

VEIGA PIRES

Profilaxia da tuberculose: o B. C. G.

Conferência realizada no Hospital de Santo António
em 5 de Fevereiro de 1930

(SEPARATA DO «PORTUGAL MÉDICO», N.º 3 DE 1930)

LIGA PORTUGUESA DE PROFILAXIA SOCIAL

Séde: Rua de Santa Catarina, 108 - Telef. 2774

PORTO

1930

TIP. DA ENCICLOPÉDIA PORTUGUESA, L.^{DA}

R. Cândido dos Reis, 47

PÓRTO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

Prothixia de tuberculose e B. C. 2

Companhia Brasileira de Tuberculose e B. C. 2

1911

1911

1911

1911

1911

1911

Profilaxia da tuberculose: o B. C. G.

Senhor Presidente e Meus Ex.^{mos} Colegas.

A vacinação anti-tuberculosa tem já hoje uma tal expansão com resultados tão inesperados e notáveis, que não reciei vir despertar na esclarecida atenção de V. Ex.^{as} o mesmo interesse de que me sinto possuído depois dum cuidado exame da bibliografia extensa, que neste momento existe sobre um problema de interesse mundial e que no Pôrto tem um valôr desnecessário de encarecer.

Sabem demais V. Ex.^{as} como é trágica a situação desta nossa mortífera cidade sob o aspecto da Higiene Social. Tudo aqui era até há pouco informe, dispersivo, anacrónico em matéria de higiene e profilaxia sociais. Tudo estava por fazer.

Porisso iniciou a Liga P. Profilaxia Social uma série de trabalhos, alguns em plena realização, com um êxito amplamente satisfatório. Estamos atacando abertamente algumas das questões médico-sociais de mais flagrante actualidade. E, sendo assim, era natural que o problema da tuberculose já focado pela Liga a continuasse a interessar.

Meus Senhores:

O problema da profilaxia da tuberculose é particularmente difficil pelas avultadissimas somas, que se torna indispensável gastar. Pode mesmo dizer-se, que a defeza contra a tuberculose é função do dinheiro empregado. É uma luta cara, mesmo muito cara.

E sabe-se, que as nações, que atingiram cifras muito baixas na mortalidade pela tuberculose, tais como a Dinamarca, Estados-Unidos, Inglaterra, o conseguiram à custa duma forte sobrecarga nos seus orçamentos. Essa complicadissima engrenagem de dispensários, hospitais, sanatórios, etc., absorve milhões.

Despezas bem compensadas? Evidentemente. Há estatísticas curiosas, que demonstram nitidamente, quanto valem as vidas salvas. E o seu valor excede em muito o custo das campanhas anti-tuberculosas.



RC
1911
616
P.R.

Embora. Num país de orçamentos em equilíbrio instável e com uma população avessa, por ignorância, a contribuir-se voluntariamente para manter serviços tão dispendiosos, a defeza anti-tuberculosa apresenta-se de solução complexa e demorada.

Pois bem, *existe desde agora um recurso, que permite furtar as crianças ao ataque mortífero e quási certo do bacilo de Kock empregando-o imediatamente após o nascimento: A vacina B. C. G.*

Não dispensa, claramente, esta vacinação os outros meios de combate. Mas possuímos desde já "um método profiláctico simples, inócuo, eficaz", e económico, acrescentarei eu às palavras de Calmette. E a sua ecónomia é para nós alguma coisa de muito valioso.

Ora, fazendo a profilaxia na criança sistemáticamente podemos em breves gerações reduzir a tuberculose a proporções, que lhe tirem o aspecto trágico dum verdadeiro pesadêlo social e individual.

Esta profilaxia da tuberculose na criança, faz-se actualmente, ou duma maneira indirecta com o internamento hospitalar dos adultos dessimindadores de bacilos, ou directamente subtraindo a criança ao contágio, como se faz em França com a "Obra de Grancher".

Dos resultados profilácticos pela hospitalização dos tuberculosos adultos contagiosos em relação à criança temos um exemplo flagrante em Nova-York:—Em 1898 havia 1370 óbitos pela tuberculose (tôdas as formas) numa população de crianças, menores de 15 anos, avaliada em 1.002.767. Em 1925 numa população infantil das mesmas idades elevada a 1.679.252, aumentada pois em 675.000 unidades, o obituário pela tuberculose baixou dos 1370 para 547. A mortalidade desceu, pois, em 25 anos 76/100.

Especificando mais: A peritonite tuberculosa dava em Nova-York no começo do século uma mortalidade média anual de 7 a 8/100.000 crianças. Esta cifra caiu para 1/100.000. Aqui, ainda se podem invocar os serviços de higiene da cidade, que, pela fiscalização do leite, impedia a propagação do bacilo bovino.

Mas, onde só o bacilo humano está em causa, succede o mesmo:—A meningite tuberculosa, sabe-se, provoca cêrca de metade dos óbitos por tuberculose abaixo dos 15 anos. Pois a mortalidade, que lhe é atribuível, desceu de 1898 a 1923 de 78 a 17/100.000:— quer dizer 78/100. A tuberculose pulmonar ocasiona cerca de um terço das mortes por tuberculose nas idades consideradas; pois determinando ela uma mortalidade de 31/100.000 em 1898, veio para 10/100.000 em 1923. Redução de 68/100. Vê-se portanto, qual é o imenso valôr da hospitalização do adulto como elemento de profilaxia da criança.

Quanto ao afastamento da criança, ameaçada de contágio, para um meio são, é já realizado em França desde um quarto de século pela Obra de Grancher. E o interesse do método avalia-se por êstes números:—De 1903 a 1923 o número de crianças sãs de 3 a 10 anos subtraídas ao contágio da Mãe, ou Pai escarrando bacilos, elevou-se a 2.500. Nêstes 20

anos há 7 casos de tuberculose, sendo 2 mortais. Portanto a morbidade e mortalidade pela tuberculose foram respectivamente, neste grupo de 2.500 crianças, de 0,3/100 e 0,1/100.

