

Aspectos da Eficácia da Vacinação e da Revacinação BCG

Maria de Fátima Bazhuni Pombo March¹
Clemax Couto Sant'Anna²

Resumo

Os autores fazem revisão da literatura sobre aspectos gerais da eficácia da vacinação e da revacinação BCG em crianças, com ênfase aos países em desenvolvimento, assinalando o papel reconhecido desta vacinação na proteção contra formas graves da tuberculose, como é o caso da meningoencefalite e da disseminação miliar. Comenta-se sobre indicações e contra-indicações da primo-vacinação e da revacinação BCG, recentemente introduzida no Brasil, por orientação do Ministério da Saúde.

Unitermos: vacinação BCG, revacinação BCG, vacina BCG, pediatria.

Vacinação BCG

A vacina BCG (Bacilo de Calmette e Guérin) é utilizada desde 1921. Nos últimos 40 anos foram administradas 3

bilhões de doses, imunizando 70% das crianças do mundo. Originou-se de um bacilo tuberculoso bovino que foi cultivado no Instituto Pasteur, na França, obtido através de 231 passagens em série durante um período de 13 anos. Ocorreu neste processo uma mutação genética que tornou o germe avirulento com propriedades imunogênicas protetoras contra a tuberculose, constituindo-se no *Mycobacterium bovis* BCG.

No Brasil, a vacinação BCG difundiu-se rapidamente a partir de 1925; em 1930, já era empregada em muitos países. Neste ano, ocorreu o "acidente de Lubeck", quando de 251 crianças vacinadas por via oral, 77 faleceram de tuberculose no primeiro ano de vida e outros tiveram sérios processos de duração crônica¹. Investigações posteriores mostraram que no preparo da vacina, por engano, bacilos

tuberculosos de outra cultura virulenta, foram misturados com os de BCG. Apesar do esclarecimento à comunidade científica, muitas dúvidas permaneceram, até que em 1948, no I Congresso Mundial do BCG, no Instituto Pasteur, concluiu-se pelo eficiente poder protetor da vacina, baseado em vários estudos².

Posteriormente, visando-se a evitar variações no grau de proteção da vacina, as passagens culturais em série, empregadas na sua produção, foram substituídas pelo sistema lote de semente (*seed lot*), conservando-a liofilizada e reconstituindo-a em doses necessárias para consumo. A cepa trazida para o Brasil foi cultivada por Arlindo de Assis na Fundação Atauilho de Paiva - cepa Moreau - Rio de Janeiro -, adquirindo características próprias. Quando comparada com as de Paris, Moscou, Londres e outras, mostrou

1. Professora Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Serviço de Pneumologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) da UFRJ.

2. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFRJ. Serviço de Pneumologia do IPPMG-UFRJ.

possuir maior "virulência residual", com resposta tuberculínica intensa e duradoura. Hoje em dia é considerada a segunda com maior poder imunogênico depois da cepa Pasteur. Até 1973 foi usada por via oral, depois, por via intradérmica, que é a melhor dentre os métodos parenterais¹.

Há estudos avaliando a eficácia da vacinação BCG desde o início de sua utilização. Os "inquéritos intra-familiares" e "ensaios clínicos", ministravam BCG ao nascer, a filhos de tuberculosos enquanto alguns irmãos permaneciam-se a vacina^{2,3}. Outros estudos realizaram-se em coortes especiais, como enfermeiras e estudantes da área de saúde, visando avaliar o adoecimento naqueles grupos. Sempre observou-se menor número de doentes dentre os vacinados quando comparados com os não vacinados e dentre os vacinados doentes, menor número de casos graves, como meningoencefalite do que entre os não vacinados. No entanto, estes trabalhos foram muito criticados por sua metodologia e estudo estatístico deficientes.

Ensaio clínicos controlados sobre a eficácia da BCG contra a tuberculose desenvolvidos desde a década de 50 até 1972, envolveram 150.000 pessoas, com resultados que variaram de 0 a 80% de eficácia (Quadro 1).

A análise destes estudos realizada por tem Dam et al⁹, em 1976, atribui esta discrepância a cepas vacinais diferentes - mais potentes ou menos potentes -; sensibilização de grupo populacionais por micobactérias atípicas que seriam "concorrentes" do BCG na proteção; fatores nutricionais e genéticos, além de aspectos epidemiológicos de tuberculose nas várias regiões do mundo. No entanto, não se encontrou uma razão que explique irrefutavelmente tais diferenças^{2,7}. Segundo Clemens et al², estas diferenças devem-se principalmente a problemas metodológicos nos estudos, e não ao próprio BCG. Ao final dos anos 60, foi realizado na Índia, ensaio controlado com 260.000 habitantes de todas as idades, que mostrou resultado nulo após 7 anos e meio de seguimento. Após 15 anos de seguimento, mostrou peculiaridades inesperadas, como proteção mé-

dia de 17% nos menores de 5 anos, o que não foi cientificamente explicado³.

