromino-reação, que, quando presente, se revela em 80% dos indivíduos, "espontaneamente" através da idade. Diz, porém, que "as diferenças de reatividade podem aparecer já na infância, entre os comunicantes de doentes de lepra contagiantes", donde se conclui que a primo-infecção leprosa faz despertar, mais cedo, essa capacidade congênita do organismo. Voltaremos a discutir o trabalho de Rotberg quando tratarmos do "Fator N" na positividade da lepromino-reação.

O B.C.G. NA VIRAGEM DA LEPRIMINO-REAÇÃO

Faremos agora uma sucinta revisão bibliográfica dos trabalhos que referem o emprêgo do B.C.G. na viragem da lepromino-reação.

Cabe, sem dúvida, a J. M. M. Fernandez ¹², na Argentina, revelar, pela primeira vez, em 1939, a capacidade da vacina B.C.G. determinar a viragem da lepromino-reação. Relata esse autor que em 123 crianças, de 3 a 15 anos, de descendência não leprosa, negativas ao Mantoux e ao Mitsuda, uma vez vacinadas com o B.C.G. (não há detalhes quanto à técnica de vacinação, mas se é levado a admitir que tenha sido a via intradérmica), 119, ou 92%, apresentaram ulteriormente uma lepromino-reação positiva. Apesar da importância do assunto, semente 6 anos depois, em 1945, Ginés e Poletti ⁴⁶, no Paraguai, vacinaram pela técnica da multipuntura de Rosenthal, 31 indivíduos, filhos de leprosos, em idade de 9 meses a 18 anos, dos quais 20, foram previamente testados com resultado negativo, às provas

tuberculinicas e leprominica. Vinte e cinco dias após novamente testados à lepromina 15 se revelaram positivas (80%). As 11 restantes, de que não tinham dados sobre o resultado da reação de Mitsuda anterior, 9 positivaram à lepromina posterior (82%). Em 1948, Azulay⁴⁷, em nosso país, administrou o B.C.G. oral em dose única de 0,10 a 15 crianças, filhas de leprosos, negativas à tuberculina e à lepromina. Tratadas novamente com a lepromina 60 dias após, obteve resposta positiva em 12 (80%). Ainda em 1948, Chaussinand¹⁷, em Saigon, em 30 crianças de descendência não leprosa, negativas à tuberculina e à lepromina, verificou que a vacinação B.C.G. tornou positiva a reação de Mitsuda posterior, em 100% dos casos. Igualmente Chaussinand não informa sobre a técnica empregada, parecendo todavia ser a intradérmica que ele habitualmente usa. Em 1950, logo após terem Rosenberg, Souza Campos e Aun publicado os dois primeiros trabalhos sobre as relações imunobiológicas entre tuberculose e lepra, estudos iniciados no ano anterior (1949) Ramirez⁴⁸ no Perú publica sua tese de doutoramento, onde após estabelecer sumariamente as relações entre lepra e tuberculose e os conceitos gerais sobre alergia e imunidade, estuda mais detalhadamente a alergia e a imunidade na lepra e na tuberculose, as provas tuberculinicas nos doentes de lepra, a reação de Mitsuda nos tuberculosos, para terminar seu trabalho com o resultado da prova leprominica entre os vacinados com o B.C.G. e aplicação prática da vacinação B.C.G. na profilaxia da lepra. Vacinou, pelo método intradérmico, 53 pessoas, sem descendência leprosa, de idade até 30 anos, positivando ao Mitsuda, após o B.C.G., 43 delas (81-13%). Rosenberg, Souza Campos e Aun publicaram uma série de dez trabalhos¹⁵⁻⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁵¹⁻⁵²⁻⁵³⁻⁵⁴⁻⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷ entre 1950 e 1952, abrangendo um total de 662 individuos de ambos os sexos, dos quais 233 eram filhos de doentes de lepra e 429 sem história dessa doença em seus ascendentes. As idades variaram desde 5 dias de vida até 17 anos, sendo que 622 casos eram negativos à tuberculina, quando foram vacinados com o B.C.G., sendo que 40 já eram positivos à lepromina, sendo parte deles também positiva à tuberculina. Em 641 empregou-se a vacinação oral e em 21 a técnica de multipuntura de Rosenthal. Em todos os grupos em experiência obtiveram sempre 100% de respostas positivas ao Mitsuda, com a oro-vacinação, aplicando-se vários esquemas de administração da vacina. Um grupo à parte, justamente o constituido de crianças de mais idade foi vacinado com a dose única de 0,20 g. Nesse grupo obteve-se 92% de positividade. Finalmente, dos 21 casos vacinados pelo método parenteral, 20 positivaram o Mitsuda (95%). Também em 1951, foi publicado o trabalho de Valls e colaboradores⁵⁸, na Espanha, que revela o estudo realizado com o B.C.G. e outras vacinações. Entre os 15 becegeizados por escarificação, um (caso 1) já era portador de lepra nodular sarcóidea da infância. Entre os 9 casos tuberculino e lepromino-negativos obteve 4 casos de viragem da lepromina pós B.C.G. (44,4%). Entre 41 crianças, empregou a vacinação antivariólica e logo após antidiftérica, antitífica-paratífica e antitetânica. Das 18 crianças lepromino-negativas após a vacinação, 12 se tornaram positivas (72,22%). Mas dessas

12, nada menos que 7 casos tinham igualmente a tuberculina positiva. Ainda em 1951, Paulo Cerqueira e colaboradores ⁵⁹ oro-vacinaram com 0,60 de B.C.G. 42 filhos de hansenianos de 0 a 10 anos, dos quais 41 (97%) positivaram à reação de Mitsuda.

No X Congresso Brasileiro de Higiene, realizado em Belo Horizonte, foram apresentados vários trabalhos sobre o resultado do B.C.G. e sua capacidade de viragem da lepromino-reação. Floch ⁶⁰, na Guiana Francesa, obteve, após a administração do B.C.G. por escarificação e injeção intradérmica, em 338 crianças os seguintes resultados de viragem da lepromino-reação, da intradermo-reação preparada com o B.C.G. morto e da reação de von Pirquet: reação de Mitsuda, 73% de positividade; intradermo-reação com o B.C.G. morto, 91% e reação de von Pirquet, 78%. Ele conclui de seu trabalho: "que a transformação da reação de Mitsuda de negativa em positiva, pode ser conseguida por diversos meios, mas é a vacinação pelo B.C.G. que representa o método de escolha para obter este resultado". Budiansky e Enio Campos ⁶¹, de Porto Alegre, apresentaram os seguintes dados: em 38 crianças de 5 meses a 13 anos de idade, negativas à tuberculina e à lepromina, 9 sendo filhas de doentes de lepra e 5 com convivência anterior com os pais e 4 retiradas ao nascer e 29 vivendo em coletividade suposta sã, foi administrado o B.C.G. (0,20 por via oral), com os seguintes resultados: sobre os 9 filhos de doentes, viragem da reação de Mitsuda em 100% e sobre as 29 não comunicantes 72,4% de reações positivas e 13,7% de reações duvidosas. A. Salomão e Delor Ferreira ⁶², em Belo Horizonte, sobre 26 crianças de 4 a 36 meses, filhos de doentes de lepra, retiradas ao nascer, negativas às provas tuberculinicas e lepromínica após a administração do B.C.G. oral (0,20 em 22 casos e 0,40 em 4), obtiveram 100% de viragem da lepromino-reação. Paula Souza e colaboradores ⁶³ apresentaram nesse Congresso, 1953 ⁵⁸, um trabalho intitulado: "Influência do B.C.G. vivo e morto sobre a R. de Mitsuda". Esse trabalho, levado a efeito no Asilo Anjo Gabriel, em um grupo de 152 indivíduos de 0 a 20 anos, sendo 90% de 0 a 14 anos. Foram testados com tuberculina até 1/10 e lepromina. Por motivos supervenientes somente 76 desses indivíduos, 11 meses após, puderam ser novamente submetidos à reação de Mitsuda. O resultado desse novo teste demonstrou uma viragem da lepromino-reação de 70,6%, em casos com lepromino-negativa anterior, a que os autores denominaram de "viragem espontânea". Analisando o quadro IV vimos que dos 28 casos tuberculino-negativos ao primeiro teste, 5 se tornaram tuberculino positivos, isto é, sofreram nesse lapso de tempo uma contaminação tuberculosa, pois a prova tuberculina não se apresenta positiva "espontaneamente", ela exige sempre um prévio contato com o bacilo de Koch. Pelo menos nesses 5 casos o fator primo- infecção tuberculosa poderia ter intervido nessa positividade. Resumindo os casos restantes, 11, lepromino-negativos a outros 45 que entraram posteriormente às primeiras provas, jogaram com 30 casos Mitsuda negativos e 44 fracamente positivos, os quais foram divididos em 4 grupos: a) ad-