Para contrapor a estas cifras ideais Armand-Debille e Calmette encontram, que em crianças deixadas em contágio com os pais tuberculosos 60 a 67/100 são rapidamente atingidas pela tuberculose, e 40/100 do total das crianças expostas ao contágio morrem de formas diversas de tuberculose antes mesmo da morte dos pais doentes.

Aí ficam alguns números bem elucidativos sobre a enorme importância da profilaxia da tuberculose na criança pelos processos até hoje usados.

Mas para V. Ex.^{as} avaliarem do erro formidável, que entre nós se tem cometido abandonando a população da cidade, onde mais de 1/6 da mortalidade geral é causada pela tuberculose, vou patentear aos Ex.^{mos} Colegas algumas cifras por mim coligidas nas estatísticas demográficas do Pôrto de 1920 a 1923 inclusivé.

Para bem se avaliar da mortalidade tuberculosa na criança, sobretudo no primeiro ano de vida, período que neste momento particularmente nos interessa frisar, é indispensável confronta-la com a mortalidade geral nessa mesma idade. Não deixa, contudo, de ser importante saber, qual a relação entre a mortalidade geral do 1.º ano de vida e a mortalidade geral da cidade. A média anual no Pôrto durante os anos de 1920 a 1923 inclusivé foi de 5.432 óbitos. Nos mesmos anos a média anual da mortalidade no 1.º ano de vida foi de 1.641 óbitos. Vê-se pois, que 30 % da mortalidade geral do Pôrto dá-se durante o ano de vida. Quási um terço da nossa mortalidade é recrutado na criança de mãma! É qualquer coisa de prodigioso, que não precisa de comentários.

Há mais, muito mais. A natalidade urbana foi no período 1920-23 de 6.054 nascimentos, média anual. Ora já vimos, que a mortalidade geral do 1.º ano de existencia teve como média nos mesmos anos 1.641 óbitos. Portanto no fim do 1.º ano sobrevivem sómente 4.413 ou seja 3/4 dos 6.054 nados. Um morticínio sem nome como rapidamente se verifica! *A mortalidade geral, de zero a um ano de vida, é, pois, de 23,9 % dos nascimentos vivos.*

Não possuo as taxas correspondentes noutras cidades esropeias, mas tenho-as de vários países tornadas em globo e o confronto é alarmante.

Ouçam V. Ex.^{as}:

Suíça	6,5 por 100 nascimentos vivos
Holanda	7,1
Inglaterra	7,5
Escócia	9,2
França	9,4
Bélgica	9,5
Alemanha	12,1
Pôrto	23,9

Eu sei as criticas, que podem fazer-se ao paralelo estabelecido entre a mortalidade nêsses diversos países e esta cidade. Mas a desproporção no mortalidade é tão flagrante, que as criticas perdem, nêsse confronto brutal, o seu valôr.

E se não possuo estatísticas das cidades estrangeiras, posso apresentar-lhes alguma coisa mais valiosa—Posso mostrar-lhes as estatísticas, referentes ao Pôrto e Lisboa, dos últimos anos do século findo. A taxa da mortalidade infantil no 1.º ano de vida em relação à natalidade foi:

1.º Lisboa	1898-1902	20,2
2.º Pôrto	1896-1900	22,1
3.º Pôrto	1920-1923	23,9

Que dizer dêste *facto talvez único no Mundo duma cidade vêr agravada a sua mortalidade infantil nos últimos 23 anos de progresso*, de civilização, de hygiene, de humanitarismo, etc., etc.? Respondam V. Ex.^{as}, se podem.

Resumindo êstes números estatísticos, que aponto à atenção de V. Ex.^{as}, notamos que:

1.º *Um terço da mortalidade geral do Pôrto verifica-se no curso do primeiro ano de vida.*

2.º *Um quarto dos nados-vivos morrem durante o primeiro ano de vida.*

Agora entrando pròpriamente na mortalidade provocada pela tuberculose no 1.º ano de vida, sem especificar formas, observei, ainda nos mesmos anos, uma média anual de 52 óbitos. Dêstes um terço é motivado pela tuberculose pulmonar, e metade pela meningite tuberculosa, ou seja respectivamente 15,3 e 22,3, médias anuais.

Parecerá muito pouco aos meus Ex.^{mos} Colegas, que morram, ceifados pela tuberculose e por ano, sómente 52 crianças nos primeiros 12 meses de vida. Mas vou-lhes apresentar alguns números, que patenteiam bem a enormidade, que à primeira vista nos foge.

Estabelecendo a relação entre a mortalidade geral no primeiro ano de vida e a mortalidade pela tuberculose no mesmo período de existência vi o seguinte: São vitimados pela tuberculose 3,16 % das crianças mortas no primeiro ano de vida. Ora em Lisboa no período de 1898-1902 essa taxa foi de 3,10 %. Quer dizer, *passados 25 anos de civilização encontramos-nos com uma percentagem igual à de Lisboa*. Foi um quarto de seculo perdido para a hygiene do Pôrto e sua prosperidade.

E se me permitirem reincidir no erro de há pouco confrontando a percentagem da letalidade pela tuberculose sôbre a mortalidade geral do 1.º ano de vida no Pôrto, com idênticas percentagens da Inglaterra e França, tomadas em globo para êstes países, encontro esta desproporção de arrepiar:

Inglaterra	0,12 %
França	0,13 %
Pôrto	3,16 %

Por outra forma:—*No Pôrto mata a tuberculose em crianças de peito 24 vezes mais do que em França, 26 vezes mais no que na Inglaterra.*

Eu sei, repito, a falta que cometo estabelecendo relações tais como o Pôrto e Inglaterra, Pôrto e França, etc. Mas não me foi possível encontrar no nosso meio, falho em trabalhos estatísticos. onde pudesse coligir dados mais completos para êste estudo modestíssimo, que estou apresentando a V. Ex.^{as}. Os números, que aqui apresento, são na sua quasi totalidade rebuscados por mim à falta de melhor. E para terminar as estatísticas do Pôrto notem V. Ex.^{as}, que a mortalidade provocada pela tuberculose pulmonar em crianças de zero a um ano de vida em relação à mortalidade geral no mesmo período de vida foi de 0,93 0/0. Sensivelmente igual ao período de 1896-1900, que dá 0,97 0/0.