Seguiu-se nova fase na avaliação da eficácia protetora da BCG com estudos retrospectivos de caso-controle e caso-contato, mais simples e com metodologia estatística adequada. Estas, substituíram as pesquisas prospectivas anteriores, nas quais o tempo de acompanhamento prolongado e a dificuldade de confirmação diagnóstica de tuberculose, eram fatores limitantes, especialmente para avaliação de crianças pequenas³.

Estas investigações concentram-se em crianças, ao contrário dos estudos clássicos, prospectivos. Foram realizados em países subdesenvolvidos, exceto um, no Canadá, que assim mesmo, avaliou o efeito protetor numa população indígena. Portanto a vacina foi analisada em condições normais de operação nestes países, com todas as dificulda-

Quadro 1 - Ensaio Controlados⁹

Coortes	Idade dos Vacinados	Proteção %
Grupo A - Índices de Proteção Aceitáveis em Saúde Pública		
(91) Índios norte-americanos	0 a 20 anos	80
(81) Crianças de Chicago	0 a 3 meses	75
(14) Escolares, Inglaterra	14 a 15 e meio anos	78
Grupo B - Índices Baixos de Proteção		
(63) Porto Rico-População geral	1 a 18 anos	31
(21) Alabama/Geórgia	População > 5 anos	14
(33) Mandamapalle, Índia	População todas as idades	31
Grupo C - Resultados Nulos		
(20) Geórgia - escolares	6 a 17 anos	Nenhuma
(8) Illinois, escolares retardados	adolescentes	Nenhuma

des a eles inerentes. Há 3 estudos brasileiros dentre eles. Quanto à eficácia da vacina, os valores variaram de 16% a 88% em todas as formas clínicas e idades; esta variação havia sido de 0 a 80% nos antigos estudos prospectivos. Para as formas graves-miliar e meningoencefalite a eficácia oscilou entre 82,4% e 99,6%.

Devemos enfatizar a abordagem metodológica adequada, principalmente na escolha dos controles neste tipo de estudo (Quadro 2).

No Brasil, em 1987, a análise dos dados do Programa nacional de tuberculose, mostrou que em São Paulo, onde a cobertura vacinal havia sido de 80% em toda a década, a

incidência de meningoencefalite tuberculosa foi de 1,05/100000; já no RS, onde até 1989 as crianças só eram vacinadas a partir de 5 anos, registrou-se incidência de 3,3/100000, ou seja, três vezes maior^{1,5}.

Estudos epidemiológicos realizados na Romênia, países escandinavos e Suécia,

Quadro 2

Características dos estudos de casos e controle e dos estudos com contatos realizados recentemente com a vacina BCG¹

Tipo [§]	Local	Ref.	Nº*	Período de estudo	Faixa Etária ⁺	Formas clínicas ^{''}	Efeito protetor ^ε (IC a 95%)
CC	Cali, Colômbia	25	498	1977-82	<15	P	16,0% (NS) (-62,0% a +57,0%)
EC	Lomé, Togo	26	1421	1983-85	<6	P e EP	66,0% (54,0%-74,0%)
CC	Manitoba, Canadá	27	284	1979-83	<15	P e EP	61,0% (31,0%-78,0%)
EC	Bangkok, Tailândia	28	1506	1981-84	<5	P e EP	53,0% (38,0%-64,0%)
CC	Buenos Aires Argentina	29	759	1981-82	<15	P e EP	81,0% [((74,2%-87,7%)
CC	São Paulo, Brasil	30	657	1981-83	<4	M	88,0% (78,9%-93,2%)
CC	Rangun, Birmânia	31	1866	1982-85	<5	P e EP	39,0% = (22,0%-52,0%)
CC	Recife, Brasil	32	48	1975-85	<5	M	83,8% (4,5%-96,5%)
CC	B. Horizonte, Brasil	33	135	1975-81	<5	M	82,4% (56,5%-92,8%)

. §: CC = estudo de caso-controle, EC = estudos com contatos.

. ||: número indicador da referência bibliográfica.

. *: número de crianças estudadas.

. +: a faixa etária da população de cada estudo foi expressa em anos.

. '': P = pulmonar, EP = extrapulmonar e M = meníngea. Em todos os estudos que incluíram formas P e EP, houve predomínio acentuado das primeiras, para as quais correspondem, na prática, os resultados do efeito protetor.

. ε: para fins comparativos calculou-se o efeito protetor dos estudos desenvolvidos no Recife e em Belo Horizonte, segundo a fórmula $EF = 100(1-R)$, ressaltando-se que tais valores não constam dos textos originais. IC = intervalo de confiança.

(||) para as formas graves, 99,6%.

(=) para as formas disseminadas, 80,0%.

também mostraram acentuada redução da tuberculose na infância com a vacinação BCG.

Há portanto, consenso na literatura mundial de que o BCG intradérmico é eficaz contra formas graves de tuberculose primária, como meningoencefalite e miliar (granúlia). É na atualidade, a melhor arma contra a primoinfecção por *M. tuberculosis*.

