



ARTIGO ORIGINAL

***BCG-teste em crianças sadias previamente vacinadas
com a BCG Moreaux-Rio de Janeiro****BCG test reaction in previously BCG Moreaux-Rio de Janeiro-vaccinated healthy children*

Carlos F. de Oliveira*, Calil K. Farhat**

Resumo

Entre outubro de 1990 e dezembro de 1992, foi aplicada a vacina BCG-id em 113 crianças, com idade entre dois e 11 anos incompletos. Destas, foram selecionadas 91 consideradas sadias e sem desnutrição para aferição e análise do tamanho do maior diâmetro de endureção produzido após 48 horas. A observação do tipo de distribuição do tamanho da reação cutânea ao BCG assemelhou-se a uma curva unimodal, variando de três a 17 milímetros, com uma mediana próxima de seis milímetros. Demonstrou-se uma tendência de o tamanho da reação mostrar-se menor quanto maior o tempo decorrido entre a primovacinação com BCG e a aplicação do teste. Os resultados mostram uma porcentagem considerável de falsos-positivos, se tomado o valor de dez milímetros como ponto de corte entre os previamente vacinados, com melhora da especificidade, se considerado o mesmo em quinze milímetros.

J. pediatr. (Rio J.). 1994; 70(6):344-350: vacina BCG, hipersensibilidade tardia, tuberculose, crianças.

Introdução

A medida da endureção produzida na pele após a inoculação de antígenos micobacterianos é um marcador clássico da presença de hipersensibilidade tardia (HT) após a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Os chamados BCG-testes, cujo antígeno em questão é a vacina BCG, constituem algumas das modalidades deste tipo de reação diagnóstica e, embora pouco divulgados, são estudados há tanto tempo quanto as reações tuberculínicas.

Aparentemente sem conhecimento mútuo das pesqui-

Abstract

BCG-test reaction was carried out in 91 non-tuberculous children between 2 and 11 years old, who had received BCG vaccination during the first six months of life to critically evaluate the usefulness of this test in Pediatric practice. The BCG-test profile of the vaccinated group was shown to have a unimodal distribution, varying from 3 to 17 millimeters, with a median of 6 millimeters. It was demonstrated that the degree of reaction decreases with time. Nevertheless, false-positives could be expected in a significant percentage when reactions larger than 10 millimeters are considered as a cutoff. The specificity can be increased using only reactions with diameter equal or greater than 15 millimeters as an indicator of tuberculous disease.

J. pediatr. (Rio J.). 1994; 70(6):344-350: BCG vaccine, Delayed hypersensitivity, tuberculosis, children.

sas realizadas por um ou por outro, estudos latino-americanos^{1,2,3,4} e escandinavos⁵ foram unânimes ao afirmar a maior sensibilidade e especificidade dos BCG-testes para detecção de HT a antígenos das micobactérias, quando comparados às provas tuberculínicas habituais.

A padronização do que hoje se entende por BCG-teste partiu dos estudos iniciados com as publicações do autor indiano Udani⁶. Utilizando a BCG aplicada intradermicamente e fazendo a leitura do tamanho da endureção entre 24 e 48 horas após a aplicação, este autor propunha que se considerasse positiva a reação papular igual ou maior que cinco milímetros. Comparando esta reação à produzida por uma unidade de PPD Rt-23, concluiu ter o BCG-teste maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de tuberculose.

Nos diversos estudos indianos que se seguiram, utili-

* Mestre em Pediatria pela Escola Paulista de Medicina

** Professor Titular do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina

zando a mesma metodologia, a positividade do BCG-teste entre crianças com tuberculose-doença variou de 90,2 a 100,0%, enquanto que a reação à PPD (uma unidade) variou de 19,3 a 56,4%^{7,8,9,10,11,12,13}.

O BCG-teste firmava-se como uma ferramenta de indiscutível utilidade, frente a algumas situações onde os testes tuberculínicos apresentavam baixa sensibilidade, notadamente na tuberculose meníngea^{7,10,12,13} e nos pacientes portadores de desnutrição^{9,12}.

No entanto, preocupados com a possível interferência da vacinação anterior na especificidade do teste, alguns autores começaram a equacionar a sua aplicabilidade em vacinados prévios com BCG-id^{7,14,15}. Na Birmânia, Myint *et al.*¹⁶ encontraram um total de 57,4% de reações maiores ou iguais a 10mm em sadios vacinados com BCG-id ao nascer. Como o número de reatores se mostrava significativo, mesmo cinco anos após a primovacinação, concluíram por não recomendar o uso deste teste entre os previamente vacinados.

Estudos realizados com a BCG Moreaux-Rio de Janeiro mostram dados conflitantes ao avaliar a especificidade do BCG-teste entre os previamente vacinados. Sarinho¹⁷, no Recife, comparando crianças tuberculosas com sadias previamente vacinadas, mostrou uma especificidade entre 18 e 42% para o BCG-teste, apontando que neste caso o valor preditivo positivo estatístico era nulo para esta reação. Braga¹⁸, em São Paulo, relatando uma especificidade do teste de 70%, recomendou como válido que se considerassem positivas as reações maiores ou iguais a dez milímetros nos vacinados prévios entre zero e quatro anos de idade.