ministração do B.C.G. fresco, 17 casos; b) de B.C.G. com 5 dias passados o prazo de vitalidade, 15 casos; c) B.C.G. morto, 16 casos; d) testemunho, 15 casos. A esses grupos foram administradas 3 doses de 0,20 de B.C.G.. Os resultados foram os seguintes: viragem com o B.C.G. fresco 100% dos casos, viragem com o B.C.G. de 15 dias 60%, com o B.C.G. morto 66,6%, grupo testemunho 80%. Embora os autores refiram que os dados são estatisticamente inavaliáveis, pelo número reduzido de casos, todavia sofreram uma larga divulgação (X Congresso Brasileiro de Higiene, Belo Horizonte; III Congresso Brasileiro de Leprologia, Curitiba; VI Congresso Internacional de Lepra, Madrid, e publicado na Rev. Brasil. de Leprologia ⁶⁴). Discutiremos mais em detalhe esse trabalho quando focalizarmos a questão da viragem espontânea da lepromino-reação.

Fernandez ⁶⁰ apresentou, em Belo Horizonte, um trabalho intitulado "Influência do B.C.G. sobre a lepromino-reação", baseado no estudo de 257 indivíduos de ambos os sexos, dos quais 245 de idade entre 2 e 14 anos, vacinados com o B.C.G. por via intradérmica, obtendo o percentual de 92,8% de viragem. As conclusões de seu trabalho são as seguintes: "1ª — O fator inespecífico (*Mycobacterium tuberculosis*) exerce influência decisiva sobre os resultados de lepromino-reação nos indivíduos sãos, seja se trate de uma inoculação espontânea (infecção tuberculosa espontânea), seja provocada pelo B.C.G.; 2ª — Esta influência é mais apreciável sobre a reação tardia (92,8%) que sobre a precoce (48,6%); 3ª — A possibilidade de modificar o estado imuno-alérgico de um indivíduo são, mediante o emprego do B.C.G. pode ter resultados benéficos para a profilaxia da lepra".

No VI Congresso Internacional de Lepra realizado em Madrid, 1953, vários trabalhos foram apresentados sobre a capacidade do B.C.G. de determinar a viragem da lepromino-reação. Como não tivemos oportunidade de conhecer os originais desses trabalhos, relacionaremos apenas os resumos dos mesmos, publicados previamente pela direção daquele conclave.

Paula Souza e colaboradores ⁶⁶ apresentaram o trabalho já comentado acima, acrescido da observação de mais 63 crianças que haviam ingerido 0,60 de B.C.G. fresco ou morto e nas quais foram repetidas as provas tuberculínicas e lepromínicas, concluindo: "1º — alta viragem espontânea da reação de Mitsuda; 2º — positividade e intensificação remotas do inócuo; 3º — ausência de relação entre as reações de Mitsuda e tuberculínica". Os mesmos autores ⁶⁷ apresentaram "Viragem e intensificação espontânea da lepromino-reação nos escolares. Sua importância no estudo da influência do B.C.G. sobre a reação de Mitsuda", analisando a viragem espontânea de 74 com reação de Mitsuda inicialmente negativa e 108 com Mitsuda fracamente positiva. Comparam esses resultados com 110 crianças até 14 anos em que a reação de Mitsuda foi negativa e 195 fracamente positivas e às quais havia sido administrado B.C.G. fresco ou morto, por via oral. Constatam viragem espontânea da reação de Mitsuda em cerca de 75% dos

casos com prazos de observação variando de 30 dias a 11 meses, bem como intensificação das reações. Não referem no resumo o percentual de viragem em seguida ao B.C.G., concluindo que a importância desse fator deve ser levada em conta ao se relacionar a interferência do B.C.G. nas viragens lepromínicas.

Bechelli e colaboradores ⁶⁸ apresentaram "Calmetização de holandeses radicados há cerca de 3 anos no Brasil e sem contato com doentes de lepra", cujas conclusões foram as seguintes: "1ª — Grupo de 37 holandeses que tomaram B.C.G. fresco, oral (0,20, uma ou três vezes alguns adultos na dose única de 0,40), a positividade da reação de Mitsuda ocorreu em 81,08% dos 9 casos. Em um grupo de controle (41 indivíduos igualmente leprominonegativos) a positividade foi observada em elevada percentagem. 2ª — Num terceiro grupo de 24 holandeses com Mitsuda fracamente positivo (+), após administração do B.C.G. nas dosagens acima intensificou-se a reação de + para ++ e +++ em 24,14% dos casos, em contraste com o grupo controle em que foi de 8,33%".

Rotberg ⁶⁹⁻⁷⁰ apresentou o trabalho "Fator N" de resistência à lepra e relações com a reatividade lepromínica e tuberculínica", concluindo: 1º — A infecção tuberculosa por si só, sem o fator N básico, não determina positividade da lepromino-reação; todos os lepromatosos, incipientes ou graves são Mitsuda negativos, embora 80% desses sejam Mantoux positivos; 2º — Na presença do "Fator N" básico, a infecção leprosa, tuberculosa, e o B.C.G. determinariam a positividade da lepromino-reação. O B.C.G. não torna Mitsuda positivos os lepromatosos (fator N ausente), nem a minoria de sãos, privados do fator N. Contudo, o B.C.G. provocaria, artificial e precocemente (o grifo é nosso) lepromino-positividade dos indivíduos dotados do fator N".

Paula Souza e colaboradores ⁷¹ apresentaram "B.C.G. vivo, de 15 dias, e morto, em escolares sãos e viragem ou intensificação da lepromino-reação", concluindo: "Nos escolares com reação lepromínica negativa ou duvidosa a positividade ocorreu com o B.C.G. fresco em 86,49%, com o de 15 dias, em 77,78%, com o B.C.G. morto em 68,97% e em um grupo testemunho, 80% dos casos de viragem espontânea". Comentaremos, mais tarde, estes resultados.

Convit e colaboradores ⁷² apresentaram trabalho intitulado "Hallazgos clínicos y variaciones de la prueba lepromínica en contactos calmetizados que viven en un foco de lepra". O objetivo da comunicação, segundo os autores, é o "dar a conhecer os achados clínicos e as modificações da reação de Mitsuda, observados em 107 indivíduos, originariamente Mitsuda negativos e suas manifestações clínicas aparentes de lepra" acompanhados durante 3 anos em exames anuais. Todos são contatos mais ou menos diretos de doentes de forma lepromatosa com quem convivem ou mantêm vínculos com riscos de contágio. Em 1950 praticou-se a vacinação B.C.G. em 106 dessas pessoas, das quais 96 (90,5%) positiveram a reação de Mit-

suda, 7 permaneceram negativos e 3 não praticaram a leitura. Os negativos foram revacinados no curso da experimentação e ao terminar esta (março 1953) apenas um permanecia negativo ao Mitsuda. O resultado do exame clínico foi o seguinte: em 1953 encontrou-se um caso lepromatoso, com lesões maculosas justamente o caso não calmetizado, e 3 casos tuberculóides um caso com Mitsuda positivo.

