

BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination

Vacina BCG: eficácia e indicações da vacinação e da revacinação

Mauricio L. Barreto¹, Susan M. Pereira², Arlan A. Ferreira³

Resumo

Objetivos: Revisar aspectos relacionados ao efeito protetor da primeira e segunda doses da vacina BCG e discutir as suas principais indicações e contra-indicações.

Fontes dos dados: Utilizando o PubMed, foi realizada uma revisão sistemática da literatura abrangendo um período de, aproximadamente, 50 anos. Os estudos foram agrupados por tipo de desenho, apresentando-se separadamente os principais resultados de ensaios clínicos, estudos de caso-controle e meta-análises. Outros tópicos relevantes, como a BCG e HIV/AIDS, o uso do teste tuberculínico, aspectos relacionados à cicatriz vacinal e ao desenvolvimento de novas vacinas, dentre outros, foram também revistos.

Síntese dos dados: A vacina BCG é utilizada desde 1921. Apesar disso, ainda apresenta controvérsias e aspectos não esclarecidos. O efeito protetor da primeira dose da vacina BCG contra a tuberculose na forma miliar ou na meningite é bastante significativa. No entanto, em relação à forma pulmonar, os resultados são discordantes, variando de ausência de efeito a níveis próximos a 80%. Há evidências de que uma segunda dose da BCG não aumenta o seu efeito protetor. Estudos demonstram proteção da vacina contra a hanseníase. Pesquisas sobre novas vacinas que, no futuro, poderão vir a substituir a BCG estão sendo realizadas.

Conclusões: Apesar da expectativa de que, no futuro, venhamos a ter uma nova vacina para a tuberculose, no presente e ainda por muitos anos, a vacina BCG, apesar de suas deficiências, mantém-se como um importante instrumento nos esforços para controle dos efeitos danosos da tuberculose, sobretudo em países em que essa doença ocorre em médias e elevadas taxas de incidência.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S45-54: Tuberculose, vacina BCG, teste tuberculínico intradérmico, efeito protetor, cicatriz BCG.

Introdução

A tuberculose (TB) é um importante problema de saúde pública em escala mundial. Estima-se que um terço da população do planeta esteja infectada com o *Mycobacterium tuberculosis* (MT). Cerca de 8,8 milhões de casos novos de TB ocorrem no mundo anualmente. Destes, 3,9 milhões

Abstract

Objectives: To review the protective efficacy of the first and second doses of BCG vaccine and to assess its major indications and contraindications.

Sources of data: A systematic review of the literature was made by searching PubMed and selecting studies carried out in the last 50 years. The studies were grouped according to their design (clinical trials, case-control studies, and meta-analyses) and the results were presented separately for each type of study. Other relevant topics such as BCG and HIV/AIDS, use of tuberculin skin test, issues related to vaccine scars and to the development of new vaccines were also reviewed.

Summary of the findings: BCG vaccine has been used since 1921. However, there have been variable and inconsistent data regarding its use. The protective efficacy of the first dose of BCG vaccine against miliary tuberculosis or tuberculous meningitis is remarkably important. Nevertheless, results regarding pulmonary tuberculosis have been inconsistent, either showing no efficacy or a protective efficacy rate around 80%. There is some evidence that a second dose of BCG vaccine does not increase its protective efficacy. Studies have shown that BCG vaccine protects against Hansen's disease. The development of new vaccines, which may replace BCG in the future, has been investigated.

Conclusions: Despite the hope that a new vaccine against tuberculosis will be available in the future, today and for many years to come, BCG vaccine, in spite of its deficiencies, is and will still be an important tool in controlling the harmful effects of tuberculosis, especially in countries where this disease has moderate to high levels of incidence.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S45-54: Tuberculosis, BCG vaccine, tuberculin skin test, protective efficacy, BCG scar.

apresentam baciloscopia positiva e são registrados em torno de 1,7 milhões de óbitos. Aproximadamente 2 bilhões de pessoas apresentam infecção tuberculosa latente (ITL), e uma pequena proporção evolui para TB clínica, dependendo de algumas situações, a exemplo de desenvolvimento de imunodeficiência ou outras condições desconhecidas. A forma clínica mais freqüente de TB é a pulmonar, principal responsável pela transmissão do bacilo da TB. Apesar do declínio acentuado na ocorrência de TB na maioria das regiões desenvolvidas do globo, a incidência dessa doença tem permanecido elevada em regiões como África e Leste Europeu. Geralmente observa-se tendência de elevação de TB em países com alta incidência de AIDS^{1,2}. No mundo industrializado, o aumento de TB tem sido relacionado com

1. Professor titular, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, (UFBA), Salvador, BA.
2. Professora adjunta, Instituto de Saúde Coletiva, UFBA, Salvador, BA.
3. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT.

Como citar este artigo: Barreto ML, Pereira SM, Ferreira AA. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Supl):S45-54.

o aumento da pobreza e das desigualdades sociais que vêm ocorrendo em vários países desse grupo³.

Países que apresentam baixa incidência de TB têm direcionado suas ações de controle para identificação e tratamento de indivíduos infectados, visando evitar a ocorrência de novos casos. Em alguns desses países, a vacina BCG tem sido descontinuada com a justificativa de preservar o valor diagnóstico do PPD como indicador de infecção passada com o MT. Nos demais países, a exemplo do Brasil, a vacina BCG é recomendada ao nascer, sendo também recomendados, como medidas de controle, o diagnóstico precoce, o tratamento de casos de TB e quimioprevenção dos contatos².

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão dos principais estudos publicados na literatura sobre o efeito protetor da primeira e segunda doses da vacina BCG contra TB, discutindo as principais indicações e contra-indicações da vacina. Para atingir esses objetivos, foi realizada uma revisão sistemática através do PubMed, utilizando como palavras-chave *BCG*, *vaccine*, *tuberculosis*, *BCG scar*, *BCG and TST*, *BCG and PPD*, isoladamente ou combinadas. O período de revisão abrangeu 50 anos, aproximadamente. Os estudos foram agrupados por desenho, descrevendo-se separadamente os principais resultados através de ensaios clínicos, estudos observacionais (caso-controle, descritivos) e meta-análise. Incorporaram-se a esta revisão alguns estudos recentes a respeito de novas vacinas, exame de PPD, aspectos relacionados à cicatriz vacinal, dentre outros.

A vacina BCG foi obtida em 1921 por Albert Calmette e Camille Guérin, após 13 anos de repicagens sucessivas de uma cepa isolada por Nocard em 1908, responsável por mastite tuberculosa bovina, a "Lait Nocard"⁴. Foram realizadas passagens sucessivas até 1921, quando foi então liofilizada no Instituto Pasteur. Essas passagens sequenciais motivaram oito mutações genéticas ao longo de 40 anos, de modo que a cepa trazida para o Uruguai em 1925, por Julio Elvio Moreau, já sofrera duas mutações⁵. A vacina BCG foi trazida para o Brasil em 1927, por Arlindo de Assis, que recebeu uma estirpe-filha da BCG trazida por Moreau, a qual passou a ser denominada BCG Moreau - Rio de Janeiro⁴. Apesar das modificações genéticas, não foi observada redução da capacidade protetora originalmente descrita⁶, sendo a cepa brasileira considerada uma das mais imunogênicas dentre as 12 estirpes vacinais atualmente em uso⁷.

A vacina BCG é produzida em diversos laboratórios no mundo. Apesar de originadas do *M. bovis* atenuado, podem não ser bacteriologicamente idênticas, devido à variabilidade biológica de cepas, que possuem características genotípica e fenotípica distintas. Como consequência, apresentam características diferentes, a depender da cepa, em relação à viabilidade, imunogenicidade, reatogenicidade e virulência residual. Estudos genômicos recentes apontam que a vacina BCG difere em algumas características genéticas⁴.