O presente estudo foi concebido para melhor avaliar a presença de falsos-positivos em BCG-testes realizados entre os sadios vacinados previamente com a BCG Moreaux-Rio de Janeiro, verificando também a tendência deste comportamento quanto maior o intervalo decorrido entre a primovacinação e a realização do teste.

Casuística e Método

Entre outubro de 1990 e dezembro de 1992, foi aplicada a vacina BCG-id em 113 crianças consideradas sadias, com idade variando entre dois e 11 anos incompletos, selecionadas na rede escolar do município do Embu (SP) e nas creches mantidas pela igreja católica do mesmo município.

A partir deste dado, os indivíduos foram divididos em quatro grupos, sendo o intervalo entre a primovacinação com BCG-id e a aplicação do teste de dois a quatro anos (exclusive); de quatro a seis anos (exclusive); de seis a oito anos (exclusive); oito e mais anos.

Como vigorava no Brasil, até 1983, norma técnica que estabelecia a aplicação de meia dose de BCG-id em crianças com menos de 90 dias de vida¹⁹, os vacinados até aquele ano foram também divididos segundo o intervalo entre o nascimento e a aplicação da BCG-id, em: de zero a 90 dias (inclusive/provável administração de meia dose); de 91 a

180 dias (inclusive/dose habitual).

A casuística foi também considerada segundo o sexo, para fim de análise.

Nenhum teste foi realizado sem a prévia autorização por escrito dos pais ou responsáveis pelo menor.

Método

Participaram da casuística apenas as crianças que receberam a vacina BCG-id, comprovada por registro em Carteira de Vacinação, entre zero e 180 dias de vida (inclusive).

Todas as crianças candidatas a participar deste projeto foram submetidas a um processo de seleção de sadios, iniciado por uma pequena anamnese a ser preenchida pelos pais e/ou responsáveis. Na anamnese, valorizou-se qualquer referência à presença dos seguintes fatores: tratamento com corticóides e citostáticos; doenças febris agudas; doenças eruptivas e/ou imunossupressoras; tratamento anti-tuberculoso prévio e/ou atual; história de contato com paciente adulto tuberculoso; febre constante por mais de uma semana ou inconstante por mais de quinze dias; sintomas respiratórios (tosse, expectoração ou falta de ar) por mais de duas semanas; perda de peso no último mês; adenopatia prolongada e/ou supurativa.

Foram excluídas todas aquelas que apresentassem um ou mais dos itens acima listados.

Aqueles que permaneciam no estudo eram submetidos a exame físico cuidadoso, objetivando a detecção e exclusão de qualquer um que apresentasse: sinais de alterações do sistema respiratório (roncos, sibilos ou alterações do murmúrio vesicular); adenopatias inflamatórias maiores que um centímetro de diâmetro, no seu maior eixo; piodermite generalizada; sinais da presença de qualquer doença crônica e/ou debilitante.

Peso e estatura foram avaliados em função da idade e comparados com a curva padrão do *National Center for Health Statistics*²⁰, e excluídos como não-eutróficos todos cuja relação P/E foi menor que 90%²¹.

O teste foi realizado utilizando a BCG cepa Moreaux - Rio de Janeiro, sendo aplicado 0,1ml da vacina, rigorosamente por via intradérmica, na porção inferior da região deltóide, diferindo das recomendações técnicas da OMS²² apenas por ser feita cerca de dois a três centímetros abaixo da cicatriz vacinal. A leitura da prova foi feita em 48 horas, através da medida em milímetros do maior eixo da endureção observada no local da aplicação.

Todas as aplicações e leituras foram realizadas por duas auxiliares técnicas de saúde pública treinadas para tanto.

As crianças que apresentaram reações de tamanho igual ou superior a 10 mm receberam uma visita domiciliar, com o objetivo de conferir as informações já prestadas anteriormente a respeito dos fatores de risco do menor e averiguar a possibilidade de risco epidemiológico para tuberculose naquele domicílio. Foram excluídas da casuística e encaminhadas para seguimento ambulatorial, como suspeitas de tuberculose, todas as crianças que tivessem epidemio-

logia e/ou história positiva da doença, bem como as crianças cuja visita domiciliar não pôde, por qualquer motivo, ser realizada.

Para a comparação estatística dos dados de cada grupo de intervalo entre a primovacinação e a aplicação do BCG-teste, foram utilizados testes não paramétricos, escolhidos segundo a natureza das distribuições ou a variabilidade dos valores das medidas estudadas. Foram realizadas também a análise de normalidade dos dados apresentados e a descrição da casuística pela estatística analítica. Em todos os testes, fixou-se em 0,05 ou 5% ($\leq 0,05$) o nível para a rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com um asterisco os valores significantes.