De todos os números, que venho apresentando aos meus Ex.^{mas} Colegas, sobressai êste facto desolador:

O Pôrto atravessou um quarto de século absolutamente indiferente ao turbilhão de ideias reformadoras, que transformaram os povos.

Se a muralha da China nos cingisse, não estaríamos mais isolados da vida intensíssima do Século,

¿ Que meios de defêsa possui a Medicina Social contra êstes males?

Dalguns falei já:— Internamento hospitalar do adulto contaminador e isolamento da criança ameaçada. Doutros poderosíssimos como os dispensários, os sanatórios, os preventórios, as escolas ao ar livre, seria interessante falar também, mas não está isso no programa, que me impuz para esta palestra. Contudo um traço comum une dispensários, sanatórios, obra de Grancher. etc., etc.:— Todas essas instituições tendem a evitar o contágio, reduzi-lo a proporções mínimas furtando as vítimas à acção mortífera do virus.

Desde há anos porém um novo método surgiu. Modificou-se a fórmula:— Em vez da fuga ao contágio procurou-se a imunidade activa. Assim, appareceu o B. C. G. que. é de supôr, transformará a face do mundo.

¿ O que é o B. C. G. e qual o seu valôr clínico, biológico e social?

A série de trabalhos que levou Calmette à descoberta do B. C. G., foi iniciada há longos anos e só depois de ensaios complexos na raça bovina, no coelho, na cobaia, em macacos, tentou fazer experiências nas crianças, tentativas coroadas de exito notabilíssimo.

Em 1906 iniciava Calmette as culturas dum bacilo virulento, de origem bovina, sôbre batata impregnada de bÍlis de boi glicerínada a 5 0/0. Este meio muito alcalino e rico em lipoides foi, entre todos os ensaiados, o único que deu o resultado procurado e *êsse resultado era tentar modificar gradualmente a constituição fisico-química do bacillo, sem prejudicar as suas propriedades antigêneas, nem a sua vitalidade.*

“Ora Calmette notou, que as suas culturas sôbre bÍlis, começadas em 1906, sementeas todos os quinze dias sôbre o mesmo meio se mos-

travam cada vez menos tuberculigenias. No fim de quatro anos deixavam de ser virulentas para o boi e para a cobaia, embora ainda o fossem para o cavalo e para o coelho.

No fim de 230 culturas sucessivas feitas em 13 anos, em condições idênticas, a 38°, o bacilo tinha perdido toda a aptidão de provocar a formação de tubérculos reinoculáveis. Era avirulento para todos os mamíferos domésticos (cavalo, boi, carneiro, cão, coelho, cobaia, rato) e aves de caçoeira (galinha, pombo).

Podiam injectar-se quantidades consideráveis, da cultura em emulsões finas e homogêneas, seja nas veias, seja no peritoneo, ou fazê-las absorver por via digestiva em animais não tuberculosos, não se formando no organismo assim infectado a menor lesão tuberculosa *evolutiva*.

Sem pretender entrar em detalhes sobre os processos de cultura direi somente, que "a partir destas 230 passagens em meio biliado a cultura foi conservada, ou em batata mais caldo glicerinado ordinário, ou em meio sintético de Santon". Deve-se fazer uma passagem da cultura do B. C. G. cada 20, ou 25 dias. Cada centigrama de cultura, seca, recente contém cerca de 400 milhões de bacilos e forma uma das três doses empregadas na vacinação dos recém-nascidos por via bucal. Os bacilos recolhidos depois de secos e pesados são emulsionados em emulsão homogênea, sem grumos, nem floculatos devendo utilizar-se para a vacinação somente durante os primeiros dez dias depois da sua preparação. Pelo estudo fisiológico do B. C. G. que Boquet e Nègre fizeram, pode concluir-se, que uma só injeção sub-cutânea de 1 miligrama de B. C. G. basta para gerar a sensibilidade tuberculínica; mais ainda, que os animais inoculados com os bacilos B. G. C. podem tornar-se sensíveis à tuberculina na ausência de qualquer lesão tuberculosa. Portanto, esta aptidão reacional não é necessariamente ligada à presença dum nódulo de infecção. Segundo Calmette a imunidade conferida pelo B. C. G. constitue-se progressivamente e a sua lentidão contrasta com a rapidez da sensibilização, que pode aparecer já ao quinto dia.

A imunidade é portanto posterior à hipersensibilidade. Este, conjugado a outros factos, leva-nos a supôr, que imunidade e hipersensibilidade são dois estados distintos e independentes nos organismos infectados pelo bacilo de Kock.

Interessante é também verificar o papel do B. C. G. como antigéneo.

Como V. Ex.^{as} sabem, o papel dos anticorpos, cuja presença é possível constatar pela reacção de fixação no sôro dos tuberculosos, é ainda mal determinado. O sôro dos doentes em régra não encerra senão quantidades insignificantes de anticorpos. Pode-se, contudo, obtê-los experimentalmente injectando em grandes animais, (boi ou cavalo), doses mínimas de bacilos tuberculosos, ou extracto aquoso destes bacilos, ou antigénio metílico, etc.

Pois bem, com o B. C. G., que se pode injectar, sem risco, em fortes doses nas veias dos cavalos, conseguem-se sôros duma riqueza excepção-

nal em anticorpos. Infelizmente os anticorpos anti-tuberculosos não só não possuem qualquer poder bactericida (são incapazes de provocar a *lise in vivo*, ou *in vitro*, do bacilo tuberculose) como também não exercem acção alguma favorável sôbre a marcha da infecção tuberculosa.

