

ATUALIZAÇÕES/CURRENT COMMENTS

SENSIBILIDADE TUBERCULÍNICA PÓS-VACINAL E SUA IRRELEVÂNCIA PARA A REVACINAÇÃO BCG

Gilberto Ribeiro Arantes *

RSPUB9/505

ARANTES, G. R. *Sensibilidade tuberculínica pós-vacinal e sua irrelevância para a revacinação BCG.* Rev. Saúde públ., S. Paulo, 14:234-45, 1980.

RESUMO: *Revisão realizada com o objetivo de mostrar que a prática de revacinar com BCG, baseada na negatividade do teste tuberculínico pós-vacinal, é destituída de fundamentos científicos. São apresentados alguns fatos nos quais se baseia o teste tuberculínico padronizado, seguidos de comentários sobre o perfil tuberculínico de populações não vacinadas. Considerações sobre o perfil tuberculínico de populações vacinadas e suas variações no indivíduo e no grupo vacinado como um todo, conduzem ao questionamento sobre uma possível correspondência entre alergia pós-vacinal e resistência à tuberculose. Fatos de natureza epidemiológica e dados experimentais são arrolados, mostrando que a proteção conferida pela vacina não é proporcional ao grau de alergia induzida nos indivíduos; a esses argumentos se acrescenta a recente demonstração de que, embora tuberculino-negativas, crianças vacinadas podem apresentar intensa reatividade linfocitária ao PPD. Discute-se a utilização do teste tuberculínico na avaliação do processo de vacinação.*

UNITERMOS: *Vacinação BCG. Teste tuberculínico.*

1. INTRODUÇÃO

A observação de que apenas uma pequena parcela das pessoas infectadas pelo bacilo de Koch apresenta manifestações clínicas da tuberculose doença, remonta ao começo deste século. A maioria dos infectados parecia haver adquirido com a infecção uma certa resistência a novas infecções. Essa impressão inicial se transformou em certeza depois que estudos epidemiológicos demonstraram que a incidência da doença era significativamente menor entre os rea-

tores à tuberculina do que entre os não-reatores, quando submetidos a condições de contágio intenso^{10,21,23,32}; em outras palavras, o estado de infectado expresso pela alergia tuberculínica acompanhava-se de maior resistência a novas infecções, em comparação com o estado de não-infectado.

Sabia-se, também, desde o início do século, que os anticorpos do soro desempenham numerosas e importantes funções protetoras contra infecções. Havia, entre-

* Do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP — Av. Dr. Arnaldo, 715 — 01255 — São Paulo, SP — Brasil.

tanto, algumas doenças, das quais a tuberculose é um exemplo típico e expressivo, em que não se podia demonstrar influência da imunidade humoral na resistência do hospedeiro; a tuberculose se distinguia ainda pelo fato de se acompanhar de uma forma de hipersensibilidade tardia, posteriormente observada também em algumas outras doenças. Embora a hipersensibilidade tardia participasse do fenômeno de Koch, parecendo ser uma forma de reação defensiva, seu papel exato era um mistério, não esclarecido completamente até os dias de hoje.

A impossibilidade de transferir a passivamente por meio de soro, tal como ocorre com a alergia do tipo imediato⁴⁶, sugeria a existência de um mecanismo imunitário diferente. Em 1942 foi demonstrado pela primeira vez que a hipersensibilidade tardia podia ser transferida a animais não alérgicos pela transfusão de células vivas de exudato peritonial de doadores sensibilizados²⁵. Logo depois foi realizada a transferência passiva de hipersensibilidade tuberculínica pela injeção de células linfóides vivas de animais⁶ e de seres humanos²⁶, sensibilizados, para receptores não-reatores à tuberculina.

Imunidade e hipersensibilidade tardia parecem ser manifestações distintas de um mesmo fenômeno^{3,27,29,31} - a hipersensibilidade seria um exagero da imunidade protetora²⁸. Fala a favor dessa unidade conceitual o fato de se ter conseguido também transferir passivamente a resistência adquirida, por meio da transfusão de linfócitos^{29,30} e o fato de ambos os fenômenos serem mediados pela mesma classe de células, os linfócitos timodependentes²⁸.

Embora a resistência natural e a resistência adquirida sejam qualitativamente semelhantes, uma vez infectado o organismo humano passa a reagir com muito maior rapidez a novas infecções pelo BK, dificultando ou mesmo impedindo que a população bacilar ao nível do foco de infecção atinja os limites que caracterizam a tuberculose doença⁴⁸. Mas isso não

acontece gratuitamente; como se sabe, a resistência adquirida nessas condições custa um preço muito elevado. Além do risco de adoecimento na seqüência da infecção primária, os infectados se tornam suscetíveis de adoecimento futuro a partir da reativação endógena de antigos focos quiescentes, sem a necessidade de reinfeções. Uma vez que as respostas do sistema linfocítico-fagocitário não são exclusivistas^{11,31}, a vacinação antituberculose consiste em se provocar artificialmente uma infecção não progressiva, por bacilos avirulentos, antigenicamente próximos do *M. tuberculosis*; tal infecção visa capacitar os organismos vacinados, sem os riscos potenciais das infecções virulentas, a responder com maior rapidez às infecções naturais. Esses requisitos são preenchidos pelo bacilo BCG (bacilo biliado de Calmette e Guérin), cuja aplicação, além da proteção que confere aos vacinados, provoca neles, via de regra, um estado de hipersensibilidade tuberculínica. A verificação acima citada de que os indivíduos infectados pelo BK (tuberculino-positivos) eram mais resistentes que os não-infectados (tuberculino-negativos) tem levado muitas pessoas a supor que o fato de um indivíduo vacinado não reagir ao teste tuberculínico é indicação suficiente para que se lhe providencie a revacinação. É objetivo deste artigo demonstrar, a luz dos conhecimentos atuais, a falta de fundamentos científicos que justifiquem essa conduta.

