

DIFTERIA. SITUAÇÃO IMUNITÁRIA DE UMA POPULAÇÃO INFANTIL URBANA DE SÃO PAULO, SP, BRASIL

Hideyo Iizuka *
Joana Akiko Furuta *
Edison P. Tavares de Oliveira *

RSPUB9/524

IIZUKA, H. et al. *Difteria. Situação imunitária de uma população infantil urbana de São Paulo, SP, Brasil*, Rev. Saúde públ., S. Paulo, 14:462-8, 1980.

RESUMO: A verificação do teor de anticorpos antidiftéricos provenientes de 130 crianças de 7 a 10 anos de idade, do município de São Paulo, Brasil, revelou 31, 14 e 5% de indivíduos suscetíveis nas idades de 7, 8 e 9 anos, respectivamente. Todas as crianças de 10 anos de idade apresentaram proteção contra a difteria, revelando teor de antitoxina circulante em níveis superiores a 0,01 UI/ml. O teor médio de antitoxina diftérica encontrada variou de 0,0385 a 0,1315 UI/ml de soro, na população examinada.

UNITERMOS: *Difteria, crianças, S. Paulo, Brasil. Antitoxina diftérica. Vacinação triplíce. Imunidade.*

INTRODUÇÃO

Ao contrário da maioria das doenças bacterianas, a difteria é uma infecção que se caracteriza por acometer principalmente crianças pertencentes a faixa etária pré-escolar e escolar ^{4,9,14,18,23,26,28}.

Analisando os informes epidemiológicos publicados periodicamente, verificamos que em muitos países desenvolvidos a difteria é uma das doenças infecciosas que está sob controle; porém, nos países em desenvolvimento, apesar dos índices de morbidade e mortalidade demonstrarem tendência declinante, os mesmo continuam ainda bastante elevados ^{1,5,24,30}.

No Brasil, a difteria ainda constitui sério problema sanitário ^{3,14,28,29}. Em São Paulo ela é endêmica, e a sua incidência apresenta além das flutuações sazonais, exacerbações periódicas ^{6,9}.

Santos ²⁶, analisando uma epidemia ocorrida em São Paulo, em 1959, verificou em elevada percentagem, maior susceptibilidade das crianças pertencentes à faixa etária compreendida entre 7 a 9 anos de idade. Melo ¹⁴, estudando 100 casos de internados em hospital de Belo Horizonte (MG), destacou que embora sendo alta a incidência da doença em escolares, ela era ainda maior entre os pré-escolares (47% e 18%, respectivamente).

Page ²³, analisando a ocorrência da doença nos EUA, verificou que 60% do total dos casos e 69% dos óbitos resultantes ocorreram em crianças de menos de 10 anos de idade.

Por outro lado, a incidência de difteria é mais alta entre os segmentos populacio-

* Do Instituto Butantan — Av. Vital Brasil, 1500 — 05503 — São Paulo, SP — Brasil.

nais de baixo nível sócio-econômico, sendo os indivíduos subnutridos mais susceptíveis^{13,20}, devido à diminuição na intensidade da resposta imune^{12,22}.

Em função dessas observações, e utilizando o modelo experimental anteriormente descrito^{10,21}, propomos no presente trabalho avaliar a susceptibilidade à difteria de um grupo de crianças, através da determinação da concentração de antitoxina diftérica circulante, pela técnica de microtitulação de soro, obtido por punção digital.

MATERIAL E MÉTODOS

As presentes observações foram realizadas num grupo de 130 crianças, de 7 a 10 anos de idade, sem distinção de sexo e raça, dotadas de baixas condições sócio-econômicas residentes nos subdistritos da cidade de São Paulo que compõem a "zona intermediária"¹². Esta zona apresenta a maior concentração demográfica do município, totalizando mais de 50% de sua população. A sua taxa de expansão populacional está muito além do crescimento vegetativo, feita às custas da intensa corrente migratória que se fixa nestas áreas¹².