Resultados

Uma marcada dispersão em torno de uma mediana de cerca de seis milímetros e a ausência de reações menores que três milímetros fazem o desenho geral da casuística, o que pode ser observado na figura 1. A linha representativa de freqüências acumuladas (em porcentagem), traçada sobre o histograma da figura 1, também nos permite observar que 75% dos indivíduos estudados apresentaram reações cutâneas à revacinação com BCG-id menores, ou aproximadamente iguais, a nove milímetros. Contudo, podemos observar na mesma figura que 21 indivíduos (23,1%) apresentaram reações iguais ou maiores que dez milímetros, sendo quatro (4,4%) iguais ou maiores que 15 milímetros.

A dose vacinal utilizada, admitindo que os indivíduos vacinados antes de 1984, durante o primeiro trimestre de vida, tenham recebido metade da dose habitual, não resultou em diferença estatística significativa nos achados do BCG-teste, sendo possível a inclusão destes indivíduos na casuística global, sem prejuízo de sua homogeneidade.

Foram tomadas, como primeiro passo, as medidas do

tamanho da reação cutânea ao BCG-id, em cada faixa de intervalo entre a primovacinação e a aplicação do teste, e comparados os resultados segundo o sexo. Não ocorrendo diferença estatística significativa, foi possível considerar indivíduos de ambos os sexos na análise da influência do intervalo decorrido entre a primeira e a segunda vacinações com BCG-id.

Apesar de as médias apresentarem visível tendência decrescente ao longo do tempo, só ocorreu significância estatística na diferença entre os valores do grupo de dois a quatro anos (média de 8,3 milímetros) com o de oito a dez anos após a primovacinação (média de 5,9 milímetros).

A confirmação desta tendência pode ser apreciada na significância estatística presente, porém fraca, na correlação entre o tamanho do BCG-teste e o intervalo entre as duas doses da vacina BCG, verificada pelo coeficiente de

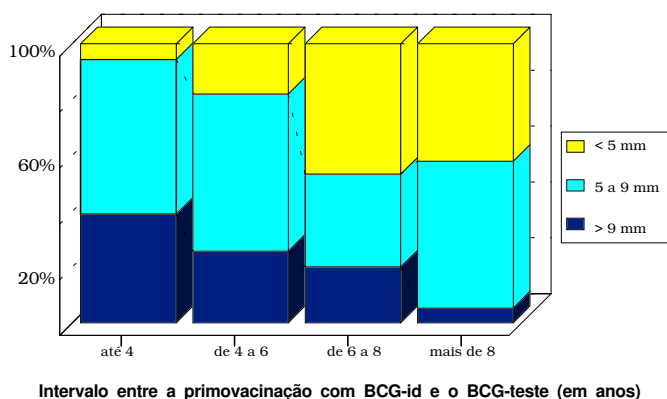


Gráfico 1 - Distribuição do tamanho da reação cutânea ao BCG (BCG-teste) segundo o intervalo entre a primovacinação com BCG-id e a realização do teste, em crianças saudáveis de dois a dez anos de idade. Histograma com percentuais dos tipos de reatores.

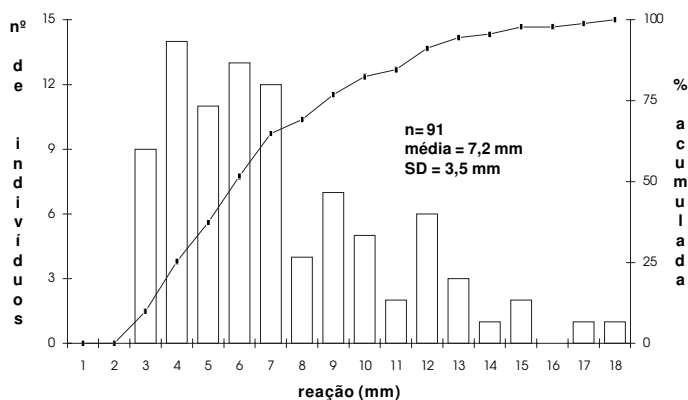


Figura 1 - Distribuição do tamanho da reação cutânea ao BCG (BCG-teste) em crianças saudáveis, de dois a dez anos após a primovacinação com BCG-id.

Spearman ($r_s = -0,3024$; r crítico = 0,23).

O aumento da prevalência de reatores fracos entre os grupos com maior intervalo entre a primovacinação e a realização do BCG-teste é melhor visualizado no gráfico 1.

Observa-se, na figura 2, a diferença entre as distribuições do tamanho do BCG-teste e suas freqüências acumuladas no grupo de cinco a dez anos após a primovacinação com BCG-id. Os valores mínimo e máximo de três e 17 milímetros não se encontram equidistantes da mediana, no caso, semelhante a cinco milímetros. Esboça-se até mesmo uma curva bimodal, tendo um primeiro grupo de indivíduos uma mediana de cinco milímetros, e um segundo grupo, uma mediana de 13 milímetros.

