



ARTIGO ORIGINAL

Pode-se utilizar o teste de Mantoux em crianças vacinadas com BCG?*Can the Mantoux test be used in BCG vaccinated children?*

Emanuel S. C. Sarinho, Antônio S. Aguiar Filho, Almerinda M. R. Silva

Resumo

O estudo prospectivo foi realizado com teste tuberculínico de Mantoux em 371 crianças eutróficas que haviam sido vacinadas com BCG no primeiro mês de vida, e realizada a leitura entre 48 e 72 horas após a aplicação.

Não houve diferença significativa ($\chi^2 = 2,174$ $p > 0,05$) de resposta ao teste tuberculínico entre as 59 crianças sem vacina BCG (grupo de controle) e as 180 crianças vacinadas, considerando-se as menores de 6 anos.

Quando a avaliação foi feita por faixa etária, verificou-se que aos 2 anos de idade apenas 36,36% das crianças vacinadas foram reatoras.

J. Pediatr. (Rio). 1994; 70(2):91-94: tuberculose, teste de Mantoux, BCG.

Introdução

A tuberculose continua sendo um grave problema de saúde pública. Anualmente, aparecem 4 milhões de novos casos de bacilíferos no mundo e 2 a 3 milhões de pacientes existentes evoluem para o óbito¹.

Na Holanda o risco de infecção diminuiu 14% anualmente entre 1958 e 1965, enquanto que em Uganda, no mesmo período, essa diminuição foi de apenas 1,4%. Em 5 anos a tuberculose deixou de ser problema de saúde pública na Holanda, ao passo que em Uganda, se persistir com este decréscimo anual, a doença só será erradicada após meio século¹.

A tuberculose se comporta de maneira diferente em países pobres e ricos. Entre as inúmeras características do subdesenvolvimento, podem-se citar algumas relacionadas à doença, tais como menor diminuição dos coeficientes de mortalidade apesar de quimioterapia eficaz, pico representativo da curva de mortalidade em faixa etária mais jovem, primeira exposição ao bacilo de Koch em idade precoce, elevada prevalência, além de maior falha de diagnóstico e abandono de tratamento^{1,2}.

Abstract

This prospective trial was realized in 371 children previously vaccinated with BCG in the first month of life in whom the Mantoux tuberculin test was done and read 48-72 hours afterwards. Among 371 BCG-vaccinated children, 106 (28,57%) were Mantoux reactive, 10 of whom with clinical tuberculosis.

There was no statistically significant difference in the tuberculin test between the control group (59 non-BCG-vaccinated children) and 180 vaccinated children, considering those under 6 years old.

When we compared by age, we verified that just 36,36% of the children at the age 2 reacted positively to PPD.

J. Pediatr. (Rio). 1994; 70(2):91-94: tuberculosis, Mantoux test, BCG.

Estima-se que a prevalência de casos de tuberculose ativa no Brasil alcance 120.000 doentes, e que, atualmente, descobrem-se apenas 75% dos casos esperados da doença, dos quais apenas 80% são curados³.

As crianças são mais vulneráveis e apresentam maior probabilidade de adquirir formas graves, como a miliar e a meningoencefalia, tendo maior risco de seqüelas e êxito letal. Infelizmente, como contraponto, na infância, a tuberculose freqüentemente é paucibacilar e, por conta disso, a bacterioscopia e a cultura do espécimen obtido geralmente são negativas. Em decorrência desse fato, um método adicional de grande valor, por fornecer subsídios para o reconhecimento de tuberculose-infecção, é o teste tuberculínico⁴.

A avaliação vacinal através da hipersensibilidade tuberculínica freqüentemente tem sido utilizada. É um método bastante questionado, pois acredita-se que a hipersensibilidade cutânea por vacina BCG seja fugaz, enquanto a possível imunidade conferida seja de caráter duradouro⁵. Trabalhos que avaliam o teste tuberculínico pós-vacinal utilizando PPD derivado do *Mycobacterium tuberculosis* na dose de 2 a 5 UT demonstram uma positividade de 50% a 90% três a seis meses após a aplicação da vacina BCG, viragem esta que diminui progressivamente em função do tempo^{6,7,8}.