As informações concernentes ao número e datas das vacinações anteriormente recebidas, não foram consideradas, visto que as crianças nem sempre forneciam o histórico seguro das mesmas. Por outro lado, nenhuma delas relatou ter sofrido de difteria.

O sangue foi obtido de acordo com a técnica descrita por Oliveira e col.²¹, que consiste na punctura da polpa digital, com auxílio de lanceta tipo Frankel e absorção em fragmento de papel de filtro estéril, tipo Whatman nº 31 e armazenados a 4°C, até o momento do processamento¹⁰.

O doseamento de imunoglobulina diftérica circulante foi realizada conforme a técnica intradérmica, inicialmente descrita por Romer e Sames²⁵ e, posteriormente, modificada por Fraser e Wigham⁷. Os títulos de antitoxina circulante foram analisados na

amplitude que oscilava entre os valores compreendidos entre 0,01 a 1,0 UI/ml de soro, aferidos frente a antitoxina diftérica padrão internacional, fornecida pela Organização Mundial de Saúde.

RESULTADOS

Os níveis de antitoxina diftérica determinados nas 130 crianças de 7 a 10 anos de idade estão apresentados na Tabela 1. A média geométrica dos títulos de antitoxina circulante determinada para os quatro grupos etários oscilava entre os valores de 0,0385 UI/ml a 0,1315 UI/ml de soro. Foi verificado que cerca de 15% das crianças não apresentavam proteção segura contra a difteria, em virtude de revelarem teor de antitoxina diftérica em níveis inferiores a 0,01 UI/ml (Fig. 1), título a partir do qual, normalmente confere imunidade a doença^{11,15,19}.

O título médio das amostras de antitoxina diftérica aumentou na razão direta da idade (Tabela 1), pois os níveis mais baixos foram detectados nas amostras procedentes do grupo etário de 7 anos com 0,0385 UI/ml, aumentando para 0,0773 UI/ml, no grupo de 8 anos, para 0,1026 UI/ml no grupo de 9 anos e, finalmente, atingindo a concentração de 0,1315 UI/ml no de 10 anos.

A Fig. 1 apresenta a distribuição da frequência acumulada dos níveis de antitoxina diftérica. Podemos notar que cerca de 70% das crianças pertencentes à faixa etária de 7 anos revelaram título de 0,01 UI/ml. Neste mesmo grupo, 60% das crianças exibiram teor de antitoxina 3 vezes superior (0,03 — 0,1 UI/ml) e 22% delas 10 vezes (0,1 — 0,3 UI/ml); em cerca de 10% dos indivíduos os títulos antitóxicos estão pelo menos 30 vezes mais concentrados, pois ultrapassaram o nível de 0,3 UI/ml de soro. Nesta classe, aparecem os indivíduos hiperimunizados, representados por aqueles que possivelmente foram vacinados. No segmento etário que representa as crianças de 8 anos foram detectadas 86% de amostras de soros imunes (0,01

TABELA 1
Níveis de antitoxina diftérica circulante observados em 130 crianças de 7 a 10 anos de idade.

Idade (anos)	Títulos em UI/ml e sua frequência ^a				Total	Média geométrica (UI/ml)
	<0,01(%) ^b	0,01- 0,03(%)	0,03- 0,1(%)	0,1- 0,3(%)		
7	14(31,11)	4(8,89)	17(37,77)	6(13,33)	4(8,89)	0,0385
8	4(14,28)	2(7,14)	11(39,28)	6(21,43)	5(17,86)	0,0773
9	2(5,88)	3(8,82)	13(38,24)	9(26,47)	7(20,58)	0,1026
10	--(0)	1(4,35)	10(43,47)	7(30,43)	5(21,74)	0,1315
Total	20(15,38)	10(7,69)	51(39,23)	28(21,54)	21(16,15)	130

a) Para o cálculo das médias, os títulos <0,01 foram considerados arbitrariamente, como compreendidos entre o intervalo de 0,005-0,01. Para os demais casos foi tomado o valor médio do respectivo intervalo.

b) Número e percentagem de indivíduos susceptíveis.

