

A variação da eficácia da vacina BCG justifica uma segunda dose? Uma revisão integrativa

The variation of BCG vaccine efficacy justifies a second dose? An integrative review

Giovana Knapik Batista¹ 

Oona Salomão Erdmann¹ 

Alanis Carolina Guimarães¹ 

Matheus Corrêa¹ 

Thayná Vitória Zazzera de Moraes¹ 

Laercio Dante Stein Piancini² 

¹ Estudante do Curso de Graduação em Medicina. Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná, Brasil

² Mestre e Doutor em Genética. Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Paraná. Docente no curso de Medicina das Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná, Brasil

Autor correspondente:

Giovana Knapik Batista.

E-mail: giovanaknapikbatista@gmail.com

Recebido em 25/04/21

Aprovado em 24/02/22

RESUMO

Objetivos: analisar a eficácia da vacina BCG, possibilidade de aplicação de segunda dose da vacina e novas estratégias de prevenção à tuberculose.

Métodos: revisão integrativa. Seleção de artigos nos bancos BVS, Lilacs e MEDLINE e uso dos descritores 'Vacina BCG' AND 'Tuberculose' AND 'Imunização Secundária' AND 'Vacinação'. A escolha dos artigos passou por aplicação de filtros, análise de títulos, resumos e leitura integral, resultando na seleção de 14 artigos.

Resultados: para melhorar a performance da dose única da vacina BCG, há *boosters* e revacinação.

Conclusão: é necessário desenvolvimento de mais estudos sobre a aplicabilidade da segunda dose considerando fatores geoeconômicos e, por ora, a OMS não recomenda essa prática.

Palavras-Chave: Vacina BCG; Tuberculose; Imunização Secundária; Vacinação.

ABSTRACT

Aims: analyze effectiveness of BCG vaccine, the possibility of applying a second dose and new tuberculosis prevention strategies.

Method: integrative review. Selection of articles in BVS, Lilacs and MEDLINE databases and use of descriptors 'BCG Vaccine' AND 'Tuberculosis' AND 'Secondary Immunization' AND 'Vaccination'. The choice of articles went through filter application, title and abstract analysis, and full reading, resulting in 14 articles.

Results: for an alternative to improve the performance of the single dose, there are *boosters* and revaccination.

Conclusion: it is necessary to develop further studies on the applicability of the second dose considering geoeconomic factors. For now, WHO does not recommend this practice.

Keywords: BCG Vaccine; Tuberculosis; Secondary Immunization; Vaccination.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença que atinge, anualmente, cerca de 9 milhões de pessoas no mundo¹. É a principal causa de morte por doença infecciosa entre adultos e tem sido considerada, nos últimos 25 anos, uma emergência de saúde pública global². Mesmo que pesquisas com testes cutâneos de tuberculina sugeriram que um terço da população do planeta esteja infectada com o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), apenas 3 a 10% dos indivíduos infectados possuem chance de desenvolvimento de TB ao longo da vida¹.

Furin e colaboradores (2019)² afirmam que, enquanto alguns indivíduos expostos à TB não expressam nenhum sinal de infecção, outros sucumbem com o mínimo de carga micobacteriana. Dentre aqueles com maior risco de desenvolvimento de quadros severos, destacam-se os que apresentam infecção latente assintomática pelo MTB e comprometimento do sistema imune devido ao HIV, o que pode gerar reativação endógena³.

A patologia ocasionada por MTB agrava-se, uma vez que, apesar dos esforços da saúde pública em salvar milhões de vidas, há pouco progresso no controle e extinção da tuberculose. Percebe-se que essa doença está geralmente associada à pobreza³.

O Brasil é o 18º país em maior número de casos de TB, com 4,5 mil mortes anuais. Além disso, a doença representa a 7ª causa em custos com internação no Sistema Único de Saúde (SUS) por doença infecciosa⁴. Com isso, diante dos 73.864 casos de TB em 2019, no Brasil, são aproximadamente R\$ 22 milhões em gastos públicos e R\$ 230 milhões em gastos sociais⁵. Infere-se que é necessária a intervenção nesse cenário com ações assertivas a fim de lidar com esse patógeno curável, que permanece como um dos maiores desafios de saúde pública do mundo².

É válido ressaltar que o bacilo Calmette-Guérin (BCG), uma cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis*, obtida por Albert Calmette e Camille Guérin em 1921, ainda é a única vacina disponível e licenciada

contra a TB desde quando foi administrada pela primeira vez por via oral em crianças. Posteriormente, amplamente utilizada em países com TB endêmica, passou a ser dose única e aplicada por via intradérmica em recém-nascidos – prática que se estende até dias atuais⁶. Apesar da alta adesão à vacina, a TB continua a ser a segunda principal causa de morte por doença infecciosa em todo o mundo¹.

