

EFEITO DA REVACINAÇÃO BCG SOBRE A RESPOSTA IMUNE EM ADULTOS ATÓPICOS

EFFECTS OF BCG REVACCINATION OVER THE IMMUNE RESPONSE IN ATOPIC ADULTS

Régis A. Campos^{1,2}, Theolis Barbosa³, Francisco N. Sampaio², Jamocyr Marinho⁴, Cíndara D. P. C. Santos⁴, Sérgio Arruda³

¹Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, UFBA; ²Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA; ³Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/FIOCRUZ; ⁴Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública; Salvador, BA, Brasil

A hipótese da higiene teoriza que diversos aspectos relacionados ao modo de vida moderna contribuem para o aumento nos últimos anos da incidência das doenças alérgicas. Segundo essa hipótese, a ausência de infecções que induzem uma resposta imune Th1 levaria ao desenvolvimento da resposta imune Th2 associada com as doenças alérgicas. No nosso meio, a tuberculose apresenta destaque e a BCG (Bacilo Calmette-Guérin) é uma vacina utilizada logo após o nascimento sendo eficaz para prevenir contra as formas graves da tuberculose e induzindo a ativação da resposta imune Th1. Estudos em animais experimentais demonstram a modulação da resposta imune Th2 com o uso da BCG. Dessa forma diversos trabalhos em diferentes populações humanas têm sido realizados avaliando a possível modulação das doenças alérgicas induzida pela vacinação com BCG com resultados variáveis. Alguns desses estudos avaliam apenas os parâmetros de natureza clínica associados com a expressão das doenças alérgicas enquanto em outros se compara a resposta tuberculínica cutânea ou a cicatriz da BCG entre indivíduos vacinados ou não com a BCG. Uma abordagem importante para esclarecer melhor essa controvérsia da influência da vacina BCG sobre a atopia seria através do estudo do efeito da revacinação BCG sobre a resposta imune em adultos atópicos.

Palavras-chave: BCG, asma, alergia, tuberculose, resposta imune.

The hygiene hypothesis states that some aspects related to the modern way of life contribute to the increase of allergic disease incidence in the last years. According to this hypothesis, the absence of infections that lead towards a Th1 immune response would induce the development of a Th2 immune response associated with allergic diseases. In our environment, the tuberculosis infection shows relevance and BCG (Bacille Calmette-Guérin) is a vaccine used soon after birth being efficacious against the severe forms of tuberculosis and inducing a Th1 immune response activation. Studies in animal experimental models have shown the down-modulation of Th2 immune response after BCG. Therefore, a lot of studies in different human population have been done to evaluate the possible modulation of allergic diseases induced by BCG vaccination with conflicting results. Some of these studies evaluate only the clinical aspects associated with the expression of allergic diseases whereas others compare the skin tuberculin response or the BCG scar between BCG vaccinated or non-vaccinated individuals. An important approach to solve the current controversy over BCG vaccination and allergy would be through studying the effects of BCG revaccination over the immune response in atopic adults.

Key words: BCG, asthma, allergy, tuberculosis, immune response.

As doenças alérgicas afetam um número significativo da população mundial e têm aumentado a prevalência nas últimas décadas tanto em países industrializados como naqueles em desenvolvimento⁽³⁾. Em Salvador-BA, resultados do Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC) indicaram uma prevalência de asma ativa (sibilos nos últimos 12 meses) de 24,6% na população de 13 a 14 anos⁽⁵⁰⁾. Certamente, os fatores associados com esse aumento são diversos, entretanto a hipótese da higiene constitui uma explicação razoável⁽⁵²⁾. Segundo essa hipótese, alguns fatores contribuíram para um aumento das doenças alérgicas tais como uma alteração ou menor exposição de microorganismos no meio ambiente devido à melhoria das condições sanitárias e

de higiene pessoal. Outros fatores incluem a presença de famílias de menores tamanhos, menor duração da amamentação, as imunizações, e a ausência de infecções na infância resultando em alteração na imunoregulação.

A base biológica para explicar a relação inversa entre infecção e atopia é que a falta de estímulo microbiano resulta numa resposta imune auxiliar de linfócitos T (Th) do tipo Th2 ou num mecanismo regulatório inapropriado com conseqüente desenvolvimento da doença atópica⁽⁶⁴⁾. Entretanto, dois aspectos devem ser observados que contrariam essa explicação. Em primeiro lugar, os anos iniciais de vida eram considerados fundamentais para o desenvolvimento do balanço Th, quando o sistema imune era mais direcionado a resposta Th2 que gradualmente ficaria menos intensa em indivíduos não atópicos porém sem modificar nas pessoas atópicas. Todavia, achados recentes questionam essa linha de raciocínio, pois indivíduos adultos previamente sadios desenvolvem doença atópica quando migram de um país de baixa prevalência de atopia para outro país com hábitos de vida ocidentais com maior prevalência dessas doenças⁽³⁵⁾.

