



## Vacina BCG: via percutânea ou intradérmica?

*Percutaneous or intradermal BCG vaccine?*

Lucia F. Bricks\*

### Resumo

**Objetivo:** As variações na eficácia da vacina BCG têm sido atribuídas a diversos fatores do hospedeiro, ambiente, cepas vacinais, dose e métodos de administração da vacina. O objetivo deste estudo é analisar os métodos intradérmico e percutâneo no uso da vacina BCG.

**Fontes dos dados:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica referente ao período de 1987 a 2002 no MEDLINE e Lilacs (OPS/Bireme), através das palavras-chave "vacina BCG/administração", "eficácia", "eventos adversos", "tuberculose/prevenção" e "eficácia". Alguns artigos publicados antes de 1987 foram incluídos devido à sua relevância para a discussão do tema.

**Síntese dos dados:** Não existem estudos clínicos que permitam comparar a efetividade das vacinas BCG intradérmica e BCG percutânea. A BCG percutânea é menos reatogênica do que a BCG intradérmica, porém estimula de forma menos eficiente a produção de interferon-gama pelos linfócitos Th1, considerada como o melhor marcador da resposta imune protetora contra tubérculos.

**Conclusões:** Testes imunológicos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a via intradérmica é mais eficiente para estimular a resposta imune. O método intradérmico deve ser recomendado para a administração da vacina BCG.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(2):93-8: Vacina BCG/administração, eficácia, eventos adversos, tuberculose/prevenção e eficácia.*

### Introdução

A vacina BCG é uma das mais utilizadas em todo o mundo; entretanto, a tuberculose persiste como um dos mais importantes problemas de saúde pública<sup>1,2</sup>. No Brasil, no ano 2000, foram registrados 94.360 novos casos de tuberculose, apesar da queda significativa no número de casos de meningite tuberculosa em lactentes, associada ao aumento das coberturas vacinais<sup>3</sup>.

As variações na eficácia da vacina BCG têm sido atribuídas a diversos fatores relacionados ao hospedeiro, ambiente, cepas vacinais, dose e métodos de administração da vacina<sup>1,2</sup>.

A vacina BCG começou a ser utilizada em 1921 por via oral; posteriormente, passou-se a utilizar a via cutânea, devido à melhor indução da resposta cutânea de hipersensibilidade tardia (RCHT) à tuberculina, menor custo e menor taxa de eventos adversos<sup>4-8</sup>.

### Abstract

**Objective:** To compare the intradermal and percutaneous routes of BCG administration.

**Sources of data:** A review of the literature published between 1987 and 2002 was carried out in the MEDLINE and Lilacs databases. The following key words were used: BCG vaccine/administration, adverse effects, efficacy, tuberculosis/prevention and control. Some articles published before 1987 were included because of their relevance to the topic.

**Summary of the findings:** There are no clinical studies comparing the efficacy of intradermal and percutaneous BCG. Percutaneous BCG causes a weaker reaction, however it is also less efficient in stimulating gamma-interferon production by Th1-lymphocytes, which is considered as the best marker of the anti-tuberculin immune response.

**Conclusions:** *In vivo* and *in vitro* studies suggest a better immune response with intradermal BCG. The intradermal method should be recommended for BCG administration.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(2):93-8: BCG vaccine/administration, adverse effects, efficacy, tuberculosis/prevention and control.*

A vacina BCG utilizada no Brasil contém bacilos Calmette Guérin vivos, atenuados e liofilizados da cepa Moureaux-Rio de Janeiro. A Fundação Atauilho de Paiva (RJ) produz a vacina BCG para uso intradérmico (BCG-ID), em apresentações de 1 mg, 2 mg ou 5 mg (correspondendo a 10, 20 ou 50 doses), e vacina concentrada, para uso percutâneo (BCG-PC), que contém 40 mg. Ambas as apresentações devem ser reconstituídas de acordo com a orientação do fabricante antes da administração, que é feita na altura da inserção do deltóide direito.

O Ministério da Saúde recomenda aplicar 0,1 ml da vacina BCG (1 mg/ml) por via intradérmica<sup>3</sup>; entretanto, em muitas clínicas privadas, emprega-se a BCG por via percutânea.

Como salientamos, a apresentação para uso percutâneo é concentrada (40 mg). A vacina percutânea deve ser reconstituída com 1,0 ml de solução fisiológica (40 mg/ml correspondem a 200 milhões de bacilos vivos). Recomenda-se colocar uma gota da vacina reconstituída na região de inserção inferior do deltóide direito, espalhando essa gota numa área com 1,5 cm de largura por 3 cm de comprimento, utilizando-se o bordo do próprio multipunc-tor, que será utilizado para a aplicação percutânea.

\* Professora Doutora, Dep. de Pediatria da FMUSP. Médica Assistente do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Fac. de Medicina da Univ. de São Paulo. Membro da Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações da Sec. de Estado da Saúde do Estado de São Paulo.

Artigo submetido em 07.05.03, aceito em 14.07.03.

