

# A IMUNIZAÇÃO CONTRA A TUBERCULOSE

---

CLEMAX C. SANT'ANNA

SIDNEY FERREIRA

---

## RESUMO

Revisão não sistemática da literatura, enfocando aspectos da vacinação BCG, revacinação BCG e perspectivas de novas vacinas contra a tuberculose, de interesse em Pediatria. Foram consultadas fontes oficiais do Ministério da Saúde – Brasil, da Organização Mundial da Saúde (*Stop TB*), Rede TB e banco de dados Medline.

A vacinação BCG em recém-nascidos continua sendo estratégia importante para evitar a meningoencefalite por tuberculose, sobretudo no Brasil, onde sua proteção é duradoura e atravessa a adolescência. Ainda não há novas vacinas contra a tuberculose que possam ser empregadas na prática.

PALAVRAS-CHAVE: *Tuberculose-prevenção*; *Vacina BCG*; *Criança*.

## A VACINA BCG

A vacina BCG (Bacilo de Calmette e Guérin) é originária de cepas atenuadas, avirulentas do *Mycobacterium bovis*, após mutações genéticas e com propriedades imunogênicas protetoras contra a tuberculose (TB) e constituindo-se no *Mycobacterium bovis BCG*<sup>6</sup>.

No Brasil, a vacinação BCG foi instituída em 1925, por influência do Prof. Arlindo de Assis, com o emprego da cepa Moreau - Rio de Janeiro. Até 1973 foi usada por via oral e desde então pela via intradérmica, segundo determinação do Ministério da Saúde (MS). Há consenso na literatura mundial de que o BCG intradérmico é eficaz contra as formas graves de TB, como meningoencefalite e TB miliar. A vacina deve ser aplicada o mais precocemente possível na infância, de preferência nas maternidades ou no primeiro mês de vida<sup>6</sup>.

No Brasil, o uso de BCG é prioritário em crianças de 0 a 4 anos, sendo obrigatória para menores de 1 ano, de acordo com a Portaria n.º 452 de 6/12/76 do Ministério da Saúde (MS).

Até recentemente, não haviam sido realizados estudos sobre a efetividade da vacina BCG na proteção de formas pulmonares da TB. Os estudos existentes até a década de 1980 eram, na maioria, ensaios clínicos, cujos resultados foram conflitantes. Havia o êxito da experiência inglesa, cuja eficácia vacinal foi de cerca de 80%; porém outros ensaios - americanos e africanos - inclusive o último dos grandes ensaios clínicos, conduzido em Madras, na Índia e desenvolvido para dirimir as dúvidas sobre a vacinação BCG existentes até o fim da década de 1970 - não mostraram eficácia da vacinação BCG.

Na década de 1990, diversos estudos caso - controle e caso - contato voltaram-se para avaliar a proteção quanto a meningoencefalite tuberculosa e evidenciavam efetividade acima de 80%. A posição da Organização Mundial da Saúde (OMS), desde então, reitera esta indicação<sup>7,13</sup>.

O primeiro estudo realizado no país para avaliar a efetividade da primeira dose da vacina BCG aplicada no período neonatal contra formas predominantemente pulmonares em escolares revelou proteção de 33% (95% CI: 0.01-0.54) e de 48% (95% CI: -0.01-0.73) contra formas extrapulmonares da doença. A baixa proteção apresentada para formas pulmonares é esperada em áreas tropicais<sup>15</sup>.

O uso do BCG é consenso na maioria dos países, com diferenças em relação a orientações acerca da faixa etária e número de doses. Apenas dois países (Estados Unidos e Holanda) não adotam seu uso na rotina. A OMS recomenda dose única da BCG ao nascimento para proteção de formas graves de TB em crianças, sendo esta estratégia corrente na maioria dos países em desenvolvimento<sup>2</sup>.