2. O TESTE TUBERCULÍNICO EM SAÚDE PÚBLICA

A infecção pelo bacilo da tuberculose faz com que organismos até então indiferentes passem a reagir intensamente às tuberculoproteínas; de substância inócua, a tuberculina se transforma em veneno letal para os infectados⁵. Todos os tecidos, em maior ou menor grau, tornam-se hipersensíveis (alérgicos) à tuberculina, porém, na prática, a verificação desse estado é sempre realizada ao nível da pele. A passagem

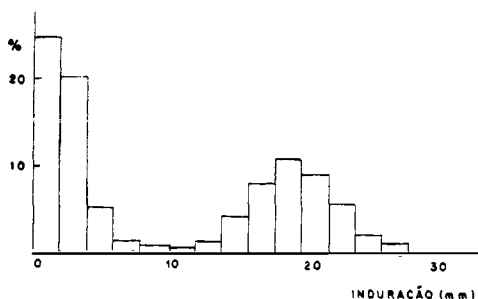


Fig. 1 — Distribuição de frequência dos diâmetros de reações tuberculínicas em populações não vacinadas com BCG.

do estado não-alérgico para o estado alérgico se dá gradualmente, ao cabo de 4 a 6 semanas após a infecção, denominando-se viragem tuberculínica ao momento em que é possível demonstrá-la pela primeira vez. A rigor esse momento seria aquele em que somente a tuberculina não diluída provocaria uma resposta positiva⁴. Na prática não há inconveniente em considerá-lo como a fase em que se pode obter uma reação positiva com a inoculação de uma unidade internacional de tuberculina (0,01 mg de tuberculina antiga ou 0,00002 mg de PPD-S). Entre os infectados existe uma grande variabilidade da intensidade da alergia, que em alguns só se manifesta com a inoculação de maiores quantidades ao passo que em outros pode ocorrer com quantidades mínimas; e num mesmo indivíduo costumam alternar-se fases de maior ou menor reatividade⁵. No começo de sua utilização como elemento de diagnóstico, o teste tuberculínico era usado principalmente para fins clínicos. Com o passar do tempo foi sendo gradualmente aplicado em pessoas aparentemente sadias, com finalidades epidemiológicas. O teste seriado que consistia na aplicação de 4 ou 5 doses sucessivamente menos diluídas de "tuberculina bruta", à partir da diluição 1 por 10.000, revelou-se inexequível para aplicação em larga escala. Questionou-se então qual seria o mínimo de doses necessárias para captar o máximo possível de reatores¹⁶. Na tentativa de esclarecer essa dúvida demonstrou-se que a tuberculina não diluída, pelas suas

impurezas protéicas inespecíficas, era capaz de provocar falsas reações positivas¹². Era posta em dúvida a elevada especificidade até então admitida para esse teste, estimulando os esforços para a obtenção de produtos progressivamente mais purificados. Mesmo após a obtenção da tuberculina PPD⁵¹ (derivado protéico purificado), praticamente isento de propriedades sensibilizantes, continuaram as controvérsias à respeito da dose ideal, capaz de discriminar com um mínimo de erros as pessoas infectadas com o bacilo da tuberculose, das não-infectadas.

No início dos anos 40 foi publicado o resultado de uma titulação quantitativa da hipersensibilidade tuberculínica, realizada em diferentes grupos de pessoas¹⁷. Esses grupos variaram desde crianças menores de 15 anos com tuberculose ativa, adultos tuberculosos, grupos infantis de idades crescentes com proporções variáveis de comunicantes, até crianças com menos de 6 meses de idade sem contato conhecido com tuberculosos. Para cada grupo foi estudada a percentagem acumulada de reatores a diluições sucessivas de PPD, em múltiplos de 10, desde 0,000001 mg até 1,0 mg. Observou-se uma nítida associação entre a intensidade da alergia tuberculínica e a presença de tuberculose ativa ou contato conhecido com doentes. A dose limite parecia estar ao redor de 0,0001 mg de PPD, correspondente a 5 UT (unidades de tuberculina). Posteriormente outras investigações demonstraram a existência de uma correlação positiva entre a proporção de reatores ao teste com dose fraca e o grau de contacto com tuberculosos^{42,45,47}.

Quando um teste tuberculínico com dose fraca é aplicado em populações não vacinadas com BCG, a distribuição dos diâmetros das reações dispostas na forma de frequências relativas, adota um aspecto bimodal e bipartido como se vê na Figura 1. A componente da esquerda apresenta moda em torno de 2 mm, e a componente da direita, semelhante a uma curva normal, moda ao redor de 18 mm.