Recebido em 24/07/2008

Aceito em 20/10/2008

Endereço para correspondência: Dr. Régis de Albuquerque Campos, Serviço de Imunologia, 5º andar, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Rua João das Botas s/n Canela. CEP: 40 110-160. Salvador-BA, Brasil. Tel. : 55 71 3237-7353; FAX: 55 71 3245-7110. E-mail: regiscampos@oi.com.br.

Gazeta Médica da Bahia

2008;78 (Suplemento 2):26-32

© 2008 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Dessa forma, a formação da resposta imune sofre influência de fatores ambientais que podem atuar em diversos períodos da vida do indivíduo não se limitando aos primeiros anos de vida. Em segundo lugar, outro aspecto importante que deve ser considerado consiste no achado das altas taxas de asma no Estudo ISAAC nas crianças em países da América Latina⁽²⁷⁾. Nesses locais, encontram-se altos níveis de infestação parasitária gastrointestinal, altas taxas de infecções respiratórias e gastrointestinais ocorrendo de modo precoce na vida assim como graves problemas de higiene e ambientais sugerindo que esses fatores considerados protetores para o desenvolvimento de atopia em outras regiões desenvolvidas não exercem o mesmo papel nesses países da América Latina. Concomitante com o aumento na frequência das doenças alérgicas, mediadas pela resposta imune Th2, têm ocorrido uma maior ocorrência de doenças autoimunes que são mediadas pela resposta imune Th1, tais como diabetes mellitus tipo 1, doença de Crohn e esclerose múltipla⁽⁵¹⁾. Para explicar esses achados, outro aspecto evidenciado nos últimos anos consiste na influência de fatores regulatórios ou supressores reduzidos na determinação da resposta imune alérgica além do desvio errático da resposta Th⁽⁶⁴⁾. Portanto, nessa nova hipótese, uma menor exposição ambiental a agentes microbianos resultaria numa menor atividade de células T regulatórias que atuam através da produção de citocinas supressoras como interleucina -10 (IL-10) e fator de crescimento tumoral- β (TGF- β)^(35, 64). Dessa forma, ao invés de existir um desequilíbrio Th1/Th2, existiria uma alteração na relação célula T efetora/célula T regulatória^(44, 58).

As infecções que teoricamente poderiam explicar os achados epidemiológicos que suportam a hipótese da higiene incluem aquelas com a propriedade de induzir um padrão persistente e predominante de citocinas tipo Th1 e dessa forma fornecer sinais inibitórios na resposta Th2. Dentre as infecções que apresentam importância no nosso meio, destaca-se a tuberculose, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) cuja prevenção das formas graves é realizada pela administração da vacina BCG (Bacilo Calmette-Guerin) logo ao nascimento, entretanto com proteção altamente variável contra o desenvolvimento das formas pulmonares posteriormente ao longo da vida do indivíduo⁽⁶³⁾. Essa vacina é constituída de formas atenuadas do *Mycobacterium bovis* tendo como objetivo um estímulo da resposta imune celular, particularmente da resposta Th1⁽⁴¹⁾. Desse modo, essa propriedade de estímulo da resposta Th1 apresenta uma fundamentação teórica para o uso da BCG em contraposição a maior resposta Th2 exibida nos indivíduos atópicos.

Um possível papel desempenhado pelas micobactérias é enfatizado pelos dados experimentais que mostram a capacidade da BCG ou outras micobactérias de suprimir as respostas alérgicas no sistema murino^(7, 13, 18, 32, 55, 57) assim como dados epidemiológicos mostrando uma relação inversa entre taxas de notificação de tuberculose e asma^(21, 56). Existem controvérsias quanto a relação inversa entre doença atópica e vacinação com BCG ou infecção com tuberculose, com

achados positivos^(1, 34, 36, 48) ou negativos^(24, 38, 39, 49) em diferentes populações. Alguns fatores importantes podem explicar esses resultados divergentes nos estudos epidemiológicos, tais como heterogeneidade no desenho da pesquisa, variabilidade na imunidade celular induzida pelo BCG, influência de outras micobactérias assim como exposição simultânea ao *M. bovis* BCG e aos alérgenos nas populações estudadas.

O objetivo dessa revisão é avaliar as possíveis repercussões da revacinação BCG sobre a resposta imune em adultos atópicos. Inicialmente será analisada a relação entre tuberculose e atopia através da correlação entre a presença de doenças atópicas e o resultado do teste tuberculínico (TST) ou a influência da vacinação com BCG no surgimento dessas doenças.

