

## POSSÍVEL INTERFERÊNCIA DA ANTITOXINA TETÂNICA PRÉ-EXISTENTE, NA VACINAÇÃO ANTITETÂNICA

Rosalvo Guidolin \*  
Flávio Zelante \*  
Élide H. G. Rocha Medeiros \*\*  
Paulo Roberto Vitali Lacreta \*\*\*

---

GUIDOLIN, R. et al. Possível interferência da antitoxina tetânica pré-existente, na vacinação antitetânica. Rev. Saúde públ., S. Paulo, 15:205-10, 1981.

**RESUMO:** Estudou-se qual a possível interferência no desenvolvimento da imunidade antitetânica ativa em cobaias e camundongos, filhos de fêmeas vacinadas contra o tétano em diferentes épocas durante o período da prenhez. Verificou-se que a vacinação das fêmeas, em gestação não interferiu, negativamente, no desenvolvimento da imunidade ativa dos animais filhos, quando submetidos à vacinação ao redor de 60 dias após o nascimento. A presença de baixos níveis de anticorpos circulantes, recebidos congenitamente, parece ter, em determinadas condições, estimulado a resposta imunitária quando, posteriormente, os animais filhos foram vacinados contra o tétano. Sugere-se que o complexo antígeno-anticorpo formado seja capaz de melhorar a resposta imunitária induzida pelo toxóide.

**UNITERMOS:** Tétano, cobaias e camundongos. Antitoxina tetânica. Toxóide tetânico.

---

### INTRODUÇÃO

Quando da reinoculação de um antígeno, os anticorpos circulantes autógenos correspondentes irão, normalmente, inativá-lo total ou parcialmente. Todavia, Regamey<sup>11</sup> verificou que a administração simultânea de antitoxina tetânica heteróloga e toxóide tetânico raramente determina falhas na indução da imunidade ativa. No entanto, a antitoxina sendo homóloga e adquirida passivamente, parece, segundo o autor, determinar uma inativação parcial do toxóide com mais freqüência.

Moloney<sup>9</sup>, pelo contrário, acredita que o complexo antígeno-anticorpo formado com o anticorpo heterólogo ou mesmo homólogo, potencializaria a ação do toxóide.

Este fenômeno poderia estar condicionado a um aproveitamento imunogênico mais eficiente do antígeno. Sell e col.<sup>14</sup>, acreditam numa possível ação estimulante de anticorpos pré-existent, em baixos títulos.

Moloney<sup>9</sup> sugere que a administração de 50 U de antitoxina tetânica homóloga, injetada em seqüência à primeira dose do to-

---

\* Do Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciência de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo — Cidade Universitária — Caixa Postal 4365 — 01000 — São Paulo, SP — Brasil.

\*\* Do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina — Rua Botucatu, 720 — 04023 — São Paulo, SP — Brasil.

\*\*\* Do Departamento de Produção Biológica da Syntex do Brasil Indústria e Comércio Ltda. — Rua Maria Candida, 1813 — 02071 — São Paulo, SP — Brasil.

xóide, melhora os títulos de anticorpos autólogos.

Baseados nestas considerações, resolvemos verificar, experimentalmente, qual a possível interferência no desenvolvimento da imunidade antitetânica ativa em cobaias e camundongos, filhos de fêmeas vacinadas contra o tétano em diferentes épocas durante o período de prenhez.

#### MATERIAL E MÉTODOS

##### *Toxóide tetânico\**

Foi purificado pelo ácido tricloroacético<sup>1</sup> e adsorvido ao fosfato de alumínio<sup>2</sup>, tendo sido testado, obedecendo aos requisitos da Farmacopéia Brasileira<sup>4</sup>.

##### *Animais*

*Cobaias* — 64 fêmeas, nunca antes acasaladas, pesando  $500 \pm 50$  g. Após o acasalamento, foram divididas em quatro grupos de 16 animais e inoculadas por via subcutânea com o toxóide tetânico, segundo o esquema seguinte:

*Grupo I:* 20 dias após o acasalamento receberam 1 ml do toxóide. O mesmo esquema foi repetido no 27º dia após a primeira dose.