Urquijo e colaboradores ⁷³, na Argentina, apresentaram "El B.C.G. en la profilaxia de la lepra", assim resumido: A vacinação por via oral B.C.G., em 6 doses de 0,10 administrados mensalmente, em pessoas em sua maioria menores, tuberculino e lepromino-negativos, depois de completada a vacinação deram resultado 100% de positividade à prova de Mitsuda. No resumo não informa o número de casos observados.

Antônio Carlos Pereira ⁷⁴, de Juiz de Fora (Minas), apresentou "Aplicação do B.C.G. em Preventórios", tendo observado: "em 78 casos de menores, filhos de doentes, retirados ao nascer com provas tuberculínicas e lepromínicas negativas, a viragem de lepromino-reação em 100% dos casos após vacinação com o B.C.G. oral em doses variáveis de 0,10 a 0,60".

Ernesto Ayer Filho e colaboradores ⁷⁵, com o trabalho "Positivização da reação de Mitsuda, primitivamente negativa, pelo emprego do B.C.G. oral e em paucipuncturas em filhos sadios de hansenianos, internados em Preventório", obtiveram 100% de viragem de lepromino-reação. Não informam no resumo o número de casos.

Paulo Cerqueira e colaboradores ⁷⁶ apresentaram "Imunidade induzida na lepra", trabalhando em equipe, "vacinando alguns milhares de comunicantes e outras pessoas residentes em área de endemia hanseniana". Após o exame clínico fazem as reações de Mitsuda e quando esta negativa administram o B.C.G., por via oral. "Mais de 90% dos casos mostram a viragem do teste". Essas experiências já datam de mais de 3 anos.

Arguello Pitt e colaboradores ⁷⁷, de Córdoba (Argentina), apresentaram "Experiências acerca de las relaciones inmunobiológicas entre lepra y tuberculosis. Premunición con B.C.G.. Su valor en la profilaxis de la lepra", e estudam um grupo de 60 conviventes, que são calmetizados por via oral (1,40 em quatro semanas) e via intradérmica (0,30 mg) e via mista (oral e intradérmica, obtendo por via oral 66% de viragem, por via intradérmica 70% de viragem e com a via mista 85,70%.

Este trabalho foi escrito em Goiânia, onde não nos foi possível consultar uma bibliografia mais completa. Pedimos por isso escusas se algum outro trabalho foi publicado sobre o assunto e não foi por nós aqui referido.

O quadro sinótico junto nos dará uma vista de cômputo dos trabalhos aqui enumerados, com os respectivos resultados.

POSITIVIDADE "ESPONTÂNEA" DA LEPROMINO-REAÇÃO

R. Paula Souza, L. M. Bechelli e colaboradores defendem o conceito de que a reação de Mitsuda se positiva "espontâneamente", independente do B.C.G. e da primo-infecção tuberculosa, e, contrariando a própria opinião de um deles (Bechelli ¹¹), negam qualquer correlação entre as provas tuberculinicas e leprominica ⁶⁶. Admitem, todavia, e nem podiam deixar de fazê-lo, que o B.C.G. vivo positiva a prova da lepromina porém apenas em percentual equivalente à chamada positividade "espontânea", e que o B.C.G. com prazo de vitalidade esgotado, e até o mesmo morto pelo calor, possuem a mesma capacidade. Convertem assim a positividade da lepromino-reação — e tudo que ela significa em Leprologia — em um fenômeno biológico absolutamente banal, corriqueiro, visto que, com a simples presença do fator N de Rotberg o indivíduo "espontâneamente", se torna lepromino-positivo, e por conseguinte resistente à infecção leprosa. Se as coisas se passassem assim a incidência da lepra deixaria de ser o problema de saúde pública que é.

Mas, vejamos o que esses autores denominam positividade espontânea da lepromino-reação. Uma série de grupos de indivíduos, de todas as idades (4, 10, 20, 40 anos), crianças e adultos, de ambos os sexos, são rigorosamente selecionados, por sexo, cor, grupo étnico, etc., para uma cuidadosa e correta observação do efeito do B.C.G., vivo e morto, e da positividade espontânea (grupo testemunho). Todos são testados previamente com a tuberculina e a lepromina, com resultado negativo. Esperam 30, 60, 90 dias, quando são novamente testados e, no prazo regulamentar da leitura ou mais tardiamente, observam a positividade em percentual equivalente nos grupos em experimentação. "A comparação das viragens espontâneas apresentadas pelo grupo testemunho com as viragens ocorridas nos grupos que tomaram B.C.G., fresco ou morto, não mostram diferenças significantes" ⁶⁶. Se o grupo testemunho que não tomou B.C.C. positivou espontâneamente a lepromino-reação em percentual equivalente, não mostrando diferença significativa, ou "não diferiram estatisticamente" ⁶³ ao grupo calmetizado, é lógico concluir, que se o grupo que tomou B.C.G. não o tivesse feito se positivaria com o mesmo percentual que o grupo testemunho e daí, como conclusão inevitável: o B.C.G. não interfere na positividade da lepromino-reação, pois que o grupo testemunho se positiva em percentual equivalente.

Mas, esta viragem "espontânea" do Mitsuda, não é bem espontânea. Esses indivíduos testados pela primeira vez aos 4, 10, 20, 40 anos, durante esse prazo pregresso da vida de cada um (4, 10, 20, 40 anos) não adquiriram as condições biológicas "espontâneas" para a positividade. Testaram com resultado negativo à primeira inoculação do antígeno. Viveram todos esses anos, sofreram talvez doenças infecciosas as mais diversas, várias vacinações, pelo menos as comuns a toda a população. Nada disso

entreviu pura que as condições biológicas que condicionam essa positividade se despertasse. Estavam dormindo. Inoculam-se dois antígenos diversos em sua natureza mas talvez com frações idênticas. Isso os autores não aceitam. Eles são diversos em sua essência. O organismo desses indivíduos não se manifesta. Continua dormindo. Resultado negativo a ambos os antígenos. Trinta, sessenta, noventa dias após, são novamente inoculados com os mesmos antígenos. Mas o que 4, 10, 20, 40 anos de vida pregressa não conseguiu, 30, 60, 90 dias, uma fração mínima de tempo na vida desses indivíduos, o fez: os testes se positivam, ou pelo menos um, o lepromínico. Parece lógico concluir que foi o primeiro teste que sensibilizou o organismo ao segundo, como pensa também Tisseuil, porque não é crível que nessa fração de vida desses indivíduos, as condições biológicas que condicionam essa positividade ("Fator N" de Rotberg) se despertassem tôdas elas "espontaneamente", justamente no meio tempo de duas inoculações e ao mesmo tempo. Creio que os autores estarão de acôrdo com esse raciocínio. Só podia ser a primeira inoculação do antígeno de Mitsuda, que sensibilizou à segunda. Por isso achamos que não é bem "espontânea" essa positividade. Ela parece ter sido secundária à primeira inoculação,

Precisamos de antemão dizer que os autores não definem e nem explicam o que eles chamam de positividade espontânea, e muito menos explicam o fenômeno. Por isso é que nós, pelas conclusões dos trabalhos apresentados por eles, deduzimos o raciocínio acima. Assim, parece-nos, os autores põem num mesmo pé de igualdade os fatores que a maioria dos que trabalham com o B.C.G. julga capazes de positivar a lepromino-reação: a infecção leprosa (entre os conviventes e nos países de alta endemia leprosa), a primo-infecção tuberculosa, a vacina B.C.G. e talvez outras condições, ainda não identificadas, com a inoculação pura e simples de um antígeno inativado. Isto é, atingem o mesmo fim, tanto a inoculação de um antígeno constituído de germe e tecido, inativado (fervido, fenicado e autoclavado) que a inoculação de germes virulentos, K e H, e germes avirulentos porém vivos e conservando suas propriedades imunizantes, o B.C.G.. A conclusão tirará aqueles que nos lerem.

