

O „B C G“

Notas sobre Premunições Infantis e Ensaios Experimentais realizados durante 4½ anos

por

Maya Faillace

Diretor do Lab. Bacteriologico da Saude Publica do Estado

Nos ultimos anos tivemos oportunidade de realizar, no Laboratorio Bacteriologico, frequentes ensaios experimentais com o bacilo de Calmette-Guérin, bem como praticámos regular numero de premunições anti-tuberculosas de recém-nascidos, segundo o método desses experimentadores.

Os resultados favoraveis das nossas pesquisas iniciais já foram minuciosamente descritos em trabalhos anteriores, apresentados á Sociedade de Medicina de Porto Alegre e, em colaboração com J. Travassos da Rosa, ao II Congresso Pan-Americano de Tuberculose, reunido no Rio de Janeiro em Julho de 1929. Em aditamento a esses trabalhos, pretendemos com a presente nota resumir os resultados por nós obtidos até a data atual, no tocante ao comportamento experimental do B C G e á observação mais prolongada dos primeiros vacinados. Cumprimos assim com o dever de contribuir, embóra modestamente, para o estudo e apreciação do exato valor deste moderno recurso preventivo, de tão elevado interêsse medico-social.

CULTURA E CONTROLE EXPERIMENTAL DO BCG

Continuamos a empregar, no preparo das nossas vacinas, culturas originarias da amostra de BCG que nos foi enviada em fins de 1927 pelo Dr. Arlindo de Assis, então assistente do Instituto Vital Brazil, e que lhe fôra remetida de Paris pelo Dr. Julio E. Moreau, de Montevideu.

Periodicamente costumamos repassá-las (3 repicagens sucessivas) em batata biliada; daí é o germe semeado em batata glicerinada simples e, em seguida, no liquido sintetico de Sauton, meio comumente empregado para as culturas destinadas ao preparo das suspensões vacinais. O desenvolvimento é quasi sempre exuberante, utilizando material de culturas novas, liquido de Sauton com pH ajustado a 7,2 — 7,3 e mantido em estufa regulada a 38°. Esta é fechada a cadeado e destinada exclusivamente ás culturas do BCG.

Nesse particular, seguimos “in-totum” as recomendações do proprio Calmette, para evitar a possibilidade, mesmo remota, de qualquer

contaminação accidental. Ainda bem recentemente, a negligencia desses cuidados rigorosos motivou a lutuosa catastrophe de Lubeck, a qual sabe-se hoje de modo inegavel, teve como causa a polução ou troca do BCG por culturas virulentas de bacilo de Koch do tipo humano (amostra "Kiel", segundo Bruno Lange).

Inoculações experimentais metódicas continuam a ser feitas em cobaios, sobretudo pelas vias sub-cutanea e intra-peritoneal.

As doses inoculadas, que variaram entre 5 e 25 miligrs. em nossos primeiros ensaios, foram depois por diversas vezes aumentadas até 40 miligrs., para melhor verificação da estabilidade das culturas utilizadas nas premunições infantis.

Ultimamente empregámos também a **via testicular**, atendendo às verificações já publicadas em 1927 por Petroff, Branch e Steenken (e mais tarde repetidas no I Congresso Internacional de Microbiologia, reunido em Paris), concernentes a fatos de exaltação do BCG por consecutivas passagens no testiculo de cobaios, com obtenção de formas generalizadas de tuberculose. Relewa notar que Elbert, Gelberg e Zoukerman e, em seguida, Arlindo de Assis, referiram também certo grau de sensibilidade do mesmo órgão às inoculações de altas doses (50 e 20 miligrs., respetivamente) de BCG feitas por via peritoneal. Verdade é, também, que em todas as numerosas e variadas pesquisas destes ultimos experimentadores, o BCG mostrou-se incapaz de recuperar sua virulencia ancestral, jámais determinando processos evolutivos ou transmissiveis em série.

Para as inoculações intra-testiculares usamos a dose fixa de 2 miligrs. de BCG, suspensos no soluto glicosado de Calmette (culturas de 12 dias, sempre germes enxutos em papel de filtro esteril).