*Grupo II:* 35 dias após o acasalamento receberam 1 ml do toxóide, seguindo-se o mesmo esquema no 13º dia após a primeira dose.

*Grupo III:* 50 dias após o acasalamento receberam 1 ml do toxóide e o mesmo esquema foi repetido no 7º dia após a primeira dose.

*Grupo IV (controle):* 16 fêmeas não vacinadas contra o tétano que foram simplesmente acasaladas e os seus filhos utilizados como controle.

##### *Cobaias filhas*

A média de filhotes por parto foi de dois, e foram aproveitados os filhos que nasceram até o 72º dia após o acasala-

mento. Ao 65º dia de idade, duas cobaias filhas de cada grupo foram sangradas por punção cardíaca, e a mistura de partes iguais de seus soros foi testada para pesquisa de anticorpos antitetânicos pelo método de Rosenau e Anderson<sup>12</sup>. As cobaias filhas restantes, em número variável de um grupo para outro, entre 15 e 25 animais, receberam por via subcutânea, 1 ml do mesmo toxóide tetânico. No 30º dia após a vacinação, os animais ao redor de 400 g foram todos sangrados por punção cardíaca. Os seus soros foram misturados em partes iguais, respeitando-se os grupos pré-estabelecidos, e as misturas foram testadas quanto à presença de anticorpos antitetânicos<sup>12</sup>.

Os filhos das fêmeas não vacinadas (grupo IV) foram submetidos ao mesmo tratamento anterior e testados da mesma forma.

##### *Camundongos*

Foram utilizadas 50 fêmeas adultas jovens, pesando  $20 \pm 2$  g. Após o acasalamento, foram divididas em dois grupos de 25 animais e inoculadas, por via subcutânea, com 0,5 ml do toxóide, de acordo com o que se segue:

*Grupo I:* inoculados um dia após o acasalamento.

*Grupo II:* inoculados 10 dias após o acasalamento.

*Grupo controle da atividade da toxina (GCT)* — 5 filhos de mães não vacinadas, com 30, 44 e 49 dias de idade, também receberam 1 DMM camundongo de toxina tetânica por via subcutânea, a fim de ser comprovada a atividade tóxica.

*Grupo controle da resposta imune (GCR)* — 20 camundongos, com 60 dias de idade, filhos de mães não vacinadas, receberam por via subcutânea, 0,5 ml do toxóide. No 30º dia após a vacinação, os animais foram sangrados por punção cardíaca e, na mistura de partes iguais de seus soros, foram pesquisados anticorpos tetânicos<sup>12</sup>.

\* Preparado pela Syntex do Brasil Ind. e Com. Ltda.

## RESULTADOS

Pelos resultados da Tabela 1, verifica-se que a vacinação das fêmeas durante o período de gestação não interferiu, negativamente, no desenvolvimento da imunidade ativa, induzida por uma dose de 1 ml do toxóide nas cobaias filhas, quando a vacina

foi administrada 65 dias após o nascimento. Estes resultados parecem indicar, ainda, que a vacinação das fêmeas no período aproximadamente mediano da gestação seria capaz de melhorar o título antitóxico dos filhos submetidos à vacinação posterior.

T A B E L A 1

Nível médio de anticorpos \* obtidos com cobaias filhas de mães vacinadas, em diferentes períodos após o acasalamento, inoculadas com toxóide tetânico no 65º dia após o nascimento.

Grupo	Vacinação das cobaias prenhes		Resultados obtidos nas cobaias filhas	
	1ª dose dias após o acasalamento	2ª dose dias após a primeira dose	Nível de anticorpos no 65º dia após o nascimento **	Nível de anticorpos no 30º dia após uma dose do toxóide
I	20	27	0,01	2,4
II	35	13	0,001	4,0
III	50	7	0,001	2,4
Controle	—	—	NF ***	2,4

\* Unidades antitóxicas por ml de soro.

\*\* Dentro de nossas condições de trabalho, 0,001 U foi o menor título possível de ser detectado.

\*\*\* Não feito.

Os dados constantes da Tabela 2 mostram que a vacinação dos camundongos fêmeas não interferiu, negativamente, com a capacidade produtora de anticorpos dos filhos quando submetidos à vacinação com o toxóide tetânico 60 dias após o nascimento. Pelo contrário, esta situação parece estimular o desenvolvimento da imunidade ativa dos camundongos filhos.

