

Atualização

BCG como modulador do processo inflamatório na asma.

BCG as an inflammatory modulator in asthma.

Cynthia dos Santos Samary¹, José Roberto Lapa e Silva², Patricia Rieken Macedo Rocco³.

RESUMO

A aplicação da vacina do bacilo de Calmette-Guérin (BCG) tem sido bastante estudada, no que concerne ao tratamento/prevenção do processo alérgico da asma. Nesse artigo, será realizada uma revisão crítica dos efeitos do BCG na asma, abordando as conseqüências respiratórias relacionadas a diferentes doses, momentos de aplicação e vias de administração da BCG. O BCG parece aumentar a resposta Th1, contrabalançando a resposta alérgica Th2, de modo a reduzir a eosinofilia nos pulmões e a hiperreatividade brônquica, bem como promover maiores níveis de IL-12 e menores níveis de IL-4, com conseqüente melhora da função pulmonar. Entretanto, o papel do BCG na asma ainda é pouco entendido e controverso, estando diversas questões acerca de dose e momento de aplicação do BCG ainda sem respostas. Portanto, mais estudos precisam ser realizados nesta área, para que a terapia com BCG possa vir a ser utilizada de maneira segura e eficaz em humanos.

Descritores: asma, bacilo de Calmette-Guerin (BCG), eosinófilo.

ABSTRACT

The application of the vaccine of the bacillus Calmette-Guérin (BCG) has been studied regarding the treatment/prevention of the allergic asthma process. In this article, a review will be conducted on the effects of BCG in asthma addressing the respiratory consequences related to different doses, time of application and BCG administration routes. The BCG appears to increase the Th1 response, balancing the allergic Th2 response in order to reduce lung eosinophilia and bronchial hyperreactivity, and promote higher levels of IL-2 and lower levels of IL-4, with consequent improvement in lung function. However, the role of BCG in asthma is still poorly understood and controversial, with several questions related to its dosage and time of application. Therefore, more studies need to be performed in this area, enabling a safe and effective therapy in humans.

Keywords: asthma, bacillus Calmett-Guerin (BCG), eosinophil.

INTRODUÇÃO

A asma é uma desordem atópica caracterizada por ativação e recrutamento de eosinófilos para o pulmão, resultando em inflamação crônica das vias aéreas e em um eventual processo de remodelamento, em função de seu reparo incompleto e/ou desordenado.¹

A prevalência da asma tem aumentado nas últimas décadas e, por isso, ela tem sido considerada um problema de saúde pública, principalmente nos países desen-

volvidos.^{1,2} Logo, diversos estudos vêm sendo realizados, com o intuito de propiciar um melhor entendimento dos mecanismos inflamatórios e imunológicos das doenças alérgicas e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, objetivando prevenir, ou até mesmo reverter, as anormalidades inflamatórias. Nesse contexto, o tratamento/prevenção da asma através da aplicação da vacina com bacilo de *Calmette-Guérin* (BCG) vem sendo estudado, uma vez que micobactérias são adjuvantes

1. Aluna de mestrado, Pós-graduação em Fisiologia, Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2. Professor Titular, Departamento de Clínica Médica – Pneumologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

3. Professora Associada, Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Apoio Financeiro: Programa de Núcleos de Excelência – Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX-FAPERJ), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Instituto do Milênio (IM-INOVAR).

Endereço para correspondência: Patricia Rieken Macedo Rocco. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Edifício do Centro de Ciências da Saúde, Bloco G-014, Av. Carlos Chagas Filho, s/n, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, CEP 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: (+5521) 2562-6530. Fax: (+5521) 2280-8193. E-mail: prmrocco@biof.ufrj.br.

Recebido em 02/03/2009 e aceito em 10/06/2009, após revisão.

naturais do sistema imune. O interesse pelo uso de micobactérias, em diversos modelos experimentais de asma e em humanos, justifica-se pelo fato desses microrganismos induzirem uma alta produção de interferon-gama (IFN- γ) mediada por IL-12, produção essa que pode ser mantida por longos períodos, uma vez que o bacilo pode ser administrado vivo.³