Nossos ensaios nesse sentido iniciaram-se em Setembro de 1929, quando injetámos uma primeira série de 4 cobaios, que foram sacrificados sucessivamente 1, 2, 4 e 6 meses após. A' necropsia, os dois primeiros revelaram apenas grande aumento de volume do testiculo inoculado, que em ambos se mostrava congesto e endurecido; os dois outros apresentavam franca caseificação do mesmo órgão, com a presença de bacilos acido resistentes. Em nenhum deles conseguimos notar alterações no testiculo não inoculado, no sistema ganglionar e nas visceras tóraco-abdominais.

Foram negativas diversas tentativas de re-inoculações, feitas com o pús caseoso dos dois ultimos animais sacrificados. Outros cobaios foram em seguida periodicamente inoculados por esta via, com resultados que se equiparam aos precedentes, sem que até a presente data tenhamos observado fatos comprobatorios das afirmativas de Petroff e seus colaboradores.

Aliás, como já accentuáramos em nosso primeiro trabalho, Calmette e numerosos outros experimentadores, entre os quais Kirchner e Lange na Alemanha, R. Kraus e Gerlach na Austria, Zeyland na Polonia, William H. Park nos Estados Unidos, repetiram as experiencias de dissociação referidas por Petroff, não encontrando porém nenhuma diferença de virulencia entre as colonias dos dois tipos morfológicos, R (rough) e S (smooth), isoladas das culturas de BCG. Mais ainda:

Neufeld e Bruno Lange, que estudaram demoradamente as colônias dissociadas pelo próprio Petroff, chegaram à conclusão, baseados em valiosos elementos de ordem experimental, de que as culturas usadas por esse pesquisador também estavam contaminadas por um bacilo virulento **do tipo humano**.

VACINAÇÕES INFANTIS

Via e doses empregadas — As vacinas BCG fornecidas pelo Laboratório Bacteriológico são sistematicamente preparadas com germes provenientes de culturas em meio de Sauton, com a idade máxima de 20 dias.

Até Janeiro de 1931 usávamos as doses clássicas de Calmette: 3 centigrs. de germe distribuídos em três aplicações. Dessa data em diante resolvemos aumentá-las e, atualmente, as nossas vacinas são fornecidas em ampoulas de 2 cc. contendo cada uma **1 ½ centigrs.** de germe, suspensos no líquido de Sauton diluído ao quarto. Devendo o recém-nascido ingerir o conteúdo de três ampoulas, será, portanto, de **4 ½ centigrs.** a dose total administrada.

Neste ponto aproximamo-nos da orientação seguida a partir de 1929 por Arlindo de Assis, no modelar serviço da Liga Brasileira Contra a Tuberculose, onde a vacinação pelo BCG é praticada desde aquela época com a dose total de 6 centigrs., o dobro da empregada por Calmette.

Dada a grande inocuidade do referido germe, desde logo ressaltam as vantagens desta prática, que visa facilitar a absorção de maior número de elementos premunidores. Aliás, a permeabilidade das paredes intestinais do recém-nascido, permitindo a passagem do BCG quando administrado por via digestiva, considerada aleatória e mesmo negada por certos autores (Wallgren, Lydtin, Nobel e Solé), que refutaram assim a possibilidade das vacinações “per os”, é presentemente questão resolvida e bem documentada pelas verificações de Calmette e de diversos pesquisadores.

De um lado, P. Nelis e L. Van Boeckel experimentalmente demonstraram a fixação rápida do BCG nos órgãos linfáticos e pulmões de coelhos e cobaias muito novos, horas após a ingestão desse germe misturado a alimentos estereis. Em outra ordem de observações, C. Debarge e R. Girod, Zeyland e Mme. Piazecka Zeyland foram dos primeiros a evidenciar a presença do BCG no organismo de crianças premunidas por via oral e, meses após, vitimadas por molestias não tuberculosas. M. e Mme. Zeyland conseguiram mesmo, pela sementeira de material retirado de ganglios mesentericos de três crianças nas condições acima, obter culturas de BCG perfeitamente identificadas por multiplas provas de inoculações em cobaias.

