

## NÍVEIS DE ANTITOXINA TETÂNICA EM MIGRANTES INTERNOS EM SÃO PAULO, BRASIL

Maria Aparecida BASILE (1), Hisako Gondo HIGASHI (2), Euclides Ayres de CASTILHO (3), João Alves MEIRA (4), Edison Paulo Tavares de OLIVEIRA (2) e Guilherme Rodrigues da SILVA (3)

### R E S U M O

De 3464 migrantes em trânsito por São Paulo, de dezembro de 1970 a dezembro de 1971, foram obtidas informações sobre dados demográficos e econômico-sociais, tendo sido titulados os níveis de antitoxina tetânica dos soros pela Reação de Hemaglutinação Indireta. Em 25 soros selecionados, com diferentes níveis de antitoxina tetânica pela reação de hemaglutinação indireta, foram dosados os títulos de antitoxina tetânica pela reação de neutralização "in vivo". A correlação entre os títulos dos soros por ambos os métodos, feita pela análise de regressão, mostrou que a reação de hemaglutinação indireta apresenta baixo poder preditivo (47%), mas corresponde a uma técnica adequada nos estudos de inquéritos populacionais, considerando-se sua alta sensibilidade, fácil execução e baixo custo. A ausência de antitoxina circulante em 55,5% do grupo em estudo, associada à pequena proporção de títulos considerados protetores em 1% da população total e em 0,3% da população de mulheres de 15 a 44 anos — "grupo de risco especial" — explicam os altos índices de morbidade e mortalidade devidos ao tétano em nosso meio, revelando a precariedade da organização dos serviços de Saúde Pública.

### I N T R O D U Ç Ã O

Nos países subdesenvolvidos, apesar da possibilidade de controle do tétano através de imunização ativa, os índices de mortalidade e letalidade permanecem elevados, em consequência, principalmente, da não-utilização deste recurso de forma adequada.

Em nosso meio, pouco se conhece a respeito dos níveis de proteção da população contra o tétano<sup>1,16,35,36,37</sup>. No entanto, a partir dos coeficientes de morbidade e mortalidade, pode-se inferir que não sejam muito significativos.

Numerosas investigações têm sido realizadas<sup>4,11,15,16,22,27,28,36,37</sup> para avaliar tanto a prevalência de antitoxina tetânica em vários grupos

populacionais, como a resposta a vários toxóides, aplicados em diferentes esquemas de vacinação.

Na seleção da técnica mais adequada para a dosagem de antitoxina tetânica em grandes grupos, devem ser considerados, ao lado da especificidade, a sensibilidade e a reprodutibilidade, como também a facilidade de execução e o baixo custo.

O método de referência para detecção e quantificação de antitoxina tetânica é a técnica de neutralização "in vivo". A reação de neutralização é um método específico e preciso, que requer experiência e grande número de ani-

(1) Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(2) Instituto Butantan de São Paulo

(3) Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(4) Ex-Professor do Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Trabalho subvencionado, em parte, pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

mais<sup>9,18,32</sup>; além de envolver, como fatores importantes na titulação, a toxina empregada, a raça<sup>17</sup> e o número de animais utilizados, a via de inoculação, a temperatura, o intervalo de observação dos animais e o critério de leitura dos resultados<sup>21</sup>. A reação de neutralização é muito cara e trabalhosa, mas todos os métodos "in vitro" são geralmente menos específicos que a soroneutralização "in vivo"<sup>14</sup>, e o problema principal consiste em estabelecer uma boa correlação entre ambas as reações.

Dentre os inúmeros métodos "in vitro", a reação de hemaglutinação indireta<sup>9,14,31</sup> oferece as vantagens de alta sensibilidade e especificidade, reprodutibilidade dos resultados, simplicidade técnica, possibilidade de dosagem simultânea de grande número de soros, baixo custo, economia de tempo e material, sendo adequada a inquéritos soroepidemiológicos em larga escala.

No presente trabalho nos propomos a estabelecer a correlação entre os títulos de antitoxina tetânica pelas reações de hemaglutinação indireta e neutralização, para caracterizar a imunidade ao tétano em um grupo de migrantes internos em São Paulo.

## MATERIAL E MÉTODO

O grupo em estudo foi constituído por migrantes internos, em trânsito por São Paulo e recém-chegados de vários estados do Brasil.

A coleta de dados foi feita no Centro de Triagem e Encaminhamento de Migrantes Internos em São Paulo, no período de dezembro de 1970 a dezembro de 1971 (pesquisa conjunta do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da U.S.P., com subvenção da F.A.P.E.S.P., sobre Doenças de Chagas<sup>23</sup>, Esquistossomose, Difteria e Tétano<sup>1</sup>).

Da população total de 5238 migrantes, foi coletado soro de 3464 pessoas (66,1%), nos quais foram dosados níveis de antitoxina tetânica. Foram excluídos 1774 migrantes, devidos a dificuldades na coleta de sangue (crianças), além de perda acidental, hemólise e contaminação do material.