Algumas infecções respiratórias da infância podem ativar o sistema imune, tais como a catapora, sarampo e tuberculose. Tais infecções atuam via Th1, tendo como citocinas predominantes: interleucina (IL)-12, IFN- γ e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). Uma vez que tais citocinas podem inibir a função Th2, a ausência destas infecções poderia permitir o mecanismo imune Th2 e, então, proporcionar doenças alérgicas, como: rinite, dermatite atópica e asma.^{2,3} Essa assertiva está de acordo com a "Hipótese da Higiene", a qual foi proposta inicialmente por Strachan, em 1989.⁴ Esta hipótese teoriza que o aumento do asseio imposto pela modernidade reduz a exposição dos fungos, bactérias e vírus ao sistema imune na infância, permitindo uma resposta imune imatura persistente, com consequente desequilíbrio desse sistema imunológico e aumento na probabilidade de desenvolvimento de doenças alérgicas.^{2,4} Além disso, a persistência dessa resposta imune imatura pode depender da presença de certas predisposições genéticas e exposições a certos fatores ambientais, aos quais as crianças são expostas na primeira infância.^{1,2}

O benefício da vacina BCG nas doenças atópicas foi constatado, pela primeira vez, em um estudo clínico realizado no Japão com crianças na idade escolar, onde observaram associação entre a vacina BCG e uma menor incidência de doenças alérgicas.³ Modelos experimentais deram suporte a este conceito, usando bactérias não patogênicas, produto de *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium vaccae*.⁵⁻²³ Tal fato tem estimulado a realização de estudos clínicos em pacientes com asma.²⁴⁻³⁴ Entretanto, não há consenso acerca do uso do BCG na asma, já que diferentes doses, vias de administração e momentos de aplicação vêm sendo utilizadas. Esse artigo visa a realizar uma análise crítica dos estudos experimentais e clínicos acerca do uso do BCG na asma.

MECANISMOS DE AÇÃO DO BCG

Recentes estudos evidenciaram a capacidade de micobactérias de restaurarem o equilíbrio entre Th1 e

Th2 em diferentes modelos de asma.²⁻⁴ A produção de citocinas, como IL-12, IFN- γ e TNF- α , por macrófagos e células dendríticas tem sido proposta como um dos possíveis mecanismos para restabelecer esse equilíbrio.^{2,3,7,22} (Figura 1)

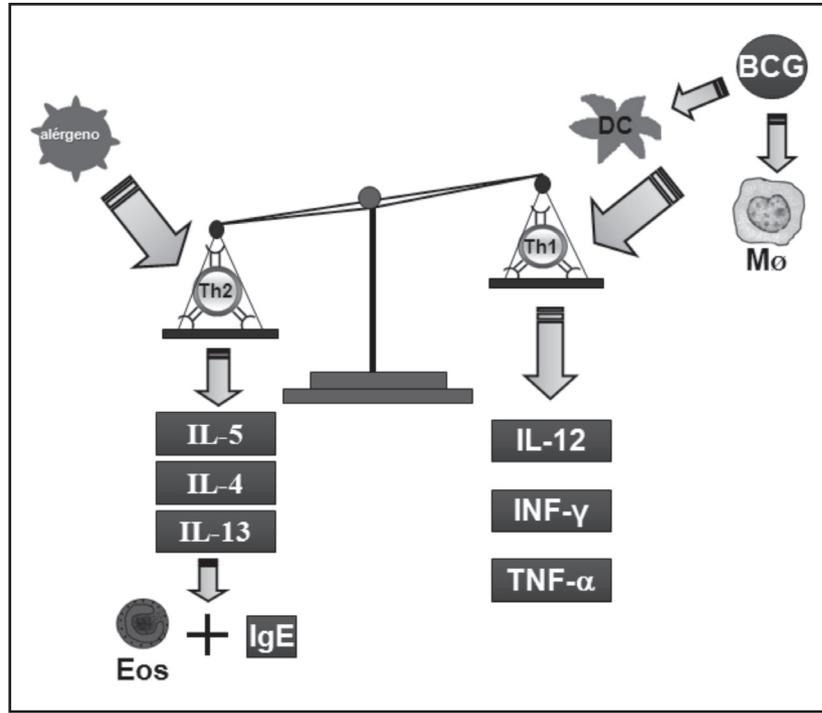


Figura 1 – Mecanismo de ação do BCG em processos alérgicos. Note que o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) ativa linfócito T helper (Th)-1 através das células dendríticas (DC), e macrófagos (M ϕ) secretando interferon (INF)- γ , interleucina (IL)-12 e fator de necrose tumoral (TNF)- α . Esse, por sua vez, reduz a resposta Th2 e, conseqüentemente, há menor produção de IL-5, IL-4, IL-13, imunoglobulina (Ig) E e eosinófilos (Eos).

