



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
DOUTORADO EM SAÚDE PÚBLICA

RAMON ANDRADE DE SOUZA

**AVALIAÇÃO DA VACINAÇÃO NEONATAL POR BCG CEPAS
RUSSIA E MOREAU NO BRASIL**

Salvador
2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
DOUTORADO EM SAÚDE PÚBLICA

RAMON ANDRADE DE SOUZA

**AVALIAÇÃO DA VACINAÇÃO NEONATAL POR BCG CEPAS
*RUSSIA E MOREAU NO BRASIL***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof^ª Dra. Susan Martins Pereira

Salvador
2024

Ficha Catalográfica
Elaboração Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

S729a Souza, Ramon Andrade.

Avaliação da vacinação neonatal por por BCG cepas *Russia* e *Moreau* no Brasil / Ramon Andrade de Souza. – Salvador: R.A. de Souza, 2024.

137 f.: il.

Orientadora: Profa. Dra. Susan Martins Pereira.

Tese (Doutorado) - Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.

1. BCG. 2. Vacina. 3. Tuberculose. 4. Efetividade. 5. Cobertura Vacinal. 6. Evento Adverso. I. Título.

CDU 614.47



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

RAMON ANDRADE DE SOUZA

Avaliação da vacinação neonatal por BCG cepas Rússia e Moreau no Brasil.

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a Tese, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Data de defesa: 14 de novembro de 2024.

Banca Examinadora:

Profª. Dra. Susan Martins Pereira - Orientadora - ISC/UFBA

Profª. Dra. Florisneide Rodrigues Barreto – ISC/UFBA

Prof. Dr. Marcio Santos da Natividade – ISC/UFBA

Documento assinado digitalmente
gov.br RICARDO ARRAES DE ALENCAR XIMENES
Data: 26/12/2024 22:47:43-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes - UFPE

Prof. Dr. Clemax Couto Sant'Anna – UFRJ

Salvador
2024

“Talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor, mas lutamos para que o melhor fosse feito. Não somos o que deveríamos ser, não somos o que iremos ser, mas Graças a Deus, não somos o que éramos.”
(Martin Luther King)

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e avós, pelo amor, pela educação e dedicação diária.

Aos meus irmãos, pela parceria de vida, apoio em todos os momentos.

À minha esposa, pelo amor, pela nossa família e companhia, com quem compartilho meus sonhos.

E ao meu filho, recém-chegado ao mundo, e que já me traz forças para continuar enfrentando os desafios e sendo um homem melhor a cada dia.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, criador do Universo, pelo meu nascimento, pela iluminação e oportunidade de aprendizado a cada dia.

Aos meus pais, Denilton Souza e Patrícia Andrade, pela educação ensinada, acompanhamento da minha caminhada pessoal e profissional, pelos sonhos compartilhados e apoio na realização das minhas escolhas, independente de qual tenha sido.

A minha orientadora Prof^ª. Dra. Susan Martins Pereira, meu espelho e inspiração como pessoa e competência profissional, agradeço imensamente pela oportunidade de conhecê-la e por aceitar caminhar ao meu lado na trajetória acadêmica e de vida, pelo apoio, atenção, confiança, pelas sugestões e ensinamentos.

A professora Dra. Florisneide Rodrigues, pelos ensinamentos, inspiração como pessoa e profissional, agradeço ao apoio de sempre, confiança e partilha.

As minhas queridas avós, Aydil Rodrigues e Lourdes Andrade, pelo apoio, carinho, pelas rezas e palavras de conforto sempre que precisei, por acreditarem sempre no meu sucesso e nas minhas conquistas.

Aos meus irmãos, Érica Souza, Ruan Souza e Rafael Souza, que mesmo distante em alguns momentos, trouxeram alegrias, confiança e esperança para que pudesse caminhar e alcançar meus objetivos.

À Renata Oliveira, minha companheira, de todos os momentos, pela amizade, pelo amor, carinho, apoio, confiança, paciência, sendo fundamental para minha vitória.

Aos meus amigos conquistados na minha vida e Universidade, pelas alegrias vividas juntos, pelos desabafos, inquietações, pelo apoio em momentos difíceis, foram fundamentais na minha caminhada, aprendi muito com vocês. Obrigado por tudo!

Aos amigos, em especial, Márcio Natividade, Joilda Nery, Kleydson Andrade, pelas contribuições no meu aprendizado, apoio, troca de experiências. Muito obrigado!

Aos professores e funcionários do Instituto de Saúde Coletiva, da Universidade Federal da Bahia, pelos conhecimentos, pelas partilhas, pela formação acadêmica e profissional, espero utilizar do aprendizado e contribuir para transformação de uma sociedade melhor, mais humanizada.

A professora Jacy Andrade, pelo acompanhamento do projeto e partilha sobre o tema da tese.

Ao Ministério da Saúde e FAPESB, pelo financiamento dos projetos de pesquisa e bolsa de estudos.

***Regozijai-vos sempre. Orai sem cessar. Em tudo dai graças; porque esta é a vontade de Deus em Cristo Jesus para convosco.
(1 Tessalonicenses 5:16-18)***

SUMÁRIO

SIGLAS E ABREVIACÕES	10
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE TABELAS	12
APRESENTAÇÃO	13
MODELO TEÓRICO	15
RESUMO	18
ARTIGO 1: Efeito da Cobertura Vacinal por BCG-Russia e <i>Moreau</i> na incidência de Tuberculose no Brasil	21
RESUMO.....	22
ABSTRACT.....	23
INTRODUÇÃO.....	24
MÉTODO.....	26
RESULTADOS.....	30
DISCUSSÃO.....	32
REFERÊNCIAS.....	35
ARTIGO 2: Efeito da vacinação por BCG-Russia e BCG-<i>Moreau</i> na incidência de Tuberculose em menores de 4 anos	42
RESUMO.....	43
ABSTRACT.....	45
INTRODUÇÃO.....	47
MÉTODO.....	49
RESULTADOS.....	51
DISCUSSÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	56
ARTIGO 3: Evolução da cicatriz do BCG cepas <i>Russia</i> e <i>Moreau</i> em recém-nascidos: uma coorte brasileira	60
RESUMO.....	61
ABSTRACT.....	62
INTRODUÇÃO.....	63
MÉTODO.....	65
RESULTADOS.....	68
DISCUSSÃO.....	70
REFERÊNCIAS.....	74
ARTIGO 4: Incidência de eventos adversos pós vacinação por BCG cepas <i>Russia</i> e <i>Moreau</i>: um estudo de vigilância no Brasil	77
RESUMO.....	78
ABSTRACT.....	79
INTRODUÇÃO.....	80
MÉTODO.....	82
RESULTADOS.....	84
DISCUSSÃO.....	86
REFERÊNCIAS.....	90

CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	97
APÊNDICES E ANEXOS.....	99
PROJETO DE PESQUISA.....	100
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	131

SIGLAS E ABREVIACÕES

Sigla/Abreviatura	Significado
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
CID10	Classificação Internacional das Doenças – 10ª edição
EA	Eventos Adverso
ESF	Estratégia de Saúde da Família
EAPV	Evento Adverso Pós Vacinação
ESAVI	Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL	Interleucina
Mb	<i>Mycobacterium bovis</i>
MS	Ministério da Saúde
Mt	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS/WHO	Organização Mundial de Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
SINAN	Sistema de Informações sobre Agravos de Notificação
SI_API	Sistema de Informação de Avaliação do Programa Nacional de Imunização
SI_PNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização
SI_EAPV	Sistema de Informação sobre Eventos Adversos Pós Vacinação
TB	Tuberculose
TB-HIV	Co-infecção tuberculose e AIDS

LISTA DE FIGURAS

MODELO TEÓRICO

Figura 1. Modelo teórico: Vacinação por BCG e ocorrência da tuberculose, reações adversas e da cicatriz vacinal.

ARTIGO 1: Impacto da Cobertura Vacinal por BCG-Russia e *Moreau* na incidência de Tuberculose no Brasil

Figura 1: Cobertura vacinal por BCG (menores de 1 ano) e incidência de tuberculose formas graves, segundo faixa etária, Brasil, 2014-2021.

Figura 2: Cobertura vacinal por BCG (menores de 1 ano) e incidência de tuberculose por todas as formas, segundo faixa etária, Brasil, 2014-2021.

Figura 3: Cobertura vacinal por BCG-*Moreau* em crianças menores de 1 ano, Brasil, 2007 e 2016.

Figura 4: Cobertura vacinal por BCG-*Russia* em crianças menores de 1 ano, Brasil, 2018 e 2019.

ARTIGO 3: Evolução da cicatriz do BCG cepas *Russia* e *Moreau* em recém-nascidos: uma coorte brasileira

Figura 1. Evolução da lesão cicatricial em recém-nascidos vacinados por BCG cepas *Russia* e *Moreau*.

Figura 2: Registro de eventos adversos em recém-nascidos pós vacinação por BCG-*Moreau*, Bahia, 2020.

Figura 3: Registro de eventos adversos em recém-nascidos pós vacinação por BCG-*Russia*, Bahia, 2020.

ARTIGO 4: Incidência de eventos adversos pós vacinação por BCG cepas *Russia* e *Moreau*: um estudo de vigilância no Brasil

Figura 1: Fluxograma da análise dos eventos adversos pós vacinação por BCG, Brasil, 2012-2019.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1: Impacto da Cobertura Vacinal por BCG-*Russia* e *Moreau* na incidência de Tuberculose no Brasil

Tabela 1: Associação entre a cobertura vacinal por BCG-*Russia* e o coeficiente de incidência por tuberculose em menores de 1 ano, nos municípios brasileiros (n=5.484), Brasil, 2018-2021.

Tabela 2: Associação entre a cobertura vacinal por BCG-*Moreau* e o coeficiente de incidência por tuberculose em menores de 1 ano, nos municípios brasileiros (n=5.484), Brasil, 2007-2017.

ARTIGO 2: Efeito da vacinação por BCG-*Russia* e *Moreau* na incidência de Tuberculose em menores de 4 anos

Tabela 1: Caracterização das crianças vacinadas com BCG cepa *Moreau* e *Russia* (N=3.358.422), Brasil, 2014-2021.

Tabela 2: Associação entre casos de tuberculose e vacinação neonatal com BCG com cepa *Moreau* e *Russia*, modelo bruto e ajustado por regressão COX, Brasil, 2014-2021.

Tabela 3: Efetividade da vacina neonatal ($VE=1-HR$) do BCG-*Russia* e BCG-*Moreau* na incidência de tuberculose por formas pulmonares e graves em crianças, Brasil, 2014-2021.

ARTIGO 3: Evolução da cicatriz do BCG cepas *Russia* e *Moreau* em recém-nascidos: uma coorte brasileira

Tabela 1: Características da população do estudo (variáveis categóricas).

Tabela 2: Características da população do estudo (variáveis contínuas).

Tabela 3: Evolução da lesão cicatricial em recém-nascidos vacinados por BCG cepas *Russia* e *Moreau*.

ARTIGO 4: Incidência de eventos adversos pós vacinação por BCG cepas *Russia* e *Moreau*: um estudo de vigilância no Brasil

Tabela 1: Incidência de eventos adversos pós vacinação por BCG-*Moreau* e *Russia*, em menor de 1 ano, Brasil, 2012-2019.

Tabela 2: Características dos eventos adversos pós vacinação por BCG-*Moreau* e *Russia*, em menor de 1 ano, Brasil, 2012-2019.

APRESENTAÇÃO

Esta Tese é parte do projeto “Avaliação da eficácia da BCG-*Russia-I*” coordenado por pesquisadoras do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia e em parceria com o Ministério da Saúde; e corresponde ao produto final do meu curso de Doutorado em Saúde Pública.

As vacinas, em conjunto com as ações de vigilância em saúde, contribuem de modo fundamental para o controle, eliminação e erradicação de doenças infecciosas imunopreveníveis, consequência de um trabalho articulado que envolve as três esferas públicas de gestão.

O monitoramento da cobertura vacinal, a avaliação do efeito da proteção na morbimortalidade da população específica e o acompanhamento dos eventos adversos são ações operacionais contínuas e de extrema relevância para produzir orientações técnicas para organização dos serviços e subsidiar as ações dos profissionais de saúde, bem como produção de informações à população.

Especialmente no objeto desta tese, estas ações operacionais estiveram presentes para avaliação da *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) cepa *Russia* na população brasileira quando comparada com a BCG-*Moreau*, a qual era a cepa que vinha sendo utilizada com êxito no país desde 1927, e obrigatoriamente, a partir de 1973.

Desde dezembro de 2016, a Fundação Ataulpho de Paiva teve suspensa a produção da vacina BCG-*Moreau* pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e o país veio lidando com crise de abastecimento nos serviços de saúde, utilizou-se da estratégia de vacinação em dias alternados para otimizar o uso das doses. Diante da descontinuidade de produção, o Brasil passou a utilizar na rotina dos serviços de saúde, a vacina BCG-*Russia*, desenvolvida pela *Serum Institute India*, em janeiro de 2018.

Apesar das cepas vacinais em questão serem do mesmo agrupamento genético, apresentam características distintas quanto a apresentação, posologia, tecnologia de administração e custos. Diante do cenário apresentado, busquei estudar sobre a BCG-*Russia* e os efeitos na população brasileira, a partir da análise do efeito da proteção conferida contra tuberculose, da evolução da cicatriz vacinal e da incidência de eventos adversos quando comparado a BCG-

Moreau, sendo uma oportunidade de explorar um objeto inédito no Brasil, visto que, é a primeira vez que outra cepa vacinal circula no país, e contribuir com recomendações para os Programas Nacionais de Controle da Tuberculose e Imunização.

A elaboração deste trabalho foi um processo de aprendizagem construído a partir da aquisição de conhecimentos sobre o objeto do estudo, da epidemiologia e da pesquisa, além do desenvolvimento de habilidades técnicas e de raciocínio crítico-analítico, junto a orientadora e grupo de pesquisa que ficarão marcado na minha trajetória acadêmica, assim como o aporte teórico e prático nas disciplinas do curso de Doutorado.

A escrita da tese foi orientada pelo modelo teórico desenvolvido e tem quatro artigos como resultados. O primeiro artigo intitulado “Efeito da Cobertura Vacinal por BCG-*Russia* e *Moreau* na incidência de Tuberculose no Brasil”, submetido a revisão da revista *Epidemiologia dos Serviços de Saúde*, teve como propósito a avaliação das coberturas municipais da BCG no período de 2007 a 2018 para BCG-*Moreau* e 2019 a 2021 para o BCG-*Russia* e o impacto das altas coberturas na proteção conferida contra tuberculose.

O segundo artigo intitulado “Efetividade da vacinação por BCG-*Russia* e *Moreau* na incidência de Tuberculose em menores de 4 anos”, avaliou-se o efeito do BCG-*Russia* quando comparado com o BCG-*Moreau* na proteção conferida contra tuberculose por todas as formas.

O terceiro artigo intitulado “Evolução da cicatriz do BCG cepas *Russia* e *Moreau* em recém-nascidos: uma coorte brasileira”, publicado na revista *Vaccine:X* em 2023, foi realizada a descrição da evolução da cicatriz vacinal entre as cepas com base nos diferentes estágios da lesão.

E por fim, no último artigo intitulado “Incidência de eventos adversos pós vacinação por BCG cepas *Russia* e *Moreau*: um estudo de vigilância no Brasil”, estimou-se a ocorrência de eventos adversos para ambas as cepas vacinais no período de 2012 a 2019.

MODELO TEÓRICO

A vacinação por BCG ao nascer é a intervenção utilizada para reduzir as formas graves da tuberculose, tendo-se evidências científicas da alta eficácia, segurança e imunogenicidade (Dommergues, et al., 2009; Aaby, 2012; Anderson, 2012; Favorov, 2012; Pereira, 2012; Roy, et al., 2014; Tran, 2016; Fatima et al., 2020; Cho, et al. 2021). A nível de macrodeterminantes as Políticas Públicas de Saúde contribuem diretamente nas ações para controle da doença na população alvo, a partir do Programa Nacional de Imunização e da Estratégia de Saúde da Família, responsáveis pelo acesso ao imunobiológico à população (da produção até a disponibilização do imunobiológico nos serviços de saúde) desde a inclusão no calendário nacional de vacinação e conseqüentemente na administração da vacina nas Unidades de Básicas de Saúde.

Apesar da presença de intervenções sociais e de saúde, há o desafio no combate a doença diante da influencia que a tuberculose sofre pela determinação social, com associação direta com a desigualdade e pobreza, o que traz conseqüências ao estado de saúde individual e potencializa a ocorrência da infecção ativa. O investimento em ações práticas nas áreas da saúde, no planejamento urbano e na proteção social têm impactos relevantes no controle¹ e na erradicação do agravo nas populações vulneráveis.

Na dimensão dos microdeterminantes, tem-se o fator biológico, que responde pelas reações de defesa e conferem resistência às doenças. No BCG, as cepas administradas sob a forma de vacina liofilizada contendo de 2 a 8×10^5 unidade formadora de colônia (CFU) induzem a resposta imunológica no receptor a partir da produção de TH1 e TH2; células TCD4, IL-1; IL--2; IL-4; IL-12; produção de citocinas – Interferon Gama e fator de necrose tumoral – TNF-alfa) – estes marcadores imunológicos são fundamentais para controle da infecção futura pelo *Mycobacterium tuberculosis*, com destruição de bacilos e macrófagos infectados.

O sistema imunológico, uma vez em contato com o bacilo da tuberculose, controla a infecção, mantém-se no estado de latência, evitando a possível disseminação hematogênica, e conseqüentemente, as formas graves da doença, ou da tuberculose pulmonar (com menos especificidade). Para além deste aspecto, o desenvolvimento da tuberculose, nas suas

¹ Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, et al. (2011) The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. Am J Public Health 101: 654-662.

diferentes formas, sofre influencia dos fatores individuais ou intrínsecos (idade, genética, imunidade); extrínsecos (ambiente, desnutrição, doenças crônicas, entre outros) e os fatores relacionados diretamente com a prática da vacinação (características dos imunos, procedimentos técnicos – desde armazenamento do imunobiológico, treinamento dos profissionais, preparação do imunobiológico, e aplicação correta).

Estes fatores citados anteriormente interagem entre si, e se relacionam possivelmente com a proteção da vacina e segurança, e conseqüentemente, com a incidência das formas graves de tuberculose (proteção específica) e pulmonar, dos eventos adversos e na ocorrência da cicatriz vacinal (Figura 1).

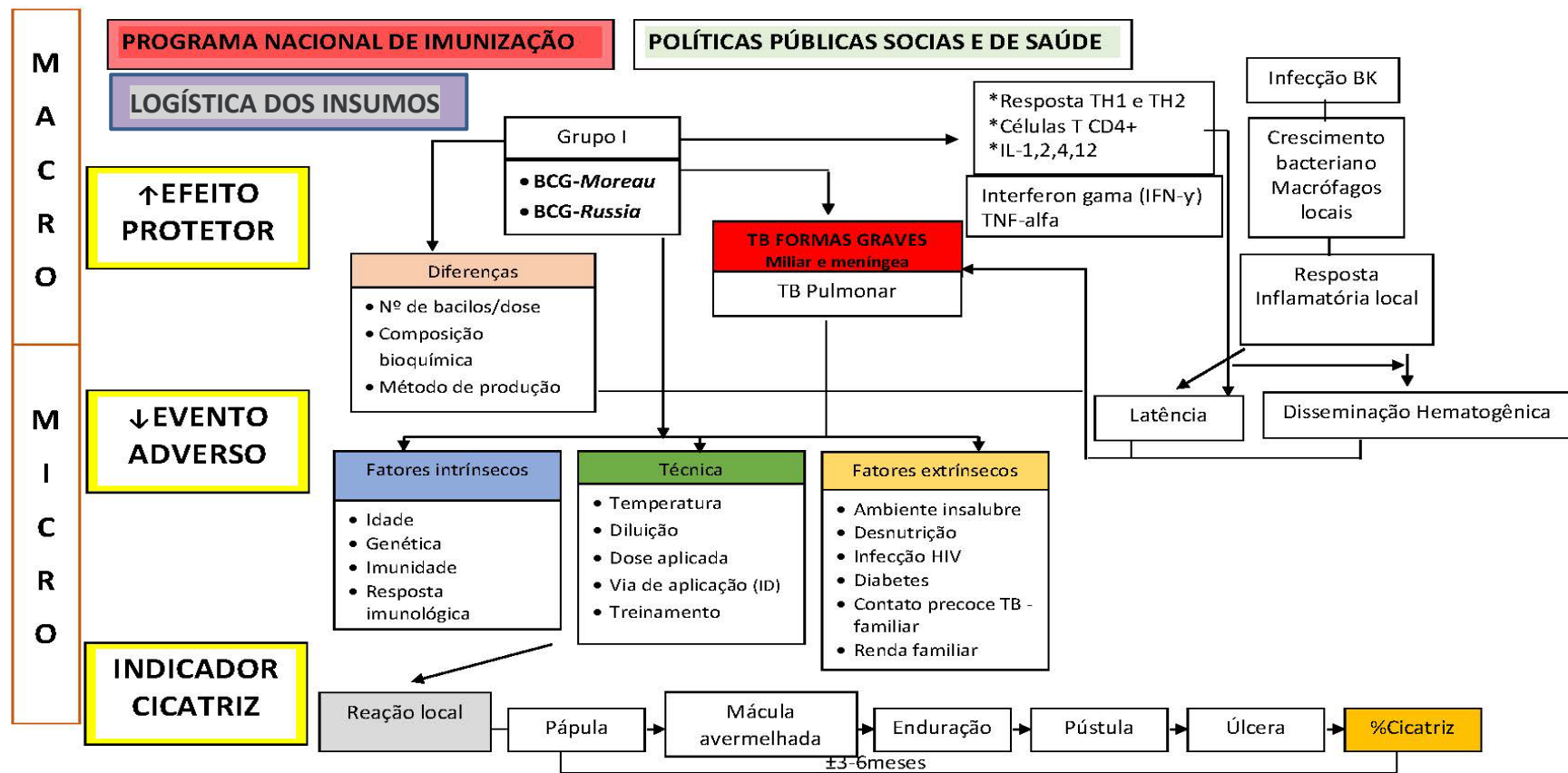


Figura 1. Modelo teórico: Vacinação por BCG e ocorrência da tuberculose, reações adversas e da cicatriz vacinal.

RESUMO DA TESE “Avaliação da vacinação neonatal por BCG cepas *Russia* e *Moreau* no Brasil”

A tuberculose é uma doença de elevada magnitude no mundo, com altos índices de prevalência e mortalidade nos diversos países. No país, a vacina utilizada na rotina, desde a sua implantação tem sido a cepa BCG-*Moreau*, produzida pela Fundação Atauilho de Paiva, que possui elevada segurança, eficácia contra as formas pulmonares e disseminadas. Devido à descontinuidade da produção desta vacina, o Brasil passou a utilizar, a partir de janeiro de 2018, a vacina BCG-*Russia*, desenvolvida pela *Serum Institute India*. Este estudo teve como objetivo avaliar a vacinação neonatal por BCG cepas *Russia* e *Moreau* no Brasil. Os objetivos específicos: 1) Estimar o efeito da cobertura vacinal por BCG-*Russia* na incidência de tuberculose em crianças menores de 4 anos, nos municípios brasileiros, comparando com a BCG-*Moreau*. 2) Estimar a efetividade da BCG-*Russia* na incidência da tuberculose em crianças menores de 4 anos, comparando com a BCG-*Moreau*. 3) Descrever a evolução da cicatriz vacinal em neonatos vacinados por BCG-*Russia*, comparando com a BCG-*Moreau*. 4) Estimar a incidência de eventos adversos pós vacinação por BCG-*Russia*, comparando com a BCG-*Moreau*. A análise do efeito da BCG cepa *Russia* foi realizado a partir de quatro estudos complementares: o primeiro, estudo ecológico longitudinal, tendo os municípios brasileiros como unidade de análise, a partir de dados secundários obtidos da base de dados nacional do Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação, casos de tuberculose ocorridos na população de 0 a 4 anos, e cobertura vacinal municipal da BCG, através do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização, no período de 2007 a 2021. Analisou-se a tendência da incidência de tuberculose em menores de 4 anos, comparando os períodos de uso das cepas vacinais. A variável independente principal foi o nível de cobertura vacinal e o desfecho foi o coeficiente de incidência da tuberculose. Foi realizada análise descritiva e empregou-se a regressão binomial negativa para dados em painel com efeitos fixos com modelos brutos e ajustados com as variáveis contínuas e categorizadas. O segundo estudo, estudo de coorte, a partir de dados secundários, foi realizado o relacionamento (*linkage*) da base de dados nominal do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações e do Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação - Tuberculose. Foi definido dois grupos: I – crianças vacinadas por BCG-*Moreau* (2014 a 2017); II – crianças vacinadas por BCG-*Russia* (2018 a 2022), estimou-se a incidência de tuberculose em crianças menores de quatro anos e incidência de eventos adversos de cada cepa vacinal. Ao final do

período foram estimados os coeficientes de incidência da tuberculose em cada grupo de exposição, e a razão de taxas a partir da Regressão de COX. O terceiro estudo, estudo individualizado, a partir de coleta de dados primários para descrição da evolução da cicatriz vacinal em crianças vacinadas com BCG cepa *Moreau* e BCG cepa *Russia*, realizado nos municípios de Salvador-Bahia e Região Metropolitana. Empregou-se os testes de estatísticos para comparação dos grupos, teste de hipóteses para comparação de proporções e test t student para médias de amostras independentes. O quarto estudo, análise descritiva, estudo de vigilância com dados secundários obtidos pelo Sistema de Informação de Eventos Adversos. Foram estimadas a incidência de eventos adversos em crianças vacinadas com a cepa *Russia* e *Moreau* e a caracterização dos eventos para cada cepa vacinal. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética ISC/UFBA, números dos pareceres 2.662.971 e 2.850.322. Resultados do primeiro estudo: Na análise referente a cobertura vacinal obtida com o BCG-*Moreau* (2007-2017), os municípios com cobertura vacinal maior ou igual a 90% apresentaram uma redução de 38% (RR=0,62; IC95%: 0,58-0,90) no coeficiente de incidência por tuberculose para todas as formas. Na associação entre a cobertura vacinal do BCG-*Russia* (2018-2021) e a incidência por tuberculose para todas as formas em menores de 1 ano, observou-se que nos municípios com cobertura vacinal igual ou maior que 90%, houve uma redução de 36% no coeficiente de incidência da doença (RR = 0,64; IC95%: 0,54 – 0,82). A partir da comparação do efeito da cobertura vacinal no Brasil, entre os diferentes períodos, não foi observado diferença estatisticamente significativa na proteção conferida. Independente da cepa utilizada, a redução na incidência da doença foi semelhante em menores de 1 ano. Resultados do segundo estudo: Não houve mudanças na incidência da Tuberculose formas graves para o período analisado quando comparado a cepa *Russia* e *Moreau*. Assim como, observou-se efeito da vacinação por BCG-*Russia* na incidência de tuberculose forma respiratória quando comparado a *Moreau*, a redução da doença foi de 21% (HR=0,79; IC95%: 0,58 - 1,07) ajustada por idade, raça/cor e sexo, entretanto, não foi identificado diferença estatisticamente significativa. Quanto a análise da efetividade da dose neonatal na incidência de TB formas graves, não houve casos registrados para o período analisado, o que pode sugerir a alta proteção específica de ambas as cepas. Resultados do objetivo 3: Para ambas as cepas, foram identificados na evolução da lesão vacinal pápula, mácula avermelhada, induração, nódulo, úlcera e cicatriz. A prevalência de cicatriz vacinal no grupo vacinado com BCG-*Russia* foi inferior comparando com a BCG-*Moreau*, 62,5% e 90,9%, respectivamente, diferença

estatisticamente significativa. Observou-se diferença na média do tamanho da lesão cicatriz entre as cepas, a BCG-*Russia* apresentou cicatriz menor que a BCG-*Moreau*, $4,2 \pm 2,3$ mm e $6,7 \pm 2,3$ mm, respectivamente. Resultados do objetivo 4: No grupo de crianças menores de 1 anos vacinadas pelo BCG-*Moreau*, observou-se que o número de eventos adversos pós-vacinação entre os anos de 2012 a 2017, variou de 01 para 1.190 casos, o que correspondeu a uma variação na incidência de EAPV de 0,03 casos/100 mil doses aplicadas para 41,4 casos/100 mil doses aplicadas. Entre as crianças menores de 1 ano vacinadas pelo BCG-*Russia*, verificou-se 116 e 168 casos confirmados de EAPV, o que correspondeu a uma variação na incidência de evento adverso de 4,1 a 6,7 casos/100mil doses aplicadas, nos anos de 2018 e 2019, respectivamente. Ambas as cepas apresentaram como manifestações locais mais frequentes abscesso frio/quente; seguido de linfadenopatias regionais, nódulo; úlcera > 1cm. A proporção de EAPV não diferiu entre a cepa BCG-*Russia* e BCG-*Moreau*, sem significância estatística. A incidência cumulativa de EAPV por 1.000.000 de vacinados com idade <1 ano na vacinação foi mais alta para abscesso, seguida por linfadenopatia regional e nódulo associado ao BCG-*Russia*. No BCG-*Moreau* observou os mesmos sintomas quando comparado ao BCG-*Russia*, porém com incidências mais altas. Os eventos sistêmicos relacionados ao BCG-*Russia* e BCG-*Moreau* foram raros e semelhantes, Apneia e Cianose (0,7 por 1.000.000); assim como exantema em sítio diferente do local de administração da vacina e convulsão. Conclusão: Os resultados deste estudo apontam que a substituição das cepas *Moreau* pela *Russia* parece representar uma solução prática e viável no caso de uma crise de abastecimento da cepa local de referência, considerando a adoção de novas orientações relacionadas à formação de cicatriz. Crianças vacinadas por BCG cepa *Russia* apresentaram lesões cutâneas menos graves, menor incidência de eventos adversos quando comparada ao grupo *Moreau*. Este achado é um importante indicador em relação a eficácia e segurança da vacina na população brasileira. Dados relacionados aos registros de eventos adversos ainda é um desafio para os serviços de saúde, há fragilidades no processo de notificação do evento, do acompanhamento e fechamento do caso junto ao Sistema de Informação, o que pode explicar as variações na incidência do evento e nas inconsistências nos registros encontrados. Vale ressaltar que reanálises do efeito da BCG-*Russia* para as formas graves da Tuberculose será necessária, diante do curto período de tempo da utilização da cepa no país.