A vacina BCG foi utilizada pela primeira vez em 1921, em um recém-nascido cuja mãe apresentava TB. A criança não desenvolveu a doença e também não foram observados eventos adversos. A vacina foi adotada largamente na Europa entre 1920 e 1930. Um evento ocorrido em 1929/30,

em Lubek, Alemanha, relacionado à utilização de um lote de BCG oral inadvertidamente contaminado com o bacilo da TB virulento e que provocou 72 óbitos em um total de 251 crianças vacinadas, gerou percepções negativas sobre a vacina, mas ao final foi aceito como um acidente isolado e que não mais se repetiu⁸. Em 1927, foi introduzida a técnica intradérmica de aplicação do BCG e, em 1939, a de multipuntura². No Brasil, somente em 1968 passou-se a utilizar a BCG intradérmica, pois, até aquela data, utilizava-se exclusivamente a vacina administrada por via oral. A partir de 1930, começaram a ser realizados os primeiros ensaios clínicos para avaliar o efeito protetor da primeira dose de BCG. Com os resultados favoráveis obtidos a partir de 1948, a Organização Mundial da Saúde e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) orientaram a realização de campanhas de vacinação em todo o mundo. Entre 1948 e 1974, estima-se que foram vacinadas 1,5 bilhão de pessoas². Em 1974, a vacinação com BCG foi incorporada ao Programa Ampliado de Vacinação (PAI/OMS). Atualmente, a cobertura vacinal da BCG alcança 85% dos recém-nascidos. Estima-se que aproximadamente 100 milhões de crianças recebam a vacina BCG a cada ano, sendo observadas coberturas vacinais mais baixas nos países africanos, sudeste da Ásia e oeste do Pacífico^{8,9}.

Além dos efeitos na TB, tem sido relatado o efeito protetor da vacina BCG contra outras micobacterioses, a exemplo da hanseníase e da úlcera de Buruli¹⁰. Efeitos têm sido demonstrados na imunoterapia de algumas formas de câncer, em especial do câncer de bexiga¹¹. Há ainda relatos na literatura sobre proteção da vacina BCG contra ancilostomíase¹² e outras infecções por helmintos¹³. A redução na frequência de atopia em crianças vacinadas com BCG tem sido descrita^{14,15}.

Efeito protetor da primeira dose de vacina BCG para tuberculose pulmonar

Diversos estudos foram realizados para avaliar o efeito protetor da BCG contra TB pulmonar. Esses estudos apontam enorme variação na proteção conferida, a depender do desenho, ou áreas geográficas onde foram realizados, dentre outros aspectos. Isso tem gerado incertezas quanto à proteção conferida pela vacina, permanecendo este tema bastante controverso. Há consenso na literatura sobre a proteção conferida pela primeira dose da vacina BCG contra formas graves e disseminadas de TB em crianças, principalmente meningite e miliar. Entretanto, o debate continua em relação ao efeito protetor da vacina BCG para a TB pulmonar, forma clínica de importância para o controle da doença.

Os diversos ensaios clínicos para avaliar a proteção conferida pela vacina BCG contra TB pulmonar, realizados a partir de 1930, mostram resultados de efetividade variando entre 0 a 80%¹⁶⁻²². O maior ensaio clínico realizado para avaliar a efetividade da vacina BCG foi realizado em Madras, Índia, e apresentou ausência de proteção contra TB. Essa variação do efeito protetor confere um certo grau de incerteza referente ao papel protetor da primeira dose de BCG contra a TB pulmonar, com possíveis reflexos no controle de TB na comunidade^{9,23}.

Diversos estudos caso-controle foram também realizados para avaliar a proteção conferida pela primeira dose da vacina BCG contra todas as formas de TB. Os estudos, em seu conjunto, mostram efeito protetor variando entre 16 e 73%. Para as formas pulmonares, o nível da proteção observado variou de 10 a 66%, enquanto que, para as formas meníngeas e miliares, o efeito protetor foi consistentemente alto, superior a 50% em todos os estudos. Esses estudos diferem entre si quanto a algumas características, a exemplo da faixa etária dos casos incluídos na análise, proporção das diversas formas clínicas de TB, fonte e processo de seleção de controles e tamanho da amostra, fatores que podem interferir nos níveis de proteção observados²⁴⁻³⁹. Estudos de casos controle realizados em crianças infectadas com HIV não mostraram evidências de proteção da vacina BCG para formas pulmonares e extrapulmonares de TB^{40,41}.

Estudos de meta-análise foram também realizados no esforço de sintetizar a diversidade dos resultados existentes. Com relação ao efeito protetor da vacina BCG para a meningite tuberculosa e a TB miliar, os resultados entre os vários estudos são homogêneos, variando entre 72 e 100%, com uma medida sumarizada de 86%⁴². Medidas sumarizadas da proteção conferida pelo BCG contra todas as formas de TB foram similares para ensaios clínicos controlados, randomizados (ECR) e estudos de casos controle, sendo 51 e 50%, respectivamente⁴³. Entretanto, o efeito protetor do BCG contra TB pulmonar foi bastante heterogêneo, pois mesmo os diversos ECR apresentaram resultados que variaram de -88 a 79%. Admitindo-se que essas variações ocorram em consequência de fatores nem sempre conhecidos (ver próximo tópico), os esforços de apresentação de uma medida sumarizada e global para representar de forma uniforme o efeito protetor da vacina BCG em diferentes contextos têm sido criticados⁴⁴.

Variação na proteção com BCG

As variações observadas na proteção com a BCG, principalmente no que se refere às formas pulmonares, têm sido atribuídas a diversos fatores, sendo estes os mais destacados:

Variabilidade biológica da BCG devido a diferentes cepas

Ocorreria em função de possíveis mutações e diferenças imunogênicas entre cepas cultivadas nos diferentes laboratórios em culturas que se propagaram durante anos. Esse aspecto tem sido apontado como capaz de interferir para os diferentes resultados observados na eficácia, não havendo, entretanto, consenso a respeito. Estudos realizados com a mesma cepa de BCG em diferentes países registraram níveis de proteção discordantes^{23,45,46}.

Exposição às micobactérias ambientais (MA)

A exposição das populações a outras micobactérias poderia interagir com a resposta imune do receptor, interferindo na proteção conferida pela BCG. Ensaios clínicos

realizados em populações de países situados mais distantes da linha do Equador, com baixa ou nenhuma prevalência de MA, apresentaram valores de eficácia elevados, acima de 70%. A baixa eficácia observada em estudo realizado no sul da Índia é compatível com a existência de imunidade heteróloga adquirida por exposição ambiental prévia a micobactérias. Estudo de meta-análise apontou que 41% da variação na estimativa de eficácia seria explicada pela variação na latitude, o que pode representar a exposição às MA^{23,46-48}.

Via de infecção

Diferenças na história natural de infecção e doença também têm sido identificadas como capazes de influenciar nos achados de eficácia. A vacina teria um efeito protetor se a doença resulta de infecção primária, a exemplo de meningite e formas disseminadas de TB. O efeito protetor baixo seria observado em relação à TB resultante de reinfeção exógena. Se essa hipótese for verdadeira, ocorreria baixa eficácia naquelas populações com alto risco de infecção e elevada ocorrência de reinfeção exógena²².

Outros fatores

Outros fatores relacionados às condições de utilização da vacina, como viabilidade, dose utilizada, via de administração; fatores relacionados ao hospedeiro, como estado nutricional, outras infecções e aspectos genéticos também poderiam interferir nas estimativas da eficácia vacinal^{22,48,49}.

Resumindo, apesar de as evidências apontarem a ocorrência de MA como o fator mais consistente para explicar as variações da proteção conferida pela BCG, esta continua sendo apenas uma hipótese, sem comprovações definitivas.