Finalizando a exposição dos resultados, colocamos o gráfico correspondente à curva de percentis (gráfico 2) obtidos a partir da estatística analítica de cada um dos quatro grupos de intervalo entre a primovacinação e a

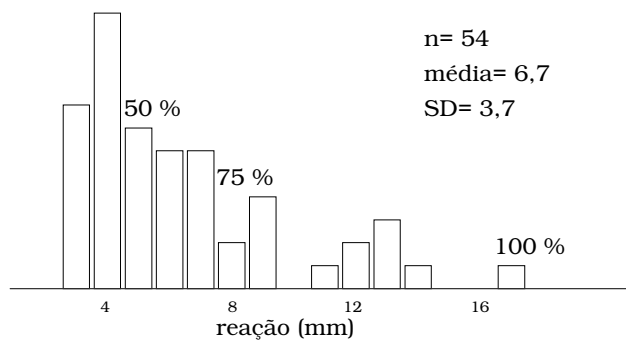


Figura 2 - Distribuição do tamanho da reação cutânea ao BCG (BCG-teste) em crianças sadias, de cinco a dez anos após a primovacinação com BCG-id.

aplicação do teste, possibilitando uma visualização da variabilidade desta reação com o tempo.

Neste gráfico, visualiza-se a tendência decrescente do tamanho do BCG-teste, marcadamente no período entre dois e oito anos após a primovacinação com BCG-id, em que a mediana cai de nove para entre quatro e cinco milímetros. Observa-se que, mesmo nas faixas de intervalo de até dez anos entre a primovacinação e o BCG-teste, o percentil 97,5 é de 13 milímetros. Outro fato, não menos importante, é o de que, nas faixas em que os casos mais graves de tuberculose aparecem na infância (até cinco anos de idade), o percentil 97,5 atinge a marca de 15 milímetros.

Discussão

A escolha de um processo de seleção clínico-epidemiológico, excluindo a realização de exame radiológico do tórax como parte da triagem de suspeitos, foi uma limitação de caráter operacional. A possibilidade, no entanto, de que a inclusão deste critério viesse a modificar a casuística de maneira a mudar a análise de nossos resultados é remota, visto que esta casuística é parte de um grupo de indivíduos que não registrou, durante o período estudado, nenhuma notificação de caso de tuberculose*.

Myint *et al.*¹⁶ realizaram a triagem prévia de sua casuística com o uso do PPD Rt-23. Poder-se-ia, então, perguntar se a realização desta mesma triagem não deveria ter sido feita em nossa casuística.

Partindo dos dados nacionais^{17,23}, que apontam o baixo valor preditivo do teste tuberculínico, entre vacinados prévios com BCG-id, consideramos pequena a probabilidade da não adoção da triagem prévia com PPD ter resultado em inclusão na casuística de indivíduo com tuberculose doença, de forma a prejudicar a homogeneidade da mesma.

As curvas de distribuição da frequência das reações à tuberculina foram estudadas para diferentes populações, vacinadas, não vacinadas e doentes²⁴.

A observação do tipo de distribuição do tamanho da reação cutânea ao BCG (figura 1) mais se assemelha a uma curva unimodal, com uma frequência elevada de reações entre três e sete milímetros, uma queda acentuada entre sete e oito milímetros e uma tendência de uniforme e lenta diminuição de oito a 17 mm. As distribuições caracteristicamente assimétricas à direita, como a encontrada, são próprias, no caso de uma prova tuberculínica, das populações contaminadas por reações cruzadas secundárias a infecções por outras micobactérias²⁵.

Este tipo de perfil “contaminado” foi descrito por Arantes *et al.*²⁵ em população de escolares entre seis e oito anos e atribuído à vacinação com BCG-id no primeiro ano de vida.

Os dados correspondentes às crianças testadas nos intervalos de dois a quatro (exclusive), quatro a seis (exclusive), seis a oito (exclusive) e oito a dez anos após a primovacinação com BCG foram também analisados quanto à sua normalidade. Para os três primeiros intervalos os “coeficientes de correlação” observados superaram os valores críticos ao nível de $\alpha = 0,01$ ou $0,05$, com isso se pode rejeitar a hipótese de que os mesmos sejam oriundos de populações normalmente distribuídas. Quanto ao quarto intervalo, o valor observado, bem abaixo do valor crítico, sugere afastamento significativo da normalidade²⁶.