Porém aqueles que, por suas funções tiveram oportunidade de praticar a lepromino-reação seriada no tempo, sobretudo os que tiveram a si a vigilância dos menores internados em Preventórios, verificaram sempre que, em época anterior ao B.C.G., havia crianças que sofriam não 2, mas 4, 6, 8 inoculações de antígeno de Mitsuda seriadas no tempo, sem sofrerem qualquer modificação. Estariam sem dúvida dentro da "faixa anérgica" de Rotberg para os autores partidários da positividade espontânea.

Mas sucede que eles absorveram certa dose de B.C.G. e à primeira inoculação do antígeno lepromínico, em seguida à vacina, se positivaram em

percentual elevado. As inoculações seriadas no tempo do antígeno inativado, 2, 4, 6, 8 vezes, nada fizeram nesses organismos. A introdução de uma dose de B.C.G. conseguiu torná-los aptos a reagir.

O quadro das páginas em anexo, relaciona uma série dessas crianças observadas no Preventório de Goiânia, em 1953. Trinta e quatro indivíduos de 4 a 20 anos de idade, sobre um total de 27, reiteradamente negativos ao Mitsuda (1 vez 2 casos; 2 vezes 1 caso; 4 vezes 7 casos; 5 vezes 6 casos; 6 vezes 6 casos; 7 vezes 1 caso e 9 vezes 1 caso) após o uso de 3 doses de 0,20 de B.C.G. positivaram a lepromino-reação no tempo regulamentar da leitura.

Aliás uma série de leprologistas responderam a uma carta que Tisseuil endereçou ao editor do *International Journal of Leprosy* ⁷⁷, sobre a positividade do Mitsuda, em seguida à segunda inoculação do antígeno e nenhum aceitou esse fato.

Se não foi a reinoculação do antígeno, não sabemos como compreender e interpretar esses resultados. Muito provavelmente, nos trabalhos posteriores, os autores se encarregarão de fazê-lo.

"FATOR N" DE RESISTÊNCIA

E' conhecida, para tôdas as doenças endemo-epidêmicas, a capacidade natural de certos organismos serem refratários às mesmas, da mesma forma que é acaciano afirmar que as doenças incidem, com gravidade maior ou menor, de indivíduo para indivíduo.

E também, que os surtos de certas epidemias, e a incidência de certas endemias, variam de intensidade e de gravidade, de país para país e de uma época para outra. Fator resistência, individual ou coletiva, ou fator virulência, de surto para surto, são fatos clássicos, conhecidos, indiscutíveis.

Mas, até que ponto essas variações de gravidade e intensidade, são condicionadas pelo fator resistência natural, ou adquirida, ainda não está definitivamente estabelecido, como não está estabelecido, senão teoricamente, qual o percentual de organismos naturalmente resistentes, ou constitucionalmente predispostos às doenças. Em outras palavras, quais os organismos que possuem uma imunidade natural, absoluta ou relativa, frente às infecções, ou uma predisposição inata, também absoluta ou relativa.

Esta questão de patologia geral se aplica a tôdas as enfermidades infecciosas e a lepra não pode fugir à regra geral. Sabemos de organismos imunes a ela, como sabemos de organismos predispostos a ela. Dos indivíduos passamos para a família, da família à coletividade e da coletividade

aos povos. Há indivíduos, há famílias, há coletividades, há povos com resistência maior ou menor à infecção leprosa. Mas até que ponto a imunidade natural ou congênita, ou a imunidade ou estado de resistência adquirida, específica ou para-específica, sejam responsáveis pela maior ou menor incidência da doença, nós não sabemos exatamente. O que sabemos, pela observação dos fatos, é que a imunidade ou resistência adquirida, condiciona de maneira muito mais preponderante que a imunidade natural ou congênita, a determinação da maior ou menor incidência de uma endemia ou epidemia. Da mesma forma que o estado de imunidade ou resistência natural, a predisposição ou sensibilidade congênitas (ausência da capacidade de formação de anticorpos) é igualmente rara. Quaisquer estatísticas que se compulse, nas endemias ou epidemias em que seja de fácil verificação esse fato, o número de imunizados artificialmente que adoece é em percentual pequeno, de tal modo desprezível, que sua existência nunca contra-indicou os processos de vacinações correntes (difteria, tifo, coqueluche, febre amarela, varíola, etc.) como medida profilática.

Indiscutivelmente há fatores eventuais, espontâneos, adquiridos, supervenientes, que interferem não só na incidência como na gravidade maior ou menor de uma doença infecciosa, endêmica ou epidêmica, no indivíduo ou numa coletividade. Mas esses fatos obedecerão à regra geral da patologia de todas as doenças, porque seria absurdo admitirmos para a lepra condições particulares e especiais que a diferencie das demais infecções e isso até que se demonstre concreta e objetivamente esses fatores ou condições diversas.

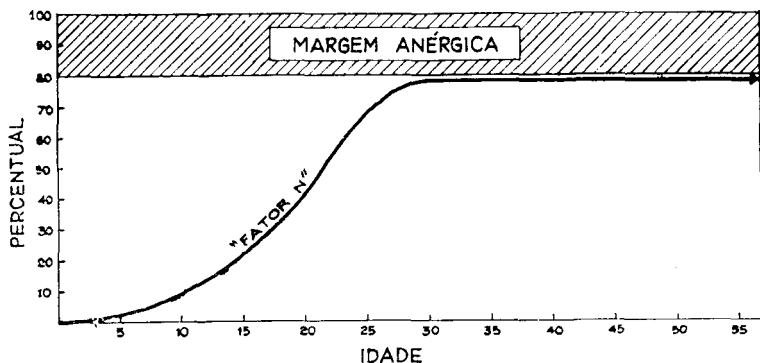
Este pequeno intróito nos domínios da patologia geral é feito para justificar o conceito da existência de um "Fator N" de resistência, tão brilhantemente defendido por Rotberg⁶⁹⁻⁷⁰. Ele existe, como poderíamos, da mesma forma, criar o "Fator P" de predisposição. Um seria antagônico ao outro. Nós mesmos já dissemos⁷⁰⁻⁸⁰ "todos nós nascemos naturalmente predispostos ou imunes à lepra". Mas estas condições naturais de defesa do organismo, necessitam, para desempenhar o seu papel, serem despertadas. Por si só, "espontaneamente", "naturalmente" elas não desempenham seu papel. Elas só entram em ação quando o mecanismo complexo da imunidade esteja plenamente preparado para tal. Pequenas infecções naturais, específicas ou não, a vacinação específica ou para-específica, talvez outros fatores, admitidos mas não suficientemente demonstrados, possuam a capacidade de despertar as defesas naturais, congênitas do organismo e criar um estado refratário, imunitário, absoluto ou relativo. Essas mesmas condições de refratariedade têm gradações. Elas podem ser aumentadas pela própria infecção ou pela vacinação, como podem ser diminuídas por estados de carência orgânica.

Refratariedade absoluta, tanto quanto predisposição absoluta são excepcionais. Há sempre uma relatividade nesses fenômenos, porque o me-

canismo íntimo da imunidade é assaz complexo, sendo o resultado de múltiplas e variadíssimas reações das defesas orgânicas. Não há assunto de patologia mais explorado e mais discutido. Basta observar a clínica e a epidemiologia, para disso nos certificarmos.

