

ESTUDOS SÔBRE A VACINAÇÃO ANTITÍFICA

1. *Vacinação pelo método de Felix*

POR JANDYRA P. DO AMARAL & PAULO M. G. DE LACERDA JR.

(Do Laboratório de Bacteriologia do Instituto Butantan, S. Paulo, Brasil)

A clássica vacina antitífica, um dos mais antigos processos de imunização, tem sido profundamente modificada pelos trabalhos de Felix (1) que chamando a atenção para o pequeno interesse imunológico dos anticorpos flagelares, verifica o valor dos antígenos O, e muito essencialmente do antígeno Vi, nas provas de proteção contra a infecção tífica experimental. Como o antígeno Vi só é encontrado em culturas virulentas e é termolábil, Felix institui uma técnica de preparo de vacina com amostras virulentas de *B. tíficos* mortos e preservadas pelo álcool, de maneira a reter intacto o antígeno Vi.

Em seus trabalhos éle prova ainda, (2) que empregando este tipo vacina consegue-se produzir u'a imunidade satisfatória e com o mínimo da reação, usando-se apenas duas doses de 0,25 e 0,5 ml, portanto, com um número muito menor de germens do que com a clássica vacina morta pelo calor e preservada pelo fenol, da qual eram necessárias 3 doses de 0,5-1, e 1, ml.

Sabemos que o poder protetor da vacina tífica pode ser avaliado por três métodos: —

- 1) pela imunização ativa de camundongos;
- 2) pela imunização de coelhos e provas posteriores para a verificação do aparecimento dos anticorpos O e Vi;
- 3) pela dosagem dos anticorpos O e Vi no sôro de individuos vacinados.

O 1.º método citado, imunização ativa de camundongos, é o menos sensível, servindo unicamente, se negativo, como prova de seleção impugnando uma vacina.

Por qualquer um dos outros métodos, porém, é possível avaliar mais ou menos seguramente o poder protetor duma vacina tífica.

-- No presente trabalho foram estudadas as possibilidades, em nosso meio, do emprego da vacina Vi de Felix, sendo referidos os resultados das dosagens realizadas em 213 indivíduos vacinados.

A vacina por nós usada, (*) segundo a técnica original de Felix, teve como prova preliminar de seleção a dosagem em camundongos, que, sendo inoculados com 500 milhões de germens, mostraram proteção contra 500 a 1000 D. M. L. de bacilos típicos.

Estas provas obedeceram á técnica aconselhada por Longfellow & Luipold (3).

MATERIAL E MÉTODOS

Preparação da vacina: — A amostra usada Ty2, bastante enriquecida em antígeno Vi por várias passagens em camundongos, foi cultivada em garrafas de Roux com agar simples, sendo o crescimento de 24 horas a 37.º lavado com 20 ml de solução fisiológica. A cada 20 ml da suspensão de germens adicionaram-se 60 ml de álcool absoluto. Tal suspensão bacteriana, que continha, pois, 75% de álcool foi conservada em frascos bem arrolhados e ao abrigo da luz durante 2 a 3 dias, agitando-se diversas vezes durante este período. A seguir, foi feita a decantação do álcool sobrenadante e o volume primitivo foi recomposto com novo álcool a 75%, preparado com 60 horas de antecedência. Nesta 2.ª fase a suspensão foi conservada na geladeira. Finalmente foi feita a diluição da solução mãe dos germens com solução fisiológica adicionada de 22% de álcool para 1000 milhões de germens por ml.

Verificação da imunidade e eficiência da vacina: — Foram vacinados por via subcutânea 211 indivíduos com 2 doses da referida vacina, sendo a 1.ª de 0,25 ml e a 2.ª de 0,5 ml; o intervalo entre as 2 injeções foi de 8 dias, sendo que estas doses foram administradas indistintamente para homens e mulheres.