Essa reação bipartida e bimodal indica que a população é constituída por duas categorias: os da esquerda, não-reatores, e os da direita, reatores. Considerando a mínima superposição entre os dois grupos pode-se estabelecer o melhor limite de separação entre ambos, ao nível de 10 mm ⁴¹. Usando-se esse limite é possível aceitar o teste tuberculínico com uma só dose (fraca) como capaz de separar infectados de não-infectados. Não obstante, nem todos aceitam que os não-reatores (0 a 9 mm) sejam constituídos apenas por não-infectados, pois entre eles podem existir alguns infectados portadores de alergia tuberculínica fraca ⁴¹. Daí a cautela em se recomendar que apenas os resultados de 0 a 4 mm sejam considerados não-reatores, correspondendo a indivíduos não-infectados; os reatores fracos, de 5 a 9 mm compreendem alguns infectados e possivelmente indivíduos infectados por outras micobactérias (sensibilização cruzada); e os reatores fortes, com 10 mm ou mais, praticamente sempre infectados pelo *M. tuberculosis* ⁸.

Em outras populações, especialmente nos trópicos, pode haver uma elevada frequência de reações intermediárias, preenchendo o intervalo entre as duas modas, e o aspecto deixa de ser bipartido (Fig. 2), dificultando a distinção entre as componentes ^{1,40}. A experiência acumulada du-

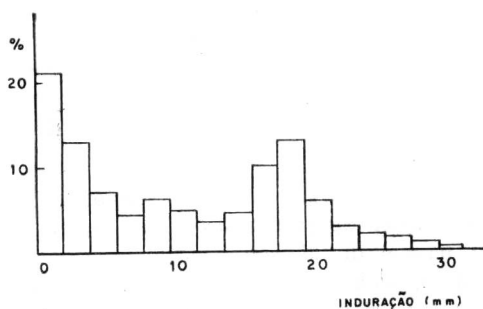


Fig. 2 — Distribuição de frequência dos diâmetros de reações tuberculínicas em populações não vacinadas com BCG, em regiões com elevada prevalência de infecções por micobactérias atípicas.

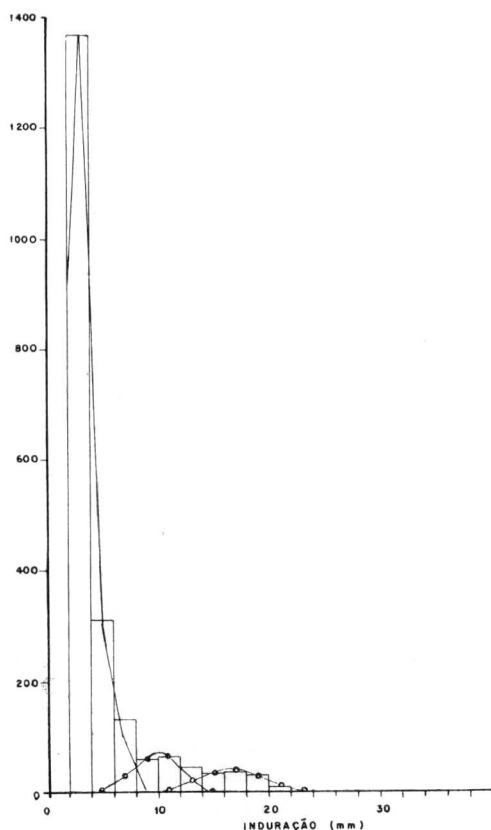


Fig. 3 — Histograma observado e decomposição da distribuição de frequência de diâmetros de reações tuberculínicas em 3 componentes, pelo método gráfico de Bhattacharya.

rante os anos permite atribuir essas reações fracas predominantemente à ocorrência de sensibilização cruzada por infecções devidas a micobactérias atípicas ¹⁶. Mesmo nessas regiões, é possível estabelecer os limites mais adequados para separar não-reatores, reatores fracos e reatores fortes, mediante a decomposição de suas componentes (Fig. 3) por um método gráfico (método de Bhattacharya) e a redemarcação das regiões de classificação por um método estatístico, como foi recentemente demonstrado ⁴⁹. Com o que se diminui a possibilidade de classificação errada ⁵⁰.

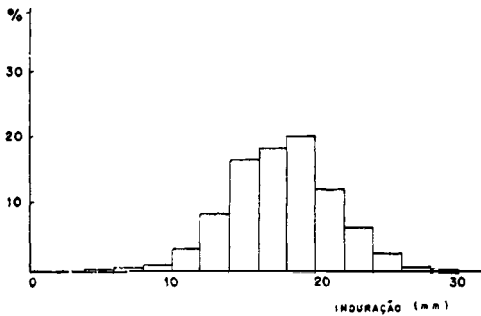


Fig. 4 — Distribuição de freqüência dos diâmetros de reações tuberculínicas, 6 a 10 após a vacinação BCG.

3. PERFIL TUBERCULÍNICO EM POPULAÇÕES VACINADAS

Quando grupos populacionais constituídos por pessoas não-reatoras são vacinadas pela via intradérmica com vacina padronizada, sob condições adequadas de conservação, transporte e aplicação, o perfil tuberculínico após 8 a 10 semanas tem-se mostrado muito semelhante em todos eles, independentemente de fatores tais como raça, estado nutricional, nível de vida e localização geográfica⁵⁶.

Ao contrário do que foi assinalado para a população geral, no histograma de distribuição dos diâmetros das reações, estas se distribuem de modo contínuo desde as mais fracas até as mais fortes, os dois extremos pouco freqüentes, situando-se a maioria delas quase simetricamente ao redor de um valor central, como uma curva normal, expressando com nitidez um padrão unimodal (Figura 4)¹⁵.

