

VIRAGEM TUBERCULÍNICA PÓS-VACINAL COM PPD DERIVADO DE BCG

*Emanuel Sarinho¹, Marcelo Pontual¹,
Manoel Ricardo da Costa Carvalho¹
e Maria José Hermano da Costa¹*

Com este trabalho os autores visaram comparar as respostas biológicas dos testes tuberculínicos PPD-RT 23 e PPD de BCG em crianças já vacinadas com o bacilo de Calmette-Guérin. As respostas que obtiveram foram completamente distintas e estatisticamente significativas, comprovando a necessidade de estudos adicionais para avaliar a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos de ambos.

A tuberculose continua sendo um grave problema de saúde pública nos países subdesenvolvidos onde cerca de 10% dos casos acomete as crianças, que são mais suscetíveis às formas graves e disseminadas (1).

Freqüentemente, estabeleceu-se a doença na infância mediante dados indiretos e, entre estes, um método de grande auxílio diagnóstico é o teste tuberculínico de Mantoux (2).

Robert Koch foi quem, há um século, obteve inicialmente a tuberculina. Em 1932 Seibert obteve sua purificação dando origem ao produto que ficou conhecido como tuberculina standard, ou derivado protéico purificado da tuberculina-padrão (PPD-S). Uma vez padronizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1952, o Resent Institute, de Copenhague, iniciou a produção de grandes lotes, sob o nome PPD-RT (Resent Tuberculin) para utilização universal (3).

O método de avaliação vacinal, através da hipersensibilidade tuberculínica, freqüentemente utilizada, vem sendo bastante questionado atualmente por se acreditar ser fulgaa hipersensibilidade cutânea pós-vacinação com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG), enquanto que a possível imunidade conferida tenha caráter duradouro (4).

Trabalhos realizados no Brasil e em outros países para avaliar o teste tuberculínico pós-vacinal, efetuado 3 a 6 meses após o BCG, utilizando o PPD derivado do *Mycobacterium tuberculosis* na dose de 2 a 5 unidades tóxicas (UT), demonstram uma viragem de 50 a 90%, viragem esta que diminui progressivamente com o passar do tempo (5-7).

Pela dificuldade de obtenção do PPD-RT 23 para realização do teste tuberculínico, utilizou-se no Brasil, em fins de 1989 e início de 1990, o PPD derivado do bacilo de Calmette-Guérin (8).

A finalidade deste trabalho foi estudar a resposta biológica dos dois tipos de PPD (o PPD-RT 23 e o PPD de BCG) em dois grupos de crianças com características semelhantes.

A primeira providência foi determinar a viragem tuberculínica com o PPD derivado do BCG em um grupo de crianças pre-

¹ Universidade Federal de Pernambuco, Departamento Materno-Infantil. Endereço para correspondência: Av. Parnamirim, No. 278, apto. 12, Parnamirim, CEP 52.060, Recife, Pernambuco, Brasil.

viamente vacinadas com o BCG e a segunda, comparar esta viragem tuberculínica com a do outro grupo de crianças com o qual se utilizou o PPD-RT 23 para a avaliação pós-vacinal.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo incluiu 71 lactentes, atendidos em clínica privada e de bom nível sócio-econômico. Nenhum apresentou anormalidades no período neonatal. Todos foram a termo, estavam bem nutridos e tinham bom índice de crescimento e de desenvolvimento. Que se soubesse, em nenhum dos casos houvera contato intradomiciliar com o bacilo de Koch.

Essas 71 crianças foram divididas em dois grupos. No grupo A incluíram-se as crianças que entraram na pesquisa de abril a novembro de 1989 e no grupo B as admitidas de novembro de 1989 a maio de 1990.

Os lactentes entre 7 e 12 meses de vida examinados, e que não apresentavam anormalidades, eram submetidos ao teste de Mantoux e, 2 a 3 dias mais tarde fazia-se a leitura. Se o resultado fosse zero, recebiam, por via intradérmica, o BCG liofilizado da Fundação Ataúpho de Paiva. Um a dois meses depois, retornavam ao consultório para determinar-se a evolução da vacina. Três a seis meses após a inoculação com o BCG, estas crianças regressavam para um novo teste de Mantoux e para determinação de presença de cicatriz vacinal.

As crianças do grupo A foram submetidas ao teste com o PPD-RT 23, 2 UT, e as do grupo B com o PPD de BCG, 2 UT, realizando-se a leitura 48 a 72 horas após o teste.