No intervalo entre as doses vacinantes e ainda até 10 dias após a última dose, verificou-se apenas em poucos casos ligeira reação local e raramente uma reação geral forte. Em uma média de 2% se apresentou ligeira reação térmica, dores locais e náuseas. Foi encontrado com frequência no local da inoculação da vacina ligeiro nódulo que, porém, se reabsorveu sem maiores consequências.

(*) Vacina preparada por um de nós (P. L.).

Destes 211 pacientes, 88 eram operários e estudantes e 123 doentes mentais do Hospital do Juquery, S. Paulo. No primeiro grupo, isto é, nos indivíduos não hospitalizados, não foi feita sangria preliminar para a verificação das aglutininas já existentes no soro; cremos porém que esta prova pode ser compensada de maneira satisfatória pelos dados seguros fornecidos pelos pacientes de não terem jamais contraído febre tifóide. Nos restantes 123 indivíduos hospitalizados foi feita uma sangria preliminar que, pondo em evidência os anticorpos já existentes, supriu a falta de dados anamésicos seguros para estes doentes mentais. Em 113 pacientes deste 2.º grupo foi feita uma sangria 10 dias após a última dose de vacina, sendo o soro separado e guardado em geladeira para se procederem às dosagens, sempre depois de 48 horas.

A dosagem do antígeno 0 foi executada com amostra "0 901". A incubação foi feita em banho maria a 45.º, sendo a leitura realizada 20 a 24 horas após. Para a pesquisa do antígeno Vi foi usada a amostra Bhatnagar; a leitura foi feita após incubação em banho maria a 37.º, seguida de permanência dos tubos por 20-24 horas em temperatura ambiente.

A leitura dos títulos aglutinantes foi baseada na maior diluição que apresentou aglutinação visível a olho nú.

RESULTADOS

Nossas verificações sobre os anticorpos 0 e Vi foram realizadas, assim para 2 grupos distintos: — um primeiro grupo para o qual não foi feita sangria preliminar e um segundo lote com sangria inicial e final.

Julgamos, porém, que poderíamos instituir para o 1.º grupo como ponto de comparação o índice médico geral de aglutininas 0 e Vi existentes nos indivíduos normais.

Nossas observações indicam que em 80% dos casos se encontra um título aglutinante inferior a 1/20 e que apenas em 4 casos (cerca de 5%), observou-se título superior a 1/80. Quanto as aglutininas Vi, jamais foram encontradas em título igual, ou superior a 1/20. A tabela I indica com detalhe os títulos iniciais encontrados.

Nossos resultados estão mais ou menos em relação com os de Macedo Leme e Carrijo (4) que indicaram uma porcentagem de 18,69 de indivíduos com títulos de 0 a 1/20 e de 3,34 para títulos iguais ou superiores a 1/80. Se compararmos estes títulos aos apresentados pelos pacientes do 1.º grupo 10 dias

após a vacinação, chegaremos á conclusão que, apesar de indiretamente, a comparação se torna simples pois os dados são claros e absolutamente concludentes.

TABELA I

Titulos de aglutininas 0 e Vi em individuos não vacinados.

aglutininas	$\frac{1}{<20}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	Total
O	99	9	10	4	—	—	1	123
Vi	123	—	—	—	—	—	—	123

Não se pode negar o poder protetor da vacina pois os titulos finais são notavelmente superiores. É o que se pode apreciar na tabela II.

TABELA II

Titulos de aglutininas 0 e Vi nos individuos vacinados e que não sofreram sangria inicial.

aglutininas	$\frac{1}{<20}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	$\frac{1}{1280}$	Total
O	6	13	20	23	17	8	1	—	88
Vi	4	1	10	20	25	16	8	4	88

O anticorpo Vi que se apresentou em 100% dos pacientes com titulo abaixo de 1/20 se mostra extraordinariamente aumentado, pois sómente em (4,5% dos mesmos se comporta como na tabela I; o índice maior de aglutininas aparece acima de 1/80 e abaixo de 1/320) O mesmo se observa para as seguintes aglutininas 0, onde a porcentagem de 80,4 para titulos abaixo de 1/20 é reduzida a 7.