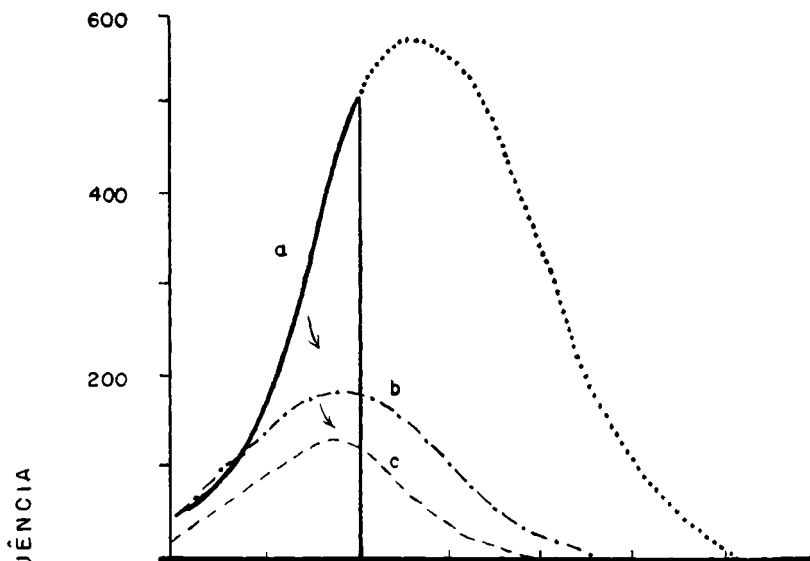
Essa variabilidade das reações entre as diversas pessoas que compõem um mesmo grupo vacinado é devida a variações na quantidade de vacina injetada²², erro experimental na aplicação e leitura do teste tuberculínico³⁹ e, possivelmente, a fatores mais importantes tais como: variações individuais no desenvolvimento e manutenção da hipersensibilidade tuberculínica²² e variações individuais na capacidade de expressá-la ao nível da pele⁴³.

Decorre daí que apesar da classificação *qualitativa* em termos de reatores (positivos) e não-reatores (negativos) se mostrar adequada para a população geral, submetida ao teste com a finalidade de distinguir infectados de não-infectados, o mesmo não se pode dizer em relação à população vacinada. Nesta, o critério qualitativo não tem qualquer significado biológico pois todos os vacinados foram inoculados com uma só espécie micobacteriana, o BCG, embora nem todos apresentem hipersensibilidade demonstrável com uma dose baixa de tuberculina (2 UT); trata-se pois de atributo *quantitativo* que se manifesta entre as pessoas por diferentes graus de intensidade¹⁵. Em outras palavras, enquanto alguns vacinados apresentam elevada alergia, demonstrável com dose fraca de tuberculina, outros não-reatores com essa dose, poderão reagir apenas com doses fortes (como 100 UT por exemplo)¹⁸, e alguns até nem apresentarem hipersensibilidade cutânea, sem que isso signifique necessariamente ausência de hipersensibilidade tuberculínica. A propósito, a hipersensibilidade periférica é uma medida muito infiel do estado de reatividade imunológica⁷.

Em conseqüência, "o nível de sensibilidade produzido pela vacinação se pode representar de maneira muito satisfatória pela média da distribuição e seu desvio padrão. Expressá-lo de maneira diferente, por exemplo, pelas proporções de reações positivas ou negativas em relação a um limite arbitrariamente fixado, ou pela taxa de viragem, não só carece de significado do ponto de vista biológico, como é também ineficiente do ponto de vista estatístico"^{9,57}.

Além do mais, embora a sensibilidade tuberculínica de grupos vacinados, expressa em termos de diâmetro médio e desvio-padrão, tenha se mostrado estável até 5 anos após a vacinação²² essa estabilidade se refere ao grupo como um todo e não aos seus componentes individuais. Nestes, da mesma forma que entre os infectados naturais, a alergia sofre grandes variações

A - Distribuição em 1967 (b) do grupo 0-9 mm em 1966 (a) e distribuição em 1968 (c) do grupo 0-9 mm em 1967.



B - Distribuição em 1967 (b) do grupo 10 mm e + em 1966 (a) e distribuição em 1968 (c) do grupo 10 mm e + em 1967.

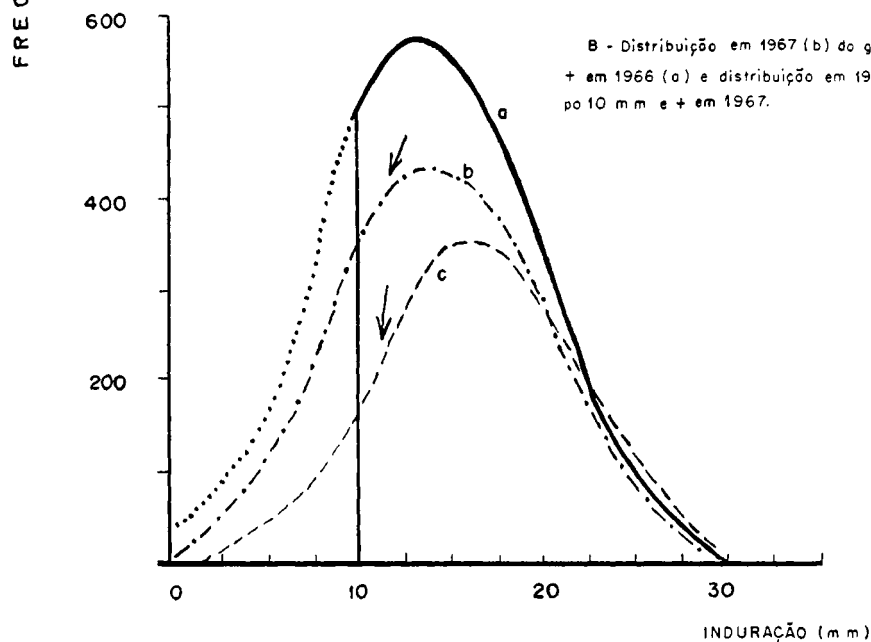


Fig. 5 — Variações dos diâmetros das reações tuberculínicas em crianças vacinadas com BCG (adaptado de Azuma. *Bull. int. Un. Tuberc.*, Suppl. 2: 179-192, 1972)