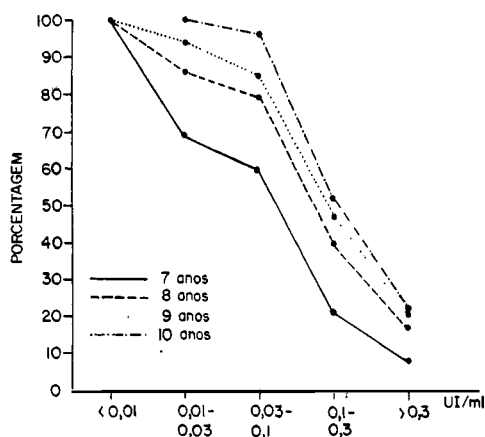


Fig. 1 — Distribuição da frequência acumulada dos níveis de antitoxina diftérica em crianças de 7 a 10 anos de idade.

UI/ml), no de 9 anos, 94%. Todas as crianças de 10 anos de idade apresentam títulos antitóxicos superiores a 0,01 UI/ml de soro.

A distribuição percentual relativa das amostras de soro, desde os níveis de menos de 0,01 UI/ml até superiores a 0,3 UI/ml, de acordo com a classificação etária no grupo das crianças analisadas, podem ser verificadas na Fig. 2.

A Fig. 3 mostra que o grau de susceptibilidade à difteria se apresenta inversamente proporcional à idade das crianças. Assim, na menor faixa etária encontramos um maior número de indivíduos sem proteção à difteria, isto é, cerca de 30% das crianças com 7 anos de idade revelaram ser susceptíveis. Na de 8 anos, esta freqüência cai

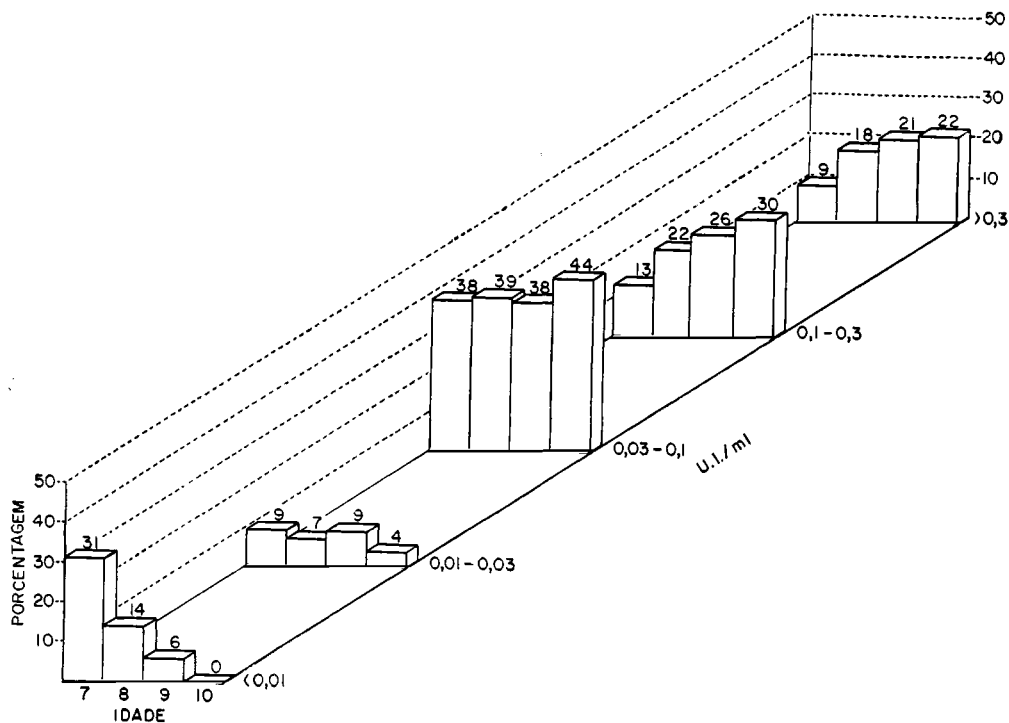


Fig. 2 — Distribuição percentual relativa das amostras de soro, segundo a faixa etária e níveis de antitoxina diftérica, em crianças de 7 a 10 anos de idade.