Enfim o B. C. G. é um excelente antigéneo determinando no organismo a formação de *anticorpos*. Porém, segundo Calmette, os anticorpos devem ser considerados, não como elementos de defesa orgânica, mas sómente como as testemunhas da presença de bacilos. E neste caso seria inútil colocar a menor esperança na sua utilização terapêutica, sob a fórma de séros chamados anti-tuberculosos (1).

Até possuímos uma mais poderosa documentação permito-me discordar desta opinião do grande mestre.

Pelo que respeita ao estudo histológico das alterações celulares e das lesões observadas em coelhos inoculados com doses maciças de B. G. C. em injeccões intravenosas atingindo por vezes 15 miligramas, observa-se uma granulia pulmonar, hepática e esplênica, mas evoluindo sempre para a cura completa. Esta granulia transitória nunca chegou à caseificação e a cura histológica foi sempre realizada em 7 a 10 mezes. Pode dizer-se cura, porque nem qualquer alteração dos tecidos, nem uma cicatriz permitem distinguir ao microscópio os tecidos dum coelho são, dos tecidos dum animal injectado nas veias com doses maciças de bacilos B. G. C.

¿ Em que princípios assenta Calmette a sua vacinação ?

Começarei por dizer rápidamente qual a sua doutrina sôbre o mecanismo da infecção tuberculosa nas diversas idades.

Ninguém desconhece, que para Calmette a via digestiva é uma das mais importantes portas de entrada da infecção tuberculosa. Assim, Calmette e Guérin provaram, que nos *indivídios adultos* os bacilos atravessam a mucosa intestinal com o chylo sendo imperfeitamente retidos pelos ganglios mesentéricos, cuja textura é muito diferente dos indivíduos novos, porque os ganglios destes mostram os foliculos e cordões foliculares cerrados uns contra os outros não deixands espaço vasio nos intervalos dos vasos sanguíneos. Pelo contrário no adulto os foliculos são mais espaçados, separados por septos fibrosos; além disso as trabéculas da porção cavernosa dos ganglios são laxas, distendidas, cheias de vacúolos e canais.

Ora esta estrutura dos ganglios semelhante nos peribronquicos e mediastinos faz-nos compreender, que a linfa circule mais lentamente na criança filtrando-se melhor e desembaraçando-se dos bacilos tuberculosos

(1) Os leitores encontrarão na parte que interessa directamente ao estudo do B. C. G. citações de Calmette, nem sempre referenciadas, de que é fácil aperceberem-se.

nêstes ganglios de textura compacta; enquanto, que no adulto de ganglios com alveolos laxos constituindo um filtro imperfeito, cheios de fissuras, os bacilos circulam mais facilmente nos linfáticos. Sabe-se, que muitos micróbios passam com grande facilidade através a mucosa intestinal nos animais de mãma.

Mais ainda, *Disse* estabeleceu, que no recém-nascido as células epiteliaes do intestino são inteiramente prótoplásmicas, A verdadeira mucosa só aparece alguns dias depois do nascimento. É êsse o motivo, porque nos primeiros dias o intestino é muito premiável aos micróbios. *Assim se explica um dos motivos também, porque se faz a vacinação pelo B. C. G. nos 10 primeiros dias de existência*, como mais adiante verêmos.

O que há pouco referi àcêrca dos ganglios ilúcida-nos, como os bacilos tuberculosos penetrando com o chylo nos chyliferos do intestino passam fácilmente, no adulto, a barreira ganglionar mesentérica; são depois transportados pela linfa ao canal toráxico, veia sub-clavea esquerda, coração direito e por fim na rêde capilar do pulmão, onde ficam presos, na trama conjuntiva extremamente densa, tal como os micróbios numa vela filtrante.

Na criança, ao contrário, os bacilos ingeridos são presos pelos ganglios mesentéricos produzindo tubérculos, que caseificando-se lançam bacilos nos canais eferentes, e veiculados pela linfa e sangue venenoso dispersam-se nos pulmões e outros órgãos. Os bacilos atravessam mais fácilmente os capilares laxos do pulmão da criança, do que os órgãos, cujo tecido conjuntivo denso os retém, tal como o que tapêta as articulações, as diversas serosas e sobretudo as meninges.

Porisso as localizações articulares, osseas e meningeas são mais freqüentes na criança, do que no adulto. Eis a teoria de Calmette sôbre o mecanismo da infecção bacilar no adulto e na criança. A sua importância é desnecessário encarece-la.

Posto isto, vou mostrar-lhes os estudos experimentais, que conduziram Calmette à sua maravilhosa descoberta.

Calmette e Guérin iniciam a publicação das suas experiências sôbre a raça bovina em 1906. Desde logo êles referem, que um animal ao qual se fez ingerir, nnma única refeição infectante, uma pequena quantidade de bacilos de Kock virulentos contrae a tuberculose, reage à tuberculina, mas pode curar. Os animais assim curados não podem reinfecar-se, pelo menos durante algum tempo, mesmo com quantidades consideraveis de bacilos virulentos. Estavam pois vacinados. Ao contrário, os animais submetidos a várias reinfecções sucessivas pelo tubo digestivo não curam nunca.

Assim ficava demonstrado, que *uma só contaminação pouco intensa determina, em geral, uma infecção benigna e vacinante*. No ano seguinte novas noções apareciam: Nos bovinos, e provavelmente na espécie humana, a gravidade das infecções tuberculosas depende do número de bacilos absorvidos, da sua virulencia e da freqüencia das contaminações.