PALAVRAS – CHAVE: BCG; Vacina; Tuberculose; Efetividade; Cobertura vacinal; Evento adverso.

ARTIGO 1

RESUMO

Título: Efeito da Cobertura Vacinal por BCG *Russia* e *Moreau* na incidência de Tuberculose no Brasil

Introdução: A vacina *Bacillus Calmette-Guérin* é de origem secular, e amplamente utilizada para erradicar formas graves de tuberculose, como meningite e TB disseminadas, desde sua inclusão no Programa Expandido de Imunização da Organização Mundial de Saúde para vacinação infantil, em 1974. No Brasil, desde 1973, tornou-se obrigatória e faz parte da rotina do Programa Nacional de Imunização, sendo recomendada ao nascer. A partir de dezembro de 2016, a Fundação Ataulpho de Paiva teve suspensa a produção da vacina BCG-*Moreau* pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diante da descontinuidade de produção, o Brasil, em janeiro de 2018, passou a utilizar na rotina dos serviços de saúde, a vacina BCG-*Russia*, desenvolvida pela *Serum Institute India*. Com a mudança, criou-se a oportunidade de avaliação comparativa entre as cepas na população brasileira. **Objetivo:** Estimar o efeito da cobertura vacinal por BCG-*Russia* na incidência de tuberculose em crianças menores de 4 anos comparando com a BCG-*Moreau*, nos municípios brasileiros. **Método:** Trata-se de estudo ecológico do tipo misto, sendo as unidades de análise representadas pelos municípios brasileiros e o ano-calendário. A análise foi realizada a partir de dados em painel, onde foi construído um único banco com dados de diferentes sistemas de informação em saúde, referente aos 5.484 municípios e dos anos de 2007 a 2021. **Conclusão:** A partir da comparação do efeito da cobertura vacinal entre os diferentes períodos, não foi observado diferença estatisticamente significativa na proteção conferida pela BCG-*Russia* e BCG-*Moreau*. Independente da cepa utilizada, a redução na incidência da doença foi semelhante.

ABSTRACT

Title: Effect of vaccination coverage by BCG *Russia* and *Moreau* on the incidence of Tuberculosis in Brazil.

Background: *Bacillus Calmette-Guérin* is a centuries-old vaccine, widely used to eradicate severe forms of tuberculosis, such as meningitis and disseminated TB, since its inclusion in the Expanded Immunization Program of the World Health Organization for childhood vaccination in 1974. In Brazil, since 1973, it has become mandatory and is part of the routine of the National Immunization Program, is recommended at birth. As of December 2016, it was suspended the production of the BCG-*Moreau* vaccine produced at the Atauilpho de Paiva Foundation by the National Health Surveillance Agency. Given the discontinuation, in January 2018, Brazil adopted the BCG-*Russia* vaccine, developed by the *Serum Institute India*. This created an opportunity for a comparative assessment between the strains of the Brazilian population. **Objective:** To estimate the impact of BCG-*Russia* vaccination coverage on the incidence of tuberculosis in children under 4 years of age compared to BCG-*Moreau* in Brazilian municipalities. **Method:** This is a mixed-method ecological study, with the units of analysis represented by Brazilian municipalities and calendar year. The analysis was performed using panel data, where a single database was constructed with data from different health information systems, referring to 5,484 municipalities from 2007 to 2021. **Conclusion:** From the comparison of the effect of vaccination coverage between the different periods, no statistically significant difference was observed in the protection against wounds by BCG-*Russia* and BCG-*Moreau*. Regardless of the strain used, the reduction in the incidence of the disease was similar.

Introdução

O *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) é uma vacina de origem secular (Zwerling, *et al.*, 2011), e amplamente utilizada para erradicar as formas graves da tuberculose (TB), como meningite e TB disseminadas, desde sua inclusão no Programa Expandido de Imunização da Organização Mundial de Saúde para vacinação infantil, em 1974 (Qu M, Zhou X, Li H, 2021).

No Brasil, desde 1973, tornou-se obrigatória e faz parte da rotina do Programa Nacional de Imunização (PNI), é recomendada ao nascer, preferencialmente nas primeiras doze horas, entretanto, pode ser administrada em crianças até 4 anos, 11 meses e 29 dias. (Kaufmann, 2003; Brasil, 2014; Brasil, 2020). O país já demonstrava cobertura vacinal variando de 79% a 100%, entre os anos de 1990 e 1995 (Brasil, 2003). Para o período de 1996 a 2017, manteve-se elevada (Who, 2018), e de acordo com a meta preconizada de 90% pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2014).

Embora o BCG seja uma estratégia já conhecida e difundida no mundo a partir das evidências quanto a proteção específica (Aaby, 2012; Favorov, 2012; Pereira, 2012; Roy, *et al.*, 2014; Fatima *et al.*, 2020; Cho, *et al.* 2021), a alta segurança, a imunogenicidade (Tran, 2016) e a baixa incidência de evento adverso grave (Dommergues, *et al.*, 2009; Anderson, 2012), alguns países vêm apresentando dificuldades na manutenção da cobertura vacinal preconizada, resultando na diminuição da cobertura mundial da vacina, de 88% para 84% (Atalell KA, *et al.*, 2022; Rachlin *et al.*, 2022).

Atualmente, o Sistema de Vigilância do Programa Nacional de Imunização brasileiro identifica declínio na cobertura vacinal do BCG (Brasil, 2016), fenômeno de caráter heterogêneo entre os municípios brasileiros, o que pode significar aumento nos indicadores de morbimortalidade para as formas graves da tuberculose nos primeiros 15 anos de vida. (Harris, Dood & White, 2016). A partir do ano de 2016, a cobertura vacinal média do BCG era de 81,1%, apresentando uma tendência de redução de 0,9% ano (Arroyo *et al.*, 2020).

Apesar da diminuição no indicador de vacinação, aparentemente ainda não há grandes repercussões no aumento dos casos e proporção para as formas graves. Em 2019, o Brasil apresentou 73.864 casos novos de TB. Destes 1.646 em menores de 10 anos de idade, sendo 39(2,3%) casos notificados de TB miliar ou meníngea em menores de 10 anos (Brasil, 2020), enquanto que em 2022, foram notificados 78.057 casos novos, 215(17,9%) casos novos de TB

extrapulmonar, sendo 13(6,0%) forma miliar e 25(11,6%) meningoencefálica (Brasil, 2023). Entretanto, esta análise tem limitações diante do cenário da crise sanitária e social agravada pela pandemia de Covid-19.

Outro aspecto que influenciou na cobertura vacinal do BCG é o desafio para abastecimento da Rede de Frio dos estados e municípios. Alguns autores têm relatado que diversos países, incluindo o Brasil, vem apresentando problemas com a produção de vacinas e opções limitadas de laboratórios fornecedores (Cernusch *et al.*, 2017; Preez, *et al.*, 2019).

A partir de dezembro de 2016, a Fundação Ataulpho de Paiva teve suspensa a produção da vacina BCG-*Moreau* pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diante da descontinuidade de produção, o Brasil, em janeiro de 2018, passou a utilizar na rotina dos serviços de saúde, a vacina BCG-*Russia*, desenvolvida pela *Serum Institute India*, e continua na instrução normativa do calendário nacional de vacinação de 2024 (Brasil, 2024).

Com a mudança, criou-se a oportunidade de avaliação comparativa entre as cepas na população brasileira. Neste sentido, o presente estudo teve como objetivo estimar o efeito da cobertura vacinal por BCG-*Russia* na incidência de tuberculose em crianças menores de 4 anos comparando com a BCG-*Moreau*, nos municípios brasileiros.

Método

Desenho, local e período de estudo

Trata-se de estudo ecológico do tipo misto, sendo as unidades de análise representadas pelos municípios brasileiros e o ano-calendário. A análise foi realizada a partir de dados em painel, onde foi construído um único banco com dados de diferentes sistemas de informação em saúde, referente aos 5.484 municípios e dos anos de 2007 a 2021.

Fonte de dados

Os dados utilizados neste estudo foram obtidos dos seguintes sistemas de informação e base de dados:

- a) Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação (SINAN) – casos novos notificados de tuberculose por todas as formas, em menores de 04 anos (CID10: A15-A19) (Brasil, 2021).
- b) Sistema de Informação de Avaliação do Programa Nacional de Imunização (SI_API) – número de doses aplicadas e coberturas vacinais municipais do BCG (dose única) na população alvo (Brasil, 2021).
- c) Para as co-variáveis, os dados sobre coberturas municipais da Estratégia de Saúde da Família a partir do Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB). Os valores anuais do período de 2016 a 2021 foram calculados a partir da extrapolação linear (Brasil, 2021). Para as variáveis socioeconômicas e demográficas foram utilizados os dados do Censo populacional, 2000 e 2010, disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os valores anuais do período de 2007 a 2009 foram calculados a partir da interpolação linear e os valores anuais dos anos 2011 a 2021 por extrapolação linear (IBGE, 2021).

Variáveis do estudo

As variáveis utilizadas no estudo foram:

- a) Variável independente principal: cobertura vacinal municipal anual do BCG. O cálculo da cobertura foi realizado pela razão entre o número de doses aplicadas (BCG-dose única) e a população alvo estimada (menor de 1 ano), multiplicado por 100.

- b) A variável dependente: os coeficientes de incidência da tuberculose por todas as formas (CID10: A15 - A19) na faixa etária de 0 a 4 anos, calculadas a partir da razão entre o número de casos novos de tuberculose e a população alvo, multiplicado por 100.000 habitantes. Estes coeficientes foram calculados anualmente para o período de vacinação com a BCG-*Moreau*, de 2007 a 2017, e o período de vacinação com a BCG-*Russia*, de 2018 a 2021.
- c) As co-variáveis selecionadas a partir da revisão da literatura quanto a relação com a exposição e desfecho analisados:
- Estratégia de Saúde da Família: número de pessoas cadastradas dividido pela população municipal, multiplicado por 100.
 - Índice de Gini da renda domiciliar per capita: mede o grau de concentração da distribuição de renda domiciliar per capita de uma determinada população e espaço geográfico. Este índice é uma medida de dispersão estatística utilizada como uma medida de iniquidade na distribuição de renda. O Índice de Gini varia de 0 a 1, sendo que o valor 0 corresponde a perfeita equidade e o valor 1 corresponde a extrema iniquidade (Undp, 2006).
 - Taxa de analfabetismo: Percentual de pessoas com 15 anos ou mais que não sabem ler e escrever pelo menos um bilhete simples, no idioma que conhecem na população total residente na mesma faixa etária, em determinado espaço geográfico, no ano considerado (Ibge, 2010).
 - Taxa de desemprego em indivíduos com 16 anos e mais: Proporção (%) da população residente economicamente ativa de 16 anos e mais que se encontra sem trabalho na semana de referência, em determinado espaço geográfico, no ano considerado (Ibge, 2010).
 - Taxa de urbanização: percentual da população da área urbana em relação à população total (Ibge, 2010).
 - Índice de Desenvolvimento Humano: é uma medida resumida do progresso a longo prazo em três dimensões básicas do desenvolvimento humano: renda, educação e saúde (Ibge,2010; Pnud,2019).

Análise dos dados

Primeiramente, foi realizado procedimentos para limpeza dos bancos de dados utilizados, descrições das proporções de dados faltantes (*missing*) nas variáveis de análise e as decisões quanto ao tratamento dos *missing*. O banco de dados foi formado a partir dos dados por municípios brasileiros com observações ao longo do tempo.

Foi realizado análise descritiva da variação das coberturas vacinais anuais por BCG, da frequência de casos novos e dos coeficientes de incidência da tuberculose por todas as formas e ano nos municípios brasileiros e das demais co-variáveis do estudo utilizando a análise gráfica e tabular para demonstração dos resultados.

Posteriormente, estimou-se a associação entre as coberturas vacinais e o coeficiente de incidência por TB a partir da regressão binomial negativa para dados em painel com efeitos fixos. A escolha deste modelo é justificada pela natureza dos dados, a variável dependente analisada é uma contagem, assume apenas valores inteiros não negativos, correspondentes à ocorrência de um dado número de eventos durante um intervalo de tempo ou espaço, e há uma sobredispersão destes, contrapondo os pressupostos para o uso do modelo de Poisson (Hilbe, 2011).

O modelo com efeitos fixos do ponto de vista estatístico, é escolhido através do Teste de Hausman, e é o mais utilizado para avaliações de intervenções políticas em Saúde Pública, assume melhor controle para variáveis não observáveis no tempo (características individuais e específicas) do município que podem ser correlacionadas com as variáveis independentes, o que permite a estimação de coeficientes que refletem relações dentro da variável escolhida como efeito fixo sobre a variável dependente (Frees, 2004).

Representando os municípios com subscrito *i* e os anos com subscrito *t*, o modelo de regressão por dados em painel se expressa como:

$$\text{COBVAC}_{it} = \alpha_i + \beta_1 \text{BCG}_{it} + \beta X_{it} + u_{it}$$

TBit: Logaritmo de incidência da tuberculose por todas as formas no município *i* no ano *t*.

α_i : é o efeito fixo para o município i que captura todas as características não observadas que não variam no tempo.

BCG_{it} : Nível de cobertura vacinal por BCG no município i no ano t .

X_{it} : valor de cada covariável incluída no município i no ano t .

u_{it} : erro

Foram construídos modelos contínuos e categorizados para análise do efeito da cobertura vacinal da BCG-*Russia* para o período de 2018 a 2021, e da BCG-*Moreau*, considerando o período de 2007 a 2017, na incidência por TB em menores de quatro anos. As razões dos coeficientes de incidência por TB ou razões de risco (RR) foram calculadas para estimar a associação entre as coberturas vacinais entre as cepas e a a incidência da doença, com seus respectivos intervalos de confiança (IC95%).

O melhor modelo foi escolhido com base no método proposto pelo Critério de Informação de Akaike (AIC), com o objetivo de selecionar um modelo ajustado com explicações estatisticamente significativas. O modelo com menor AIC é considerado o modelo com melhor ajuste.

As análises foram realizadas no software Stata versão 13 (Stata Corporation, 2012). O projeto foi submetido a avaliação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do ISC/UFBA, nº do parecer 2.662.971.

Resultados

No Brasil, em 2014, foram notificados 2.374 casos de tuberculose por todas as formas, em menores de 15 anos, aumentando para 2.886 em 2019. Embora tenha sido observada uma diminuição no coeficiente de incidência geral no país, houve aumento na incidência para esta faixa etária, variando de 5,3 casos por 100 mil habitantes em 2014 para 6,3 casos por 100 mil habitantes, em 2019.

Quanto a incidência por tuberculose para as formas graves, no período de 2014 a 2018, observou-se maior incidência na faixa etária de menor de 1 ano, variando de 1,0 por 100 mil habitantes para 1,5 por 100 mil habitantes no último ano, seguido da faixa etária de menores de 4 anos. No período de 2019 a 2021, a maior incidência das formas graves continua na faixa etária menor de 1 ano, entretanto, há diminuição no coeficiente nos anos subsequentes, apresentando 0,8 por 100.000 habitantes, em 2021 (figura 1).

Para TB todas as formas, em menores de 1 ano, em 2016, o coeficiente de incidência estimado foi de 13 casos por 100 mil habitantes, alcançando 18,3 casos por 100 mil habitantes no ano de 2021. A faixa etária de 10 a 14 anos foi a segunda maior incidência, entretanto, sem variações significativas, apresentando ocorrência menor que 6 casos por 100 mil habitantes para o período de 2014 a 2021 (figura 2).

As coberturas vacinais média do BCG (população alvo), para o período 2007 a 2015, foram superiores a 100%. Entretanto, a partir de 2016, tem-se observado a diminuição desta cobertura, variando de 95,5% em 2016, para 65,4% em 2021. A meta preconizada de 90% foi atingida até o ano de 2018 (figura 1 e 2).

Esta variação na cobertura anual é bastante heterogênea quando analisamos por região federativa e município. Observou-se um decréscimo significativo nas coberturas vacinais quando comparado o ano de 2007 com o ano de 2017, em todas as regiões brasileiras, com destaque para Norte, Nordeste e Centro Oeste, onde predominam municípios com cobertura vacinal inferior ou igual a 79,3%. Este fenômeno ainda é verificado nos anos subsequentes (figura 3 e 4).

Na análise bruta e ajustada, quanto ao impacto da cobertura vacinal da BCG-*Russia* (2018-2021) na incidência da TB, os municípios com cobertura maior ou igual a 90% apresentaram

uma redução de 36% no coeficiente de incidência da TB por todas as formas em menores de 1 ano (RR=0,64; IC95%: 0,54 – 0,82) (tabela 1).

No que se refere a cobertura vacinal obtida com o BCG-*Moreau* (2007 – 2017), os municípios com cobertura vacinal maior ou igual a 90% apresentaram uma redução de 38% (RR=0,62; IC95%: 0,58-0,90) no coeficiente de incidência por TB para todas as formas, nos modelos brutos e ajustados (tabela 2).

As covariáveis que podem influenciar a associação de acordo com a revisão de literatura e aquelas que apresentaram significância estatística foram mantidas na explicação do fenômeno e no modelo final. Foram estas: cobertura da estratégia de saúde da família, taxa de analfabetismo, taxa de urbanização, Gini, IDH municipal, taxa de desemprego.

Discussão

Este estudo apontou associação entre elevadas coberturas vacinais anuais em diferentes municípios brasileiros e a incidência de tuberculose; análise realizada no nível ecológico tem extrema relevância para monitoramento das coberturas vacinais que se constituem na única estratégia de controle da doença no país. Constatou-se variações significativas na distribuição espacial da cobertura da vacinação por BCG-*Moreau* nos anos de 2007 e 2016, assim como por BCG-*Russia*, nos anos de 2018 e 2019, com menor cobertura vacinal de 65,4%, apresentada em 2021.

Em estudo que avaliou as estimativas de cobertura global da cobertura de vacinação de rotina no ano de 2021, os autores apresentaram resultados semelhantes, referente à cobertura do BCG que apresenta declínio a partir da análise histórica baseado em 156 países com menor nível de cobertura em 2021, em torno de 84% (Rachlin *et al.*, 2022). Estudo semelhante, realizado recentemente em Guiana Francesa, região de alta incidência de TB, mostrou baixos níveis de cobertura vacinal, em torno de, 79,5% (IC 95%: 75,5–83,0); 50,7% das crianças não foram vacinadas dentro do prazo definido. O maior nível de educação do chefe da família e um chefe de família trabalhador foram associados a uma maior cobertura da vacinação BCG (Wang *et al.*, 2024).

Um estudo ecológico realizado no Brasil, que teve como objetivo realizar um diagnóstico situacional de diferentes regiões do país e evidenciar a tendência temporal de cobertura vacinal do BCG, apontou redução considerável nos últimos anos, cerca de 0,9% ao ano, com cobertura de 81,1% em 2016, e heterogeneidades consideráveis entre os municípios (Arroyo, 2020). Neste cenário, com reduções significativas nas taxas de cobertura vacinal, torna-se um desafio ainda maior alcançar o objetivo de desenvolvimento sustentável e meta da Estratégia Global pelo Fim da TB até 2035 (Brasil, 2017; kritski *et al.*, 2018; Who, 2023).

Outro aspecto relevante que pode ter influenciado nos indicadores nacionais de vacinação é o investimento no Sistema Único de Saúde, o qual não houve mudanças significativas no orçamento governamental destinado ao setor saúde pública quando analisado a partir de 2018, cuja despesa com despesas com bens e serviços de saúde estagnou em 3,8% para os anos subsequentes (Ibge, 2019).

Apesar da diminuição da cobertura vacinal apresentada, neste estudo, verificou-se que os coeficientes de incidência de TB formas graves em menores de 1 ano não sofreram mudanças significativas, mantendo-se abaixo de 1,5 por 100 mil habitantes no período analisado. Na análise por TB todas as formas, observou-se o aumento na incidência de 13 casos (2016) para 18,3 casos (2021) por 100 mil habitantes, correspondendo ao aumento de 48% entre os anos apresentados.

Não foi observado diferença estatisticamente significativa na proteção conferida entre as duas cepas estudadas quando comparado as coberturas vacinais no Brasil, entre os diferentes períodos. Além disso, não houve registros substanciais da TB formas graves, com incidência inferior a 1,0 por 100 mil habitantes. Este resultado é de extrema importância para a continuidade das estratégias de vacinação com a vacina BCG cepa *Russia* no Brasil, assegurando o efeito protetor desta cepa e também documentando o não aumento da ocorrência de eventos adversos.

Apesar das diferenças genéticas entre o BCG-*Russia* e o BCG-*Moreau*, ambas são do grupo com mesmo perfil antigênico (Lu Zhang *et al.*, 2016) e apresentam semelhanças no mecanismo de indução da imunidade celular, recrutamento de células CD4, CD8, Th1, Th2, macrófagos e monocitárias em geral, bem como a indução à produção de citocinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-12, INF- γ e TNF- α), as quais, atuam na proteção contra infecções por Micobactérias (Abdallah *et al.*, 2015, Kativhu & Libraty, 2016), o que talvez possa explicar a similaridade nos resultados encontrados na comparação entre as duas cepas.

O presente estudo apresenta como limitação a utilização de dados secundários, o sistema de informação brasileiro sofreu alterações a partir de 2013, com transmissão on-line e em tempo real, o que pode ou não ter interferência nas estimativas. A heterogeneidade na qualidade de dados em alguns municípios brasileiros, que ainda possuem dificuldades na implantação de sistemas eletrônicos, pode gerar estimativas imprecisas de cobertura. O uso do método de interpolação e extrapolação linear para estimar os valores anuais de covariáveis não mensurados a partir de dados do censo também podem ter influenciado nas análises.

Outro fator importante a considerar, refere-se à influência da pandemia de COVID-19 no acesso aos serviços de saúde, e conseqüentemente, no declínio dos indicadores vacinais durante o período de 2020-2021 (Muhoza *et al.*, 2021; Rachlin *et al.*, 2022; Shet, *et al.*, 2022).

Conclusão

A partir da comparação do efeito da cobertura vacinal considerando as duas cepas utilizadas entre os diferentes períodos do estudo, não foi observado diferença estatisticamente significativa na proteção conferida pela BCG-*Russia* e pela BCG-*Moreau*. Independente da cepa utilizada, a redução na incidência da doença foi semelhante, o que torna viável a continuidade do BCG-*Russia* no calendário do Programa de Imunizações até a completa restauração da produção nacional com a cepa *Moreau*. O efeito positivo na redução da incidência da doença sofre influência das altas coberturas vacinais do BCG. Nesse sentido, reverter o cenário de diminuição deste indicador com o alcance da meta estabelecida pelo Ministério da Saúde é fundamental, para que futuros casos de Tuberculose possam ser evitados.

Algumas estratégias governamentais precisam serem realizadas, como: a identificação das possíveis causas da hesitação vacinal por parte da população brasileira, continuidade do investimento para garantir acesso aos serviços de saúde e, conseqüentemente, a execução da imunização, além do reforço as ações do Programa Nacional de Imunização. Estimula-se que sejam realizados futuros estudos para reanalise do efeito protetor do BCG-*Russia* no Brasil, em virtude do curto período de circulação da cepa no país.