Em proporções naturalmente variaveis com os individuos e as doses empregadas, a permeabilidade das vias digestivas do recém-nascido ao BCG não é, pois, uma simples noção teórica, porém, fato já de so-

bejo comprovado. E a elevada percentagem de alergia tuberculinica em crianças assim vacinadas e seguramente indenes quanto á tuberculose (88,6 % nas ultimas constatações de Debré e Cofino, realizadas na "Oevre de Placement familial des Tout-Petits"), traduzindo sinão um estado de imunidade especifica, pelo menos a presença do BCG no organismo premunido, constitue valiosa prova indiréta da sua absorção, quando administrado "per os" nos primeiros dias da vida extra-uterina.

Recentemente, no Rio de Janeiro, Alvimar de Carvalho, da L. B. contra a Tuberculose, praticando provas tuberculinicas por via intra-dérmica (método muito mais sensível do que a cuti-reação de Von Pirquet) em crianças premunidas e não vivendo em meio bacilífero, também obteve reações positivas em mais de 80 % dos casos no fim do primeiro ano, conseguindo por vezes resultados nitidos já no 4.º dia após a ingestão da ultima dóse de vacina. Como argumento favoravel em pról das dóses elevadas de BCG atualmente lá em uso, releva ainda acentuar que o mesmo experimentador verificou maior numero de provas positivas (mais 5 %) nas crianças assim premunidas.

Todos esses fatos confirmam inteiramente as asseverações feitas por Calmette e seus colaboradores; legitima-se assim de modo incontestavel a possibilidade das premunições de recém-nascidos por via digestiva, segundo o processo classico, de uso corrente e mais fácil aceitação.

Não nos foi possível ainda praticar vacinações sub-cutaneas, unicas viaveis em adultos e crianças após dez dias de vida, e já empregadas com resultados prometedores na França e outros paizes, inclusive no Brasil: Clemente Ferreira em S. Paulo, Arlindo de Assis no "Preventorio Dona Amelia", na ilha do Paquetá.

Tais applicações exigem, préviamente, repetidas provas tuberculinicas, não raro determinam pequenos abcessos locais, sem maior gravidade, mas reclamando assistencia immediata junto aos vacinandos. São condições que se não pôdem dispensar, maximé em ensaios iniciais, e ás quais estariamos impossibilitados de atender convenientemente, não só pela ausencia entre nós de adequado aparelhamento anti-tuberculoso, como pela natureza diversa dos serviços diarios do Laboratorio Bacteriologico, o que dificulta a nossa diréta ação pessoal, com a solicitude que a delicadeza do assunto requer.

Prática e resultaos das vacinações — Ultimados favoravelmente os ensaios preliminares sobre o método preventivo de Calmette-Guérin, feitos no Laboratorio Bacteriologico, e na falta de um serviço especializado contra a tuberculose, foi a applicação das respectivas vacinas entregue dirétamente (Agosto de 1929) aos "Centros de Saúde" da Diretoria de Higiene, instalados nos diversos distritos sanitarios da Capital.

Continuando durante algum tempo a orientar a prática das premunições infantis, que pessoalmente iniciámos em Fevereiro de 1928, traçamos as seguintes normas tendentes á sua regular efetivação e ao

controle metodico dos resultados obtidos, na medida das possibilidades do nosso incipiente aparelhamento sanitario:

- 1) As vacinas de Calmette-Guérin deverão ser applicadas em domicilio, afim de poupar ao recém-nascido os inconvenientes da sua condução ao "Centro".

As três doses serão administradas dentro dos dez primeiros dias de vida, com o intervalo de 48 horas entre cada uma delas. O conteúdo de cada ampoula, previamente agitada, é misturado a uma colherinha de leite ou agua assucarada, devendo ser ingerido pela criança longe das mamadas.

- 2) Ao ser administrada a primeira dose, será feito o exame clinico do recém-nascido, sua pesagem e anotadas todas as informações necessarias ao preenchimento da ficha de vacinação pelo BCG.

As crianças premunidas deverão ser visitadas pelos medicos ou pelas enfermeiras-visitadoras nas épocas estabelecidas nessa ficha individual, ou levadas ao "Centro" para a indispensavel observação, que ficará registada em livro apropriado.

- 3) Os diretores dos "Centros de Saúde", com a devida antecedencia, requisitarão ao Laboratorio Bacteriologico as doses de BCG que necessitarem, empregando-as exclusivamente dentro do prazo da sua atividade (dez dias).