Uma só infecção embora macissa, pode curar e vacinar. Já em 1886 Marfan afirmara, que a cura duma infecção tuberculosa, ou a persistência de alguns bacilos pouco virulentos no organismo parece ser a melhor salvaguarda contra a tuberculose evolutiva, sobretudo a pulmonar. Depois destas conclusões a que chegaram, Calmette e Guérin, foram naturalmente impelidos a procurar a imunidade anti-tuberculosa pela introdução no sistema linfático do organismo de bacilos tuberculosos *vivos mas privados de virulencia*. Após várias tentativas encontram êsse bacilo não tuberculigêneo na raça de bacilos biliados de origem bovina denominados B. C. G. destinados a premunir o organismo, quer dizer, a infectar o animal protegendo-o contra infecções accidentais virulentas.

Ensaando nos bovinos o B. G. C. concluíram, que injectado nas veias de animais são lhes confere uma tolerância notável, quer para a inoculação de prova, quer para o contágio pela cohabitação estreita em estábulos infectados. Em inoculação sub-cutânea o B. C. G. dá aos animais a faculdade de reagir positivamente à tuberculina mais tempo, do que os animais vacinados nas veias.

Esta persistência da sensibilidade à tuberculina leva Calmette a supôr, que ela deriva da vida simbiótica do bacilo tuberculoso com os elementos celulares. Desta vida simbiótica resultaria um complexo celular semelhante ao lichen, producto de simbiose duma alga e dum fungo. Quando êste complexo é realísado, e enquanto escapa às ofensivas fagocitárias, o organismo por êle parasitado reage duma maneira caracteristica a qualquer nova introdução de tuberculina, ou bacilos.

A essa reacção chamamos o fenómeno de Kock.

Parece pois, que a resistência às infecções, ou às reinfecções, deve traduzir-se, como a própria infecção, pela sensibilidade à tuberculina. *Portanto a reacção tuberculínica positiva não nos fornece um critério de infecção, mas sim um critério de imunidade*. Essa reacção mostra-nos a existência no organismo, que reage, dum fóco activo, ou latente, antigo ou recente, da vida simbiótica dum bacilo virulento, ou não virulento, com qualquer célula linfática, macrofago, ou célula gigante. *Dêste facto a Von Pirquet perde toda a sua importância diagnóstica, pois que é igualmente positiva no indivíduo vacinado, ou infectado*.

Fixemos ainda êste facto: — *A imunidade anti-tuberculosa cessa, quando a simbiose vacinante cessa também*, quer pela destruição dos bacilos vacinantes, quer pela sua eliminação. *“Desde então os bacilos virulentos já existentes no indivíduo, ou introduzidos depois da imunidade extinta passam a comportar-se como bacilos patogêneos tal como se encontrassem um organismo virgem de qualquer infecção anterior”*. Esta conclusão é para mim dum alto valôr, pois ela pode constituir a mais grave objecção, em meu parecer, à vacinação pelo B. C. G.. A isto terei, que me referir mais adiante.

Vejamos agora os resultados obtidos nos bovinos com o B. C. G.: Êles foram absolutamente satisfatórios pela sua simplicidade de emprego

e eficácia. A inocuidade do B. C. G. revelou-se total; é incapaz de se tornar virulento mesmo no organismo de origem — o boi. Ensaando o B. C. G. nos roedores usados nos laboratórios, a cobaia e o coelho, que pela sua extrema sensibilidade à infecção da tuberculose estavam naturalmente indicados para as tentativas de vacinação, observaram uma resistência considerável às infecções maciças realizadas artificialmente. Eguamente nos Chimpanzés e nos pitécos a inoculação e ingestão de doses elevadas do B. C. G. se mostraram absolutamente inofensivas e imunisantes.

Eis em resumo o que interessa saber do B. C. G. sob o ponto de vista de experimentação nos animais. Vou apresentar-lhes os resultados do seu emprego na criança.

Observemos antes de mais nada qual a mortalidade pela tuberculose nos lactantes de zero a um ano nascidos, ou criados, em meio bacilífero, para possuímos assim um termo de comparação entre os vacinados e não vacinados colocados uns e outros nas melhores condições para contágio certo.

Todos os médicos, parteiros, ou pediatras são unânimes em reconhecer a terrível mortalidade nas crianças nascidas, ou criadas durante o primeiro ano da sua existência, em meio bacilífero. Segundo as estatísticas de Calmette, essa mortalidade, na França, vai de 25 a 80 0/0. Nas crianças de um a quatro anos o número de mortes pela tuberculose, em relação ao conjunto das mortes de crianças desta idade, é quasi metade do número de zero a um ano. «Mas a rarefação das mortes pela tuberculose a partir do segundo ano, fornece-nos a prova de que passada esta idade e sobretudo depois dos três anos as contaminações só excepcionalmente determinam uma evolução grave e rápida da doença. Daí resulta, que a vacinação protegendo as crianças nos três primeiros anos de vida dar-lhes-há mais probabilidades de escapar em seguida aos efeitos das infecções acidentais.»

Temos, pois, já números que nos habilitam a avaliar mais adiante da eficácia do B. C. G.

Iniciou Calmette as suas experiências em Julho de 1921 por instancias de Weill-Hallé, médico dos hospitais e director da Escola de Puericultura, que estava ao corrente dos seus trabalhos com o B. C. G., numa criança, fatalmente voiada a contrair uma tuberculose por cohabitação com avó tísica, após autorização dos pais. Tomou 3 doses num total de 6 miligramas, ou seja duzentos e quarenta milhões de bacilos, ingeridas no terceiro, quinto e sétimo dia após o nascimento. Esta criança vive ainda em perfeito estado de saúde, embora criada num meio bacilífero.

Depois dessa primeira experiência outras se seguiram e em Dezembro de 1927 havia em França 52.772 crianças vacinadas ao nascer, entre as quais 6.219 foram signalas como nascidas de mães tuberculosas, ou vivendo num meio bacilífero. Destas 6.219, somente 5.749 estão regis-

tadas no «dossier» de Calmette permitindo-lhe segui-las e obter sobre elas informações. Ainda dessas 5.749 crianças, só 3.808 tinham menos de um ano em 1 de Dezembro de 1927.