A casuística atesta um número expressivo de reações que seriam consideradas positivas, mesmo utilizando-se o critério sugerido por Udani²⁷ e Braga¹⁸ de se valorizar apenas as reações iguais ou maiores que dez milímetros. Entre as 91 crianças estudadas, 23 (25,3%) apresentaram reações inferiores a cinco milímetros, 43 (47,2%) reações entre cinco e nove milímetros e 21 (23,1%) reações iguais

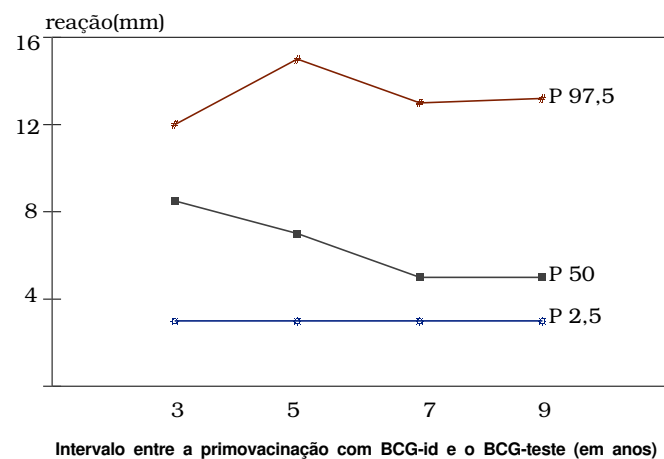


Gráfico 2 - Distribuição do tamanho da reação cutânea ao BCG (BCG-teste) segundo intervalo entre a primovacinação com BCG-id e a aplicação do teste, em crianças sadias de dois a dez anos de idade. Curva de percentis.

* dados fornecidos pela PRODESP; emissão em 27/10/92

ou superiores a dez milímetros.

Os critérios utilizados na literatura para caracterização de reatores como positivos ao BCG-teste e a técnica de aplicação variaram de autor para autor.

Nos dados disponíveis, relativos a indivíduos sadios vacinados previamente com BCG, chama a atenção a alta percentagem de reatores fortes encontrada entre não tuberculosos^{14,28,29}.

A mais completa referência mundial a respeito do BCG-teste em sadios previamente vacinados com BCG-id é o trabalho de Myint *et al.*¹⁶ Neste, foram aplicados o PPD Rt-23 1,0 TU e a BCG congelada ressecada japonesa, e considerados os grupos por sexo e adequação nutricional. Os dados de 1095 crianças consideradas não tuberculosas foram analisados, apresentando 57,4% de reações superiores a dez milímetros e, se considerados apenas os eutróficos, uma percentagem ainda maior, atingindo a cifra de 62,6%.

No estudo de Sarinho¹⁷ constatou-se 29,3% de reações entre cinco e nove milímetros, 41,4% de reações iguais ou superiores a dez milímetros, e um número expressivo de reatores de mais de 15 mm, perfazendo 15,6% do total, considerando apenas as crianças definidas como não tuberculosas e vacinadas com BCG. Vale a pena ressaltar que, entre os eutróficos e desnutridos de primeiro grau (critério de Gomez, modificado por Bengoa)³⁰, apenas 28,6% apresentavam reações menores que cinco milímetros.

A presença de reações positivas ao BCG entre vacinados não tuberculosos no estudo de Braga¹⁸ foi menor que a referida por Sarinho¹⁷, com 29% de reações maiores que cinco milímetros. Extraindo do grupo original de Braga os dados relativos apenas a eutróficos e desnutridos de primeiro grau (critério de Gomez, modificado por Bengoa)³⁰ sem doença respiratória, encontramos 42,4% de reatores maiores ou iguais a cinco milímetros, com 4,6% de reações maiores que dez milímetros de diâmetro.

A análise referente aos trabalhos de Myint *et al.*¹⁶, Sarinho¹⁷ e Braga¹⁸, considerando apenas os eutróficos ou desnutridos de primeiro grau, sem doença respiratória, nos mostra haver três faixas de percentual de reatores maiores ou iguais a dez milímetros.

Uma diferença metodológica evidente entre os trabalhos citados é a do intervalo entre a leitura da reação cutânea e a aplicação da BCG. Braga¹⁸, tendo obtido os menores percentuais, fazia a leitura em 24 horas. O presente estudo, com resultados intermediários, verificava as reações 48 horas após a aplicação e, finalmente, os estudos de maior percentual de reatores padronizavam a leitura entre 68 e 72 horas após a aplicação^{16,17}. Isto sugere que o intervalo entre a aplicação do BCG e a realização da aferição do tamanho da enduração provocada pela mesma pode ter influenciado os resultados encontrados, com a leitura precoce das reações tendendo a subestimar o número real de reatores à vacina.

Estudos comparando, especificamente, a quantidade de reatores entre leituras realizadas com intervalos de 24, 48 e 72 horas não são disponíveis na literatura, havendo

apenas a referência de Mehta, Saini, Mittal¹⁴ de que não haveria diferença entre a quantidade de reatores se as leituras fossem realizadas no terceiro ou no quinto dia após a aplicação do teste.

Entre os resultados apresentados por Braga¹⁸, encontramos um número expressivo de reações menores que três milímetros, outra evidência de que a verificação precoce da reação ao BCG poderia resultar na anotação de diâmetros de menor tamanho. Em nossa casuística, nenhuma reação inferior a três milímetros pôde ser observada.

