



EDITORIAIS

Quimioprofilaxia da tuberculose em crianças vacinadas com BCG: indicações e indagações

Antituberculosis chemoprophylaxis in children previously vaccinated with BCG: indications and questions

Paulo A.M. Camargos*

“... a Liga resolveu, em Barcelona, a publicação de uma obra na qual serão estudados, de forma sistemática e completa, os males humanos, segundo categorias e espécies. O senhor vai objetar: para que adiantam categorias, espécies e sistemas? Respondo-lhe: a ordem e a classificação formam o começo do domínio e o inimigo mais perigoso é o inimigo desconhecido. A obra indicará para cada caso os remédios que lhe parecem apropriados.”

(Thomas Mann, A montanha mágica, 1924)

Desde a publicação do clássico trabalho de Ferebee¹, o emprego da isoniazida na quimioprofilaxia da tuberculose inscreveu-se definitivamente na literatura especializada. Além de sua baixíssima toxicidade em crianças, ali ficou demonstrado que a eficácia pode alcançar 90% com a administração supervisionada da droga, reduzindo-se entre 25% e 60% em condições de campo.

David e colaboradores² publicam artigo oportuno e original neste fascículo do Jornal de Pediatria, onde sugerem a ampliação das indicações originalmente propostas por Ferebee¹ a crianças que, embora vacinadas, pertençam a grupos de risco, suscitando com isso um debate necessário sobre o assunto. As recomendações para quimioprofilaxia propostas pelos autores traduzem, com fidelidade, a tendência ora predominante e defendida por várias autoridades -nacionais e internacionais- em tuberculose, entre as quais os próprios autores deste trabalho. Claro está que é impossível prever se um contactante vacinado de caso recém-descoberto, uma, entre as categorias de risco definidas pelos autores, e que apresenta uma reação de 15 mm ou mais ao teste tuberculínico estaria ou não protegido.

Veja artigo relacionado na página 413

A instituição de quimioprofilaxia nestes indivíduos estaria justificada para reduzir ou evitar o risco de adoecimento a curto e a longo prazo. Mas, em se tratando de pacientes anteriormente vacinados, a eficácia da isoniazida se manteria nos mesmos patamares descritos por Ferebee¹? O BCG não evita a primoinfecção, mas como ele impede ou dificulta a disseminação hematogênica, ele interferiria na patogênese da tuberculose pulmonar tal como ela é descrita em pessoas não vacinadas?

Assim, a discussão em torno da quimioprofilaxia em vacinados requer uma breve revisão sobre o efeito protetor do BCG. O estudo que englobou o maior número de indivíduos foi realizado em Hong Kong, entre 1978 e 1982, onde, à época, a cobertura vacinal era virtualmente 100% e o risco anual de infecção considerável. Nele foram incluídas as 300.000 crianças nascidas naquele período e, entre estas, até o final de 1991, foram diagnosticados 143 casos de tuberculose, ou seja, uma prevalência de 0,00047% em 9 a 13 anos de observação³.

Mais recentemente, a eficácia do BCG foi avaliada em meta-análises,^{4,5} onde foram incluídas duas investigações realizadas no Brasil. Os autores estimaram que a eficácia média para todas as apresentações da tuberculose na criança situou-se em torno de 74% nos ensaios controlados e de 52% nos estudos de caso-controle. Estas proporções se elevariam, respectivamente, a 78% e 82% para formas

* Professor Adjunto, Doutor, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina e Chefe da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais.

disseminadas e para apresentações clínicas cujo diagnóstico de tuberculose fora comprovado laboratorialmente. Ademais, a proteção se manteria ao longo dos 10 anos seguintes à vacinação.

Dois outros estudos avaliaram a eficácia vacinal em crianças de Lomé⁶ e Edimburgo⁷ expostas às mesmas condições vivenciadas em nossos ambulatórios, pois que coabitavam com pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera. Em ambos os casos a eficácia situou-se em torno de 62%. Muito embora o objetivo principal destas investigações tenha se dirigido para a verificação da eficácia no momento do diagnóstico do caso-índice, resultados secundários do primeiro deles⁶ permitem outras análises. Por exemplo, quando se compara a estimativa do risco de adoecimento por tuberculose (calculada pelo autor deste editorial) entre os contactantes vacinados com BCG com até 5 mm de endureção ao PPD RT 23 e aqueles com mais de 16 mm, obtém-se diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$; *Odds ratio* = 3,11, IC 95%, 1,48-6,56), corroborando assim as indicações de isoniazida propostas de David e colaboradores². Mas em indivíduos vacinados com a estirpe de BCG empregada no Brasil, qual seria o melhor ponto de corte para se indicar a quimioprofilaxia em vacinados? Endurações iguais ou superiores a 5 mm – como sugerido no Consenso Brasileiro de Tuberculose de 1997⁸ –, a 10 mm ou a 15 mm? Como interpretar o teste tuberculínico num indivíduo revacinado? Como o risco de adoecimento se reduz com o tempo, contactantes reatores-fortes de pacientes diagnosticados no presente ou no passado seriam abordados da mesma forma? Lactentes jovens e escolares, vacinados e reatores-fortes, preencheriam idênticos critérios para quimioprofilaxia? Haveria um grupo de contactantes que seriam submetidos exclusivamente a controle e seguimento clínicos, como aliás recomenda o mesmo Consenso no capítulo intitulado ‘abordagem dos contactantes’⁸?