Se a hipersensibilidade pós-vacinal for transitória, testes tuberculínicos positivos em crianças vacinadas com BCG no início da vida poderiam indicar infecção pelo bacilo virulento, e não resposta à vacina BCG⁹. A finalidade deste estudo é verificar alguns aspectos desta questão, tais como:

1. Verificar a resposta ao teste tuberculínico em crianças vacinadas com BCG intradérmico no primeiro mês de vida;
2. Verificar a freqüência de reatores fortes ao teste tuberculínico no grupo vacinado;
3. Quantificar entre os reatores fortes vacinados com BCG a presença de provável tuberculose-doença;
4. Verificar em menores de 6 anos a resposta ao teste tuberculínico em crianças vacinadas e comparar com crianças não vacinadas (grupo-controle);
5. Verificar e comparar a hipersensibilidade tuberculínica em vacinados com BCG menores de 2 anos e de 2 a 4 anos.

Pacientes e métodos

O estudo é do tipo prospectivo transversal analítico-descritivo. Foram incluídas 430 crianças de baixas condições sócio-econômicas atendidas no ambulatório de pediatria da Universidade Federal de Pernambuco, com renda familiar de, no máximo, 120 dólares por mês e residentes na região metropolitana do Recife.

Em todas as crianças foi levantada a possibilidade de tuberculose-doença pela sintomatologia clínica e/ou história de contato com adulto bacilífero, sendo, por isso, solicitado o teste tuberculínico.

Apenas foram incluídas na pesquisa as crianças classificadas como eutróficas pelos critérios de Gomez, adotando-se como peso teórico ideal a Classe IV do estudo de Marcondes e colaboradores.

O teste tuberculínico pela técnica de Mantoux foi realizado conforme recomenda a Organização Mundial de Saúde, com aplicação intradérmica do PPD-RT 23 na dose de 0,1 ml equivalente a 2 unidades tuberculinas (2 UT) na face interna do terço superior do antebraço esquerdo, por um dos pesquisadores, observando rigorosamente a técnica e a pápula após a aplicação.

A leitura do teste tuberculínico foi realizada entre 48 - 72 horas após a aplicação dos testes, por um mesmo pesquisador, com régua milimetrada, medindo-se o diâmetro do nódulo de induração no sentido perpendicular ao maior eixo do braço. O pesquisador desconhecia antes da leitura se a criança apresentava ou não cicatriz de BCG (estudo cego).

Os resultados foram expressos em milímetros e classificados em não reator (0 - 4mm) e reator (fraco de 5 - 9mm e forte > 10mm).

Após a leitura, o protocolo foi preenchido e a presença ou ausência de cicatriz vacinal foi anotada de acordo com a visualização de marca típica de vacina BCG, localizada na região inferior de inserção do deltóide direito.

A fase de coleta de dados foi de março de 1990 até dezembro de 1992.

O estudo estatístico foi realizado através de teste Qui-quadrado.

Resultados

Todas as 430 crianças selecionadas para o estudo foram eutróficas. Foram excluídas da amostra crianças cuja vacina BCG, segundo relato materno, tenha sido feita após os dois primeiros meses de vida, assim como as crianças não-vacinadas que tiveram o diagnóstico de tuberculose-doença.

Das 371 crianças com vacina BCG, 192 (52%) eram do sexo masculino e 179 (48%) do sexo feminino. Das 59 crianças não vacinadas, 30 (50,8%) eram meninos e 29 (49,2%) eram meninas. A mediana de idade foi de 5 anos (4 meses a 14 anos) nos dois grupos.

Dez crianças com cicatriz de BCG apresentaram tuberculose-doença. 3 pacientes com tuberculose ganglionar cervical confirmada por punção-biópsica aspirativa, 3 crianças com tuberculose da coluna (Mal de Pott) e 4 crianças com tuberculose pulmonar com quadro de pneumonia de evolução arrastada, uma das quais com baciloscopia positiva. Todas as crianças responderam ao tratamento específico.