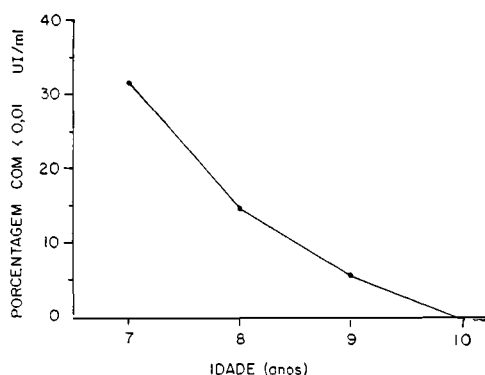


Fig. 3 -- Variação percentual de susceptibilidade à difteria, segundo a idade.

para menos de 15%, e, na de 9 anos somente cerca de 5% dos indivíduos apresentavam o risco de contrair a difteria.

DISCUSSÃO

Os resultados revelaram ser relativamente alta a porcentagem de indivíduos susceptíveis à difteria dentre 130 crianças analisadas, pois em cerca de 15% delas não foram detectadas as quantidades mínimas de imunoglobulina antidiftérica, necessárias para conferir imunidade¹¹.

Apesar do pequeno número de observações, e confirmando os resultados de outros pesquisadores^{9,16,19}, foi possível constatar que a susceptibilidade à doença é inversamente proporcional à idade da criança (Tabela I e Fig. 3). Aliás, este fato ocorreu também com o tétano¹⁰.

Os presentes dados são compatíveis com os achados de Nazari e col.¹⁹ que, examinando amostras de sangue coletada de indivíduos pertencentes aos grupos etários susceptíveis a difteria, concluiu que 74% das crianças da faixa etária de até 7 anos, e 91% de 7 a 13 anos, apresentaram proteção contra a difteria.

Chandra e col.⁸, estudando amostras de 293 crianças residentes em pequenas cidades da área rural detectaram a elevada

porcentagem de cerca de 45% de susceptíveis à difteria, através do teste de Schick. Em Massachussets¹¹ também foi verificado resultado da mesma magnitude.

Millian e col.¹⁵, analisando o estado imunitário de uma população de Nova York, pertencente a faixa etária acima de 15 anos, constataram um percentual de susceptibilidade de cerca de 30%, valor que se aproxima das nossas observações na faixa etária de 7 anos.

Em nosso meio, Monteiro¹⁷ estudando o grau de imunidade através do teste de Kellog, em 46 crianças na idade escolar, chegou à conclusão de que cerca de 23% delas eram susceptíveis a difteria. Guedes e col.⁸, pelo teste de Schick, encontraram cerca de 35% de indivíduos soro-negativos, isto é, Schick positivos; Iaria e col.⁹ também chegaram a conclusões semelhantes.

Atualmente, é cada vez maior em nosso meio a utilização do toxóide diftérico adsorvido pelo gel de $Al(OH)_3$, combinado com os antígenos tetânico e pertussis (DTP), ao invés de vacina antidiftérica monovalente. Tem-se, dessa forma, a possibilidade de controlar, simultaneamente, as três doenças, e de maneira mais eficiente, em decorrência do efeito adjuvante representado pela fração pertussis^{4,27}.

Para a imunização primária dos indivíduos susceptíveis pertencentes à faixa etária acima de 6 anos, recomenda-se o emprego de vacina dupla diftérico-tetânica, do tipo — uso adulto (dT)²⁷.