Esta análise nos sugere que as leituras realizadas entre 48-72 horas após a aplicação da vacina, como padronizado por Udani²⁷, devem ser as mais fidedignas para a verificação da interferência da vacinação anterior com BCG. Desta forma, evita-se a tendência de subestimar o número de reatores entre os sadios vacinados e, conseqüentemente, superestimar o valor preditivo positivo do teste nos casos suspeitos, previamente imunizados com BCG.

Os resultados disponíveis no país, respeitando a condição de leitura entre 48-72 horas, em vacinados prévios, não tuberculosos, apresentam uma variação entre 27,5 a 41,4% de reações maiores ou iguais a dez milímetros, podendo as reações deste vulto serem consideradas, portanto, razoavelmente freqüentes, nesta condição.

Outra abordagem pode ser feita em função do número de reações positivas entre sadios vacinados prévios, tomados diferentes pontos de corte.

Observamos que, tendo como ponto de corte reações maiores ou iguais a 15 milímetros, obteríamos resultados aceitáveis. Assim, a quantidade de falsos-positivos seria menor que dez por cento e, conseqüentemente, a especificidade calculada a partir desta, considerando especificidade como a diferença entre a unidade e o número de falsos-positivos³¹, maior que 90 por cento, valendo esta afirmação para todas as faixas de intervalo entre a primovacinação e a aplicação do teste.

Cabe aqui lembrar que, entre os indivíduos sem vacinação prévia, a adoção da classificação em positivos e negativos, segundo a presença ou não de reação de hipersensibilidade cutânea a antígenos micobacterianos, visa a distinguir indivíduos presumivelmente infectados dos não infectados. A utilização desta mesma classificação entre indivíduos sabidamente infectados pela vacinação anterior representa, portanto, dividir uma distribuição unimodal em um ponto arbitrário, destituído de seu significado biológico original. Neste caso, os dados de literatura nos mostram ser mais adequada a descrição dos padrões de sensibilidade cutânea à revacinação utilizando-se a caracterização da população estudada através da estatística analítica das medidas das endurações (média e desvio padrão)³².

Os trabalhos anteriormente realizados, focalizando o teste do BCG com o uso da cepa Moreaux-Rio de Janeiro, não analisaram a influência da dose vacinal utilizada e do momento de sua aplicação, quando da abordagem dos previamente vacinados.

Estudos relativos à interpretação de testes tuberculínicos em escolares vacinados com BCG no primeiro ano de vida sugeriram que a vacinação com BCG, mesmo quando realizada com metade da dose e no primeiro trimestre de vida, interfere no perfil tuberculínico até cerca de oito anos após a sua realização²⁵. Arantes *et al.*³³ referem ainda que o momento da vacinação no primeiro ano de vida parece não influir na estimativa do risco anual de infecção pelo bacilo da tuberculose.

Tendo sido demonstrada que a influência da vacinação anterior, no perfil tuberculínico, seria a mesma, independente da dose de BCG utilizada e do momento de sua aplicação no primeiro ano de vida, não seria esperado, *a priori*, que a variabilidade destas condições fosse influir no perfil da reação ao BCG.

Em nossos resultados, a análise comparando o tamanho da reação vacinal, entre os vacinados com a dose habitual e com a metade da dose antes de 1984, não mostrou diferença estatisticamente significativa. Contudo, vale ressaltar que a média do diâmetro da reação entre os vacinados com a dose habitual no segundo trimestre de vida foi superior à apresentada pelos vacinados com meia dose no primeiro trimestre de vida.

À semelhança dos resultados de Myint *et al.*¹⁶, não se podem demonstrar diferenças entre os diâmetros dos testes realizados em crianças do sexo masculino e feminino.

Participaram do presente estudo 51 indivíduos do sexo masculino e 40 do sexo feminino, apresentando médias de diâmetro das reações ao BCG de, respectivamente, 7,1 e 7,3 mm. A porcentagem de reações iguais ou maiores a 10 mm foi de 25,5% entre as crianças do sexo masculino e de 20,0% entre as do sexo feminino.

A influência do intervalo entre a primovacinação com BCG e a realização do teste, identificada na casuística com uma tendência decrescente das médias dos diâmetros quanto maior este intervalo, também foi referida por Myint *et al.*¹⁶. Estes autores mostraram uma queda no percentual de reações maiores ou iguais a dez milímetros, relatando sua ocorrência em 66,9% dos indivíduos no primeiro ano de vida e em 51,7% dos indivíduos com idades entre quatro e cinco anos. Lembramos que no estudo de Myint *et al.*¹⁶ a casuística era constituída de vacinados ao nascer e o intervalo entre a vacinação e o teste correspondia à idade. Desta forma, poderíamos descrever, nos resultados destes autores, uma queda média no percentual de reatores (≥ 10 mm) próximo de quatro por cento ao ano.