Entre estas 3.808 a mortalidade geral (por todas as causas de doenças) era de 3,1 0/0, enquanto que em França a mortalidade geral dos não vacinados, com ou sem contacto tuberculoso, é de 8,5 0/0. Mais ainda, para estas 3.808 crianças em contacto tuberculoso, mas vacinadas, a mortalidade por doenças presumidas tuberculosas até um ano foi de 0,9 0/0, ao passo que esta mortalidade, como já vimos, para as crianças não vacinadas vivendo nas mesmas condições de contacto tuberculoso vai dum mínimo de 25 0/0 a 80 0/0. Só a Dinamarca teria atingido para as crianças, não vacinadas, em contacto bacilífero uma mortalidade de zero a um ano com a cifra baixíssima de 7,7 0/0, mas bem longe daqueles 0,9 0/0, que Calmette apresenta entre os vacinados.

Nas 1.941 crianças vacinadas e em contacto bacilífero nascidas antes de Dezembro de 1926 e Julho de 1924, tendo pois de um a três anos à data da publicação das estatísticas a que me reporto, encontrou Calmette para a mortalidade geral a taxa de 1,2 0/0, portanto inferior à de 1,6 0/0 obtida nas crianças do grupo da idade de um a quatro anos não vacinadas, com ou sem contágio. Estas reduções da mortalidade geral medem o ganho realizado pela vacinação preventiva, quaisquer que possam ser os erros de diagnóstico das causas da morte. A mortalidade neste grupo por doenças presumidas tuberculosas foi de 0,2 0/0 somente.

Nêste grupo de 1.941 crianças fizeram-se no fim do primeiro ano 298 revacinações. Mas como a maioria, pôsto que em contacto tuberculoso, não foi revacinada no fim do primeiro ano, deve-se atribuir à vacinação inicial a sólida resistência às infecções virulentas, a que são quotidianamente expostas.

Segundo o parecer de Calmette e Weill-Hallé supõe-se, que a imunidade conferida pelo B. C. G. persiste pelo menos cinco anos, quer dizer, durante toda a primeira infância, portanto no período de vida em que a criança é mais exposta e sensível à infecção tuberculosa.

Pelo que importa às relações entre a vacinação pelo B. C. G. e a reacção tuberculínica podemos dizer, segundo Calmette, que a sensibilidade à tuberculina nem sempre aparece, ou então é tardia nas crianças vacinadas, o que se explica pelo facto de o B. C. G. não determinar em geral (salvo com doses maciças) lesões foliculares nos órgãos linfáticos.

Mas se o B. C. G. chega a provocar as lesões foliculares elas curam espontâneamente, dando reacção tuberculínica durante todo o período em que as lesões foliculares persistem.

Quer produza, quer não, lesões foliculares, haja, ou não, reacção tuberculínica, nem porisso deixa de existir a resistência às reinfeções virulentas fenómeno característico da imunidade anti-tuberculosa, visto que a imunidade e hipersensibilidade tuberculínica são dois estados distintos e independentes dos organismos infectados pelo bacilo de Kock.

É êste o momento de citar os trabalhos tão curiosos de Heimbeck de Oslo, capital da Noruega, realizados sôbre as alunas enfermeiras dum hospital daquela cidade. Desde 1924 todas as alunas eram submetidas à reacção de Von Pirquet, e em 457 examinadas, 216 deram reacção positiva (47 %) e 241 reacção negativa (53 %). Facto que surpreendeu vivamente Heimbeck, pois que 84 % da população escolar de 9 anos de idade nas escolas públicas de Oslo apresentam reacção positiva. Sôbre as 457 alunas tuberculizaram-se 57. Destas 57 tuberculosas, 2 tinham dado reacção de Pirquet positiva (0,9 p. 100); enquanto que 55 (23 p. 100) apresentaram a reacção Pirquet negativa. Daqui se pode concluir êste facto aparentemente paradoxal: — *Os indivíduos de reacção positiva manifestam uma resistência incomparavelmente maior às infecções tuberculosas virulentas, do que os indivíduos de reacção negativa.* Mas êste fenómeno é perfeitamente conforme, com o que relatei já àcêrca da imunidade tuberculosa alcançada por meio duma infecção ligeira.

Estas observações sugeriram a Heimbeck a ideia de vacinar as alunas-enfermeiras, que não reagissem à tuberculina. «Com efeito, elas estavam em condições idênticas aos recém-nascidos indemnes de tuberculose». Para efectuar a vacinação usou o B. C. G. em injeccção sub-cutânea, visto que no adulto o tubo digestivo não possui a mesma permeabilidade que no recém-nado, além disso admite-se, que o tecido celular sub-cutâneo é um dos mais activos produtores de antitoxinas.

Resultados do método de Heimbeck: — Das 56 entradas em 1927, 44 alunas-enfermeiras foram vacinadas e 12 recusaram a vacinação. Pois bem, as 44 ficaram indemnes até à data da comunicação, e entre as 12 não vacinadas, houve 4 casos de infecção tuberculosa. E contudo em 1924 sôbre 51 alunas de Pirquet neg. houve 5 infectadas de tuberculose; em 1925, sôbre 72 (Pirquet neg.) houve 8 infectadas; em 1926, sôbre 62 (Pirquet neg.) houve 11 infectadas. Temos, pois, de attribuir à vacinação o facto das 44 vacinadas de 1927 ficarem indemnes.

Duma maneira geral o método de premunição pelo B. C. G. foi bem acolhido. Contudo, algumas objecções lhe foram feitas:

1.^a Retôrno à virulência do B. C. G.— Mais adiante terei occasião de me referir a êste ponto essencial. Podendo, contudo, afirmar desde já, que não foi possível até hoje encontrar um único caso afirmativo, constatado com rigôr scientifico.