O multipunctor é um dispositivo semelhante a um cilindro com pequenas agulhas, que deve ser pressionado fortemente sobre a pele, na área em que foi espalhada a vacina. Recomenda-se fazer uma segunda pressão com o aparelho sobre a pele, na área adjacente à primeira aplicação e, em seguida, com o bordo do aparelho, espalhar novamente a vacina sobre a região.

Até que a vacina esteja seca, as pessoas vacinadas não devem ser expostas ao sol, e não se deve molhar a região.

Ao contrário da técnica intradérmica, a percutânea não permite estimar a dose inoculada de bacilos, pois é muito mais difícil avaliar a dose efetivamente injetada no estrato córneo. Além disso, variações na técnica de aplicação e diferentes dispositivos para uso da vacina percutânea podem interferir na carga de bacilos efetivamente administrada e na resposta à vacinação<sup>6-9</sup>.

Neste artigo, apresentamos os resultados de uma revisão da literatura sobre as controvérsias sobre a melhor técnica de aplicação da BCG, enfatizando-se os aspectos relacionados aos eventos adversos e à resposta imunológica ao uso da vacina por essas duas vias de administração. A pesquisa foi feita através dos bancos de dados do MEDLINE e Lilacs, utilizando-se como palavras-chave "vacina BCG" (administração, eficácia, eventos adversos) e "tuberculose" (prevenção e controle). Foram selecionados artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, nos últimos 15 anos (1987 a 2002).

### **Bases para a escolha da melhor via de administração da BCG**

A via intradérmica é a mais utilizada em todo o mundo e é a única recomendada pela OMS e pelo Ministério da Saúde do Brasil<sup>3</sup>. Entretanto, em alguns países, existe preferência pela via percutânea devido ao temor em relação aos eventos adversos associados à BCG-ID e à maior facilidade da técnica<sup>6,9-16</sup>.

A escolha do melhor método de vacinação deve levar em conta tanto a efetividade quanto a segurança das vacinas. A melhor forma de comparar a efetividade de diferentes procedimentos é através de estudos clínicos, de preferência prospectivos, controlados e avaliados pelo método duplo-cego, envolvendo grande número de indivíduos<sup>7</sup>.

A escolha do método de aplicação da BCG tem sido feita fundamentalmente com base na avaliação do perfil de reatogenicidade e capacidade das vacinas induzirem resposta imunológica de hipersensibilidade cutânea, não existindo estudos comparativos sobre a efetividade das diferentes técnicas de administração da BCG<sup>6</sup>.

Na discussão a seguir, serão apresentados os resultados de estudos que analisam os eventos adversos associados às diferentes técnicas de administração da BCG, os testes que avaliam a resposta imunológica à BCG *in vivo* e *in vitro* e, finalmente, os estudos que comparam as duas técnicas (ID e PC).

### **Eventos adversos associados à vacina BCG**

A BCG-ID causa uma reação local de evolução prolongada (10 semanas). Enquanto não ocorre a cicatrização, pode

haver presença de secreção no local de aplicação da vacina; enfartamento ganglionar na axila direita ocorre em 1 a 10%, e complicações supurativas em 0,1%. Mais de 95% dos vacinados com a vacina BCG-ID apresentam cicatriz (4 a 7 mm de diâmetro)<sup>3,5,6,17</sup>.

Os eventos adversos associados à vacina BCG são pouco frequentes, mas podem ocorrer complicações loco-regionais ou sistêmicas. Úlcera maior de 1 cm, abscesso subcutâneo e linfadenite regional supurada ocorrem em 0,4 por 1.000 vacinados e surgem nos primeiros 6 meses após a vacinação. Cicatriz hipertrófica e quelóide ocorrem em 4 por milhão de vacinados. Complicações sistêmicas e disseminação fatal são raras (< 1,5 por milhão)<sup>3,5,6,17</sup>.

As reações locais e sistêmicas dependem da cepa utilizada e são mais comuns em recém-nascidos do que em adolescentes. Os eventos adversos locais estão associados a problemas técnicos, como a aplicação no subcutâneo e a técnica de vacinação<sup>6,10,18,19</sup>.

A cepa Moureau-Rio de Janeiro utilizada no Brasil induz boa RCHT e raramente causa eventos adversos locais ou sistêmicos<sup>3,18,20-26</sup>. Em estudo realizado com 1.325 recém-nascidos brasileiros foram registradas apenas 12 reações locais (0,9%), sendo quatro (0,3%) adenites supurativas, seis (0,45%) úlceras prolongadas e duas (0,15%) reações lupóides<sup>18</sup>.

Na África do Sul, a ocorrência de reações locais após o uso da BCG-ID foi de 3% em 9.763 recém-nascidos. A ocorrência de eventos adversos foi muito mais baixa nos hospitais e serviços de referência do que nos centros localizados em regiões periféricas, o que sugere que esses eventos estejam mais relacionados a problemas técnicos na administração da vacina<sup>19</sup>.

Mais de 95% dos vacinados com a BCG-ID apresentam uma pequena cicatriz. Quando a vacina é administrada mais de 8 horas após a preparação, ocorre diminuição da RCHT e formação de cicatrizes menores do que quando a vacina é preparada e utilizada em menos de 8 horas<sup>18</sup>.