Referências

- Aaby, P., Roth, A., Ravn, H., Napirna, B. M., Rodrigues, A., Lisse, I. M., Stensballe, L., Diness, B. R., Lausch, K. R., Lund, N., Biering-Sørensen, S., Whittle, H., & Benn, C. S. (2011). Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? **The Journal of Infectious Diseases**, 204(2), 245–252. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir244>.
- Abdallah, A. M., Hill-Cawthorne, G. A., Otto, T. D., Coll, F., Guerra-Assunção, J. A., Gao, G., Naeem, R., Ansari, H., Malas, T. B., Adroub, S. A., Verboom, T., Ummels, R., Zhang, H., Panigrahi, A. K., McNERney, R., Brosch, R., Clark, T. G., Behr, M. A., Bitter, W., & Pain, A. (2015). Genomic expression catalogue of a global collection of BCG vaccine strains show evidence for highly diverged metabolic and cell-wall adaptations. **Scientific Reports**, 5(1), 15443. <https://doi.org/10.1038/srep15443>
- Akaike H. A new look at the statistical model identification. Em: Springer Series in Statistics. New York, NY: Springer New York, 1974. p. 215–222.
- Anderson, E. J., Webb, E. L., Mawa, P. A., Kizza, M., Lyadda, N., Nampijja, M., & Elliott, A. M. (2012). The influence of BCG vaccine strain on mycobacteria-specific and non-specific immune responses in a prospective cohort of infants in Uganda. **Vaccine**, 30(12), 2083–2089. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.053>.
- Arroyo, L. H. et al. Áreas com queda da cobertura vacinal para BCG, poliomielite e tríplice viral no Brasil (2006-2016): mapas da heterogeneidade regional. **Cadernos de saúde publica**, v. 36, n. 4, 2020.
- Atalell, K. A., Alemayehu, M. A., Teshager, N. W., Belay, G. M., Alemu, T. G., Anlay, D. Z., Wondim, A., & Alene, K. A. (2022). Mapping BCG vaccination coverage in Ethiopia between 2000 and 2019. **BMC Infectious Diseases**, 22(1), 569. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07547-4>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (b). Instrução Normativa referente ao calendário vacinal 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 3. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Coberturas vacinais no Brasil. Período: 2010-2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (2020). Boletim Epidemiológico da tuberculose. Número especial.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (2023). Boletim Epidemiológico da tuberculose. Número especial.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (2024). Instrução normativa do Calendário Nacional de Vacinação 2024.

Brasil. Ministério da Saúde (2021). Departamento de Informática do SUS. DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>.

Cernuschi, T., Malvolti, S., Nickels, E., & Friede, M. (2018). Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine: A global assessment of demand and supply balance. *Vaccine*, 36(4), 498–506. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.010>

Cho, T., Khatchadourian, C., Nguyen, H., Dara, Y., Jung, S., & Venketaraman, V. (2021). A review of the BCG vaccine and other approaches toward tuberculosis eradication. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(8), 2454–2470. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1885280>. Acessado em: maio de 2022.

Chopra, M. et al. Addressing the persistent inequities in immunization coverage. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 98, n. 2, p. 146–148, 2020.

da Saúde, B. V. em S. do M. ([s.d.]). Plano nacional pelo Fim da tuberculose como Problema de saúde Pública. Gov.br. Recuperado 10 de dezembro de 2024, de https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf.

Despesas com saúde em 2019 representam 9,6% do PIB. (2022, abril 14). Agência de Notícias - IBGE. <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/33484-despesas-com-saude-em-2019-representam-9-6-do-pib>.

Dommergues, M.-A., Guy, F., Lécuyer, A., Jacquet, A., & Guérin, N. (2009). Local and regional adverse reactions to BCG-SSI® vaccination: A 12-month cohort follow-up study. *27*, 6967–6973.

du Preez, K., Seddon, J. A., Schaaf, H. S., Hesselting, A. C., Starke, J. R., Osman, M., Lombard, C. J., & Solomons, R. (2019). Global shortages of BCG vaccine and tuberculous meningitis in children. **The Lancet. Global Health**, 7(1), e28–e29. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30474-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30474-1).

Frees E W. Longitudinal and panel data. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2004.

Fatima, S., Kumari, A., Das, G., & Dwivedi, V. P. (2020). Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. **Life Sciences**, 252(117594), 117594. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117594>. Acessado em: maio de 2022.

Favorov, M., Ali, M., Tursunbayeva, A., Aitmagambetova, I., Kilgore, P., Ismailov, S., & Chorba, T. (2012). Comparative tuberculosis (TB) prevention effectiveness in children of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccines from different sources, Kazakhstan. **PloS One**, 7(3), e32567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032567>

Harris RC, Dodd PJ, White RG; The potential impact of BCG vaccine supply shortages on global paediatric tuberculosis mortality. **BMC medicine**, v. 14, n. 1, 2016. The potential impact of BCG vaccine supply shortages on global paediatric tuberculosis mortality. **BMC Med**. 2016;14(1):138. Published 2016 Sep 15. doi:10.1186/s12916-016-0685-4.

Hilbe J M. **Negative binomial regression**. 1. ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2011.

Ibge. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2021). Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acessado em: maio de 2022.

Kativhu, C. L., & Libraty, D. H. (2016). A model to explain how the bacille calmette Guérin (BCG) vaccine drives interleukin-12 production in neonates. **PloS One**, 11(8), e0162148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162148>.

Kritski, A. et al. The role of the Brazilian Tuberculosis Research Network in national and international efforts to eliminate tuberculosis. **Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 44, n. 2, p. 77–81, 2018.

Muhoza, P. et al. Routine Vaccination Coverage — Worldwide, 2020. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 70, n. 43, p. 1495–1500, 2021.

Organização Mundial de Saúde. Relatório global sobre tuberculose 2018 [Internet]. apps.who.int. Organização Mundial de Saúde; 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>

Qu M, Zhou X, Li H. BCG vaccination strategies against tuberculosis: updates and perspectives. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 17, n. 12, p. 5284–5295, 2024

Pereira, S. M., Barreto, M. L., Pilger, D., Cruz, A. A., Santanna, C., & Hijjar, M. A. (2012). Effectiveness and cost-effectiveness of first BCG vaccination against tuberculosis in school-age children without previous tuberculin test (BCG-REVAC trial): a cluster-randomised trial. **The Lancet Infectious Diseases**. 12, 300–306.

Pnud. **Radar IDHM: evolução do IDHM e de seus índices componentes no período de 2012 a 2017**. Brasília: IPEA: 65 p.: il., gráfs., mapas color. ISBN: 978-85-7811-350-6. PNUD : FJP, 2019.

Rachlin, A. *et al.* Routine Vaccination Coverage — Worldwide, 2021. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 71, n. 44, p. 1396–1400, 2022.

Roy, A. *et al.* Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 349, n. aug04 5, p. g4643, 2014.

Shet, A. *et al.* Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on routine immunisation services: evidence of disruption and recovery from 170 countries and territories. **The Lancet. Global health**, v. 10, n. 2, p. e186–e194, 2022.

Tran, V., Ahn, S. K., Ng, M., Li, M., & Liu, J. (2016). Loss of lipid virulence factors reduces the efficacy of the BCG vaccine. **Scientific Reports**, 6, 29076. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep29076>. Acesso em: 12 de maio de 2022.

Undp. United Nations Development Programme. Human Development Report 602 (2006) **Beyond scarcity: Power, poverty and the global water crisis**. New York: 603 p. 422 p.

Zhang, L., Ru, H.-W., Chen, F.-Z., Jin, C.-Y., Sun, R.-F., Fan, X.-Y., Guo, M., Mai, J.-T., Xu, W.-X., Lin, Q.-X., & Liu, J. (2016). Variable virulence and efficacy of BCG vaccine strains in mice and correlation with genome polymorphisms. **Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy**, 24(2), 398–405. <https://doi.org/10.1038/mt.2015.216>

Zwerling, A. *et al.* The BCG world atlas: A database of global BCG vaccination policies and practices. **PLoS medicine**, v. 8, n. 3, p. e1001012, 2011

Wang, Q., Nacher, M., Tosi, A., Clarke, L., Rwagitinywa, J., Alsibai, K. D., & Castor, M.-J. (2024). Coverage of BCG Vaccination for children aged until 7 years old and its determinants in French Guiana. **Journal of Epidemiology and Population Health**, 72(2), 202381. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.202381>

Who. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. (electronic version). 2023.

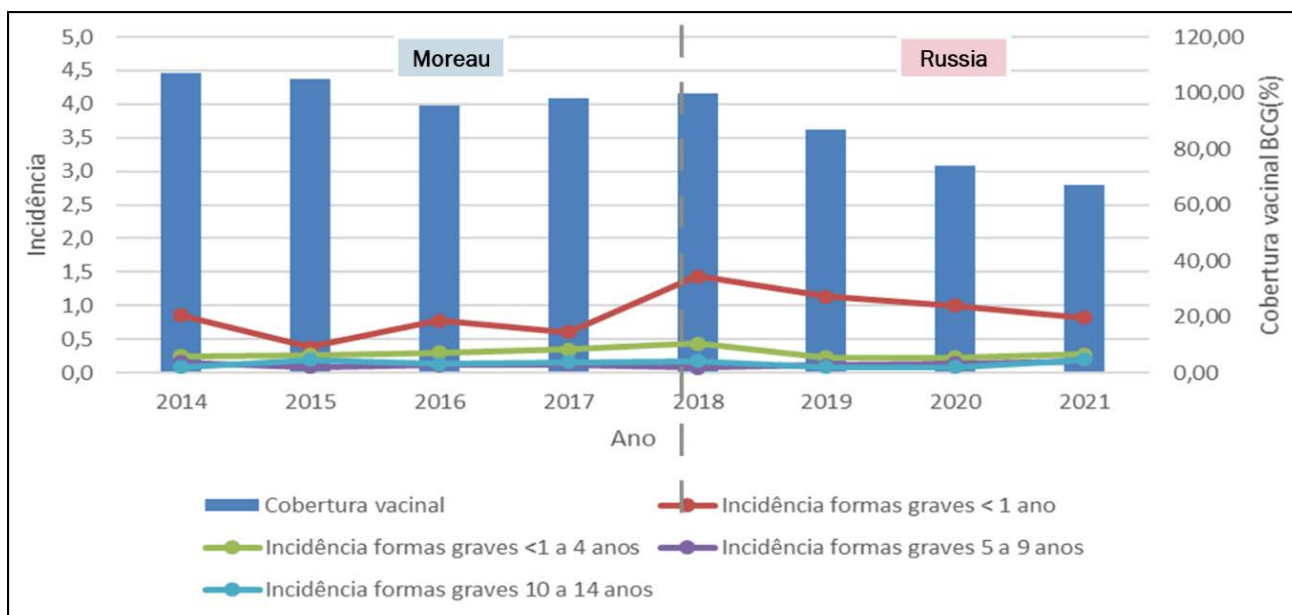


Figura 1. Cobertura vacinal por BCG (público alvo) e incidência de tuberculose formas graves*, segundo faixa etária, Brasil, 2014-2021.

*100.000 habitantes

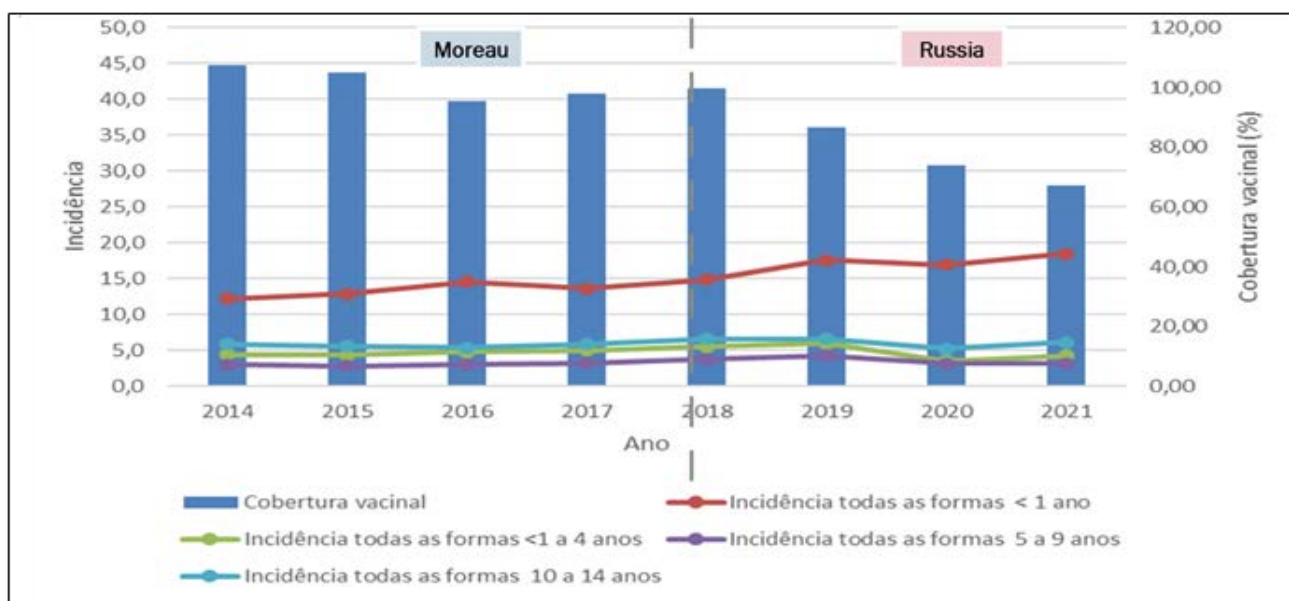


Figura 2. Cobertura vacinal por BCG (população alvo) e incidência de tuberculose todas as formas, segundo faixa etária, Brasil, 2014-2021.

*100.000 habitantes

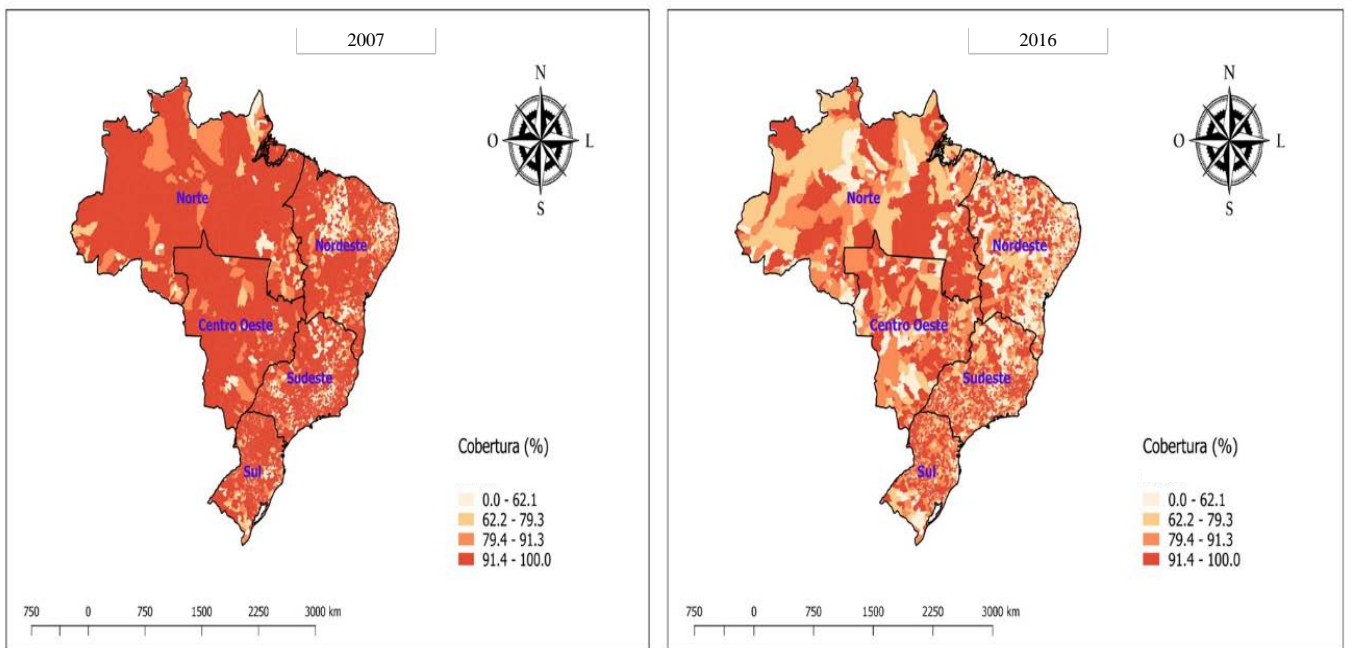


Figura 3. Cobertura vacinal por BCG-Moreau em crianças menores de 1 ano, 2007 e 2016, Brasil.

2018

2019

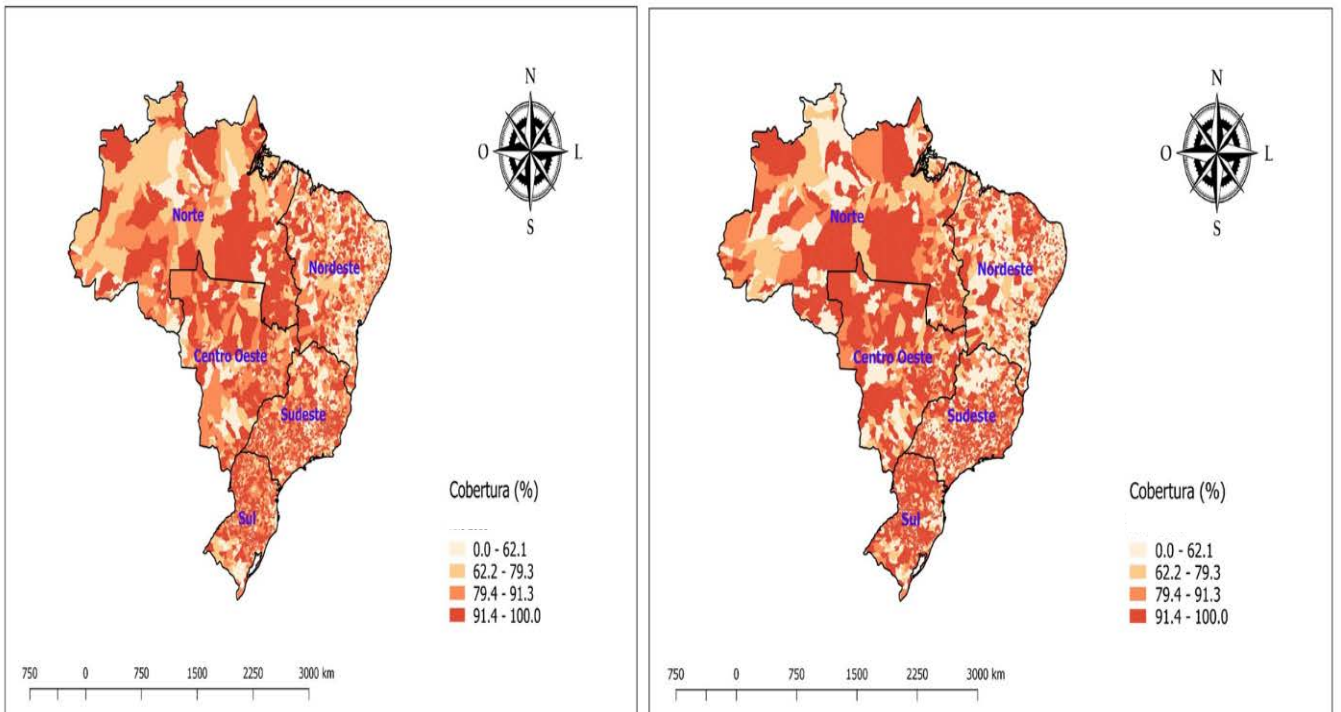


Figura 4. Cobertura vacinal por BCG-Russia em crianças menores de 1 ano, 2018 e 2019, Brasil.

Tabela 1. Associação entre a cobertura vacinal por BCG-Russia e o coeficiente de incidência por tuberculose em menores de 1 ano, nos municípios brasileiros (n=5.484), Brasil, 2018-2021.

Cobertura vacinal BCG-Russia	Modelo bruto		Modelo Ajustado	
	RR	IC95%	RR	IC95%
<90%	1,00		1,00	
≥90%	0,66	0,53-0,82	0,64*	0,54-0,82

* $p \leq 0,05$

** Ajustado por: estratégia de saúde da família, taxa de analfabetismo, taxa de urbanização, GINI, IDH municipal, taxa de desemprego.

Tabela 2. Associação entre a cobertura vacinal por BCG-Moreau e o coeficiente de incidência por tuberculose em menores de 1 ano, nos municípios brasileiros (n=5.484), Brasil, 2007-2017.

Cobertura vacinal BCG – Moreau	Modelo bruto		Modelo Ajustado	
	RR	IC95%	RR	IC95%
<90%	1,00		1,00	
≥90%	0,74	0,68-0,82	0,62*	0,58-0,90

* $p \leq 0,05$

** Ajustado por: estratégia de saúde da família, taxa de analfabetismo, taxa de urbanização, GINI, IDH municipal, taxa de desemprego.

ARTIGO 2

RESUMO

Título: Efetividade da vacinação por BCG *Russia* e *Moreau* na incidência de Tuberculose em menores de 4 anos

Introdução: A vacina BCG é a única estratégia, aceita e aprovada pela Organização Mundial de Saúde contra tuberculose formas graves. Embora amplamente utilizada em países com alta carga da doença o conhecimento sobre a proteção conferida contra tuberculose, principalmente na forma pulmonar, não tem consenso na literatura. No Brasil, o Programa Nacional de Imunização, desde 1973, utilizou o BCG-Moreau, via intradérmica na rotina dos serviços de saúde, para vacinação de crianças menores de 5 anos. Atualmente, o país tem utilizado a BCG-*Russia* no calendário vacinal nacional (Brasil, 2024), desenvolvida pela *Serum Institute India*. Este estudo teve como objetivo estimar a efetividade da BCG-*Russia* na incidência da tuberculose em crianças menores de 4 anos comparando com a BCG-*Moreau*.

Método: Trata-se de estudo de coorte, desenvolvido a partir de dados secundários individualizados. As coortes de vacinados com as cepas BCG-*Russia* e BCG-*Moreau* foram acompanhadas por meio dos sistemas de informação em saúde. Realizou-se o relacionamento das seguintes bases de dados nominal do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações e o Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação-Tuberculose. A população de estudo foi composta por dois grupos de exposição. O grupo I: Indivíduos vacinados com a BCG-*Russia* (2018 a 2021). Grupo II: indivíduos vacinados com a BCG-*Moreau* (2014 a 2017). **Resultados:** Na análise univariada para avaliação do efeito da dose neonatal do BCG-*Russia* com os casos de tuberculose registrados, observou-se uma redução de 18% no coeficiente de incidência para forma respiratória (HR=0.82; IC95%: 0,62 - 1,08). Quando ajustada por idade, raça/cor e sexo, a redução no coeficiente de incidência da tuberculose respiratória foi de 21% (HR=0,79; IC95%: 0,58 - 1,07) quando comparado com a BCG-*Moreau*. Quanto a análise do efeito da dose neonatal na incidência de TB formas graves não houve casos registrados para o período analisado, o que pode sugerir a proteção específica superior a 90% de ambas as cepas. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre as cepas no efeito da vacina sobre a incidência de tuberculose para todas as formas. **Conclusão:** A superioridade do BCG-*Russia* comparada com a BCG-*Moreau* não foi demonstrada neste estudo. As análises realizadas permitiram avaliar inicialmente que não há diferenças significativas quanto a efetividade vacinal entre as cepas. Nossos resultados podem

indicar que a substituição pela cepa russa parece representar uma solução prática e viável no caso de uma crise de abastecimento da cepa local de referência no país.

ABSTRACT

Title: Effectiveness of vaccination with BCG *Russia* and *Moreau* on the incidence of tuberculosis in children under 4 years of age

Background: *Bacille-Calmeté-Guérin* vaccine is the only strategy accepted and approved by the World Health Organization against severe forms of tuberculosis. Although widely used in countries with a high disease burden, there is no consensus in the literature on protection against tuberculosis, especially pulmonary. In Brazil, since 1973, the National Immunization Program has used intradermal BCG-*Moreau* in the routine of health services for vaccination of children under 5 years of age. Currently, the country has been using BCG-*Russia* in the national calendar (Brazil, 2024), developed by the Serum Institute India. This study aimed to estimate the effectiveness of BCG-*Russia* in the incidence of tuberculosis in children under 4 years of age compared to BCG-*Moreau*. **Method:** This was a cohort study, developed from individualized secondary data. The cohorts of individuals vaccinated with the BCG-*Russia* and BCG-*Moreau* strains were monitored through health information systems. The following nominal databases from the National Immunization Program Information System and the Information System on Notifiable Diseases-Tuberculosis were linked. The study population consisted of two exposure groups. Group I: Individuals vaccinated with BCG-*Russia* (period from 2018 to 2021). Group II: Individuals vaccinated with BCG-*Moreau* (period from 2014 to 2017). **Results:** In the univariate analysis to assess the effect of the neonatal dose of BCG-*Russia* on the registered cases of tuberculosis, an 18% reduction in the incidence rate for the respiratory form was observed (HR=0.82; 95% CI: 0.62 - 1.08). When adjusted for age, race/color and sex, the reduction in the incidence rate of respiratory tuberculosis was 21% (HR=0.79; 95% CI: 0.58 - 1.07) when compared with BCG-*Moreau*. Regarding the analysis of the effect of the neonatal dose on the incidence of severe forms of TB, there were no registered cases for the analyzed period, which may suggest specific protection of greater than 90% of both strains. No statistically significant difference was identified between the strains in the effect on the incidence of tuberculosis for all forms. **Conclusion:** The superiority of BCG-*Russia* compared to BCG-*Moreau* was not demonstrated in this study. The analyses performed allowed us to initially assess that there are no significant differences in vaccine effectiveness between the strains. Our results may indicate that replacement by the *Russian*

strain appears to represent a practical and viable solution in the event of a supply crisis of production the local reference strain in the country.

Introdução

A vacina BCG (*Bacille-Calmeté-Guérin*) é a única estratégia, aceita e aprovada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) contra tuberculose (TB) formas graves (Qu, Zhou, Li, 2021). Embora amplamente utilizada em países com alta carga da doença (Cho *et al.*, 2021), o conhecimento sobre a proteção conferida contra tuberculose, principalmente na pulmonar, não tem consenso na literatura, são constatadas variações na eficácia vacinal (0 a 80%) entre diferentes cepas do BCG (Aaby, 2012; Favorov, 2012; Pereira, 2012; Roy *et al.*, 2014; Tran, Liu e Behr, 2014; Fatima *et al.*, 2020; Cho, *et al.* 2021).