Para o segundo grupo de pacientes, cujas comparações foram realizadas diretamente pelas sangrias inicial e final, a mesma sequênciã se verifica, havendo uma grande diminuição dos titulos negativos, com consequente aumento dos titulos mais altos, para o anticorpo 0, e sempre com maior intensidade para as aglutininas Vi. É o que se pode verificar com detalhe na tabela III.

TABELA III

Titulo de aglutininas O e Vi nos indivíduos vacinados e que sofreram sangria inicial

aglutininas	$\frac{1}{<20}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	$\frac{1}{1280}$	Total
O	6	13	28	30	22	11	3	—	113
Vi	9	3	18	38	25	14	3	3	113

A tabela IV nos dá uma ideia da imunidade conferida pela vacina duma maneira mais nítida, isto é, pela relação entre o número de soros e o aumento de titulos entre a 1.^a e a 2.^a sangria.

TABELA IV

Relação do aumento do titulo para aglutininas O e Vi entre a 1.^a e a 2.^a sangria

Agluti- ninas	Sem alteração		2X	4X	8X	10X ou +	Total	porc. de titu- los não alte- rados	porc. de titu- los pelo menos duplos aos ini- ciais
	$\frac{1}{<20}$	$\frac{1}{20}$							
O	6	2	18	33	26	28	113	7,0	92,9
Vi	9	—	3	18	37	46	113	7,9	92,1

Nossa tabela é altamente encorajadora pois Felix em seus trabalhos (2) já computa como titulos Vi significantes depois da vacinação, aqueles que se mostraram duplamente aumentados, acrescimos portanto bem inferiores aos encontrados por nós.

De nossas observações resulta portanto a conclusão que com uma vacina Vi perfeitamente preparada já com duas doses pode-se obter um indice porcentual imunitario bastante satisfatorio contra a febre tifóide.

O temor que parece existir para alguns, sobre as fortes reações gerais ou locais em virtude da maior concentração de germens por ml. parece infundado, pois não verificamos nada mais do que sempre se esperou sobre reações vacinais: — uma certa porcentagem reduzida de indivíduos com constituição mais

sensível, apresentando reações locais ou gerais sem grande importância e que sempre desapareceram em 24-48 horas.

RESUMO E CONCLUSÕES

Foi estudado o poder protetor da vacina tífica preparada pela técnica de Felix.

Pela vacinação de 213 pacientes foi verificada a inocuidade da vacina que só produziu reações locais e gerais fortes em pequena porcentagem.

No local da inoculação quase sempre se formou um pequeno nódulo que porém se reabsorveu sem maiores consequências.

Foi verificado que duas injeções de 0,25 e 0,5 ml. respectivamente são suficientes para estimular a formação dos anticorpos O e Vi de maneira altamente satisfatória.

ABSTRACT

The protective power of a typhoid vaccine, prepared according to Felix's technique, has been studied on a total of 213 patients. Apart from local reactions and violent general reactions, in a small percentage of inoculated persons, the vaccine caused no serious harmful reactions.

In almost every case, a small nodule formed at the site of inoculation, which however disappeared completely after a few days.

It could be shown that two vaccine injections of 0,25 and 0,5 ml respectively are sufficient to stimulate the formation of O e Vi antibodies to a satisfactory height.

BIBLIOGRAFIA

1. Felix, A. — A new type of the typhoid and paratyphoid vaccine, *British Med. J.*, 1:391-395, 1941.
2. Felix, A.; Rainsford, S. G. and Stokes, E. J. — Antibody response and systemic reactions after inoculation of the new type of T. A. B. C. vaccine *British Med. J.*, 1:435, 1941.
3. Longfellow, D. & Luippold, G. F. — Typhoid vaccine studies. Vi. The production of cross — immunity between members of typhoid-paratyphoid group of microorganisms, *Journal of Immunology*, 45:249-260, 1942.
4. Leme, J. S. Macedo & Carrijo, L. N. — Nivel médio de aglutininas tíficas em S. Paulo, *Mem. Inst. Butantan*, 17:121, 1943.