

# ANÁLISE DA POSITIVAÇÃO DO TESTE TUBERCULÍNICO, APÓS ADMINISTRAÇÃO DA VACINA BCG, PELA VIA ORAL, A CRIANÇAS SADIAS \*

Yvone Khairallah de Oliveira e Silva <sup>2a</sup>, Vicente Amato Neto <sup>\*\*\*</sup>, Henrique Finger <sup>\*\*\*\*</sup>, Alois Bianchi <sup>\*\*\*\*\*</sup>, Bruno Soerensen Cardozo <sup>\*\*\*\*\*</sup>, Jandira Planet do Amaral <sup>\*\*\*\*\*</sup>, Mozart Tavares de Lima Filho <sup>\*\*\*\*\*</sup> e Norberto Vicente de Oliveira Neto <sup>\*\*\*\*\*</sup>

*Efetuaram os autores teste tuberculínico, com PPD (RT 23), 10 UT, em 3.684 crianças sadias, que receberam, pela via oral, em três oportunidades separadas por intervalos de um mês, vacina BCG líquida ou liofilizada e placebo representado por preparação sem bacilos. Dois grupos foram basicamente estabelecidos, tendo os limites etários correspondido a noventa dias em um deles e a essa idade e quinze anos no outro. Considerando os nódulos com tamanhos superiores a cinco milímetros, observaram taxas de positivities de 37,6% e 21% relativamente aos indivíduos separados da maneira citada e em avaliações levadas a efeito no máximo nove meses depois, mas as cifras pertinentes ao produto isento de bacilos álcool-ácido-resistentes e ao submetido à liofilização mostraram-se expressivamente menores.*

*Valorizada somente a alergização, as percentagens indicadas e não desprezíveis atestaram a ocorrência de destacada absorção, sobretudo ao ser levado em conta o sucedido quanto às pessoas de menores idades.*

## INTRODUÇÃO

É indubitável a importância médico-sanitária da tuberculose. As grandes quantidades de pessoas acometidas em múltiplos países, as graves repercussões orgânicas por vezes prementes e as comuns incapacitações permanentes ou transitórias são argumen-

tos, entre outros, que atestam claramente o significado dessa infecção.

Diante desse panorama, torna-se imperioso empreender enfática e efetiva luta contra a afecção em apreço, através de medidas de várias ordens, sendo a imunização preventiva uma das medidas a respeito propostas (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

\* Trabalho do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" (Serviços de Doenças do Aparelho Respiratório, de Doenças Transmissíveis e de Pediatria) e da Secretaria de Estado da Saúde (Instituto Butantan), de São Paulo, Brasil.

\*\* Médica do Serviço de Doenças Transmissíveis.

\*\*\* Diretor do Serviço de Doenças Transmissíveis.

\*\*\*\* Médico-chefe do Setor de Vacinação, do Serviço de Doenças Transmissíveis.

\*\*\*\*\* Médico-chefe da Seção de Imunização, do Serviço de Doenças Transmissíveis.

\*\*\*\*\* Diretor da Divisão de Microbiologia e Imunologia, do Instituto Butantan.

\*\*\*\*\* Diretora do Instituto Butantan.

\*\*\*\*\* Diretor do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório.

\*\*\*\*\* Médico-chefe do Setor de Doenças do Aparelho Respiratório, do Serviço de Pediatria.

A vacina BCG desde há muitos anos vem sendo encarada como providência profilática capaz de prestar auxílio e, fundamentalmente, ela é aplicada intradérmica ou oralmente. A injeção na pele ficou considerada como mais eficiente e corresponde a modalidade de atitude que, na verdade, sofreu apreciações mais rigorosas. Por seu turno, as tentativas de proteção por intermédio da via digestiva, apesar de praticadas intensamente no decurso de diferentes décadas e de permitirem trabalhos menos complicados sob certos aspectos, são agora encaradas como dotadas de virtudes pouco proeminentes e uma das objeções antepostas a elas constitui a pequena capacidade alergizante, traduzida por teste tuberculínico.