A análise de nossos resultados mostra uma queda do percentual de reações com o diâmetro igual ou maior a dez milímetros de 39%, entre dois e quatro anos, para 5,3%, entre oito e dez anos após a primovacinação com BCG, mostrando uma queda média anual próxima de cinco e meio por cento.

Em outros termos, uma média de 20% dos indivíduos que apresentam reações ao BCG iguais ou maiores a dez milímetros deixam de pertencer a esta categoria a cada ano.

Em decorrência deste tipo de progressão, poderíamos inferir que a porcentagem de reações com diâmetros iguais ou superiores a dez milímetros viria a representar menos de cinco por cento da casuística apenas dez anos, e menos de dois e meio por cento da casuística, apenas treze anos, após a primovacinação com BCG.

Os resultados para intervalos superiores a cinco anos, entre a primovacinação com BCG e a realização do teste, relatados em nossa casuística, não encontram, na literatura, base de comparação. Alguns aspectos relativos às observações contidas nesta faixa de intervalo merecem comentário.

Quando comparadas as curvas de distribuição da frequência das reações ao BCG produzidas pelos resultados dos testes realizados de dois a cinco e de cinco a dez anos após a primovacinação, observa-se que a tendência de a curva se mostrar com uma concentração em valores baixos é maior após cinco anos da vacinação e que, ao mesmo tempo, um grupo de resultados, deslocado para valores maiores, faz com que a curva adquira aspecto bimodal, semelhante à curva tuberculínica descrita para população não vacinada. Este fato sugere que o grupo de crianças nas quais se notaram as reações de maiores diâmetros talvez seja constituído por indivíduos em que uma infecção por uma segunda micobactéria tenha se sobreposto à infecção pelo bacilo vacinal.

Este achado poderia significar que as reações maiores ou iguais a dez milímetros, entre os vacinados há mais de cinco anos, poderiam ser encontradas em indivíduos infectados pelo bacilo da tuberculose, doentes ou não. Seria, então, justificável que fossem valorizadas como indício de tuberculose doença entre os previamente vacinados, em situações epidemiológicas nas quais a incidência de tuberculose e a prevalência de reações deste vulto, entre os vacinados sadios, resultassem em um valor preditivo positivo considerável para esta situação.

Podemos ainda chamar a atenção para os limites de normalidade traçados pelas curva contida no gráfico 3. Este mostra valores aceitáveis como pertencentes a indivíduos normais vacinados de até 15 milímetros, entre os vacinados entre dois e cinco anos anteriormente ao BCG-teste, e de até 12-13 milímetros, entre os vacinados até dez anos anteriormente ao BCG-teste.

Estes valores não podem, contudo, ser recomendados incondicionalmente como valores de corte antes que estudos de maior casuística comprovem sua veracidade e que se saiba o valor preditivo positivo para o diagnóstico de tuberculose doença, que resultaria de seu uso.

Podemos, no entanto, ressaltar que valores acima de 15 mm de diâmetro em reações cutâneas ao BCG foram inco-muns entre os previamente vacinados sadios incluídos no presente estudo.

Conclusões

Não se sugere o uso do BCG-teste como prova cutânea no diagnóstico de tuberculose entre os previamente vacinados com a BCG Moreaux-Rio de Janeiro, dada a sua baixa especificidade.

Porém, se realizada nestas condições, deve-se enfatizar que apenas as reações maiores ou iguais a quinze milímetros são incomuns entre os não tuberculosos.

Agradecimentos

A Arantes, G.R., do Departamento de Epidemiologia - Área de Tisiologia - da FSP/USP, pela análise de normalidade dos dados apresentados.