Entretanto, as modificações do sistema imunológico que ocorrem nas respostas alérgicas não parecem ser relacionadas somente ao desequilíbrio de resposta Th1 e Th2. Nesse contexto, as células T reguladoras podem desempenhar um papel fundamental na regulação das respostas Th2, principalmente através da subpopulação CD4+CD25+, cujo desenvolvimento depende da expressão do fator de transcrição Foxp3.^{2,5,35-38} Zuany-Amorim e colaboradores demonstraram que o efeito protetor exercido pelo BCG na inflamação alérgica pulmonar seria independente de IFN- γ , mas correlacionado à proliferação de células T reguladoras, que seriam mediadas por IL-10 e TGF- β .²⁰ Por outro lado, Yang e colaboradores demonstraram a importância da molécula de adesão VCAM-1 na supressão da resposta alérgica da asma pela vacina BCG, descartando o papel das células T reguladoras.¹⁴

Logo, os mecanismos que levam à supressão dos parâmetros relacionados à inflamação alérgica crônica necessitam ser melhor elucidados. Diferentes cepas bacterianas, tempo de infecção, momento de aplicação, vias de inoculação, além de fatores ambientais e genéticos, interferem na resposta imu-

nológica induzida por micobactérias contra um antígeno alergênico, dificultando a compreensão desses mecanismos.

BCG EM HUMANOS

Em humanos, o efeito da vacinação com BCG na asma é um tema controverso (Tabela 1). Diversos estudos sugeriram um efeito estimulador ou protetor da imunização, dependendo da vacina, da população e da idade em que era administrada.^{7,22,24-33,40,41} A hipótese de que a vacina contra a tuberculose, ou outro tipo de exposição à micobactéria, pudesse proteger contra alergia em crianças vacinadas com BCG, no Japão,³ não foi observada em outros estudos.^{24,26} Tal controvérsia pode ser atribuída ao uso de diferentes doses e características bioquímicas do BCG, na Europa, em comparação com o Japão, além de diferenças genéticas e ambientais. Shirlcliffe, em 2004, também não encontrou diferença significativa entre o grupo tratado e o do placebo, em adultos com asma grave,³⁰ o que pode ser justificado pelo uso do BCG inativado, não atingindo os mesmos benefícios do BCG selvagem.

Balicer e colaboradores realizaram meta-análise para avaliar associação entre a imunização e o risco de asma e observaram que o BCG não reduziu a probabilidade de desenvolver asma na infância ou adolescência.⁴² Por outro lado, Choi e colaboradores constataram que a vacina BCG melhorou a função pulmonar e reduziu o uso de medicação em adultos com asma moderada à grave, em função da redução da resposta imune Th2,²⁸ porém a revacinação não evidenciou melhora funcional significativa.²⁹

BCG EM MODELOS EXPERIMENTAIS DE ASMA

Do exposto, para uma melhor compreensão dos mecanismos que controlam as células Th1, Th2 e T reguladoras nas doenças alérgicas, vários autores propuseram estudos experimentais em modelos murinos de asma, associado à administração de micobactérias, com o intuito de analisar os efeitos terapêuticos e/ou profiláticos dos vários tipos de BCG no processo alérgico da asma.⁵⁻²³

O principal evento para o desenvolvimento da asma é a produção de alérgenos específicos CD4+ Th2. Linfócitos Th2, estimulados pelo alérgeno ou parasitas,

Tabela 1 – Estudos realizados em humanos.

Autor	Idade	BCG	Resposta
Alm, 1997 ²⁵	Crianças com menos de 6 meses	BCG	BCG não afetou o desenvolvimento de atopia em crianças com predisposição genética e não teve efeito protetor nesta população
Omeenas, 2000 ²⁶	Homens e mulheres de 20-44 anos tratados com BCG aos 14 anos	BCG	Não houve diferença entre os grupos
Aaby, 2000 ²	400 crianças, de 3-14 anos	BCG	BCG aplicada precocemente na infância pode prevenir o desenvolvimento de atopia em crianças africanas
Gruber, 2001 ²⁴	Estudo prospectivo em 1314 crianças, avaliando-se os primeiros 7 anos de vida	BCG 10 ⁵ UFC	BCG aplicada precocemente na infância não foi associada a redução de risco de desenvolver atopia nem suas manifestações clínicas. A maioria das diferenças neste estudo não foi significativa
Choi, 2002 ²⁸	Adultos asmáticos	BCG 58,2x10 ⁷ UFC	BCG melhorou a função pulmonar e reduziu o uso de medicação em adultos com asma moderada-grave, associada a redução da resposta Th2
Choi, 2003 ²⁹	Continuação do estudo de 2002	Reaplicação do BCG 58,2x10 ⁷ UFC	Aumento significativo da relação IFN- γ /IL-4 no sangue periférico, sugerindo uma terapia efetiva na asma
Bager, 2003 ³¹	Recém-nascidos <i>versus</i> crianças	BCG	A idade da aplicação do BCG não influenciou no desenvolvimento da alergia ou asma.
Shirlcliffe, 2004 ³⁰	Adultos com asma moderada a grave	BCG inativado	Não houve diferença significativa entre o grupo tratado e o do placebo
Davis, 2006 ³²	Bebês com 3 semanas de idade	BCG dinamarquesa <i>id</i> BCG japonesa <i>id</i> BCG japonesa percutânea	BCG japonesa percutânea teve melhor resultado
Cohon, 2007 ³³	22 crianças de 10-12 anos, com asma leve à moderada	Imunoterapia específica (STI) + BCG	Melhora nos parâmetros clínicos e imunológicos após 12 a 16 semanas de tratamento.