De maneira geral, vacinas bem-sucedidas induzem células T de memória duradoura do antígeno. Essas células expressam citocinas que ativam o sistema imunológico, o qual possibilita uma rápida eliminação da bactéria invasora (no caso da BCG, o bacilo atenuado) e a proteção do hospedeiro para infecções subsequentes⁷. Durante esse processo, os antígenos entregues às células apresentadoras de antígenos (APCs) passam pela via exógena para processamento e apresentação às células T CD4+, evocando a imunidade pela citocina IFN- γ ¹, células T CD4+ T-auxiliar tipo 1 (Th1) e T-auxiliar tipo 2 (Th2), melhorando respostas das células T de memória⁷.

Contudo, para Siddiqui e colaboradores (2015)⁸, a BCG não é capaz de gerar uma resposta duradoura das células T de memória contra o MTB, pois, embora haja proteção contra o antígeno na infância, essa proteção não inclui a manifestação da doença na fase adulta. Assim, a imunidade adquirida contra a TB parece se esvaír com o tempo². Isso se deve, em parte, pelas diferenças nas cepas de BCG, fatores genéticos e nutricionais do hospedeiro, virulência variável entre os membros do complexo MTB, interferência de micobactérias ambientais e variação entre os métodos de cultivo celular⁶.

Tendo isso em mente, é certo que a vacinação com BCG confere proteção na primeira infância. No entanto, existe variação do efeito protetor da BCG contra a TB pulmonar, o que confere certo grau de incerteza, principalmente referente ao papel da dose única da vacina, com possíveis reflexos no controle da TB mundialmente. Portanto, o objetivo desta revisão integrativa é avaliar, com base na literatura disponível, se a variação na proteção conferida pela BCG justifica a segunda dose da vacina, bem como analisar possíveis novas estratégias que têm surgido a respeito da prevenção à tuberculose.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura que busca compreender se a eficácia da vaci-

na BCG justifica uma segunda dose. Desta forma, a coleta de dados se deu a partir das bases BVS, Lilacs e MEDLINE. Para a introdução, foi selecionado o livro Cecil Medicina⁴.

Nas bases, foi executada a seguinte combinação de descritores: 'Vacina BCG' AND 'Tuberculose' AND 'Imunização Secundária' AND 'Vacinação', resultando em 85 artigos, dos quais 50 foram selecionados com base nos títulos, excluindo os que falavam de *Mycobacterium bovis*, estudos com gado e os sem relevância para o tema. Dos 50 artigos, 24 foram selecionados com base na leitura dos resumos buscando os assuntos principais: "Vacina BCG", "Tuberculose", "Imunização Secundária" e "Vacinação". Dos 24 artigos, 13 foram escolhidos com base na leitura integral em pares dos artigos, visando responder a pergunta chave desta revisão, excluindo aqueles que deram ênfase unicamente aos "boosters" de aprimoramento da vacina.

Além dos critérios mencionados no parágrafo acima, limitou-se a busca entre os anos de 1970 e 2019, assim como artigos em português, inglês e espanhol, e disponibilidade de texto completo. O tempo da estratégia de busca (1970 a 2019) foi determinado tendo em vista o longo período de existência da vacina e os escassos estudos sobre sua eficácia, Considerando o acréscimo de tempo

de 2 anos e meio entre o início da escrita e sua última revisão, a pesquisa foi refeita, utilizando-se os mesmos descritores nas mesmas bases de dados anteriores, considerando o período de 2019 a 2022. Apenas na BVS foram encontrados 8 novos artigos, os quais foram avaliados nos mesmos parâmetros de disponibilidade em texto completo, idioma, título, resumo e texto compatíveis com o tema proposto pela revisão. Houve a exclusão de 3 artigos desta busca por duplicidade com a pesquisa inicial. Dos 5, apenas 1 foi incluído na revisão, totalizando em 14 finais, por se encaixar nos critérios adequados. Esta última busca foi realizada em 8 de janeiro de 2022. Em todos os momentos da pesquisa, a exclusão por título foi feita em conjunto com os 5 autores. Já a análise de resumo e texto completo foi feita em pares (Figura 1).

O processo de exclusão de trabalhos duplicados foi feito de forma manual, por análise dos próprios autores, não sendo utilizados softwares ou processos específicos para isto.

Foi elaborado um quadro (Quadro 1) em que são apresentados os artigos selecionados para esta revisão da literatura, especificando informações sobre os autores, ano de publicação, fonte, país, objetivo do estudo, abordagem metodológica e uma síntese dos principais resultados obtidos no estudo.

Figura 1

Fluxograma dos artigos obtidos para a revisão integrativa da literatura, nas bases de dados on-line, entre 1970 e 2022.