Portanto, apesar da difteria ser doença extremamente contagiosa sob condições naturais, aos segmentos populacionais compreendidos da infância até a fase pré-adulta, os programas de imunização realizadas adequadamente tendem a proporcionar sólida imunidade, conferindo à população eficiente proteção contra a difteria⁴.

CONCLUSÕES

1. Nas 130 crianças escolares examinadas, residentes no município de São Paulo,

os títulos séricos médios de antitoxina diftérica circulante variavam entre os níveis de 0,0385 a 0,1315 UI/ml de soro.

2. Na população analisada, foi verificado que cerca de 85% das crianças mostraram proteção sólida contra a difteria.

3. Dentre as crianças examinadas, o maior contingente de susceptíveis à difteria foi detectado no segmento etário de 7 a 9 anos, totalizando aproximadamente 15% dos casos estudados.

4. Todas as crianças pertencentes à faixa etária de 10 anos, apresentaram títulos antitóxicos imunitários superiores a 0,01 UI/ml de soro.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Flávio Zelante do Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, e a Dna. Sibylle Heller do Instituto Butantan, pelas colaborações prestadas.

RSPUB9/524

IIZUKA, H. et al. [Diphtheria.. Immunity in an infant population in the City of S. Paulo, SP, Brazil.] *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 14:462-8, 1980.

ABSTRACT: An ascertainment of the level diphtheria antibodies in 130 children, 7 to 10 years old, in the city of S. Paulo (Brazil), revealed susceptibility in 31% of the 7-year-olds, 14% in the eight-year-olds, and 5% in the nine-year-olds. All ten-year-olds had protective circulating antitoxin at levels superior to 0.01 IU/ml. Analysis of the results thus showed that susceptibility varies inversely to age. In the population examined, the mean diphtheric antitoxin content oscillated between 0.0385 and 0.1315 IU/ml of serum.

UNITERMS: Diphtheria, children, S. Paulo, Brazil. Diphtheria antitoxin. DTP vaccination. Immunity.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. (Divisão de Epidemiologia, Estatística e Informação do Ministério da Saúde) Rio de Janeiro, 11:6, 1979.
2. BUTLER, N. R. et al. Advantages of aluminium hydroxide adsorbed combined diphtheria, tetanus and pertussis vaccines for the immunization of infants. *Brit. med. J.*, 1:663-6, 1969.
3. CHANDRA, R. et al. A study of immunity status against diphtheria among children below five years in a rural population in Lucknow District. *Indian J. med. Res.*, 59:1666-75, 1971.
4. CVJETANOVIC, B. et al. Dynamic of acute bacterial diseases. Epidemiological models and their application in Public Health. *Bull. Wld Hlth Org.*, 56:103-43, 1978.
5. DIPHTHERIA and tetanus toxoids and pertussis vaccine; Surveillance summary. *Morb. Mort. Wkly Rep.*, 26:401-7, 1977.
6. FARIA, M. de A. M. et al. Estudo epidemiológico de difteria na região da Grande São Paulo, 1969. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 5:213-20, 1971.
7. FRASER, D. T. & WIGHAM, H. E. The use of rabbits for intracutaneous virulence tests of *B. Diphtheriae* or titration of diphtheria antitoxin. *J. Amer. med. Ass.*, 82:1114-5, 1924.
8. GUEDES, J. S. Dosagem de antitoxina diftérica circulante pela reação de hemaglutinação passiva e sua relação com a prova de Schick em estudantes de medicina. *Arq. Fac. Hig., S. Paulo*, 20:107-15, 1976.