Em países com baixa incidência de infecção *por Mtb*, a vacinação BCG não é recomendada devido à sua eficácia variável, na prevenção da TB pulmonar em adultos, apesar da estimativa de redução de 60–80% na incidência de TB ativa por meio da sua administração a 100 milhões de recém-nascidos anualmente (Kuan *et al.*, 2020).

Alguns estudos que avaliaram a proteção específica, em diferentes países, estimaram elevada eficácia (superior a 80%) da dose neonatal contra meningite tuberculosa e tuberculose miliar (Dantas *et al.*, 2006; Mangtani *et al.*, 2014). Foi observado, porém redução da resposta imunológica com o aumento do tempo após vacinação (Barreto *et al.*, 2011) que pode reduzir a efetividade vacinal (Mangtani *et al.*, 2017).

As diferenças na proteção vacinal podem ser explicadas por presença de micobactérias ambientais, perfil genético e imunogênico das cepas (Barreto, 2006; Ritz *et al.*, 2008; Luca & Mihaescu, 2013), e pela via de administração (Perdomo *et al.*, 2016; Dijkman *et al.*, 2019; Darrah *et al.*, 2020).

No Brasil, o Programa Nacional de Imunização, desde 1973, utilizou o BCG-*Moreau* via intradérmica na rotina dos serviços de saúde para vacinação de crianças menores de 5 anos. Na avaliação da eficácia no país, foi apresentado, em estudos iniciais demonstraram que esta vacina protege contra as formas meníngea e miliar da tuberculose, com variação de 65% a 99% (Trunz, 2006; Pereira *et al.*, 2007).

Atualmente, o país tem utilizado a BCG-*Russia* no calendário nacional (Brasil, 2024), desenvolvida pela *Serum Institute India*, na vacinação dos recém-nascidos, em virtude da suspensão temporária, por órgão regulatório, da produção do imunobiológico BCG-*Moreau*

pela Fundação Atauilho de Paiva. Este estudo teve como objetivo estimar a efetividade da BCG-*Russia* na incidência da tuberculose em crianças menores de 4 anos comparando com a BCG-*Moreau*.

Método

Pergunta do estudo

A efetividade do BCG-*Russia* é semelhante ou superior ao BCG-*Moreau* em crianças menores de 4 anos?

Desenho do estudo

Trata-se de estudo de coorte, desenvolvido a partir de dados secundários individualizados. As coortes de vacinados com as cepas BCG-*Russia* e BCG-*Moreau* foram acompanhadas por meio dos sistemas de informação em saúde, de 01 de janeiro de 2019 até 01 de fevereiro de 2023. Realizou-se o relacionamento das seguintes bases de dados nominal do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), o Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação (SINAN) -TB.

População e período do estudo

A população de estudo foi composta por crianças imunizadas com as vacinas BCG-*Moreau* e BCG-*Russia* no período de 2014 a 2021 no Brasil. Foram considerados dois grupos de exposição para análise. O grupo I: Indivíduos vacinados com a BCG-*Russia* (2018 a 2021). Grupo II: indivíduos vacinados com a BCG-*Moreau* (2014 a 2017).

Processo Linkage

As bases citadas foram vinculadas à coorte de vacinados de modo probabilístico. Utilizou-se determinados atributos-chaves (identificadores), tais como: nome da criança, nome da mãe, data de nascimento, sexo e município de nascimento da criança, com o objetivo de identificar o quanto é provável que um par de registros se refira a um mesmo indivíduo (par verdadeiro). Foi realizado o linkage probabilístico devido a inexistência de atributos-chave comuns, ou seja, não foi identificado uma variável unívoca nas bases de dados utilizadas.

As etapas de execução do relacionamento dos sistemas de informação, foram: a) rotinas de padronização dos campos comuns das variáveis (formatação das datas e separação do campo nome); b) blocagem a partir da criação de blocos lógicos de registros para otimizar as comparações (“nome da mãe”, “data de nascimento”, “nome da criança”; “sexo” “UF”) e os sete primeiros caracteres do “nome fonetizado”, concatenado em primeiro nome + último nome + nome do meio). Caso estes três atributos fossem compatíveis nas duas bases, era

selecionado o candidato par; c) aplicação de algoritmos para comparação das cadeias de caracteres a fim de minimizar erros de digitação e fonéticos; cálculo de escores para o grau de concordância global dos registros de um mesmo par (considerou-se sensibilidade superior a 90% e especificidade superior ou igual a 95%); d) definição de parâmetros para classificação dos pares verdadeiros, não pares e pares duvidosos, e por último, e) verificação de duplicidade de registros nos arquivos e conferência manual dos pares classificados como verdadeiros (Camargo & Koeli, 2007). O score utilizado para considerar um par verdadeiro igual ou maior que 18, enquanto que um par falso menor que 12. Utilizou-se o software RecLink III versão 3.1.6.310.

Variáveis do estudo

A variável independente foi vacinação por *BCG-Russia* ou *BCG-Moreau* identificado pelo registro da cepa vacinal. A variável dependente principal foi a incidência por Tuberculose todas as formas. As covariáveis selecionadas foram: sexo, idade; raça-cor; área urbana; tipo de tuberculose.

Análise dos dados

Foi conduzido uma análise de tempo até o evento considerando casos de tuberculose (data de notificação) relatados no sistema de vigilância durante o período do estudo. A análise de efetividade vacinal teve como objetivo estimar o efeito do BCG na incidência de tuberculose formas graves e pulmonar.

Utilizou-se modelos multivariados de riscos proporcionais de Cox (Amorim, Oliveira & Fiaccone, 2011) ajustados para variáveis preditoras importantes assumidas como associadas à incidência tuberculose disponíveis no banco de dados: sexo, idade, área urbana, raça/cor e tipo de TB. Na análise foi verificado a não-informatividade da censura, com objetivo de verificar se a censura foi aleatória e não relacionada com as características não medidas dos indivíduos e que pudesse afetar o risco, o diagnóstico de riscos proporcionais para avaliação da validade das suposições de riscos proporcionais para as covariáveis, e a análise da sensibilidade, para avaliar o impacto da censura nos resultados.

O método de Regressão de COX foi utilizado para estimar as razões de risco multivariadas (HR) e intervalo de confiança de 95% comparando indivíduos vacinados por *BCG-Russia* e *BCG-Moreau*.

A efetividade vacinal (VE) da cepa *BCG-Russia* foi estimada através da fórmula “ $VE = 1 - HR$ ”, onde HR é a *Hazard Ratio*. A análise estatística foi conduzida usando STATA versão 15.

Resultados

No período de 2014-2021, foram analisadas 3.358.422 crianças vacinadas por BCG. Destas, 1.092.322 (32,5%) foram vacinadas com a BCG-*Moreau*. Neste grupo, a maioria era do sexo feminino (51,7%), de cor parda (15,4%), de zona urbana (64,3%), e não contactante de hanseníase (99,5%). Das 2.266.100 (68,5%) crianças vacinadas pela BCG-*Russia*, verificou-se também maior proporção para sexo feminino (51,5%), de cor parda (17,1%), de zona urbana (67,6%); e não contactante de hanseníase (99,6%) (tabela 1).

A idade média e desvio-padrão na administração da dose neonatal para ambos os grupos foi de 3 ± 2 meses. Não foi observado diferença na caracterização dos grupos *Moreau* e *Russia* (tabela 1).

As crianças foram acompanhadas de 01 de janeiro de 2019 até 01 de fevereiro de 2023. Neste período foram registrados 285 casos de tuberculose pulmonar (CID10 - A16.1 Tuberculose pulmonar com exames bacteriológico e histológico negativos e A16.9 Tuberculose respiratória, não especificada, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica) na população do estudo, sendo 65 (22,8%) vacinados por BCG-*Moreau*, apresentando o coeficiente de incidência de tuberculose anual de 1,5 por 100 mil neste grupo, e 220 (77,2%) vacinados pela BCG-*Russia*, com o coeficiente de tuberculose anual de 2,4 por 100 mil. Não houve notificação de tuberculose formas graves na população do estudo (tabela 1).

Na análise univariada para avaliação do efeito da dose neonatal do BCG-*Russia* com os casos de tuberculose registrados, observou-se uma redução de 18% no coeficiente de incidência para forma respiratória (HR=0.82; IC95%: 0,62 - 1,08). Quando ajustada por idade, raça/cor e sexo, a redução no coeficiente de incidência da tuberculose respiratória foi de 21% (HR=0,79; IC95%: 0,58 - 1,07), quando comparado com a BCG-*Moreau*. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre as cepas no efeito sobre a incidência de tuberculose para a forma pulmonar (tabela 2 e 3).

Quanto a análise do efeito da dose neonatal na incidência de TB formas graves não houve casos registrados para o período analisado, o que pode sugerir proteção específica superior a 90% de ambas as cepas (tabela 3).

Discussão

Este é o primeiro estudo a avaliar comparativamente a efetividade do BCG-*Russia* e BCG-*Moreau* na incidência de TB no Brasil. Esta análise evidenciou que o efeito da cepa Russa é semelhante a cepa brasileira na ocorrência de formas graves da tuberculose em crianças menores de 4 anos, com efetividade superior a 90% sem diferença significativa entre as cepas.

A vacina BCG tem efetividade referida em diferentes regiões do mundo no controle da TB. Estudo de coorte realizado no Cazaquistão comparando o efeito da vacinação neonatal realizada com diversas cepas, apresentou resultados similares ao presente estudo. Para a forma meníngea, a eficácia da vacina, variou de 71% a 89%, sendo a cepa *Russia* 77%; *Japan* 71% e 89% *Serbia* (Favorov *et al.*, 2012).

No Brasil, em relação a BCG-*Moreau*, um estudo de metanálise que apresentou a eficácia da vacina contra a TB nas formas meníngea e miliar, nas regiões de Belo Horizonte, Bahia e São Paulo, evidenciou proteção variando de 65% a 91% (Trunz, 2006), sendo consonante com a encontrada nesta avaliação. Estudos caso-controle realizados apontaram para valores entre 84,5% e 99,5% de proteção contra meningite tuberculosa, sendo este último em Salvador (Pereira, 2007).

Para a forma pulmonar, verificou-se a diminuição de 21% na incidência de TB pulmonar ao utilizar a cepa BCG-*Russia*. No mesmo estudo citado anteriormente, na população cazaquistanesa a redução foi de 22% (IC95%:7%–35%) de casos de TB após BCG-*Russia* para a forma respiratória confirmada por diagnóstico clínico comparando com uma coorte não vacinada (Favorov *et al.*, 2012).

A efetividade aproximada apresentada entre o BCG-*Moreau* and BCG-*Russia* pode ser explicada pela semelhança filogenéticas entre as cepas. Em estudo recente, no Brasil, que comparou as respostas imunes de lactentes vacinados com BCG-*Moreau* e BCG-*Russia* em diferentes condições experimentais evidenciaram um perfil de citocina pró-inflamatória mais proeminente associado ao BCG-*Russia*, incluindo Interleucina-6 e TNF. Entretanto, não foi encontrado diferenças na resposta imune entre os recém-nascidos vacinados entre as cepas brasileira e russa (Bittencourt *et al.*, 2021), o que corrobora com os achados do presente estudo.

Apesar da similaridade encontrada, evidências de estudos observacionais e ensaios clínicos avaliando o BCG em diferentes países registraram níveis de proteção discordantes, e apontam para múltiplos fatores que interferem na proteção, a exemplo das micobactérias ambientais, variabilidade biológica da BCG devido a diferentes cepas em função de possíveis mutações, diferenças imunogênicas entre cepas cultivadas nos diferentes laboratórios; perfil genético das populações; idade na vacinação, e talvez até mesmo exposição a UV, níveis de vitamina D, infecções por helmintos ou efeitos de má nutrição, entre outros fatores (Barreto, 2006; Luca & Mihaescu, 2013; Kuan *et al.*, 2020; Nikonenko *et al.*, 2021).

Um fator limitante neste estudo foi o tempo de circulação do BCG-*Russia* no Brasil. As análises foram realizadas com apenas 4 anos de aplicação do imunobiológico nas rotinas dos serviços de saúde. Outro ponto relevante a ser considerado é o possível subregistro de casos de tuberculose em decorrência da crise sanitária apresentada durante a emergência mundial de saúde pública pela COVID-19. Estimou-se que no primeiro ano da pandemia, no mundo, aproximadamente 10,1 milhões de pessoas desenvolveram TB, mas apenas 57,4% foram diagnosticadas e notificadas (Who, 2020; Who, 2021). No cenário brasileiro foi verificado impacto semelhante (Brasil, 2023), o que pode representar subdetecção dos casos e influencia no efeito estimado para o período analisado.

Outro aspecto que pode ser considerado limitante é o uso do método de relacionamento de bases de dados. Na ausência de uma identificação única a ser utilizada nas bases linkadas, o método probabilístico é uma opção vantajosa, embora necessite de dados precisos e de qualidade, e nem sempre é obtido de modo acurado, o que pode limitar a análise (Harron *et al.*, 2017). Porém, foi realizada todas as etapas do linkage, respeitando o rigor metodológico do procedimento para aumento dos pares verdadeiros e da acurácia.

Conclusão

A superioridade do BCG-*Russia* comparada com a BCG-*Moreau* não foi demonstrada, as análises realizadas permitiram avaliar inicialmente que não há diferenças significativas quanto a efetividade vacinal entre as cepas, o que pode indicar que a substituição pela cepa russa parece representar uma solução prática e viável no caso de uma crise de abastecimento da cepa local de referência.

É importante ressaltar que reanálises do efeito do BCG-*Russia* para as formas graves da tuberculose deverá ser feita, diante do curto período de tempo de circulação da cepa no país. Futuros estudos são necessários para elucidar melhor a possível proteção conferida com acompanhamento de pelo menos 10 anos, especialmente nesta era de escassez do BCG.

Referências

- Amorim, L.D.A.F.; Oliveira, N.F.; Fiaccone, R.L. Modelos de Regressão em Epidemiologia. In: Almeida Filho, N.; Barreto, M.L. - **Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos, aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, p.252-264.
- Barreto, M. L.; Pereira, S. M.; Ferreira, A. A. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 7, p. 45–54, 2006.
- Barreto, M. L. *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**, v. 29, n. 31, p. 4875–4877, 12 jul. 2011.
- Bitencourt, J. *et al.* Comparing cytokine production and clinical response following vaccination with BCG Moreau and BCG Russia strains in a Brazilian infant population. **Vaccine**, v. 39, n. 23, p. 3189–3196, 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (2024). Instrução normativa do Calendário Nacional de Vacinação 2024.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico Tuberculose 2023. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023.
- Camargo, JR, K. R.; Coeli, CM. *Reclink III versão 3.1.6.3160*. Guia do Usuário. 2007.
- Cho, T. *et al.* A review of the BCG vaccine and other approaches toward tuberculosis eradication. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 17, n. 8, p. 2454–2470, 2021.
- Dantas, O. M. S. *et al.* A case-control study of protection against tuberculosis by BCG revaccination in Recife, Brazil. **The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease**, v. 10, n. 5, p. 536–541, 2006.
- Darrah, P. A. *et al.* Prevention of tuberculosis in macaques after intravenous BCG immunization. **Nature**, v. 577, n. 7788, p. 95–102, 2020.
- Dijkman, K. *et al.* Prevention of tuberculosis infection and disease by local BCG in repeatedly exposed rhesus macaques. **Nature medicine**, v. 25, n. 2, p. 255–262, 2019.
- Harron, K. *et al.* Challenges in administrative data linkage for research. **Big data & society**, v. 4, n. 2, p. 205395171774567, 2017.
- Kuan, R. *et al.* Is mapping the BCG vaccine-induced immune responses the key to improving the efficacy against tuberculosis? **Journal of internal medicine**, v. 288, n. 6, p. 651–660, 2020.

Mangtani, P. *et al.* Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 58, n. 4, p. 470–480, 2014.

Mangtani, P. *et al.* The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population -based case–control study. **International Journal of Epidemiology**, v. 0, n. September, p. 1–9, 2017

Nikonenko, B. V. *et al.* Efficacy of BCG vaccination depends on host genetics. **Bulletin of experimental biology and medicine**, v. 171, n. 4, p. 445–448, 2021.

Perdomo, C. *et al.* Mucosal BCG vaccination induces protective lung-resident memory T cell populations against tuberculosis. **mBio**, v. 7, n. 6, 2016.

Pereira, S. M. *et al.* Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, supl. 1, p. 59-66, 2007.

QU, M.; ZHOU, X.; LI, H. BCG vaccination strategies against tuberculosis: updates and perspectives. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 17, n. 12, p. 5284–5295, 2024.

Ritz, N *et al.* Influência da cepa da vacina BCG na resposta imune e proteção contra tuberculose. **FEMS Microbiology Reviews**, 32 (5), pp.821–841, 2008.

Tran V, Liu J, Behr MA. BCG Vaccines. **Microbiol Spectr**, Feb;2(1): MGM2-0028-2013.2014.

Trunz, B. B.; FINE, P.; DYE, C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. **Lancet**, v. 367, n. 9517, p. 1173–1180, 2006.

World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2020. Genebra: OMS, 2020.

World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2021. Genebra: WHO, 2021.

TABELAS

Tabela 1. Caracterização das crianças vacinadas com BCG cepa *Moreau* e *Rússia* (N=3.358.422), Brasil, 2014-2021.

Variáveis	Cepa Vacinal						P
	<i>Moreau</i> (2014-2017) (N=1.092.322)			<i>Rússia</i> (2018-2021) (N=2.266.100)			
Casos de tuberculose registrados	n	%	Incidência	N	%	Incidência	<0,000
Forma Pulmonar	65	22,8	1,5	220	77,2	2,4	
Formas graves	00	-	-	00	-	-	
Sexo							0,001
Feminino	564.430	51,7	-	1.166.587	51,5	-	
Masculino	527.892	48,3	-	1.099.513	48,5	-	
Raça/Cor							<0,000
Branca	133.014	12,2	-	257.351	11,3	-	
Preta	4.729	0,4	-	12.503	0,5	-	
Parda	168.840	15,4	-	387.331	17,1	-	
Amarela	102.556	9,4	-	248.999	11,0	-	
Indígena	3.637	0,3	-	5.981	0,3	-	
Não informado	785.739	71,9	-	1.353.935	59,8	-	
Área							<0,000
Urbana	702.103	64,3	-	1.533.197	67,6	-	
Rural	69.671	6,4	-	144.091	6,4	-	
Não informado	320.548	29,3	-	588.812	26,0	-	
Contactante de Hanseníase							<0,000
Não	1.087.408	99,5	-	2.257.308	99,6	-	
Sim	4.849	0,5	-	8.572	0,4	-	
Idade da dose em anos (Média e Desvio-Padrão)							
		0.3± 0.2			0.3± 0.2		

*Fonte dos dados: Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações e Sistema Nacional de Notificação de Agravos. Incidência por 100.000 habitantes.

Tabela 2. Associação entre casos de tuberculose e vacinação neonatal com BCG com cepa *Moreau* e *Russia*, modelo bruto e ajustado por regressão COX, Brasil, 2014-2021.

	Razão de taxas (IC95%)	
	Modelo univariado	Modelo multivariado
Cepa vacinal		
<i>Moreau</i>	1.00	1.00
<i>Russia</i>	0,82 (0,62 – 1,08)	0,79 (0,58 – 1,07)

*Ajustado por idade, sexo, raça/cor.

Tabela 3. Efetividade da vacina neonatal (EV%) do BCG-*Russia* e BCG-*Moreau* na incidência de tuberculose por formas pulmonares e graves em crianças, Brasil, 2014-2021.

Forma da doença	Efetividade vacinal (IC95%)					
	<i>Moreau</i> (2014-2017) (N=1.092.322)			<i>Russia</i> (2018-2021) (N=2.266.100)		
	Casos	Incidência	Efetividade	Casos	Incidência	Efetividade
Graves	0	0	100% (93-100)	0	0	100% (92-100)
Pulmonar	65	5,9	18%(-8 – 38)	220	9,7	21%(-7 - 42)

*Ajustado por idade, sexo, raça/cor.

**Incidência por 100.000hab

ARTIGO 3

RESUMO

Título: Evolução da cicatriz do BCG cepas *Russia* e *Moreau* em recém-nascidos: uma coorte brasileira

Introdução: No Brasil, em 1925, foi introduzida a cepa *Moreau* e, desde sua implementação, tem sido a vacina de rotina nos serviços de saúde. Desde 2013, muitos países, inclusive o Brasil, têm enfrentado problemas com a produção de vacinas. A partir de janeiro de 2018, o país passou a utilizar a vacina BCG-*Russia*, desenvolvida pelo *Serum Institute India*.

Objetivo: Descrever a evolução da cicatriz vacinal em neonatos vacinados pela BCG-*Russia* em comparação à BCG-*Moreau*. **Método:** Este foi um estudo de coorte realizado no município de Salvador, Nordeste do Brasil. A população do estudo foi composta por recém-nascidos da maternidade de referência, vacinados com cepas BCG-ID *Moreau* ou *Russia*, acompanhados para avaliação da evolução das lesões vacinais. **Resultados:** Observou-se que independente das cepas vacinais, a evolução da lesão foi a mesma: pápula, mácula avermelhada, endurecimento, pústula, úlcera e cicatriz. A proporção de cicatriz vacinal no grupo vacinado com BCG-*Russia* foi inferior à do BCG-*Moreau*, 62,5% e 90,9%, respectivamente, com diferença estatisticamente significativa. **Conclusão:** A evolução da cicatriz pelo BCG-*Russia* foi semelhante à cicatriz do BCG-*Moreau*, porém foram observadas proporções diferentes nos estágios da lesão entre os grupos.

Palavras-chaves: cicatriz *Bacillus Calmette-Guérin*; vacina BCG; tuberculose; cepa vacinal BCG; recém-nascidos.

ABSTRACT

Title: Evolution of the Bacillus Calmette-Guérin scar Russia and Moreau strains in newborns: A Brazilian cohort

Background: In Brazil, in 1925, the *Moreau* strain was introduced, and since its implementation, it has been the routine vaccine for health services. Since 2013, many countries, including Brazil, have been experiencing problems with the production of vaccines. As of January 2018, the country started to use the BCG vaccine with *Russia* strain, developed by the *Serum Institute India*. **Objective:** To describe the evolution of the vaccine scar in neonates vaccinated by BCG-*Russia* compared to BCG-*Moreau*. **Methods:** This was a cohort study conducted in Salvador city, northeast Brazil. The study population consisted of newborns from the reference maternity hospital, who were vaccinated with BCG-ID strains *Moreau* or *Russia*, followed up to assess vaccine lesion evolution. **Results:** It was observed that regardless of the vaccine strains, the evolution of the lesion was the same: wheal, reddish macula, induration, pustule, ulcer, and scar. The proportion of vaccine scar in the group vaccinated with BCG-*Russia* was lower than that of BCG-*Moreau*, 62.5 % and 90.9 %, respectively, with a statistically significant difference. **Conclusion:** The evolution of the scar by BCG-*Russia* was similar to the *Moreau* scar, however different proportions were observed in different stages of lesion between the groups.

Keywords: Bacillus Calmette-Guérin scar; BCG vaccine; Tuberculosis; BCG vaccine strains; Newborns

Introdução

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) é derivado da cepa *Mycobacterium bovis* e tem sido usada desde 1924 (Okafor, Rewane, Momodu, 2020). É uma das estratégias prioritárias em vários países para controlar a morbidade e mortalidade por formas graves de tuberculose em crianças (Roy, *et al.* 2014; kelekçi, *et al.*, 2014; Who, 2018). No Brasil, o BCG-Intradérmico faz parte da rotina do Programa Nacional de Imunização, tornou-se obrigatório em 1973, e é recomendado ao nascimento, aplicado por via intradérmica.

O número de crianças (menores de 15 anos) que foram infectadas com tuberculose, em 2019, foi estimado em 1,2 milhões (Who, 2020). No mesmo ano, no Brasil, foram notificados 1.646 novos casos em crianças menores de 10 anos, sendo 39 casos de TB miliar e meningite em menores de 5 anos. As tendências anuais dos indicadores epidemiológicos no Brasil mostraram uma taxa de incidência crescente de TB de 4,2 por 100.000 habitantes em 2010 para 5,7 por 100.000 habitantes em 2019, em crianças menores de 10 anos de idade (Brasil, 2020). Apesar do aumento, a elevada cobertura vacinal BCG neonatal tem contribuído para o controle das formas graves da doença no público-alvo.

Várias cepas do BCG são usadas em todo o mundo. No Brasil, em 1925, foi introduzida a cepa *Moreau* e, desde sua implementação, tem sido vacina de rotina nos serviços de saúde (Stanley, Plotkin, Walter, 2013). Já é conhecido na literatura que a vacina BCG-*Moreau* tem a capacidade de induzir reação local, com formação de úlcera e cicatriz permanente na região da vacinação (Who, 2018). Embora nem todos os recém-nascidos desenvolvam cicatrizes, a cepa brasileira tem uma alta prevalência de cicatrizes em torno de 83-84% (Rodrigues, *et al.*, 2005), e é considerada um indicador aceitável de vacinação anterior por BCG (Brasil, 2020; Brasil, 2022).

Desde 2013, muitos países, incluindo o Brasil, têm experimentado problemas com a produção de vacinas e opções limitadas para laboratórios fornecedores, tornando um desafio o abastecimento de estados e municípios (Cernuschi, Malvolti, Nickels, Friede, 2018; Unicef, 2019; Preez, *et al.*, 2019; Wong, *et al.*, 2020). A partir de janeiro de 2018, o país passou a utilizar a cepa *Russia*, desenvolvida pelo *Serum Institute India*, nos serviços de saúde.

Embora as cepas vacinais BCG-*Moreau* e *Russia* sejam do mesmo agrupamento genético “*early group*” (Abdallah, *et al.* 2015), elas apresentam características diferentes em relação ao número de bacilos viáveis por mililitro, dosagem e tecnologia de administração (Who, 2018; Brasil, 2022). A evolução da cicatriz da vacina BCG-*Russia* e comparação com BCG-*Moreau* ainda não foi demonstrado. O objetivo do presente estudo foi descrever a evolução da cicatriz vacinal em neonatos vacinados pela BCG-*Russia* em comparação à BCG-*Moreau*.

Método

Desenho, local e período de estudo

O estudo foi realizado no Brasil, no estado da Bahia. A população do estudo foi composta por recém-nascidos provenientes da maternidade de referência de Salvador, os quais foram vacinados com cepas BCG-ID *Moreau* ou *Russia* e acompanhados para avaliação da evolução da lesão vacinal. A coorte foi composta por 542 recém-nascidos. Os vacinados pelo BCG-*Moreau* foram alocados no grupo 1 e pelo BCG-*Russia* no grupo 2.