**Coleta de dados** — Através de entrevistas foram colhidas informações sobre posição no grupo familiar, idade, sexo, cor de pele, grau de escolaridade, local e zona de nascimento, nome

do(s) município(s) onde o migrante viveu e o tempo de permanência do entrevistado em cada local. Aos chefes de família e aos migrantes "isolados", adicionalmente, foram solicitados dados sobre renda diária, profissão, condições do piso da casa e presença de instalações sanitárias na última habitação, além dos nomes do município e do estado a que se destinavam. Não foi considerada a história de vacinação antitetânica prévia, pela dificuldade na obtenção de dados fidedignos.

**Colheita de sangue** — A amostra de sangue (15 ml) foi colhida por punção venosa e após retração do coágulo, armazenada a -20°C em 5 alíquotas, para posterior análise laboratorial.

Os níveis de antitoxina tetânica foram titulados em 3464 amostras de soros pela reação de hemaglutinação indireta. Foi também realizada a reação de neutralização "in vivo" em 25 soros, para estabelecimento de correlação entre ambas as técnicas. Para obtenção dos 25 soros foram selecionados do subgrupo de mulheres migrantes de 15 a 44 anos — "grupo de risco especial" — 20 amostras com diferentes resultados sorológicos de antitoxina tetânica pela reação de hemaglutinação indireta, e, paralelamente, 5 soros de pessoas, independentes da população em estudo, com história prévia de vacinação antitetânica, para se garantir dosagens com altos títulos de antitoxina tetânica.

**Reação de Hemaglutinação Indireta (R.H.I.)** — A R.H.I. foi realizada segundo técnica utilizada no Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (Microtécnica de hemaglutinação em placas plásticas de fundo em V, segundo recomendações de L.A. Tarasovic, St. C. Institute for Medical Biological Preparations, Ministry of Health, U.S.S.R.). Hemácias de carneiro formolizadas, taninizadas e estabilizadas com soro normal de coelho a 1% foram sensibilizadas com toxóide tetânico. A análise foi feita com soros não diluídos e soros diluídos na relação 1:2, 1:4, 1:8 até 1:512. Utilizou-se como referência o Soro Padrão Internacional (O.M.S.), contendo 4 U.I./ml, a partir do qual se fez a conversão dos resultados de hemaglutinação para U.I./ml.

**Reação de Neutralização (R.N.)** — As 25 amostras de soro foram dosadas pela R.N. "in vivo", segundo técnica utilizada no Serviço de Toxinas e Anatoxinas do Instituto Butantan de

São Paulo<sup>26</sup>. Foram estabelecidos os seguintes procedimentos:

a) **Toxina** — Toxina tetânica padrão concentrada, em pó, do Instituto Butantan de São Paulo (partida 75/1), diluída em solução de proteose-peptona; b) **Antitoxina** — Antitoxina tetânica internacional da O.M.S. com 5 U.I./ml; c); **Camundongos** — Camundongos albinos da variedade "SWISS", procedentes da colônia do Biotério Central da Faculdade de Medicina da U.S.P., independentes de sexo, com peso de 17 a 20 g; d) **Dose Mínima Mortal**: Estabeleceu-se a D.M.M. desta toxina frente aos camundongos do Biotério da F.M.U.S.P., onde foram utilizadas 10 diluições, com 6 camundongos para cada diluição; e) **Determinação do limite-morte para 10 camundongos (L<sub>†</sub>/10)**: — Estabeleceu-se, posteriormente, o L<sub>†</sub> da toxina tetânica do Instituto Butantan frente ao soro padrão da O.M.S. para camundongos do Biotério da F.M.U.S.P., sendo este equivalente a 0,0023 mg/10 cam.; f) **Titulação dos soros** — Para a titulação de cada soro foram utilizadas 4 diluições (1:10; 1:100; 1:1000 e 1:5000) frente a doses constantes da toxina-teste e usados 4 camundongos para cada diluição do soro. A mistura soro-toxina, após permanecer uma hora à temperatura ambiente, era inoculada (0,4 ml), intraperitonealmente, nos camundongos.

Os animais, após inoculação, foram observados por um período de 5 dias, em horários pré-determinados, quanto a óbitos e sintomas de tétano. O experimento era considerado válido quando 50% dos camundongos testados com toxina-soro padrão internacional apresentavam óbito às 96 horas, na diluição equivalente a 0,01 U.I./ml. Os 25 soros foram numerados e sorteados, ao acaso, sendo dosados 5 em cada experimento, sempre comparados com o soro padrão da O.M.S.

**Análise estatística** — Visando analisar a associação entre títulos da R.H.I. e as variáveis idade, sexo, cor da pele, piso da casa e presença de instalações sanitárias, os dados foram analisados segundo um modelo log-linear<sup>2</sup>, isto é, os logaritmos das frequências esperadas foram admitidos como sendo funções lineares destes parâmetros e respectivas interações.

Para fins de análise, a variável R.H.I. para titulação de antitoxina tetânica foi considerada conforme as categorias (em U.I./ml): negativa;

0,015; 0,031; 0,062; 0,125; 0,25; 0,5; exceção feita para os títulos iguais a 1,0; 2,0 e 4,0, que foram agrupados ( $\geq 1,0$ ).