9. IARIA, S. T. & SANTOS, J. A. A. Doseagem de antitoxina diftérica circulante e prova de Schick em crianças escolares, não vacinadas, internadas em uma instituição de assistência à infância no município de São Paulo (1962). *Arg. Fac. Hig.*, S. Paulo, 13: 119-32, 1964.
 10. IIZUKA, H. Tétano: situação imunitária de uma população infantil urbana de São Paulo (SP), Brasil. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 13:113-8, 1979.
 11. IPSEN Jr., J. Immunization of adults against diphtheria and tetanus. *New Engl. J. Med.*, 251: 459-66, 1954.
 12. LESER, W. Crescimento da população da Cidade de São Paulo, entre 1950 e 1970, e seu reflexo nas condições de Saúde Pública. *Cienc. Cult.*, 27:244-56, 1975.
 13. McFARLANE, H. Immunoglobulins in populations of subtropical and tropical countries. *Advanc. clin. Chem.*, 16: 153-238, 1973.
 14. MELO, S. M. Alguns aspectos da difteria em Minas Gerais e em algumas capitais brasileiras. *Hospital*, Rio de Janeiro, 69:779-89, 1966.
 15. MILLIAN, S. J. et al. A serologic survey of tetanus and diphtheria immunity in New York City. *Arch. environm. Hlth*, 15:776-81, 1967.
 16. MIRCHAMSY, H. et al. The use of dried whole blood adsorbed on filter paper for the evaluation of diphtheria and tetanus antitoxin in mass surveys. *Arch. Inst. Razi*, 21:7-15, 1969.
 17. MONTEIRO, J. L. Sensibilidade e imunidade à difteria. Schick-test e Kellog-test. *Mem. Inst. Butantan*, 3:137-42, 1926.
 18. MURPHY, W. J. et al. Continued high incidence of diphtheria in a well immunized community. *Publ. Hlth Rep.*, 71:481-6, 1956.
 19. NAZARI, F. et al. A model for developing countries of mass serological survey of children vaccinated against diphtheria and tetanus. *J. biol. Stand.*, 4:329-33, 1976.
 20. OLARTE, J. et al. Inmunidad en el niño desnutrido. I. Producción de antitoxina diftérica. *Bol. méd. Hosp. infant.*, México, 13:467-72, 1956.
 21. OLIVEIRA, E. P. T. et al. Titulação de anticorpo diftérico e tetânico pelo método de absorção de sangue integral em papel de filtro. *Rev. Microbiol.*, S. Paulo, 8:129-31, 1977.
 22. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Grupo Científico sobre Inmunodeficiencia. Ginebra, 1977. *Informe*. Ginebra, 1978. (Ser. Inf. Téc., 630).
 23. PAGE, M. I. The present problem of diphtheria control in the United States. *Amer. J. publ. Hlth*, 52:68-74, 1962.
 24. RAPPORT TRIMESTRE DE STATISTIQUES SANITAIRES MONDIALE. (Organisation Mondiale de la Santé) Geneve, 31:384-7, 1978.
 25. RÖEMER, H. P. & SAMES, T. Zur Bestimmung sehr kleiner mengen Diphtherieantitoxins. *Z. Immun.-Forsch.*, 3:344-51, 1909.
 26. SANTOS, J. A. A. *Contribuição para o conhecimento da epidemiologia da difteria no município de São Paulo*. São Paulo, 1963. [Tese de Doutorado — Faculdade de Higiene e Saúde Pública da USP].
 27. STOLLERMAN, G. H. Bacterial vaccines and toxoids: review of safety and efficacy. *Advanc. intern. Med.* 23:405-34, 1978.
 28. TONELLI, E. et al. Considerações diagnósticas e terapêuticas, em torno de 100 casos de difteria. *Rev. Ass. méd. Minas Gerais*, 20:3-8, 1969.
 29. TONELLI, E. et al. Doenças infectuosas de maior letalidade no Hospital Carlos Chagas da Faculdade de Medicina da U.F.M.G. *Rev. Ass. méd. Minas Gerais*, 20:137-40, 1969.
 30. WORLD incidence of diphtheria during recent years. *Epidem. vital Statist. Rep.*, 5:223-43, 1952.
- Recebido para publicação em 23/05/1980*
Aprovado para publicação em 12/09/1980