2.^a Constatações necrôpsicas em animais inoculados por via intravenosas com altas doses de B. C. G.— As lesões encontradas em animais nunca evoluem para a caseificação e curam expontâneamente sem deixar vestígios.

3.^a Ausência de sensibilidade à tuberculina.— A reacção à tuberculina é aleatória; não é necessária, nem sufficiente para indicar imunidade.

4.^a Cheques da premunição.— Todos os métodos de vacinação preventiva comportam uma certa percentagem de insucessos. E' natural que a vacinação preventiva contra a tuberculose sofra a mesma contingência.

Estas são as críticas mais frequentes, mas uma apresento eu à apreciação de V. Ex.^{as}: Sabemos que a duração da imunidade pelo B. C. G. é limitada. Os bacilos vacinantes podem ser, ou destruídos pelos processos normais de digestão celular, ou eliminados pelos emunctórios naturais (bilis, intestino, glândulas mamárias). Desde então o organismo fica à mercê dos ataques de bacilos virulentos como um organismo virgem de qualquer infecção anterior. E todos nós sabemos a gravidade de infecções em terreno virgem superabundantemente demonstrada, por exemplo, durante a guerra nas tropas oriundas de regiões, onde a tuberculose era quási, ou totalmente desconhecida. Receio, pois, que os indivíduos que, por qualquer razão deixam de manter-se em premunicação pela vida fôra, se possam encontrar um dia prêsos de infecção aguda, quando se julgavam salvos dela. Contudo, podemos afirmar, que nenhuma destas críticas invalida o método, que se me afigura das mais notáveis descobertas biológicas do século.

Desejo referir aqui as conclusões dum trabalho da comissão Ukraiana encarregada de estudar o B. C. G., de que Tzekhnovitzer, professor do Instituto Bacteriológico de Kharkoff, era relator. No seu relatório publicado nos Anais do Instituto Pasteur, de Março de 1928, termina desta maneira:

1.º O B. C. G. injectado com doses fracas ou fortes, a cobaias sãs, ou enfraquecidas, produz somente lesões locais, de tendência regressiva, não determinando nunca, por passagens sucessivas de animal para animal, processos tuberculosos evolutivos;

2.º O B. C. G. introduzido no organismo das cobaias, que se submete em seguida a injeções repetidas de tuberculina, não recupera nunca a virulência e fica inofensivo;

3.º Sucede o mesmo com culturas do B. C. G., isoladas depois de uma ou duas passagens pela cobaia;

4.º O método de cultura das células dos tecidos permite estabelecer a não virulência do B. C. G.;

5.º A vacinação dos roedores de laboratório por meio do B. C. G. dá resultados relativamente favoráveis, mas estes dependem muito do modo de inoculação, das doses de bacilos e da idade dos animais utilizados para as experiências;

6.º A vacinação dos bovídeos pelo B. C. G. confere a estes animais uma resistência manifesta à infecção experimental realizada por via intravenosa;

7.º O B. C. G. eliminado pelo leite, na vaca adulta em lactação, é desprovido de qualquer virulência;

8.º Assim como o demonstram os ensaios de mais de 2 anos do Dr. Yakins (de Kharkoff) o emprêgo do B. C. G. para a vacinação preventiva dos recém-nascidos é inofensivo. A pequeníssima mortalidade pela tuberculose observada nas crianças vacinadas em meio infectado, é tôda em favor da vacina Calmett Guérin.

Tais são as valiosas conclusões de Tzekhnovitzer.

Não menor valor possuem as de Maximow, professor de Anatomia na Universidade Chicago. Segundo êle: — Os bacilos B. C. G. não mostram, *in vitro*, nenhuma acção tóxica evidente sôbre os elementos celulares; o bacilo B. C. G. não varia sob o ponto de vista da sua fraca virulência; êle é incapaz de provocar na cobaia, em injeccão sub-cutânea, uma infecção tuberculosa geral.

São, como se vê, opiniões todas concordantes em valorizar o B. C. G.

Da mais alta importância é, porém, o duelo que desde há 2 anos se vem travando na Academia de Medicina de Paris, entre o professor Lignières e Calmette. Lignières pretende: que a vacina B. C. G. não é inofensiva; que o B. C. G. deve usar-se só e estrictamente nos casos em que o contágio familiar é para temêr. A verdade é que, que os argumentos de Lignières são de valor muito reduzido: 1.º *Que observou incidentes locais e reacções térmicas com o B. C. G.* (Isto é frequentíssimo com quasi todas as vacinas); 2.º *Que o B. C. G. persiste muito tempo no indivíduo vacinado.* (Nós sabemos que esta condição é indispensável à premunição contra a tuberculose). Em contraposição declarou: — *que o B. C. G. é absolutamente incapaz de determinar lesões de tuberculose evolutiva; que a sua passagem pelos animais não pode mais fazer-lhe recuperar a virulência do bacilo de Kock normal.*

A Lignières respondeu Calmette, dizendo: — 1.º Que é próprio de todos os virus vivos, empregados como vacinas, determinar infecções benignas para criar a imunidade contra as infecções virulentas; é precisamente a retenção e multiplicação do B. C. G. nos órgãos linfáticos, que cria a imunidade antituberculosa, mas o B. C. G. é e fica inofensivo no organismo dos vacinados como o provam os estudos de Kraus e Gerlach de Viena, Bruno Lange de Berlin, Alcobi de Milão, William Parck de Nova-York, Remlinger, etc.. 2.º Que as estatísticas provam exuberantemente não só a inocuidade, mas o poder vacinante do B. C. G.; pois a mortalidade geral, para o conjunto das crianças vacinadas é muito mais baixa, do que nas não vacinas (3,1 até um ano para vacinados contra 8,5 0/0 não vacinados).