## DISCUSSÃO

Na profilaxia do tétano, a aplicação da técnica de soro-vacinação é recomendada desde que certos princípios sejam obedecidos <sup>2,3,5,8,10,13</sup>.

Alguns autores <sup>9,11</sup> mostraram variados graus de inibição da resposta antitetânica

ativa com o emprego da soro-vacinação. No entanto, títulos protetores considerados satisfatórios são obtidos com a inoculação da segunda dose de toxóide. Apesar da existência de anticorpos autólogos, esta medida é sempre recomendada na profilaxia do tétano, principalmente quando da aplicação do soro simultaneamente. Nestas condições, os anticorpos antitetânicos adquiridos congenitamente, segundo as nossas presentes observações, parecem não interferirem no desenvolvimento da imunidade ativa induzida posteriormente pelo toxóide tetânico.

Por outro lado, deve ser destacado em nossos resultados que tanto cobaias como camundongos, filhos de mães vacinadas contra o tétano, em determinadas fases da

T A B E L A 2

Níveis médios protetores\* e de anticorpos\*\*obtidos em camundongos, filhos de fêmeas vacinadas com toxóide tetânico em diferentes períodos após o acasalamento e inoculados com 1 dose de toxóide, 60 dias após o nascimento.

Grupo	Vacinação das fêmeas dias após o acasalamento	Nível protetor dos filhos após o acasalamento		Filhos de mães vacinadas	Filhos de mães não vacinadas
		Dias	Proteção ***	Nível de anticorpos no 30º dia após uma dose de toxóide U/ml	Nível de anticorpos no 30º dia após uma dose de toxóide (GCR) U/ml
I	1	30	P	1,0	0,6
II	10	44	N	0,6	0,4
		49	N		
Controle (GCT)	—	30	N	—	—
		44	N		
		49	N		

\* Nível médio protetor contra inoculação de 1 DMM de toxina tetânica.

\*\* Unidades antitóxicas por ml de soro.

\*\*\* P = positivo N = negativa.

gestação, quando inoculados com o toxóide tetânico, apresentaram títulos de anticorpos específicos iguais ou mais elevados, se comparados com aqueles obtidos pela inoculação do mesmo antígeno em animais controles, filhos de mães não vacinadas. Nestas espécies de roedores, como também no homem<sup>6</sup>, ocorre a passagem de IgG transplacentária conferindo ao recém-nascido anticorpos antitetânicos circulantes em níveis considerados protetores, durante algum tempo.

Quando a vacinação das cobaias fêmeas foi realizada na fase intermediária da gestação — vacinação primária no 35º dia da gestação e a dose de reforço no 48º dia — apresentou resultados mais satisfatórios. Os filhos destas fêmeas, quando vacinados no 65º dia após o nascimento

(período em que o título de anticorpos circulantes era igual ou menor que 0,001 U), apresentam título médio praticamente duas vezes superior àqueles apresentados pelos controles.

Quanto aos camundongos, um fenômeno semelhante foi também observado, isto é, os filhos de mães vacinadas responderam melhor ao estímulo imunogênico induzido pelo toxóide. No entanto, quer nos parecer não ter havido uma variação semelhante aquela observada nas cobaias. Todavia, deve ser destacado que as fêmeas receberam apenas uma dose de toxóide tetânico.

A explicação do fenômeno pareceu-nos estar contida no trabalho de Sell e col.<sup>14</sup> que afirmaram que a ocorrência de uma resposta imune mais elevada, particularmente quando se trata de antígenos solúveis,

estaria condicionada à presença de anticorpos remanescentes devidos à resposta primária. Estes anticorpos formariam um complexo com o antígeno reintroduzido, potencializando a sua ação.

Especificamente para o tétano, a observação de Moloney<sup>9</sup> em humanos, mostrou que a inoculação de 50 U de antitoxina tetânica homóloga foi capaz de melhorar a resposta imunitária induzida pelo toxóide.