Quadro 1**Quadro com a síntese dos artigos incluídos na revisão.**

Nº	Autor e ano	Objetivo	Tipo de pesquisa	Principais Resultados
1	Principi e Esposito, 2015.	Avaliar a capacidade preventiva da BCG contra a tuberculose e discutir novas possibilidades de imunização mais seguras e eficazes que a forma atual.	Revisão integrativa da literatura.	Cepas recombinantes da BCG, como a rBCG30; cepas atenuadas de MTB; micobactérias projetadas; <i>boosters</i> vacinais de vetores virais (Aeras 402/Crucell Ad35); vacinas com proteínas adjuvantes (M72/MTB72F); e, vacinas terapêuticas, como a RUTI, tiveram resultados de ensaios clínicos negativos, inconclusivos ou sem vantagem que indique implementação. Portanto, a BCG permanecerá como a principal forma de combate contra a tuberculose até que haja a aprovação de uma nova vacina.
3	Dey <i>et al.</i> , 2011.	Avaliar uso da alfa-cristalina como <i>booster</i> da dose única da BCG.	Revisão integrativa da literatura.	Resultados indicam que a vacina de DNA expressando alfa-cristalina é uma chave para a latência do MTB e serve como boost para a imunidade induzida somente pela BCG. Requer maiores estudos e mais pesquisas com o boost.
6	Barreto <i>et al.</i> , 2006.	Avaliar efeito protetor da aplicação de duas doses da BCG, assim como suas indicações e contraindicações.	Revisão sistemática da literatura.	Encontrou-se que a eficácia da vacina tende a variar conforme a localização, via de infecção, cepa. Dessa maneira, mostra que a revacinação com BCG pode oferecer fraca proteção em subgrupos isolados.
7	Dye, 2013.	Ressalta necessidade de avaliação do custo-benefício da aplicação da revacinação em locais com menor exposição a outras micobactérias.	Estudo de Coorte.	O custo-benefício da revacinação depende do local em que a política será aplicada.
8	Siddiqui <i>et al.</i> , 2015.	Análise da eficácia de resposta imune induzida por aplicação de vacina alfa-cristalina lipossomada como forma de complementar a BCG.	Estudo experimental laboratorial.	A vacinação com BCG-Acr1 é uma possível solução para o aumento da eficácia da BCG, e como consequente forma de controle da tuberculose.
9	Montagnani, 2014.	Trazer uma visão atualizada de vacinas que estão em estágio de ensaio clínico.	Revisão sistemática da literatura.	Nessa revisão foram analisadas 3 vacinas com <i>booster</i> de vetores virais (MVA85A; AdAg85a; Ad35/Aeras-402), 5 vacinas com <i>booster</i> de proteínas adjuvantes (H1/IC31; HyVac4/Aeras 404; ID93/GLA-SE; H56/IC31; M72/AS01E), 2 vacinas primárias (VPM1002; MTBVAC) e 2 vacinas terapêuticas (RUTI [®] ; Mycobacterium vaccae). A conclusão foi que ainda há a necessidade de mais estudos e campanhas de vacinação para poder erradicar a tuberculose
10	Sadagopal <i>et al.</i> , 2009.	Discussão sobre influência de antioxidantes bacterianos sobre a supressão da resposta imune do hospedeiro.	Estudo experimental laboratorial.	Há a possibilidade de usar esse conhecimento sobre o funcionamento dos antioxidantes para potencializar a BCG no combate à tuberculose.