BCG, bacilo de Calmette-Guerin; UFC, unidades formadoras de colônia; i.d., intradérmica.

liberam IL-4 e IL-5, que têm papel fundamental no início e na sustentação da resposta asmática, regulando a produção de IgE e a diferenciação e o recrutamento de basófilos e eosinófilos.¹ Essas observações são de fundamental valor terapêutico na inibição de Th2 e diminuição da produção eosinofílica proporcionada pela aplicação do BCG. A partir destes dados, chegou-se à conclusão, quase que unânime entre os autores, de que esta vacina é capaz de reduzir e/ou prevenir a eosinofilia da via aérea, com conseqüente redução de sua hiperresponsividade e produção de muco.^{6,7,9-17,20}

Enquanto as células Th2 promovem a inflamação da via aérea na asma, tem sido proposto que as células Th1, através da secreção de IFN- γ , protegem contra a alergia, deprimindo a atividade das células Th1, o que seria um dos benefícios já descritos na literatura sobre a aplicação do BCG em animais com asma.^{2,3,7,22}

Alguns estudos relataram menores níveis de IgE em animais asmáticos tratados com BCG.^{8,12,18} Tukenmez e colaboradores só obtiveram tal efeito quando associaram *Mycobacterium bovis* com *Mycobacterium vaccae*, em uma mesma amostra.⁸ Contrariamente, Yang e colaboradores observaram que a aplicação do

BCG falhou em inibir a produção de IgE; entretanto, os autores não conseguiram explicar o porque desse resultado controverso.¹⁴

Portanto, os dados experimentais dão suporte à idéia de que os efeitos do BCG são importantes no controle e na prevenção dos sintomas do processo inflamatório da asma em modelos animais. Entretanto, ainda existe uma grande controvérsia acerca do protocolo a ser utilizado para obter o melhor resultado na prevenção ou tratamento da asma (Tabela 2).

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DA VACINA

Estudos experimentais mostraram que o meio de inoculação do BCG parece afetar a eficácia do mesmo.^{7,11,16} Nesse contexto, Erb e colaboradores sugeriram que a aplicação do BCG deveria ser feita diretamente nos pulmões, para que seu efeito fosse melhor evidenciado.⁷ Dessa forma, a eosinofilia no fluido do lavado broncoalveolar (BALF), bem como os níveis de IL-5 foram menores após a terapia com BCG intranasal, em comparação com o BCG intraperitoneal ou subcutâneo.⁷ Outros benefícios foram observados com o BCG intranasal: 1) redução da resistência da via aérea