A administração das vacinas foi realizada de forma alternada durante a semana, um dia foi aplicada a BCG-*Russia*, e no dia seguinte a BCG-*Moreau*, de acordo com a rotina estabelecida pelo serviço de saúde e o tempo de validade da vacina. O preparo e aplicação do imunobiológico foram realizados pelo mesmo técnico de enfermagem. Todos os recém-nascidos tiveram a vacina do BCG administradas por via intradérmica, no braço esquerdo e com 0,1 mL contendo 2×10^5 CFU/mL do BCG-*Moreau* ou 0,05 mL contendo 2×10^5 a 8×10^5 CFU/mL do BCG-*Russia*.

A evolução da lesão pós-vacinal foi realizada semanalmente por técnicas de enfermagem, a partir de visitas domiciliares entre 19 de novembro de 2018 e 12 de agosto de 2020. Elas foram selecionadas para o trabalho de campo com base na experiência com vacinação e foram treinados pela equipe do projeto.

Foram incluídos no estudo recém-nascidos: nascidos a termo (nascidos vivos entre 38 e 41 semanas de gestação), sem patologias genéticas ou outras, atendendo aos critérios de contraindicação, e vacinados até os primeiros oito dias de vida.

Coleta de dados e variáveis

Os recém-nascidos foram avaliados no momento da aplicação da vacina (semana 0) e acompanhados da primeira à vigésima quarta semana após a vacinação. O acompanhamento foi suspenso quando se formou a cicatriz da vacina, independentemente da semana ou a completar o sexto mês pós-vacinação. Foi utilizado questionário padronizado contendo o bloco de identificação individual, dados maternos, administração de imunobiológicos e da criança.

As seguintes variáveis foram coletadas na semana 0 no bloco de dados das crianças: nome, data de nascimento, idade, data de aplicação da vacina, local de aplicação, lote da vacina, tipo e tamanho da lesão apresentada no momento da vacinação, validade, sexo, raça /cor, peso, comprimento, uso de medicamento. Nas semanas subsequentes: sinais e sintomas de reação adversa, tipo e tamanho da lesão pós-vacinal, inspeção e palpação do local de aplicação e regiões axilares. Na evolução da lesão foi observada ao longo do tempo a presença de eritema, endurecimento, pústula, crosta e cicatriz para ambas as cepas vacinais.

A avaliação foi realizada identificando o estágio e mensuração da lesão. O coeficiente Kappa de Cohen (K) foi utilizado como medida de concordância entre avaliadores. As discordâncias foram resolvidas consultando um terceiro revisor (enfermeiro treinado) para julgamento.

Tamanho da amostra

Para estimar o tamanho da amostra, foi levantado o número de nascidos vivos nascidos em hospitais de Salvador, por meio do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), excluindo-se os nascidos no domicílio ou em outros estabelecimentos de saúde. Cerca de 35.000 crianças por ano foram registradas. Foram consideradas as diferenças de prevalência de cicatriz para cada cepa vacinal, 52% para BCG-*Russia* e 85% para BCG-*Moreau*, de acordo com a literatura, poder de 99%, significância de 95%, sendo necessário recrutar 520 crianças.

Análise dos dados

Primeiramente, foi realizada análise descritiva por meio de frequências absolutas e relativas, médias e desvios padrão das variáveis do estudo (características das crianças vacinadas e estágio da lesão vacinal) entre os grupos BCG-*Moreau* e BCG-*Russia*. Foram calculados testes de hipóteses para comparação de proporções e utilizado o teste *t Student* para comparação de médias entre grupos. A associação entre a cepa vacinal e a ocorrência de cicatrizes foi verificada pela estatística de Pearson. Os dados foram armazenados e analisados por meio do programa *Stata*, versão 13.0.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Saúde do Instituto de Pesquisas em Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil (número 2.662.971). Os pais ou responsáveis pelas crianças foram informados verbalmente sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa, procedimentos a serem seguidos nesses casos, acompanhamento da evolução da cicatriz vacinal e contato com a equipe do estudo. Foi solicitado que comprovassem sua concordância com o estudo por meio da assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. A participação foi totalmente voluntária e confidencial, garantindo a possibilidade de recusa de participação no projeto, sem prejuízo da assistência do recém-nascido ou dos seus acompanhantes.

Resultados

Foram recrutados 542 recém-nascidos, 154 (29%) vacinados com BGG-*Moreau* e 374 (71%) com BCG-*Russia*, 14 (2,5%) foram perdidos no seguimento. Não foram encontradas diferenças estatísticas para as variáveis sexo, raça/cor, idade, comprimento, peso ao nascer, reação pós-vacinal (tabelas 1 e 2). Observou-se que os grupos são homogêneos ($p > 0,05$).

No grupo *Moreau*, 55,2% eram do sexo feminino e 44,8% sexo masculino; a idade média de 3 dias e 47,5 cm de comprimento; 3,116kg; 87% afrodescendentes (declarados pela mãe como pretos ou pardos); 86,4% apresentaram pápula (reação pós-vacinal) com tamanho médio de 5 mm. No grupo da *Russia*, 53,1% eram do sexo feminino e 49,4% do sexo masculino; a idade média de 3 dias e 47,9 cm de comprimento; 3,237kg; 94,1% de ascendência negra (declarada pela mãe como preta ou parda); 88,5% apresentaram pápula (reação pós-vacinal) com tamanho médio de 5,3 mm (tabelas 1 e 2).

Em ambos os grupos foi observada a seguinte evolução da lesão pós-vacinal: pápula, mácula avermelhada, endurecimento, nódulo, úlcera e cicatriz (figuras 1 e 2). No entanto, houve diferenças estatísticas nas proporções de alguns estados de lesão quando comparados entre os grupos. A proporção de cicatriz vacinal no grupo vacinado com BCG-*Russia* foi inferior à do BCG-*Moreau*, 62,5% e 90,9%, respectivamente, com diferença estatisticamente significativa. Essas diferenças também foram observadas nos estágios avermelhados de mácula, nódulo e úlcera. Entretanto, para os estágios de pápula e endurecimento, não houve diferenças estatisticamente significativas entre as cepas (tabela 3).

Quanto ao tamanho médio da lesão cicatricial, houve diferença entre as cepas, o BCG-*Russia* apresentou cicatriz menor que o BCG-*Moreau*, 4,2 mm (IC 95%: 3,8–4,5) e 6,7 mm (IC 95%: 6,3 –7,0), respectivamente. Foram observadas diferenças no tamanho médio em todos os estágios da lesão, exceto na pápula (tabela 3).

Durante o período de acompanhamento, foram notificados 10 casos suspeitos de eventos adversos pós-vacinação. Dentre estes, 05 (0,9%) eventos adversos foram confirmados, apenas 01 (0,2%) caso relacionado ao BCG-*Russia* (figura 2) e 04 (2,5%) casos relacionados ao BCG-*Moreau* (figura 3). As reações foram classificadas como lesões locais, granuloma foi identificado na cepa *Russia* e abscesso ocorreu na cepa *Moreau*. As crianças foram atendidas

no Centro de Referência Especial em Imunobiológico da Universidade Federal da Bahia por pediatras e infectologista e não houve necessidade de terapia tuberculostática.

Discussão

Este é o primeiro estudo a descrever a evolução da cicatriz vacinal em neonatos vacinados pelo BCG-*Russia* na população brasileira. Observou-se que independente das cepas vacinais a evolução da lesão foi a mesma: pápula, mácula avermelhada, endurecimento, pústula, úlcera e cicatriz. As cepas da vacina BCG *Russia* e *Moreau* possuem características genéticas semelhantes, um perfil antigênico mais próximo da cepa original (Abdallah, *et al.* 2015; Zhang, *et al.*, 2016). No entanto, nem todas as crianças desenvolveram cicatrizes. Este é um fenômeno conhecido na literatura, com variação na prevalência de cicatrizes entre 50% e >90% (Atimati & Osarogiagbon, 2014; Benn, *et al.*, 2020).

Alguns fatores descritos que podem influenciar no aparecimento da cicatriz: idade no período vacinal, técnica de administração do imunobiológico, dose aplicada, via de administração, cepa vacinal, presença de pápula nos primeiros minutos após a vacinação, estado nutricional, idade e maturidade gestacional no momento da vacinação, parto (Roth, *et al.*, 2005; Storgaard, *et al.*, 2015; Birk, *et al.*, 2017; Funch, *et al.*, 2018; Schiaffino, *et al.*, 2019; Amaruddin, *et al.*, 2019).

Apesar da vacina BCG- *Russia* estar associada à cicatriz, a proporção de cicatrizes neste grupo foi de 62,5%. Na Guiné Bissau, um estudo recente apontou uma prevalência de cicatrizes de 52%, observada em crianças vacinadas com BCG- *Russia* em áreas rurais do país, e 87% em crianças urbanas. Essa prevalência variou conforme sexo, naturalidade, região de saúde e etnia materna, entre outros.

Nesse estudo, a diferença foi atribuída ao fato de que, nas áreas rurais, a vacina BCG utilizada foi a cepa *Russia*. O estudo de coorte de crianças em áreas urbanas com maior prevalência de cicatrizes recebeu outras cepas (BCG-*Merieux*, BCG-*Connaugh* ou BCG-*Dinamarquesa*) (Storgaard, *et al.*, 2015, Shann, 2015).

Em Uganda, também foi observada baixa prevalência de cicatrizes vacinais, em torno de 52,2%, em crianças que usaram a cepa *Russia*, e quando outra cepa foi usada, como BCG-*Bulgária* e BCG-*Dinamarca*, esses valores subiram para 64,1% e 92,6. %, respectivamente. Também induziu uma reação local significativamente menos extensa com mediana de 2 mm (IQR: 1–4 mm) (Anderson, *et al.*, 2012).

A vacina BCG-*Moreau* apresenta alta prevalência de cicatrizes vacinais. Em um ensaio comunitário para avaliar a segunda dose da vacina BCG, a prevalência de cicatrizes vacinais encontrada entre escolares previamente vacinados ao nascer com a 1ª dose da vacina BCG-*Moreau* foi de 83 e 84% nos grupos de intervenção e controle (Rodrigues, *et al.*, 2005; Barreto, *et al.*, 2011).

Em relação ao tamanho da lesão, o BCG-*Russia* induziu menor reação local, desde a mácula avermelhada até a cicatriz, quando comparado ao BCG-*Moreau*. Houve extensão média da cicatriz de 4,2 mm e 6,7 mm, respectivamente.

No presente estudo identificou-se que a proporção de cicatrizes e sua extensão são influenciadas pela cepa utilizada na vacinação. Os estudos mencionados acima também demonstraram essa variabilidade entre as diferentes cepas (Frankel, *et al.*, 2016; Bitencourt, *et al.*, 2021).

Em outro estudo, de coorte prospectiva na Guiné Bissau, que avaliou os fatores determinantes da cicatriz, as crianças vacinadas com BCG-*Russia* apresentaram maior risco de não cicatrizes quando comparadas com BCG-*Dinamarquesa*. A ausência de pápula pós-vacinal ou pápula com tamanho inferior a 3 mm foi associada à ausência de cicatriz quando comparada às crianças com maior extensão da lesão pós-vacinal. Ao avaliar os fatores nutricionais e socioeconômicos das crianças, não foi observada associação com a ausência de cicatriz (Funch, *et al.*, 2018).

Na Dinamarca, um estudo randomizado realizado para avaliar o impacto da técnica de vacinação BCG-*Dinamarquesa* no desenvolvimento de cicatrizes em um ambiente de alta renda, observou que 87% apresentaram pápula após a vacinação, 11% apresentaram protuberância e 2% não tiveram reação. O tamanho médio da pápula foi de 3,8 mm. Nos bebês com pápula, a probabilidade de desenvolver cicatriz era de 96%, diminuindo para 87% no caso de endureção superficial e para 56% no caso de nenhuma reação. O tamanho da pápula foi positivamente correlacionado com a probabilidade de obter uma cicatriz e o tamanho da cicatriz (Birk, *et al.*, 2017). Esses resultados são semelhantes aos encontrados em nosso estudo quanto à proporção de pápulas e tamanho das lesões entre as cepas *Russia* e *Moreau*.

A presença de cicatriz não é garantia de imunidade, porém, alguns estudos que compararam crianças com e sem cicatrizes e sua associação com mortalidade e morbidade geral, específica (sintomas respiratórios) e infantil apontaram redução de internações, óbitos e melhor sobrevivência infantil com cicatriz positiva nos primeiros anos de vida (Roth, *et al.*, 2005; Storgaard, *et al.*, 2015; Frankel, *et al.*, 2016; Benn, *et al.*, 2020).

Stoogard *et al.*, sugerem que a associação entre cicatrizes e indicadores de mortalidade pode refletir as características imunológicas do hospedeiro antes da vacinação com BCG, ou seja, bebês com sistema imunológico prejudicado ou imaturo podem não conseguir formar uma cicatriz após a vacinação com BCG e também não conseguir combater a infecção (Storgaard, *et al.*, 2015). É também destacado que a formação de uma cicatriz resulta de um curto período de replicação do BCG no local da injeção e representa o processo inflamatório que o acompanha (Benn, *et al.*, 2020).

Uma das limitações do presente estudo pode ter sido a técnica de aplicação da vacina. Havia duas técnicas de vacinação, porém, para reduzir o viés, realizamos treinamento com ambas e validamos a vacinação correta sob a supervisão de uma enfermeira com experiência com BCG há muitos anos. A avaliação da evolução e mensuração da lesão foi verificada por duplas (independentes) de avaliadores sob supervisão frequente da equipe do projeto, para minimizar erros na classificação e mensuração da reação local.

Conclusão

A evolução da cicatriz pelo BCG-*Russia* foi semelhante à cicatriz de *Moreau*, porém com proporções diferentes dos estágios da lesão entre os grupos. A cepa *Russia* apresentou lesões cutâneas menos graves, menor incidência de eventos adversos quando comparada ao grupo *Moreau*. Esse achado é um importante analisador quanto à eficácia e segurança da vacina na população brasileira. Outros estudos precisam ser realizados para ampliar o conhecimento sobre os mecanismos envolvidos na cicatrização e se esse indicador influencia na eficácia da vacina e, conseqüentemente, na morbidade e mortalidade por tuberculose.

Referências

Abdallah, A. M. *et al.* Genomic expression catalogue of a global collection of BCG vaccine strains show evidence for highly diverged metabolic and cell-wall adaptations. **Scientific reports**, v. 5, n. 1, p. 15443, 2015.

Amaruddin, A. I. *et al.* BCG scar, socioeconomic and nutritional status: a study of newborns in urban area of Makassar, Indonesia. **Tropical medicine & international health: TM & IH**, v. 24, n. 6, p. 736–746, 2019.

Anderson, E. J. *et al.* The influence of BCG vaccine strain on mycobacteria-specific and non-specific immune responses in a prospective cohort of infants in Uganda. **Vaccine**, v. 30, n. 12, p. 2083–2089, 2012.

Atimati A., Osarogiagbon O. Prevalência de cicatriz BCG entre crianças vacinadas com BCG em um hospital terciário do sul da Nigéria. **Nigeriano J Paediatr.** 20 de junho;41(3):229, 2014.

Atualização da oferta e demanda do Bacillus Calmette-Guérin (BCG) [Internet]. Unicef.org. 2019. Disponível em: <<https://www.unicef.org/supply/reports/bacillus-calmette-gu%C3%A9rin-bcg-supply-and-demand-update>>. Acesso em: 26 aug. 2022.

Barreto, M. L. *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**, v. 29, n. 31, p. 4875–4877, 2011.

Benn, C. S. *et al.* BCG scarring and improved child survival: a combined analysis of studies of BCG scarring. **Journal of internal medicine**, v. 288, n. 6, p. 614–624, 2020.

Birk, N. M. *et al.* The association between Bacillus Calmette-Guérin vaccination (1331 SSI) skin reaction and subsequent scar development in infants. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, 2017.

Bitencourt, J. *et al.* Comparing cytokine production and clinical response following vaccination with BCG Moreau and BCG Russia strains in a Brazilian infant population. **Vaccine**, v. 39, n. 23, p. 3189–3196, 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação — Português (Brasil) [Internet]. 4 ed. www.gov.br. [consultado em 01 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vacinacao-imunizacao/ni/manual_eventos_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial - Tuberculose 2020.

Cernuchi, T. *et al.* Vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG): Uma avaliação global do equilíbrio entre demanda e oferta. v. 36, p. 498–506, 2018.

Du Preez, K. *et al.* Global shortages of BCG vaccine and tuberculous meningitis in children. **The Lancet. Global health**, v. 7, n. 1, p. e28–e29, 2019.

Frankel, H. *et al.* Different effects of BCG strains – A natural experiment evaluating the impact of the Danish and the Russian BCG strains on morbidity and scar formation in Guinea-Bissau. **Vaccine**, v. 34, n. 38, p. 4586–4593, 2016.

Funch, K. M. *et al.* Determinants of BCG scarification among children in rural Guinea-Bissau: A prospective cohort study. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 14, n. 10, p. 2434–2442, 2018

Kelerçi, S. *et al.* Bacillus Calmette–Guérin is a preventive factor in mortality of childhood tuberculous meningitis. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 21, p. 1–4, 2014.

Okafor CN, Rewane A., Momodu II Bacillus Calmette Guerin (BCG) [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2020.

Organização Mundial de Saúde. Vacina BCG: documento de posição da OMS, fevereiro de 2018 – Recomendações. Vacina [Internet] 2018;36(24):3408–3410. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18303451>.

Organização Mundial de Saúde. Relatório global sobre tuberculose 2018 [Internet]. apps.who.int. Organização Mundial de Saúde; 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>.

Relatório global sobre tuberculose 2020 [Internet]. www.who.int. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.

Rodrigues, L. C. *et al.* Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*, v. 366, n. 9493, p. 1290–1295, 2005.

Roth, A. *et al.* BCG vaccination scar associated with better childhood survival in Guinea-Bissau. **International journal of epidemiology**, v. 34, n. 3, p. 540–547, 2005.

Roy A. *et al.* Efeito da vacinação BCG contra a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em crianças: revisão sistemática e meta-análise. **BMJ [Internet]**,5:349. 2014.

Schiaffino, F. *et al.* Evolution of the Bacillus Calmette–Guerin scar and its association with birth and pregnancy characteristics in a prospective cohort of infants in Iquitos, Peru. **American journal of perinatology**, v. 36, n. 12, p. 1264–1270, 2019.

Shann, F. *editorial commentary*: Different strains of Bacillus calmette–Guérin vaccine have very different effects on tuberculosis and on unrelated infections. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 61, n. 6, p. 960–962, 2015.

Storgaard, L. *et al.* Development of BCG scar and subsequent morbidity and mortality in rural guinea-Bissau. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 61, n. 6, p. 950–959, 2015

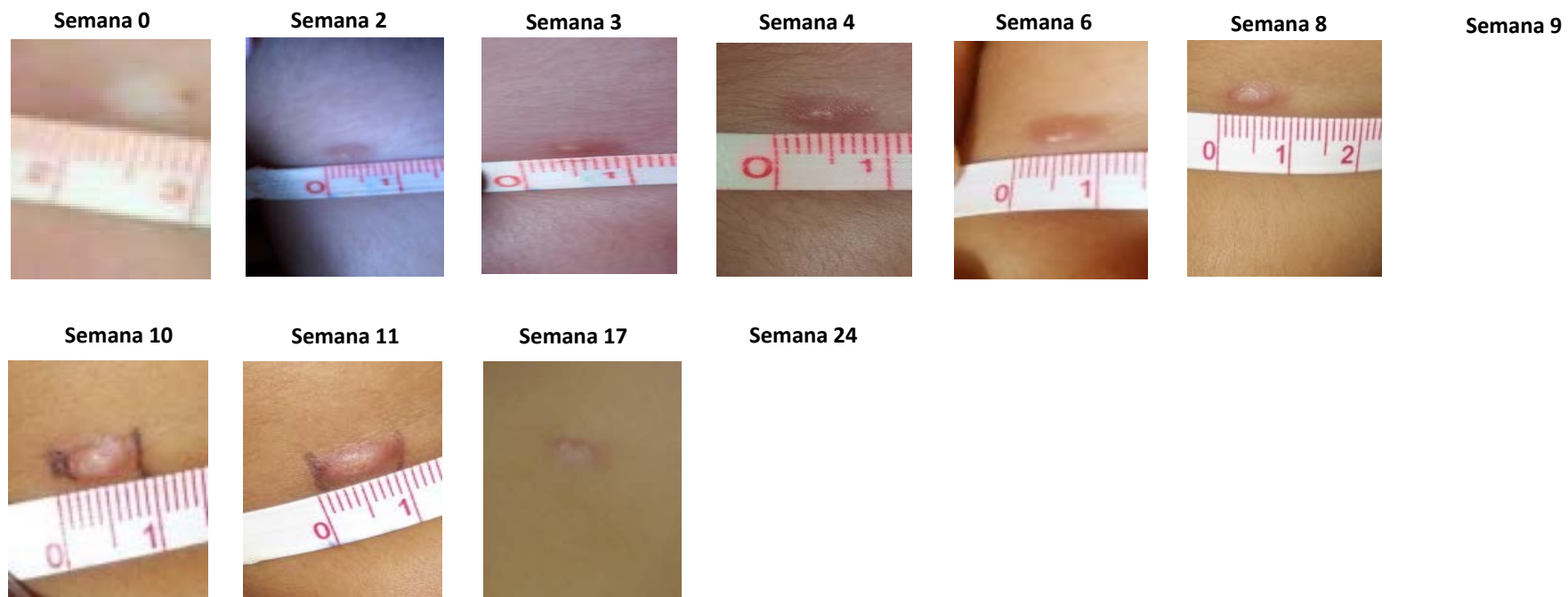
Vacina [Internet] , 39 (23) (2021), pp. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33965255>.

Vacinas | ScienceDirect [Internet]. Sciencedirect. com. 2013. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/book/9781455700905/vaccines>.

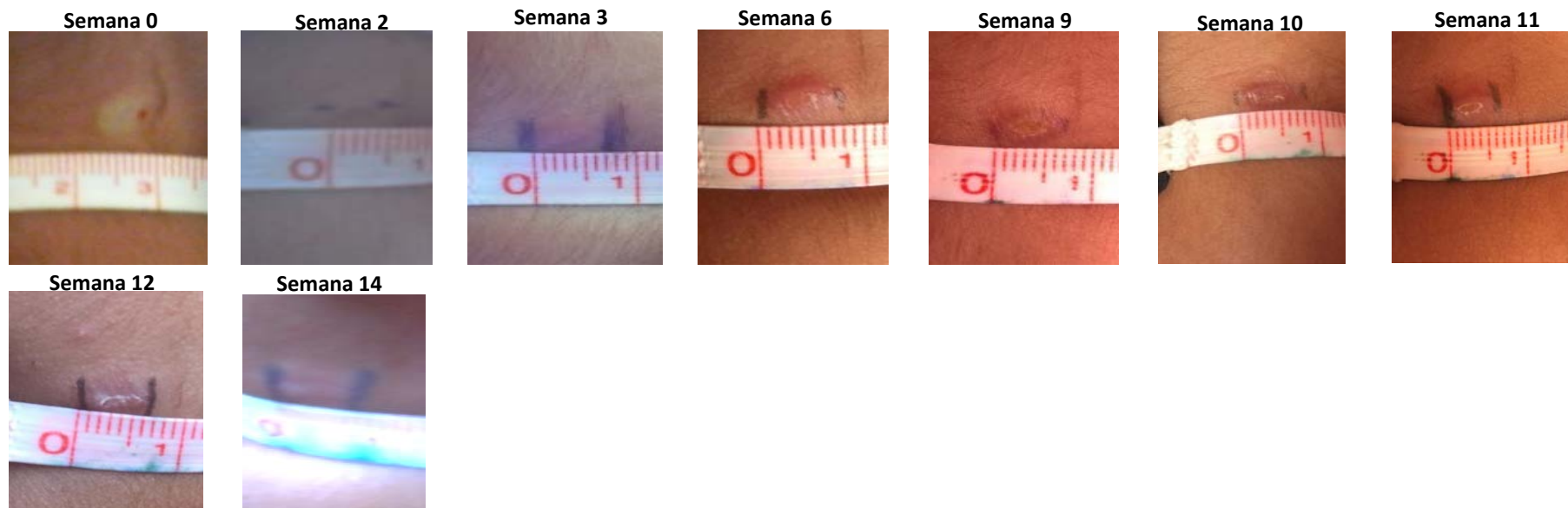
Wong, N. X. *et al.* Safety of the Polish BCG-10 vaccine during a period of BCG vaccine shortage: An Australian experience. **The pediatric infectious disease journal**, v. 39, n. 6, p. e66–e68, 2020.

Zhang, L. *et al.* Variable virulence and efficacy of BCG vaccine strains in mice and correlation with genome polymorphisms. **Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy**, v. 24, n. 2, p. 398–405, 2016.

FIGURAS



*Recem-nascidos pós vacinação por BCG-Moreau, Bahia, 2020.



**Recém-nascidos pós vacinação por BCG-*Russia*, Bahia, 2020.

Figura 1. Evolução da lesão cicatricial em recém-nascidos vacinados por BCG cepas *Russia* (RN03) e *Moreau* (RN08).



Figura 2. Registro de eventos adversos em recém-nascidos pós vacinação por BCG-*Moreau*, Bahia, 2020.



Figura 3. Registro de eventos adversos em recém-nascidos pós vacinação por BCG-*Russia*, Bahia, 2020.

Tabela 1. Características da população do estudo (variáveis categóricas).

Variáveis	Cepas (N=528)				p
	Moreau (n=154)		Russia (n=374)		
	n	%	n	%	
Sexo					
Feminino	85	55,1	188	53,1	0,317
Masculino	69	44,9	185	49,4	
Raça/cor					
Amarela	02	1,3	00	00	0,027
Branca	18	11,7	21	5,6	0,016
Indígena	-	-	-	-	-
Parda	99	64,3	253	67,8	0,432
Preta	35	22,7	98	26,3	0,394
Outros	0	0	1	0,3	0,520
Reação pós vacinal (semana 0)					
Pápula	133	86,4	331	88,5	0,494
Nódulo superficial (palpável e não visível)	01	0,6	01	0,3	0,516
Sem Reação	20	13,0	42	11,2	0,569

*teste de hipótese para comparação de proporções

Tabela 2. Características da população do estudo (variáveis contínuas).