Nº	Autor e ano	Objetivo	Tipo de pesquisa	Principais Resultados
11	Gupta <i>et al.</i> , 2018.	Comparativo entre uso de <i>booster</i> ou de uma vacina de subunidade para “reeducar” o sistema imune contra o bacilo.	Ensaio clínico controlado.	O estudo mostrou que o uso do <i>booster</i> mucoso nasal LP-ESAT-6 apresentou respostas imunes de maior intensidade quando comparado ao uso único da BCG.
12	Barreto <i>et al.</i> , 2011.	Avaliar a eficácia da revacinação com BCG 9 anos após a aplicação em moradores de Salvador e Manaus (BR).	Ensaio randomizado de <i>cluster</i> .	Revacinação em crianças tende a aumentar a eficácia na proteção da BCG, desde que aplicada em cidades situadas em maiores latitudes, por conta da menor influência de outras micobactérias.
13	Antas e Castello-Branco, 2008.	Avaliar a BCG atual e as diferentes cepas existentes ao redor do mundo como possível fonte de imunização.	Revisão integrativa da literatura.	Resultados sugerem que essa revisão pode ser base para a elaboração da BCG com novas cepas, assim como para o uso de <i>boosters</i> .
14	Saqib <i>et al.</i> , 2016.	Uso do <i>booster</i> MIP como forma de aumentar a eficácia da BCG.	Estudo experimental laboratorial.	Resultados sugerem uma boa resposta imune, assim como pode ser uma possível estratégia de bom custo-benefício para o controle da tuberculose.
15	Nemes <i>et al.</i> , 2018.	Comparativo entre eficácia da revacinação com BCG ou da vacina H4:IC31 em adolescentes em situação de alto risco de contaminação de tuberculose.	Ensaio clínico randomizado controlado em fase 2.	Vacina H4:IC31 é uma possível candidata, como nova vacina para o combate da tuberculose, porém não apresentou resultados melhores que a BCG.
16	Suliman <i>et al.</i> , 2016.	Análise da resposta de células imunes, ao abordar se o pré-tratamento com isoniazida em adultos com infecção latente de MT modula frequências e/ou perfis funcionais de respostas imunes específicas de micobactérias; se a revacinação BCG pode aumentar as respostas preexistentes específicas de micobactérias em adultos altamente sensibilizados ao <i>M. tuberculosis</i> ; e, se a revacinação da BCG induz mudanças duradouras nas células imunes reativas à BCG, que poderiam ser potencialmente visadas com vacinas de células inteiras contra a tuberculose.	Ensaio clínico randomizado em fase 1.	Este estudo mostrou que as células NK e NKT-like podem ser possíveis alvos para o desenvolvimento de novas vacinas contra a tuberculose. Ainda, os dados sugerem que o uso prévio de isoniazida tem pouco efeito sobre a magnitude, persistência ou atributos funcionais das respostas linfocitárias impulsionadas pela revacinação do BCG.
17	Glynn <i>et al.</i> , 2021.	Conhecer a segurança do paciente em revacinação com BCG contra tuberculose e hanseníase.	Ensaio populacional duplo-cego, controlado randomizado.	Falta de evidência da eficácia da revacinação com BCG em estudo com pessoas de 3 meses a 75 anos de idade, com n>23 mil pessoas em BCG e em placebo, permitindo o estudo duplo-cego. O critério de comparação foi o número geral de morte, o qual está mais atrelado ao cenário de saúde e socioeconômico dos pacientes que à revacinação.

Os dados obtidos dos artigos supracitados foram analisados e discutidos entre os autores desta pesquisa, visando realizar sua integração.

RESULTADO E DISCUSSÃO

As evidências científicas a respeito das estratégias de prevenção à tuberculose, no sentido de melhoria da eficácia da vacinação com BCG, foram sumarizadas no Quadro 1 e discutidas nos subtópicos a seguir. Nota-se um esforço mundial na busca por alternativas para sanar as limitações do atual esquema vacinal adotado por muitos países, tais como a construção de novas vacinas para servirem como *booster*, reforço ou substitutas à BCG.

BCG no cenário mundial

A vacina ideal para o combate da TB deveria proporcionar um elevado efeito protetor contra a micobactéria, e, ao mesmo tempo, apresentar poucas variações em diversos contextos e formas clínicas, tornando-a superior ao método atual e suas falhas⁶. Estudos sugerem que uma vacina exemplar seria aquela capaz de reprimir a disseminação das formas diversas de TB e proteger o indivíduo de infecções posteriores, impedindo a ação de formas latentes da MTB⁹, visto que os mecanismos que controlam a disseminação da TB são diferentes dos mecanismos que previnem a infecção pulmonar¹⁰.

Até os dias atuais, a BCG é a única vacina contra TB disponível autorizada e é, historicamente, a vacina humana de mais ampla administração¹¹. Essa vacina é derivada de cepas de MTB atenuadas através da perda da Região de Deleção 1 (RD1), capaz de codificar o Sistema de Secreção ESX-1, responsável pela virulência¹⁰. Entretanto, a BCG é conhecida por sua queda de proteção imunológica com o tempo, com duração de cerca de 10 a 15 anos¹¹.

A BCG possui eficácia garantida na incidência de TB meningea e outras formas mais usuais de disseminação durante a primeira infância, porém, estudos estimam uma variação de 0 a 80% na manutenção da proteção da TB pulmonar, que é a forma mais prevalente e preocupante no contexto mundial⁹. Uma vez que o efeito protetivo decai com o tempo, a BCG não oferece proteção adequada contra a TB pulmonar, sendo que em adultos a proteção se mostra ineficaz e possui pouca contribuição na carga global desta doença¹¹.

Espera-se que, além dos efeitos clínicos, a vacina apresente ação rápida, com aplicação intradérmica logo ao nascer, visando à contenção da disseminação de formas mais graves da doença.

A BCG é considerada segura quando aplicada em crianças que não apresentam sinais de imunodeficiência (reações adversas geralmente são regionais e autolimitadas). Esse fato é considerado um problema da vacina, tendo em vista que países em que a TB é endêmica possuem, geralmente, altas taxas de infecção por HIV⁹.