Contudo o debate não terminou ainda, sem que novos argumentos dignos de registo tenham aparecido. O professor Liguieres discute sómente com afinco o valor das estatísticas apresentadas por Calmette. *Termina, porém, tôdas as críticas dizendo, com uma grande probidade, que o B. C. G. pode ser empregado nas crianças vivendo em meio bacilífero.* Entretanto aconselha a esperar os resultados da experiência para generalizar.

Lesage anota, que numa *enquête* do Comité Nacional da Infancia sôbre o emprego do B. C. G., de 139 respostas de médicos uma só é desfavorável.

Cantacuzéne numa nota recente à Academia de Medicina sôbre 3 anos de experiência na România diz, em resumo, o seguinte: — Sôbre 17.535

vacinações de que possui fichas completas, concluí, que é completa a inocuidade do B. C. G. com ausência de qualquer propriedade nozogenea; que a mortalidade pela tuberculose até um ano em crianças nascidas e criadas em meio bacífero caiu de 25 0/0 a 2,3 0/0 e menos nas vacinados; que a mortalidade infantil média em crianças até um ano caiu de 26,99 0/0 a 9,94 0/0. Afirma-se pois partidário da vacinação nos recém-nados vivendo, ou não, em meio bacífero. *Para Cantacuzéne o B. C. G. constitue a premunição mais segura contra a tuberculose.*

Calmette na sua última comunicação à Academia de Medicina, o mês passado, informa, que o Instituto Pasteur fornece actualmente 300 vacinas por dia para o que criou um serviço e laboratório especiais. Diz, que nenhum método de vacinação se revelou mais inofensivo e confirma, que quer experimentalmente, quer clinicamente a não virulencia e a inocuidade do B. C. G. são completas, bem como a eficacia preventiva do B. C. G. contra a infecção tuberculosa da infância.

Uma restrição faz sôbre o uso do B. C. G., já para evitar más interpretações nos insucessos, já como precaução do mais alto valôr a ter com as crianças que vivem em meio bacífero, ou suspeito: *Consiste no isolamento dessas crianças longe do meio infectante durante quatro a cinco semanas, tempo indispensável para que a imunidade se estabeleça.*

Quanto à duração da imunidade conferida pelo B. C. G. e às vacinações sub-cutaneas a efectuar pela vida fóra é cêdo ainda para estabelecer doutrina.

Por fim, não resisto a citar o trabalho de Parisot e Saleur publicado na última *Presse* chegada, onde dão conclusões valiosas sôbre a vacinação sub-cutanea com B. C. G., em dose única, em 443 crianças de um a quinze e mais anos. As doses iam de 1/100 a 1/60 de miligrama de B. C. G., ou seja de 400.000 a 665.000 bacilos. Destas crianças 154 tem já dois anos de vacinação e 289 mais de um ano. Morbilidade e mortalidade até agora nulas. Acêrca das crianças estudadas sob o ponto de vista serológico empregando a sôro-floculação de Vernes concluíram os autôres pela ausência nos premunidos de indícios de evolução, ou tendência evolutiva.

Eis o que se passa de essencial nos debates sôbre o B. C. G., que termina por afirmações tôdas concordantes com os pontos de vista de Calmette.

Para encerrar estas notas é interessante vêr a progressão crescente das vacinações pelo B. C. G. só na França:

1924.	840	
25.	4.336	(Em Maio de 1929 havia 152.000
26.	14.635	e em 1 de Janeiro dêste ano 1930
27.	32.942	eram já 210.000 os vacinados).
Até 1-5-28.	28.828	
	<u>81.601</u>	

É como se vê um movimento ascencional que, sómente uma grande confiança nêste método pode explicar. Oxalá em breve possamos também acompanhar êste crescendo de confiança e sobretudo de proveito.

Modo de Emprêgo do B. C. G. — É dos mais simples. Consiste em fazer absorver por via bucal aos recém-nascidos nos dez dias a seguir ao nascimento (período, como já disse, durante o qual o intestino tem um grande poder absorvente) e com intervalos de 48 horas — por exemplo, no 3.º, 5.º e 7.º dias — três doses sucessivas de emulsão microbiana. Verte-se a dose numa colher pequena contendo um pouco de leite à temperatura do corpo e faz-se ingerir à criança meia hora antes da mamada. A ingestão é inofensiva. Cada dose vem numa empola contendo 1 centigrama de B. C. G. em 2 centi. cub. de líquido conservador.

Graças aos bons officios da Liga P. Profilaxia Social já hoje o Instituto Câmara Pestana fornece o B. C. G. imediatamente após o pedido telegráfico feito pelo médico. Pelo que respeita ao uso do B. C. G. sub-cutaneo trarei oportunamente até V. Ex.^{as} mais largas referências, do que as ligeiras citações aqui expostas.

Em face da exposição feita, creio, que sem excessivo optimismo posso apresentar as seguintes

CONCLUSÕES:

1.º — O B. C. G. constitue uma vacina cuja inocuidade é aceite e confirmada dum modo geral;

2.º — As discussões giram actualmente à volta de interpretação estatística mais, do que em torno do método científico em que assenta a vacinação do B. C. G.;

3.º — Para que a vacinação pelo B. C. G. preserve eficazmente, é fundamental o isolamento das crianças para longe do meio bacilífero, ou suspeito, durante 4 a 5 semanas tempo indispensável para que a imunidade se estabeleça. É esquecendo esta prática (de resto idêntica á que se deve observar com outras vacinas) que se têm attribuído ao B. C. G. insucessos;

4.º — Uma das causas de insucesso do B. C. G. pode ser a infecção transplacentária do virus tuberculoso (embora rara) da criança pela mãe;

5.º — O B. C. G. manifesta um real poder immunisante contra a tuberculose;

6.º — Constitue um dever para o médico o uso do B. C. G. nas crianças vivendo em meio bacilífero;

7.º — Pela sua economia, o B. C. G. será o grande método profilático dos países pobres contra a tuberculose.





1329662024