Por outro lado, a epidemiologia distingue eficácia - obtida em condições controladas pelo investigador-, de efetividade. Para uma mesma medida profilática ou terapêutica, esta última apresenta índices geralmente menores, pois exprimirá resultados decorrentes de sua introdução na prática médica, e nesta situação, a taxa de adesão constitui um dos motivos para a redução da eficácia. No artigo de David e colaboradores² observa-se que 27% interromperam o uso da isoniazida. Carvalho e colaboradores, um outro grupo de pesquisadores cariocas, constataram uma taxa de abandono duas vezes maior, ou seja, 54,8%⁹.

Dessa forma, a efetividade global da quimioprofilaxia será determinada não apenas pela eficácia da isoniazida, mas também sofrerá interferências do efeito protetor do BCG e da taxa de adesão. Parte desse exercício clínico-epidemiológico foi recentemente desenvolvida por Lambert¹⁰, estimando o impacto da quimioprofilaxia na África do Sul, onde a cobertura vacinal é da ordem de 95% entre os menores de um ano, proporção próxima àquela alcançada no Brasil. O autor concluiu que, para se evitar um único

caso de tuberculose ativa na população infantil, seria necessária a administração de quimioprofilaxia a 22 crianças.

Qual seria então a efetividade da quimioprofilaxia no contexto epidemiológico da tuberculose no Brasil? Um dos pontos de partida para obter a resposta é a avaliação do *remédio apropriado* (de Mann) em um estudo controlado (como demonstrado por Ferebee), como por exemplo, aquele que incluísse dois grupos (com e sem isoniazida) de contactantes de casos novos, vacinados com BCG, reatores ao teste tuberculínico, e composto, especialmente, por crianças menores de 15 anos de idade. Mais sofisticada do ponto de vista metodológico seria a investigação da qual participassem indivíduos revacinados, para os quais o efeito protetor ainda não é amplamente conhecido e não se dispõe de parâmetros de interpretação do teste tuberculínico. Um projeto dessa envergadura, de relevância científico-social indiscutível, deveria ser coordenado pelo Ministério da Saúde e teria, idealmente, um caráter multicêntrico. Num primeiro momento seriam geradas informações sobre a eficácia do BCG entre os contactantes e no decorrer de alguns (dois a quatro?) anos, a eficácia da quimioprofilaxia entre vacinados e revacinados, se esses participassem da pesquisa.

Referências bibliográficas

1. Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res* 1969;17:29-106.
2. David SG, Sant' Anna CC, Marques AM. Estudo de 100 casos de quimioprofilaxia da tuberculose na infância em hospital público. *J pediatr (Rio J)* 2000; 76: 413-20.
3. ten Dam HG. BCG vaccination: na old idea revisited. In: Rossman MD, MacGregor RR, eds. *Tuberculosis*. New York: McGraw-Hill; 1995. p.109-28.
4. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS. The efficacy of Bacillus Calmette-Guérin vaccination in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271:698-702.
5. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995;96:29-35.
6. Tidjani O, Amedome A, ten Dam HG. The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. *Tubercle* 1986;67:269-81.
7. Capewell S, Leitch AG. The value of contact procedures for tuberculosis in Edinburg. *Br J Dis Chest* 1984;78:317-29.
8. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Tuberculose-1997. *J Pneumol* 1997;23:279-336.
9. Carvalho ACC, Brito Z, Figueira MM, DeRiemer K, Kritski AL. The use of two tuberculin skin tests for the evaluation of tuberculosis infection among close contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur Respir J* 2000; 16 (Suppl 31): 172S.
10. Lambert ML. Tuberculosis chemoprophylaxis for infants and teenagers. *Lancet* 1999; 354:160.