Duração do efeito protetor da BCG

A duração do efeito protetor da vacina BCG é um aspecto importante para a tomada de decisões nas políticas de vacinação¹¹. Tem sido considerado, na literatura, que a proteção conferida pela vacina BCG declina com o tempo⁵⁰. Na Grã-Bretanha, o *Medical Research Council* realizou estudo para avaliar o efeito protetor da vacina BCG, entre 1950 e 1970, envolvendo 54.239 participantes entre 14 e 15 anos de idade²¹. A incidência anual média para todo o período de acompanhamento foi de 0,98/1.000 nos não-reatores não vacinados e 0,23/1.000 nos dois grupos que receberam a vacina, sendo observada uma proteção de 77% para o período. Entretanto, a análise quinquenal apontou uma redução da proteção de 84% nos primeiros 5 anos, para 59% entre 10 e 15 anos, demonstrando declínio do efeito protetor nesse período²¹.

Recentemente, foi publicado um estudo resultante de um ensaio clínico placebo-controlado em população de índios norte-americanos e nativos do Alasca. A proteção atribuída à BCG no período inicial de acompanhamento (1935 a 1947) foi de 77%^{20,51}. Nova avaliação publicada recentemente, mas referente ao período de 1948 a 1998, apontou o efeito protetor significativo de 52% referente ao

acompanhamento durante 6 décadas, mas observando uma redução da proteção inicial ao longo do período. Estudo realizado utilizando o grupo controle do ECR, sobre a eficácia da segunda dose em escolares no Brasil, mostrou duração da proteção de BCG neonatal até 15-20 anos, para todas as formas de TB⁵². Esses achados, se confirmados, sugerem que a duração da proteção conferida pelo BCG neonatal é superior ao anteriormente estabelecido na literatura, apesar de evidências apontando que esse efeito protetor seja superior nos anos mais próximos à vacinação^{30,53-55}.

Revacinação com BCG

A OMS recomenda o uso de uma dose de BCG na proteção contra TB, considerando a ausência de evidências que sustentem utilização de doses adicionais de BCG⁵⁶. Alguns países, a exemplo de Rússia, Portugal, Chile e Hungria, adotam o uso de doses repetidas de BCG para o controle da TB pulmonar, baseados no pressuposto de que a proteção conferida pela vacina BCG declina ao longo do tempo. As evidências que apontam para a utilização da segunda dose da vacina BCG são fundamentadas, em sua maioria, em estudos observacionais. Na Hungria, a partir de 1959, foi adotada a revacinação com BCG em menores de 20 anos não-reatores ao PPD. Nos anos seguintes, observou-se rápido declínio da incidência de TB em crianças revacinadas, quando comparadas com a população de adultos, sendo atribuído às políticas de revacinação adotadas⁵⁷. No Chile, estudo caso-controle não evidenciou proteção após doses adicionais de BCG⁵⁸. Na Finlândia, a partir de 1990, após descontinuidade do uso da segunda dose da vacina BCG em crianças não-reatoras ao PPD, não foi observada elevação no número de casos, quando comparados à coorte de revacinados com BCG⁵⁹. ECR realizado no Malawi para avaliar a efetividade da segunda dose da vacina BCG contra TB não mostrou proteção, apesar da redução observada em 50% dos casos de hanseníase⁶⁰. No Brasil, resultados de um ECR da revacinação de escolares em duas capitais do país, Salvador e Manaus, mostraram ausência de proteção da segunda dose de BCG para TB pulmonar e, como consequência, recomendaram a suspensão dessa prática^{61,62}. No Japão, estudo sobre a segunda dose da vacina BCG concluiu que, naquele país, a política de revacinação foi uma estratégia ineficiente de prevenção, considerando a baixa prevalência de TB, os custos estimados e a evidência de ausência de proteção conferida pela segunda dose⁶³.

Cicatriz da BCG

A vacinação com BCG deixa uma cicatriz típica no local da vacinação, sendo considerada um bom indicador de vacinação passada com BCG⁶⁴. Estudos realizados em duas diferentes cidades no Brasil apontaram para uma elevada sensibilidade e especificidade da cicatriz como indicador da vacinação pelo BCG^{65,66}. Estudos em outros locais, entretanto, têm encontrado que entre 17 e 25% das crianças anteriormente vacinadas com BCG não possuem cica-

triz^{67,68}. A presença de cicatriz vacinal representa passado de vacinação com BCG, não havendo evidências na literatura de associação entre presença de cicatriz e proteção ou imunidade contra TB. Apesar disso, o Ministério da Saúde (MS), através do Programa Nacional de Imunizações, orienta a vacinação de crianças que não apresentem cicatriz vacinal, mesmo que possuam história positiva de vacinação com BCG, pela possibilidade teórica de que unidades não viáveis da vacina tenham sido aplicadas, motivando a ausência da resposta cutânea.

Quando aplicada em recém-nascidos e lactentes, caracteriza-se pelo aparecimento tardio da reação local: na segunda semana, surge endurecimento de 3 a 9 mm no local de aplicação, seguindo-se o amolecimento da zona central entre a quinta e a oitava semanas com formação de crosta. Essa crosta, ao cair, deixa no local uma úlcera de 2 a 6 mm de diâmetro, que cicatriza lentamente entre a oitava e a décima terceira semanas^{69,70}.

O tamanho da cicatriz vacinal guarda correlação com a resposta ao PPD antes da vacinação. Foi observado que indivíduos com maior resposta tuberculínica pré-vacinação possuem cicatriz vacinal cerca de 2,8 mm maior⁷¹. Além disso, a formação de cicatriz vacinal de menor diâmetro associada ao uso de dose menor de BCG (0,05 mL) tem sido relatada⁷². O tamanho da cicatriz vacinal também está associado com o número de doses de BCG, sendo maior à medida que aumenta o número de doses^{68,73}. Entretanto, foi observado, em estudo realizado em escolares brasileiros revacinados, que a segunda cicatriz mostrou-se menor em relação à primeira, aplicada no período neonatal⁷⁰.

A reatividade cutânea produzida pela BCG, quando aplicada por via intradérmica, tem evolução distinta quando se compara a primo-vacinação com a revacinação. A revacinação de escolares com a mesma dose da BCG aplicada no primeiro ano de vida produz reação vacinal intensa e precoce, compatível com o fenômeno de Koch. Isto é, dentro das primeiras 72 horas já se observa presença de hiperemia e endurecimento e, a partir da segunda semana, já aparece úlcera. Entretanto, o tempo decorrido para a cicatrização completa é mais lento, sendo descrito que aproximadamente dois terços de escolares revacinados terão completado o processo de cicatrização na décima semana, não ocorrendo a cicatrização rápida como descrito no modelo experimental de Koch⁷⁰.

Teste tuberculínico intradérmico e vacina BCG

Em 1890, Robert Koch preparou a primeira tuberculina, denominada de *old-tuberculin*. Apenas na década de 1920, a tuberculina veio a constituir-se, definitivamente, em um método de identificação de infecção pelo *M. tuberculosis*. Em 1955, a OMS padronizou a leitura do teste tuberculínico intradérmico (TT-ID) em 48 a 72 horas após sua aplicação⁷⁴. Em 1958, o Statens Seruminstitut, Dinamarca, produziu um grande lote da "Renset Tuberculin (Tuberculina Purificada) partida 23" (PPD-RT23), com o objetivo de estocar um preparado padronizado⁷⁵. O teste vem sendo usado para investigar contato de indivíduos com TB ativa, especi-

almente crianças⁷⁶. O MS do Brasil preconiza a realização do teste tuberculínico com 0,1 mL do PPD RT23 por via intradérmica, de preferência no terço médio anterior do antebraço, segundo a técnica de Mantoux⁷⁷.