- 4) Nos impressos e folhetos publicados pelo Laboratorio Bacteriologico constam outros pormenores a ser observados, no tocante á pratica do método de Calmette-Guérin, cuja propaganda racional deve ser intensificada pelos "Centros de Saúde", especialmente a da sua applicação em recém-nascidos **filhos de tuberculosos** ou que irão viver em **meio familiar contaminado**.

Até a presente data (Agosto de 1932) foram premunidos com as vacinas BCG do Laboratorio Bacteriologico mais de mil recém-nascidos, dos quais 321 por nós pessoalmente, com o auxilio de uma enfermeira-visitadora. Nos restantes as vacinações foram praticadas por intermedio dos "Centros de Saúde", por medicos não pertencentes á Diretoria de Higiene e, em alguns casos, por parteiras e pessoas da familia do vacinando.

Solicitadas pelo respectivo serviço de puericultura, enviamos varias doses de BCG á Maternidade da Santa Casa, para premunição de crianças com antecedentes familiares suspeitos em relação á tuberculose. A pedido de clinicos do interior tambem remetemos séries de vacina para diversas localidades do Estado.

Nenhum acidente ou perturbação mórbida atribuivel ao processo imunizante chegou ao nosso conhecimento. Ao contrário, de muitos dos interessados, inclusivamente de varios colegas que premuniram os

próprios filhos, recebemos informações francamente animadoras, quanto ao desenvolvimento e à resistência dos vacinados ao contágio bacilar. Idênticas observações favoráveis nos têm sido fornecidas pelos diretores dos "Centros de Saúde", aos quais atualmente estão entregues as vacinações nesta Capital.

No entanto, para melhor ajuizar da inocuidade e eficácia do método de Calmette-Guérin, cingimo-nos exclusivamente aos resultados obtidos no primeiro grupo de 321 crianças que pessoalmente vacinamos nos anos de 1928, 29 e 30. Para tal estudo, cívado de dificuldades práticas, mais vale sem dúvida jogar com um reduzido número de casos bem documentados, do que tentar concluir baseado em maior quantidade de observações incompletas.

Na impossibilidade de precisar com segurança a causa de morte de alguns dos premunidos, e também na ausência de dados que permitam estudá-los em relação a igual grupo de crianças colocadas exatamente nas mesmas condições de higiene, comparámos a mortalidade geral dos nossos vacinados com o coeficiente idêntico relativo à população local. E' este, aliás, um dos processos mais comumente usados pelos numerosos observadores que têm procurado verificar os resultados das premunições pelo BCG.

No referido grupo de 321 crianças, conseguimos acompanhar 104 com regularidade. Dentre elas 12 faleceram antes de completar um ano de idade, o que nos dá o coeficiente de 11,5 % para a mortalidade geral de 0 a 1 ano nos nossos premunidos.

Compulsando as estatísticas demografo-sanitárias da Diretoria de Higiene, verificamos que em Porto Alegre na mesma época, isto é, nos anos de 1928, 29 e 30, foi de 22,6 % a média do coeficiente idêntico. Nas crianças que vacinamos houve, portanto, uma diminuição de quasi 50 % na mortalidade geral entre 0 a 1 ano.

Mesmo na hipótese de possíveis imperfeições de metodologia estatística, tão grande diferença entre os dois coeficientes representa, inegavelmente, sólido argumento em pról da completa inocuidade e relativa eficácia do método de premunição anti-tuberculosa segundo Calmette.

E' de notar, também, que dentre os vacinados falecidos nos primeiros meses de vida, um era prematuro e dois outros gêmeos, nascidos em 1928 na Maternidade, ambos sensivelmente debeis. E que cerca de um terço das crianças premunidas vivem em meio familiar suspeito ou declaradamente bacilífero, fator cuja influência sobre a elevação da letalidade infantil é bem conhecida. Mais um elemento, por conseguinte, a considerar na apreciação das nossas estatísticas, sobretudo em se sabendo que, na prática, só raras vezes se consegue o isolamento do vacinando durante o primeiro mês, como logicamente aconselha Calmette, afim de evitar contágios virulentos antes do prazo mínimo indispensável ao desenvolvimento da imunidade.