O problema frente à Leprologia é idêntico em sua complexidade. Defendendo a existência dêsse "Fator N" na lepra, que ninguém pode contestar, Rotberg estabelece uma curva, segundo a qual, aos 30 anos a coletividade, de modo geral, atinge ao acme de seu desenvolvimento (80%). E estabelece em sua segunda conclusão ⁶⁹: "Na presença do Fator N básico, a infecção leprosa, tuberculosa e o B.C.G. determinariam a positivação da leprominoreação". Estamos de acôrdo. Aos 30 anos os indivíduos que possuem o Fator N, básico, positivam a lepromino-reação, assim como de que "a infecção leprosa, tuberculosa e o B.C.G. determinariam a positivação da leprominoreação", despertando o "Fator N". Na ausência ou conhecimento, de qualquer dos fatores acima referidos, o organismo "espontaneamente" atingiu ao acme da curva. Para chegar a curva até 80% e criar os 20% da margem anérgica, Rotberg desprezou do percentual dos trabalhos conhecidos, as reações de fraca intensidade $\pm$ e $+$. Mas os organismos que reagem com reações de fraca intensidade ($\pm$ e $+$) não podem ser considerados negativos, e serem incluídos na faixa anérgica. Admitimos que a capacidade de defesa dêsses casos, é relativa, insuficiente, mas não podem ser considerados como negativos absolutos. Talvez houvesse necessidade, neles, de novo estímulo ou de maior estímulo. Assim somos propensos a acreditar que a "faixa anérgica" com "fator N" ausente, ou "fator P" presente, seja menor, talvez 10%. Estamos todavia de acôrdo com sua existência.

CURVA DE AUMENTO DO "FATOR N" _ DE ROTBERG _ SEGUNDO A IDADE



Se nós sobrepusermos a curva da alergia tuberculínica entre a população dos centros urbanos, à curva do "Fator N", que é a curva da positividade lepromínica, veremos que elas praticamente se sobrepõem. Não há dúvida que são os tuberculizados que condicionam a ascensão da curva dos lepromino-positivos até o seu acme na idade adulta. A prática dessa reação entre os conviventes de tuberculose, tuberculizados ou já tuberculosos, confirma a veracidade do fato. E mais, se buscarmos essa curva em coletividade rural, tanto a curva tuberculínica como a lepromínica são bastante inferiores. Em Inhumas (Estado de Goiás), ela não atingiu a 40% no adulto.

Se a calmetização acarreta a positivação da lepromino-reação, em mais de 90% entre as crianças, nada mais lógico que sua prática, nada mais justificado que desde a primeira infância, o organismo esteja em condições de positivar a lepromino-reação, o que só faria aos 30 anos, "espontaneamente". Porque não sabemos o futuro daquele que, embora portador do "Fator N", quiescente, ainda lepromino-negativo, viesse a sofrer uma contaminação maciça pelo B.H..

O B.C.G. NA PROFILAXIA DA LEPRO

Depois dos resultados obtidos pela calmetização, em várias partes do mundo, por autores colocados em condições de observação as mais diversas, inclusive por aqueles que sem negarem a positivação da lepromino-reação pelo B.C.G., calocam todavia uma teórica positividade espontânea em primeiro plano, temos que reconhecer que o VI Congresso Internacional de Leprologia, de Madrid, andou absolutamente certo recomendando a calmetização em geral, e mais particularmente aos comunicantes, como elemento auxiliar na moderna luta antileprótica.

A inocuidade do B.C.G. é ponto pacífico. Está incorporado como elemento indispensável na luta antituberculosa em todos os países. Inverte a lepromino-reação de negativa para positiva, segundo a opinião da maioria quase absoluta dos pesquisadores em percentual sempre acima de 80%. Diante disso qual o motivo de seu não incorporamento ao organismo anti-leprótico?

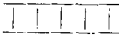
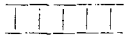
Qual o inconveniente que há na difusão de seu emprêgo?

Respondam os opositores do emprêgo do B.C.G. na tuberculose e na lepra.

Nome	Idade (anos)	Convivência com docente			Mitsudas anteriores		B.C.G.		Mitsuda posterior		
		Grau parentesco	Tempo conviv.	lepra F. da	Data	Resultado	Data	Dose	Data	48 horas	25 dias
1) Ozini B. A.	13	Mãe	3 anos	L. C.	28- 7-949 27- 8-950 27-10-950 11- 5-951 14- 9-951 27-10-951	 	31-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,50	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F	+
2) Iraní R. R.	9	Pai	3 anos	L. C.	5-11-952		10-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F	+
3) Jacy G.	13	Pai e mãe	1 ano	L. C.	11- 4-950 20-10-950 11- 9-951 27-10-951	 	22-11-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,50	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F	++
4) Leonice B.	7	Pai	4 anos	L. C.	10-11-950 2- 3-951 14- 9-951 27-10-951	 	27-11-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F	+
5) Doracina R.	4	Mãe	1 ano	L. C.	23- 2-951		13-11-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F	-
6) Oswaldina P. C. .	6	Mãe	4 anos	L. C.	28- 8-950 20-10-950 11- 5-951 14- 9-951 27-10-951	 	27-11-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F	+
7) Donalva F. S.	9	Pai e mãe	6 anos	L. C.	20- 4-950 28- 8-950 20-10-950 11- 5-951 14- 9-951 27-10-951	 	13-11-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F	++

8) Florentino S.	10	Mãe	8 anos	L. C.	12- 7-950	—	31-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,50	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F 5 mm	++ ule
9) Maria G.	10	Pai	1 ano	L. C.	26- 4-947 12-11-948 20- 4-949 21- 1-950 20-10-950 11- 5-951 14- 9-951	—	27-11-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	—	+
10) Leonidia P. C.	12	Mãe	5 anos	L. C.	28- 8-950 20-10-950 11- 5-951 14- 9-951 27-10-951	—	31-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,50	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F —	+
11) Lázara M. J.	11	Mãe	4 anos	L. C.	1- 2-950 12- 6-950 14- 9-951 27-10-951	—	31-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F —	++
12) Lusnar B. V.	6	Mãe	4 anos	L. C.	11- 1-951 2- 3-951 11- 5-951 4- 9-951	—	31-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F —	+
13) Enedina P. C.	5	Mãe	3 anos	L. C.	28- 8-950 20-10-950 11- 5-951 14- 9-951	—	22-11-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	—	+
14) Raimundo P. S.	11	Mãe	9 anos	L. C.	28- 8-950 11- 5-951 14- 9-951 27-10-951	—	31-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,50	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F —	+
15) M. O. B.	6	Pai	4 anos	L. C.	2- 2-950 13- 6-950 11- 5-951 14- 9-951 27-10-951	—	31-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	—	—

Nome	Idade (anos)	Convivência com doente			Mitsuda anteriores		B.C.G.		Mitsuda posterior		
		Grau parentesco	Tempo conviv.	F. da lepra	Data	Resultado	Data	Dose	Data	48 horas	25 dias
16) Maria T. P.	5	Mãe	1 mês	L. C.	2- 2-950 13- 6-950 11- 5-950 14- 9-951 27-10-951	— — — — —	31-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	—	+
17) Manuel A. C. ...	7	Pai e mãe	4 anos	L. C.	26- 4-949 2- 2-950 13- 6-950 26-10-950 11- 5-951 14- 9-951	— — — — — —	31-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F 8 mm	++ ule
18) Valdevino B. S. .	17	Pai	8 anos	L. C.	5-11-952	—	10-12-952 11- 3-953 24- 4-953	0,20 0,20 0,50	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	—	—
19) Divino A. C. ...	13	Mãe	9 anos	L. C.	11-11-950 2- 3-951 11- 5-951 27-10-951	— — — —	31-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,50	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	—	+
20) Ivon S. G.	5	Pai	5 dias	L. C.	13- 6-950 11- 5-951	— —	13-11-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953	F —	+
21) Geraldo A. O. ...	13	Pai	1 ano	L. C.	7-10-950 5-12-950 2- 3-950 11- 5-951 14- 5-951 27-11-951	— — — — — —	13-11-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,50	25- 5-953 20- 6-953	F —	++ ule