Eficiência limitada da vacina BCG atual

A vacina BCG, produzida com bacilos atenuados, é conhecida pela indução predominante de células T CD4+ e, em menor escala, de T CD8+ regulatórias. Uma vez que o MTB é um patógeno intracelular, linfócitos citotóxicos possuem papel importante no combate à infecção tuberculínica¹. Do ponto de vista fisiopatológico, esta se apresenta em duas fases: aguda e latente. Uma das diferenças entre elas, excluindo as características clínicas, é a expressão antigênica bacteriana¹¹.

No entanto, essas cepas atenuadas perdem alguns genes codificadores de antígenos imunodominantes¹¹. Isto impede que a bactéria da vacina BCG sobreviva por tempo suficiente no corpo para passar a expressar antígenos específicos da fase de latência (AEFL), como a alfa-cristalina. Por conta disso, o sistema imunológico não é capaz de produzir anticorpos anti-AEFL³.

Logo, entende-se que a eficácia da vacina se reduz ao longo dos anos, justamente pela incapacidade bacteriana de induzir plena resposta imune³. De acordo com estudos, o bacilo é capaz de inibir a fusão dos macrófagos, reduzindo a taxa apoptótica de monócitos e desregulando a ação das células MHC de classe 2, o que suprime a maturação das células dendríticas e impede que os AEFL sejam reconhecidos¹⁰.

Além das diferenças de expressão antigênica, fatores geográficos têm influência direta sobre a eficácia dessa vacina. Um destes é a latitude próxima do Equador, tendo em vista que a exposição prévia a micobactérias locais é capaz de prevenir ou mascarar a imunidade protetora conferida pela BCG, por conta da similaridade estrutural entre esses patógenos e o MTB¹². Somam-se a isso determinante genético e nutricional do hospedeiro⁹, bem como os oxidantes, substâncias sinalizadoras às respostas imunes¹⁰.

Segundo estudos, há uma teoria fundamentada na ideia de que membros derivados do complexo MTB têm a capacidade de secretar antioxidantes, permitindo ao patógeno escapar da resposta imune inata e adaptativa do hospedeiro, evoluindo de forma a garantir a imunossupressão deste, criando um ambiente ideal para a propagação do patógeno. Essa teoria contribuiria para justificar a ineficácia da vacina BCG atual, uma vez que essa ação bacteriana induz de maneira escassa a memória imunológica, aumentando a possibilidade de uma reinfeção exógena ou reativação endógena¹⁰.

Variação de cepas

A variação da imunidade conferida pela vacina está relacionada às diferentes cepas do bacilo em regiões distintas do mundo. Conforme descrito na literatura, houve transferências de partes de uma primeira cultura bacteriana, gerando outras cepas relativamente novas. Tal fato acabou por resultar em múltiplas cepas-filhas com mutações genômicas, deleções e duplicações pontuais em cromossomos, conferindo a cada uma delas características mais adequadas ao novo ambiente, diferente das primárias¹⁰. Por conseguinte, o tempo de duração da vacina BCG tende a variar bruscamente entre os países e, cita-se como exemplo, proteção por 40 anos em habitantes nativos do Alasca, e de 20 anos em brasileiros⁷.

Além disso, é importante considerar que a crença de que a vacina BCG deveria estar em sua forma mais virulenta para o combate do agente da TB pulmonar gerou uma seleção de cepas de BCG a partir da década de 1920. Isso resultou em diversas vacinas relativamente virulentas, como a Dinamarquesa 1331 e a Pasteur 1173P2, que mantinham a característica de serem ineficazes para indivíduos maiores de 14 anos¹⁰. Desta forma, os efeitos adversos das vacinas BCG mudam de acordo com a região. Por exemplo, a cepa brasileira é considerada altamente imunogênica. A cepa russa, por sua vez, é considerada a mais semelhante geneticamente com a Pasteur, e tem sido associada a uma alta taxa de doenças disseminadas graves, causadas pela própria vacina, as denominadas “BCG-oses”, como a osteíte causada por BCG¹³.

Possíveis alternativas para a eficácia limitada da vacina BCG

Dada à prevalência da BCG, ainda que com resultados variáveis devido aos fatores imunológi-

cos individuais e coletivos, e aos fatores regionais, pesquisam-se novos métodos de combate à TB, sendo os dois principais vieses: os *boosters* – vacinas de fusão recombinante à base de proteína –, e as estratégias de revacinação com BCG.

Boosters

Os *boosters*, com subunidade proteico-peptídica ou vetor associado a microrganismos, têm sido uma abordagem interessante para a vacinação contra a TB, pois têm demonstrado oferecer proteção superior quando administrados em conjunto com a BCG, em comparação à vacinação sem *booster*¹¹.