No Brasil, a maioria das crianças vacinadas com BCG-ID apresenta cicatriz<sup>20-26</sup>, recomendando-se revacinar aquelas que não apresentam nenhuma reação local até 6 meses após a vacinação<sup>3,17</sup>. Embora essa medida seja bastante útil, na prática, a leitura da cicatriz nem sempre é confiável.

O tamanho da cicatriz deixada pela BCG, assim como a RCHT, é menor em recém-nascidos do que em escolares e adultos, e o tamanho da cicatriz diminui com o tempo<sup>18,24</sup>.

A sensibilidade de leitura da cicatriz da BCG-ID 3 meses após a administração da vacina em recém-nascidos é alta (93%) e reprodutível em 94% das vezes; quando a leitura das cicatrizes é feita 4 anos após a vacinação, a sensibilidade é bem mais baixa (80%)<sup>27</sup>. No Brasil, a correlação entre a leitura da cicatriz e o registro da BCG-ID foi de 80%<sup>24</sup>.

Vacinas contendo bacilos mortos podem deixar cicatriz. Portanto, a leitura da cicatriz não é um bom método para avaliar cobertura vacinal e qualidade das vacinas administradas<sup>4,7,27,28</sup>.

Apesar de os eventos adversos associados à BCG-ID serem pouco frequentes, nos Estados Unidos, Japão e em alguns países da Europa foi adotada a BCG-PC, pela facili-

dade da técnica e menor taxa de reações locais<sup>4,9,10,16,29,30</sup>.

Na Inglaterra, 95% dos bebês vacinados com a BCG-ID apresentaram cicatriz *versus* 63% dos vacinados com a BCG-PC. A técnica intradérmica foi considerada difícil por mais de 35% dos médicos, e como a RCHT foi semelhante nos dois grupos (68 e 73%, respectivamente), concluiu-se que a BCG-PC era mais aceitável para uso em larga escala<sup>11</sup>. Além disso, o número de abscessos foi 10 vezes maior após a BCG-ID do que após a BCG-PC (2,8 e 0,29%)<sup>13,14</sup>.

No Japão, a via percutânea é preferida, devido à elevada incidência de quelóides após a BCG-ID. Num estudo envolvendo 34.516 crianças vacinadas com a BCG-PC, 0,4% apresentaram gânglios > 1 cm, e 0,02% apresentaram adenite supurativa. Na maioria dos casos, a adenite surgiu entre 4 e 6 semanas após a vacinação e regrediu espontaneamente dentro de 2 meses<sup>6</sup>.

Apesar de os eventos adversos associados ao uso da BCG-PC serem menos freqüentes em comparação à BCG-ID, é importante ressaltar que poucas vezes ocorrem complicações supurativas após o uso da BCG-ID<sup>6</sup>, e que mesmo após o uso da BCG-PC podem ocorrer complicações. Há evidências de que as complicações dependem da cepa utilizada e da dose inoculada<sup>6,30</sup>.

### Efetividade da vacina BCG

A efetividade da vacina BCG varia entre 0 e 80%. A proteção é maior contra as formas graves, como meningite tuberculosa, tuberculose miliar e morte (70%) do que contra as formas pulmonares (50 a 55%)<sup>1,2,30-33</sup>.

Geralmente, a proteção é mais baixa nos locais onde os coeficientes de incidência da doença são extremamente elevados; apesar disso, mesmo nas regiões de extrema pobreza e altos índices de desnutrição, a vacina BCG administrada nos primeiros meses de vida confere proteção contra a meningite tuberculosa<sup>34-36</sup>.

Não existem estudos comparativos sobre a efetividade dos métodos de administração da BCG (BCG-ID e BCG-PC)<sup>6,19</sup>.

Nos EUA e Reino Unido, onde a vacina BCG-PC é adotada, existe baixa incidência de tuberculose, e a doença não é considerada um problema importante de saúde pública<sup>13,14,16,29-33</sup>. No Japão, apesar de a vacina BCG-PC ser amplamente utilizada, a incidência de tuberculose é mais baixa do que nos EUA, e atualmente se discute a necessidade de manter o programa de vacinação contra tuberculose<sup>15,34</sup>. Portanto, os estudos com BCG-PC publicados nesses países não fornecem dados sobre a efetividade da vacina.

Na África do Sul, onde a BCG-PC foi utilizada rotineiramente até o final da década de 90, a prevalência da tuberculose se manteve elevada, e recentemente foi feita a transição para a via intradérmica, sem que houvesse aumento significativo na ocorrência de eventos adversos<sup>19</sup>.

Muitos motivos, além das diferenças metodológicas entre os estudos, foram apontados para as variações nos resultados obtidos quanto à efetividade da vacina; dentre

eles, os mais citados são a qualidade e conservação da vacina (diferentes cepas vacinais, rede de frio, exposição à luz ultra-violeta), método de aplicação da vacina, variações genéticas e nutricionais nas diferentes populações, latitude, exposição a outras micobactérias e diferenças na prevalência de outras doenças, como AIDS<sup>1-3,30-42</sup>.

Até o final da década de 70, as comparações entre as duas técnicas eram baseadas na avaliação da resposta imunológica *in vivo* (RCHT); mais recentemente, surgiram os dados de estudos que avaliam a resposta imunológica *in vitro*, através das dosagens de diversas citocinas produzidas pelos linfócitos Th1 e Th2, que parecem ter melhor correlação com a imunidade protetora<sup>40,43,44</sup>.