22) Vicente P.	6	Mãe	3 meses	L. C.	2- 2-950 13- 6-950 20-10-950 11- 5-951 14- 9-951 27-10-951		13-11-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,50	26- 5-953 28- 5-953 20- 6-953		+
23) Margarida L. C. .	6	Pai	3 meses	L. C.	2- 1-950 13- 6-950 11- 5-951 14- 9-951 27-10-951		31-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953		+
24) Miguel X. C. ...	16	Pai	9 anos	L. C.	26- 4-947 20-11-947 12-11-948 26- 4-949 2- 2-950 13- 6-950 11- 5-951 14- 9-951 27-10-951		31-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,50	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953		+
25) José M. F.	6	Pai e mãe	2 meses	L. C.	2- 2-950 13- 6-950 11- 5-951 14- 9-951 27-10-951		22-11-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,50	26- 5-953 28- 5-953 20- 6-953		+
26) Heleny G. R. ...	7	Pai e mãe		L. C.	24- 4-950 13- 6-950 20-10-950 11- 5-951 14- 9-951 27-10-951		31-12-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,40	25- 5-953 27- 5-953 20- 6-953		++
27) João N. P.	4	Pai e mãe	8 meses	L. C.	2- 2-950 13- 6-950 11- 5-951 14- 9-951 27-10-951		27-11-952 11- 3-953 20- 4-953	0,20 0,20 0,50	26- 5-953 28- 5-953 20- 6-953		+

BIBLIOGRAFIA

1. Cummins, S. L. e Williams, E. M. - Cutaneous sensivity to acid-fast bacilli in suspension. "Brit. Med. Journ", 1(1934)702.
2. Dubois, A. - La réaction de Mitsuda. "Bull. Soc. Pat. Exot ", 29(1936)649.
3. Boncinelli, U. - Richerche ed osservazioni sulla reattività cutanea dei lebbrosi alle cosidette "lepromine". "Giorn. Ital. de Derm. e Sifil.", 78(1937) 630.
4. Radna, R. - Note sur la réaction de Mitsuda chez les sujets indemnes de lèpre. "Ann. de la Soc. Beige de Med. Trop.", 18(1938)63.
5. Montañes, P. - La intradermo-reacción al bacilo de Hansen. "Trabajos Del Sanatorio Nacional de Fontilles" (España), pg. 55, 1934.
6. Negro, E. - Contribución al estudio de la alergia en la lepra. Id. id., pg. 179, 1934.
7. Dharmendra e Jaikaria, S. S. - Studies of the lepromin-test. II. Results of the test in healthy persons in endemics and non endemics areas. "Leprosy in India", 13(1941)40.
8. Fernandez, J. M. M. - Sensibilization to lepromin in presumably non leprous individuals. "Internat. Jour, of Leprosy", 11(1943)15.
9. Dueñas, F. C., Contreras, D. F. e Del Pozo, G. J. - La reacción de Mitsuda en sujetos alejados de ambiente leprogeno. "Rev. Med. Fontilles" (Valencia - España), 2(1948)23.
10. Azulay, R. D. e Convit, J. - The Mitsuda-test in non-leprous persons in a non-endemic country. "Int. Journ. of Leprosy", 15(1947)264.
11. Rotberg, A., Bechelli, L. M. e Keil, H. - The Mitsuda reaction in a non leprous areas. "Int. Journ. Leprosy", 18(1950)209.
12. Fernandez, J. M. M. - Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas. "Rev. Arg. de Dermosifil.", 23(1939)425.
13. Fernandez, J. M. M. - Influencia del factor tuberculosis sobre la reacción a la lepromina. Rev. Argentino-Americana de Ciencias Médicas (B. Aires), 1 (1943)592.
14. Sousa Campos, N., Rosemberg, J. e Aun, J. N. - Da relação imuno-biológica entre tuberculose e lepra. II. Da interrelação entre reações tuberculínicas e lepromínicas em filhos de doentes de lepra. Rev. Bras. de Leprol., 18(1950)117.
15. Rosemberg, J., Sousa Campos, N. e Aun, J. - Da correlação entre as provas tuberculínicas e lepromínicas. Trabalho apresentado ao VI Congresso Int. de Lepra de Madrid. Out. 1953.
16. Vidal, A. Z. e Monús, M. R. - Las reacciones con tuberculina (Mantoux) e lepromina (Fernandez e Mitsuda) en sujetos de zona isenta de lepra. "Actas Dermo-Sifilif." (Madrid), 42(1951)872.
17. Chaussinand, R. - Prémunition relative anti-lépreuse par la vaccination au B.C.G. ler. Congr. Intern. du S.C.G., Paris, 1948 (66).
18. Budiansky, E. - Comportamento da alergia tuberculínica em filhos de leprosos após a calmetização. Rev. Bras. Leprol., 17(1949)27.
19. Rotberg, A. e Fleury Oliveira, J. - A reação da lepromina na tuberculose. Rev. Bras. Leprol. (número especial), 5(1937)287.
20. Rotberg, A. - Estudos sobre as reações tuberculínicas na lepra. Rev. Bras. Leprol.. 6(1938)245.

INVERSÃO DO MITSUDA POR EFEITO DA ADMINIS

A u t o r e s	Ano	Número de indi- víduos vacinados	Idade
Fernandez, J. M. M. (12)	1939	123	3 a 15 anos
Ginez, A. R. e Poletti, J. G. (46)	1945	20	1 a 16 anos
Azulay, R. D. (47)	1948	15	Crianças (?)
Chaussinand, R. (17)	1948	30	Crianças (?)
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. (49)	1950	12	1 a 18 meses
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. (49)	1950	27	1 a 18 meses
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. (50)	1950	13	10 dias a 34 meses
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. (50)	1950	23	10 dias a 34 meses
Ramires, J. N. (48)	1950	53	0 a 30 anos
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. (52)	1951	30	5 dias a 11 meses
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. (52-A)	1951	47	10 dias a 26 meses
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. (57)	1951	20	14 dias a 14 meses
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. (57)	1951	20	3 meses a 11 meses
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. (57)	1951	21	3 meses a 14 meses
Valls, F. D., Camas, J. M. e Sala, C. D. (58)	1951	15	1 a 14 anos
Pereira, P. C. R. e colabs. (59)	1951	42	0 a 10 anos
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. (53)	1952	63	2 a 12 anos
Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. (15)	1952	346	6 a 17 anos
Floch, H. (60)	1953	338	Crianças (?)
Budianski, E. e Campos, E. C. (61)	1953	9 29	5 meses a 13 anos
Salomão, A. e Ferreira, D. L. (62)	1953	26	4 meses a 36 meses
Sousa, R. P., Ferraz, N. T. e Bechelli, L. M. (63)	1953	6 5 6	0 anos a 20 anos
Fernandez, J. M. M. (65)	1953	257	245 de 2 a 14 anos
Sousa, R. P., Ferraz, N. T. e Bechelli, L. M. (67)	1953	110	0 a 14 anos
Bechelli, L. M., Quagliato, R. e Nassif, S. J. (68)	1953	37	Adultos
Convit, J., Gonzalez, C. L., Rasi, E. e Sisirucá, C. (72)	1953	106	?
Pereira Filho, A. C. (74)	1953	78	Crianças
Sousa Campos, N. (17)	1954	27	4 a 16 anos
Sousa, R. P., Ferraz, N. T. e Bechelli, L. M. (66)	1953		
Sousa, R. P., Bechelli, L. M., Ferraz, N. T. e Quagliato, R. (71)	1953		Escolares
Urquijo, C., Colombo, V., Baligna, L. M. e Gatti, J. Cã (73)	1953	?	?
Ayer Filho, E., Salomão, A. e Ferreira, P. L. (75)	1953	—	Crianças
Pereira, P. C., Coelho, J. T., Abrahão, H., Henrique, A. A., Azevedo. J. G. e Carvalho, G. C. (76)	1953	Alguns milhares	—
Pitt, L. A., Consigli, C. A., Dagny, A. e Peña, J. M. (77)	1953	60	?