O resultado da intradermorreação executada com diferentes antígenos evidencia situação que reflete hipersensibilidade e presta informação sobre a participação, no organismo, de bacilos relacionados com processo infeccioso ou com vacinação. Paralelismo entre alergia, mostrada pelo exame em questão, e imunidade é fato reconhecido, se bem que integrais coincidências não ocorram sempre, conforme reiteradas verificações já documentaram.

No Posto de Imunizações, do Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", em tarefas que envolvem também a participação dos Serviços de Doenças do Aparelho Respiratório e de Pediatria, dessa Instituição, assim como do Instituto Butantan, a vacina BCG é dada rotineiramente a crianças que nele recebem assistência, do que adveio a possibilidade de acumular informes de variadas ordens, com rigor e objetividade. Já coletamos e comunicamos dados concernentes às manifestações secundárias que esse expediente, recomendado com intenção protetora, desencadeia quando recebido pela boca (1); julgamos conveniente, necessário e oportuno relatar outras verificações registradas e, agora, transmitimos as ligadas a controle baseado na prova cutânea já mencionada, com a finalidade de tentar colaborar no sentido de que a matéria fique apreciada com o acréscimo de novos detalhes eventualmente valiosos.

#### MATERIAL E MÉTODOS

No presente estudo foi analisada a positividade do teste tuberculínico, após admi-

nistração da vacina BCG pela via oral, relativamente a 3.684 crianças, consideradas sadias e não contatantes com indivíduos que sofriam de tuberculose. Nenhuma era prematura e os pesos corporais correspondiam a mais de três quilogramas.

Usamos os cinco tipos de preparações a seguir especificados:

a) vacina BCG líquida (100 mg em 5 ml elaborada no Instituto Butantan);

b) vacina BCG líquida (100 mg em 2,5 ml; elaborada no Instituto Butantan);

c) vacina BCG liofilizada (100 mg em 5 ml; elaborada pelas firmas "Indústria Brasileira de Produtos Químicos S/A — Laboratório "Isa" e "Lafi S/A Indústria Farmacêutica");

d) placebo (5 ml; idêntico à vacina líquida, mas sem bacilos; elaborado no Instituto Butantan);

e) placebo (2,5 ml; idêntico à vacina líquida, mas sem bacilos; elaborado no Instituto Butantan). Dois grupos fundamentais ficaram estabelecidos; A) constituído pelas crianças com idades de até noventa dias, que receberam três doses, com intervalos mensais e sem realização prévia da prova intradérmica; B) composto por aquelas com períodos de vida superiores ao citado e maiores, sendo de quinze anos o limite máximo; quanto a elas, havia execução anterior de exame com PPD (RT 23), 10 UT, ocorrendo indicação de igual conduta vacinal em face à verificação de resultado negativo.

A seleção para recebimento das diversas composições empregadas decorreu exclusivamente de critério baseado nos algarismos finais dos números de registros e os volumes de 2,5 ml mereceram utilização com o intuito de apreciar eventual vantagem, especialmente no que concerne às manifestações colaterais, de ingestão de quantidade menor.

Respeitamos rigorosamente as recomendações inerentes à conservação e aos prazos de validade dos agentes imunizantes e do líquido que não continha bacilos álcool-ácido-resistentes, que invariavelmente estavam bem acondicionados em frascos vedados com rigor e cuidado.

Períodos de jejum de quarenta minutos, anteriores e posteriores às ingestões, tiveram lugar de forma sistemática.

Recorremos a 10 UT para aquilatar melhor a resposta alérgica e confirmar mais

seguramente os resultados negativos. Programamos seguimento prolongado, mas agora só orçamos as deduções precoces e, precisamente, as coletadas 30 dias ou de um a seis meses após, quanto ao grupo A e um semestre ou de meio a três quartos de ano depois, a propósito do B. No futuro, calcularemos as cifras acumuladas tardiamente e, então, julgaremos junto o que sucedeu em termos de adocimentos.