### Métodos de avaliação da resposta à BCG

#### Testes realizados *in vivo*

A vacina BCG induz imunidade do tipo celular, que é muito mais difícil de avaliar do que a imunidade humoral.

No final da década de 30, verificou-se que a BCG-ID e a BCG-PC eram capazes de induzir RCHT positiva, que se mantinha por pelo menos 3 anos. Dessa forma, concluiu-se que a vacina BCG-PC era tão "efetiva" quanto a BCG-ID para estimular a imunidade e, além disso, tinha como vantagens a facilidade da técnica de aplicação e o fato de não deixar cicatriz<sup>7</sup>.

No início da década de 70, porém, iniciou-se a discussão sobre a validade dos resultados das provas tuberculínicas como marcadores da proteção contra tuberculose, tendo em vista que a RCHT varia de acordo com a cepa utilizada, população vacinada, tipo de instrumento utilizado para vacinar e técnica de aplicação e, no caso da vacina percutânea, do número de agulhas e de punções realizadas com os diferentes aparelhos<sup>4,33</sup>.

Comparando-se os resultados dos estudos realizados em crianças com aqueles realizados em adolescentes, verifica-se grande variação na RCHT, sempre mais baixa em lactentes jovens<sup>14</sup> do que nos adolescentes adultos<sup>12</sup>.

Entre 6 e 9 semanas após a vacinação com BCG-ID ou BCG-PC, 16% dos recém-nascidos vacinados com a BCG-PC e 97% dos vacinados com a BCG-ID apresentavam RCHT positiva<sup>14</sup>. A ocorrência de abscessos locais após a vacinação foi 10 vezes maior no grupo que recebeu a vacina BCG-ID<sup>36,37</sup>.

Ao contrário dos recém-nascidos, a maioria dos adolescentes vacinados com BCG-ID e BCG-PC apresentava RCHT positiva, porém, enquanto a BCG-ID deixou cicatriz em 100% dos vacinados, apenas 17% dos vacinados com a BCG-PC apresentaram alguma reação local<sup>12</sup>.

As apresentações da vacina BCG para uso percutâneo contêm 40 a 50 vezes mais bacilos viáveis do que as vacinas formuladas para uso intradérmico. Acredita-se que a baixa taxa de eventos adversos associados ao uso da BCG-PC se deva à baixa quantidade de bacilos efetivamente administrada aos indivíduos<sup>30</sup>.

A RCHT e os eventos adversos estão diretamente relacionados ao número de bacilos viáveis efetivamente inoculados. No Reino Unido, a aplicação inadvertida da vacina

formulada para uso percutâneo por via intradérmica foi responsável por elevada taxa de abscessos locais<sup>30</sup>.

A cepa Moureau-Rio de Janeiro utilizada no Brasil é bastante imunogênica, tanto em escolares como em lactentes; porém, em lactentes, a vacina induz menor estimulação da RCHT<sup>3,17,21-25,37</sup>.

Existem grandes variações individuais na RCHT, e com a repetição do teste tuberculínico, alguns indivíduos apresentam negativação ou positivação do teste, enquanto outros mantêm o padrão de resposta inicial<sup>21</sup>.

A confiabilidade da leitura do teste cutâneo nem sempre é boa; em até 5% das vezes, uma segunda leitura da RCHT feita pelo mesmo observador pode levar à reclassificação do teste como positivo ou negativo<sup>45</sup>. Além disso, com o tempo, ocorre diminuição progressiva da resposta ao teste tuberculínico, porém se houver exposição à *M. tuberculosis* ou a outras micobactérias, costuma ocorrer aumento da RCHT<sup>21,46</sup>.

Embora a RCHT tenha sido muito utilizada em pesquisas para avaliar a resposta à vacina BCG, esse teste não é considerado um bom marcador de imunidade. Estudos realizados em animais de experimentação e em humanos demonstraram que a RCHT não tem relação com a proteção e que os indivíduos com reação fortemente positiva em resposta ao PPD podem estar menos protegidos contra a tuberculose em relação aos que não apresentam positivação da RCHT<sup>21,29,31,37</sup>. Além disso, a resposta pós-vacinal ao teste tuberculínico é bastante variável, dependendo da potência da vacina, cepa utilizada, idade em que o indivíduo foi vacinado e tempo decorrido após a vacinação<sup>18,21,28</sup>. Portanto, são necessários novos métodos para avaliar a capacidade da vacina BCG de estimular a resposta imune protetora<sup>37,38,40-47</sup>.

Em meados da década de 90, surgiram os primeiros questionamentos sobre os benefícios da técnica percutânea, tendo em vista que essa técnica está associada à menor indução da RCHT e menor resposta linfocitária específica contra a *M. tuberculosis*, avaliada através da produção de interferon-gama (IF- $\gamma$ ) e interleucina-2 (IL-2), considerados os melhores marcadores para avaliar a proteção contra a doença<sup>6,40-44,46</sup>.