Resposta ao TST e Atopia

O teste tuberculínico (TST) com o Derivado Protéico Purificado (PPD) é o método utilizado para a triagem epidemiológica da infecção pelo MTB e tem sido utilizado como um indicador dos efeitos mediados da resposta imune do tipo Th1. Este teste identifica infecções passadas e recentes através da hipersensibilidade tardia contra antígenos micobacterianos. É, entretanto, inespecífico, pois revela o contato com a micobactéria, seja ela originada da vacina BCG, da infecção pelo MTB ou pela própria doença⁽¹¹⁾. Portanto, o TST pode ser positivo devido a exposição ao *Mycobacterium tuberculosis* que foi tratada, a tuberculose latente, vacinação prévia com BCG ou mesmo exposição a micobactérias saprófitas do meio ambiente com reação cruzada ao MTB⁽⁴³⁾.

Essa resposta consiste numa reação de hipersensibilidade tipo IV no qual um antígeno é injetado na pele passando por todas as etapas do processamento pelas células apresentadoras de antígenos com resultante estímulo de linfócitos T específicos e produção de citocinas, particularmente o interferon- γ . Portanto, diversos fatores que podem influenciar em alguma etapa nessa reação podem interferir no resultado final, destacando-se a constituição genética do indivíduo na determinação da resposta imune. Dessa forma, três diferentes categorias de resposta tuberculínica foram descritas⁽²⁶⁾. Alguns indivíduos não respondem a quaisquer antígenos provenientes de micobactérias mesmo que tenham sido infectados ou vacinados previamente, ao passo que outros reagem a quaisquer espécies micobacterianas, mesmo aqueles ausentes no meio ambiente indicando que esses indivíduos respondem a antígenos micobacterianos comuns. O último subgrupo representa a maioria dos indivíduos no qual ocorre reconhecimento apenas de antígenos micobacterianos específicos, mostrando que não reagem a antígenos micobacterianos comuns.

Diversos estudos epidemiológicos avaliaram a possível associação entre resposta diminuída ao PPD e prevalência aumentada de alergia. Crianças japonesas que se vacinaram repetidamente com BCG, e residiam numa área de alta

prevalência de tuberculose, apresentaram valores séricos totais de IgE inversamente correlacionados com o diâmetro do PPD⁽⁴⁸⁾. Além disso, crianças de 6 e 12 anos de idade que tiveram PPD negativo tinham maior prevalência de alergia respiratória e eczema, maior sensibilização alérgica e valores mais elevados de citocinas Th2. A distribuição dos diâmetros do PPD exibiu um padrão bimodal e valores maiores que 50 mm sugerem que além da vacinação com BCG, infecção por micobactéria influenciava o resultado do PPD nesse grupo de crianças.

Em um estudo sueco com 294 crianças vacinadas com BCG no primeiro ano de vida e 6.203 crianças não vacinadas, respostas PPD maiores ou iguais a 3 mm foram um pouco mais frequentes em crianças alérgicas, mesmo dentre as crianças vacinadas⁽⁵³⁾. Em contraste, respostas ao PPD maiores ou iguais a 10 mm foram encontradas em 1,2% das crianças alérgicas e 1,4% das não alérgicas. Em um estudo com 574 adultos realizado na Noruega, todos vacinados aos 14 anos, nenhuma correlação foi encontrada entre o tamanho da endureção da tuberculina e a IgE total e a sensibilização não diferia entre indivíduos com teste de tuberculina negativo ou positivo⁽³⁸⁾. Dados negativos também foram encontrados por outros pesquisadores na Noruega também avaliando adultos vacinados com BCG aos 14 anos⁽²⁰⁾. Nesse estudo não foi encontrada associação entre reatividade a tuberculina e sintomas de asma, utilização de medicação para asma, nível de FEV1 ou hiperreatividade a metacolina.

Avaliando 306 crianças vacinadas com BCG logo ao nascimento e 1.059 não vacinadas, logo antes de entrarem na escola, pesquisadores alemães não encontraram associações entre resposta ao PPD, IgE total, sensibilização e doença alérgica⁽¹⁷⁾. Mesmo utilizando um estudo prospectivo com crianças alemãs acompanhadas desde o nascimento, não foram encontradas quaisquer associações entre resposta ao PPD, IgE total, sensibilização e doença alérgica em quaisquer períodos avaliados até os 8 anos de idade entre 92 crianças vacinadas ao BCG e 682 não vacinadas⁽¹⁵⁾. Desse modo, nos países com baixa prevalência de tuberculose, não ocorre uma correlação significativa entre o tamanho da endureção do PPD e atopia.