A resposta ao PPD mede o grau de alergia à proteína tuberculínica. Em geral, uma resposta ao teste superior a 10 mm é considerada positiva. Em populações vacinadas com BCG, a resposta ao PPD torna-se de difícil interpretação, pois a vacinação recente (período anterior a 15 anos) pode interferir nessa resposta. A resposta tuberculínica é inferior (RR 2,4; IC95% 2,00-2,97) após o uso de BCG neonatal, sendo superior após a vacinação pós-neonatal (RR 10; IC95% 5,29-18,89). Na interpretação da resposta ao TT-ID, deve ser considerada a prevalência de infecção tuberculosa, além do passado vacinal. Em países com baixa incidência de infecção tuberculosa, foi demonstrado que essa resposta está relacionada ao uso de BCG⁷⁸.

No Brasil, crianças vacinadas no período neonatal apresentaram viragem tuberculínica acima de 80%^{79,80}. Em escolares, reação forte ao TT-ID esteve presente em 60 a 80% das crianças testadas até 10 meses após a vacinação⁸¹⁻⁸³. Há evidências na literatura de que a reatividade tuberculínica pós-vacinal declina ao longo dos anos. Em 11.455 escolares vacinados no primeiro ano de vida na cidade de São Paulo, o teste tuberculínico produziu enduração igual ou superior a 10 mm em apenas 6,4% do total de crianças vacinadas e 6,2% em um estrato vacinado com meia dose de BCG nos primeiros 3 meses de vida⁸⁴. Um teste tuberculínico positivo (forte reação ao TT-ID) 2 anos após a primo-vacinação, na criança de baixa idade, não deve ser atribuído ao uso da vacina aplicada no período neonatal.

Mesmo em países de elevada cobertura vacinal, o teste tuberculínico é utilizado como método adjuvante na indicação de quimioprofilaxia em comunicantes de paciente com TB ativa. Baseado no resultado da resposta ao teste, no Brasil, o MS recomenda o uso de isoniazida nas seguintes situações: menores de 15 anos, sem clínica de TB ativa, contactante com bacilífero, não vacinados, com reação ao TT-ID > 10 mm ou vacinados com TT-ID > 15 mm; indivíduos com viragem tuberculínica recente, ou seja, aumento de no mínimo 10 mm na reação ao TT-ID nos últimos 12 meses; na população indígena em todo contactante de bacilífero, reator forte ao TT-ID, independente de idade ou estado vacinal, após ser afastada TB-doença; imunodeprimidos, por uso de drogas ou doença, contactantes intradomiciliares de TB ativa, sob criteriosa decisão médica; reatores fortes à tuberculina, sem sinais de TB ativa, mas com condições clínicas associadas a maior risco de virem a desenvolver a doença (diabetes, nefropatias graves, sarcoidose, linfoma, alcoolismo, silicose)⁸⁵.

Há evidências na literatura de que um teste tuberculínico positivo não representa imunidade induzida por vacina, ou seja, a presença de reações de hipersensibilidade do tipo retardada não está associada à proteção vacinal^{6,73,78}. Em linhas gerais, considera-se que endurações superiores a 15 mm estão mais relacionadas à infecção pelo bacilo da TB do que hipersensibilidade cutânea produzida pela vacina. Ou-

tros testes vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de discriminar entre uma infecção causada pelo bacilo da TB ou pela vacina BCG⁸⁶. Recentemente, o Food and Drug Administration (FDA) nos EUA liberou o uso de um teste *in vitro* (QuantiFERON® TB Gold Test - QTF-G, Cellestis, Limited, Carnegie, Victoria, Austrália). Este se baseia no fato de que o MT produz antígenos específicos, quais sejam o *Early Secretory Antigen Target-6* (ESAT-6) e *Culture Filtrate Protein-10* (CFP-10), que não são produzidos pelo BCG ou por outras MA. O sangue de um indivíduo infectado (doente ou com TB latente), ao ser incubado com aqueles dois antígenos, resultará na produção de interferon gama (IFN- γ) pelos linfócitos sensibilizados. O resultado positivo, demonstrado pela técnica de ELISA, aponta para infecção pelo MT. O teste tem uso limitado pelo alto custo, necessidade de laboratório especializado e também por ainda não ter sido testado em grupos de indivíduos com idade inferior a 17 anos⁸⁷.

BCG e hanseníase

Apesar de a vacina BCG ter sido inicialmente desenvolvida visando o seu efeito protetor contra TB, proteção tem sido também observada para a hanseníase. A partir de 1960, ensaios clínicos controlados foram realizados em seis diferentes países⁹. Em relação à proteção para a segunda dose da vacina BCG na população em geral, a eficácia variou entre 0 e 50%^{9,88}, no Brasil e Malawi, respectivamente. A proteção conferida para a primeira dose da vacina BCG foi de 14% na Índia, na população geral e 80% em contatos de hanseníase. Diversos estudos caso controle foram realizados para avaliar a proteção conferida pela vacina BCG em hanseníase, sendo 12 para avaliar a primeira dose^{9,89-92}. Esses estudos, em sua maioria, foram realizados em populações atendidas pelos programas de controle de TB. Um deles foi realizado em contatos de hanseníase, em serviços de rotina. A proteção geral obtida nesses estudos variou de 36 a 90%^{89,92-95}. Em resumo, tem sido demonstrado que a primeira dose de vacina BCG protege contra hanseníase e que uma dose adicional acrescenta proteção^{60,93,96,97}. Entretanto, em razão da variação nessas estimativas, não é possível obter uma medida sumarizada, não podendo ser generalizado o achado da elevada proteção observada em alguns estudos^{15,98}. Questões relacionadas a quem, quando, e com que frequência as populações devem ser vacinadas ainda não estão completamente esclarecidas⁹⁹.

No Brasil, a vacinação/revacinação é recomendada pelo MS para contatos de casos de hanseníase. Apesar disso, o impacto dessa estratégia na incidência de hanseníase na comunidade e seu custo/efetividade ainda não foram demonstrados¹⁰⁰.

Eventos adversos à BCG

Em geral, a vacinação com BCG é seguida de uma reação local de evolução lenta e benigna, não sendo freqüente a ocorrência de eventos adversos (EA). A cepa Moreau, em particular, tem-se mostrado muito segura^{101,102}. A ocor-

rência de EA associados ao uso da vacina BCG está relacionada com a concentração do bacilo vacinal, a idade da criança, a cepa e a técnica de vacinação. Esses eventos variam desde úlceras com cicatrização demorada no local da aplicação, hipertrofia e/ou supuração de linfonodos satélites até disseminação hematogênica, principalmente quando aplicada em porção mais profunda da derme ou em pacientes imunodeprimidos.

Os EA mais freqüentes são úlceras no local da aplicação, resultantes de técnica imperfeita, a exemplo de aplicação subcutânea, ao invés de intradérmica, dose excessiva ou contaminação secundária no local da aplicação. Outro EA raro é a linfadenite supurativa regional (LS). Foi observada uma incidência de 0,1 por 1.000 crianças vacinadas na Dinamarca, atingindo até cinco por 1.000 em alguns países em desenvolvimento¹⁰¹. A maioria desses EA ocorrem no decorrer dos primeiros 5 meses pós vacinação. Infecção disseminada por bacilo BCG é uma complicação rara, que pode evoluir para desfecho fatal. A taxa de incidência relatada para esse evento é de 0,19 a 1,56 por milhão de vacinados. Recentemente, no Canadá, a taxa de ocorrência desse EA foi estimada em 205 casos por milhão de doses aplicadas, valor bastante acima do anteriormente observado. Sua ocorrência tem sido relatada após 6 meses de vacinação, geralmente em crianças com imunodeficiência congênita ou adquirida que são inadvertidamente vacinadas¹⁰³. O desenvolvimento de imunossupressão progressiva pode levar à reativação de organismos BCG latentes, causando EA regionais ou disseminados. Disseminação da BCG tem sido descrita em pacientes com AIDS. O número de casos relatados nesse grupo de pacientes tem sido baixo, possivelmente devido à subnotificação, pois o diagnóstico depende de disponibilidade de laboratório¹⁰⁴. Outro evento raro é a osteíte, com uma taxa de incidência de 0,6 a 46 casos por um milhão de crianças vacinadas¹⁰¹.