## ASPECTOS GERAIS DA VACINA BCG PRODUZIDA NO BRASIL

Produzida a partir da cepa Moreau, é fabricada pela Fundação Ataulpho de Paiva no Rio de

Janeiro. É considerada de boa potência quando comparada com outras estirpes de BCG produzidas no mundo, possuindo similaridades com outras cepas, o que foi demonstrado através de técnicas de fragmentação do DNA. Caracteriza-se, ainda, por alta virulência residual, ou seja, capacidade de gerar reação tuberculínica mais intensa e por tempo prolongado, quando da aplicação de PPD em vacinados. É apresentada sob a forma liofilizada, sendo muito sensível à luz solar, devendo ser armazenada entre 4º a 8º C. Sua aplicação é por via intradérmica, no braço direito, na altura da inserção do músculo deltóide. Pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas, inclusive com as de vírus vivos<sup>2,7</sup>.

### INDICAÇÕES

As recomendações do Ministério da Saúde<sup>4,5</sup> preconizam a vacinação dos seguintes grupos:

- todos os recém nascidos, com pelo menos 2 quilos de peso e sem intercorrências clínicas, preferencialmente na maternidade;
- recém nascidos, filhos de mães soropositivas ou com Aids;
- crianças soropositivas para HIV ou filhos de mães com Aids, desde que sejam não reatoras à prova tuberculínica e assintomáticas para a síndrome. Os vacinados sob essa condição deverão ser acompanhados pela vigilância epidemiológica, nos serviços de referência para Aids,
- contatos de doentes com hanseníase, de acordo com as normas estabelecidas pelo programa de Controle da Hanseníase do MS.

### CONTRAINDICAÇÕES

#### RELATIVAS

- Recém-nascidos com peso inferior a 2 quilos.
- Afecção dermatológica no local da vacinação ou generalizada.

- Uso de imunodepressores.

#### ABSOLUTAS

- Imunodeficiência congênita.
- Imunodeficiência adquirida
- HIV positivos com manifestações clínicas ou laboratoriais de imunossupressão.

#### EFEITOS ADVERSOS

Após a vacinação, com alguma frequência é observado aumento ganglionar na região axilar direita ou nas cadeias supraclaviculares, cervicais ou intercostais, às vezes volumoso. Isto não configura um efeito adverso da vacina. Se a adenomegalia não é dolorosa e não há sinal de supuração, deve-se apenas manter conduta expectante. Caso haja efeitos adversos como úlcera há mais de três meses ou maior do que 10 mm ou abscesso sem sinais flogísticos, pode ser tentado o tratamento com isoniazida por cerca de dois meses<sup>4</sup>.

Cabe lembrar que as reações locais após a vacinação, com evidentes sinais flogísticos, podem ser consideradas decorrentes de infecção bacteriana secundária e, neste caso, serem tratadas com antibióticos para germes comuns, como eritromicina ou cefalexina<sup>4</sup>.

A conduta nas complicações da vacina BCG em crianças infectadas pelo HIV ou com outras imunodeficiências ainda não está completamente estabelecida, além do que o próprio diagnóstico de reação adversa grave ao BCG é muito difícil na prática, exigindo a participação de especialistas.

O BCG é resistente a pirazinamida e, em geral, requer altas doses de outros medicamentos anti-tuberculose, como a isoniazida e a rifampicina. Em nosso país, a cepa de BCG Moreau-Rio de Janeiro tem sensibilidade à isoniazida e ao etambutol<sup>15,16</sup>.

## A REVACINAÇÃO BCG

A perda do efeito protetor da vacinação com BCG ao longo do tempo, foi identificada em locais com características diferentes entre si,

como é o caso da Inglaterra, Noruega e Índia, e levou alguns países, como Rússia e Portugal, Chile e Hungria a adotar o uso de doses repetidas de BCG para o controle da TB pulmonar<sup>2,6</sup>.