A variável cor da pele foi dicotomizada em branca e não branca. Considerou-se, apenas, 3 grupos de idade (< 5 anos, 5 a 14 anos e 15 anos em diante).

Criou-se, em bases às variáveis piso da casa e instalações sanitárias, uma nova variável chamada — tipo de habitação — com 4 categorias: a) piso de barro ou areia sem instalações sanitárias; b) piso de barro ou areia com instalações sanitárias; c) piso de tijolo ou cimento ou madeira sem instalações sanitárias e d) piso de tijolo ou cimento ou madeira com instalações sanitárias.

A análise foi feita a partir de um modelo saturado, já que visava, essencialmente, estudar as associações marginais e parciais de títulos da R.H.I. com as demais variáveis e não se procurava a adequação de um modelo preditivo.

Para se estudar o grau de relação linear entre a R.H.I. e a R.N. foram tomados os logaritmos neperianos dos títulos nas duas reações e estimada a reta de regressão de Y (R.H.I.) em X (R.N.) pelo procedimento dos mínimos quadrados<sup>10</sup>.

## RESULTADOS

### I. Caracterização dos migrantes internos

O grupo utilizado para titulação de antitoxina tetânica era constituído por 3464 pessoas (Tabela I).

T A B E L A I  
Distribuição do subgrupo de migrantes internos segundo posição na família

Posição na família	N.º	(%)
Chefe	894	25,9
Esposa	878	25,3
Pilho (a)	1478	42,7
Outro (a)	22	0,6
Migrante "isolado"	192	5,5
Total	3464	100,0

Quanto à variável sexo, o sexo masculino apareceu em 53,5% dos casos e em relação à faixa etária houve uma predominância dos gru-

pos de 1 a 34 anos (81,4%), conforme Tabela II. Quanto à cor da pele, houve predominância da parda (51,9%), seguida da branca (41,4%).

T A B E L A II

Distribuição do subgrupo de migrantes internos segundo a faixa etária

Idade (anos)	N.º	(%)
< 1	63	1,8
1 — 4	361	10,4
5 — 14	845	24,4
15 — 24	747	21,6
25 — 34	866	25,0
35 — 44	410	11,8
45 ou mais	172	5,0
Total	3464	100,0

Em relação ao grau de escolaridade, as condições revelaram-se extremamente precárias, visto que 1841 pessoas maiores de 7 anos (65,8%) eram analfabetas e apenas 120 (4,3%) possuíam o curso primário completo.

A situação quanto ao piso da casa mostrou que 1955 pessoas (59,4%) habitavam em casas com piso de barro ou areia e 62,7% não possuíam instalações sanitárias; sendo que, das 1228 pessoas que possuíam instalações sanitárias, apenas 159 das instalações situavam-se dentro da casa.

A distribuição do tipo de atividade profissional exercida pelos chefes de família e os migrantes "isolados" mostrou que 870 (81,4%) dedicavam-se a atividades do setor primário (lavoura); 78 (7,3%) ao setor secundário (indústria) e 121 (11,3%) ao setor terciário (serviços). Em relação à renda familiar mensal notou-se que 49,9% recebiam uma renda inferior ao menor salário mínimo do País, na época, e 73,1% recebiam até 1 (um) salário mínimo.

Os Estados de Pernambuco, Alagoas, Bahia, Minas Gerais e São Paulo são os predominantes quanto aos locais de nascimento, sendo que 2724 pessoas (79,2%) nasceram em zona rural. Em relação ao conjunto de estados para os quais os migrantes se destinavam, São Paulo e Paraná, juntos, corresponderam aos objetivos de 2494 migrantes (80,8%), enquanto os demais (19,2%) se dirigiam a 18 áreas diferentes.

## II. Níveis de antitoxina tetânica no grupo de migrantes internos

Pelos resultados da dosagem de antitoxina tetânica pela R.H.I. observa-se (Tabela III) a existência de 1921 pessoas (55,5%) com títulos negativos, sendo que 4,1% apresentam títulos maiores do que 0,25 U.I./ml e apenas 1% (33 casos) apresentam títulos maiores ou iguais a 1,0 U.I./ml.

T A B E L A III

Distribuição do subgrupo de migrantes internos segundo titulação de antitoxina tetânica pela reação de hemaglutinação indireta

Sorologia (*)	N.º	(%)
Negativa	1921	55,5
0,015	295	8,5
0,031	486	14,0
0,062	402	11,6
0,125	218	6,3
0,25	77	2,2
0,5	32	0,9
1,0	24	0,7
2,0	6	0,2
4,0	3	0,1
Total	3464	100,0

(\*) Resultados da Sorologia em U.I./ml

Em relação ao sexo, observa-se títulos negativos à R.H.I. em 57,1% no sexo masculino e 53,6% no sexo feminino.