Tabela 2 – Estudos experimentais

Autor	Tipo de BCG	Via de aplicação	Dose	Momento do uso
Erb, 1998 ⁷	BCG	<i>in, sc ou ip</i>	2x10 ³ , 2x10 ⁴ , 2x10 ⁵ ou 2x10 ⁶	1, 4, 8 ou 12 semanas antes do desafio
Wang, 1998 ¹⁸	<i>M. vaccae</i>	<i>sc</i>	10 ⁷ UFC	53 e 81 dias após o início da sensibilização
Tukenmez, 1999 ⁸	<i>M. Bovis</i> ou <i>M. bovis</i> + <i>M vaccae</i>	<i>ip</i>	5x10 ⁴ ou 2,5x10 ⁸ UFC de cada BCG	8 semanas antes da sensibilização
Koh, 2001 ⁹	BCG viva	<i>ip</i>	6x10 ⁵ UFC	11 dias após o início da sensibilização
Hopfenspirger, 2001 ¹⁰	BCG ou <i>M. vaccae</i>	<i>ip</i>	10 ⁵ UFC	Dias 7 e 17
Nahori, 2001 ¹²	BCG	<i>in</i>	10 ² , 10 ⁵ , 10 ⁶ ou 10 ⁸ UFC	8, 12 ou 16 semanas antes do desafio
Yang, 2002 ¹⁴	BCG	<i>iv</i>	10 ⁶ UFC	20 dias antes ou 20 dias após o desafio
Hopfenspirger, 2002 ¹¹	BCG ou <i>M. Vaccae</i>	<i>in ou ip</i>	10 ⁵ UFC	1 dia após o 1° desafio
Hylkema, 2002 ¹⁹	BCG	<i>in</i>	10 ⁷ UFC	3 semanas antes ou junto com a sensibilização
Zuany-Amorim, 2002 ²⁰	HK <i>M. Vaccae</i>	<i>sc</i>	0,1 mg em 200 μ L de salina	4 protocolos diferentes
Major, 2002 ¹³	BCG, HK BCG	<i>in</i>	2x10 ⁶ UFC	8 ou 4 semanas antes do desafio
Ozdemir, 2003 ²¹	HK <i>M vaccae</i>	<i>sc</i>	10 ⁷ UFC	3x, 40 dias antes da sensibilização
Hubeau, 2003 ²²	HK ou EFD BCG	<i>in ou it</i>	10 μ L ou 50 μ L	uma semana antes da sensibilização
Amniai, 2007 ²³	BCG ou BCG-IL-18	<i>ip</i>	5x10 ⁸ UFC	2x, 1 hora antes de cada sensibilização
Choi, 2007 ¹⁶	BCG	<i>in e sc</i>	10 ⁵ UFC	Junto com a sensibilização
Shen, 2008 ¹⁷	BCG	<i>id</i>	10 ⁵ , 10 ⁴ , 10 ³ UFC	3 vezes: dias 1, 7 e 14
Lagranderie, 2008 ⁶	EFD, HK BCG ou BCG	<i>sc</i>	100 μ g	2 semanas após o início da sensibilização

BCG, bacilo de Calmette-Guerin; HK, Heat Killed; EFD, extended freeze-drying; UFC, unidades formadoras de colônia; id, intradérmica; in, intranasal; sc, subcutânea; it, intratraqueal; ip, intraperitoneal; iv, intravenoso.

durante a resposta alérgica tardia, 2) diminuição da hipersensibilidade e hiperreatividade da via aérea, bem como da eosinofilia peribronquial e no BALF, 3) aumento dos níveis de IFN- γ no BALF e 4) redução dos níveis de IgE no soro.^{11,12}

Contrariamente, Choi e colaboradores relataram melhor resposta terapêutica quando o BCG foi aplicado por via subcutânea, ao invés de intranasal.¹⁶ Esse resultado pode ser explicado pelo fato do BCG ter sido aplicado no animal sem anestesia, dificultando sua chegada às vias aéreas mais distais. A aplicação do BCG intravenoso, em modelo murino de asma, também foi capaz de reduzir a eosinofilia e a hiperprodução de muco, mas não o IgE.¹⁴

Estudos clínicos também evidenciaram que diferentes vias para aplicação do BCG influenciam sua eficácia. Nesse contexto, Davis e colaboradores compararam a vacina BCG percutânea com a intradérmica em crianças da África. O BCG, quando aplicado por via percutânea, acarretou aumento significativo de IFN- γ , TNF- α e IL-2 e redução de IL-4.³²

Logo, ainda não se sabe qual é a melhor via de administração do BCG. Sabe-se, apenas, que ele reduz as reações alérgicas em níveis diferentes, dependendo da via de inoculação da mesma, em diferentes modelos de experimentais e em humanos asmáticos.

QUANDO ADMINISTRAR A VACINA BCG

O melhor momento para aplicação do BCG ainda é bastante controverso em animais: 1) antes da sensibilização com ovalbumina (OVA),^{8,12,13,22} 2) antes do desafio com OVA,^{6,7,9,14} 3) após o desafio com OVA^{11,18} ou 4) junto com a sensibilização com OVA.¹⁶ Em humanos, também não se sabe quando o BCG deve ser administrado: 1) na idade adulta,^{28,30} 2) na infância,^{26,27} ou 3) em recém-natos.^{24,25,41,32}

Nesse contexto, Zuany-Amorim e colaboradores avaliaram o efeito do BCG inativado por aquecimento (HK-BCG) em dois momentos: quatro ou oito semanas antes da sensibilização com OVA, e constataram que não houve diferença entre os grupos.²⁰ Entretanto, Erb e colaboradores, ao compararem a aplicação do BCG 1, 4, 8 ou 12 semanas antes do desafio, observaram que o melhor resultado se deu na quarta semana.⁷ A diferença entre esses dois trabalhos pode ser atribuída aos diferentes BCGs utilizados. Nahori e colaboradores também compararam os efeitos do BCG em diferentes momentos de aplicação (8, 12 ou 16 semanas antes do desafio com OVA) e concluíram o BCG administrado 16 semanas antes acarretou melhor resposta terapêutica.¹² Logo, até o presente, não se sabe o melhor momento para administrar a vacina BCG.