### Testes realizados in vitro

Os linfócitos T-CD4+ produzem diferentes citocinas que podem ser dosadas *in vitro* para avaliar a resposta aos antígenos das micobactérias. Os linfócitos Th1 produzem predominantemente IF- $\gamma$  e IL-2, enquanto os linfócitos Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Em animais de experimentação, a produção de IF- $\gamma$  e IL-2 está associada à resistência a vários parasitas intracelulares, e o IF- $\gamma$  aumenta a capacidade dos macrófagos de destruir a *M. tuberculosis*<sup>47</sup>.

Os mecanismos precisos de proteção contra a tuberculose ainda não estão totalmente esclarecidos; entretanto, há evidências de que o melhor marcador para avaliar a efetividade das vacinas contra a tuberculose seja a produção de IF- $\gamma$ , pelos seguintes motivos:

- o IF- $\gamma$  é essencial para a proteção contra a tuberculose em

animais de experimentação;

- pacientes com as formas moderada ou avançada de tuberculose produzem menos IF- $\gamma$ ;
- o uso de IF- $\gamma$  pode beneficiar indivíduos com tuberculose multirresistente;
- os contatos domiciliares saudáveis de pacientes com tuberculose apresentam elevação do IF- $\gamma$ ;
- após a positivação da RCHT à tuberculina, ocorre elevação do IF- $\gamma$ ;
- na tuberculose pleural, que apresenta tendência à resolução espontânea, ocorre elevação do IF- $\gamma$  nas células do fluido pleural e no sangue<sup>47</sup>.

Apesar de esses dados sugerirem que o IF- $\gamma$  é o melhor marcador da imunidade contra a tuberculose, ocorrem grandes variações na produção dessa citocina em pessoas saudáveis e doentes. O IF- $\gamma$  pode estar elevado em adultos saudáveis que tiveram contato com doentes, em adultos com tuberculose com lesões mínimas e em crianças com tuberculose progressiva. Adultos com doença moderada ou grave apresentam baixa produção de IF- $\gamma$ , porém ainda se desconhece se a baixa produção de IF- $\gamma$  nesses indivíduos é causa ou consequência da evolução da doença<sup>47,48</sup>.

Acredita-se que a proteção contra a tuberculose esteja mais relacionada à relação entre os títulos de IF- $\gamma$  e de citocinas produzidas pelos linfócitos Th2 do que aos títulos absolutos de cada citocina<sup>49</sup>.

A resposta à BCG varia de acordo com a sensibilização prévia a micobactérias. Testes realizados *in vitro* demonstraram que, em adultos com reação negativa ao teste tuberculínico, a resposta a antígenos solúveis da *M. tuberculosis* surge 1 semana após a aplicação da BCG; a resposta a antígenos da membrana e da parede celular só ocorre 4 semanas após a vacinação (coincidindo com a conversão ao teste de Mantoux), e a resposta a antígenos preparados através da citólise da *M. tuberculosis* surge 1 ano após a vacinação. Adultos previamente sensibilizados apresentam um amplo espectro de resposta aos diversos antígenos da *M. tuberculosis*<sup>49</sup>. Esses resultados obtidos *in vitro* confirmam os achados clássicos da resposta acelerada e mais intensa à BCG quando pessoas previamente sensibilizadas são vacinadas<sup>22,23,26,49</sup>.

A vacina BCG induz resposta Th1 e Th2, porém a ação dos linfócitos citotóxicos é modulada pelas citocinas produzidas pelos linfócitos Th1. Os resultados de estudos recentes, realizados em humanos e em animais de experimentação, sugerem que a exposição prévia a antígenos micobacterianos esteja associada a maior atividade citotóxica, e que, para ser eficiente, a vacina BCG deve ser administrada antes que o indivíduo seja exposto à *M. tuberculosis* ou outras micobactérias<sup>39,43,49</sup>.

Em adultos, a BCG induz forte resposta Th1; entretanto, estudos realizados em animais de experimentação indicam que a exposição precoce a antígenos bacterianos pode induzir resposta predominante de linfócitos Th2, mais associada à hipersensibilidade do que à imunidade protetora. Este fato é bastante preocupante, tendo em vista que a vacina BCG é recomendada para recém-nascidos<sup>50</sup>.

A avaliação da resposta imunológica à BCG em recém-nascidos ainda é pouco estudada, porém já foi demonstrado

que, embora a BCG-ID estimule os linfócitos citotóxicos, a resposta é modulada, ocorrendo alta produção de IF- $\gamma$  e baixa produção de IL-5.

Em recém-nascidos, a BCG-ID é capaz de induzir a geração de linfócitos citotóxicos específicos contra micobactérias, e a atividade citotóxica, avaliada pela produção de IL-5 e IL-10, é maior nas crianças que apresentam menor produção de interferon-gama<sup>49</sup>. Além disso, as crianças vacinadas entre 0 e 4 meses de idade com a BCG-ID apresentam memória de células Th1, mantendo alta produção de IF- $\gamma$  e baixa produção de IL 5<sup>50</sup>.