A técnica por nós utilizada, embora não nos habilitando a comprovar ausência de

anticorpos circulantes de origem materna nas cobaias filhas, mostrou serem eles inferiores a 0,001 U; mesmo assim, seriam suficientes para a formação do complexo antígeno-anticorpo<sup>14</sup>.

Fato semelhante parece ter ocorrido com os camundongos pois, com exceção dos filhos de mães vacinadas, no 10º dia após o acasalamento e no 30º dia após a administração do toxóide (Tabela 2), os demais animais não resistiram à intoxicação determinada pela inoculação de 1 DMM de toxina tetânica.

---

GUIDOLIN, R. et al. [Possible interference of pre-existing tetanus antitoxin in anti-tetanus immunization]. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 15:205-10, 1981.

**ABSTRACT:** Possibility of interference in the development of active antitetanic immunity was studied in the offspring of guinea pigs and mice whose mothers had received antitetanic vaccine during different periods of pregnancy. Vaccination of the females during pregnancy did not interfere negatively in the development of active immunity in their offspring when the latter were vaccinated about 60 days after birth. The presence of small amounts of circulating antibodies, congenitally received, seems, under certain conditions, to stimulate the immune response upon posterior vaccination against tetanus. This suggests that the acquired antigen-antibody complex heightens the immune response induced by the toxoid.

**UNITERMS:** Tetanus, guinea pigs and mice. Tetanus antitoxin. Tetanus toxoid.

---

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOIVIN, A. & IZARD, Y. Méthode pour la purification à l'acide trichloracétique des toxines et anatoxines diphtériques, tétaniques et estaphylococciques. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 124:25, 1937.
2. CORRÊA, A. & TAVARES, J. Prevenção do tétano. Ensaio experimental em cobaias com soro, toxóide e soro-toxóide. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 14:246-8, 1972.
3. CORRÊA, A. et al. Observações sobre a soro-vacinação na profilaxia do tétano. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 14:55-8, 1972.
4. FARMACOPÉIA dos Estados Unidos do Brasil. 2ª ed. São Paulo, 1959. p. 836-7
5. FURSTE, W. Short-term prevention of tetanus in the injured. In: *Conférence Internationale sur le Tétanos*, 4eme, Dakar, 1975. *Comptes rendus*. Dakar, 1975. p. 911-25.
6. HEMMINGS, W. A. & BRAMBELL, F. W. R. Protein transfer across the foetal membranes. *Brit med. Bull.*, 17:96-101, 1961.
7. HOLT, L. B. *Developments in diphtheria prophylaxis*. London, W. Heinemann Medical Books, 1950.
8. McCOMB, J. A. The combined use of homologous tetanus immune globulin and toxoid in man. In: Eckman, L., ed. *Principles on tetanus*. Bern, Hans Huber Publisher, 1967. p. 377-84.

---

GUIDOLIN, R. et al. Possível interferência da antitoxina tetânica pré-existente, na vacinação antitetânica. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 15:205-10, 1981.

---

9. MOLONEY, P. J. Active-passive immunization against tetanus in man. In: Eckman, L., ed. *Principles on tetanus*. Bern, Hans Huber Publisher, 1967. p. 393-6.
10. PATEL, S. C. et al. Problem of tetanus prophylaxis in India. In: Eckman, L., ed. *Principles on tetanus*. Bern, Hans Huber Publisher, 1967. p. 393-6.
11. REGAMEY, R. H. Inhibition of the active tetanus immunity by specific antitoxin. In: Eckman, L., ed. *Principles on tetanus*. Bern, Hans Huber Publisher, 1967. p. 377-84.
12. ROSENAU, M. J. & ANDERSON, J. F. The standardization of tetanus antitoxin. *Hyg. Lab. Bull.*, 48:5-55, 1908.
13. RUBBO, S. D. Prophylaxis against tetanus. In: Eckman, L., ed. *Principles on tetanus*. Bern, Hans Huber Publisher, 1967. p. 341-54.
14. SELL, S. & WEIGLE, W. O. The relationship between delayed hypersensitivity and circulating antibody induced by protein antigens in guinea-pigs. *J. Immunol.*, 83:257-63, 1959.

*Recebido para publicação em 31/10/1980*  
*Aprovado para publicação em 08/12/1980*