A Hungria, a partir de 1959, adotara a revacinação BCG em menores de 20 anos não reatores ao PPD e observou declínio da incidência de TB nos imunizados. Entretanto, tal não se verificou no Chile com doses repetidas de BCG. Na Finlândia, a partir de 1990, após a suspensão da revacinação BCG, não houve aumento do número de casos de TB no grupo não revacinado em relação aos que haviam sido revacinados com BCG<sup>2</sup>.

Estudos mais recentes, da década de 2000, sobre a revacinação BCG, como o ensaio clínico em Malawi, o estudo de custo-efetividade do Japão e o estudo retrospectivo de Hong Kong, não mostraram proteção conferida pela segunda dose de BCG. Por outro lado, no Malawi, houve redução de 50% dos casos de hanseníase<sup>2,3,10,12</sup>.

A revacinação BCG foi introduzida no Brasil em 1994, como reforço a vacinação feita ao nascer, através de recomendação do MS. O propósito era propiciar reforço imunogênico às crianças que haviam sido vacinadas ao nascer, permitir a vacinação daquelas que não haviam sido vacinadas ou das que haviam recebido a vacina de forma inadequada e, assim, aumentar a cobertura vacinal e oferecer proteção contra a hanseníase. Por razões operacionais foi adotada como faixa etária alvo a população de 6 a 14 anos, dispensando-se o teste tuberculínico prévio, visando aumentar a cobertura vacinal<sup>3</sup>.

Ao mesmo tempo iniciou-se um ensaio clínico controlado sobre a revacinação BCG no país, desenvolvido em Salvador e Manaus, o *BCG-Revac*<sup>13</sup>. A revacinação BCG no Brasil também ensejou outro estudo, do tipo caso-controle, que se desenvolveu em Recife<sup>7</sup>. Ambos não mostraram proteção contra a TB nos adolescentes revacinados. Os resultados foram semelhantes do ponto de vista da eficácia vacinal, cujos valores foram de 9% no *BCG-Revac* e 8% no caso-controle<sup>7,13</sup>. Cabe assinalar, contudo, que a eficácia vacinal foi de 37% nas

formas extrapulmonares de TB, principalmente ganglionar periférica e pleural<sup>13</sup>.

A noção de que a vacina BCG possa conferir proteção após alguns anos de sua aplicação, ensejou um estudo derivado do *BCG-Revac* que permitiu concluir que a primeira dose da vacina BCG empregada no Brasil é capaz de conferir proteção mais duradoura do que se admitia. Barreto e cols.<sup>1</sup> consideram que a proteção vacinal do BCG ao nascer dure 20 anos.

A partir de junho de 2006 o Programa Nacional de Imunizações do MS através de nota técnica recomendou a suspensão da revacinação BCG em crianças de 6 a 10 anos no país. A segunda dose de BCG foi mantida, porém, para os contatos de Hanseníase<sup>3</sup>.

## PERSPECTIVAS DE NOVAS VACINAS CONTRA A TUBERCULOSE

Nas últimas décadas, vêm sendo desenvolvidos vários experimentos na área de prevenção da TB. Isso porque a atual vacina BCG guarda várias limitações em sua proteção contra a TB, quanto à reativação endógena da TB, proteção de pessoas já infectadas por outras micobactérias ou de infectados pelo HIV. Outros aspectos a serem considerados também são a necessidade de aplicação por via parenteral, sua duração limitada, grande variabilidade de cepas em uso, o risco de efeitos adversos locais em sadios e de doença disseminada pela vacina, em imunodeprimidos, além da dificuldade de interpretação do teste tuberculínico em vacinados pelo BCG<sup>9,14</sup>.

Atualmente há tendência de se considerar que a melhor imunização contra a TB poderia ser alcançada em duas instâncias: uma vacina preparada com micobactéria levaria inicialmente a resposta do tipo Th-1 contra o *M. tuberculosis* e, uma segunda vacina, desencadearia o efeito *booster*, ou de reforço, da primeira. Assim, alguns investigadores buscam desenvolver uma vacina que gere o efeito *booster* nas pessoas que receberam BCG ao nascer, obrigatória em muitos países em desenvolvimento. Uma linha importante de investigação é a que

pesquisa a imunização através de mucosa contra a TB, empregando a via oral e intranasal, com uso de aerosol, o que facilitaria sobremaneira a administração da vacina, ampliando a cobertura vacinal em muitas áreas do mundo<sup>9,11</sup>.