Alguns estudos foram realizados em países com prevalência mais alta de tuberculose. Foram avaliadas 538 crianças atópicas e 168 não atópicas na Turquia previamente vacinadas com BCG⁽⁶⁰⁾ e não foi encontrada diferença entre o tamanho da endureção do PPD dentre esses dois grupos. Também não havia correlação entre o PPD e os níveis de IgE séricos totais. A hiperreatividade a metacolina não exibiu associação com a endureção do PPD em crianças coreanas previamente vacinadas ao BCG⁽¹⁷⁾. Crianças de Hong Kong também não exibiram associação entre sintomas alérgicos e reatividade a tuberculina⁽⁵⁹⁾. Estudo recente realizado na China, na área de Guangdong, com 214 pacientes adultos com asma leve a moderada e 220 voluntários normais demonstrou que a magnitude da resposta tuberculínica não diferiu entre os dois grupos. Não havia associação entre resposta a

tuberculina, presença da cicatriz do BCG com asma, rinite ou atopia⁽²⁴⁾.

Alguns casos de correlação entre PPD e níveis de IgE foram descritos quando analisados em indivíduos com tuberculose pulmonar e que se submeteram a tratamento onde os níveis de IgE diminuíram e ocorreu aumento da resposta tuberculínica^(2, 28, 37). Essa aparente discrepância deve-se ao fato de que embora a resposta dominante ao MTB seja Th1, existe também um proeminente componente Th2, particularmente em pacientes em países próximos ao Equador⁽⁴²⁾. Nesses pacientes podem-se encontrar altos níveis de interleucina-4 (IL-4) circulante facilmente detectáveis no soro. Também se detectam níveis maiores de IgE específica a alérgenos em pacientes com tuberculose quando comparados com controles⁽¹²⁾.

Tem sido discutido se uma relação inversa entre resposta a tuberculina e atopia representa um marcador do sistema imune atópico desregulado e não a expressão entre a interação com antígenos micobacterianos^(23, 53). O aspecto genético da resposta ao PPD é bem evidenciado em um estudo epidemiológico de contatos domiciliares de tuberculose no qual a reatividade ao PPD correlacionava-se entre os parentes, mas não dentre as crianças sem relação de parentesco vivendo sob o mesmo teto⁽⁴⁶⁾. Estudos escandinavos mostraram que não somente as resposta ao PPD assim como a endureção em resposta a vacinação *Pertussis* eram menores em crianças alérgicas^(23, 33, 53). Entretanto, um estudo realizado no Brasil em que se utilizou a cicatriz do BCG como indicador da resposta imune da criança ao BCG, indicou que cicatrizes maiores ou iguais a 5 mm eram mais comuns em crianças asmáticas do que não asmáticas⁽⁴⁵⁾. Um argumento contra a influência de fatores genéticos na relação inversa entre resposta tuberculínica e atopia consiste na variabilidade individual do PPD ao longo do tempo, mudando de positivo e negativo e vice versa⁽⁴⁸⁾.

Devido às diferentes possibilidades que se encontram associadas com uma resposta cutânea tuberculínica positiva, não é surpreendente que estudos das relações entre TST e atopia ou alergia tenham fornecido resultados conflitantes. Portanto, uma abordagem razoável consiste na avaliação da associação das doenças alérgicas com vacinação com BCG.

Vacinação com BCG e Atopia

Uma associação inversa entre doença atópica e vacinação com BCG foi observada em 11 de 24 estudos epidemiológicos publicados^(1, 6, 9, 14, 16, 25, 29, 30, 48, 53, 54). Sete de dezesseis estudos publicados na Europa^(6, 14, 16, 25, 30, 53, 54) encontraram uma associação inversa entre BCG e atopia. Três de cinco estudos Asiáticos^(31, 48, 54), um de três estudos publicados nas Américas⁽⁹⁾, um de dois da África⁽¹⁾ e um único estudo da Austrália⁽²⁹⁾ relataram a mesma associação.

Um estudo extenso de 38.803 crianças na Alemanha sugeriu que a vacinação com BCG fornecia fraca proteção contra o desenvolvimento de asma⁽¹⁶⁾. Em contraste, dois estudos menores escandinavos não confirmaram esses

achados^(4, 53). Em um estudo conduzido em uma área com baixa incidência de tuberculose, na Austrália com crianças de 7 a 14 anos, a vacinação com BCG não teve influência na sensibilização alérgica, porém entre o subgrupo de indivíduos com história familiar de rinite ou eczema, a vacinação foi associada com a menor prevalência de asma.

Em Salvador, a avaliação de adolescentes na faixa etária de 12 a 16 anos mostrou que a vacinação com BCG neonatal não foi associada com redução global de asma ou sibilos conforme relatado nos questionários de ISAAC⁽⁹⁾. Vale salientar que nesse estudo a presença de cicatriz compatível com BCG foi utilizada como marcador da vacinação neonatal. No subgrupo relatando presença de alergia e espirros, o BCG neonatal foi associado com uma redução de 37% da prevalência de asma ao longo da vida.