de intensidade, para mais e para menos, no decorrer do tempo. Esses fatos poderão ser melhor compreendidos no exemplo ilustrado na Figura 5. A curva superior do gráfico A mostra a distribuição das reações em 1966, obtida em 1.710 crianças em Tokyo vacinadas naquele ano²; o reteste em 1967 nas crianças cujas reações foram inferiores a 10 mm no ano de 1966, teria a distribuição representada na curva "b"; se, dos retestados em 1967 apenas os reatores com menos de 10 mm fossem novamente testados em 1968, o aspecto seria aquele apresentado na curva "c". Em ambas as curvas ("b" e "c") teríamos o mesmo tipo de distribuição, com algumas reações se espalhando além do limite de 10 mm. Fato idêntico se verificaria com os "positivos" (10 mm ou mais) de 1966, representados pela parte cheia da curva "a" (gráfico B da Fig. 5); seu reteste em 1967 se expressaria pela curva "b" e o reteste em 1968 dos "positivos" de 1967 teria a configuração representada em "c". Nas 2 curvas, ("b" e "c") alguns positivos do ano anterior seriam negativos nos anos seguintes. Em contrapartida, a repetição do teste tuberculínico em 1968, em todos os vacinados em 1966, forneceria uma curva superponível à curva de 1966. Isso significa que, apesar das variações individuais da alergia tuberculínica no decorrer do período, no grupo como um todo a alergia manteve-se inalterada.

Acrescente-se que a injeção de uma segunda dose de BCG algum tempo depois do esvaecimento da reatividade tuberculínica cutânea é capaz de restabelecê-la com elevada intensidade uns 3 ou 4 dias depois²⁸. A repetição do teste tuberculínico por si mesma é capaz de influir na intensidade e duração da alergia tuberculínica pós-vacinal; assim, em crianças que receberam um teste intermediário menos de 5 anos após a vacinação, as reações foram significativamente maiores do que naquelas testadas pela primeira vez após 5 anos^{19,34}.

Tais observações demonstram a possibilidade de reações anamnéticas, evocadas

pela própria tuberculina, ou pela vacina, exteriorizando um estado imunológico aparentemente adormecido mas não extinto.

4. ALERGIA PÓS-VACINAL E RESISTÊNCIA A TUBERCULOSE

Como foi assinalado, variação individual da alergia pós-vacinal decorre em parte da própria técnica de aplicação e leitura do teste tuberculínico, mas certamente estão também envolvidos e com muito maior importância fatores ligados ao organismo dos vacinados.

Isto levanta duas questões — até que ponto a imunidade conferida pela vacinação depende da intensidade da alergia tuberculínica manifestada pelos indivíduos e, principalmente, que imunidade possuem aquelas poucas pessoas que não apresentam alergia tuberculínica pós-vacinal? Foi sugerido que entre os últimos incidiria a maior parte dos casos de tuberculose que ocorrem em pessoas vacinadas²⁰.

No ensaio controlado realizado pelos ingleses sobre a eficácia da vacina BCG, após 20 anos de observação a incidência média anual de tuberculose foi 77% menor entre os vacinados do que no grupo controle^{13,37}. Antes da vacinação essas pessoas, com idade ao redor de 14 anos, foram negativas ao teste tuberculínico até com 100 UT. O reteste pós-vacinal foi realizado aproximadamente um ano depois. Embora 84% dos retestados revelassem 5 mm ou mais de induração com 3 UT e quase 100% com 100 UT, a alergia pós-vacinal variou amplamente entre os indivíduos vacinados. A incidência de casos entre os vacinados segundo a intensidade da alergia induzida foi a seguinte: entre os reatores a 3 UT com 15 mm ou mais, a incidência anual de tuberculose foi de 0,23 por mil, comparada com 0,26 por mil entre aqueles que apresentaram reações de 0 a 4 mm; no grupo reator de 5 a 9 mm a incidência foi de 0,64 por mil e no grupo

reator de 10 a 14 mm foi de 0,45 por mil. Essas variações da incidência não confirmaram que a imunidade conferida pela vacinação fosse proporcional ao grau de alergia tuberculínica induzida nos indivíduos¹⁴.

A observação epidemiológica é coincidente com resultados experimentais: cobaias vacinadas não apresentaram correlação entre alergia e resistência; o esvaecimento da alergia não foi acompanhado de perda total da resistência adquirida e a restauração de alergia pela injeção de tuberculina não foi acompanhada de aumento de resistência^{33,35,53,54,55}. Não havendo razões teóricas óbvias ou evidências empíricas em contrário, é de se esperar que tais fatos aconteçam também em seres humanos¹⁹.

Não bastassem essas evidências derivadas de estudos controlados, epidemiológicos e experimentais, refinadas técnicas de imunologia celular permitiram demonstrar que a estimulação linfocitária "in vitro" pode ser um indicador sensível e valioso do estado de portador em algumas doenças infecciosas.