Os *boosters* podem ser classificados a partir de dois enfoques diferentes. O primeiro, o *booster* de reforço, pretende aumentar a resposta imune da BCG, geralmente utilizando vetores virais ou adjuvantes de proteína. Já o segundo, o *booster* de substituição, é uma vacina mais segura e de maior duração, que tem por objetivo substituir a BCG, geralmente utilizando cepas recombinantes ou mesmo membros do complexo *Mycobacterium* geneticamente atenuados⁹.

Gupta e colaboradores (2018)¹¹, a partir do *boost* de reforço Lipopeptídeo de Antígeno ESAT-6 (LP-ESAT-6), que consiste em uma subunidade vacinal mista com derivados sintéticos da proteína ESAT-6, naturalmente secretada por MTB e presente na RD1 – ausente na BCG –, analisaram ratos vacinados com BCG e expostos ao MTB antes e após o reforço com LP-ESAT-6. O experimento demonstrou que o uso desse *boost* após infecção por MTB reduz a carga bacteriana extrapulmonar, apresentando altos níveis de IFN- γ , IL-17A e IL-22, além de menores níveis de IL-10 quando comparados a ratos vacinados apenas com a BCG, o que revela maior eficácia protetiva. A aplicação do antígeno ESAT-6 na mucosa tem sido estudada por apresentar melhora na resposta imune e não estar presente na vacina BCG, sendo uma possibilidade de avanço na proteção contra MTB¹¹.

Dentre os *boosters* de reforço com vetor viral, a MVA85A foi a que demonstrou maior potencial dentre os estudos randomizados. A cepa recombinante do vírus Vaccinia Ankara demonstrou ser capaz de expressar o antígeno MTB 85A (Ag85A), capaz de aumentar a resposta imune induzida pela vacina BCG. Já nos *boosters* de reforço com adjuvantes de proteína, a vacina de maior potencial foi a M72/AS01E, uma fusão do antígeno M72 com o

adjuvante AS01E, combinação capaz de induzir a resposta humoral e a resposta celular Th1. O *booster* foi muito bem tolerado em adultos com ou sem exposição anterior a algum membro do complexo MTB, demonstrando possível capacidade de resolver um dos maiores fatores limitantes da BCG, que é a aplicação exclusiva em crianças devido aos efeitos adversos severos observados em adultos⁹.

Entre os diversos tipos de *boosters* de reforço com associação de microrganismos, a vacina de maior potencial foi a *Mycobacterium indicus pranii* (MIP), um agente não patogênico com fortes propriedades imunomoduladoras e capaz de controlar a resposta Th1, de forma a auxiliar na proteção contra patógenos intracelulares e na eficácia protetiva da BCG. Com tais características, a imunização com um *boost* MIP é capaz de induzir uma resposta imune local eficiente, além de aumentar a resposta de memória contra antígenos compartilhados entre BCG e MIP. Um estudo feito por Saqib e colaboradores (2016)¹⁴, analisou o funcionamento do *boost* BCG-MIP, em que primeiro foi feita a vacinação com BCG, após 2 meses a imunização com MIP e, após 3 semanas, houve a exposição das cobaias ao MTB. Os resultados demonstraram aumento na indução de secreção de IFN- γ , IL-12 e IL-17 e na indução de resposta Th1 e Th17 nos pulmões de animais infectados que receberam a combinação BCG-MIP, em comparação ao grupo apenas sob proteção da BCG. O uso de MIP como um *booster* à BCG possui vantagens na prática para englobar a população em massa, além de ser uma possibilidade de estratégia custo-efetiva no controle da TB¹⁴.

Já entre os *boosters* de substituição, por fim, o que demonstrou maior potencial de ação foi o VPM1002, uma cepa recombinante de BCG capaz de promover um maior estímulo das citocinas do tipo 1 e do tipo 17, além de ampliar a resposta das células T CD4+ e T CD8+ em ratos, quando comparado ao efeito da BCG primária⁹.

Estratégias de revacinação com BCG

Uma abordagem alternativa ao uso de *booster* no combate à TB é a revacinação utilizando apenas a vacina BCG em doses além da estratégia vacinal atual. Um estudo realizado na África do Sul com 990 adolescentes demonstrou que a H4:IC31[®], uma subunidade de vacina com uma proteína de fusão recombinante (H4) e IC31 adjuvante e com os antígenos do MTB Ag85B e TB10.4, não apresentou resultados positivos

nos critérios de eficácia quando comparado com revacinação intradérmica e com um placebo intramuscular – embora tenha demonstrado, após a administração, aumento na resposta imune específica para os antígenos presentes na vacina. Por outro lado, a revacinação com BCG demonstrou aumento considerável na resposta de células T CD4+¹⁵.