Estudo recente foi realizado no Japão onde foram avaliadas 5.567 crianças vacinadas com BCG⁽³¹⁾. Nesse estudo havia alguns importantes aspectos positivos, tais como: os indivíduos eram homogêneos em idade e constituição genética, os métodos utilizados para medir a prevalência das doenças atópicas eram bem validados e uma amostra adequada da população em estudo foi obtida. Os aspectos negativos incluíam um baixo número de crianças não imunizadas para comparação e inabilidade para controlar fatores confundidores tais como poluição e exposição ao *M. tuberculosis*. A prevalência de atopia era diferente de outras áreas como do Japão. O principal achado foi que o grupo com respostas tuberculínicas acima de 10 mm exibiu uma prevalência significativamente menor de sibilos, asma e dermatite atópica do que os indivíduos com PPD negativo. Quando os grupos foram divididos de acordo com história de doença alérgica em um dos pais, associações inversas tornaram-se mais evidentes nas crianças com história negativa nos pais. Embora não existisse correlação entre história de vacinação e doença alérgica, os achados baseados nas medidas precisas do TST, novamente sugeriram uma relação inversa entre história de vacinação a BCG e atopia.

Embora a vacinação com BCG não seja rotina na Inglaterra atualmente, foi publicado um estudo em 2007 com um grupo de crianças no qual algumas tinham sido vacinadas com BCG numa época em que se fazia esse procedimento de rotina, e outras não foram vacinadas, pois essa rotina havia sido suspensa, ou seja, nos anos de 1993 e 1994 a 1997. Foram incluídas 2.414 crianças de 6 a 11 anos, sendo que aquelas vacinadas com BCG o foram no período anterior a 12 semanas de vida ou acima desse período, portanto com dois grupos de vacinados em tempos distintos. Foi avaliada a presença de sibilos sendo encontrada uma associação estatística significativa entre vacinação com BCG neonatal e menor prevalência de sibilos, após correção para fatores confundidores e sem influência de outras vacinações. Um aspecto negativo desse estudo que pode ter influenciado os resultados consiste na ausência de investigação das condições sócio-econômicas. Resultados similares a esses na Inglaterra foram encontradas em estudo realizado na

Espanha no qual foram comparadas 6.762 crianças vacinadas com BCG logo ao nascer, e 2.828 não imunizadas na faixa etária de 6-7anos, tendo sido utilizado o questionário ISAAC fase III⁽¹⁴⁾. Foi demonstrado que a imunização com BCG fornece proteção contra o desenvolvimento de asma e rinite alérgica. Embora o uso da BCG como fator determinante da modulação de doenças alérgicas seja uma abordagem com menores possibilidades de variáveis confundidoras que o uso do TST, alguns aspectos ainda limitam essa abordagem justificando resultados conflitantes. Os efeitos imunológicos da vacinação com BCG são muito diferentes em populações diversas⁽⁵⁾. A proteção conferida pela BCG varia entre as populações, desse modo essa vacina induz a formação de reatividade ao TST que tende a persistir nos indivíduos de países com climas temperados e a desaparecer naqueles de clima tropical. Além disso, em países de clima tropical, a resposta induzida por contato prévio com micobactérias ambientais pode ser suficiente para induzir uma resposta imune direcionada ao BCG de modo que o organismo é rapidamente eliminado antes que seja replicado para exercer seus efeitos imunológicos⁽⁵⁾. Portanto, estudos investigando o efeito da vacinação com BCG no desenvolvimento de desordens alérgicas são mais prováveis de terem significado em países onde a incidência de tuberculose é baixa e a exposição de micobactérias ambientais seja limitada.

Revacinação BCG e a Resposta Imune em Adultos Atópicos

Os efeitos da infecção com MTB na resposta imune podem ser avaliados correlacionando-se com o TST ou após a vacinação com BCG. Entretanto, uma das dificuldades em correlacionar parâmetros da resposta imune com o TST, consiste nos achados discrepantes entre essa resposta e alguns parâmetros imunológicos. Dessa forma, os indivíduos com resposta positiva a tuberculina exibiram maiores valores da citocina interferon gama em culturas do sangue periférico, entretanto não existia correlação com o tamanho da endureção cutânea⁽²²⁾. Nenhum dos estudos aplicou um método confiável mais seguro (tais como os ensaios de liberação de interferon-g, IGRA) para distinguir a reatividade do TST induzida por BCG das respostas induzidas por outras bactérias. De fato, uma recente revisão sistemática dos ensaios de células T para o diagnóstico da tuberculose, mostrou que os ensaios de liberação de interferon- γ (IGRA) apresentam excelente especificidade, que não é afetada pela vacinação com BCG, enquanto que a especificidade do teste cutâneo tuberculínico é alta em populações não vacinadas com BCG, porém baixa e variável em populações vacinadas⁽⁴⁰⁾.