TRAÇÃO DO B.C.G. — RESULTADOS GERAIS

Técnica e via de administração do BCG	Dose de BCG	Positivção do Mitsuda		Descendência dos vacinados	Observações
		Nº de casos	Porcentagem		
Parenteral (?)		113	92%	Não leprosa	
Multip. — Rosenthal		15	80%	Leprosa	
Oral	Dose única de 0,1 g	12	80%	Leprosa	
?		30	100%	Não leprosa	
Oral	Dose única de 0,10 g	12	100%	Leprosa	
Oral	Doses diárias progressivas. Total 1,19 g	27	100%	Leprosa	
Oral	Dose única de 0,10 g	13	100%	Não leprosa	
Oral	Doses diárias progressivas. Total 1,19 g	23	100%	Não leprosa	
Intradérmica	0,0001 g	43	81,13%	Não leprosa	
Oral	3 doses semanais de 0,10 g. Total 0,30 g	30	100%	Leprosa	
Oral	Dose única de 0,2 g	47	100%	Não leprosa	
Oral	Dose única de 0,10 g	20	100%	Leprosa	
Oral	2 doses semanais de 0,10 g. Total 0,20 g	20	100%	Leprosa	
Multip. — Rosenthal		20	95%	Leprosa	
Escarificação		8	53%	Leprosa	
Oral	0,60 g	41	97%	Leprosa	
Oral	4 doses semanais de 0,20 g. Total 0,80 g	63	100%	Leprosa	
Oral	Dose única de 0,20 g	318	92%	Não leprosa	
Escarif. e intradérm.		247	73%	Leprosa	
Oral	0,20	9	100%	Leprosa	
		21(+)4(±)	86,1%	Não leprosa	
Oral	0,20 em 22 casos e 0,40 em 4 casos	26	100%	Leprosa	
Oral	0,20 semanal (0,60)	6	100%	Não leprosa	BCG fresco.
		3	60%	Não leprosa	BCG 15 dias.
		4	66,6%	Não leprosa	BCG morto.
Intradérmica	—	234	92,8%	Não leprosa	
Oral	0,600				Não há dados no resumo.
Oral	0,20 uma ou 3 vezes, alguns 0,40	30	81,08%	Não leprosa	
Intradérmica	—	96	90,5%	Conviventes	
Oral	0,10 a 0,60	78	100%	Leprosa	
Oral	0,20 2 vezes, 0,40 ou 0,50 1 vez	24	88,8%	Leprosa	
Oral	0,600				Não há dados no resumo.
Oral			86,49%		BCG fresco.
			77,78%		BCG 15 dias.
			68,97%		BCG morto.
Oral	6 doses de 0,10		100%		Não há dados no resumo.
Oral			100%		Não há dados no resumo.
			+ de 90%		Não há dados no resumo.
Oral e intradérmica	1,40 oral 0,30 mg intradérmico		66%	Leprosa	Via oral.
			70%		Via intradérmica.
			85%		Via mista.

21. Convit, J., Azulay, R. D., Bermudez, D. e Salgado, P. - The lepromin-test in tuberculous persons in a non-endemic area. "Int. Journ. Leprosy", 12 (144)60.
22. Passos, A. C. M., Batista, L. B., Martins, A. B. C. N., Sampaio, B. P., Silveira, H. e Marques, A. R. - O comportamento da reação de Mitsuda em tuberculosos após a becegeização por via oral. Rev. Bras. Leprol., 20(1952)1
23. Stanzioli, J. e Pires, M. - Teste de Mitsuda em tuberculosos. "Arq. Min. de Leprol.", 12(1952)107.
24. Ramirez, J. N., Neyra, J. N. e Pesce, H. - Estudio en 288 casos de las correaciones inmunológicas lepra-tuberculosis. El virage de la lepromino-reacción con B.C.G. y su aplicación a la profilaxis de la lepra. Temas de leprologia (B. Aires), 7(1952) (24).
25. Wade, H. W. - Reactions to tuberculins in leprosy. A review. "Int. Journ. of Leprosy", 18(1950)373.
26. Adant, M. - La cuti-réaction à In tuberculine chez le lépreux. Comptes rend. Soc. Biol., 108(1931)447.
27. Austin, C. J. - The tuberculin reaction in patients of the Fiji Mokogai Leprosy Hospital. "Internat. J. Leprosy", 19(1951)45.
28. Babes, V. e Kalindero, N. - Ueber die Wirkung des Kochschen Heilmittels bei Lepra. Deutsch. med. Wehnschr., 17(1891)115.
29. Cummins, S. L. e Le Roux, J. J. Du P. - Intradermal tests with extract of leprous skin in cases of leprosy and in non lepers. Tubercle, 11(1931) 299.
30. Dubois, A. - La cuti-réaction à la tuberculine chez les lépreux. Ann. Soc. Beige Méd. Trop., 12(1932)1.
31. Evans, K. L. - The tuberculin reaction in leprosy. Brit. J. Derm. Syph., 42(1930)443.
32. Fernandez, J. M. M. - L'injection de "leprolin" chez les lépreux. Rev. Bras. Leprol., 6(1938)425.
33. Floch, H. e Lajudie, P. - Cuti-réaction à la tuberculine. Vaccination souscutanée par le B.C.G. chez les lépreux. Inst. Pasteur de la Guyane et du Territoire L'Inine. Pub. n° 44 (1942) 2.
34. Floch, H. e Destombes, P. - Allergie et para-allergie dans la lèpre. Réaction de Mitsuda; allergie lépreuse et allergie tuberculoïde; vaccination par le B.C.G. Internat. J. of Leprosy, 18(1950)177.
35. Igarashi, T. - The Pirquet's reaction in cases of leprosy. La Lepra, 1(1930) 141 - 2(1931)73.
36. Nicolle, C. - Réaction à la tuberculine dans la lèpre (inoculations sous-cutanée, dérmique et conjunctivale). Compt. rend. Acad. Sci., 145(1907).
37. Pesce, H. - La cutirreacción leprolinica de Mitsuda en los leprosos de Apurimac. La Reforma Médica (Lima), 27(1941)713.
38. Sakurai, H. - "Tuberculin reaction in lepers. 4° meeting da Ass. Japon. of Lepers. Zentralblatt f. Hut. u. Geschlechtskr., 41(1932)686.
39. Schujman, S. - Estudo comparativo entre as reações de Mantoux e a de Mitsuda nas diversas formas clinicas de lepra. Rev. Bras. Leprol., 13(1945) 281.
40. Lima, S. O. e Magarão, M. F. - Cutirreação à tuberculina em doentes de lepra. Clínica Tisiológica (Rio), 7(1952)65.