REVACINAÇÃO

Sabe-se que a resposta imune secundária mediada pelas células de memória é mais efetiva do que a resposta primária.²¹ Com base nessa assertiva, Ozde-

mir e colaboradores administraram três aplicações de *Mycobacterium vaccae*, inativada por aquecimento, antes do início da sensibilização em modelos animais de asma crônica. Os autores constataram redução do espessamento da membrana basal e musculatura lisa subepitelial das pequenas, médias e grandes vias aéreas, bem como do espessamento epitelial das vias aéreas de médio calibre.²¹

Para investigar o impacto do tratamento com BCG na asma em animais neonatos, Shen e colaboradores também realizaram três aplicações da vacina, porém, com o bacilo vivo, antes da sensibilização e realizou o desafio na 9ª semana (precoce) ou 45ª semana (tardio). Os autores constataram que o desafio realizado precocemente acarretou inibição da hiperreatividade brônquica e eosinofilia, associada à modulação da produção das citocinas Th1 e Th2.¹⁷

A revacinação do BCG foi avaliada em diferentes modelos experimentais de inflamação alérgica crônica sendo constatado efeitos benéficos.^{11,23,43} Já em humanos, a revacinação com BCG não evidenciou resposta satisfatória ao seu uso, sendo observado reações adversas locais.³⁰ Por outro lado, Choi e colaboradores, ao constatarem os efeitos benéficos do BCG em adultos asmáticos,²⁸ estudaram até que ponto a revacinação naqueles mesmos pacientes poderia atenuar ainda mais seus sintomas e relataram melhora, mas não significativa, dos parâmetros analisados, com exceção de um aumento significativo da relação IFN- γ /IL-4 no sangue periférico.²⁹

Portanto, a revacinação com o BCG, tanto em animais quanto em humanos, pode trazer efeitos benéficos para ambos, porém, mais estudos precisam ser realizados para elucidar seus possíveis efeitos adversos.

CONTRIBUIÇÃO GENÉTICA

As características genéticas dos animais parecem influenciar na resposta à terapia com BCG. Nesse contexto, Hylkema e colaboradores, em 2002, observaram diferença entre as respostas imunes em duas linhagens de ratos: os *Brown Norway* (BN), que seriam os geneticamente predispostos à asma, e os *Sprague Dawley* (SD), aqueles sem predisposição genética à responsividade das células Th2. De fato, seus resultados comprovaram que apenas os ratos não predispostos à asma responderam bem à vacina BCG, sugerindo o papel da influência genética na resposta ao BCG.¹⁹

DIFERENTES TIPOS DE BCG

Existem vários tipos de BCG: recombinante, inativada por aquecimento e atenuada por resfriamento.^{6,13,44-46} Embora as cepas bacterianas selvagens sejam capazes de induzir uma imunidade Th1 e prevenir uma subsequente resposta alérgica,³ é difícil prever o quanto a imunização com BCG funcionaria como uma vacina contra a asma,⁴⁶ já que seu uso pode mascarar os efeitos benéficos relacionados à melhora do proces-

so inflamatório eosinofílico e da hiperreatividade das vias aéreas,¹² uma vez que induzem inflamação local sustentada, com febre e dermatites.^{6,13}

A partir daí, vários estudos surgiram, utilizando-se diferentes tipos de BCG.^{6,13,18,21,22} O uso de BCGs não proliferativos (BCG inativado por aquecimento - HK ou atenuado por congelamento - EFD) acarretou resposta mais benéfica do que o BCG vivo, por apresentar menos efeitos colaterais.^{6,13} Na mesma linha de investigação, Biet e colaboradores observaram que a imunização intranasal com uma cepa de BCG recombinante (rBCG) expressando IL-18 era capaz de melhorar as resposta imunomodulatórias do BCG selvagem e suprimir, parcialmente, a inflamação pulmonar ocasionada pela prévia exposição a OVA.⁴⁴

Portanto, é possível sugerir que o uso de determinadas cepas de BCG possa suprimir as reações alérgi-

cas de forma efetiva, com resultados promissores no que tange à tentativa de evitar seus possíveis efeitos colaterais.