A revacinação com BCG não está significativamente relacionada com a freqüência de EA na população¹⁰⁵. Entretanto, a ocorrência de dor e hipertrofia de linfonodos após a revacinação foi superior ao observado entre escolares primo-vacinados. Na primo-vacinação, a hipertrofia de linfonodos axilares é mais freqüente em recém-nascidos que em crianças maiores¹⁰⁶.

BCG e HIV/AIDS

A epidemia de HIV/AIDS contribuiu para o aumento da incidência de TB em diversos países do mundo. A principal explicação para esse fato é que pacientes HIV/AIDS apresentam imunodepressão que favorece a reativação de LTBI. Crianças com síndromes de imunodeficiência desenvolvem linfadenites ou apresentam disseminação de BCG após a vacinação. Estudo realizado em pacientes imunodeprimidos na África do Sul demonstrou que a elevada freqüência de crianças com AIDS e que apresentavam linfadenite e/ou formas disseminadas de TB teve como agente etiológico a vacina BCG dinamarquesa, aplicada no período neonatal¹⁰⁷. A OMS recomenda a vacinação BCG, ao nascimento, para crianças infectadas pelo HIV vivendo em países com

alta prevalência de TB. Entretanto, a vacina está contraindicada para as crianças infectadas pelo HIV que apresentem sinais clínicos da doença ou de imunossupressão. Países com baixa prevalência de TB, em geral, não adotam vacinação de infectados¹⁰⁸.

Uso da BCG na rotina

A primeira dose da vacina BCG ao nascer é recomendada na maioria dos países, principalmente naqueles com elevada incidência de TB, a exemplo do Brasil. Essa recomendação visa evitar a ocorrência de formas graves de TB em crianças¹⁰⁹. Em países com baixa prevalência de TB, a exemplo da Inglaterra e outros países europeus, a primeira dose da vacina BCG é adotada em escolares (12 e 13 anos de idade) que possuam teste tuberculínico negativo. Outros países adotam o uso de doses repetidas de BCG, como Portugal e Suíça (duas doses). Rússia e outros países do Leste Europeu recomendam até cinco doses de BCG. Entretanto, essas estratégias são discutíveis, não havendo evidências que assegurem haver proteção adicional produzida por mais de uma dose de BCG^{98,109}.

Uso da BCG em profissionais da área de saúde

Profissionais da área de saúde (PAS) são considerados um grupo de alto risco para TB, apresentando uma incidência maior do que em outras categorias profissionais. Recentemente, foram relatados surtos de TB em hospitais, alguns deles por cepas multidrogas resistentes. Países com baixa prevalência têm relatado surtos em *clusters* de pacientes e PAS¹¹⁰. Vários especialistas orientam que PAS não-reatores ao TT-ID devam ser vacinados^{99,108}.

Tem sido demonstrado que indivíduos não reatores ao TT-ID, ao freqüentar ambientes de grande exposição a pacientes bacilíferos, a exemplo de estudantes de medicina e enfermagem, dentre outros, têm maior risco de adoecimento quando comparados com aqueles que exibem TT-ID entre 5 e 15 mm¹¹¹.

Desde a época pré-estreptomícina, primeira droga efetiva no tratamento da TB, vem sendo demonstrada a proteção conferida pela BCG contra a TB em estudantes e outros PAS. Tais estudos ressaltam a importância da vacina como elemento isolado na proteção desses grupos específicos.

No Brasil, algumas escolas de medicina optam por não vacinar seus alunos e sim realizar o TT-ID anual nos estudantes; constatada a viragem tuberculínica, indicam a quimioprofilaxia com isoniazida (INH)¹¹¹. Essa estratégia é eficaz contra o desenvolvimento da doença por bacilo sensível à INH, mas tem limitações em vista de problemas advindos da reduzida aderência ao uso da INH durante 6 meses, por PAS¹¹², além da hepatotoxicidade da droga^{113,114}. Além disso, não está comprovada sua eficácia para comunicantes de indivíduos sabidamente portadores de TBMR. Nos EUA, a preocupação com a emergência da TBMR¹¹⁵⁻¹¹⁷ levou o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a recomendar a vacinação

de PAS não-reatores ao TT-ID e que apresentarem exposição a indivíduos portadores de TBMR, quando não estiverem disponíveis, na sua totalidade, os meios físicos de proteção individual^{8,118}.

Recomendações para a vacinação BCG no Brasil

A cepa utilizada no Brasil é a Moreau - Rio de Janeiro, que, em sua apresentação liofilizada, tem prazo de validade de 6 meses quando conservada em temperatura entre 2 e 8 °C. É apresentada em frascos de cor âmbar contendo 20 doses. A dose empregada na vacinação corresponde a 0,1 mL de vacina reconstituída com soro fisiológico. Contém entre 800.000 a 1 milhão de bacilos viáveis por mililitro até 4 a 6 horas após diluição, desde que conservada fora da exposição à luz solar direta ou mantida menos de meia hora na temperatura ambiente e sob luz solar indireta⁶⁹.

Até março de 2006, as recomendações do MS eram as seguintes:

a) Vacinação de crianças no primeiro mês de vida:

a primo-vacinação BCG é recomendada o mais próximo possível ao nascimento em crianças com peso superior a 2.000 g⁸⁴, sendo obrigatória no primeiro ano de vida¹¹⁹.

b) Revacinação de escolares:

o MS do Brasil preconiza a revacinação BCG em escolares, sem teste tuberculínico prévio, baseando-se em fatores como: permanência da incidência de TB no patamar de 50/100.000 nos últimos 10 anos; agravamento das epidemias de TB e do HIV/AIDS, sobretudo entre adolescentes e adultos jovens; permanência de índices estáveis de ocorrência de meningoencefalite tuberculosa em indivíduos acima de 5 anos de idade⁶⁹. Essa política está sendo revisada, e a revacinação na idade escolar não mais deverá ser recomendada.

c) Vacinação de estudantes e PAS:

no Brasil, o MS recomenda a vacinação de todo profissional que for prestar assistência a pacientes com TB e hanseníase e que seja inicialmente não-reator ao TT-ID, com ou sem cicatriz vacinal^{69,77}. Essa política está sendo revisada, e os PAS envolvidos exclusivamente nos programas de tuberculose deverão ser vacinados apenas no caso de não apresentarem cicatriz vacinal e serem não-reatores ao TT-ID.

Principais contra-indicações da vacina BCG

As contra-indicações ao uso da vacina BCG podem ser relativas ou temporárias (peso < 2 kg; reações dermatológicas no local da aplicação; doenças graves; uso de drogas imunossupressoras) ou absolutas (imunodeficiências adquiridas ou congênitas)⁸⁵.

Perspectivas de novas vacinas contra tuberculose

As vantagens da utilização da vacina BCG nos países com média ou alta incidência de TB certamente superam os seus limites, aqui já discutidos (efeito protetor variável para TB pulmonar e, de acordo com área geográfica, interferência na interpretação do teste cutâneo, contra-indicação absoluta para pacientes imunocomprometidos). Entretanto,

esforços estão em curso para o desenvolvimento de pelo menos uma nova vacina que venha substituir a BCG. Considera-se que a vacina ideal deva possuir um elevado efeito protetor contra TB e com menor variação em diferentes contextos e formas clínicas, superando esta e outras deficiências anteriormente descritas acerca da vacina BCG. A identificação de novas vacinas que funcionem como imunoterápicos a serem associadas ao tratamento convencional da TB também tem sido buscada. Centenas de vacinas candidatas, utilizando diferentes conceitos, têm sido desenvolvidas, e algumas já estão em fase I ou II de ensaios clínicos, na expectativa de que algumas sejam aprovadas para a fase III em breve¹²⁰⁻¹²².