Uma única pessoa — a qual desconhecia os objetivos do trabalho e que pensava serem todos os testes realizados com o

mesmo tipo de PPD, o PPD-RT 23 — aplicou todos os testes tuberculínicos e fez suas leituras. A aferição da enduração foi realizada conforme padronização da OMS, evitando-se possíveis causas de erro (9).

O estudo estatístico foi realizado através do teste do chi quadrado para duas amostras independentes e da prova U de Mann-Whitney para avaliar o grau de mensuração da enduração que obedece a um critério ordinal. O nível de significância considerado foi o de $P < 0,05$.

RESULTADOS

O grupo A incluiu 38 crianças, das quais 9 foram excluídas por não terem seguido o protocolo, e das 33 crianças originais do grupo B, seis foram excluídas pelas mesmas razões. Nenhuma das crianças de um ou outro grupo apresentou complicações pós-vacinais nem usou drogas tuberculostáticas. Os resultados obtidos podem ser examinados nas tabelas 1, 2 e 3.

COMENTÁRIOS

A avaliação correta de um teste cutâneo, tal como a prova tuberculínica, necessita levar em conta alguns fatores como, por exemplo, a variabilidade de respostas do hospedeiro, a técnica usada na administração e

TABELA 1. Distribuição, por sexo, das crianças vacinadas com BCG e avaliadas com PPD-RT 23 (grupo A) e com PPD de BCG (grupo B). Recife, Pernambuco, Brasil, abril de 1989 a maio de 1990

Tuberculina	Sexo	
	Masculino	Feminino
PPD-RT 23 (grupo A)	15	14
PPD de BCG (grupo B)	10	17

$\chi^2 = 0,698; P > 0,05$.

TABELA 2. Distribuição, por faixa etária, das crianças vacinadas com BCG e avaliadas com PPD-RT 23 (grupo A) e com PPD de BCG (grupo B). Recife, Pernambuco, Brasil, abril de 1989 a maio de 1990

Tuberculina	Faixa etária	
	7 a 9 meses	10 a 12 meses
PPD-RT 23 (grupo A)	24	5
PPD de BCG (grupo B)	23	4

$\chi^2 = 0,373$; $P > 0,05$; correção de Yates.

TABELA 3. Viragem tuberculínica pós-vacinal em crianças avaliadas com PPD-RT (grupo A) e com PPD de BCG (grupo B). Recife, Pernambuco, Brasil, abril de 1989 a maio de 1990

Enduração (mm)	PPD-RT 23 (grupo A)	PPD de BCG (grupo B)
0-4	12 (41,3%)	0 (—)
5-9	6 (20,6%)	0 (—)
10-14	10 (34,4%)	0 (—)
15-19	0 (—)	13 (48,1%)
20-24	1 (3,4%)	9 (33,3%)
25-29	0 (—)	5 (18,5%)

Prova U de Mann-Whitney; $P = 0,00003$.

na leitura, ou o tipo de antígeno utilizado (8). Neste estudo analisa-se o último aspecto.

A resposta ao PPD ocorre de 24 a 72 horas após a aplicação e é uma reação do tipo de hipersensibilidade cutânea retardada. Esta hipersensibilidade, quando avaliada após a vacinação BCG, parece ser transitória (4, 8).

Atualmente voltou a ser utilizado no Brasil o PPD-RT 23, cuja bioequivalência em relação ao PPD-S é a seguinte: 2 UT do PPD-RT 23 equivalem a 5 UT do PPD-S. Em inícios de 1990, o único PPD disponível no país era a tuberculoproteína derivada do bacilo bovino atenuado (BCG cepa Moreau, Rio de Janeiro), produzida pelos mesmos métodos utilizados para a obtenção do PPD-S. Ainda não se estabeleceu a bioequivalência entre esse tipo de PPD e os outros considerados como padrões internacionais, derivados do *Mycobacterium tuberculosis* (PPD-S e PPD-RT 23) (8).

Analisando a tabela 3, verifica-se que o PPD-RT 23 e o PPD de BCG apresentam resposta completamente distinta e estatisticamente significativa. A prova cutânea é positiva, acima de 5mm, em 100% das crianças vacinadas submetidas ao teste com a tuberculoproteína derivada do BCG, e esta reatividade é intensa, com valores na faixa classicamente conhecida como de reatores fortes. Uma possível explicação é o fato do PPD de BCG apresentar estrutura antigênica semelhante ao estímulo inicial, que foi a vacinação.