Na distribuição percentual dos títulos de antitoxina tetânica por faixa etária (Tabela IV), observa-se nas idades de 1 a 4 anos e de 5 a 15 anos uma menor tendência de títulos negativos à sorologia (49,1% e 49,9%, respectivamente). Nota-se também títulos maiores ou iguais a 1,0 U.I./ml em 2% dos casos na faixa etária de 5 a 14 anos (total de 17 casos), correspondentes a cerca de 50% dos casos destes títulos sorológicos.

A distribuição dos níveis de antitoxina tetânica entre mulheres de 15 a 44 anos (grupo em idade reprodutiva, portanto, fonte potencial de tétano neo-natal) mostra resultados sorológicos negativos em 56,4% dos casos, havendo apenas 3 casos (0,7%) com títulos maiores ou iguais a 1,0 U.I./ml na faixa etária de 15 a 24 anos (Tabela V).

Em relação à cor da pele, observou-se entre os de cor preta resultados com títulos sorológicos negativos em 60,2%.

Quanto à distribuição percentual dos níveis sorológicos pelo grau de escolaridade, nota-se

T A B E L A IV

Distribuição percentual do subgrupo de migrantes internos segundo o resultado da sorologia e a faixa etária

Sorologia	Idade (em anos)						
	< 1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45 ou mais
Negativa	58,7	49,1	49,9	59,6	57,4	56,9	63,9
0,015	4,8	7,5	9,1	8,2	8,0	11,7	5,8
0,031	9,5	13,6	11,7	14,2	16,6	14,1	14,0
0,062	12,7	16,7	12,3	9,1	11,0	11,7	11,0
0,125	9,5	7,8	8,8	6,3	4,6	3,4	4,7
0,25	4,8	1,9	4,0	2,1	1,3	1,5	—
0,5	—	1,7	2,2	0,1	0,3	0,2	—
1,0	—	1,4	1,7	0,3	—	0,5	0,6
2,0	—	—	0,2	—	0,5	—	—
4,0	—	0,3	0,1	0,1	—	—	—
Total	100,0 (63)*	100,0 (361)	100,0 (845)	100,0 (747)	100,0 (866)	100,0 (410)	100,0 (172)

(\*) Os números entre parênteses indicam o número total de observações em cada categoria.

T A B E L A V

Distribuição do subgrupo de migrantes internos segundo o resultado da sorologia em mulheres de 15 a 44 anos

Sorologia	Idade 15 — 24		25 — 34		35 — 44		Total	
	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)
Negativa	249	57,6	198	55,3	87	55,0	534	56,4
0,015	32	7,4	37	10,3	23	14,5	92	9,7
0,031	74	17,1	63	17,6	17	10,8	154	16,2
0,062	44	10,2	40	11,2	20	12,7	104	11,0
0,125	22	5,1	14	3,9	8	5,1	44	4,6
0,25	8	1,9	4	1,1	2	1,3	14	1,5
0,5	—	—	2	0,6	1	0,6	3	0,3
1,0	2	0,5	—	—	—	—	2	0,2
2,0	—	—	—	—	—	—	—	—
4,0	1	0,2	—	—	—	—	1	0,1
Total	423	100,0	358	100,0	158	100,0	948	100,0
(%)	45,5	—	37,8	—	16,7	—	100,0	—

presença de títulos negativos nos com curso primário completo em 61,7% dos casos, e apenas 27,3% nos com curso secundário.

Observou-se resultados sorológicos negativos em 59,8% dos indivíduos quando o piso da casa é de barro ou areia; passando para 53,6% quando é de tijolo, a 43,4% quando é de cimento e 42,4% quando é de madeira. Esta mesma tendência foi observada em relação à presença de instalações sanitárias: títulos negativos em 59,2% dos casos sem instalações sanitárias, passando a 49,9% quando há instalação sanitária externa, e a apenas 40,2% na presença de instalação sanitária interna.

As associações marginais, de interesse, que foram significantes ao nível de 5% dizem respeito às associações entre título de antitoxina tetânica pela R.H.I. e: a) **tipo de habitação** —

piso de barro ou areia, sem instalações sanitárias, com títulos sorológicos negativos; e b) **com idade**: cerca de 50% dos títulos maiores ou iguais a 1,0 U.I./ml na faixa etária de 5 a 14 anos; títulos sorológicos negativos com menor predomínio na faixa etária de 1 a 14 anos, e maior predomínio de 45 anos ou mais. Em termos de associação parcial estas duas variáveis citadas se mostram significativamente associadas ( $\chi^2 = 94,43$  g.l. = 21 para Habitação x Sorologia e  $\chi^2 = 130,52$  g.l. = 14 para Idade x Sorologia).