Variáveis	Cepas (N=528)		p
	(X±S)		
	Moreau (n=154)	Russia (n=374)	
Idade (dias)	3±1	3±1	0,376
Comprimento (cm)	47,5±5	4,9±3	0,379
Peso ao nascer (g)	3.116 ±627	3.237±492	0,068
Medida da reação (pápula - mm)	5,0±2,2	5,3±2,2	0,074

*teste t student para médias de amostras independentes

Tabela 3. Evolução da lesão cicatricial em recém-nascidos vacinados por BCG cepas *Russia* e *Moreau*.

Cepas	Evolução da lesão											
	Pápula		Mácula Avermelhada		Enduração		Nódulo		Úlcera		Cicatriz	
	%	X±S (mm)	%	X±S (mm)	%	X±S (mm)	%	X±S (mm)	%	X±S (mm)	%	X±S (mm)
<i>Russia</i> (n= 374)	88.5	5.3±2.2	81.2	4.1±2.1	97.5	6.3±1.7	62.8	4.2±3.4	62.5	4.2±3.4	62.5	4.2±3.4
<i>Moreau</i> (n= 154)	86.4	5±2.2	94.8	5.3±1.5	99.3	7.1±1.1	90.9	6.7±2.3	90.9	6.7±2.3	90.9	6.7±2.3

*teste *t* student para médias de amostras independentes – pápula (t=-1.44); mácula avermelhada (t=6.33); enduração (t=4.81); nódulo (t=8.33); úlcera (t=8.36); cicatriz (t=8.14), p=0.0000.

** teste de hipótese para comparação de proporções – mácula avermelhada, nódulo, úlcera, cicatriz (p=0.000); pápula (p>0.494), enduração (p>0.178).

ARTIGO 4

RESUMO

Título: Incidência de eventos adversos pós vacinação por BCG cepas *Russia* e *Moreau*: um estudo de vigilância no Brasil

Introdução: O *Bacille-Calmette-Guerin* é a única vacina disponível para a prevenção contra a tuberculose formas graves. Há evidências científicas da sua alta segurança, eficácia e é reconhecida por baixo nível de eventos adversos. Diante da substituição da cepa vacinal do BCG-*Moreau* por BCG-*Russia* na rotina dos serviços de saúde no Brasil, desde janeiro de 2018, o monitoramento da ocorrência de evento adverso passou a ser uma prioridade. **Objetivo:** Estimar a incidência de eventos adversos pós vacinação por BCG-*Russia* comparando com a BCG-*Moreau*. **Método:** Trata-se de um estudo observacional retrospectivo que utilizou dados de vigilância nacional obtidos pelo Sistema de Informação de Eventos Adversos associado ao BCG entre vacinados com idade menor de 1 ano. Foram estimadas a incidência de eventos adversos em crianças vacinadas com a cepa *Russia* e *Moreau* e a características dos eventos para cada cepa vacinal. **Resultados:** No período analisado, observou-se 3.901 casos notificados de EAPV em menores de 1 ano. No grupo de crianças vacinadas pelo BCG-*Moreau*, a incidência de evento adverso pós vacinação foi de 41,4 casos/100 mil doses aplicadas no último ano. Enquanto que para as crianças vacinadas por BCG-*Russia*, a incidência de evento adverso foi de 4,1 a 6,7 casos/100mil doses aplicadas, nos anos de 2018 e 2019, respectivamente. Ambas as cepas apresentaram manifestações locais ou regionais e clínicas sistêmicas, as prevalências destas manifestações foram menores na cepa *Russia* quando comparado com a *Moreau*. **Conclusão:** A cepa *Moreau* apresentou maior ocorrência de eventos adversos quando comparado com a *Russia*. A substituição da BCG-*Russia* pela BCG-*Moreau*, não parece influenciar na segurança vacinal na população brasileira, no caso de uma crise de abastecimento da cepa local de referência a BCG-*Russia* é uma possível alternativa para garantia da vacinação das crianças brasileiras. Considera-se a adoção de estratégias de educação permanente para os vacinadores, no caso, técnicos de enfermagem quanto ao manejo correto e boas práticas de manuseio de imunobiológicos, além de aquisição de dispositivos práticos para aplicação do imunobiológico para minimizar as possíveis reações adversas e complicações pós-vacinação.

Palavras-chaves: Evento Adverso, BCG-*Moreau*, BCG-*Russia*, Vigilância, Vacinação BCG

ABSTRACT

Title: Incidence of adverse events following BCG vaccination with *Russia* and *Moreau* strains: a surveillance study in Brazil

Background: *Bacille-Calmette-Guérin* is the only vaccine available for the prevention of severe tuberculosis. There is scientific evidence of its high safety, effectiveness and is recognized for its low level of adverse events. Given the replacement of the BCG-*Moreau* vaccine strain by BCG-*Russia* in the routine of health services in Brazil, since January 2018, monitoring the occurrence of adverse events became a priority. **Objective:** To estimate the incidence of adverse events following BCG-*Russia* vaccination compared to BCG-*Moreau*. **Methods:** This is a retrospective observational study that used national surveillance data obtained from the Adverse Events Information System associated with BCG among those vaccinated under the age of 1 year. The incidence of adverse events in children vaccinated with the *Russia* and *Moreau* strains and the characteristics of the events for each vaccine strain were estimated. **Results:** In the period analyzed, 3,901 records of Adverse Events Post-Vaccination were observed in children under 1 year of age. In the group of children vaccinated by BCG-*Moreau*, the incidence of adverse events following vaccination was 41.4 cases/100,000 doses applied in the last year. While for children vaccinated by BCG-*Russia*, the incidence of adverse events was 4.1 to 6.7 cases/100,000 doses applied, in 2018 and 2019, respectively. Both strains presented local or regional and systemic clinical manifestations, the prevalence of these manifestations was lower in the *Russia* strain when compared to *Moreau*. **Conclusion:** The *Moreau* strain presented a higher occurrence of adverse events when compared to *Russia*. Replacing BCG-*Russia* with BCG-*Moreau* does not appear to influence vaccine safety in the Brazilian population. In the event of a supply crisis of the local reference strain, BCG-*Russia* is a possible alternative to ensure vaccination of Brazilian children. The adoption of ongoing education strategies for vaccinators regarding the correct handling and good practices of immunobiologicals is considered, in addition to the acquisition of practical devices for the application of immunobiologicals to minimize possible adverse reactions and post-vaccination complications.

Keywords: Vaccine adverse event; BCG-*Moreau*; BCG-*Russia*; Surveillance; BCG Vaccination

Introdução

A vacinação por *Bacille-Calmette-Guerin* (BCG) é a melhor estratégia disponível para a prevenção contra a tuberculose (TB) formas graves, com elevada eficácia para TB infantil (Nissen, *et al.*, 2016; Tsehay, Worku, Alemu, 2019; Atalell, *et al.*, 2022). É uma das vacinas mais seguras (Sagic, 2004) aplicadas em diversos países do mundo, conhecida por causar eventos locais, regionais ou sistêmicos, entretanto com baixa ocorrência de eventos adversos (Brasil, 2021). A vacina BCG tem sido associada com reações leves e as graves são raramente observadas (Clothier, 2015; Nissen, *et al.*, 2016).

Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV) ou Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI), terminologia adotada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) (Brasil, 2022), é qualquer ocorrência clínica indesejada ou não intencional após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos) (WHO, 2012; Brasil, 2022). Para notificação do evento adverso deve ser registrado a descrição clínica, o local anatômico, o tamanho da lesão, imunobiológico administrado e o intervalo entre a vacinação e o início do quadro clínico (Brasil, 2021).

A reação habitual da lesão vacinal por BCG é conhecida, com variação na cicatrização de 12 a 24 semanas, e sua evolução é descrita a partir das seguintes características: pápula, mácula avermelhada, endureção, pústula, úlcera e cicatriz (de Souza, *et al.*, 2023). As complicações pós-vacinação por BCG mais frequentes e classificadas como manifestações locorregionais são úlcera maior que 1cm; abscesso subcutâneo frio e quente; granuloma; linfadenopatia regional supurada e não supurada maior que 3 cm; cicatriz quelóide e reação lupóide. Quanto as lesões sistêmicas têm-se o comprometimento da pele, sistema osteoarticular, linfonodos e órgãos (Clothier, 2015; Hendry *et al.*, Venkataraman *et al.*, 2015; 2016; Nissen, *et al.*, 2016, Paramkusham, *et al.*, 2021).

No Brasil, a experiência com a cepa *Moreau*, em um estudo de revacinação (REVAC-BCG), observou-se um total de 25 eventos adversos locorregionais, entre os 71.341 escolares revacinados, com uma incidência de 35/100.000 correspondendo a um caso em 2.854 doses aplicadas (Dourado, *et al.*, 2003).

As causas dos eventos adversos podem ser decorrentes da técnica de aplicação, do tipo de cepa utilizada, da quantidade de bacilos atenuados administrada, presença de imunodeficiência primária ou adquirida no recém-nascido (Brasil, 2021).

Diante da substituição da cepa vacinal do BCG-*Moreau* por BCG-*Russia* na rotina dos serviços de saúde no Brasil, desde janeiro de 2018, o monitoramento da ocorrência de evento adverso pós-vacinação (EAPV) passou a ser uma prioridade e foi uma excelente oportunidade para comparação de uma nova cepa circulante com estudo relatado anteriormente. O objetivo do presente estudo foi estimar a incidência de eventos adversos pós vacinação por BCG-*Russia* comparando com a BCG-*Moreau*.

Método

Desenho, local e período de estudo

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo realizado a partir de dados de vigilância nacional, sendo a unidade de análise crianças menores de 1 ano, vacinadas por *BCG-Moreau* no período de 2012-2017, e por *BCG-Russia*, no período de 2018-2019, no Brasil.

Fonte de dados

Os dados utilizados foram obtidos pelo Sistema Nacional de Informação de Eventos Adversos de casos confirmados de evento adverso associado ao BCG, base individuada não nominal e pelo Sistema de Informação de Avaliação do Programa Nacional de Imunização para registro do número de doses aplicadas na população alvo (Brasil, 2021).

Definição de evento adverso

Para melhorar a qualidade da análise e comparabilidade dos dados foi utilizado a definição do evento adverso as características clínicas das manifestações locais e regionais, e das manifestações sistêmicas, de acordo com o protocolo de Eventos Adversos Pós-Vacinação do Ministério da Saúde (Brasil, 2021).

Variáveis do estudo

As variáveis utilizadas no estudo foram:

- a) Coeficientes de incidência de evento adverso associado a *BCG-Moreau*, calculados a partir da razão entre o número de casos de eventos adversos associados ao BCG e o número de doses aplicadas na população alvo da mesma cepa, multiplicado por 100.000. Estes coeficientes foram calculados anualmente para o período de vacinação com a *BCG-Moreau*, de 2012-2017.
- b) Coeficientes de incidência de evento adverso associado a *BCG-Russia*, calculados a partir da razão entre o número de casos de eventos adversos associados ao BCG e o número de doses aplicadas na população alvo da mesma cepa, multiplicado por 100.000. Estes coeficientes foram calculados anualmente para o período de vacinação com a *BCG-Russia*, de 2018-2019.

- c) Características dos eventos adversos associados ao BCG segundo sexo, idade da vacinação, dose, tipo de cepa, tipo de evento adverso, manifestações locais e clínicas sistêmicas, evolução do caso.

Análise dos dados

Primeiramente, foi realizado procedimentos para limpeza dos bancos de dados utilizados e descrições das proporções de dados faltantes (*missing*). Após revisão dos registros dos eventos adversos, foram excluídos: casos finalizados como não é Evento Adverso Pós Vacinação, casos sem identificação da cepa vacinal e lote, casos notificados em maiores de 1 ano e casos com inconsistência da idade (Figura 1).

Em sequência, foi realizado a análise descritiva das variáveis do estudo, calculou-se a ocorrência de eventos adversos por cepa vacinal e ano a partir dos coeficientes de incidência de evento adverso associado ao BCG-*Moreau* (2012-2017) e ao BCG-*Russia* (2018-2019) e as características dos eventos adversos, apresentados pela análise gráfica e tabular para demonstração dos resultados.

Comparou-se as incidências e proporções das características dos eventos adversos entre as cepas isoladamente e entre os anos. O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para avaliar as diferenças entre as proporções. Para as comparações, um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Todas as análises foram realizadas utilizando o software STATA versão 13.0 (Stata Corporation, 2012).

Aspectos éticos

Os dados individuais utilizados foram não nominais e analisados em estrutura segura. Seguindo as normas básicas do Comitê de Ética, Resolução 466/12, o projeto foi submetido a avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, nº do parecer 2.662.971.

Resultados

No período de 2012 a 2019, estimou-se mais de 20 milhões de crianças foram vacinadas por BCG e foram registrados 7.401 eventos adversos pós vacinação em menores de 15 anos. Destes, foram confirmados 3.901 casos para evento adverso foram associados ao BCG em menores de 1 ano. Excepcionalmente, no ano de 2011, não houve registro de notificação EAPV para o imunobiológico citado (tabela 1).

No grupo de crianças menores de 1 ano vacinadas pelo BCG-*Moreau*, observou-se que o número de eventos adversos pós-vacinação entre os anos de 2012 a 2017, variou de 01 para 1.190 casos, o que correspondeu a uma variação na incidência de EAPV de 0,03 casos por 100.000 doses aplicadas para 41,4 casos/100.000 aplicadas. Entre as crianças menores de 1 ano vacinadas pelo BCG-*Russia*, verificou-se 116 e 168 casos confirmados de EAPV, o que correspondeu a uma variação na incidência de evento adverso de 4,1 a 6,7 casos por 100.000 doses aplicadas, nos anos de 2018 e 2019, respectivamente (tabela 1).

Dos EAPV confirmados associados ao BCG-*Russia*, 53,9% ocorreram no sexo masculino; 57,7% declarados como branco; 84,2% das notificações ocorreram até o sexto mês pós aplicação da vacina. Enquanto para o BCG-*Moreau*, verificou-se 51,7% entre crianças do sexo masculino; 62,7% em crianças declaradas brancas e 84,2% das notificações ocorreram até o sexto mês pós aplicação vacinal. (tabela 2)

Não foi observado diferenças relacionadas as características dos eventos adversos associados ao BCG para as variáveis sexo; raça-cor; momento do evento adverso; manifestações locais e regionais mais frequentes e idade do evento adverso entre as duas cepas estudadas (tabela 2).

Ambas as cepas apresentaram como manifestações locais mais frequentes abscesso frio/quente (BCG-*Russia* = 37,4%; *Moreau* = 37,5%); seguido de linfadenopatias regionais (BCG-*Russia* = 34,2%; *Moreau* = 33,2%), nódulo (BCG-*Russia* = 10,9%; *Moreau* = 17,1%); úlcera > 1cm (BCG-*Russia* = 7,7%; *Moreau* = 5,1%). A proporção de EAPV não diferiu entre a cepa BCG-*Russia* e BCG-*Moreau*, sem significância estatística (tabela 2).

A incidência cumulativa de EAPV por 1.000.000 de vacinados com idade <1 ano na vacinação foi mais alta para abscesso (18,3 casos por 1.000.000), seguida por linfadenopatia regional (16,7 casos

por 1.000.000) e nódulo (5,4 casos por 1.000.000) associado ao BCG-*Russia*. No BCG-*Moreau* foram observados presença dos mesmos sinais quando comparado ao BCG-*Russia*. Incidências mais altas também foram observadas para abscesso (54,6 casos por 1.000.000), linfadenopatia regional (48,2 casos por 1.000.000) e nódulo (24,7 casos por 1.000.000) (tabela 2).

Com relação ao quadro clínico, as manifestações sistêmicas mais frequentes foram semelhantes entre as cepas: Convulsão (BCG-*Russia* = 4,9%; *Moreau* = 0,3%); Apnéia e Cianose (BCG-*Russia* = 4,9%; *Moreau* = 1,3%) e Exantema em sítio diferente da administração BCG (BCG-*Russia* = 4,9%; *Moreau* = 1,4%). Foram registrados 11 óbitos relacionados ao BCG sistêmico, 02 associados ao BCG-*Russia* e 09 ao BCG-*Moreau*, o que correspondeu aproximadamente, 0,08 (2019) e 0,17 (2017) por 100.000 doses aplicadas, respectivamente (tabela 2). Entretanto foram observadas diferenças nas proporções, com predomínio das proporções de EA no grupo que recebeu a *Moreau*. A média de idade na data de notificação do evento adverso foi maior na BCG-*Russia* quando comparado com a BCG-*Moreau*, 136 dias (IC95%: 126-147 dias) e 123 (IC95%: 121-126 dias), respectivamente (tabela 2).

A incidência de eventos sistêmicos relacionados ao BCG-*Russia* e BCG-*Moreau* foram raros e semelhantes: Apneia e Cianose (0,7 por 1.000.000); assim como exantema em sítio diferente ao local de administração da vacina (0,7 por 1.000.000) e convulsão (variou entre 0,2 para BCG-*Moreau* e 0,7 para BCG-*Russia* por 1.000.000 entre as cepas) (tabela 2).

Discussão

Este estudo é o primeiro que estima a ocorrência de evento adverso pós vacinação por BCG comparando diferentes cepas no Brasil utilizando-se dados do sistema de vigilância nacional. Neste estudo observou-se que o BCG-*Russia* apresentou menor incidência de EAPV quando comparado ao BCG-*Moreau*.

Estudos que avaliaram o BCG-*Russia* e BCG-*Moreau* isoladamente, em países como África Ocidental e Brasil, respectivamente, verificaram a baixa ocorrência de eventos adversos pós vacinação. Em Uganda, a frequência de EAPV descrita diferiu a depender da cepa de vacina BCG utilizada, sendo 0,3% para a BCG-*Russia* (Anderson, 2012). No Brasil, um ensaio comunitário randomizado de revacinação por BCG-*Moreau* em mais de 300 mil crianças em idade escolar, observou-se um total de 25 eventos adversos, com uma incidência total de 35 por 100.000 vacinados correspondendo a um caso em 2.854 segundas doses aplicadas (Dourado, *et al.*, 2003).

Quanto aos eventos locais, as crianças vacinadas por BCG-*Russia* desenvolveram eventos locais com menor probabilidade para abscesso, seguido de linfadenopatias e nódulos; as mesmas causas observadas no grupo vacinado por BCG-*Moreau*, entretanto em menor ocorrência. Apesar do evento local ser uma ocorrência médica indesejada e esperados, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso da vacina (Who, 2012; Brasil, 2021). Em geral, as reações locais estão relacionadas com a cepa utilizada, a quantidade de bacilos administrados, presença de imunodeficiência primária ou adquirida e a técnica incorreta de administração da vacina ou contaminação no local de inoculação (Bolger *et al.*, 2006; Riordan, Cole & Broomfield, 2014; Ms, 2014; Nissen *et al.*, 2016).

Como possível explicação para estas diferenças no menor risco de eventos locais, tem-se que, no Brasil, a tecnologia utilizada para a vacinação da cepa *Russia* dispensa troca de agulhas e apresenta o uso de dispositivo para controle da dose a ser administrada (Brasil, 2020). Nesse sentido, a educação permanente dos técnicos de enfermagem quanto ao manejo correto e as boas práticas para manuseio do imunobiológico é fundamental para garantia da segurança e redução de complicações pós vacinação.

Este estudo também revelou que os eventos sistêmicos foram semelhantes entre as cepas vacinais e de raro desenvolvimento em crianças vacinadas com menos de 1 ano de idade. A baixa incidência (0,2 a 0,7 por 1.000.000) do BCG disseminado pode indicar uma resposta imunológica mais branda,

ou seja, menor reatogenicidade para ambas as cepas, o que reitera a segurança do uso da vacina na proteção contra TB. Apesar das diferenças genômicas encontradas e já descritas na literatura quanto ao perfil molecular e características bioquímicas entre as cepas do BCG, a semelhança genética entre BCG-*Russia* e BCG-*Moreau*, classificadas no mesmo grupo “early” (Stefanova, 2014; Abdallah, 2015; Lu zhang, 2016; Borgers *et al.*, 2019), talvez explique a baixa ação reatogênica, assim como o método de administração específica do BCG-*Russia* mencionado anteriormente, a aplicação pode estar relacionado com o surgimento do evento adverso (Hervé *et al.*, 2019) e da vacinação precoce (ao nascimento) como recomendado pela OMS (Who, 2018).

Alguns estudos apontam para maior ocorrência de eventos adversos locais e sistêmicos, ainda que comuns e em pequenas proporções, quando vacinação ou revacinação em adolescentes e adultos (Roth *et al.*, 2010; Villanueva *et al.*, 2022; Villanueva *et al.*, 2023). Em ensaio clínico randomizado de vacinação com BCG em profissionais de saúde que incluiu Austrália, Brasil, Espanha, Holanda e Reino Unido, que avaliou a incidência de eventos adversos locais e graves com ou sem vacinação prévia, apresentou que a revacinação foi associada a uma maior frequência de reações leves locais quando comparado vacinados com indivíduos não vacinados por BCG. As reações comuns descritas foram semelhantes aos achados do presente estudo, destacando a presença de abscesso (incidência de 1,6%) e linfadenopatia regional (incidência de 3%) (Villanueva *et al.*, 2023).

Em estudo randomizado e controlado, realizado no Brasil que avaliou a segurança da revacinação com BCG-*Russia* (BCG-*Moscow*) na ocorrência da COVID-19 em profissionais de saúde acompanhados por 180 dias, evidenciou-se reações locais comuns esperadas no local de aplicação com predominância de eritema: 93,8% em 64 participantes. E não relatou ocorrência de abscesso ou linfadenopatia (Dos Anjos *et al.*, 2022). Apesar da pequena amostra, este achado se assemelha com a baixa ocorrência de eventos adversos associados ao BCG-*Russia*.

Nesse sentido, evidencia-se que os eventos adversos variam de leve a grave, entretanto, as reações leves são mais frequentes, caracterizadas por linfadenite supurativa e não supurativa regional, abscessos, ulceração, reações no local da injeção, queloides incomuns (Bukhari *et al.*, 2012; Mahmoudi *et al.*, 2015; Venkataraman *et al.*, 2015; Sellami *et al.*, 2018).

O óbito associado ao BCG foi registrado no sistema nacional de evento adverso, entretanto, é um evento raro. Não foi possível confirmar a causa do óbito registrada no Sistema de Informação sobre Mortalidade por não acesso à base de dados individuada.

Apesar dos avanços na informatização das salas de vacinação no Brasil, mediante incentivo financeiro do Ministério da Saúde para aquisição de equipamentos através da Portaria GM/MS nº 2.363, de 18 de outubro de 2012; e na elaboração dos protocolos de vigilância em saúde nacional, os registros de eventos adversos ainda são um desafio para os serviços de saúde. Neste estudo, por exemplo, observou-se em 2017 aumento significativo no número de eventos quando comparado a anos anteriores. As diferenças encontradas podem ter sofrido influência da implantação das metas e indicadores do Programa de Qualificação das Ações de Vigilância em Saúde (PQA-VS), a partir da Portaria GM/MS nº2.984 de 27 de dezembro de 2016 (Brasil, 2012; Brasil, 2016; Silva *et al.*, 2017), conseqüentemente, na qualidade do registro dos dados de vigilância dos estados e municípios.

Outro estudo que analisou o Sistema de Informação da Vigilância de Evento Adverso Pós-Vacinação no Brasil, no período de 2014 a 2016, apresentou que a variação no número de notificações registradas pode ser resultado da baixa adesão ao registro de notificações; na época, a implantação recente, em alguns estados, do módulo on-line do SI-EAPV, ou da ausência de recursos humanos treinados ou com conhecimento adequado para registro das notificações nessas unidades federativas foi mencionado. Além de problemas estruturais, como a dificuldade de concluir os relatórios para fechamento dos casos. De 24.732 casos suspeitos de EAPV, apenas 1.622 (6,6%) estavam encerrados ao final do período analisado (Pacheco, *et al.*, 2018). Neste estudo, verificou-se a mesma dificuldade apresentada.

Algumas limitações foram observadas na condução do estudo: fragilidades no processo de notificação do evento, do acompanhamento e fechamento do caso, completitude dos dados registrados, o que apresentou grande quantidade de *missing*, inconsistências nos registros, o que pode influenciar nas variações na incidência do evento. Além disso, há possibilidade de subregistro de eventos adversos pós-vacinação, uma vez que a população tende a não procurar o serviço em situação de reações leves ou em situações graves buscar o serviço de saúde, mas não ocorrer o devido procedimento de notificação pelo profissional de saúde, o que pode subestimar a frequência do EAPV. Outro ponto importante a considerar na comparação entre as cepas *Russia* e *Moreau* é o curto período de tempo da cepa russa no país.

Conclusão

Este estudo apresenta uma avaliação dos eventos adversos associados ao BCG-*Russia* em comparação ao BCG-*Moreau* a partir de dados de vigilância nacional e os resultados destacam a similaridade na incidência dos eventos adversos entre as cepas e as características das reações locais e sistêmicas apresentadas. Nesse sentido, a substituição da BCG-*Russia* pela BCG-*Moreau*, não parece influenciar na segurança vacinal na população brasileira, no caso de uma crise de abastecimento da cepa local de referência. Considera-se a adoção de estratégias de educação permanente para os vacinadores, no caso, técnicos de enfermagem quanto ao manejo correto e boas práticas de manuseio de imunobiológicos, além de aquisição de dispositivos práticos para aplicação do imunobiológico para minimizar as possíveis reações adversas e complicações pós-vacinação.

Em estudos adicionais, a continuidade do monitoramento dos eventos adversos do BCG-*Russia* no Brasil é necessária, em virtude do curto período de circulação da cepa no país e a fim de possibilitar análise de tendência da ocorrência dos eventos adversos pós vacinação, bem como avaliação causal dos eventos graves.

Referências

Atalell, K. A. *et al.* Mapping BCG vaccination coverage in Ethiopia between 2000 and 2019. **BMC infectious diseases**, v. 22, n. 1, 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 2.363, de 18 de outubro de 2012. Institui repasse financeiro do Fundo Nacional de Saúde aos Fundos de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios, por meio do Piso Variável de Vigilância e Promoção da Saúde, para fomento na implantação do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no âmbito das unidades de saúde [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2012 out 19 [citado 2024 ago 29]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2363_18_10_2012.html.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 2.984, de 27 de dezembro de 2016. Revisa a relação de metas e seus respectivos indicadores do Programa de Qualificação das Ações de Vigilância em Saúde (PQA-VS) a partir de 2017 [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2016 dez 28 [citado 2024 ago 29]; Seção 1:109. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt2984_27_12_2016.html.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Instrução normativa do calendário nacional de vacinação. 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. – 4. ed. atual. 340 p.: il. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. [citado 2024 ago 29]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-255-2022-cgpni-deidt-svs-ms.pdf>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota técnica nº 255/2022- Da atualização da terminologia de "**Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV)**" para "**Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI)**", Ministério da Saúde, 2022.