Assim, o PPD revelou-se capaz de estimular a transformação blástica de linfócitos "in vitro"⁴⁴; foi observada também a existência de correlação quantitativa entre essa transformação "in vitro" e reações tuberculínicas "in vivo"²⁴. Outros autores encontraram uma correlação entre a resposta "in vitro" e a história de tuberculose cicatrizada ou vacinação BCG prévia, mesmo em pessoas negativas ao teste tuberculínico³⁶. Mais recentemente, foi estudada a reatividade linfocitária "in vitro", estimulada pelo PPD, no sangue periférico de crianças com 11 a 12 anos de idade que haviam sido vacinadas com BCG ao nascer. A resposta linfocitária ao PPD foi medida pela intensidade da incorporação de timidina radioativa por células cultivadas. Embora tuberculino-negativas essas crianças apresentaram resposta linfocitária significativamente mais intensa do que o grupo-controle constituído por crianças tuberculino-negativas não vacinadas.

Isso significa que, em crianças vacinadas, 11 a 12 anos após a injeção de BCG, os linfócitos ainda respondem ao PPD apesar da reatividade cutânea ter desaparecido⁵².

5. ALERGIA PÓS-VACINAL E AVALIAÇÃO DA VACINAÇÃO

Se é verdade que os resultados individuais da alergia tuberculínica pós-vacinal tem pouca utilidade, não é menos verdade que a alergia pós-vacinal de grupos ou amostras populacionais pode ser utilizada como indicador da qualidade do processo de vacinação realizado. Condição preliminar para essa avaliação é a de que a vacinação se tenha realizado apenas em pessoas previamente não-reatoras, pois a presença de infectados entre os vacinados, como ocorre quando se faz a vacinação direta, provocará distorções nos resultados. Outra condição é a de que se use o teste tuberculínico com dose fraca, isto é, com 1 ou 2 UT, pois com a utilização de doses fortes com 100 ou 250 UT é possível obter resultados elevados mesmo com vacina BCG de baixa potência. Obviamente não há necessidade de utilizar a mesma dose de tuberculina antes e depois da vacinação porque os objetivos são diferentes: antes da vacinação pretende-se discriminar os não-reatores sem qualquer intenção de "medir as reações negativas"; ao passo que, depois, o objetivo é a mensuração da alergia sem o interesse de discriminar. Essa mensuração será feita considerando os resultados de todos os diâmetros, incluídas as leituras zero, dos quais se calculará a média aritmética e o desvio padrão. Em condições ideais de experimentação, a vacina Internacional de Referência, do Laboratório Internacional de Referência para BCG, da OMS, localizado em Copenhague, produz um diâmetro médio de reação tuberculínica, com 2 UT de PPD rt 23, ao redor de 17 a 18 mm. Influem nos resultados: potência da vacina (concentração), conteúdo em partículas viáveis (dependente da

fabricação e das condições de conservação em todas as etapas de sua utilização), método de aplicação e dose injetada. Ao fazer essa comparação é preciso levar em conta que os resultados obtidos em campo costumam ser inferiores aos resultados alcançados em condições experimentais. O estudo controlado sobre a eficácia da vacinação BCG aplicada por via intradérmica, realizado pelo BMRC³⁷ em 1957 foi um trabalho de campo, de cujos resultados se inferiu que uma vacina potente, adequadamente aplicada, confere proteção ao grupo vacinado. Nesse ensaio o diâmetro médio da alergia tuberculínica pós-vacinal foi de aproximadamente 11 mm¹⁴. Conseqüentemente, não é fora de propósito considerar satisfatórios resultados iguais ou superiores a esse, indicando-se a revacinação de todo o grupo vacinado na contingência de um resultado insatisfatório. Acontece que a vacinação direta, isto é, não precedida de teste tuberculínico tornou inviável tal processo de avaliação. Por sua vez, a produção de vacina liofilizada minimizou as variações entrelotes, bem como a deterioração durante o transporte e armazenamento. Se a aplicação for realizada com

material adequado, por pessoal treinado e adequadamente supervisionado, deixa de ser importante a análise do perfil tuberculínico pós-vacinal. E a avaliação poderá ser orientada para a verificação da cobertura, que consiste na inspeção e contagem das cicatrizes vacinais em amostras da população³⁸.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vista dos fatos apontados é possível agora, respondendo às duas questões formuladas, dizer que:

1 — A proteção conferida pela vacina BCG aplicada por via intradérmica independente da intensidade da alergia tuberculínica expressa ao nível da pele;

2 — Os “não-reatores” e os “reatores fracos” ao teste tuberculínico pós-vacinal parecem estar tão protegidos quanto os “reatores fortes”.

Com o que se pode concluir, negando a necessidade de se recomendar a revacinação BCG com base apenas na negatividade do teste intradérmico pós-vacinal.

RSPUB9/505

ARANTES, G. R. [BCG induced tuberculin sensitivity and its irrelevance in revaccination.] *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 14:234-45, 1980.