### **Relação entre RCHT e produção de IF- $\gamma$**

Em países como Suécia e Reino Unido, onde existe baixa exposição a micobactérias, existe correlação positiva entre a viragem ao teste tuberculínico e a produção de IF- $\gamma$ <sup>29,38</sup>. O mesmo não é verdadeiro quando se avalia a resposta à vacina BCG em indivíduos que vivem em comunidades muito expostas à *M. tuberculosis* ou outras micobactérias, como na África (Malawi).

A magnitude da resposta imunológica, avaliada pelo aumento da RCHT e pela produção de IF- $\gamma$  antes e após a vacinação com BCG, foi comparada em ingleses e africanos. Antes da vacinação, a RCHT positiva e a produção de IF- $\gamma$  foram mais comuns entre os africanos (46 e 61%) do que nos ingleses (13 e 22%).

Um ano após a vacinação, a distribuição do IF- $\gamma$  foi semelhante nas duas populações. A RCHT aumentou nas duas populações, porém com maior intensidade no Reino Unido, e a correlação entre RCHT e produção de IF- $\gamma$  só foi verificada no Reino Unido, sugerindo que a exposição a micobactérias interfere de forma significativa na resposta imunológica à vacina BCG<sup>38</sup>.

Acredita-se que a proteção conferida pela vacina BCG esteja mais correlacionada com a magnitude da resposta imunológica após a vacinação do que com os valores absolutos de IF- $\gamma$  ou RCHT. É provável que a sensibilização devido à exposição a outras micobactérias seja o determinante mais importante das variações na proteção conferida pela BCG em diferentes populações<sup>38</sup>.

A vacina BCG-ID tem maior capacidade de estimular a resposta imune mediada por células do que a BCG-PC; 83% dos adultos vacinados com a BCG-ID apresentam RCHT positiva, *versus* 40% dos vacinados com a BCG-PC. Além, disso, verificou-se que a resposta linfoproliferativa específica à *M. tuberculosis* só aumenta de forma significativa nos vacinados com a BCG-ID<sup>40</sup>.

A RCHT e a resposta linfoproliferativa a diferentes proteínas secretadas pela *M. tuberculosis* foram avaliadas em indivíduos vacinados com quatro diferentes doses da BCG-PC. Indivíduos vacinados com doses baixas de BCG não apresentaram produção de IF- $\gamma$ , e somente 10% apresentaram RCHT 8 semanas após a vacinação; enquanto isso, 95% e 100% dos vacinados com a BCG dose-padrão e dose alta, respectivamente, apresentaram elevação do IF- $\gamma$  e positividade da RCHT. Esses resultados comprovam que baixas doses da vacina BCG são ineficientes para estimular a resposta imune associada aos linfócitos Th1<sup>42</sup>.

Em adultos, a RCHT é mais intensa após a BCG-ID e se correlaciona com outros marcadores da imunidade protetora, como IF- $\gamma$  e resposta linfoproliferativa específica<sup>46</sup>.

A resposta à vacina BCG varia de acordo com diversos fatores. Em crianças, tanto a RCHT como a produção de citocinas em resposta a diferentes cepas da vacina BCG, utilizadas por via PC ou ID, no período neonatal ou com 10 semanas, foram mais intensas nos grupos vacinados com a cepa japonesa por BCG-ID e com 10 semanas<sup>49</sup>.

Apesar de alguns autores sugerirem que a vacinação de crianças maiores de 2 meses de idade poderia estimular melhor a resposta imunológica à vacina BCG<sup>49</sup>, no Brasil já foi demonstrado que mesmo os recém-nascidos de baixo peso apresentam boa resposta imune após receberem a BCG-ID<sup>26</sup>. Não encontramos nenhum estudo avaliando a resposta celular do tipo Th1 após o uso da BCG-PC no nosso meio.

A análise dos estudos comparativos entre BCG-ID e BCG-PC leva às seguintes conclusões:

- a estimulação da RCHT e a produção de citocinas associadas aos linfócitos Th1 são mais eficientes com a BCG-ID<sup>4,12,49</sup>;
- baixas doses da vacina BCG são ineficientes para induzir resposta protetora, avaliada pela produção de IF- $\gamma$ <sup>42</sup>;
- provavelmente, as diferenças encontradas nos resultados de estudos que comparam as técnicas de aplicação da BCG-ID com a BCG-PC se devem à menor dose inoculada quando se usa a via percutânea<sup>6-9,30-42</sup>;
- os eventos adversos da BCG são mais frequentemente associados à má técnica de administração<sup>4,9,18</sup>;
- a presença de cicatriz para avaliar a "pega" vacinal só tem validade após o uso da BCG-ID, pois a BCG-PC não deixa cicatriz<sup>9,18,19</sup>;
- a verificação da presença de cicatriz pós-BCG deve ser feita na infância, pois o tamanho da cicatriz diminui com o passar dos anos<sup>27,29</sup>;
- a BCG-ID protege melhor contra as formas graves da doença, que ocorrem principalmente em lactentes jovens, como a meningite tuberculosa<sup>2,3,32,33,35</sup>;
- até o presente, não há evidências que comprovem a efetividade da revacinação para aumentar o grau de proteção contra a tuberculose em adolescentes e adultos<sup>28,33,41,47</sup>.