41. Wayson, N. E. - Leprosy with tuberculosis in Hawaii. Public Health Reports, 49(1934)1201.
42. Rabello Júnior - Sobre a co-infecção tuberculosa dos doentes de lepra. "A Folha Médica" (Rio), 16(1935)141.
43. Fernandez, J. M. M. - Relaciones entre alergia tuberculosa y lepra. "Rev. Tisiologia", 1(1913)19.
44. Fernandez, J. M. M. - Influencia del factor tuberculosos sobre la reacción a la lepromina. Rev. Norte-Americana de Ciencias Méd., 1(1943)592.
45. Rotberg, A. - "Fator N" de resistência à lepra e relações com a reatividade lepromínica e tuberculínica.
46. Ginés, A. R. e Poletti, J. G. - La reacción de Mitsuda en los vacunados con B.C.G. Posibilidades de la vacuna BCG. en la profilaxis de la lepra. "Haja fisiológica" (Montevideu), 5(1945)284.
47. Azulay, R. D. - A ação do B.C.G. sobre a lepromino-reação. O Hospital (Rio), 34(1948)853.
48. Ramirez, J. N. - Los correlaciones inmunológicas de la lepra con la tuberculosis. Su aplicación práctica. La vacunación B.C.G. em la profilaxis de la lepra. Tesis de Bachillerato, Lima (Perú), 1950.
49. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e Aun, J. N. - Da relação imunológica entre tuberculose e lepra. I. Ação positivante do B.C.G. sobre a leprominoreação. Rev. Bras. Leprol, 18(1950)3.
50. Rosemberg, J., Aun, J. N. e Campos, N. S. - III. A lepromino-reação em crianças de descendência não leprosa, vacinadas com B.C.G. por via oral. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. Rev. Bras. Leprol., 18(1950)128.
51. Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. - IV. A lepromino-reação em crianças vacinadas um ano antes com B.C.G., descendentes de doentes de lepra. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. Rev. Bras. Leprol, 19(1951)8.
- 51A. Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. - Reação de Mitsuda induzida por efeito de diversos esquemas de vacinação B.C.G. oral e pela técnica de multipuncturas de Rosenthal. Rev. Bras. Leprol., 20(1952)183.
52. Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. - V. Tempo de positividade da reação de Mitsuda após a introdução simultânea do B.C.G. por via oral e da lepromina por via intradérmica. Rev. Bras. Leprol., 19(1951)19.
53. Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. - VI. Inversão da reação de Mitsuda com B.C.G. oral em indivíduos reiteradamente negativos à lepromina durante vários anos. Rev. Bras. Leprol., 20(1952)67.
54. Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. - VII. Influência do B.C.G. oral sobre a reação de Mitsuda em indivíduos previamente positivos à lepromina. Rev. Bras. Leprol., 20(1952)75.
55. Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. - VIII. Positivização remota do Mitsuda, por efeito da vacinação oral. Rev. Bras. Leprol., 20(1952)84.
56. Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. - IX. Reativação focal precoce da reação lepromínica, conseqüente à prova de Mantoux (Nota prévia). Rev. Bras. Leprol., 20(1952)97.
57. Rosemberg, J., Campos, N. S. e Aun, J. N. - X. Reação de Mitsuda induzida por efeito de diversos esquemas de vacinação oral e pela técnica de multipuncturas de Rosenthal. Rev. Bras. Leprol., 20(1952), 183.

58. Valls, F. D., Camas, J. D. e Sala, C. D. - Influencia de la B.C.G. y otras vacinas en la leprominorreacción. *Actas Dermo-Sifil.* (Madrid), 42(1951)505.
59. Pereira, P. C. R., Salomão, A., Mariano, J., Vieira, I. R., Pires, U. e Casilo. A. - Da reversibilidade da lepromino-reação. *Arq. Mineiros de Leprol.*, 12 (1952)32.
60. Floch, H. - Discussions sur les résultats obtenus en prophylaxie antilépreuse par la vaccination B.C.G. *Anais do X Congr. Brasil. de Higiene* (Belo Horizonte), (1953) 735.
61. Budiansky, E., Campos, E. C. - Possível papel protetor do B.C.G. contra a lepra. *Anais do X Congr. Brasil. de Higiene* (Belo Horizonte), (1953)743.
62. Salomão, A., Ferreira, D. L. - Influência favorável do B.C.G. na evidenciação da reação de Mitsuda em crianças abaixo de 3 anos de idade, na Pupileira Ernani Agrícola. *Anais do X Congr. Brasil. de Higiene* (Belo Horizonte), (1953) 755.
63. Parda Souza, R., Ferraz, N. T. e Bechelli, L. M. - Influência do B.C.G. vivo e morto sobre a reação de Mitsuda. *Anais do X Congr. Brasil. de Higiene* (Belo Horizonte), (1953)781.
64. Paula Souza, R., Ferras, N. T. e Bechelli, L. M. - Influência do B.C.G. vivo e morto sobre a reação de Mitsuda. *Rev. Bras. de Leprol.*, 21(1953)43.
65. Fernandez, J. M. M. - Influencia del B.C.G. sobre la leprominorreacción. *Anais do X Congr. Brasil. de Higiene* (Belo Horizonte), (1953)787.
66. Paula Souza, R., Ferraz, N. T. e Bechelli, L. M. - Influência do B.C.G. vivo e morto sobre a reação de Mitsuda. *Resúmenes VI Congr. Internat. de Leprol.* (Madrid), (1953)75.
67. Paula Souza, It., Ferraz, N. T. e Bechelli, L. M. - Viragem e intensificação espontânea da lepromino-reação em escolares. Sua importância no estado da influência do B.C.G. sobre a reação de Mitsuda. *Resúmenes VI Congr. Internat de Leprol.* (Madrid), (1953)76.
68. Bechelli, L. M., Quagliato, R. e Nassif, S. J. - Calmetização de holandeses radicados há cerca de 3 anos no Brasil e sem contato com doentes de lepra. *Resúmenes VI Congr. Internat. de Leprol.* (Madrid), (1953)76.
69. Rotberg, A. - Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis and classifications of forms of the disease. *Rev. Bras. Leprol.*, 5(1937)45 (número especial).
70. Rotberg, A. - "Fator N" de resistência à lepra e relações com reatividade lepromínica e tuberculínica (valor duvidoso do B.C.G. na imunização anti-leprosa). *Resúmenes VI Congr. Internat. de Leprol.* (Madrid), (1953)79.
71. Paula Souza, R., Bechelli, L. M., Ferraz, N. T. e Quagliato, R. - B.C.G. de 15 dias e morto em escolares são e viragem ou intensificação da leprominoreação. *Resúmenes VI Congr. Internat. de Leprol.* (Madrid), (1953)80.
72. Convit, J., Gonzales, C. L., Rasi, E. e Sisiracá, C. - Hallazgos clínicos y variaciones de la prueba lepromínica en contactos calmetizados que viven en un foco de lepra. *Resúmenes VI Congr. Internat. de Leprol.* (Madrid), (1953) 81.
73. Urquijo, C., Colombo, V., Balaña, L. M., Gatti, J. C. - El B.C.G. en la profilaxis de la lepra. *Adición al libro de Resúmenes VI Congr. Internat. de Leprol.* (Madrid), (1953)19.
74. Pereira Filho, A. C. - Aplicação do B.C.G. em Preventórios. *Adicional al libro de Resúmenes VI Congr. Internat. de Leprol.* (Madrid), (1953)20.

75. Ayer Filho, E., Salomão, A., Ferreira, D. L. — Positivização da reação de Mitsuda, primitivamente negativa, pelo emprêgo do B.C.G. oral e em paucipuncturas em filhos sadios de hansenianos, internados em Preventórios. Adicional al libro de Resúmenes VI Congr. Internat. de Leprol. (Madrid), (1953) 21.
76. Pereira, P. C., Coelho, J. T., Abrahão Netto, H., Henrique, A. A., Azevedo, J. G., Carvalho, G. C. — Imunidade induzida na lepra. Adicional al libro de Resúmenes VI Congr. Internat. de Leprol. (Madrid), (1953) 26.
77. Pitt, L. A., Consigli, C. A., Degoy, A., Peña, J. M. — Experiencias acerca de las relaciones inmunobiológicas entre lepra e tuberculose. Premunición en B.C.G. Su valor en la profilaxia de la lepra. Adicional al libro de Resúmenes VI Congr. Internat. de Leprol. (Madrid), (1953) 29.
78. Editorial — Concerning the study of the prophylactic action of B.C.G. vaccination against leprosy. Internat. J. Leprosy, 21(1953)75.
79. Souza Campos, N. — Resultado do leprolin-test nos Preventórios de filhos de leprosy. Rev. Bras. Leprol., 6(1938)31.
80. Souza Campos, N. — Da viragem da lepromino-reação pela calmetização (estudo do Educandário Sta. Teresinha). Anais Paulistas de Med. e Cirurg., 63 (1952)335.
81. Souza Campos, N. — Da viragem da lepromino-reação após o B.C.G. em conviventes de doentes de lepra reiteradamente negativos. (No prelo).