ABSTRACT: *This article demonstrates that BCG revaccination when tuberculin test results are used as the reason for the revaccination of people with doubtful reactions or no reactions at all should be considered outdated. To show this a brief exposition on tuberculin sensitivity and acquired resistance to tuberculosis and then the technical background of the tuberculin test are presented followed by comments concerning tuberculin profiles of general population groups. Individual variations in BCG — induced allergy raise questions about a possible correlation of post-vaccination allergy and resistance. Epidemiological data and experimental facts, however, demonstrate that the degree of protection given the individual is not proportional to the degree of tuberculin skin sensitivity induced by vaccination. Recent findings show that lymphocytes from BCG vaccinated children retain sensitivity to tuberculin years after vaccination and even when skin reactivity has disappeared. Finally, tuberculin testing for the evaluation of BCG vaccination is discussed.*

UNITERMS: *BCG vaccination. Tuberculin test.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARANTES, G. R. et al. Interpretação da sensibilidade tuberculínica em população do interior do Estado de São Paulo. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 10:219-26, 1976.
2. AZUMA, Y. BCG vaccination in Japan. *Bull. int. Un. Tuberc.*, (Suppl. 2): 157-61, 1972.
3. BARCLAY, W. R. Summary of Conference on Immunization in Tuberculosis. In: Immunization in tuberculosis: report. Bethesda, Department of Health, Education and Welfare, 1972. p. 245-7. (DHEW Publ. n° (NIH) 72 - 68).
4. CARNEIRO, J. F. Contribuições ao estudo da alergia tuberculínica. *Rev. Serr. nac. Tuberc.*, 8:31-86, 1964.
5. CARNEIRO, J. F. Evolução e variações da alergia tuberculínica. *Rev. Cent. acad. Sarmiento Leite*, Porto Alegre, 25(3): 71-95, 1963.
6. CHASE, M. W. The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 59:134-5, 1945.
7. COLLINS, F. M. & MACKANESS, G. B. The relationship of delayed hypersensitivity to acquired anti-tuberculous immunity. I. Tuberculin sensitivity and resistance to reinfection in BCG vaccinated mice. *Cell Immunol.*, 1:253-65, 1970.
8. COMISSÃO TÉCNICA DA C.N.C.T. Prova tuberculínica em saúde pública (2a. recomendação). *Rev. Serv. nac. Tuberc.*, 12:219-30, 1968.
9. DAM, H. G. et al. Present knowledge of immunization against tuberculosis. *Bull. Wld Hlth Org.*, 54:255-69, 1976.
10. DANIELS, M. et al. Tuberculosis in young adults: report on the Proffit Tuberculosis Survey, 1935-1944. London, H. K. Lewis, 1948. apud STEAD, W.W. Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection? *Amer. Rev. resp. Dis.*, 95: 729-45, 1967.
11. DANNEBERG JR., A. M. Pathogenesis of tuberculosis: local and systemic immunity and cellular hypersensitivity. *Bull. int. Un. Tuberc.*, 43:177-8, 1970.
12. D'ARCY HART, P. The value of tuberculin tests in man with special reference to the intracutaneous test, *Medical Research Council Special Report Series n° 164*. London, His Majesty's Stationery Office, 1932. apud EDWARDS, P.Q. & EDWARDS, L.B.16.
13. D'ARCY HART, P. & SUTHERLAND, I. BCG and VOLE Bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Brit. med. J.*, 2:293-5, 1977.
14. D'ARCY HART, P. et al. The immunity conferred by effective BCG and Vole Bacillus vaccines in relation to individual variations in induced tuberculin sensitivity and to technical variations in the vaccines. *Tubercle*, London, 48: 201-10, 1967.
15. EDWARDS, L. B. et al. *BCG vaccination*. Geneva, World Health Organization, 1953. (WHO-Monograph Series, 12).
16. EDWARDS, P.Q. & EDWARDS, L. B. Story of the tuberculin test from an epidemiologic view-point. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 81 (1, part 2): 1-47, 1960.
17. FURCOLOW, M. L. et al. Quantitative studies of the tuberculin reaction: 1. Tritation of tuberculin sensitivity and its relation to tuberculous infection. *Publ. Hlth Rep.*, 56:1082-100, 1941.
18. GULD, J. Interpretation of tuberculin reactions in populations with a high proportion of BCG vaccinated persons. *Bull. Wld Heth Org.*, 17:225-48, 1957.
19. GULD, J. et al. The duration of BCG induced tuberculin sensitivity in children, and its irrelevance for revaccination. Results of two 5-year prospective studies. *Bull. Wld Hlth Org.*, 39:829-36, 1968.
20. HANKS, J. H. Immunological and physiological basis of immunization in tuberculosis and leprosy. In: Wolstenholme, G. E. W. et al., ed. *CIBA Foundation Symposium on Experimental Tubercu-*