Diferentes conceitos têm sido usados no desenvolvimento dessas vacinas, como: *M. tuberculosis* atenuado¹²³; subunidades de BCG ou *M. tuberculosis* como a ESAT 6¹²⁴; co-imunização do BCG com plasmídeo codificado para síntese de IL-12¹²⁵; vacina de DNA que codifique a expressão de proteínas antigênicas como Hsp 60, 85 B ou Hsp 65¹²⁵⁻¹²⁷, todas ainda em fase de estudos. Alguns resultados são promissores. Recentemente, foi demonstrado que uma vacina BCG modificada por engenharia genética adquiriu a capacidade de bloquear o gene da urease produzida pela BCG original quando fagocitada pelo macrófago, além de ter sido inserido um gene responsável pela produção de lisina proveniente da *Listeria monocytogenes*. Isso resultou na expressão de novos antígenos da BCG no citoplasma e superfície do macrófago, capacitando-o para a estimulação tanto de células CD4+ como CD8+. O resultado, ainda em fase experimental, é que essa vacina recombinante possui maior espectro e efetividade da resposta imune, conferindo maior potencial de proteção contra a infecção pela micobactéria tuberculosa¹²⁸. Estudos em cobaias com vacinas DNA têm demonstrado não só efeito indutor de proteção contra a TB em animais não-infectados, como também efeito terapêutico em animais já infectados. Isso faz vislumbrar a perspectiva de se tratar a TB, inclusive a TBMR, não só com medicamentos clássicos, mas também com uma abordagem imunoterapêutica¹²⁹.

Introdução e testes de novas vacinas têm sido alvos de preocupação em países com elevada ocorrência de TB. Nesses países, o impacto observado da vacina BCG na ocorrência da TB em sua forma de meningite ou miliar é suficiente para justificar o seu uso. Conseqüentemente, aspectos éticos norteiam o consenso de que uma nova vacina contra TB só deverá vir a ser testada em populações previamente vacinadas com BCG¹³⁰ apenas no momento em que os benefícios dessa nova vacina estiverem claramente estabelecidos. Só então poderá ocorrer a completa substituição da BCG.

Referências

1. Grant AD, De Cock KM. The growing challenge of HIV/AIDS in developing countries. Br Med Bull. 1998;54:369-81.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: World Health Organization; 2005.

3. Tocque K, Doherty MJ, Bellis MA, Spence DP, Williams CS, Davies PD. Tuberculosis notifications in England: the relative effects of deprivation and immigration. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2:213-8.
4. Grange JM, Gibson J, Osborn TW, Collins CH, Yates MD. What is BCG? *Tubercle.* 1983;64:129-39.
5. Behr MA. Correlation between BCG genomics and protective efficacy. *Scand J Infect Dis.* 2001;33:249-52.
6. Brewer TF, Colditz GA. Relationship between bacille Calmette-Guerin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1995;20:126-35.
7. Ladefoged A, Bunch-Christensen K, Guld J. Tuberculin sensitivity in guinea-pigs after vaccination with varying doses of BCG of 12 different strains. *Bull World Health Organ.* 1976;53:435-43.
8. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 1996;45(RR-4):1-18.
9. Fine PEM, Carneiro AM, Milstein JB, Clements JC. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. Geneva: WHO; 1999.
10. Portaels F, Aguiar J, Debacker M, Guédénon A, Steunou C, Zinsou C, et al. Mycobacterium bovis BCG vaccination as prophylaxis against Mycobacterium ulcerans osteomyelitis in Buruli ulcer disease. *Infect Immun.* 2004;72:62-5.
11. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168:1964-70.
12. Barreto ML, Rodrigues LC, Silva RC, Assis AM, Reis MG, Santos CA, et al. Lower hookworm incidence, prevalence, and intensity of infection in children with a bacillus Calmette-Guerin scar. *J Infect Dis.* 2000;182:1800-3.
13. Elliott AM, Nakyingi J, Quigley MA, French N, Gilks CF, Whitworth JA. Inverse association between BCG immunization and intestinal nematode infestation among HIV-1 positive individuals in Uganda. *Lancet.* 1999;354:1000-1.
14. 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.
15. da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I, Barreto ML, Ferreira LD, Rodrigues LC. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. *Allergy.* 2004;59:857-62.
16. Comstock GW, Edwards PQ. An American view of BCG vaccination, illustrated by results of a controlled trial in Puerto Rico. *Scand J Resp Dis.* 1972;53:207-17.
17. Comstock GW, Woolpert SF, Livesay VT. Tuberculosis studies in Muscogee County, Georgia. *Public Health Rep.* 1976;91:276-80.
18. Tuberculosis Prevention Trial. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res.* 1980;72(Suppl):1-74.
19. Rosenthal SR, Loewinsohn E, Graham ML, Liveright D, Thorne G, Johnson V. BCG vaccination against tuberculosis in Chicago. A twenty-year study statistically analyzed. *Pediatrics.* 1961;28:622-41.
20. Aronson JD. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination. *Am Rev Tuberc.* 1948;58:255-81.
21. Hart PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Br Med J.* 1977;2:293-5.
22. ten Dam HG, Pio A. Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination. *Tubercle.* 1982;63:225-33.
23. Springett VH, Sutherland I. A re-examination of the variations in the efficacy of BCG vaccination against tuberculosis in clinical trials. *Tuber Lung Dis.* 1994;75:227-33.
24. Blin P, Delolme HG, Heyraud JD, Charpak Y, Sentilhes J. Evaluation of the protective effect of BCG vaccination by a case-control study in Yaounde, Cameroon. *Tubercle.* 1986;67:283-8.
25. Costa MCN, Mota EA, Pinto LLS. Efeito protetor do BCG intradérmico na Meningite Tuberculosa. *Bol Of Sanit Panam.* 1991;110:26-32.
26. Camargos PA, Guimarães MD, Antunes CM. Risk assessment for acquiring meningitis tuberculosis among children not vaccinated with BCG: a case-control study. *Int J Epidemiol.* 1988;17:193-7.
27. Miceli I, de Kantor IN, Colaiacovo D, Peluffo G, Cutillo I, Gorra R, et al. Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case-control method in Buenos Aires, Argentina. *Int J Epidemiol.* 1988;17:629-34.
28. Mynt TT, Wint H, Aye H, Kyaw-Mint TO. Case-control study on evaluation of BCG vaccination of newborn in Rangoon, Burma. *Ann Trop Paediatr.* 1987;7:159-66.
29. Packe GE, Innes JA. Protective effect of BCG vaccination in infant Asians: a case-control study. *Arch Dis Child.* 1988;63:277-81.
30. Sirinavin S, Chotpitayasonondh T, Suwanjutha S, Sunakorn P, Chantarojanasiriet T. Protective efficacy of neonatal Bacillus Calmette-Guerin vaccination against tuberculosis. *Pediatr Infect Dis.* 1991;10:359-65.
31. Patel A, Schofield F, Siskind V, Abrahams E, Parker J. Case-control evaluation of a school-age BCG vaccination programme in subtropical Australia. *Bull World Health Organ.* 1991;69:425-33.
32. Rodrigues LC, Noel Gill ON, Smith PG. BCG vaccination in the first year of life protects children of Indian subcontinent ethnic origin against tuberculosis in England. *J Epidemiol Community Health.* 1991;45:78-80.
33. Orege PA, Fine PE, Lucas SB, Obura M, Okelo C, Okuku P. Case-control study of BCG vaccination for leprosy and tuberculosis in western Kenya. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1993;61:542-9.
34. Shapiro C, Cook N, Evans D, Willet W, Fajardo I, Koch-Weser D, et al. A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Colombia. *Int J Epidemiol.* 1985;14:441-6.
35. Wunsch Filho V, de Castilho EA, Rodrigues LC, Huttly SR. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis: a case-control study in Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ.* 1990;68:69-74.
36. Young TK, Hershfield ES. A case-control study to evaluate the effectiveness of mass neonatal BCG vaccination among Canadian Indians. *Am J Public Health.* 1986;76:783-6.
37. Zodpey SP, Shrikhande SN, Malhdure BR, Vasudeo ND, Kulkarni SW. Effectiveness of Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in the prevention of childhood pulmonary tuberculosis: a case-control study in Nagpur, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1998;29:285-8.
38. Zodpey SP, Malhdure BR, Shrikhande SN, Tiwari RR. Effectiveness of Bacillus of Calmette-Guerin (BCG) vaccination against Tuberculous Meningitis: A case-control study. *J Indian Med Assoc.* 1996;94:338-40.
39. Thilothammal N, Krishnamurthy PV, Runyan DK, Banu K. Does BCG vaccine prevent tuberculous meningitis? *Arch Dis Child.* 1996;74:144-7.
40. Arbeláez MP, Nelson KE, Munoz A. BCG vaccine effectiveness in preventing tuberculosis and its interaction with immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol.* 2000;29:1085-91.
41. Bhat GJ, Diwan VK, Chintu C, Kabika M, Masona J. HIV, BCG and TB in children: a case control study in Lusaka, Zambia. *J Trop Pediatr.* 1993;39:219-23.
42. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics.* 1995;96:29-35.
43. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA.* 1994;271:698-702.
44. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and military tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 1993;22:1154-8.
45. Starke JR, Connelly KK. Bacille Calmette-Guerin vaccine. In: Plotkin MEA, editor. *Vaccines.* Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 456-89.
46. Fine PE. Vaccines and vaccination. In: Reichman LB and Hershfield ES, editor. *Tuberculosis. A comprehensive and international approach.* New York: Marcel Dekker; 2000. p. 503-22.
47. Fine PE, Vynnycky E. The effect of heterologous immunity upon the apparent efficacy of (e.g. BCG) vaccines. *Vaccine.* 1998;16:1923-8.
48. Wilson ME, Fineberg HV, Colditz G. Geographic latitude and the efficacy of Bacillus Calmette-Guerin Vaccine. *Clin Infect Dis.* 1995;20:982-91.
49. Luelfo F. BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis.* 1982;125:70-2.

50. Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2:200-7.
51. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60 year follow up study. *JAMA.* 2004;291:2086-91.
52. Barreto ML, Cunha SS, Pereira SM, Genser B, Hijjar MA, Ichihara MY, et al. Neonatal protects children and young adults against all forms of tuberculosis in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;19:1171-3.
53. Packe GE, Innes JA. Duration of protection against tuberculosis conferred by BCG vaccination in infancy. *Arch Dis Child.* 1989;64:634-5.
54. Tidjani O, Amedone A, tem Dam HG. The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. *Tubercle.* 1986;67:269-81.
55. Bjartveit K, Waaler H. Some evidence of the efficacy of mass BCG vaccination. *Bull World Health Organ.* 1965;33:289-319.
56. Global tuberculosis programme and global programme on vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Wkly Epidemiol Rec.* 1995;70:229-31.
57. Tala-Heikkilä MM, Tuominen JE, Tala EO. Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1324-7.
58. Sepulveda RL, Burr C, Ferrer X, Sorensen RU. Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year-old school children vaccinated with Bacillus Calmette-Guérin at birth in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7:578-81.
59. Lugosi L. Theoretical and methodological aspects of BCG vaccine from the discovery of Calmette and Guérin to molecular biology. A review. *Tuberc Lung Dis.* 1992;73:252-61.
60. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Karonga Prevention Trial Group. *Lancet.* 1996;348:17-24.
61. Barreto ML, Rodrigues LC, Cunha SS, Pereira S, Hijjar MA, Ichihara MY, et al. Design of the Brazilian BCG REVAC trial against tuberculosis: a large, simple randomized community trial to evaluate the impact on tuberculosis of BCG revaccination at school age. *Control Clin Trials.* 2002;23:540-53.
62. Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet.* 2005;366:1290-5.
63. Rahman M., Sekimoto M, Hira K, Koyama H, Imanaka Y, Fukui T. Is bacillus Calmette-Guérin revaccination necessary for Japanese children? *Prev Med.* 2002;35:70-7.
64. Karalliedde S, Katugaha LP, Uragoda CG. Tuberculin response of Sri Lankan children after BCG vaccination at birth. *Tubercle.* 1987;68:33-8.
65. Pereira SM, Bierrenbach AL, Dourado I, Barreto ML, Ichihara MY, Hijjar MA, et al. Sensitivity and specificity of the BCG scar reading. *Rev Saude Publica.* 2003;37:254-9.
66. Pereira SM, Dourado I, Barreto ML, Cunha SS, Ichihara MY, Hijjar MA, et al. Sensitivity and specificity of BCG scar reading in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:1067-70.
67. Grindulis H, Baynham MI, Scott PH, Thompson RA, Wharton BA. Tuberculin response two years after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child.* 1984;59:614-9.
68. Young TK, Mirdad S. Determinants of tuberculin sensitivity in a child population covered by mass BCG vaccination. *Tuberc Lung Dis.* 1992;73:94-100.
69. Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde. 2º informe técnico sobre a vacinação/revacinação BCG. Brasília: Ministério da Saúde; 1994.
70. Ferreira AA, Ferreira MFC, Macedo EA, Cunha I, Santos SS, 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.
71. Sterne JA, Fine PE, Ponnighaus JM, Sibanda F, Munthali M, Glynn JR. Does bacille Calmette-Guérin scar size have implications for protection against tuberculosis or leprosy? *Tuberc Lung Dis.* 1996;77:117-23.
72. Aggarwal A, Dutta AK. Timing and dose of BCG vaccination in infants as assessed by postvaccination tuberculin sensitivity. *Indian Pediatr.* 1995;32:635-9.
73. Bierrenbach AL, Cunha SS, Barreto ML, Pereira SM, Dourado I, Ichihara MY, et al. Tuberculin reactivity in a population of schoolchildren with high BCG coverage. *Rev Panam Salud Publica.* 2003;13:285-93.
74. Tuberculin reaction size on five consecutive days. *Bull World Health Organ.* 1955;12:189-96.
75. Magnus K, Guld J, Waaler H, Magnusson M. Stability of purified tuberculin in high dilution. *Bull World Health Organ.* 1958;19:765-82.
76. Enarson DA. Use of the tuberculin test in children. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5 Suppl A:S135-7.
77. Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Controle da tuberculose. Uma proposta de integração ensino-serviço. 5ª ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT; 2002.
78. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax.* 2002;57:804-9.
79. Gonçalves MB, Viagens JP, Brascher HM, Cruz MQ, Campos DS, Oliveira Lima A, et al. Imunidade humoral e celular de recém-nascidos vacinados com BCG na primeira semana de vida. *Rev Bras Med.* 1983;40:84-90.
80. Reis FJC. Alergia tuberculínica e cicatriz vacinal em lactentes que tomaram vacina BCG injetável quando recém-nascidas. *J Pediatr (Rio J).* 1982;52:23-8.
81. Lima LL, Gerhardt G, Castro JB. Ação programada de vacinação BCG intradérmica. *Rev Div Nac Tub.* 1972;16:12-54.
82. Braga FG, Santos RJ. Ensaio de vacinação BCG intradérmico. *Rev Div Nac Tub.* 1973;17:93-103.
83. Brolio R, Rosemberg CP, Salomon G, Bellvomini M, Oshiro JM, Nardy SM. Programa de desenvolvimento na pesquisa da sensibilidade tuberculínica e vacinação pelo BCG intradérmico, em escolares do 1º ano da rede municipal de ensino de São Paulo, durante o ano de 1971. *Rev Div Nac Tub.* 1974;18:46-52.
84. Arantes GR., Nardy SMC, Nogueira PA, Péricles A, Weiler RMG. Influência do BCG aplicado no primeiro ano de vida no perfil tuberculínico à idade escolar. *Medicina (Ribeirão Preto).* 1990;23:232-41.
85. Brasil, Ministério da Saúde. Tuberculose. In: Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília (DF): Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. 2005;732-7.
86. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of Bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis.* 2005;40:211-7.
87. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vemon A, et al. Guidelines for using the QuantiFERON® -TB Gold Test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54:49-55.
88. Cunha SS, Rodrigues LC, Pedrosa V, Dourado IM, Barreto ML, Pereira SM. Neonatal BCG protection against leprosy: a study in Manaus, Brazilian Amazon. *Lepr Rev.* 2004;75:357-66.
89. Abel L, Cua VV, Oberti J, Lap VD, Due LK, Grosset J. et al. Leprosy and BCG in southern Vietnam. *Lancet.* 1990;335:1536.
90. Lombardi C, Pedrazzani ES, Pedrazzani JC, Filho PF, Zicker F. Protective efficacy of BCG against leprosy in Sao Paulo. *Bull Pan Am Health Organ.* 1996;30:24-30.
91. Zodpey SP, Bansod BS, Shrikhande SN, Maldhure BR, Kulkarni SW. Protective effect of Bacillus Calmette Guérin (BCG) against leprosy: a population-based case-control study in Nagpur, India. *Lepr Rev.* 1999;70:287-94.
92. Zodpey SP, Ambadekar NN, Thakur A. Effectiveness of Bacillus Calmette Guérin (BCG) vaccination in the prevention of leprosy: a population-based case-control study in Yavatmal District, India. *Public Health.* 2005;119:209-16.
93. Fine P, Ponnighaus JM, Maine N, Clarkson JA, Bliss L. Protective efficacy of BCG against leprosy in northern Malawi. *Lancet.* 1986;2:499-502.
94. Convit J, Smith PG, Zuniga M, Sampson C, Ulrich M, Plata JA, et al. BCG vaccination protects against leprosy in Venezuela: a case-control study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1993;61:185-91.
95. Muliylil J, Nelson KE, Diamond EL. Effect of BCG on the risk of leprosy in an endemic area: a case control study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1991;59:229-36.
96. Thuc NV, Abel L, Lap VD, Oberti J, Lagrange PH. Protective effect of BCG against leprosy and its subtypes: a case-control study in southern Vietnam. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1994;62:532-8.