A análise de indivíduos revacinados com BCG utilizada como novo estímulo Th1 poderia auxiliar na elucidação da controvérsia existente na associação entre a exposição às micobactérias e atopia, considerando que a maioria dos estudos se baseia em associações com pessoas vacinadas apenas uma vez. Entretanto, sabe-se que a BCG não é considerada uma vacina completamente eficaz para proteção contra o desenvolvimento da tuberculose. Desse modo, deve-

se encontrar o esquema mais adequado para induzir esse efeito a fim de termos alterações de parâmetros imunológicos nos indivíduos atópicos e com possível modulação do quadro clínico.

Além dos diversos estudos experimentais indicando a atuação da BCG na atenuação da resposta imune alérgica^(8, 47), é de fundamental importância a demonstração dessa mesma ação em seres humanos. Esses dados na literatura são escassos. Estudo recente *in vitro* com células humanas mostrou a capacidade de modulação da BCG sobre a resposta Th2⁽⁶²⁾. Nesse estudo foi avaliada a ação da recém descrita citocina linfopoiética do estroma tímico (TSLP), que é aumentada nas vias aéreas de pacientes asmáticos, e correlaciona-se com as quimiocinas associadas com a resposta Th2 e gravidade da doença⁽⁶¹⁾. A TSLP atua nas células dendríticas que, por sua vez, induzem linfócitos CD4 virgens a se diferenciarem em linfócitos Th2⁽¹⁹⁾. A incubação do BCG com células dendríticas humanas previamente ativadas pela TSLP suprimiu a resposta Th2 e induziu a formação de uma resposta Th1 regulatória com produção de IL-10 e interferon- γ . Dessa forma, essa evidência sugere que doenças alérgicas associadas com a atuação da TSLP como a asma e a dermatite atópica poderiam ser moduladas com a ação da BCG. Dessa forma, foi avaliado recentemente o efeito da revacinação com BCG em indivíduos atópicos asmáticos na Indonésia⁽¹⁰⁾. De modo interessante, foi encontrado que a utilização de BCG em três doses diferentes em intervalos de 4 semanas em 40 indivíduos adultos resultou numa melhora dos parâmetros clínicos da asma, do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁), aumento dos níveis séricos de interferon- γ , diminuição dos valores séricos da citocina Fator de Transformação Tumoral- β 1 (TGF- β 1) e dos valores de eosinófilos no sangue periférico. Esses efeitos não foram encontrados nos pacientes que receberam placebo ou uma dose de BCG. Embora esse estudo com pacientes asmáticos indique um possível mecanismo de ação da BCG sobre a resposta imune, provavelmente através de mecanismos similares aos mostrados no estudo *in vitro*, existe a necessidade de uma avaliação mais ampla dessa resposta imune *in vivo* utilizando um maior número de pacientes, sendo uma abordagem importante a avaliação em indivíduos revacinados com BCG.

Considerações Finais

Embora existam algumas controvérsias com relação a interação entre infecção por *M. tuberculosis* e atopia, a utilização do BCG como modificador da resposta alérgica consiste numa abordagem que deve ser investigada. Certamente a diversidade de resultados desse assunto na literatura se deve as diferentes metodologias utilizadas, a heterogeneidade das populações avaliadas e os aspectos ambientais e genéticos distintos. Além da vacina BCG ter baixo custo, a incidência de tuberculose no nosso meio é alta, portanto a revacinação poderia trazer alguns benefícios adicionais. A descoberta da possibilidade de direcionamento da resposta Th em outras faixas etárias além do período

neonatal favorece o uso da BCG em indivíduos fora dessa faixa etária para controlar a resposta alérgica. A modulação da BCG na resposta induzida pela citocina TSLP consiste numa evidência razoável do possível uso dessa vacina já que a asma encontra-se associada com maiores níveis dessa citocina. Considerando que a BCG não é considerada uma vacina ideal para a proteção do desenvolvimento da tuberculose, a sua utilização para modular a resposta imune alérgica consiste numa possível aplicação no futuro, entretanto a avaliação das alterações imunes que ocorrem nos atópicos re-vacinados deve ser mais bem estudada. Outro aspecto importante é o esquema ideal de revacinação e a melhor faixa etária dos indivíduos na época da aplicação que precisam ser estabelecidos sempre levando em consideração as particularidades de cada região.