Clothier, H. J. *et al.* Bacillus calmette-Guérin (BCG) vaccine adverse events in Victoria, Australia: Analysis of reports to an enhanced passive surveillance system. **Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience**, v. 38, n. 1, p. 79–86, 2015.

Dos Anjos, L. R. B. *et al.* Efficacy and safety of BCG revaccination with M. bovis BCG Moscow to prevent COVID-19 infection in health care workers: A randomized phase II clinical trial. **Frontiers in immunology**, v. 13, 2022.

Hendry, A. J. *et al.* Adverse events following immunisation with bacille Calmette-Guérin vaccination: baseline data to inform monitoring in Australia following introduction of new unregistered BCG vaccine. **Communicable diseases intelligence quarterly report**, v. 40, n. 4, p. E470–E474, 2016.

Herve, C. *et al.* The how's and what's of vaccine reactogenicity. **npj vaccines**, v. 4, n. 1, 2019.

Mahmoudi, S. *et al.* Adverse reactions to *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis in Iranian children. **Clinical and experimental vaccine research**, v. 4, n. 2, p. 195, 2015.

Nissen, T. N. *et al.* Adverse reactions to the Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccine in new-born infants—an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial. **Vaccine**, v. 34, n. 22, p. 2477–2482, 2016.

Pacheco *et al.* Análise do Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação no Brasil, 2014 a 2016. **Rev Panam Salud Publica**. 42:e12, 2018.

Paramkusham, V. *et al.* Adverse events following pediatric immunization in an Indian city. **Clinical and experimental vaccine research**, v. 10, n. 3, p. 211, 2021.

Roth, A. E. *et al.* Effect of revaccination with BCG in early childhood on mortality: randomised trial in Guinea-Bissau. **BMJ**, v. 340, n. mar15 1, p. c671–c671, 2010.

Sagic, L. Nezeljene pojave nakon BCG imunizacije. **Med Pregl**, v. 57, n. 1, p. 41–47, 2004.

Silva, A. A. DA *et al.* Avaliação do Sistema de Vigilância do Programa Nacional de Imunizações - Módulo Registro do Vacinado, Brasil, 2017. *Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil*, v. 30, n. 1, 2021.

Tsehay, A. K.; WORKU, G. T.; ALEMU, Y. M. Determinants of BCG vaccination coverage in Ethiopia: a cross-sectional survey. **BMJ open**, v. 9, n. 2, p. e023634, 2019.

Venkataraman, A. *et al.* Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions. **Vaccine**, v. 33, n. 41, p. 5470–5474, 2015.

Villanueva, P. *et al.* Revaccination with Bacille Calmette-Guérin (BCG) is associated with an increased risk of abscess and lymphadenopathy. **npj vaccines**, v. 7, n. 1, 2022.

Villanueva, P. *et al.* Safety of BCG vaccination and revaccination in healthcare workers. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 19, n. 2, 2023.

World Health Organization. Global vaccines safety blueprint. [S.l], 2012.

World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018–recommendations. **Vaccine**, 36 (24), pp. 3408-3410. 2018.

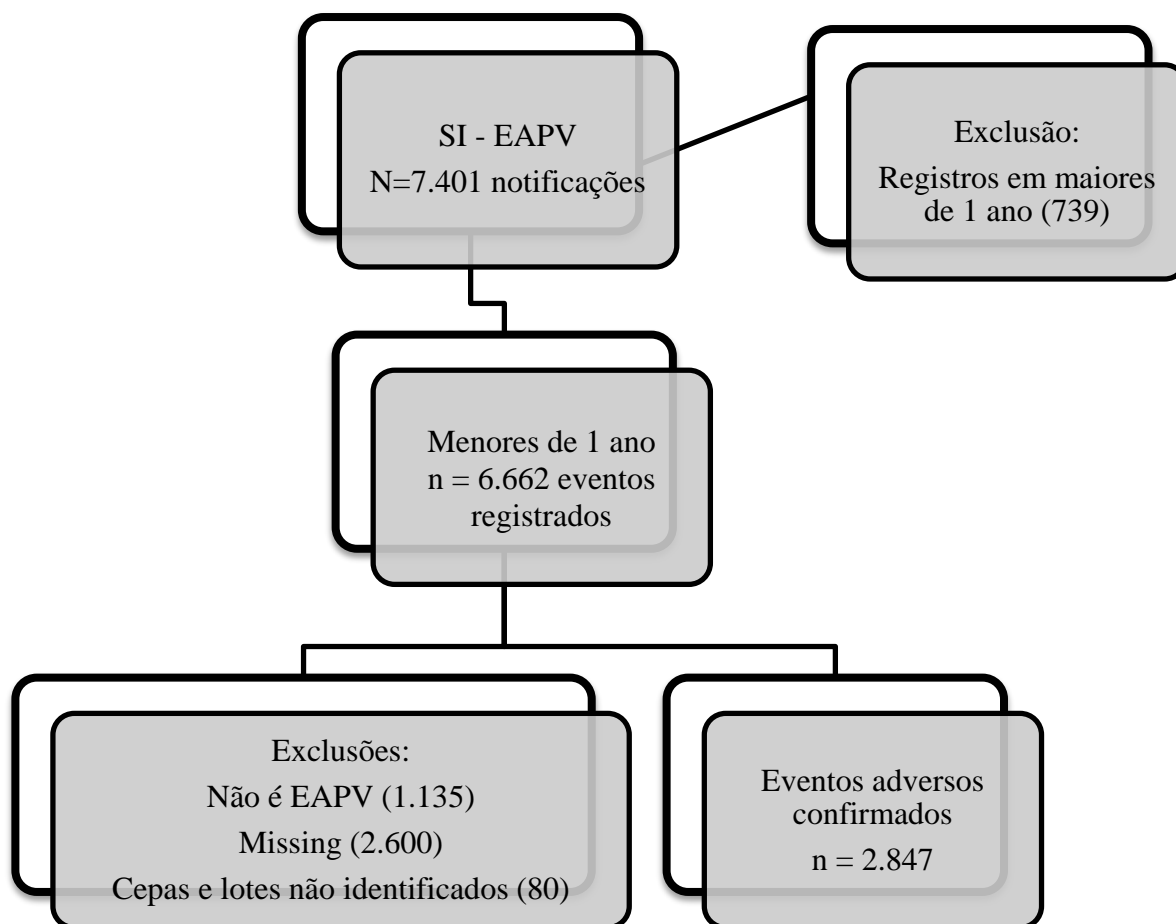


Figura 1. Fluxograma da análise dos eventos adversos pós vacinação por BCG, Brasil, 2012-2019.

Tabela 1. Incidência de eventos adversos pós vacinação por BCG-*Moreau* e *Russia*, em menor de 1 ano, Brasil, 2012-2019*.

Ano	BCG- <i>Moreau</i> (2012-2017) N= 2.563			BCG- <i>Russia</i> (2018-2019) N = 284		
	nº evento adverso	%	Incidência	nº evento adverso	%	Incidência
2012	01	0,04	0,03	-	-	-
2013	03	0,16	0,6	-	-	-
2014	146	5,7	4,8	-	-	-
2015	417	16,3	13,9	-	-	-
2016	806	31,4	28,7	-	-	-
2017	1.190	46,4	41,4	-	-	-
2018	-	-	-	116	40,9	4,1
2019	-	-	-	168	59,1	6,7

*doses aplicadas por 100.000; p<0.000

Tabela 2. Características dos eventos adversos pós vacinação por BCG-*Moreau* e *Russia*, em menor de 1 ano, Brasil, 2012-2019.

Variáveis	BCG- <i>Moreau</i> (2012-2017) N= 2.563			BCG- <i>Russia</i> (2018-2019) N = 284			p**
	nº evento adverso	%	Incidência <1ano*	nº evento adverso	%	Incidência <1ano	
Sexo							0.086
Masculino	1.325	51,7	-	153	53,9	-	
Feminino	1.238	48,3	-	131	46,1	-	
Raça-cor							0.390
Branco	1.430	62,7	-	105	57,7	-	-
Parda	628	27,6	-	59	32,4	-	-
Preto	66	2,9	-	03	1,6	-	-
Amarelo	150	6,6	-	14	7,7	-	-
Indígena	05	0,2	-	01	0,5	-	-
Momento do evento adverso							0.457
≤6 meses pós aplicação	2.159	84,2	-	239	84,2	-	
>6 meses pós aplicação	404	15,8	-	45	15,8	-	
Manifestações locais e regionais mais frequentes							0.080
Abscesso frio/quente	960	37,5	54,6	106	37,4	18,3	
Linfadenopatia regional	848	33,2	48,2	97	34,2	16,7	
Nódulo	435	17,1	24,7	31	10,9	5,4	
Úlcera ≥ 1cm	135	5,1	7,7	22	7,7	3,8	
Edema	60	2,3	3,4	08	2,8	1,4	
Granuloma	42	1,6	2,4	08	2,8	1,4	
Dor	75	2,9	4,3	08	2,8	1,4	
Celulite	08	0,3	0,5	04	1,4	0,7	

Manifestações sistêmicas mais frequentes							0.000
Convulsão	03	0,3	0,2	04	4,9	0,7	
Apneia, Cianose	12	1,3	0,7	04	4,9	0,7	
Exantema em sítio diferente da administração BCG	13	1,4	0,7	04	4,9	0,7	
Evolução do caso							0.000
Em acompanhamento	641	25,0	-	122	43,0	-	
Necessidade de administração de esquema tríplice/quádruplo	06	0,2	-	01	0,3	-	
Necessidade de administração de isoniazida	1.049	40,9	-	91	32,1	-	
Sem Necessidade de administração isoniazida	856	33,4	-	68	23,9	-	
Óbito	11	0,4	-	02	0,7	-	
Idade do evento adverso (dias)		Média			Desvio-padrão		Intervalo Confiança 95%
BCG- <i>Moreau</i>		123			80,0		121-126
BCG- <i>Russia</i>		136			86,8		126-147

*por 1.000.000 de vacinados

**p≤0,05

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tese permitiu avaliar comparativamente o BCG-*Russia* e o BCG-*Moreau*, quanto ao impacto da cobertura vacinal na incidência da TB, a efetividade vacinal na prevenção das formas graves e respiratória da doença, além do conhecimento sobre a evolução da lesão, a prevalência da cicatriz, e análise da identificação da segurança da vacina entre as cepas na população brasileira.

Quanto a comparação do efeito da cobertura vacinal nos municípios brasileiros, entre os diferentes períodos, não foi observada diferença estatisticamente significativa na proteção conferida. Independente da cepa utilizada, a redução na incidência da TB por todas as formas foi semelhante em menores de 1 ano.

Na análise da efetividade da dose neonatal na incidência de TB formas graves, não houve casos registrados para o período analisado (2014-2017; 2018-2021), o que pode sugerir a proteção específica superior a 90% de ambas as cepas. Na incidência da tuberculose respiratória, a redução da doença foi de 21% (HR=0,79; IC95%: 0,58 - 1,07), quando comparado com a BCG-*Moreau* (referência), ajustada por idade, raça/cor e sexo, entretanto, sem significância estatística.

A evolução da lesão cicatricial foi semelhante entre as cepas. A prevalência de cicatriz vacinal no grupo vacinado com BCG-*Moreau* foi superior ao BCG-*Russia*, 90,9% e 62,5%, respectivamente, diferença estatisticamente significativa. Observou-se diferença na média do tamanho da cicatriz entre as cepas, a BCG-*Moreau* apresentou cicatriz maior que a BCG-*Russia*, $6,7 \pm 2,3$ mm e $4,2 \pm 2,3$, respectivamente. Os resultados aqui apresentados podem se constituir em valiosas evidências para o Programa Nacional de Imunização a fim de orientar os serviços de saúde quanto a ocorrência da cicatriz na população brasileira considerando a utilização da nova cepa. A educação permanente dos técnicos de enfermagem quanto ao manejo correto e as boas práticas para manuseio do imunobiológico é fundamental para garantia da evolução esperada da lesão, da segurança e redução de complicações pós vacinação independente da cepa utilizada.

A cepa *Russia* apresentou lesões cutâneas menos graves, menor incidência de eventos adversos quando comparada ao grupo *Moreau*. A tecnologia utilizada para a vacinação da cepa *Russia* que dispensa troca de agulhas e apresenta o uso de dispositivo para controle da dose a ser administrada, pode ser uma excelente medida para minimizar os erros de administração, e conseqüentemente, redução de eventos adversos pós-vacinação. Este achado é um importante analisador em relação a eficácia e segurança da vacina na população brasileira. Outros estudos precisam ser realizados para

umentar o conhecimento sobre os mecanismos envolvidos na cicatrização e se esse indicador tem influência na eficácia da vacina e, conseqüentemente, na morbimortalidade por TB (com mais tempo de circulação da cepa *Russia* no Brasil).

E, por fim, apesar do reconhecido avanço na informatização das salas de vacinação no Brasil e na elaboração dos protocolos de vigilância em saúde nacional, os registros de eventos adversos ainda são um desafio para os serviços de saúde. Algumas limitações foram observadas no acompanhamento dos eventos adversos e merecem atenção por parte da Secretaria de Vigilância Nacional, como fragilidades no processo de notificação do evento no que tange ao acompanhamento e fechamento do caso, *missing* em variáveis importantes de monitoramento “lote”, “nome do produtor”, “classificação do evento adverso” e “encerramento do caso”, além de inconsistências nos registros.

Em estudos adicionais, a continuidade do monitoramento da cobertura vacinal, proteção e segurança do BCG-*Russia* é necessária, em virtude do curto período de circulação da cepa no país, a fim de possibilitar análise ainda mais precisa da tendência da morbimortalidade por TB no Brasil.

APÊNDICES E ANEXOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
DOUTORADO EM SAÚDE PÚBLICA

RAMON ANDRADE DE SOUZA

**PROJETO DE TESE: Avaliação da vacinação neonatal por BCG cepas *Russia* e
Moreau no Brasil**

Salvador
2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
DOUTORADO EM SAÚDE PÚBLICA

RAMON ANDRADE DE SOUZA

Avaliação da vacinação neonatal por BCG cepas *Russia* e *Moreau* no Brasil

Projeto para o exame de qualificação do doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof^ª Dra. Susan Martins Pereira

Salvador
2020

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 Epidemiologia da tuberculose no Mundo e Brasil.....	7
1.2 O desenvolvimento da BCG e suas características imunológicas.....	7
1.3 Vacina BCG e o controle da tuberculose em crianças.....	9
1.4 Efetividade das diferentes cepas da vacina BCG neonatal na morbidade por tuberculose.....	10
1.5 BCG e a cicatriz vacinal.....	11
1.6 Eventos adversos pós vacinação BCG neonatal.....	12
2 JUSTIFICATIVA	15
3 OBJETIVOS	16
3.1 Objetivo geral.....	16
3.2 Objetivo específicos.....	16
4 METODOLOGIA	17
4.1 Artigo 1.....	17
4.2 Artigo 2.....	21
4.3 Artigo 3.....	23
4.4 Artigo 4.....	25
5 CRONOGRAMA	28
6 REFERÊNCIA	29
7 APÊNDICE	33

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

Sigla/Abreviatura	Significado
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
EA	Eventos Adverso
EAPV	Evento Adverso Pós Vacinação
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
Mb	Mycobacterium bovis
MS	Ministério da Saúde
MT	Mycobacterium tuberculosis
OMS/WHO	Organização Mundial de Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
SINAN	Sistema de Informações sobre Agravos de Notificação
SI_API	Sistema de Informação de Avaliação do Programa Nacional de Imunização
SI_PNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização
SI_EAPV	Sistema de Informação sobre Eventos Adversos Pós Vacinação
TB	Tuberculose

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da tuberculose no Mundo e Brasil

A tuberculose (TB) é uma doença de elevada magnitude no mundo, com altos índices de prevalência e mortalidade nos diversos países. Em 2018, foram estimados 10 milhões de casos novos de tuberculose, 1,2 milhão de mortes por TB entre as pessoas HIV-negativas e cerca de 250 mil mortes entre as pessoas HIV-positivas. (WHO, 2019)

O Brasil está incluído entre os vinte e dois países com maior carga de tuberculose, representado através do número de casos. (WHO, 2019) O país vem apresentando declínio nas taxas de incidência e mortalidade desde a década de 90, entretanto, nos anos de 2017 e 2018 apresentou aumento quando comparado aos anos de 2010 a 2016. Em 2019, volta a decrescer, sendo confirmados 73.854 casos novos de TB, correspondente a uma incidência de 35/100.000 habitantes. Observa-se uma variação das taxas nas diferentes regiões, com incidência superior a 51/100.000 habitantes nos estados do Rio de Janeiro, Amazonas, Pará, Roraima e Acre. Ressalta-se o aumento na incidência nos menores de 10 anos a partir de 2017, variação de 4,2, em 2010 para 5,7 em 2019. (MS,2020)

A TB ainda é um problema de saúde pública, atingindo populações vulneráveis, sendo considerado marcador social importante das precárias condições de vida das pessoas em quase todos os grandes centros urbanos do país. O Brasil vem desenvolvendo ações estratégicas para redução da morbimortalidade pela doença, destacando-se as altas coberturas vacinais por *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), a vigilância dos casos e tratamento da infecção latente pelo agente etiológico.

1.2 O desenvolvimento da BCG e suas características imunológicas

A vacina BCG é derivada de uma cepa de *Mycobacterium bovis* (*Mb*), atenuada, após 230 passagens em meio de cultura entre os anos de 1908 e 1921. Posteriormente, sendo distribuída para diversos países a partir de 1924. O sequenciamento do genoma de MT permitiu a descrição das diferenças entre as vacinas produzidas com as diversas sub cepas de BCG, ou seja, cada sub cepa possui um perfil molecular e bioquímico característicos. As diferenças encontradas são relativas à deleção de regiões genômicas (RD's), ou tandem duplicações (DU1, DU2) ou SNP's. Além disso, de acordo com os seus aspectos genéticos, as vacinas BCG podem ser agrupadas da seguinte forma: grupo I (BCG-*Russia*, BCG-*Japan* e BCG-*Moreau*), II (BCG-*Sweden* e BCG-*Birkhaug*), III (BCG-

Danish, *BCG-Prague*, *BCG-Glaxo* e *BCG-China*) e IV (*BCG-Phipps*, *BCG-Tice*, *BCG-Frappier*, e *BCG-Pasteur*). (STEFANOVA, 2014; ABDALLAH, 2015; LU ZHANG, 2016; BORGERS *et al.*, 2019)

Os estudos sobre análise comparativa do genoma e transcriptoma apontaram para variações na expressão gênica entre as cepas BCG classificadas como “*early*” (Japão, Birkhaug e Rússia) e “*late*” as cepas BCG (*Pasteur*, *Danish* and *Glaxo*). Baseados nestes estudos considera-se que o primeiro grupo (*early* BCG), foram disseminadas entre os países antes de 1927, e considera-se que induzem a melhor proteção contra tuberculose. (STEFANOVA, 2014; ABDALLAH, 2015, LU ZHANG, 2016) Neste grupo está incluída a vacina a ser avaliada no presente estudo.

A vacina *BCG-Moreau*, está incluída entre o grupo que apresentou, ao longo dos anos, a perda da produção de fatores de virulência lipídica e faz parte do grupo de vacinas consideradas super atenuadas, por perda de Dimicocerosatos de Ftiocerol (PDIMs) e glicolípídeos fenólicos (PGLs). Sugere-se que as cepas *Japan*, *Moreau* e *Glaxo* seriam super atenuadas quando comparadas com a cepa *Pasteur*. (TRAN, 2016)

Apesar das modificações genéticas das cepas apresentadas, a vacinação com BCG promove a indução da imunidade celular, recrutamento de células CD4, CD8, Th1, Th2, macrófagos e monocitárias em geral, bem como a indução à produção de citocinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-12, INF- γ e TNF- α), as quais, atuam na proteção contra infecções por Micobactérias. (ABDALLAH, 2015, KATIVHU & LIBRATY, 2016)

1.3 Vacina BCG e o controle da tuberculose em crianças

Estima-se que 1 milhão de crianças menores de 15 anos desenvolveram a tuberculose, em 2016 (WHO, 2017). No Brasil, em 2019 foram notificados 1.646 casos novos em menores de 10 anos de idade, com 39 casos de TB miliar e meníngea em crianças menores de 5 anos. (MS, 2020)

Em 2003, o controle da tuberculose foi destacado como prioridade dentre as políticas públicas do Brasil. Dentre as perspectivas para o controle da TB no Brasil e no Mundo, tem-se a vacina BCG como fundamental estratégia para redução das formas graves de tuberculose (TRUNZ, FINE & DYE 2006, PEREIRA, 2007; ZODPEY, 2007; TSENG, 2011, FAVOROV, 2012; AABY, 2012). Entre os 180 países para os quais foram coletados dados sobre a prática da vacinação do BCG, 154 recomendaram a vacinação universal, 20 relataram política nacional no passado e seis (Estados

Unidos, Canadá, Itália, Bélgica, Holanda e Líbano) optam por políticas de vacinação seletiva de grupos de alto risco. (WHO,2018)

A BCG, faz parte da rotina do Programa Nacional de Imunização (PNI), tornou-se obrigatória a partir de 1973, é recomendada ao nascer, preferencialmente nas primeiras doze horas, entretanto, pode ser administrada em crianças até 4 anos, 11 meses e 29 dias. (KAUFMANN, 2003; MS,2014; MS,2020). O país já demonstrava cobertura vacinal variando de 79% a 100%, entre os anos de 1990 e 1995 (HIJJAR, 1994; BRASIL, 2003), mantendo-se elevada até o ano de 2017. (WHO,2018)

A vacina utilizada no Brasil, desde a sua implantação tem sido a cepa BCG-*Moreau*, produzida pela Fundação Atauilho de Paiva (FAP), que possui elevada segurança, eficácia contra formas pulmonares e disseminadas, além de ser imunogênica e apresentar baixo nível de eventos adversos. (RUFFINO-NETTO; SOUZA, 2000)

Desde 2013, diversos países, incluindo o Brasil, vem apresentando problemas com a produção de vacinas e opções limitadas de laboratórios fornecedores, sendo desafio para abastecimento dos estados e municípios (UNICEF,2013; CERNUSCH *et al.*, 2017; PREEZ, *et al.*, 2019;), isto pode interferir na elevação da mortalidade por TB em crianças conforme estimado por Harris, Dodd & White, que a prática da vacinação pode evitar cerca de 100.000 óbitos nos primeiros 15 anos de vida. (HARRIS, DODD & WHITE, 2016)

1.4 Efetividade das diferentes cepas da vacina BCG neonatal na morbidade por tuberculose

A vacina BCG tem efetividade apresentada em diferentes regiões do mundo no controle da TB. Estudo de coorte realizado no Cazaquistão, comparando o efeito da vacinação neonatal realizada com diversas, apontou redução de 69% (IC95%:61%–75%) de casos de TB após uso do BCG-*Tokyo*, 43% (IC95%:31%–53%) após BCG-*Serbia*, e apenas 22% (IC95%:7%–35%) após BCG-*Russia*, para as formas de TB confirmada por diagnóstico clínico comparando com uma coorte não vacinada. Para a forma meníngea, a eficácia da vacina, variou de 71% a 89%, sendo a cepa *Japan* 71%; *Russia* 77% e 89% *Serbia*. (FAVOROV *et al.*, 2012) Ainda não se sabe como essas diferenças genéticas afetam a eficácia do BCG. (LU ZHANG,2016)

Em estudo no Alasca, que investigou a eficácia do BCG por diferentes cepas, apresentou que a BCG-Pasteur, com seguimento entre 4 e 50 anos, foi associado ao efeito protetor de 52% (IC95%: 27%-69%) quando comparado com o BCG-*Phipps* ou o BCG-*Glaxo*. (ARONSON, *et al.*,2004)

Outro estudo mais antigo, randomizado, no sul da Índia, que avaliou a eficácia vacinal da BCG-*Dinamarca* e BCG-*Pasteur* no controle da TB, com 15 anos de acompanhamento, demonstrou que o BCG-*Dinamarca* apresentou maior efeito protetor quando comparado com o BCG-*Pasteur*, 25 e 17%, respectivamente (ICMR,1999). A vacina BCG-*Phipps* e o BCG-*Glaxo* não estão mais em uso e o BCG-*Pasteur* é usado poucos países. (WHO,2018)

No Brasil, em relação a BCG-*Moreau*, um estudo de metanálise que apresentou a eficácia da vacina contra a TB nas formas meníngea e miliar, nas regiões de Belo Horizonte, Bahia e São Paulo, variou de 65% a 91%. (TRUNZ, 2006) Estudos caso-controle realizados apontaram para valores entre 84,5% e 99,5% contra meningite tuberculosa, sendo este último em Salvador. Além disso, a avaliação da eficácia da 1ª dose aplicada em escolares que não receberam a vacina BCG ao nascer apontou uma proteção 34% (IC95%: 8%-53%). (PEREIRA et al., 2012)

Estudos realizados com a mesma cepa de BCG em diferentes países registraram níveis de proteção discordantes, apontando que outros aspectos interferem na proteção, a exemplo das micobactérias ambientais, perfil genético das populações, dentre outros fatores. (BARRETO, 2006) Uma explicação para esta variação da eficácia é a variabilidade biológica da BCG devido a diferentes cepas, que ocorreria em função de possíveis mutações e diferenças imunogênicas entre cepas cultivadas nos diferentes laboratórios. (LUCA & MIHAESCU, 2013)

1.5 BCG e a cicatriz vacinal

Após a vacinação com o BCG ocorre a formação de uma cicatriz vacinal. Esta vacina é usualmente aplicada na inserção inferior do músculo deltoide direito, por via intradérmica, volume de 0,1 mL. O desenvolvimento da cicatriz vacinal pode ser reconhecido por sua localização e aspecto, a qual é considerada uma medida aceitável do passado vacinal por BCG. (MS,2014; MS,2020(b))

Nem todos os neonatos vacinados desenvolvem a cicatriz vacinal, este é um fenômeno conhecido na literatura, com variação na prevalência de cicatriz entre 1% a 20%. (SHERJIL & CORONEL, 2006; ATIMATI & OSAROGIAGBON, 2014) Alguns fatores descritos que podem influenciar no aparecimento da cicatriz: idade do período de vacinação, técnica de administração do imunobiológico, dose aplicada, via de administração, presença de pápula nos primeiros minutos pós vacinação, idade gestacional. (ROTH, 2005; ATIMATI & OSAROGIAGBON, 2014)

Em Guine Bissau, estudo recente apontou para uma prevalência de cicatriz entre 52% quanto utilizado a BCG-*Russia*, observada nas crianças vacinadas na zona rural do país e 97%, em crianças

da zona urbana. Esta prevalência apresentou variação com o sexo, local de nascimento, local da regional de saúde que aplicou a vacina, etnia materna, dentre outros. Neste estudo, atribui-se à diferença ao fato de que, na zona rural, a vacina BCG utilizada foi a cepa *Russia*. O estudo de coorte de crianças na área urbana, com maior prevalência de cicatriz receberam outras cepas (BCG-*Merieux*, BCG-*Connaugh* ou BCG-*Danish*). (STORGARRD, 2015, SHANN, 2015)