Outro experimento randomizado, realizado por Suliman e colaboradores¹⁶ (2016), analisou a revacinação com BCG em indivíduos adultos saudáveis. Observou-se o aumento no total de resposta T CD4+ por expressão de citocinas específicas à BCG, de 3 a 5 semanas após a revacinação, e, depois de 1 ano, o retorno aos seus níveis de base. Houve também reforço temporário da resposta por células T CD4+ e IFN- γ , bem como da resposta Th1 BCG-específica¹⁶.

Os autores notaram ainda que a vacinação com BCG em crianças sensibiliza a resposta de memória das células Natural Killers (NK) que reagem à BCG, pois o bacilo induz a diferenciação dessas células. Com isso, o estudo apontou aumento nos níveis de células NK similares aos linfócitos T (NKT-like) as quais expressam IFN- γ e CD3-CD56+ após a revacinação. Seus níveis permaneceram acima do basal mesmo após 1 ano da revacinação, sugerindo reforço da resposta de longa duração das células NKT-like. Portanto, o estudo da resposta de memória das células NK e células NKT-like pode viabilizar a criação de vacinas alternativas contra a TB¹⁶.

Conforme Glynn e colaboradores (2021)¹⁷ em estudo feito no Malawi, não foi encontrada evidência de efeito da revacinação com BCG na mortalidade em qualquer faixa etária.

Em adição, foi realizado um estudo no Brasil que demonstrou a relação entre latitude e eficácia da revacinação em crianças de 7 a 14 anos de idade. A pesquisa avaliou os efeitos da revacinação 9 anos após aplicação da primeira dose nas cidades de Manaus e de Salvador. Considerando que cidades em menores latitudes, como Manaus, estão associadas a maior concentração de diferentes espécies de micobactérias, a eficácia da segunda dose não surtiu o efeito desejado por interferência desses outros microrganismos. Em Salvador, por sua vez, uma cidade de maior latitude, com uma variação de espécie de micobactérias reduzida, houve um melhor resultado referente à revacinação¹².

Aplicabilidade da revacinação

Tendo em vista os pontos abordados anteriormente, tais quais as variações de cepas decorrentes de mutações¹⁰ e a interferência de outras micobactérias em pequenas latitudes, a aplicabilidade de uma segunda dose seria aparentemente benéfica¹². Logo, nota-se que a revacinação de BCG como política pública deve considerar a localização do Estado ou Município, uma vez que o fator geográfico se mostrou significativo nos resultados obtidos da pesquisa de Barreto e colaboradores (2018)¹².

Deve-se também avaliar a relação custo-benefício antes de implementar uma política visando a revacinação em áreas geográficas específicas, havendo a necessidade de mais estudos para avaliar se tal ação traz ou não benefícios a longo prazo para a população⁷.

É importante salientar que as atuais diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) não apoiam a revacinação pela eficácia limitada demonstrada em diversos ensaios¹⁸.

CONCLUSÃO

Diante do exposto sobre o esquema vacinal atual contra o MTB, ainda que com resultados imprecisos devido às variáveis individuais, epidemiológicas e geográficas, ocorre mundialmente o desenvolvimento e a pesquisa de novas estratégias – cepas de BCG e *boosters* –, e relacionam-se os custos e benefícios dessas novas propostas.

Visto que uma nova dose da BCG não é aconselhada, despontam, portanto, como estratégias va-

cinais em desenvolvimento: os *boosters* de reforço e os de substituição. O primeiro visa aumentar a resposta imune da vacina BCG, utilizando vetores virais e bacterianos, ou adjuvantes de proteína, como representados, respectivamente, pelo *boost* BCG-MIP, e o *boost* M72/AS01E, uma fusão do antígeno M72 com o adjuvante AS01E. O segundo, por sua vez, é desenvolvido a partir de cepas recombinantes de BCG ou membros do complexo MTB atenuados, como representado pelo VPM1002, uma cepa recombinante de BCG.

A OMS, em 2018, atualizou seu posicionamento de 2007 sobre o combate vacinal à TB, indicando que o tema seja pesquisado com prioridade, a fim de que sejam formuladas novas vacinas mais protetoras que a BCG. Tem-se por esperança de que os objetivos dessas novas vacinas sejam: prevenir todas as formas de TB; incluir as cepas resistentes às drogas; combater a reativação da TB; manter a eficácia em todas as faixas etárias e apresentar desempenho consistente em todas as populações, incluindo pessoas vivendo com HIV.

A ineficácia da vacina justificaria uma segunda dose caso houvesse mais pesquisas capazes de comprovar sua aplicabilidade. No entanto, na conjuntura atual, infere-se que, alinhado à OMS, devido às esparsas evidências científicas de benefício no combate à TB ao repetir a aplicação da BCG, mantenha-se a estratégia vacinal de dose única em países com altas incidências de TB. A aplicação deve ser tão próxima ao nascimento quanto possível, dado que, quando observadas às contraindicações e especificidades, promove maior eficácia e segurança, principalmente perante as formas mais severas da doença.