### **Recomendações**

No Brasil, o impacto na redução da meningite tuberculosa em lactentes foi nitidamente associado ao aumento da cobertura vacinal com a BCG-ID. Embora a vacina BCG-PC contendo a cepa Moureau-Rio de Janeiro esteja licenciada no Brasil, ela tem sido pouco utilizada, não sendo possível comprovar sua efetividade.

Os avanços no campo da imunologia e biologia molecular têm estimulado pesquisas sobre novas técnicas de vacinação contra a tuberculose, porém é pouco provável que a BCG-ID seja substituída por novas vacinas nos próximos anos<sup>51-54</sup>. Enquanto não surgirem vacinas mais efetivas, deve-se preferir o método ID para administrar a BCG, pois ele induz a resposta imunológica protetora de forma mais eficiente.

## Referências

- Brewer TF. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literature. *Clin Infect Dis*. 2000;31 Suppl 3:64-7.
- Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HY, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994;271: 698-702.
- Fundação Nacional de Saúde [site na Internet]. Ministério da Saúde; c1999-2003 [citado em 16 de março de 2004] Disponível em: <http://www.funasa.gov.br>.
- Glatthaar E, Kleberg HH. BCG immunization of infants by percutaneous multiple puncture. *S Afr Med J*. 1977;52:1173-4.
- Lotte A, Wasz-Hockert W, Poisson N. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1988;63:47-59.
- Mori T, Yamauchi Y, Shiozawa K. Lymph node swelling due to bacille Calmette-Guérin vaccination with multipuncture method. *Tubercle Lung Dis*. 1996;77:269-73.
- Research Committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. BCG vaccination by multiple-puncture: fourth report. *Tubercle*. 1971;52:19-30.
- Vaughan JP, Menu JP, Lindqvist KJ, Vennema A. Percutaneous BCG immunization trial using WHO bifurcated needle. *J Trop Med Hyg*. 1973;76:143-6.
- Canner EW. Percutaneous multiple puncture method of administering BCG vaccine. *Public Health*. 1991;105:405.
- Chisholm CJ, Nair P. Route of administration of BCG in a school population: outcome of an audit of clinical practice in North Bedfordshire. *Public Health*. 1999;113:177-9.
- Cundall DB, Ashelford DJ, Pearson SB. BCG immunization of infants by percutaneous multiple puncture. *BMJ*. 1988;297: 1173-4.
- Jarad NA, Empey DW, Duckworth G. Administration of the BCG vaccination using the multipuncture method in school children: a comparison with intradermal method. *Thorax*. 1999;54:762-4.
- Ormerod LP, Garnett JM. Tuberculin response after neonatal BCG vaccination. *Arch Dis Child*. 1988;63:1491-2.
- Ormerod LP, Palmer C. Tuberculin reactivity after neonatal percutaneous BCG immunization. *Arch Dis Child*. 1993;69:155.
- Rahman M, Sekimoto M, Takamatsu I, Hira K, Shimbo T, Toyoshima K, et al. Economic evaluation of universal BCG vaccination of Japanese infants. *Int J Epidemiol*. 2001;30:380-5.
- Trnka L, Dankova D, Zitova J, Cimprichova L, Migliori GB, Clancy L, et al. Survey of BCG vaccination policy in Europe: 1994-96. *Bull World Health Organ*. 1998;76:85-91.
- São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações. Secretaria de Estado de Saúde. São Paulo. Norma Técnica do Programa de Imunização, 1998. São Paulo: De Paula Print Artes Gráficas; 1998. 51p.
- Caldeira Reis, FJ. Alergia tuberculínica e cicatriz vacinal em lactentes que tomaram a vacina BCG injetável quando recém-nascidos. *J Pediatr (Rio J)*. 1982;52:23-8.
- Jeena PM, Chhagan MK, Topley J, Coovadia HM. Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull World Health Organ*. 2001;179:337-43.
- Amato Neto V, Finger H. Avaliação, por meio do teste tuberculínico realizado precocemente, da efetividade de imunização com vacina BCG administrada pela via intradérmica a crianças saudáveis com no máximo 3 meses de idade, residentes na cidade de São Paulo. *Rev Goiana Med*. 1976;22:87-90.
- Arantes G. Sensibilidade tuberculínica pós-vacinal e sua irrelevância para revacinação BCG. *Rev Saude Publica (S. Paulo)*. 1980;14: 234-45.
- Oliveira CF, Farhat CK. BCG-teste em crianças saudáveis previamente vacinadas com BCG Moreaux-Rio de Janeiro. *J Pediatr (Rio J)*. 1994;70:344-50.
- Sarinho ESC, Aguiar Filho, AS, Silva AMR. Pode-se utilizar o teste de Mantoux em crianças vacinadas com BCG? *J Pediatr (Rio J)*. 1994;70:91-4.
- Pereira SM, Dourado I, Barreto ML, Cunha SS, Ichiara MY, Hijjar MA, et al. Sensitivity and specificity of BCG scar reading in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;11:1067-70.
- Ferreira AA, Bunn-Moreno MM, Sant'Anna CC, Ferreira MFC. BCG vaccination in low birth weight newborns: analysis of lymphocyte proliferation, IL-2 generation and intradermal reaction to PPD. *Tubercle Lung Dis*. 1996;77:476-81.