Com a finalidade de verificar resposta ao teste tuberculínico, em faixa etária de maior risco, 180 crianças vacinadas com BCG menores de 6 anos foram comparadas com 59 crianças não-vacinadas com BCG da mesma faixa etária.

O gráfico 1 e a tabela 1 demonstram que a grande maioria das crianças (71,43%) vacinadas com BCG foram não reatoras ao teste tuberculínico, não havendo diferença significativa entre crianças com e sem vacina BCG (tabela 1).

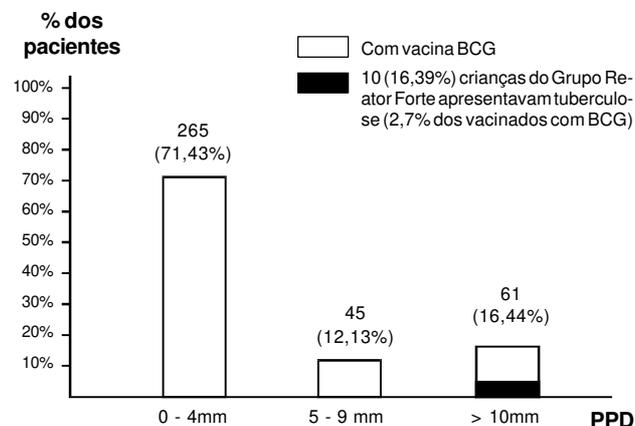


Gráfico 1 - Teste tuberculínico de Mantoux em 371 crianças menores de 14 anos com vacina BCG. Ambulatório de Pediatria - Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco. Março de 1990 a dezembro de 1992.

A tabela 2 demonstra que a reatividade de resposta ao BCG diminuiu significativamente ($\chi^2 = 5,856$, $p > 0,05$) ao se passar da faixa etária dos 02 anos para a faixa etária dos 02 aos 04 anos de idade.

Discussão

A vacina BCG tornou-se largamente utilizada no mundo, mas, ironicamente, a avaliação de sua eficácia é rica em

Tabela 1 - Distribuição das crianças menores de 6 anos com vacina BCG e sem BCG e respectivas reatividades ao teste tuberculínico de Mantoux. Ambulatório de Pediatria - Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco. Março de 1990 a dezembro de 1992.

Vacinação	Resposta ao teste tuberculínico	
	Não reator	Reator
Presente	136 (75,56%)	44 (24,44%)
Ausente	50 (84,74%)	9 (15,26%)

$$\chi^2 = 2,174 \text{ p} > 0,05$$

Tabela 2 - Distribuição das crianças com vacina BCG, segundo a faixa etária e reatividade ao teste tuberculínico. Ambulatório de Pediatria - Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco. Março de 1990 a dezembro de 1992.

Faixa etária	Não reator	Reator
Menor de 2 anos	35 (63,64%)	20 (36,36%)
2 a 4 anos	61 (82,44%)	13 (17,56%)

$$\chi^2 = 5,856 \text{ p} < 0,05$$

controvérsias. Os estudos de contactantes de bacilíferos, os experimentos do tipo caso-controle e pesquisas de campo não demonstram um caminho seguro. Na realidade, o uso global de BCG fez mais sucesso em erradicar os trabalhos sobre tuberculose que na contenção da própria doença.⁷ Contudo, recentemente, os trabalhos sobre a doença ganharam novo impulso e os que avaliam a eficiência da vacina BCG sugerem uma boa eficácia vacinal.^{10,11,12}

A resposta ao teste Mantoux ocorre, caracteristicamente, 24 a 72 horas após aplicação do antígeno e é uma reação do tipo de hipersensibilidade cutânea retardada. Durante décadas, esse teste foi utilizado como preditor da qualidade da vacina. Atualmente, acredita-se que a alergia tuberculínica avaliada após a vacinação BCG seja transitória.⁵