## RESULTADOS

Nossas verificações estão nos Quadros I, II, III e IV. Daremos ênfase às anotadas no segundo e no quarto, uma vez que as demais, colhidas em períodos pouco menores, apresentaram-se praticamente semelhantes.

Com a vacina líquida, conseguimos 38,8% e 36,4% de positivities, se focalizado o grupo A; no outro, consignamos os valores de 16,8% e 21%. Calculando as médias aritméticas de 37,6% e de 18,9%, deduzimos claramente que elas suplantaram de maneira nítida as advindas dos números referentes ao placebo (5,3% e 7,6%) e as obtidas com o produto liofilizado (8,2% e 5,6%).

## DISCUSSÃO

As deduções expostas permitem, acreditamos, apresentar os comentários a s guir enumerados.

1) A percentagem de 37,6%, calculada com valores retirados do Quadro II e, mais

precisamente, dos inerentes à vacina BCG líquida, com 5 ml ou 2,5 ml, não é desprezível e atesta destacada absorção, se valorizada somente a alergização. A comparação com o sucedido ao ser dado o placebo frisa a validade dessa conclusão, convindo não esquecer que a quantidade de antígeno injetada no teste intradérmico, em algumas pesquisas congêneres, foi claramente maior que a escolhida por nós.

2) O que ocorreu no que concerne às crianças de maiores idades e anotado no Quadro IV patenteou outra ilação digna de ênfase: a taxa de 21%, computada de forma semelhante à explicada no item anterior. Bem menor que a percebida no grupo A, têm evidentes significados sob os aspectos especulativo e prático. Para explicá-la, é provável que a influência de diversos fatores tenha acontecido, mas só ousamos apontar como talvez verídica a concretização do teste depois de decorrido maior período, uma vez que a positividade, posterior à ingestão dos bacilos, tende a diminuir com o passar do tempo.

3) A atividade da preparação liofilizada afigurou-se decepcionante. Com placebo conseguimos resultados semelhantes e, assim, deixamos convenientemente demonstrada uma situação que envolve implicações que não podem ser olvidadas.

4) Quando servimo-nos do líquido sem bacilos álcool-ácido-resistentes, surgiram cifras pertinentes a exames positivos não extremamente baixas; precisamos convir que elas refletem contágios transcorridos

## QUADRO I

Positivização do teste tuberculínico (PPD, 10 UT) \* relativamente a 1.362 crianças sadias, com até três meses, inclusive, de idade, que receberam, pela via oral, mensalmente, três doses da vacina BCG: análise de resultados de exames efetuados um mês após.

Tipo de vacina administrada	Números totais de crianças	Positivização do teste tuberculínico
BCG (5 ml)	271	110 (40,5%)
BCG (2,5 ml)	298	121 (40,6%)
BCG liofilizada	218	12 (5,5%)
Placebo (5 ml)	296	12 (4%)
Placebo (2,5 ml)	279	15 (5,3%)

\* Nódulo com tamanho maior do que cinco milímetros em um dos diâmetros.

## QUADRO II

Positivização do teste tuberculínico (PPD, 10 UT) \* relativamente a 2.619 crianças sadias, com até três meses, inclusive, de idade, que receberam, pela via oral, mensalmente, três doses da vacina BCG: análise de resultados de exames efetuados de um a seis meses depois.

Tipo de vacina administrada	Números totais de crianças	Positivização do teste tuberculínico
BCG (5 ml)	512	199 (38,8%)
BCG (2,5 ml)	562	205 (36,4%)
BCG liofilizada	448	37 ( 8,2%)
Placebo (5 ml)	538	26 ( 4,8%)
Placebo (2,5 ml)	559	33 ( 5,9%)

\* Nódulo com tamanho maior do que cinco milímetros em um dos diâmetros.

## QUADRO III

Positivização do teste tuberculínico (PPD, 10 UT) \* relativamente a 482 crianças sadias, com idade superior a três meses e até quinze anos, que receberam, pela via oral, mensalmente, três doses da vacina BCG: análise de resultados de exames efetuados seis meses após.