Devemos referir ainda que diversas das crianças vacinadas, algumas das quais já estão com três e quatro anos de idade, foram acome-

tidas de molestias anergicas, tais como o sarampo e a coqueluche, sem acidente digno de nota. Foi o que succedeu, por exemplo, com o nosso mais antigo premunido, que já está com 4 1/2 anos, e cuja resistencia tem sido devéras apreciavel, pois vive em meio intensamente contaminado desde o seu nascimento (vide ficha anexa).

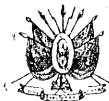
— Em resumo, do ponto de vista experimental, quer a elevação das doses inoculadas, quer o emprego da via testicular, em nada modificaram os resultados assinalados em nossos primeiros trabalhos, publicados em 1929. Antes os reforçam, justapondo-se concordes uns aos outros em uma prática diaria que já se estende por quasi cinco anos. A nossa amostra de BCG, periodicamente repassada em batata biliada, não só tem revelado inalteravel estabilidade em seus caracteristicos culturais, como tambem nunca originou lesões progressivas e transmissiveis em série, quando inoculada pelas mais diversas vias em cobaios.

Do mesmo modo, a administração do BCG “per os” a mais de mil recém-nascidos, ultimamente na dose total de 4 1/2 centigrs., jámais determinou disturbios digestivos ou perturbações mórbidas que se lhe pudesse imputar. No grupo de premunidos que em Porto Alegre conseguimos acompanhar com regularidade, vivendo cerca de um terço em ambiente familiar bacilifero, o coeficiente de mortalidade geral de 0 a 1 ano foi quasi 50 % inferior á média do coeficiente identico observado em igual época e relativo ao total da população infantil da mesma cidade.

Em face desses resultados, concordantes em suas linhas fundamentais com os da maioria dos experimentadores que estudaram o assunto, julgamo-nos autorizados a afirmar que o BCG é um germe hereditariamente fixo e atenuado, inofensivo quando administrado nas condições acima aos recém-nascidos, determinando nas crianças premunidas sensivel aumento da resistencia especifica á infecção virulenta natural.

E' evidente que da praticabilidade e eficacia do atual método de Calmette-Guérin, aliás suscetivel de futuros aperfeiçoamentos, não se poderá inferir a solução integral do complexo problema profilatico da tuberculose. Mas os resultados animadores da sua applicação a cerca de um milhão de crianças, segundo as ultimas estatisticas divulgados por Calmette, asseguram-lhe desde já posição bem definida e proeminente, a par dos demais recursos preventivos classicamente usados na luta contra esse temeroso flagelo.

DIRETORIA DE HIGIENE



DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

Modelo de ficha individual das crianças vacinadas pelo metodo de Calmette-Guérin

N.º 1

Nome: José

Filiação: Filho legitimo de José F.

Data e lugar do nascimento: Rua Avahy, 653 Nascido em 16—Fevereiro—928

Residência: No mesmo predio

A vacinação foi indicada pelo Dr. Maya Faillace

Qual o motivo determinante do pedido de vacinação? Tuberculose pulmonar aberta

Data da licença dos Pais: 20 de Fevereiro da progenitora

Data da ingestão da (1.^a dose: 20 de Fevereiro de 1928 Medico que vacinou:
 (2.^a dose: 22 “ “ “ Dr. Maya Faillace
 (3.^a dose: 24 “ “ “ “

O recém-nascido apresentou alguma perturbação nos dias em que ingeriu as doses de vacina B. C. G? Não

Observações: A administração da 2.^a dose foi auxiliada pelo Dr. Piaguaçu Corrêa

Antecedentes familiares, sobretudo relativos á tuberculose

Mãe sofre de Tuberculose Pulmonar aberta, tendo perdido em Junho de 1927 um filhinho vitimado pela meningite tuberculosa, diagnosticada pelo Dr. Faillace e confirmada pelo Dr. Raul Moreira. Uma prima e um tio materno do recém-nascido também faleceram de tuberculose.

Convivencia com tuberculosos

O recém-nascido convive ou irá conviver com pessoa tuberculosa? Sim

Quem é ela? A mãe do recém-nascido

Pesquisa do bacilo de Koch: Positiva no escarro (Lab. Geyer e Lab. Bact. da Higiene do Estado)

A criança esteve isolada desde o nascimento até o fim do prazo necessario ao estabelecimento da imunidade? (4 semanas) Incompletamente isolada.