Entre as 371 crianças vacinadas com BCG no 1º mês de vida, apenas 106 (28,57%) foram reatoras ao teste tuberculínico. O gráfico 1 demonstra que 45 (12,13%) crianças foram reatores fracos e 61 (16,44%) reatores fortes. Dez pacientes com tuberculose-doença foram encontrados no grupo de reatores fortes. Em todas as crianças da casuística foi levantada a possibilidade de tuberculose pela sintomatologia clínica e/ou história de contato com adulto bacilífero. Esse fato sugere que a primoinfecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* pode ser fator de forte influência nas 106 crianças vacinadas reatoras ao PPD, especificamente naquelas que reagiram fortemente.

Observando a tabela 1, verifica-se que não há diferença significativa da resposta ao teste de Mantoux entre as crianças menores de 6 anos com e sem vacina BCG. No grupo vacinado, a positividade foi de 24,44% e no grupo

controle, de 15,26%. A frequência de reatores fracos e fortes também é semelhante nas crianças vacinadas com BCG e nas crianças não vacinadas. Utilizaram-se apenas as crianças menores de 6 anos vacinadas com BCG para efeito comparativo com o grupo-controle, por ser esta faixa etária a de maior risco de tuberculose-doença, além de maior possibilidade de interferência da vacina BCG na interpretação adequada do teste tuberculínico.

Em trabalho realizado no Brasil, a alergia tuberculínica pós-vacina BCG cepa Moreau com 5 unidades de PPD RT 23 foi de 94% de reatores entre a 10ª e a 12ª semana pós-vacinal, caindo para 85,6% após a 15ª semana.¹³

Trabalho semelhante foi realizado por Eason¹⁴, que encontrou resultado parecido. O estudo foi realizado com crianças entre 1 e 8 anos de idade, sendo que 13% das crianças com cicatriz eram reatoras e 9% das que não tinham vacina também responderam.¹⁴ A positividade nesta casuística, porém, é bem maior, a elevada frequência de epidemiologia positiva para tuberculose e o bom estado nutricional de todas as crianças provavelmente explicam este fato.

A tabela 2 compara as crianças vacinadas com BCG utilizando-se 2 anos como ponto de corte, sendo encontrada diferença significativa ($p < 0,05$). O teste tuberculínico de Mantoux foi positivo em 20 (36,36%) das crianças até 2 anos contra 13 (17,56%) das crianças na faixa etária de 2-4 anos. A hipersensibilidade tuberculínica pós-vacinal em menores de 2 anos foi baixa em relação ao esperado.

Chugaev¹⁵, na Rússia, utilizando o PPD-L, encontrou diminuição progressiva da alergia tuberculínica e aos 3 anos de idade apenas 33,6% das crianças vacinadas foram reatoras. No trabalho de Eason apenas 18% das crianças vacinadas ao nascer eram positivas no 2º ano de vida. Neste trabalho, a frequência de positividade ao teste Mantoux em crianças até 2 anos de idade foi de 36,36%.

Dados da literatura sugerem que existe carência de correlação de potência vacinal a partir dos índices de conversão tuberculínica. A imunidade conferida pela vacina provavelmente persiste, apesar do desaparecimento no decorrer do tempo da hipersensibilidade ao teste Mantoux com PPD RT 23.

Comparando a resposta pós-vacinal do PPD RT 23-24t com o PPD de BCG-24t, foi encontrado que o PPD derivado do próprio BCG mantinha a positividade.^{5,6,16} No entanto, devemos, ainda, considerar que em uma população como a nossa, com elevada prevalência de tuberculose, a efetividade da vacina BCG, no período neonatal, pode ser questionada, uma vez que pode sofrer influência da imunidade passiva adquirida por via transplacentária.^{8,17,18}

Este trabalho reforça, pelos resultados encontrados, a idéia de que a utilização da vacina BCG nos primeiros meses de vida não prejudica a utilidade do teste de Mantoux, em maiores de 2 anos de idade, no diagnóstico de tuberculose-infecção. Dessa forma, o teste tuberculínico pode ser válido para o diagnóstico de tuberculose-infecção em crianças maiores de 2 anos de idade, mesmo que tenham recebido vacina BCG no período neonatal.