Os níveis de antitoxina tetânica dosados pelas R.H.I. e R.N. em 25 soros (Tabela VI) foram trabalhados, visando-se o grau de relação linear entre ambas as reações. A reta de regressão encontrada foi igual a  $Y = 2,9018 + 1,0325X$  com um coeficiente de determinação

T A B E L A VI

Distribuição dos resultados de titulações paralelas de antitoxina tetânica em 25 soros, segundo as reações de hemaglutinação indireta e neutralização

Reação de hemaglutinação indireta	Reação de neutralização (U.I./ml)*					Total
	Negativa	0,001	0,01	0,1	0,5	
Negativa	4	3	—	—	—	7
0,015	6	—	—	—	—	6
0,031	—	1	—	—	—	1
0,062	1	—	—	—	—	1
0,125	1	3	—	—	—	4
0,25	—	1	—	—	—	1
0,5	—	—	—	1	—	1
1,0	—	—	2	—	—	2
2,0	—	—	—	1	—	1
4,0	—	—	—	—	1	1
Total	12	8	2	2	1	25

(\*) Níveis de antitoxina tetânica < 0,001 U.I./ml, pela R.N., foram considerados negativos.

igual a 47%. Vale ressaltar que um teste de adequação de uma equação do 1.º grau mostrou que este modelo é satisfatório ( $F = 1,04$  g.l. = 1;22  $P = 0,3189$ ).

Os títulos neutralizantes considerados protetores contra o tétano ( $\geq 0,01$  U.I./ml) só o foram em 5 dos 25 soros dosados tanto pela R.N., como pela R.H.I. (Tabela VI), todos os 5 com títulos hemaglutinantes maiores ou iguais a 0,5 U.I./ml.

A análise estatística dos 25 soros dosados por ambos os métodos mostrou que os níveis considerados protetores pela R.H.I. (Y) baseados na R.N. (X) foram em torno de 2,9 U.I./ml  $\pm 1$  diluição, o que corresponderia a cerca de 1% (33/3464 casos) da população em estudo (conforme Tabela III).

## DISCUSSÃO

Na caracterização da imunidade para o tétano no grupo de migrantes internos em São Paulo revelou-se a baixa proteção da população analisada, a se deduzir pelos altos índices de soros sem antitoxina circulante detectável pela R.H.I. (55,5%) e a baixa frequência (1,0%) de soros com títulos sabidamente protetores — 1,0 a 4,0 U.I./ml (Tabela III).

A predominância de cerca de 50% dos soros títulos pela R.H.I. maiores ou iguais a 1,0 U.I./ml na faixa etária de 5 a 14 anos, onde se nota também uma menor predominância de soros negativos (49,9%), poderiam ser decorrentes de

imunização artificial, sugerindo menos a interferência da imunidade natural adquirida.

Os títulos intermediários — 0,015 a 0,5 U.I./ml pela R.H.I. (Tabela III) — ocorreram em 43,5% dos migrantes, podendo provavelmente serem explicados pela presença de aglutininas inespecíficas da classe IgM<sup>14,28</sup> ou por antitoxina tetânica adquirida naturalmente através de infecções subclínicas<sup>34</sup>.

Algumas variáveis que poderiam influenciar a titulação de antitoxina tetânica devem ser consideradas<sup>6,13,14,15,20,28,29</sup>: nível do L<sub>1</sub> da titulação da toxina na R.N.; avidéz da toxina e do anticorpo; natureza e classe do anticorpo; impureza do antígeno imunizante ou sensibilizante; diferentes capacidades sensibilizantes entre hemácias frescas e formolizadas; tempo de armazenamento, afetando a avidéz do anticorpo pelas hemácias sensibilizadas.

Deve ser considerada também a possibilidade de sensibilização do sistema imune por antígeno tetânico, sem demonstração de títulos protetores de antitoxina ( $\geq 0,01$  U.I./ml) no sangue periférico; isto significaria, sob certas circunstâncias, que pessoas não imunes (títulos < 0,01 U.I./ml) poderiam ser consideradas como sensibilizadas (células de memória tanto do setor B, como T), mas não protegidas<sup>34</sup>.

Observamos variações acentuadas entre títulos hemaglutinantes e neutralizantes de soros individuais, semelhantes às descritas por outros pesquisadores<sup>15,19,28,30</sup>.

NEWELL & col.<sup>28</sup> relatam o encontro de baixa correlação entre títulos obtidos pela R.H.I. e R.N., sendo tal observação mais evidente nos grupos de mulheres imunizadas com uma só dose de toxóide ou sem imunização, ou seja, em grupos com baixos títulos de anticorpos, semelhantes à amostra populacional ora em estudo. Dois mecanismos poderiam ser responsáveis por tal discrepância<sup>14,15,19,28</sup>; presença de aglutininas inespecíficas da classe IgM do soro humano normal; diminuição da razão R.H.I./R.N. com aumento do número de injeções do toxóide tetânico sugere que um componente do mecanismo da R.H.I. seja determinado pela presença de anticorpo IgM específico, que contribui muito para a positividade da R.H.I., mas com baixa capacidade de neutralizar a toxina tetânica.

HARDEGREE & col.<sup>15</sup> após imunização de mulheres grávidas da Nova Guiné, com diferentes toxóides, notaram diferentes coeficientes de correlação na comparação dos títulos de antitoxina tetânica da R.H.I. e R.N., variando desde  $r = 0,24$  a  $r = 0,62$ .