Como foi esse isolamento efetuado? No mesmo quarto, porém em cama afastada

Peso do recém-nascido ao ingerir a 1.^a dose: 3.500 grs. Comprimento: 49 cms.

Estado geral: Bom. Não é prematuro

Qual o processo de alimentação usado? Amamentação mercenaria

Se a alimentação fôr natural, quem está amamentando?

Outras informações: O parto foi natural.

Resultados dos exames praticados na idade de

1 MES. Peso: 3.950 grs. Comprimento: 50 cms.

Ap. respiratorio: Nada de anormal

Exame geral: Relativamente bom

Regime alimentar: Leite de ama, porém muito irregularmente

Tem havido perturbações digestivas? Sim

Outras molestias: Não

A creança continua convivendo com pessoa tuberculosa? Sim

Esta convivencia é intima? Relativamente

Outras notas: Habitação em regulares condições de higiene

Medico que examinou: Dr. Faillace

3 MESES (neste e nos exames seguintes orientar-se pelo modelo acima) Pêso: 4.100 grs. Comprimento: 53 cms. Ap. respiratorio: Bem. Estado geral: Regular. Foi abandonada a alimentação natural, por motivo de dificuldade em conseguir-se ama. Alimentado com leite de vaca desde o fim do segundo mês; o leite está sendo dado em quantidade insuficiente. Convivencia intima com a bacilifera.

Medico que examinou: Dr. Faillace.

6 MESES. Pêso: 5.500 grs. Aparelho respiratorio: Nada de anormal. Estado geral: Bom. Tem apresentado algumas perturbações digestivas; durante o quarto mês foi alimentado com leite Dryco. Atualmente a alimentação consiste em leite de vaca desnatado com agua de arrôis. Continua em convivencia intima com a bacilifera.

Medico que examinou: Dr. Faillace.

1 ANO. Pêso: 9.380 grs. Estado geral: muito bom. Atualmente não apresenta perturbações para o lado do aparelho digestivo. Aparelho respiratorio: Bom. Teve coqueluche sem acidentes. Continua convivendo intimamente com a bacilifera. Residencia atual: Rua Republica, 293.

Foi revacinado com o B. C. G? Sim, em 18, 20 e 22 de Fevereiro de 1929 (via oral), 3 doses de 1 centgr. Dr. Faillace.

1½ ANO. Pêso: 11.800 grs. Vai se desenvolvendo muito bem. Dentição normal. Aparelho respiratorio: não se notam lesões ou perturbações funcionais. Radioscopia praticada em 26 de Abril de 1929 — Interpretação: Apices bem claros e iluminados. Campos pulmonares permeaveis. Não existem adenopatias. Movimentos diafragmaticos normais.

Conclusões: Pulmões normais.

A) Dr. Nestor Barbosa.

2 ANOS. Pêso: 11.800 grs. Vai se desenvolvendo muito bem. Dentição normal. Aparelho respiratorio: Nada se nota de anormal. Estado geral muito bom. Continua convivendo com a bacilifera.

Dr. Faillace.

2½ ANOS. Pêso: A criança vai muito bem e continua convivendo com a bacilifera, que está melhor.

Em 16 de Julho de 1930 nasceu uma irmã deste vacinado, a qual também foi premunida com B C G sem acidente. (Ficha 87 A).

Dr. Faillace.

3 ANOS. Pêso: 14.200 grs. Desenvolvimento normal. Tem sido muito sadio. Ap. respiratorio: bem.

Dr. Faillace.

4 ANOS. Pêso: 15.450 grs. Estado geral bom. Ha dias teve uma leve colite, emagrecendo um tanto. Não apresenta perturbações para o lado do aparelho respiratorio. Continua convivendo com a bacilifera e, nos ultimos anos, com um tio materno que faleceu em Janeiro do corrente ano, vitimado pela tuberculose pulmonar. Presentemente, Agosto de 1932, está o vacinado com 4½ anos de idade, apresentando desenvolvimento normal. Teve sarampo no mez de Julho p. passado, estando completamente restabelecido. Residencia atual: Rua Demetrio Ribeiro n.º 865.

Dr. Faillace.