REFERÊNCIAS

1. Principi N, Esposito S. The present and future of tuberculosis vaccinations. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015; 95(1):6-13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472979214205701?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2014.10.004>
2. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019 Apr 20;393(10181):1642-1656. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30904262
3. Dey B, Jain R, Gupta U, Katoch VM, Ramanathan VD, Tyagi A. A Booster Vaccine Expressing a Latency-Associated Antigen Augments BCG Induced Immunity and Confers Enhanced Protection against Tuberculosis. *PLoS One*. 2011; 6(8):8. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0023360>. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023360>
4. Goldman, L. *et al.* Cecil Medicina. 24. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.
5. Arruda, Karla Gleice de. Avaliação dos custos do tratamento de tuberculose em município de médio porte do nordeste brasileiro. MS thesis. Universidade Federal de Pernambuco, 2014.

6. Barreto M. L., Pereira S. M., Ferreira A. A. Vacina BCG: eficácia e indicações da vacinação e da revacinação / BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *J. pediatr.* 2006; 8 2(3): s45-s54. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572006000400006>
7. Dye C. Making wider use of the world's most widely used vaccine: Bacille Calmette Guérin revaccination reconsidered. *J R Soc Interface.* 2013; 10(87):8. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rsif.2013.0365>. <https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0365>
8. Siddiqui KF, Amir M, Khan N, Rama Krishna G, Sheikh JA, Rajagopal K, *et al.* Prime boost vaccination strategy with bacillus Calmette-Guérin (BCG) and liposomized alpha crystalline protein 1 reinvigorates BCG potency. *Clin Exp Immunol.* 2015; 181(2):286-296. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cei.12634>. <https://doi.org/10.1111/cei.12634>
9. Montagnani C., Chiappini E., Galli L., Martino M. Vaccine against tuberculosis: what's new? *BMC Infectious Diseases.* 2014; 14 (Suppl 1): S2. doi: 10.1186/1471-2334-14-S1-S2.
10. Sadagopal S., Braunstein M., Hager C. C., Wei J., Daniel A. K., Bochan M. R. *et al.* Reducing the activity and secretion of microbial antioxidants enhances the immunogenicity of BCG. *PLoS ONE.* 2009; 4 (5): e5531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005531>
11. Gupta N, Garg S, Vedi S, Kunitomo DY, Kumar R, Agrawal B. Future path toward TB vaccine development: Boosting BCG or re-educating by a new subunit vaccine. *Front Immunol.* 2018;9(OCT):1–17. doi: 10.3389/fimmu.2018.02371
12. Barreto ML, Pereira SM, Pilger D, Cruz AA, Cunha SS, Sant'Anna C, Ichihara MY, *et al.* Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: Second report of the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Vaccine.* 2011; 29(31):4875-4877. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0264410X1100733X?token=BD01525BE2EF4431281F581861803C9E936DD4C8CB7950BC2326CEF2C3D734DD93A6DC00639CC65154EE80CB09B6A1B7>. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.023>
13. Antas P. R. Z., Castello-Branco L. R. R. New vaccines against tuberculosis: lessons learned from BCG immunisation in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102 (7): 628-30. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.03.014
14. Saqib M, Khatri R, Singh B, Gupta A, Kumar A, Bhaskar S. *Mycobacterium indicus pranii* as a booster vaccine enhances BCG induced immunity and confers higher protection in animal models of tuberculosis. *Tuberculosis [Internet].* 2016;101:164–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2016.10.002>
15. Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, Rutkowski KT, Ratangee F, Bilek N, *et al.* Prevention of *M. tuberculosis* Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination. *N Engl J Med.* 2018;379(2):138–49. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1714021>
16. Suliman S, Geldenhuys H, Johnson JL, Hughes JE, Smit E, Murphy M, *et al.* Bacillus Calmette–Guérin (BCG) Revaccination of Adults with Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection Induces Long-Lived BCG-Reactive NK Cell Responses. *J Immunol.* 2016;197(4):1100–10. doi: 10.4049/jimmunol.1501996.
17. Glynn, Judith R., *et al.* The effect of BCG revaccination on all-cause mortality beyond infancy: 30-year follow-up of a population-based, double-blind, randomised placebo-controlled trial in Malawi. *The Lancet Infectious Diseases* 21.11 (2021): 1590-1597. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30994-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30994-4)
18. World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. Vaccins BCG: Note de synthèse de l'OMS – Février 2018. Geneva: World Health Organization, 2018. 24 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260306/WER9308.pdf?sequence=1>. Accessed: 10 jan. 2021.