- Ferreira AA, Ferreira MFC, Macedo EA, Cunha I, Santos SL, Reis AR, et al. Revacinação BCG em escolares: evolução da lesão vacinal entre 48 horas e 10 semanas. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78: 289-94.
- Floyd S, Ponnighaus JM, Bliss L, Wardorff DK, Kasunga A, Mogha P, et al. BCG scars in northern Malawi: sensitivity and repeatability of scar reading, and factors affecting scar size. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;12:1133-42.
- Kuyucu N, Kuyucu S, Bakirtas A, Karacan C. BCG revaccination and tuberculin reactivity. *Indian J Pediatr*. 2001;68:21-5.
- Fjallbrant H, Ridell M, Larson LO. The tuberculin skin test in reaction to immunological in vitro reactions in BCG-vaccinated healthcare workers. *Eur Respir J*. 2001;18:376-80.
- Miles MM, Shaw RJ. Effect of inadvertent intradermal administration of high doses percutaneous BCG vaccine. *BMJ*. 1996;312:1205.
- Fine PEM, Sterne JAC, Ponnighaus JM, Rees RJW. Delayed-type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. *Lancet*. 1994;344:1245-9.
- Fine PEM. Variation in protection by BCG implications of and for heterologous immunity. *Lancet*. 1995;346:1339-91.
- Fine PEM. BCG: The challenge continues. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:243-5.
- Tala-Heikkikukka MM, Tuominen JE, Tala EOJ. Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1324-7.
- Awasthi S, Moin S. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis. *Indian Pediatr*. 1999;36:455-60.
- Fifteen year follow up trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Tuberculosis Research Centre (ICMR), Chennai. *Indian J Med Res*. 1999;110:56-69.
- Al-Kassimi FA, Al-Hajjaj MMS, A-ORainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Crit Care Med*. 1995;152:1575-8.
- Black GF, Weir RE, Floyd S, Biss L, Warndorff DK, Cramping AC, et al. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomized controlled studies. *Lancet*. 2002;359(9315):1393-1401.
- Brandt L, Cunha JF, Olsen AW, Chilima B, Hirsch P, Appelberg R, et al. Failure of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis. *Infect Immun*. 2002;70:672-8.
- Kemp EB, Belshe RB, Hoft DF. Immune responses stimulated by percutaneous and intradermal Bacille Calmette-Guerin. *J Infect Dis*. 1996;174:113-19.
- Leung CC, Tam CM, Chan SL, Chan Yeung M, Chan CK, Chang KC. Efficacy of BCG revaccination program in a cohort given BCG vaccination at birth in Hong Kong. *Int Tuberc Lung Dis*. 2001;5:717-23.
- Lowry PW, Ludwig TS, Adams JA, Fitzpatrick ML, Grant SM, Andre GA, et al. Cellular immune responses to four doses of percutaneous Bacille Calmette-Guérin in healthy adults. *J Infect Dis*. 1998;178:138-46.
- Ravn P, Boesen H, Pedersen BK, Andersen P. Human T cell responses induced by vaccination with *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin. *J Immunol*. 1999;158:1949-55.
- Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:679-91.
- Pouchot J, Grasland A, Collet C, Coste J, Esdaile J, Vinceneux P. Reability of tuberculin skin test measurement. *Ann Intern Med*. 1997;126:210-14.
- Hoft DF, Tennant JM. Persistence and boosting of bacille Calmette-Guerin-induced delayed-type hypersensitivity. *Ann Intern Med*. 1999;131:32-6.
- Ellner JJ, Hirsch CS, Whalen CC. Correlates of protective immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *Clin Infect Dis*. 2000;30 Suppl 3:279-282.
- Seah GT, Scott GM, Rook GAW. Type 2 cytokine gene activation and its relationship to extent of disease in patients with tuberculosis. *J Infect Dis*. 2000;181:385-9.
- Hussey GD, Watkins ML, Goddard EA, Gottschalk S, Hughes EJ, Itoni K, et al. Neonatal mycobacterial specific cytotoxic T-lymphocyte and cytokine profiles in response to distinct BCG vaccination strategies. *Immunology*. 2002;105:314-24.
- Marchant A, Goetghebuer T, Ota MO, Wolfe I, Ceasay SJ, Groote D, et al. Newborns develop a Th1-type immune response to *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin vaccination. *J Immunol*. 1999;163:2249-55.
- Skucce RA, Neill SC. Molecular epidemiology of *Mycobacterium bovis*: exploring molecular data. *Tuberculosis (Edinb)*. 2001;81:169-75.
- Snider DE Jr. Ethical issues in tuberculosis vaccine trials. *Clin Infect Dis*. 2000;30 Suppl 3:271-5.
- Choi IS, Koh UI. Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthmatic patients: a randomized, controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:584-91.
- von Reyn CF, Vuola JM. New vaccines for the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:465-74.

## Correspondência:

Lucia F. Bricks  
 Instituto da Criança – HCFMUSP  
 Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647  
 CEP 05403-900 - São Paulo, SP  
 Fax: (11) 3069.8503 – E-mail: [luciafb@icr.hcnet.usp.br](mailto:luciafb@icr.hcnet.usp.br)