Referências bibliográficas

1. Assis A & Carvalho A. Estudos sobre alergia infra-tuberculínica. I. Ação do BCG morto em indivíduos isentos de infecção tuberculosa. *Mesquita Rimmel*, 1973; 9:66-76.
2. Assis A & Carvalho A. Estudos sobre alergia infra-tuberculínica. II. Ação do BCG morto nos indivíduos em período antialérgico da tuberculose virulenta. *Hospital* 1942b; XXII(6):823-865.
3. Assis A. Estudos sobre alergia infratuberculínica. III. Investigações em crianças imunizadas com BCG oral. *Hospital* 1943; XX(4):492-530.
4. Sayago G, Arena AR, Degoy APH. Estudio de la alergia en la revacunación acelerada con el BCG(1). *Hospital* 1942; XXI(1):3-18.
5. Ustvedt HJ & Aanonsen A. Diagnostic BCG test. *Acta Tuberc Scand* 1949; 23(1): 1-35.
6. Udani PM, Parikh UC, Shah PM et al. BCG test in tuberculosis. *Indian Pediatr* 1971; 8(6):143-150.
7. Chandra K, Praharaj J, Choudhury U. Evaluation of Mantoux and BCG test in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Indian Pediatr* 1977; XIV(2):99-103.
8. Choudhary VP, Singh MM, Verma IC. BCG and Mantoux intradermal tests in the diagnosis of tuberculosis. *Indian Pediatr* 1974; XI(8):535-538.
9. Datta T & Sen K. BCG versus tuberculin test in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Indian Pediatr* 1982; 19:141-146.
10. Diskshit KP & Singh S. BCG test for diagnosis of childhood tuberculosis. *Indian Pediatr* 1976; XIII(9):687-688.
11. Jaiswal S & Bhandari NR. Evaluation of diagnostic value of BCG test in childhood tuberculosis. *Indian Pediatr* 1976; XIII(9):689-695.
12. Kapoor RK, Wakhlu I, Gupta PK. et al. Diagnostic utility of BCG test in children. *J Indian Med Assoc* 1982; 78(11):176-180.
13. Shrivastava D K, Shingwekar A G, Thawrani Y P et al. Evaluation of BCG test in childhood tuberculosis. *Indian Pediatr* 1977; XIV(12):993-998.
14. Mehta R, Saini L, Mittal SK. A critical evaluation of BCG test applicability in pediatric practice. *Indian Pediatr* 1986; 23:419-428.
15. Mittal SK & Gupta RC. Falacy of BCG test. *Indian Pediatr* 1981; 18:680.
16. Myint TT, Yin Y, Yi MM et al. BCG test reaction in previously BCG vaccinated children. *Ann Trop Paediatr* 1985; 5:29-31.
17. Sarinho ESC. Valor do BCG-teste no diagnóstico da tuberculose infantil. Recife, 1988. [Tese - Mestrado - Universidade Federal de Pernambuco]
18. BRAGA ET. Comparação dos testes cutâneos PPD e BCG teste no diagnóstico de tuberculose na infância. São Paulo, 1991. [Tese - Mestrado - Escola Paulista de Medicina].
19. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária. Manual de Normas técnicas para o Controle da Tuberculose. Brasília, 1979.
20. Organización Mundial de la Salud. Medición del cambio del estudio nutricional. Ginebra, OMS, 1983. 105p.
21. Fisberg M. Intervenção nutricional em pré-escolares. Projeto Rio Claro - São Paulo. São Paulo, 1987. [Tese - Doutorado - Escola Paulista de Medicina]
22. Campanha Nacional contra a Tuberculose. Controle da Tuberculose: Uma proposta da Integração Ensino Serviço. Rio de Janeiro - Fundação Universitária José Bonifácio, 1987:7-77.
23. Arantes GR. Valor preditivo do teste tuberculínico padronizado em crianças vacinadas com BCG. *Rev Saúde Públ (São Paulo)* 1992; 26(4):264-268.
24. Succi RCM. BCG. In: Farhat CK. Fundamentos e Prática das Imunizações em Clínica Médica e Pediatria. 3ª ed., São Paulo, Livraria Atheneu Editora, 1989:29-42.
25. Arantes GR, Nardy SMC, Nogueira PA et al. Influência do BCG aplicado no primeiro ano de vida no perfil tuberculínico à idade escolar (1). *Medicina (Ribeirão Preto)* 1990; 23(4):232-241.
26. Ryan Jr TA & Joiner BL. Normal probability plots and tests for normality (1976). In: _____. Technical Reports. Statistics Department. The Pennsylvania State University. Minitab, Inc, 1990:1-15.
27. Udani PM. BCG test in the diagnosis of tuberculosis in children. *Indian Pediatr* 1982; 19:563-581.
28. Aronson J. & Mc Gettigan M. The tuberculin reaction in relation to the local reaction to BCG vaccine in initially vaccinated and previously vaccinated persons. *J Immunol* 1951; 66:715-724.
29. Bacigalupi RG. Test de BCG en calmetizados al nacimiento. *Hoja Tisiol.* 1951; 11:60-66.
30. Grupo de Trabalho para o Estudo da Desnutrição da Sociedade Brasileira de Pediatria. Avaliação do Estado Nutricional. In: Nóbrega FJ. Desnutrição Intra-Uterina e Pós-parto. São Paulo, Panamed, 1981:118-119.
31. Rimm AA, Hartz AJ, Kalbfleisch JH. et al. In: _____. Basic Bioestatistics in Medicine and Epidemiology. New York, Appleton-Century-Crofts, 1980:57.
32. WHO Tuberculosis Research Office. Certain characteristics of BCG-induced tuberculin sensitivity. *Bull. WHO* 1955; 12:123-141.
33. Arantes GR, Nardy SMC, Weiller RMG et al. Estimativa do risco de infecção tuberculosa em populações vacinadas pelo BCG. *Rev Saúde Públ (São Paulo)* 1992; 26(2):96-107.

Endereço para correspondência:

Carlos F. de Oliveira
Escola Paulista de Medicina
Disciplina de Infectologia Pediátrica
Rua Napoleão de Barros, 175/ 9º and.
São Paulo - SP - CEP 04024-002
Tel: (011) 571-2944 - Fax: (011) 571-3851.