A vacinação BCG está indicada o mais precocemente possível em todos os recém-nascidos, nas crianças HIV positivas assintomáticas e nos filhos de mães HIV positivas. Deveria ser aplicada nas maternidades, de modo a aumentar a cobertura vacinal no país. É contra-indicada nos indivíduos HIV positivos, sintomáticos^{1,10}.

Olivier, na França⁶, enfatiza o valor da política de vacinação e revacinação BCG, destacando que o custo destas duas doses na população se equivale ao despendido para tratamento de dois pacientes com meningoencefalite tuberculosa.

Revacinação BCG

A revacinação BCG foi introduzida, ou melhor, reintroduzida no Brasil em 1994, como reforço à primo-vacinação que é feita rotineiramente nos recém-nascidos ou lactentes, por volta do primeiro mês de vida¹. Esta política de vacinação se

deveu à constatação da ocorrência recente de casos graves de tuberculose, inclusive de meningoencefalite, em jovens, faixa etária que anteriormente era relativamente poupada. Possivelmente, a epidemia de SIDA/AIDS influiu neste acontecimento. Justifica-se pois, novo estímulo com BCG num momento em que a imunidade do indivíduo estaria perdendo a proteção conferida pela vacinação ao nascer, ou seja, após 10 a 15 anos, prazo aceito em comunidades sem grandes problemas de desnutrição⁴. Pode-se especular que nas áreas onde há grande número de desnutridos, o tempo de proteção da vacina seja menor.

A perda do efeito protetor do BCG pôde ser identificada em alguns países com características diferentes entre si, como é o caso da Inglaterra, Noruega e Índia, para citar locais onde houve eficácia elevada da vacina que decaiu com o passar do tempo. Na Noruega, adolescentes vacinados aos 13 anos, tiveram proteção inicial de 90% nos primeiros 5 anos, decaindo para 56% nos últimos 5 anos. Na Índia, em Mandamapalle, aos 12 anos a proteção do BCG era de 46% e aos 21 anos, de 20%. A experiência da Inglaterra, com a vacinação de descendentes de asiáticos, mostrou proteção inicial, nos três primeiros anos de 77%, caindo aos 12 anos para 27%. Mais uma vez a disparidade de re-

sultados se deve a diferenças metodológicas nos estudos e a fatores de exposição destas comunidades ou ainda, eventualmente a etnias distintas. Alguns países adotaram a revacinação BCG, como a Hungria, e puderam acompanhar importante redução da incidência de tuberculose na população¹. Ainda não foi publicado nenhum ensaio controlado sobre revacinação BCG.

Levando em conta a grande evasão escolar existente no país, o Ministério da Saúde, optou por recomendar o reforço da vacinação BCG à entrada da escola e não na adolescência, deixando, porém, a cargo dos Estados eleger a época de maior abrangência desta revacinação. Assim, esta deverá ser feita por volta dos 6 anos, quando a criança for admitida à escola⁸.

Do mesmo modo, por razões operacionais, é dispensável o teste tuberculínico prévio e além do mais, a revacinação ofereceria uma proteção adicional, no caso, contra a hanseníase. Já foi demonstrado que mais de uma cicatriz de BCG na população, se relaciona com eficácia protetora de 90% contra lepra⁵.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. 2º Informe técnico sobre vacinação/revacinação

- BCG. Fundação Nacional de Saúde. Brasília. DF. 1994.
2. CAMARGO, P.A.M.; GUIMARÃES, M.D.C.; ANTUNES, C.M.F. - Risk assessment for acquiring meningitis tuberculosis among children not vaccinated with BCG: a case-control study. Intern. Journ. Epidemiol. n.1, v.17, p.193-7, 1988.
 3. CAMARGOS, P.A.M.; GUIMARÃES, M.D.C. - BCG: a eficácia discutida. J. Ped. v. 64, n.11/122, p. 491-5, 1988.
 4. CROFTON, J.; HORNE, N.; MILLER, F. - Tuberculosis clínica. UICTER/TALC. Trad. espanhol. Macmillan Education. 1994.
 5. LOMBARDI, C.; PEDRAZZANI, E.S.; PEDRAZZANI, J.C.; FERREIRA Fº, P.; ZICKER, F. - Eficácia protectora del BCG contra la lepra en São Paulo, Brasil. bol. Oficina. Sanit. Panam 119(5): 415-21, 199.
 6. OLIVIER, C. - L'enfant et la tuberculose. pre Presse Med. v. 22, n. 34, p. 1721-3, 1993.
 7. ROSEMBERG, J. - Tuberculose atual no mundo e no Brasil. Bol. Soc. Paulista Pneumo. Tisio., ano 3, n. 4, ago. 1995.
 8. SANT'ANNA, C.C. - Ressurgimento da tuberculose e revacinação BCG. Editorial. Arq. bras. Pediatr. v. 64, n. 11/12, p. 491-5, 1988.
 9. TEN DAM, H.G. et al. - Present knowledge of immunization against tuberculosis. Bull. WHO v. 54, p. 255-69, 1976.
 10. WORLD HEALTH ORGANIZATION - HIV associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. WHO/TB/92.166, 1992 (mimeo).