CONCLUSÃO

Estudos experimentais e clínicos constataram que o uso do BCG pode acarretar resultados promissores no tratamento/prevenção do processo alérgico da asma. Entretanto, há controvérsias que são atribuídas aos seguintes fatores: via de inoculação do BCG, momento de aplicação, dose, preparação/origem do BCG, influência genética (diferentes etnias e linhagens de camundongos), dentre outros. Nesse contexto, o BCG parece ter grande perspectiva no papel de minimizar a resposta inflamatória na asma; entretanto, faz-se necessária a realização de mais estudos.

REFERÊNCIAS

1. www.ginasthma.org; [atualizada em 2008; acesso em 2009 Abr 12]. Disponível em <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&intId=1561>
2. Garn H, Renz H. Epidemiological and immunological evidence for hygiene hypothesis. *Immunobiology* 2007;212:441-52.
3. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
4. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 1989;299:1259-60.
5. Li Q, Shen HH. Neonatal bacillus Calmette-Guérin vaccination inhibits de novo allergic inflammatory response in mice via alteration of CD4+CD25+ T-regulatory cells. *Acta Pharmacol Sin* 2009;30(1):125-33.
6. Lagranderie M, Abolhassani M, Vanoirbeek J, Lefort J, Nahori MA, Lapa e Silva JR, et al. Mycobacterium bovis BCG killed by extended freeze-drying reduces airway hyperresponsiveness in 2 animal models. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):471-8.
7. Erb KJ, Holloway JW, Soback A, Moll H, Le Gros G. Infection of mice with Mycobacterium bovis-Bacillus Calmette-Guerin (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998;187:561-9.
8. Tükenmez F, Bahçeciler NN, Barlan IB, Başaran MM. Effect of pre-immunization by killed Mycobacterium bovis and vaccae on immunoglobulin E response in ovalbumin-sensitized newborn mice. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10(2):107-11.
9. Koh YI, Choi IS, Kim WY. BCG infection in allergen-prensensitized rats suppresses Th2 immune response and prevents the development of allergic asthmatic reaction. *J Clin Immunol* 2001;21(1):51-9.
10. Hopfenspirger MT, Paar SK, Hopp RJ, Townlay RG, Agrawal DK. Mycobacterial antigens attenuate late phase response, airway hyperresponsiveness, and bronchoalveolar lavage eosinophilia in a mouse model of bronchial asthma. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1743-51.
11. Hopfenspirger MT, Agrawal DK. Airway hyperresponsiveness, late allergic response, and eosinophilia are reversed with mycobacterial antigens in ovalbumin-prensensitized mice. *J Immunol* 2002;168:2516-22.
12. Nahori MA, Lagranderie M, Lefort J, Thouron F, Joseph D, Winter N, 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* 2001;19(11-12):1784-95.
13. Major T, Wohlleben G, Reibetanz B, Erb KJ. Application of heat killed Mycobacterium bovis-BCG into the lung inhibits the development of allergen-induced Th2 responses. *Vaccine* 2002;20:1532-40.
14. Yang X, Fan Y, Wang S, Han X, Yang J, Bilenki L, et al. Mycobacterial infection inhibits established allergic inflammatory responses via alteration of cytokine production and vascular cell adhesion molecule-1 expression. *Immunology* 2002;105(3):336-43.
15. Lagranderie M, Nahori MA, Balazuc AM, Kiefer-Biasizzo H, Lapa e Silva JR, Milon G. Dendritic cells recruited to the lung shortly after intranasal delivery of Mycobacterium bovis BCG drive the primary immune response towards a type 1 cytokine production. *Immunology* 2003;108:352-64.
16. Choi IS, Lin XH, Koh YA, Cui Y. Inoculation route-dependent and allergen-specific suppressive effects of Bacille Calmette-Guérin vaccination on asthmatic reactions in balb/c mice. *Lung* 2007;185:179-86.
17. Shen H, Huang H, Wang J, Ye S, Li W, Wang K, et al. Neonatal vaccination with Bacillus Calmette-Guerin elicits long-term protection in mouse-allergic responses. *Allergy* 2008;63:555-63.
18. Wang CC, Rook GAW. Inhibition of an established allergic response to ovalbumin in BALB/c mice by killed Mycobacterium vaccae. *Immunology* 1998;93:307-13.
19. Hylkema MN, Timens W, Luinge M, Van der Werf N, Hoekstra MO. The effect of bacillus Calmette-Guérin immunization depends on the genetic predisposition to Th2-type responsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27(2):244-9.
20. Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, Le Moine A, Brunet LR, Kemeny DM, et al. Suppression of airway eosinophilia by killed Mycobacterium vaccae induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Med* 2002;8:625-9.
21. Ozdemir C, Akkoc T, Bahçeciler NN, Kucukercan D, Barlan IB, Basaran MM. Impact of Mycobacterium vaccae immunization on lung histopathology in a murine model of chronic asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:266-70.
22. Hubeau C, Singer M, Lagranderie M, Marchal G, Vargaftig B. Extended freeze-dried Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin induces the release of interleukin-12 but not tumour necrosis factor- α by alveolar macrophages, both in vitro and in vivo. *Clin Exp Allergy* 2003;33:386-93.
23. Amniai L, Biet F, Marquillies P, Loch C, Pestel J, Tonnel AB, et al. IL-18 does not increase allergic airway disease in mice when produced by BCG. *J Biomed Biotechnol* 2007; 672-6.
24. Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. MAS-90 Study Group. Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette-Guérin vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics* 2001;107(3):36.
25. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination

- and development of atopy. *Lancet* 1997;350:400-3.
26. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax* 2000;55:454-8.
 27. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000;30:644-50.
 28. Choi IS, Koh, YI. Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthmatic patients: a randomized, controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88(6):584-91.
 29. Choi IS, Koh YI. Effects of BCG revaccination on asthma. *Allergy* 2003;58:1114-6.
 30. Shirtcliffe PM, Easthope SE, Weatherall M, Beasley R. Effect of repeated intradermal injections of heat-inactivated *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin in adult asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:207-12.
 31. Bager P, Rostgaard K, Nielsen NM, Melbye M, Westergaard T. Age at bacille Calmette-Guérin vaccination and risk of allergy and asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1512-7.
 32. Davids V, Hanekom WA, Mansoor N, Gamielidien H, Gelderbloem SJ, Hawkridge A, et al. The effect of bacille Calmette-Guérin vaccine strain and route of administration on induced immune responses in vaccinated infants. *J Infect Dis* 2006;193:531-6.
 33. Cohon A, Arruda LK, Martins MA, Guilherme L, Kalil J. Evaluation of BCG administration as an adjuvant to specific immunotherapy in asthmatic children with mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1):210-3.
 34. Koh YI, Choi IS, Lee JJ. Effects of cytokine milieu secreted by BCG-treated dendritic cells on allergen-specific Th immune response. *J Korean Med Sci* 2004;19:640-6.
 35. Gagliardi MC, Teloni R, Giannoni F, Pardini M, Sargentini V, Brunori L, et al. *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin infects DC-SIGN-dendritic cell and causes the inhibition of IL-12 and enhancement of IL-10 production. *J Leukoc Biol* 2005;78:106-13.
 36. Kattri R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F. An essential role for scurf in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol* 2003;4:337-42.
 37. Hori S, Nomura T, Sakagushi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;229:1057-61.
 38. Sakagushi S, Wing K, Miyara M. Regulatory T cells – a brief history and perspective. *Eur J Immunol* 2007;37:1116-23.
 39. Zuany-Amorim C, Manlius C, Triffilief A, Brunet LR, Rook G, Bowen G, et al. Long-term protective and antigen-specific effect of heat-killed *mycobacterium vaccae* in a murine model of allergic pulmonary inflammation. *J Immunol* 2002;169:1492-9.
 40. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Pertussis vaccination and asthma: is there a link? *JAMA* 1994;272:592-3.
 41. Linehan MF, Frank TL, Hazell ML, Francis HC, Morris JA, Baxter DN, et al. Is the prevalence of wheeze in children altered by neonatal BCG vaccination? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1079-85.
 42. Balicer RD, Grotto I, Mimouni M, Mimouni D. Is childhood vaccination associated with asthma? A meta-analysis of observational studies. *Pediatrics* 2007;120:1269-77.
 43. Trujillo-Vargas CM, Mayer KD, Bickert T, Palmetshofer A, Grunewald S, Ramirez-Pineda JR, et al. Vaccinations with T-helper type 1 directing adjuvants have different suppressive effects on the development of allergen-induced T-helper type 2 responses. *Clin Exp Allergy* 2005;35(8):1003-13.
 44. Biet F, Duez C, Kremer L, Marquillies P, Amniai L, Tonnel AB, et al. *Mycobacterium bovis* BCG producing IL-18 reduces IL-5 production and bronchoalveolar eosinophilia induced by an allergic reaction. *Allergy* 2005;60(8):1065-72.
 45. Ohara N, Yamada T. Recombinant BCG vaccines. *Vaccine* 2001;19(30):4089-98.
 46. Kumar M, Behera AK, Matsuse H, Lockey RF, Mohapatra SS. A recombinant BCG vaccine generates a Th1-like response and inhibits IgE synthesis in Balb/c mice. *Immunology* 1999;97:515-21.