Quando o antígeno utilizado foi o PPD-RT 23, apenas 55% das crianças apresentaram viragem tuberculínica após três meses da vacinação com o BCG. Como em todos os indivíduos havia a presença de cicatriz, este fato demonstra que os testes cutâneos podem falhar como preditores de eficácia vacinal (5-7).

É conveniente salientar que não se realizaram as provas com as duas diferentes tuberculinas simultaneamente nos mesmos indivíduos, porque, na época do estudo, o PPD-RT 23 inexistia no Brasil, tornando necessário o uso de grupo retrospectivo que tivesse utilizado este tipo de PPD.

A importância destes resultados é a repercussão clínica que pode advir dos mesmos. Há necessidade de estudos adicionais para avaliar se a hipersensibilidade pós-vacinal ao PPD de BCG diminui com o correr do tempo, pois demonstrou-se que entre 3 a 6 meses após a vacinação com o BCG, o PPD-RT 23 apresenta comportamento distinto do PPD de BCG. Com base nesta observação torna-se também necessário avaliar a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo do PPD de BCG em relação ao PPD-RT 23, já que, com relação à resposta pós-vacinal, os dois tipos de tuberculoproteínas apresentam atividade biológica diferente.

A literatura apresenta controvérsias sobre o uso de testes cutâneos na avalia-

ção da vacina BCG (10). Pode ser que a utilização de estímulos antigênicos inadequados tenha possibilitado interpretações errôneas. Este estudo e o de Levi e dois colegas (11) demonstraram haver vantagem em utilizar o PPD originário do BCG, por fornecer uma resposta mais eficiente do que quando se emprega o PPD derivado do *Mycobacterium tuberculosis*.

CONCLUSÃO

O PPD de BCG apresenta uma positividade acentuada nos vacinados, indicando serem necessários estudos para avaliá-lo em relação a pacientes com tuberculose já que sua bioequivalência pode ser diferente da do PPD-RT 23.

REFERÊNCIAS

1. Sarinho ESC, Ferreira OS. Tuberculose. Em: Ferreira OS. *Cadernos de terapêutica em pediatria-pneumologia*. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica Ltda.; 1988:25–30.
2. Marques R. Imunidade e hipersensibilidade. Em: Sant'Anna CC, Bethlem N. *Tuberculose na infância*. 2a ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica Ltda.; 1988:13–16.
3. Negro RC. *Tuberculosis en la infancia*. Montevideu: Delta Editorial, 1980:125–135.
4. Fine PEM, Ponnighaus JM, Maine NP. The relationship between delayed type hypersensitivity and protective immunity induced by mycobacterial vaccines in man. *Lepr Rev*. Dezembro de 1986;57(Supl 2):275–283.
5. Amato VN, Silva YRO. Análise evolutiva do teste tuberculínico após vacinação de crianças com o BCG administrado por via intradérmica. *Pediatr (São Paulo)*. 1980;2:256–259.
6. Azzini IB, Carrasco R, Del Fuente M, Latrach C, Ferrer X, Rius P. Reacción tuberculínica y cicatriz en lactantes vacunados con BCG liofilizado. *Rev Chil Pediatr*. 1983;55(5):313–315.
7. Grindulis H, Baynham MID, Scott PH, Thompson RA, Wharton BA. Tuberculin response two years after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child*. 1984;59:614–619.
8. Oselka G, Massayuri Y. Doenças preveníveis por vacinação: tuberculose. *Imunizações: Atualização (São Paulo)*. 1989;2(2):205–207.
9. Howard TP, Solomon DA. Reading the tuberculin skin test— who, when and how? *Arch Intern Med*. 1988;148:2457–2459.
10. Fine PEM. The BCG story: lessons from past and implications for the future. *Reviews of Infectious Diseases*. 1989; 2(Supl 2):5353–5358.
11. Levi DT, Yablokova TB, Zhukova LN, et al. Optimization of tuberculin diagnosis procedure by using PPD-BCG preparation. *Probl Tuberk (Moskva)*. 1987;(12):5–8.

SUMMARY

POST-VACCINATION RESPONSE TO BCG-DERIVED TUBERCULINE TEST

The aim of this study was to compare the biological response obtained with two tuberculin tests—PPD-RT 23 and PPD

derived from BCG—among children already vaccinated with the Calmette–Guérin bacillus. Results varied widely, and the differences observed were statistically significant. This shows the need for additional studies to assess the sensitivity, specificity and predictive value of both tests.