A literatura cita vários modelos experimentais de vacinas:

1. de DNA
2. de subunidades usando antígenos secretados ou recombinantes;
3. vetorizadas por microorganismos vivos, como BCG e *Salmonella*;
4. vetorizadas por sistemas de liberação controlada como microesferas, lipossomas e sistemas monoleína;
5. de micobactérias atenuadas, saprófitas e BCG recombinante

No Brasil, Célio Silva e seu grupo na USP/Ribeirão Preto vêm desenvolvendo estudos promissores com a vacina de DNA recombinante *DNAhsp65*, que por suas características de eficácia e segurança é uma das cinco candidatas em nível internacional para entrar em estudos clínicos de fase 1 em humanos<sup>8</sup>. Além da prevenção, esta vacina mostrou a propriedade de curar casos de TB, de TB crônica, TB latente e de TB multiresistente. Também impediu a reativação da doença em animais imunossuprimidos e, associada à quimioterapia, reduziu o tempo de tratamento. Outro aspecto relevante é seu bom desempenho em tumores, leishmaniose, paracoccidiodomicose e Hanseníase<sup>8</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. BARRETO, M.L., CUNHA, S.S., PEREIRA, S.M. et al. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* V. 9, p. 1171-3, 2005
2. BARRETO, M.L., PEREIRA, S.M., FERREIRA, A.A. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *J Pediatr (Rio J)*. v. 82 (3 Suppl) p. S45-S54, 2006.
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. PNI. Nota técnica N0. 66/CGPNI/DEVEP/SVS/MS. 2006.

4. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Segundo informe técnico sobre a vacinação/revacinação BCG. FUNASA. Brasília, 1994. 56p.
5. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. Brasília, DF, 2002. 98p.
6. CAMARGOS, P.A.M., SOUZA, G.R.M. Vacinação BCG. In: Sant'Anna CC. Tuberculose na infância e na adolescência. Rio de Janeiro, Atheneu, 2002. p. 205-217.
7. DANTAS, O.M., XIMENES, R.A., DE ALBUQUERQUE, M. de F. et al. A case-control study of protection against tuberculosis by BCG revaccination in Recife, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. V. 10. p. 536-541, 2006.
8. INSTITUTO MILÊNIO REDE TB. Rede brasileira de pesquisas em tuberculose: relatório das atividades de pesquisa 2002-2004. s.l. 2005, 1000 p.
9. LARKIN, J.M., VON REYN, C.F. BCG and new vaccine against tuberculosis. In: Schlossberg D (Ed). *Tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial infections*. 5ª. ed. N York, McGraw-Hill, 2006, p. 117-32.
10. LEUNG, C.C., TAM, C.M., CHAN, S.L. et al. Efficacy of the BCG revaccination programme in a cohort given BCG vaccination at birth in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*. vol. 5, p. 717-23, 2001.
11. MARTIN, C. The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG? *Eur Resp J*. v. 26, p. 162-167, 2005.
12. RAHMAN, M., SEKIMOTO, M. et al. Is Bacillus Calmette-Guerin revaccination necessary for Japanese children? *Prev. Med* v. 35, p. 70-7, 2002.
13. RODRIGUES L.C., PEREIRA S.M., CUNHA S.S. et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomized trial. *Lancet* v. 366, p. 1290-5, 2005.
14. SANT'ANNA C.C. Tuberculose na infância. In: Kritski AL, Conde MB, Souza GRM. *Tuberculose: do ambulatório à enfermaria*. Rio de Janeiro, Atheneu, 2005. p. 171-80.
15. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. II Diretrizes brasileiras para a tuberculose. *J Bras Pneumol* vol 30 supl. 1 p. S1-S86, 2004.
16. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Genebra, WHO/HTM/Tb/ 2006.371, 2006, 41 p.