97. Bertolli J, Pangi C, Frerichs R, Halloran ME. A case-control study of the effectiveness of BCG vaccine for preventing leprosy in Yangon, Myanmar. *Int J Epidemiol*. 1997;26:888-96.
98. Fine PE, Carneiro IAM, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. Geneva: World Health Organization; 1999.
99. Smith WC. What is the best way to use BCG to protect against leprosy: when, for whom, and how often? *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2004;72:48-9.
100. Cunha SS, Rodrigues LC, Duppre NC. Current strategy for leprosy control in Brazil: time to pursue alternative preventive strategies? *Rev Panam Salud Publica*. 2004;16:362-5.
101. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. BCG complications: estimates of risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res*. 1984;21:107-93.
102. de Souza GR, Sant'Anna CC, Lapa e Silva JR, Mano DB, Bethlem NM. Intradermal BCG vaccination complications - analysis of 51 cases. *Tubercle*. 1983;64:23-7.
103. Deeks SL, Clark M, Scheifele DW, Law BJ, Dawar M, Ahmadipour N, et al. Serious adverse events associated with bacille Calmette-Guerin vaccine in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:538-41.
104. Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ*. 2003;81:61-70.
105. Dourado I, Rios MH, Pereira SM, Cunha SS, Ichihara MY, Goes JC, et al. Rates of adverse reactions to first and second doses of BCG vaccination: results of a large community trial in Brazilian schoolchildren. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7:399-402.
106. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, Quast U, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1988;63:47-59.
107. Hesseling AC, Schaaf HS, Hanekom WA, Beyers N, Cotton MF, Gie RP, et al. Danish bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in human immunodeficiency virus-infected children. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1226-33.
108. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society *Thorax*. 2000;55:887-901.
109. World Health Organization. BCG vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2004;79:27-38.
110. Diel R, Seidler A, Nienhaus A, Rusch-Gerdes S, Niemann S. Occupational risk of tuberculosis transmission in a low incidence area. *Respir Res*. 2005;6:35.
111. Silva VM, Cunha AJ, Kritski AL. Tuberculin skin test conversion among medical student at a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:591-4.
112. Camins BC, Bock N, Watkins DL, Blumberg HM. Acceptance of isoniazid preventive therapy by health care workers after tuberculin skin test conversion. *JAMA*. 1996;275:1013-5.
113. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD001363.
114. Thompson NJ. Efficacy of various duration of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ*. 1982;60:555-64.
115. Espinal MA. The Global situation of MDR-TB. *Tuberculosis (Edinb)*. 2003;83:44-51.
116. Rosenthal SR. Standardization and efficacy of BCG against tuberculosis; twenty year study: a clinical evaluation. *JAMA*. 1955;157:801-7.
117. Rosenthal SR, Afremow ML, Nikurs L, Loewinsohn E, Leppmann M, Katele E, et al. BCG vaccination and tuberculosis in students of nursing. *Am J Nurs*. 1963;63:88-93.
118. Brewer TF, Colditz GA. Bacille Calmette-Guerin vaccination for the prevention of tuberculosis in health care workers. *Clin Infect Dis*. 1995;20:136-42.
119. Ferreira AA, Bunn Moreno MM, Sant'Anna CC, Ferreira MF. BCG vaccination in low birth weight newborns: analysis of lymphocyte proliferation, IL-2 generation and intradermal reaction to PPD. *Tuber Lung Dis*. 1996;77:476-81.
120. Ginsberg AM. What's new in tuberculosis vaccines? *Bull World Health Organ*. 2002;80:483-8.
121. von Reyn CF, Vuola JM. New vaccines for the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:465-74.
122. Brennan M. The tuberculosis vaccine challenge. *Tuberculosis (Edinb)*. 2005;85:7-12.
123. Pinto R, Saunders BM, Camacho LR, Britton WJ, Gicquel B, Triccas JA. Mycobacterium tuberculosis defective in phthiocerol dimycocerosate translocation provides greater protective immunity against tuberculosis than the existing bacille Calmette-Guérin vaccine. *J Infect Dis*. 2004;189:105-12.
124. Agger EM, Andersen P. A novel TB vaccine; towards a strategy based on our understanding of BCG failure. *Vaccine*. 2002;21:7-14.
125. Britton WJ, Palendira U. Improving vaccines against tuberculosis. *Immunol Cell Biol*. 2003;81:34-45.
126. Silva CL, Silva MF, Pietro RC, Lowrie DB. Protection against tuberculosis by passive transfer with T-cell clones recognizing mycobacterial heat-shock protein 65. *Immunology*. 1994;83:341-6.
127. Lowrie DB, Tascon RE, Silva CL. Vaccination against tuberculosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;108:309-12.
128. Grode L, Seiler P, Baumann S, Hess J, Brinkmann V, Nasser Edine A, et al. Increased vaccine efficacy against tuberculosis of recombinant Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin mutants that secrete listeriolysin. *J Clin Invest*. 2005;115:2472-9.
129. Lowrie DB. DNA vaccines for therapy of tuberculosis: where are we now? *Vaccine*. 2006;24:1983-9.
130. Snider, DE Jr. Ethical issues in tuberculosis vaccine trials. *Clin Infect Dis*. 2000;30 Suppl 3:S271-5.

Correspondência:
 Mauricio L. Barreto
 Instituto de Saúde Coletiva, UFBA
 Rua Basílio da Gama, s/nº, Canela
 CEP 40110-040 - Salvador, BA
 E-mail: mauricio@ufba.br