Referências

1. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 30: 644-50, 2000.
2. Adams JF, Scholvinck EH, Gie RP, et al. Decline in total serum IgE after treatment for tuberculosis. *Lancet* 353: 2030-3, 1999.
3. Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy* 62: 247-58, 2007.
4. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 350: 400-3, 1997.
5. Andersen P, Doherty TM. The success and failure of BCG - implications for a novel tuberculosis vaccine. *Nat Rev Microbiol* 3: 656-62, 2005.
6. Annus T, Montgomery SM, Riikjarv MA, Bjorksten B. Atopic disorders among Estonian schoolchildren in relation to tuberculin reactivity and the age at BCG vaccination. *Allergy* 59: 1068-73, 2004.
7. Bakir M, Tukenmez F, Bahceciler NN, et al. Heat-killed *Mycobacterium bovis*-*Bacillus Calmette Guerin*-suppressed total serum IgE response in ovalbumin-sensitized newborn mice. *J Asthma* 37: 329-34, 2000.
8. Biet F, Duez C, Kremer L, et al. Recombinant *Mycobacterium bovis* BCG producing IL-18 reduces IL-5 production and bronchoalveolar eosinophilia induced by an allergic reaction. *Allergy* 60: 1065-72, 2005.
9. da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I, et al. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. *Allergy* 59: 857-62, 2004.
10. Datau EA, Mewengkang H, Matheos JC, et al. Clinical Efficacy and Laboratory Improvement of *Bacillus Calmette-Guerin* Vaccination on Adult Atopic Asthma: A Cohort Study. *World Allergy Org J* 1: 63-69, 2008.
11. Ducati RG, Ruffino-Netto A, Basso LA, Santos DS. The resumption of consumption— a review on tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101: 697-714, 2006.
12. Ellertsen LK, Wiker HG, Egeberg NT, Hetland G. Allergic sensitisation in tuberculosis and leprosy patients. *Int Arch Allergy Immunol* 138: 217-24, 2005.
13. Erb KJ, Holloway JW, Soback A, et al. Infection of mice with *Mycobacterium bovis*-*Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 187: 561-9, 1998.
14. Garcia-Marcos L, Suarez-Varela MM, Canflanca IM, et al. BCG immunization at birth and atopic diseases in a homogeneous population of Spanish schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol* 137: 303-9, 2005.