## ABSTRACT

Non systematic revision of the literature, focusing aspects of the BCG vaccination, BCG revaccination and perspectives of new vaccines against tuberculosis, of interest in Pediatrics. Official sources of Ministry of Health - Brazil, the World Organization of the Health (Stop TB), Rede TB and database Medline were consulted.

BCG vaccination in new born continues being important strategy to avoid tuberculous meningitis; in Brazil BCG vaccine's protection is durable and lasts by the end of the adolescence. Still today there are not new vaccines against tuberculosis that can be used in practice.

# TITULAÇÃO DOS AUTORES

## EDITORIAL

### **Luciano Abreu de Miranda Pinto**

Professor Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

## ARTIGO 1: IMUNIZAÇÕES EM DEBATE

### **Luiz Antonio Alves de Lima**

Professor Adjunto do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Médico Infectologista do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ.

Residência Médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias – Hospital Emílio Ribas (SP). Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias – UFRJ.

Doutorado em Doenças Infecciosas – Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (EUA).

Endereço para correspondência: Rua Fonte da Saúde, 61 Apt 702, Lagoa, Rio de Janeiro, CEP 22471-210; RJ; Tel.: (21) 2527-8335; Fax: (21) 2299-8250; e-mail: llima@acd.ufrj.br

## ARTIGO 2: IMUNIZAÇÃO NOS PRIMEIROS ANOS DE VIDA: AS VACINAS DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES

### **Luciano Abreu de Miranda Pinto**

(Vide Editorial)

## ARTIGO 3: IMUNIZAÇÃO EM ADOLESCENTES

### **Claudio Abuassi**

Médico do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (NESA). Chefe do Serviço de Pediatria do Hospital Central Aristarcho Pessoa

Endereço para correspondência: Av Gastão Senges nº 245 aptº 605 – Barra da Tijuca – Rio de Janeiro – RJ / Telefone: 99658585 / Fax: 21064045 e-mail: abuassi.claudio@gmail.com

## ARTIGO 4: VACINAÇÃO EM IDOSOS

### **Francisco J. Oliveira**

Mestre em Saúde Coletiva  
Médico da Universidade Aberta da Terceira Idade  
Núcleo de Atenção ao Idoso – UERJ

Rua São Francisco Xavier, 524 Bloco F Sala 10147  
CEP:20550-900 Tel: 2587-7191 email: fran@uerj.br

**Luciana B. da Motta**

Mestre em Saúde Coletiva  
Especialista em Geriatria e Gerontologia  
Médica da Universidade Aberta da Terceira Idade  
Núcleo de Atenção ao Idoso – UERJ

**ARTIGO 5: A IMUNIZAÇÃO  
CONTRA A TUBERCULOSE**

**Clemax C. Sant'Anna**

Professor associado do Departamento de Pediatria  
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal  
do Rio de Janeiro (UFRJ). Membro da Rede TB.

**Sidnei Ferreira**

Professor assistente do Departamento de Pediatria  
da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Endereço para correspondência: Clemax  
Couto Sant 'Anna – R. Sá Ferreira 159 ap. 402  
– Copacabana. / 22071-100, Rio de Janeiro, Rj.  
Email : clemax@vetor.com.br

**ARTIGO 6: IMUNIZAÇÃO EM  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
INFECTADOS PELO HIV**

**Denise C. N. Sztajnbok**

Professora Assistente de Pediatria da Faculdade de  
Ciências Médicas da Universidade do Estado do  
Rio de Janeiro – FCM-UERJ  
Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela  
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Endereço para correspondência: Rua Álvaro  
Ramos 405 apto 804 bl1 / Botafogo CEP 22280110  
Telefones:22757372 (residência) e 99961179  
(celular)  
Email: denises@rio.skydome.net