No estudo da correlação entre títulos hemaglutinantes e neutralizantes o coeficiente de correlação ( $r$ ) não é um bom índice de concordância e, a R.H.I., em nosso trabalho, apresenta baixo poder preditivo (47%), semelhante aos achados de HARDEGREE & col.<sup>15</sup>. Uma melhor correlação entre R.H.I. e R.N. é obtida, quando se trabalha com altos títulos de antitoxina tetânica circulante<sup>4,20,29</sup>.

A R.H.I. corresponde à técnica mais adequada nos estudos de inquéritos populacionais pela alta sensibilidade, fácil execução e baixo custo, mas novas tentativas devem ser utilizadas, por exemplo, com a troca de hemácias de carneiro por hemácias de peru<sup>14,20,29</sup> que aumenta em muito sua sensibilidade, além do tratamento prévio do soro a ser testado com 2-mercaptoetanol<sup>14</sup>, visando eliminar reações decorrentes da presença de aglutininas inespecíficas da classe IgM. Outras técnicas "in vitro"<sup>5,12,14</sup> devem ser adequadamente testadas para a obtenção de uma melhor reprodutibilidade na R.N.

A R.N. "in vivo", portanto, continua sendo o método de escolha para a dosagem individual de antitoxina tetânica.

A ausência de antitoxina tetânica circulante em 55,5% dos migrantes internos, associada

à pequena proporção de títulos considerados protetores — 0,5% da população total na faixa etária de 5 a 14 anos e 0,3% da população de mulheres de 15 a 44 anos ("população de risco especial") — revelam a precariedade de organização dos serviços básicos de Saúde Pública.

Condições de vida e situação de saúde estão, com efeito, profundamente interligadas e relacionadas com as características sociais, econômicas e políticas, das sociedades no tempo e no espaço. As condições de salário, de alimentação, de moradia, de transportes, de lazer e de produções intelectuais são fatores importantes no nível de saúde das comunidades da sociedade<sup>24</sup>. O nível sócio-econômico é fator importante no determinismo do tétano, influenciando, decisivamente nos índices de morbidade, mortalidade e letalidade<sup>3,33,35</sup>. A partir deste século tem diminuído a taxa de morbidade e mortalidade por tétano nos países denominados desenvolvidos, diminuição esta observada antes da introdução nesses países, da imunização anti-tetânica ativa<sup>3,8,13,25</sup>, especialmente nos grupos socioeconomicamente privilegiados<sup>8</sup>.

As observações referentes ao grupo estudado, como grau de escolaridade (65,8% dos maiores de 7 anos eram analfabetos), tipo de profissão dos chefes de família e dos migrantes "isolados" (81,4% dedicavam-se às atividades do setor primário) e um nível de baixa renda (73,1% recebiam até um salário mínimo), conduzem-nos a considerar esse grupo populacional como grande fração da força de trabalho volante da sociedade. Em face dessa inserção, deparamo-nos com inadequadas condições habitacionais, as quais, por sua vez, contribuem para a deterioração da saúde dessas pessoas, na medida em que as expõe a uma situação de maior risco<sup>23</sup>.

A migração, segundo COSTA<sup>7</sup>, é decorrente de fatores estruturais e, especialmente, econômico-sociais. Ao compararmos as condições de vida do nosso grupo de migrantes internos, observaremos que elas em nada diferem das relatadas por YUNES & col.<sup>38</sup> para os familiares dos recém-nascidos com tétano no Hospital das Clínicas da F.M.U.S.P. de 1968 a 1970, demonstrando que essas baixas condições sociais persistem nos centros urbanos.

Uma vez caracterizada a suscetibilidade ao tétano e as precárias condições sócio-econômi-

cas em uma população de migrantes internos em São Paulo, cumpre-nos ressaltar a necessidade de imunização ativa de toda a população (com especial atenção às gestantes, às crianças nos primeiros anos de vida e aos escolares), obviamente, concomitantemente às melhorias dos fatores inerentes à estrutura social.

### SUMMARY

#### Tetanus antibody levels in migrants in transit through São Paulo, Brazil

During the period between December 1970/December 1971, a group consisting of 3,464 migrants, in transit, through São Paulo (Brazil) was placed under observation in order to classify them in relation to the demographic and social conditions and, more specifically, to determine tetanus antibody levels in sera by Passive Haemagglutination Technique.

In selected sera, with different tetanus antibody levels by Passive Haemagglutination Technique, tetanus antibody level — were correlated with "in vivo" Neutralization Method. The correlation between "in vitro" and "in vivo" results, indicated of Passive Haemagglutination Technique showed a low predictive values (47%), but the simplicity of the technique, the high sensitivity and the low cost make it suitable for large scale seroepidemiological surveys.

The data collected of negative tetanus antibody levels in 55% of the studied group, associated a low protective tetanus antitoxin in 1% total population and 0.3% of 15-44 years women group, explain in this low social class group our high tetanus morbidity and mortality.

### AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Mário E. Camargo e Srta. Neyde Salles Corrêa pela realização da R.H.I.; ao Prof. Ricardo Veronesi pela gentileza em ceder a antitoxina tetânica e hemácias sensibilizadas utilizadas no teste de R.H.I., e que provinham do Instituto Terassevich de Moscou, U.R.S.S., como parte de uma pesquisa multicêntrica coordenada pela O.M.S. e da qual participaram dez pesquisadores de 8 países; ao Prof. Carlos da Silva Lacaz pela facilitação da parte prática no I.M.T.S.P.; ao Sr. Antonio Valmir da Silva pelo auxílio na inoculação dos camundongos; aos Drs. Marcília de Araújo Medrado-Faria, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda e Júlio Litvoc pelas

sugestões; aos Profs. Rudolf Uri Hutzler e Mário Shiroma pela colaboração; aos funcionários da Secção de Toxinas e Anatoxinas do Instituto Butantan de São Paulo e do Departamento de Medicina Preventiva da F.M.U.S.P.; à F.A.P.E.S.P.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BASILE, M. A. — Níveis de antitoxina tetânica em uma população de migrantes internos em São Paulo pelas reações de hemaglutinação indireta e dosagem biológica. [Dissert. mest. — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo]. São Paulo, 1979.
2. BISHOP, Y. M. M.; FIENBERG, S. E. & HOLLAND, F. W. — *Discrete multivariate analysis*. Massachusetts, MIT, 1975.
3. BYTCHENKO, B. — Tendencias recientes de la mortalidad por tetanos en el mundo. *Bol. Ofic. sanit. panamer.* 75: 412-415, 1973.
4. BYTCHENKO, B.; GRIN, E.; MATVEEV, K. I.; CVJETANOVIC, B.; VORST, E. A. & STROGANOVA, M. — The level of tetanus immunity in the population of villages in Bosnia and Herzegovina. *Bull. Wid. Hith. Org.* 45: 431-443, 1971.
5. CALMELS, D.; AUDONNET, J. C.; TIXIER, G. & DESMETTRE, Ph. — Etude comparative de diferentes methodes de titrage des antitoxines tetaniques (Application au titrage des antitoxines tetaniques dans les serums de chevaux hyperimmunises). In: *INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS*, 6.<sup>a</sup>, Lyon, 1981. Proceedings, Lyon, 1981, p. 439-450.
6. CINADER, B. & WEITZ, B. — The interaction of tetanus toxin and antitoxin. *J. Hyg. (Lond.)* 51: 293-310, 1953.
7. COSTA, M. A. — *Migrações Internas no Brasil*. Rio de Janeiro, IPEA/INPES, 1971.
8. CVJETANOVIC, B. — Epidemiological del tetanos considerada desde un punto de vista practico de Salud Publica. *Bol. Ofic. sanit. panamer.* 75: 315-324, 1973.
9. DI DONNASIBILLA, L. B. — Titolazione dell'antitossina tetanica mediante emoagglutinazione. Analisi della correlazione fra titoli emoagglutinanti e anti-tossici. *G. Mal. infett.* 11: 206-211, 1959.
10. DRAPER, N. R. & SMITH, H. — *Applied Regression Analysis*. New York, Wiley, 1966.
11. EVANS, A. S.; CASALS, J.; OPTON, E. M.; BORMAN, E. K.; LEVINE, L. & CUADRADO, R. — A nationwide serum survey of Argentinian Military Recruits, 1965-1966. I. Description of sample and antibody patterns with Arboviruses, Polioviruses, Respiratory Viruses, Tetanus and Trepanematosis. *Amer. J. Epidem.* 93: 111-121, 1971.
12. FILLASTRE, C.; BIZZINI, B.; FAYET, M. T.; VINCENT-FALQUET, J. C.; HUET, M.; ARTUS, J. C. & SARTHOU, J. L. — Titrage des anticorps antiteta-