Referências bibliográficas

1. Styblo K. Overview and epidemiologic assesment of the current global tuberculosis situation with an emphasis on control in developing countries. *Reviews of infectious diseases*. vol. II, Supplement 2, March/April 1989: 5339-46
2. Carvalho O. As bases sócio-econômicas da tuberculose. In: Sant' Ana CC & Bethlem N. *Tuberculose na infância*: 2ª ed., Rio de Janeiro, Editora Cultura Médica Ltda. 1988:7-12.
3. Boletim da campanha nacional contra a tuberculose - Ministério da Saúde - Brasil - Vol. 2, Janeiro a junho de 1988: 60-100.
4. Sarinho ESC, Sant' Ana CC, Ferreira O. Tuberculose pulmonar. In: Ferreira OS. *Cadernos de terapêutica em pediatria - pneumologia*. 2º ed., Editora Cultura Médica Ltda. Rio de Janeiro, Brasil, 1991:69-79.
5. Fine PEM, Ponnighaus JM, Maine NP. The relationship between delayed type hypersensitivity and protective immunity induced by mycobacterial vaccines in man. *Lepr. Rev.* 1986, Dec; 57 suppl 2, 5275-5283.
6. Azzini IB, Carrasco R, Del Fuente M, Latrach C, Ferrer & Rius P. Reaccion tuberculínica y cicatriz en lactente vacunados com BCG liofilizado. *Revista Chilena de Pediatria*. 1983, 55(5):313-315.
7. Fine PEM. The BCG story: lessons from the past and implications for the future. *Reviews of infectious diseases*. Vol. 11, Suppl 2, March/April 1989: 5353-5359.
8. Grindulis H, Baynham, MID, Scott PH, Thompson RA & Wharton BA. Tuberculin response two years after BCG vaccination at birth. *Archives of disease in childhood*. 1984, 59:614-619.
9. Sarinho ESC, Alves JGB & Ferreira OS. Tuberculose na infância. In: Ferreira OS & Alves JGB. *Pediatria*. Instituto materno-infantil de Pernambuco. Editora Medsi. Rio de Janeiro, Brasil, 1990. 376-387.
10. Houston S, Fannig A, Soskolne CL, Fraser N. The effectiveness of bacillus Calmette - Guérin vaccination against tuberculosis. *Am. J. Epidemiol* 1990; 13: 340-348.
11. Sharma RS et al. Epidemiological evaluation of BCG vaccine efficacy in Delhi - 1989 *J. Commun. Dis.* 1989; 21:200-206.
12. Wunch Filho V, Castilho EA, Rodrigues LC, Huttlu SRA. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis meningitis: Case-control study in São Paulo, Brasil. *Bull Who* 1990; 68:69-74.
13. Gerhardt GF, Teixeira GM, Lima MAR, Cunha IH, Macedo EA, Nunes AP. Estudo comparativo de respostas de duas vacinas BCG em crianças de zero a 2 meses. *Bol. CNCT*. vol. 2, nº 2 1988: 5-13.
14. Eason RJ. Tuberculin sensitivity *Ann Trop. Paediatr.* 1987, 7:87-90.
15. Chugaeu YP, Charykova GP, Yurchenko E Yu, Koroleva NV, Undonova OP. *Probol. Tuberk*, 1986 (10):17-19.
16. Comstoch GW. Prevention of tuberculosis among tuberculin reactors: maximizing benefits, minimizing risks. *JAMA*, 1986, 256:2729-2730.
17. Keller MA, Rodriguez AL, Alvarez S, Wheeler NC, Reisinger D. Transfer of tuberculin immunity from mother to infants. *Am. Rev. Dis.* 1989, vol. 140:1007-1001.
18. Pabst HF et al. Prospective trial of timing of Bacillus Calmette-Guérin vaccination in Canadian gree infants. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989, vol. 140:1007-1001.