15. Gruber C, Kulig M, Bergmann R, et al. Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette-Guerin-vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics* 107: E36, 2001.
16. Gruber C, Meinschmidt G, Bergmann R, Wahn U, Stark K. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol* 13: 177-81, 2002.
17. Gruber C, Paul KP. Tuberculin reactivity and allergy. *Allergy* 57: 277-80, 2002.
18. Herz U, Gerhold K, Gruber C, et al. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 102: 867-74, 1998.
19. Ito T, Wang YH, Duramad O, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med* 202: 1213-23, 2005.
20. Jentoft HF, Omenaas E, Eide GE, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and asthmatic symptoms, level of FEV1 and bronchial hyperresponsiveness in BCG vaccinated young adults. *Allergy* 57: 336-40, 2002.
21. Jones PD, Gibson PG, Henry RL. The prevalence of asthma appears to be inversely related to the incidence of typhoid and tuberculosis: hypothesis to explain the variation in asthma prevalence around the world. *Med Hypotheses* 55: 40-2, 2000.
22. Katial RK, Hershey J, Purohit-Seth T, et al. Cell-mediated immune response to tuberculosis antigens: comparison of skin testing and measurement of in vitro gamma interferon production in whole-blood culture. *Clin Diagn Lab Immunol* 8: 339-45, 2001.
23. Kroger L, Korppi M, Pelkonen J, et al. Development of tuberculin reactivity and sensitization to *M. scrofulaceum* and *M. fortuitum* in children BCG-vaccinated at birth. *Eur Respir J* 15: 382-7, 2000.
24. Li J, Zhou Z, An J, et al. Absence of relationships between tuberculin responses and development of adult asthma with rhinitis and atopy. *Chest* 133: 100-6, 2008.
25. Linehan MF, Frank TL, Hazell ML, et al. Is the prevalence of wheeze in children altered by neonatal BCG vaccination? *J Allergy Clin Immunol* 119: 1079-85, 2007.
26. Lockwood DN, McManus IC, Stanford JL, et al. Three types of response to mycobacterial antigens. *Eur J Respir Dis* 71: 348-55, 1987.
27. Mallol J. Satellite symposium: Asthma in the World. Asthma among children in Latin America]. *Allergol Immunopathol (Madr)* 32: 100-3, 2004.
28. Marchant A. Serological markers of disease activity in tuberculosis and HIV infection. *Clin Exp Immunol* 122: 10-2, 2000.
29. Marks GB, Ng K, Zhou J, et al. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 111: 541-9, 2003.
30. Martignon G, Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? *Pediatr Allergy Immunol* 16: 193-200, 2005.
31. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan. *Clin Exp Allergy* 38: 486-92, 2008.
32. Nahori MA, Lagranderie M, Lefort J, et al. Effects of *Mycobacterium bovis* BCG on the development of allergic inflammation and bronchial hyperresponsiveness in hyper-IgE BP2 mice vaccinated as newborns. *Vaccine* 19: 1484-95, 2001.
33. Nilsson L, Gruber C, Granstrom M, et al. Pertussis IgE and atopic disease. *Allergy* 53: 1195-201, 1998.
34. Obihara CC, Beyers N, Gie RP, et al. Inverse association between *Mycobacterium tuberculosis* infection and atopic rhinitis in children. *Allergy* 60: 1121-5, 2005.
35. Obihara CC, Kimpen JL, Beyers N. The potential of *Mycobacterium* to protect against allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 7: 223-30, 2007.
36. Obihara CC, Kimpen JL, Gie RP, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection may protect against allergy in a tuberculosis endemic area. *Clin Exp Allergy* 36: 70-6, 2006.
37. Ohrui T, Zayasu K, Sato E, et al. Pulmonary tuberculosis and serum IgE. *Clin Exp Immunol* 122: 13-5, 2000.
38. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax* 55: 454-8, 2000.
39. Ota MO, van der Sande MA, Walraven GE, et al. Absence of association between delayed type hypersensitivity to tuberculin and atopy in children in The Gambia. *Clin Exp Allergy* 33: 731-6, 2003.
40. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 149: 177-84, 2008.
41. Ravn P, Boesen H, Pedersen BK, Andersen P. Human T cell responses induced by vaccination with *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin. *J Immunol* 158: 1949-55, 1997.
42. Rook GA, Dheda K, Zumla A. Immune responses to tuberculosis in developing countries: implications for new vaccines. *Nat Rev Immunol* 5: 661-7, 2005.
43. Rook GA, Hamelmann E, Brunet LR. Mycobacteria and allergies. *Immunobiology* 212: 461-73, 2007.
44. Rook GA, Stanford JL. Give us this day our daily germs. *Immunol Today* 19: 113-6, 1998.
45. Sarinho E, Schor D, Veloso M, Lima M. BCG scar diameter and asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 106: 1199-200, 2000.
46. Sepulveda RL, Heiba IM, King A, et al. Evaluation of tuberculin reactivity in BCG-immunized siblings. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 620-4, 1994.
47. Shen H, Huang H, Wang J, et al. Neonatal vaccination with *Bacillus Calmette-Guerin* elicits long-term protection in mouse-allergic responses. *Allergy* 63: 555-63, 2008.
48. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 275: 77-9, 1997.
49. Sole D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, et al. Ecological correlation among prevalence of asthma symptoms, rhinoconjunctivitis and atopic eczema with notifications of tuberculosis and measles in the Brazilian population. *Pediatr Allergy Immunol* 16: 582-6, 2005.
50. Sole D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 82: 341-6, 2006.
51. Stene LC, Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet* 357: 607-8, 2001.
52. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj* 299: 1259-60, 1989.
53. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegard O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 53: 249-54, 1998.
54. Townley RG, Barlan IB, Patino C, et al. The effect of BCG vaccine at birth on the development of atopy or allergic disease in young children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 92: 350-5, 2004.
55. Tukenmez F, Bahceciler NN, Barlan IB, Basaran MM. Effect of pre-immunization by killed *Mycobacterium bovis* and *vaccae* on immunoglobulin E response in ovalbumin-sensitized newborn mice. *Pediatr Allergy Immunol* 10: 107-11, 1999.

56. von Mutius E, Pearce N, Beasley R, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 55: 449-53, 2000.
57. Wang CC, Rook GA. Inhibition of an established allergic response to ovalbumin in BALB/c mice by killed *Mycobacterium vaccae*. *Immunology* 93: 307-13, 1998.
58. Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev Immunol* 1: 69-75, 2001.
59. Wong GW, Hui DS, Tam CM, et al. Asthma, atopy and tuberculin responses in Chinese schoolchildren in Hong Kong. *Thorax* 56: 770-3, 2001.
60. Yilmaz M, Bingol G, Altintas D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 55: 664-7, 2000.
61. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol* 174: 8183-90, 2005.
62. Yokoi T, Amakawa R, Tanijiri T, et al. *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin suppresses inflammatory Th2 responses by inducing functional alteration of TSLP-activated dendritic cells. *Int Immunol* 20: 1321-9, 2008.
63. Young DB, Perkins MD, Duncan K, Barry CE, 3rd. Confronting the scientific obstacles to global control of tuberculosis. *J Clin Invest* 118: 1255-65, 2008.
64. Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, et al. Suppression of airway eosinophilia by killed *Mycobacterium vaccae*-induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Med* 8: 625-9, 2002.