- niques par diferentes techniques. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 6.<sup>a</sup>, Lyon, 1981. Proceedings, Lyon, 1981, p. 467-476.
13. FRASER, D. W. — Tetanus in the United States, 1900-1969. Analysis by cohorts. *Amer. J. Epidem.* 96: 306-312, 1972.
  14. GALAZKA, A. — Serological methods for detection and quantitation of tetanus antibodies. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 6.<sup>a</sup>, Lyon, 1981. Proceedings, Lyon, 1981, p. 307-329.
  15. HARDEGREE, M. C.; BASILE, M. F.; PITTMAN, M.; MALONEY, C. J.; SCHOFIELD, F. & MACLENNAN, R. — Immunization against neonatal tetanus in New Guinea. 4. Comparison of tetanus antitoxin titres obtained by haemagglutination and toxin neutralization in mice. *Bull. Wild. Hlth. Org.* 43: 461-468, 1970.
  16. IIZUKA, H.; HIGASHI, H. G.; OLIVEIRA, E. P. T.; PORTO, A. P.; ASSIS, T.; NICHEJEVIS, T. & SODRÉ, A. M. — Tétano: situação imunitária de uma população infantil urbana de São Paulo (SP). *Brasil. Rev. Saúde publ. São Paulo* 13: 113-118, 1979.
  17. IPSEN, J. — Differences in primary and secondary immunizability of inbred mice strains. *J. Immunol.* 83: 448-457, 1959.
  18. IPSEN, J.; BROWN, J. H.; GERWE, E. G.; GREENBERG, L.; HENDRY, J. L.; HOHENADEL, J.; MASUCCI, P.; NEWMAN, C. & TAYLOR, E. M. — Precision of potency assay of alum-precipitated tetanus toxoid in mice. *J. Immunol.* 70: 171-180, 1953.
  19. KAMEYAMA, S. & KONDO, S. — Titration of tetanus antitoxin by passive hemagglutination. I. Titration of guinea-pig antitoxins at various periods of immunization. *Jap. J. med. Sci. Biol.* 28: 127-138, 1975.
  20. KONSTANTINOVA, N. D.; BYCHENKO, B. D. & KURDINA, D. S. — Rapid microhaemagglutination test for detecting tetanus antitoxin. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 6.<sup>a</sup>, Lyon, 1981. Proceedings, Lyon, 1981, p. 451-456.
  21. KYSELOVA, M.; MALY, V. & VELECHOVSKA, J. — A method of determining the level of tetanus antibodies in human sera. *J. Hyg. Epidem. (Praha)* 12: 456-472, 1968.
  22. LEVINE, L. & WYMAN, L. — Tetanus immunity in the North and South. *J. Amer. med. Ass.* 187: 518-520, 1964.
  23. LITVOC, J. — *Doença de Chagas e processo migratório no Estado de São Paulo*. São Paulo, 1977. [Dissert. mest. — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].
  24. LUZ, M. T. — Os anos do crescimento e a saúde do povo: as vacas magras. In: *As Investigações Médicas no Brasil*. Rio de Janeiro, Graal, 1979, p. 243-281.
  25. McKEOWN, T. & LOWE, C. R. — *An Introduction to Social Medicine*, 2nd ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1966.
  26. MINIMUM requirements. U.S. Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. 4.<sup>a</sup> rev. Bethesda (Md), 1952.
  27. MIRCHAMSY, H.; NAZARI, F.; STELLMAN, C. & ESTERABADY, H. — The use of dried whole blood absorbed on filter-paper for the evaluation of diphtheria and tetanus antitoxins in mass surveys. *Bull. Wild. Hlth. Org.* 38: 665-671, 1968.
  28. NEWELL, K. W.; LEBLANC, D. R.; EDSALL, G.; LEVINE, L.; CHRISTENSEN, H.; MONTOURI, M. H. & RAMIREZ, N. — The serological assessment of a tetanus toxoid field trial. *Bull. Wild. Hlth. Org.* 43: 773-785, 1971.
  29. PITZURRA, M.; BISTONI, F.; PITZURRA, L. & MARCONI, P. — Use of turkey red blood cells in the passive haemagglutination test for studying tetanus immunity. *Bull. WHO* 61: 331-338, 1983.
  30. SCHUBERT, J. H. & CORNELL, R. G. — Determination of diphtheria and tetanus antitoxin by the haemagglutination test in comparison with tests in vivo. *J. Lab. clin. Med.* 52: 737-743, 1958.
  31. STAVITSKY, A. B. — Micromethods for the study of proteins and antibodies. *J. Immunol.* 72: 360-367, 1954.
  32. TURPIN, A.; BIZZINI, B. & RAYNAUD, M. — Titrage des anticorps antitétaniques. Son intérêt en pratique médicale. *Méd. Malad. Infect.* 3: 65-70, 1973.
  33. VERONESI, R. — Epidemiology of tetanus. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 4.<sup>o</sup>, Bern, 1966. Proceedings, Bern, 1967, p. 43-48.
  34. VERONESI, R. — Naturally acquired tetanus immunity: still a controversial theme? In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 7.<sup>o</sup>, Copanello, September, 1984.
  35. VERONESI, R. — Tétano. In: *Doenças Infecciosas e Parasitárias*, 7.<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro Guanabara-Koogan, 1982, p. 455-475.
  36. VERONESI, R.; ANGELO, M. J. O.; BARUZZI, R. G.; ROSA, C. A. S.; CARVALHO, R. P. S.; FRANCO, L. J.; FOCACCIA, R.; MAZZA, C. C.; FELDMAN, C.; BAZZONE, J. R. & OLIVEIRA, C. E. — Por que não ocorre tétano entre os ameríndios brasileiros da Região Amazônica? Análise crítica da problemática e dos elementos nela envolvidos. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo* 33: 237-242, 1978.
  37. VERONESI, R.; CORREIA, A.; FERREIRA, H.; COSTA, C.; FOCACCIA, R.; BAZONE, J. R. C. & TAVARES, J. — Naturally acquired tetanus immunity: Further evidences on human and animals. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 4.<sup>o</sup> Dakar, 1974. Proceedings, Dakar, 1975, p. 613-626.
  38. YUNES, J.; COELHO, H. S.; CONCEIÇÃO, J. A. N. & SATO, M. N. — Estudio medicosocial del tetanos del recién nacido en la zona metropolitana del Gran São Paulo, Brasil. *Bol. Ofic. sanit.-panamer.* 76: 135-151, 1974.

Recebido para publicação em 6/8/1984.