- losis*. London, J. and A. Churchill, 1955, p. 364.
21. HEIMBECK, J. BCG vaccination of nurses *Tubercle*, London, 29:84-8. 1948.
 22. HORWITZ, O. & BUNCH-CHRISTENSEN, K. Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among vaccinated subjects. *Bull. Wld Hlth Org.*, 47:49-58. 1972.
 23. HYGE, T. V. The efficacy of BCG-vaccination. *Acta tuberc. scand.*, 32:89-107. 1956.
 24. KERBY, G. R. Correlation of tuberculin skin reaction with in vitro lymphocyte transformation. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 97:904-8. 1968.
 25. LANDSTEINER, K. & CHASE, M. W. Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds. *Proc. Soc. exp. Biol., New York*, 49:688-90. 1942.
 26. LAWRENCE, H. S. Cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man. *Proc. Soc. exp. Biol., New York*, 71:516-22. 1949.
 27. LEFFORD, M. J. Delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 111:243-6. 1975.
 28. MACKANESS, G. B. Delayed hypersensitivity and its significance. In: Immunization in tuberculosis: report. Bethesda, Department of Health, Education and Welfare. 1972, p. 69-89. (DHEW Publ. no (NIH) 72-68).
 29. MACKANESS, G. B. The immunology of antituberculous immunity. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 97:337-44. 1968.
 30. MACKANESS, G. B. The influence of immunologically committed lymphoid cells on macrophage activity in vivo. *J. exp. Med.*, 129:973-92. 1969.
 31. MACKANESS, G. B. The relationship of delayed hypersensitivity to acquired cellular resistance. *Brit. med. Bull.*, 23:52-4. 1967.
 32. MADSEN, T. et al. Studies on the epidemiology of tuberculosis in Denmark. *Acta tuberc. scand.*, (Suppl. 6): 1-176. 1942. apud STEAD, W. W. Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection? *Amer. Rev. resp. Dis.*, 95:729-45. 1967.
 33. MAGNUS, K. Effect of intradermal tuberculin test on BCG induced allergy *Bull. Wld Hlth Org.*, 17:249-54. 1957.
 34. MAGNUS, K. & EDWARDS, L. B. The effect of repeated tuberculin testing on post-vaccination allergy (a preliminary note). *Lancet*, 2:643-4. 1955.
 35. MAGNUSSON, M. et al. Revaccination with BCG vaccine. An experimental study in glinea pigs. *Acta tuberc. scand., Pediatr.*, 72:599-605. 1968.
 36. MATSANNIOTIS, N. et al. Skin hypersensitivity and in vitro lymphocytic reactivity to tuberculin in child hood. *J. Pediatr.*, 72:599-605. 1968.
 37. MEDICAL RESEARCH COUNCIL. Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Bull. Wld Hlth Org.*, 46:371-85. 1972.
 38. MOKTHARI, L. et al. Study of a method for evaluating the BCG campaign in Algeria. *Bull. Int. un. Tuberc.*, 44: 104-17. 1970.
 39. NISSEN-MEYER, S. et al. Experimental error in the determination of tuberculin sensitivity. *Publ. Hlth Rep.* 66: 561-9. 1951.
 40. NYBOE, J. The efficacy of the tuberculin test. *Bull. Wld Hlth Org.*, 22:5-37. 1960.
 41. NYBOE, J. Evidence in favour of a low dose for the tuberculin test. *Bull. Wld Hlth Org.*, 30:529-44. 1964.
 42. PALMER, C. E. Tuberculin sensitivity and contact with tuberculosis. Further evidence of non-specific sensitivity. *Amer. Rev. Tuberc.*, 68:578-94. 1953.
 43. PALMER, C. E. & NISSEN-MEYER, S. Research contributions of BCG vaccination programs. I. Tuberculin allergy as a family trait. *Publ. Hlth Rep.*, 66:259-76. 1951.
 44. PEARMAIN, G. et al. Tuberculin-induced mitosis in peripheral blood leucocytes *Lancet*, 1:637-8. 1963.

45. POLLOCK, T. M. et al. The specificity of the tuberculin reaction in man in Great Britain. *Tubercle*, London, 40:336-54, 1959.
46. PRAUSNITZ, C. & KUSTNER, H. Studies on supersensitivity. In: Gell, P. G. H. & Coombs, R. R. A., ed. *Clinical aspects of immunology*. Philadelphia, F. A. Davis, 1963. p. 808-816.
47. ROELSGAARD, E. & NYBOE, J. A tuberculosis survey in Kenya. *Bull. WHO*, 25:851-70, 1961.
48. ROUILLON, A. et al. La transmission da bacille tuberculeux. L'effet des antibiotiques. *Rev. franç. Mal. resp.*, 4: 241-72, 1976.
49. RUFFINO-NETTO, A. et al. Aplicação do método de Bhattacharya na análise de resultados do teste tuberculínico. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 11:322-9, 1977.
50. SANCHES, O. et al. Probabilidades de classificação errada ao teste tuberculínico segundo critério em vigor. *Rev. Div. nac. Tuberc.*, 21:288-95, 1977.
51. SEIBERT, F. B. The isolation and properties of purified protein derivative of tuberculin. *Amer. Rev. Tuberc.*, 30: 713-20, 1934.
52. SPIRER, S. et al. Persistence of in vitro lymphocyte response to tuberculin in skin test negative children immunized with BCG in infancy. *Acta Paediat. scand.*, 66:569-71, 1977.
53. TOLDERLUND, K. et al. BCG-induced allergy and immunity in Guinea-pigs during the first year after vaccination. *Bull. Wld Hlth Org.*, 36:747-58, 1967.
54. TOLDERLUND, K. et al. Development and duration of BCG-induced allergy in the Guinea-pig. *Bull. Wld Hlth Org.*, 22:177-84, 1960.
55. TOLDERLUND, K. et al. Duration of allergy and immunity in BCG-vaccinated guinea-pigs. A five-year study. *Bull. Wld Hlth Org.*, 36:759-69, 1967.
56. WHO TUBERCULOSIS RESEARCH OFFICE. Certain characteristics of BCG induced tuberculin sensitivity. *Bull. Wld Hlth Org.*, 12:123-41, 1955.
57. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Technical guide for assesment of BCG vaccination programmes. Geneva, 1965. (WHO/TB/Techn. guide/2 Rev. 4.65).

Recebido para publicação em 26/11/1979

Aprovado para publicação em 21/02/1980