Tipo de vacina administrada	Números totais de crianças	Positivização do teste tuberculínico
BCG (5 ml)	84	12 (14,3%)
BCG (2,5 ml)	109	26 (28,3%)
BCG liofilizada	102	7 ( 6,9%)
Placebo (5 ml)	79	10 (12,6%)
Placebo (2,5 ml)	108	9 ( 8,3%)

\* Nódulo com tamanho maior do que cinco milímetros em um dos diâmetros; neste grupo a prova prévia foi negativa.

## QUADRO IV

Positivização do teste tuberculínico (PPD, 10 UT) \* relativamente a 1.065 crianças saudias, com idade superior a três meses e até quinze anos, que receberam, pela via oral, mensalmente, três doses da vacina BCG: análise de resultados de exames efetuados de seis a nove meses depois.

Tipo de vacina administrada	Números totais de crianças	Positivização do teste tuberculínico
BCG (5 ml)	196	33 (16,8%)
BCG (2,5 ml)	238	50 (21%)
BCG liofilizada	196	11 (5,6%)
Placebo (5 ml)	199	16 (8%)
Placebo (2,5 ml)	236	17 (7,2%)

\* Nódulo com tamanho maior do que cinco milímetros em um dos diâmetros; neste grupo a prova prévia foi negativa.

espontaneamente, nos ambientes onde viveram os indivíduos englobados na pesquisa.

5) Seguimentos mais longos, que incluem estimativas sobre alergia e enfermidade, estão em curso. No futuro, pretendemos re-

tratar o que foi coletado nessas indagações. Tudo o que presentemente pôde ser comunicado servirá, todavia, desde já, para comparações e deliberações no âmbito dos conhecimentos e aplicações ligados à vacina BCG.

## SUMMARY

*Oral BCG vaccine, either liquid or liophyllized, or a placebo was administered in three monthly doses to 3,684 healthy children. The study population was divided in two great groups, one to ninety days of age and the other from ninety days to fifteen years of age. A tuberculin test, with PPD (RT 23), 10 TU, was performed up to nine months later on each child, considering a nodule larger than five millimeters as a positive test. A positive incidence of 37.6% and 21% was found for the younger and the older age groups, respectively, who received liquid BCG. The children who took liophyllized BCG or placebo showed significantly smaller incidences.*

*If allerginization may be valued, then it can be seen that there is significant abortion, especially in the younger subjects.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V., SILVA, Y. K. O., FINGER, H., BIANCHI, A., AMARAL, J. P., CARDOZO, B. S., LIMA FILHO, M. T. & OLIVEIRA NETTO, N. B. — Análise das manifestações colaterais decorrentes da administração da vacina BCG, pela via oral, a 5 579 crianças saudias. Rev. Paul. Med., 82: 135-138, 1973.
2. ASSIS, A. — Vaccination concomitante au BCG des nouveau-nés et son influence sur la tuberculose infantile. Hospital (Rio), 44: 305-316, 1953.
3. ASSIS, A. — Passado, presente e futuro da vacinação BCG. Rev. Serv. Nac. Tuberc., 8: 7-30, 1964.
4. BERNARD, E. — Sur la vaccination BCG par voie buccale. Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris), 25: 485-528, 1961.

5. ROSEMBERG, J. — Posição da vacina BCG na profilaxia da tuberculose. Rev. Brasil. Tuberc., 14: 121-174, 1945.
6. ROSEMBERG, J. — Present status of the oral BCG vaccination. Hospital (Rio), 42: 15-30, 1952.
7. ROSEMBERG, J. & PASSOS FILHO, M. C. R. — Vacinação BCG pela técnica oral. A propósito da "Revisão crítica das pesquisas sobre vacinação com BCG oral" da Unidade de Tuberculose da Divisão de Doenças Transmissíveis da OMS. Hospital (Rio), 78: 89-162, 1970.
8. STOPPELMAN, M. R. H. & DRION, E. F. — Complications of intracutaneous BCG vaccination in newborn infants. A survey 3½ years after the vaccinations. Acta Paediat., 47: 65-75, 1958.