Em Uganda, também foi observada uma baixa prevalência de cicatriz vacinal (52,2%) em crianças que utilizaram a cepa *Russia*, e, quando foi utilizada outra cepa, a exemplo da BCG-*Bulgaria* e BCG-*Dinamarca*, estes valores passaram para 64,1% e 92,6%, respectivamente. (ANDERSON, 2012)

A vacina BCG-*Moreau*, apresenta uma alta prevalência de cicatriz vacinal. No ensaio comunitário para avaliação da segunda dose da vacina BCG, a prevalência de cicatriz vacinal encontrada entre escolares previamente vacinados ao nascer com a 1ª dose de vacina BCG-*Moreau* foi de 83 e 84%, nos grupos intervenção e controle. A especificidade de leitura da cicatriz de BCG referida na literatura esteve entre 92% com uma sensibilidade de 98%. (RODRIGUES, et al., 2005)

No Brasil, outro estudo que avaliou a leitura da cicatriz vacinal com a cepa BCG-*Moreau* apontou sensibilidade de 90,6% (IC95%: 90,2-91,1) e a especificidade foi 54% (IC95%: 51,9-56), utilizando-se a informação dos responsáveis como padrão ouro. Quando o cartão foi considerado padrão ouro, a sensibilidade foi de 98,4% (IC95%: 97,8-98,8) e a especificidade foi 26,8% (IC95%: 20,4-34,3). (PEREIRA, et al., 2001)

1.6 Eventos adversos pós vacinação BCG neonatal

Embora a vacina BCG seja segura, pode causar eventos locais, regionais ou sistêmicos. Esta alteração pode ser relacionada com a cepa utilizada, quantidade de bacilos administrados, técnica de aplicação, presença de imunodeficiência primária ou adquirida. (BOLGER et al., 2006; RIORDAN, COLE e BROOMFIELD, 2014; MS, 2014; NISSEN et al., 2016)

Os eventos adversos (EA) variam de leve a grave, entretanto, as reações leves são mais frequentes, caracterizadas por linfadenite supurativa e não supurativa regional, abscessos, ulceração, reações no local da injeção, queloides incomuns. Os manejos das reações locais benignas permanecem incertos. (BUKHARI et al., 2012; VENKATARAMAN et al., 2015; SELLAMI, et al. 2018)

Estudo de coorte, com 2.435 crianças vacinadas em 2007 pela cepa BCG-*Pasteur* foram acompanhadas por 12 meses, foi verificado que 17,8% das crianças tiveram um EA: eritema 12,4%, endurecimento 12,2%, abscessos 2,5%, ulceração 0,9 %, linfadenite 0,1%. Os fatores associados a um menor risco de EA foram: vacinação em menores de 1 ano (OR = 0,35 IC95%:0,2-0,6), uma pápula visível (OR = 0,48 IC95%:0,36-0,63) e baixa dose de vacina (OR = 0,42, IC95%:0,31-0,58). (DOMMERGUES, et al., 2009)

Estudo multicêntrico randomizado, que avaliou reações adversas em 2.118 recém-nascidos vacinados por BCG-*Danish*, acompanhados até os 13 meses de idade, apresentou que não houve registro nenhum caso de reação adversa inesperada grave e nenhum caso de doença disseminada. Entretanto, foi registrado 2 casos (0,09%) de hospitalização por linfadenite regional, classificados por reações adversas graves relacionados ao BCG; e 10 casos (0,47%) de linfadenite supurativa. (NISSEN et al., 2016)

Na Inglaterra, um estudo observacional, que avaliou também eventos adversos decorrente da vacina BCG-*Danish*, em dois hospitais de Londres, entre os anos de 2008 a 2013, encontrou registros de 60 crianças que apresentaram reação pós-vacinação. Os resultados mostraram que 59 crianças (98%) apresentaram complicações locais e uma (2%) com complicações sistêmicas. Destas, 18 crianças (30%) apresentaram reações isoladas no local da injeção; 39 (65%) apresentaram linfadenite axilar isolada (supurativa ou não supurativa); 2 (3%) apresentaram reação no local da injeção com linfadenite e 1 criança (2%) apresentou abscesso e linfadenite no local BCG e subsequente osteomielite BCG, associada a função hepática anormal, indicativa de doença sistêmica por BCG. (VENKATARAMAN, 2015)

Em Uganda, a frequência de EA descrita diferiu a depender da cepa de vacina BCG utilizada, sendo 0,3% para a BCG-Rússia, 1% para a BCG-Bulgária e 1,8% para a BCG-Dinamarca (ANDERSON, 2012). No Brasil, estudo de revacinação BCG (REVAC BCG), observou-se um total de 25 EA, com uma incidência total de 35/100.000 correspondendo a um caso em 2.854 segundas doses aplicadas. (DOURADO, et al., 2003)

Apesar da cepa Rússia não estar descrita com elevado índice de EA, torna-se necessário o seu acompanhamento na população brasileira, para as observações pertinentes. Assim como há pouca produção científica quanto aos eventos adversos pós-vacinação por BCG-*Moreau*.

2 JUSTIFICATIVA

Desde de Dezembro de 2016, a Fundação Ataulpho de Paiva teve suspensa a produção da vacina BCG-*Moreau* pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a fim de adequação das normas de boas práticas de produção submetidas pela agência reguladora. Diante da descontinuidade de produção, o Brasil passou a utilizar na rotina dos serviços de saúde, a vacina BCG-*Russia*, desenvolvida pela *Serum Institute India*, em Janeiro de 2018 (ref. Norma técnica).

Apesar das cepas vacinais em questão serem do mesmo agrupamento genético, apresentam características distintas quanto ao número de bacilos viáveis por mililitro (ref. Bula), dose a ser administrada e tecnologia de administração e valor de venda. Desta forma, torna-se necessário a avaliação do efeito vacinal da vacina BCG-*Russia* no Brasil comparando com a BCG-*Moreau*.

O conhecimento da proteção da vacina cepa *Russia*, possibilitará estimar o efeito desta na incidência da tuberculose, descrever a evolução da cicatriz vacinal e estimar a incidência dos eventos adversos. A hipótese do estudo é que a vacina BCG-*Russia* possui efeito similar ou superior a BCG-*Moreau* na população brasileira.

Este estudo é inédito, visto que, até o momento não houve possibilidade de avaliar efeito de outra cepa vacinal no país, os resultados podem contribuir com a compreensão do efeito da BCG-*Russia* (ANTAS P; FLORES-VALDEZ & SHANN, 2018), bem como sugerir recomendações para o Programa Nacional de Controle da Tuberculose e Programa Nacional de Imunização.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a vacinação neonatal por BCG cepas *Russia* e *Moreau* no Brasil.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Estimar o impacto da cobertura vacinal por BCG-*Russia* na incidência de tuberculose em crianças menores de 4 anos, nos municípios brasileiros, comparando com a BCG-*Moreau*.

3.2.2 Estimar a efetividade da BCG-*Russia* na incidência da tuberculose em crianças menores de 4 anos, comparando com a BCG-*Moreau*.

3.2.3 Descrever a evolução da cicatriz vacinal em neonatos vacinados por BCG-*Russia*, comparando com a BCG-*Moreau*.

3.2.4 Estimar a incidência de eventos adversos pós vacinação por BCG-*Russia*, comparando com a BCG-*Moreau*.

4 Métodos

O estudo será de comparação entre cepas vacinais do BCG, sob a hipótese da BCG-*Russia* possuir efeito igual ou superior a vacina BCG-*Moreau*. Esta análise será realizada a partir de três estudos complementares. Deste modo, serão apresentados os aspectos metodológicos de cada estudo separadamente.

4.1 Artigo 1. Efeito da vacina BCG-*Russia* e BCG-*Moreau* na incidência por Tuberculose em menores de 4 anos no Brasil: estudo ecológico.

4.1.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo ecológico longitudinal, sendo as unidades de análise representadas pelos municípios brasileiros. A análise será realizada a partir de dados em painel, onde será construído único banco com dados de diferentes sistemas de informação em saúde, dos anos de 2007 a 2021.

4.1.2 População e área

A população do estudo partirá dos 5.507 municípios brasileiros existentes, posteriormente, serão selecionados um subconjunto de municípios através de alguns critérios: qualidade dos dados de vigilância da tuberculose (NERY *et al.*,2017), qualidade dos dados de estatísticas vitais (ANDRADE & SZWARCOWALD, 2007; RASELLA, AQUINO & BARRETO, 2010; de SOUZA, *et al.*,2018), municípios com informações vacinais e registros de casos notificados de tuberculose em crianças (faixa etária de 0 a 4 anos) por todas as formas, a fim selecionar um conjunto de municípios com dados suficientes e de adequado preenchimento para favorecer a qualidade da análise estatística.

4.1.3 Fonte dos dados

Os dados utilizados neste estudo serão levantados dos seguintes sistemas de informação e base de dados:

- d) Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação (SINAN) – casos novos notificados de tuberculose em todas as formas, em menores de 04 anos (CID10: A15-A19).

- e) Sistema de Informação de Avaliação do Programa Nacional de Imunização (SI_API) obtidos pelo Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SI_PNI) – coberturas vacinais municipais (população neonatal).
- f) Para as co-variáveis, os dados sobre coberturas municipais da Estratégia de Saúde da Família a partir do Sistema de Informação da Atenção Básica (e-SISAB). As socioeconômicas e demográficas serão utilizadas os dados do Censo populacional, 2000 e 2010, disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os valores anuais do período de 2007 a 2009 serão calculados a partir da interpolação linear e os valores anuais dos anos 2011 a 2021 por extrapolação linear, caso não haja disponibilização do censo 2020.

4.1.4 Variáveis do estudo

Variável independente principal: indicador de cobertura vacinal anual por BCG. O cálculo da cobertura é o número de doses aplicadas (BCG-dose única) dividida pela população alvo (menor de 1 ano), multiplicado por 100.

A variável dependente: os coeficientes de incidência da tuberculose em todas as formas (CID10: A15 - A19) na faixa etária de 0 a 4 anos, calculadas a partir da razão entre o número de casos novos de tuberculose e a população alvo, multiplicado por 100.000 habitantes. Estes coeficientes serão calculados anualmente para o período de vacinação com a BCG-*Moreau*, de 2007 a 2016 (analisados por biênio), e o período de vacinação com a BCG-*Russia* 2018 a 2021 (analisados por biênio).

As co-variáveis selecionadas a partir da revisão da literatura quanto a relação com a exposição e desfecho analisados, serão:

- a) Estratégia de Saúde da Família: número de pessoas cadastradas dividido pela população municipal, multiplicado por 100.
- b) Índice de Gini da renda domiciliar *per capita*: mede o grau de concentração da distribuição de renda domiciliar per capita de uma determinada população e espaço geográfico. Este índice é uma medida de dispersão estatística utilizada como uma medida de iniquidade na distribuição de renda. O Índice de Gini varia de 0 a 1, sendo que o valor 0 corresponde a perfeita equidade e o valor 1 corresponde a extrema iniquidade (UNDP, 2006).

- c) Taxa de analfabetismo: Percentual de pessoas com 15 anos ou mais que não sabem ler e escrever pelo menos um bilhete simples, no idioma que conhecem na população total residente na mesma faixa etária, em determinado espaço geográfico, no ano considerado (IBGE, 2010).
- d) Taxa de desemprego em indivíduos com 16 anos e mais: Proporção (%) da população residente economicamente ativa de 16 anos e mais que se encontra sem trabalho na semana de referência, em determinado espaço geográfico, no ano considerado (IBGE, 2010).
- e) Taxa de urbanização: percentual da população da área urbana em relação à população total (IBGE, 2010).
- f) Índice de Desenvolvimento Humano: é uma medida resumida do progresso a longo prazo em três dimensões básicas do desenvolvimento humano: renda, educação e saúde (IBGE,2010; PNUD,2020).

4.1.5 Análise dos dados

Primeiramente, serão realizados procedimentos para limpeza dos bancos de dados utilizados, serão descritas as proporções de dados faltantes (*missing*) nas variáveis de análise e as decisões quanto ao tratamento dos dados *missing* serão tomadas a depender da distribuição no banco.

Será realizada análise descritiva da variação anual das coberturas médias vacinais por BCG, dos casos novos e os coeficientes de incidência da tuberculose por ano nos municípios brasileiros e das demais co-variáveis do estudo, construção de gráficos e tabelas para demonstração dos resultados.

O banco de dados será formado por municípios brasileiros com observações repetidas ao longo do tempo, neste sentido, para verificação da associação entre as coberturas vacinais e o coeficiente de incidência por TB, será utilizado a regressão binomial negativa para dados em painel com efeitos fixos. A escolha deste modelo é justificada pela natureza dos dados, a variável dependente a ser analisada é uma contagem, assume apenas valores inteiros não negativos, correspondentes à ocorrência de um dado número de eventos durante um intervalo de tempo ou espaço, e há uma sobredispersão destes, contrapondo os pressupostos para o uso do modelo de Poisson (HILBE, 2011).

O modelo com efeitos fixos do ponto de vista estatístico, é escolhido através do Teste de Hausman, e é o mais utilizado para avaliações de intervenções políticas em Saúde pública, assume melhor controle para variáveis não observáveis no tempo (características individuais e específicas) do município que podem ser correlacionadas com as variáveis independentes, permitindo a estimação

de coeficientes que refletem relações dentro da variável escolhida como efeito fixo sobre a variável dependente (ALISSON, 2002; FREES, 2005).

Serão construídos modelos contínuos e categorizados para análise do efeito da cobertura vacinal da *BCG-Russia* e da *BCG-Moreau* na incidência por TB em menores de dois anos, considerando período de 2007 a 2021, as análises serão realizadas a partir do biênio, consideraremos *BCG-Moreau* nos anos de 2007 a 2017 e *BCG-Russia* nos anos de 2018 a 2021. As razões dos coeficientes de incidência por TB ou razões de risco (RR) serão calculadas para estimar a associação entre as coberturas vacinais entre as cepas e a variável casos novos, com seus respectivos intervalos de confiança (IC95%).

Além da análise com os municípios considerados com boa qualidade dos sistemas de informação, será realizada uma análise de sensibilidade com todos os municípios do Brasil. As análises serão realizadas no software Stata versão 13 (Stata Corporation, 2012).

4.2 Artigo 2. Eficácia da vacina *BCG-Russia* e *BCG-Moreau* na incidência por Tuberculose em menores de 4 anos no Brasil: estudo coorte.

4.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo de coorte, utilizando dados secundários. As coortes de vacinados com a cepa *BCG-Moreau* e *BCG-Russia* serão acompanhadas por meio do sistema de informação em saúde. Será realizado o relacionamento das seguintes bases de dados nominal: Sistema de Informação de Avaliação do Programa Nacional de Imunizações, o Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação-TB e o Cadastro Único.

4.2.2 População do estudo e tamanho da amostra

A população de estudo será composta por crianças imunizadas com as vacinas *BCG-Moreau* e *BCG-Russia* no período de 2014 a 2021. Serão considerados dois grupos de exposição para análise. O grupo I: Indivíduos vacinados com a *BCG-Russia* (2018 a 2021). Grupo II: indivíduos vacinados com a *BCG-Moreau* (2014 a 2017).

4.2.3 Construção da linha de base da coorte dinâmica (baseline)

Será construída uma coorte dinâmica que incluirá todos os vacinados registrados no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), a partir de 2014, constituída da

população de crianças vacinadas no Brasil, estimada em torno 2.944.932 doses no ano de 2018. Ao final de cada novo ano os dados deste sistema serão incorporados a esta Plataforma.

Análises preliminares serão realizadas a cada dois anos. Esta coorte deverá ser acompanhada por pelo menos 10 anos (considerando os dois períodos) para observar o principal desfecho de interesse, que é a ocorrência de casos novos de tuberculose.

4.2.3 Composição da Plataforma: Sistemas de Informações Oficiais

As bases citadas serão vinculadas à coorte de vacinados de modo probabilístico para o período de 2014 a 2021. A integração (*linkage*) destas bases de dados ao *baseline* será realizada a partir de determinados atributos-chaves (identificadores), tais como: nome da criança e/ou nome da mãe, data de nascimento, sexo e município de nascimento da criança, e através de uma ferramenta de integração especificamente desenvolvida e validada para tal propósito.

O relacionamento de registros é definido como a junção de informações de dois registros que se acredita que se relacionam com a mesma pessoa. Será realizado o *linkage* probabilístico devido a inexistência de atributos-chave comuns a todas as bases de dados. O uso do relacionamento probabilístico será crucial neste estudo através da escolha de atributos que efetivamente identifiquem as pessoas em cada base.

A metodologia a ser desenvolvida empregará técnicas para a análise da qualidade dos dados, a preparação dos mesmos, vinculação probabilística entre registros e à averiguação da acurácia dos resultados. (PITA *et al.*, 2017)

4.2.4 Análise dos dados

Métodos estatísticos padronizados para dados longitudinais, para estimar os coeficientes de incidência, de acordo com as exposições as diferentes cepas da vacina BCG serão utilizadas para a análise dos dados relacionados (Regressão de Poisson, GEE, e métodos mistos).

A incidência da TB será o desfecho primário. Será analisado a incidência de TB por todas as formas para cada cepa vacinal e controlados por variáveis socioeconômicas disponibilizadas pelo Cadastro Único.

A eficácia vacinal (VE) da cepa BCG-*Russia* será estimada através da fórmula “ $VE = 1 - RR$ ”, onde RR é o Risco Relativo. Será utilizada a regressão de Poisson baseadas em equações de

estimação generalizada (GEE), para calcular a razão de incidências (IRR) e a eficácia da vacina BCG com as diferentes cepas $(1 - [\text{Coeficiente de Incidência da TB entre os vacinados com a BCG Russia} (1 - [\text{Coeficiente de Incidência da TB entre os vacinados com a BCG-Moreau})] \times 100$.

4.3 Artigo 3. Evolução da cicatriz vacinal em neonatos vacinados por BCG cepas *Russia* e *Moreau*.

4.3.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo de coorte com dados primários. Será realizado o acompanhamento da evolução da cicatriz vacinal em neonatos vacinados com as cepas *BCG-Russia* e *BCG-Moreau*.

4.3.2 Local do Estudo

Este estudo será realizado no município de Salvador-Bahia e Região Metropolitana. O município apresenta nove maternidades, e com cerca de 3.000 nascidos vivos por mês, a seleção ocorreu considerando: o número de partos diários, presença de sala de imunização, número de doses aplicadas diariamente e estrutura física para acompanhamento da administração do imunobiológico. Após visitas técnicas às maternidades foi definido a Maternidade José Maria de Magalhães Neto.

4.3.3 População de estudo

A população do estudo será composta por 540 crianças nascidas em maternidade de referência de Salvador, as quais serão vacinadas com o BCG-ID, cepa Moreau e cepa Russia, e serão acompanhadas para a avaliação da evolução da lesão vacinal.

4.3.4 Tamanho da amostra

Para o cálculo da amostra foi levantado o número de nascidos vivos em Salvador, por meio do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), nascidas em hospitais, excluindo os que nasceram em domicílio ou outros estabelecimentos de saúde. Foram registradas cerca de 35.000

crianças ao ano. Considerou-se as diferenças de prevalência da cicatriz para cada cepa vacinal, 52% para BCG-*Russia* e 85% para BCG-*Moreau*, de acordo com a literatura, poder de 80%, significância de 95%. Assim, definiu-se o total de 540 recém-nascidos a serem acompanhados, 270 vacinados pela BCG-*Russia* e 270 vacinados pela BCG-*Moreau*. Utilizou-se o Programa estatístico Stata versão 13.0.

4.3.5 Critérios de inclusão/exclusão

Serão incluídos na análise os recém-nascidos a termo (nascidos vivos entre 38^a e 41^a semana de gestação), sem patologias genéticas ou de outra natureza, vacinada com BCG-*Moreau* ou BCG-*Russia* até os oito primeiros dias de vida.

Serão excluídos do estudo criança não vacinada ao nascer, com qualquer patologia genética, imunodeficiência congênita, lesões graves de pele e baixo peso ao nascer ($\leq 2000\text{g}$), dentre outros critérios de contraindicação da vacinação.

4.3.6 Coleta de dados

A evolução da lesão será acompanhada no hospital selecionado e no domicílio, nos seguintes momentos: no momento de aplicação da vacina (semana 0), ambiente hospitalar, e da primeira até a vigésima quarta semana pós vacinação, em domicílio. As visitas de acompanhamento serão realizadas por uma equipe treinada, formada por técnicas de enfermagem, as quais utilizarão fichas padronizadas (questionário), contendo o bloco de informação da caracterização individual; bloco de informação dos dados maternos; bloco de dados da criança (apêndice 1). Algumas informações coletadas: identificação, data da vacinação, tamanho da lesão (medida com régua milimetrada padronizada), tipo de lesão que se apresenta (eritema, enduração, pústula, crosta, cicatriz) e palpação de linfonodo axilar. As crianças serão avaliadas por dois examinadores, em momentos diferentes, sem contato dos mesmos após avaliação.

4.3.7 Análise de dados

Os dados obtidos serão importados para planilha do programa Microsoft Excel, será realizado limpeza de dados, análises de consistência, recodificação de variáveis. Posteriormente, será realizado

a análise descritiva por meio de frequências absolutas e relativas, médias, desvios padrões das variáveis do estudo (características das crianças vacinadas e estágio evolutivo da lesão vacinal). Serão realizados teste Qui quadrado, Exato de Fisher para as variáveis categóricas e o teste T de Student para as variáveis contínuas. Será estimada a proporção da cicatriz vacinal e seus respectivos intervalos de confiança.

Para análise da associação entre cepa vacinal e presença de cicatriz, status da lesão (presença de pápula pós vacinal) e presença de cicatriz, será utilizado a regressão binomial para calcular o RR.

Será calculado a proporção de eventos adversos pós-vacinal de cada cepa, a partir de avaliação clínica por médicas do Centro de Referência de Imunobiológico Especial, para as crianças que foram encaminhadas para avaliação de lesão suspeita de não normalidade. As análises serão realizadas no programa Stata versão 13.0.

4.4 Artigo 4. Avaliação da incidência de eventos adversos pós-vacinação por BCG-*Russia* comparando com a BCG-*Moreau*.

4.4.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte, utilizando dados secundários. As coortes de vacinados com a cepa BCG-*Russia* e BCG-*Moreau* serão acompanhadas por meio do sistema de informação em saúde. Será realizado o relacionamento das seguintes bases de dados nominal: o Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-vacinação (EAPV), Sistema de Informação de Avaliação do Programa Nacional de Imunizações e o Cadastro Único.

4.4.2 População do estudo e tamanho da amostra

A população de estudo será composta por crianças imunizadas com as vacinas BCG-*Moreau* e BCG-*Russia* no período de 2014 a 2021 que apresentaram evento adverso pós-vacinação por meio de notificação do evento. Serão considerados dois grupos de exposição para análise. O grupo I: Indivíduos vacinados com a BCG-*Russia* (2018 a 2021). Grupo II: indivíduos vacinados com a BCG-*Moreau* (2014 a 2017).

4.4.3 Variáveis do estudo

As variáveis utilizadas neste estudo, serão:

- a) Taxa de incidência de eventos adversos pós vacinação do BCG-*Russia*: calculado a partir do número de eventos adversos notificados dividido pelo número de crianças vacinadas pelo BCG-*Russia*, definida a partir da data de vacinação, multiplicado por 100.000.
- b) Taxa de incidência de eventos adversos pós vacinação do BCG-*Moreau*: calculado a partir do número de eventos adversos notificados dividido pelo número de crianças vacinadas pelo BCG-*Moreau*, definida a partir da data de vacinação, multiplicado por 100.000.
- c) Dados socioeconômicos a partir do Cadastro Único – Ministério da Cidadania, Desenvolvimento Social.
- d) Dados apresentados pela ficha de notificação/investigação de eventos adversos pós-vacinação (dados de identificação, investigação clínica e encerramento). (MS, 2014)

4.4.4 Análise dos dados

A análise será semelhante, a análise realizado no **Artigo 2**.

4.3.5 Aspectos Éticos

O projeto foi submetido a avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do ISC/UFBA, nº do parecer 2.662.971. Seguindo as normas básicas do CEP, Resolução 466/12, todos os responsáveis pelos participantes do estudo serão esclarecidos verbalmente e por escrito sobre os objetivos do trabalho, sua forma de participação, possibilidades de reações adversas e complicações, procedimentos a serem seguidos nestes casos e formas de contato com o coordenador do estudo. Os responsáveis pelos neonatos terão a oportunidade de esclarecimento de todas as dúvidas a respeito do questionário e do acompanhamento da evolução da cicatriz vacinal da BCG nos neonatos, cuja vacinação já é uma rotina instituída pelo Ministério da Saúde. Todos os responsáveis pelos participantes atestarão a sua concordância com o estudo através da assinatura do TCLE. Os termos assinados estarão sob a guarda do pesquisador proponente na instituição onde serão feitas as análises. A participação de todos os indivíduos será totalmente voluntária e confidencial. Será assegurada a possibilidade de recusa a participar do projeto, sem prejuízos a assistência do neonato ou de seus acompanhantes.

Para a análise de dados secundários, dos Sistemas de Informação, os procedimentos de *linkage* referidos no projeto, garantem o completo anonimato destas bases, que serão realizadas no âmbito do ISC/UFBA, que já possui uma rotina de desenvolvimento de algoritmos para *linkage* e uma estrutura de segurança que possibilita lidar com grandes bases de dados, de forma anônima.

5 CRONOGRAMA

ATIVIDADES	2018		2019		2020		2021	
Revisão Bibliográfica e elaboração do projeto	■	■						
Aprovação do Comitê de Ética do ISC		■						
Coleta de dados primários artigo 3		■	■	■	■			
Análises dos dados artigo 1				■	■	■		
Redação do artigo 1						■		
Análises dos dados artigo 2						■	■	■
Redação do artigo 2						■	■	■
Análises dos dados artigo 3						■	■	
Redação do artigo 3						■	■	
Análises dos dados artigo 4					■	■	■	■
Redação do artigo 4						■	■	■
Preparação e defesa da tese								■

6 REFERÊNCIAS

ABDALLAH, ABDALLAH M ET AL. “Genomic expression catalogue of a global collection of BCG vaccine strains show evidence for highly diverged metabolic and cell-wall adaptations.” *Scientific reports* vol. 5 15443. 21 Oct. 2015, doi:10.1038/srep15443.

ANDERSON EJ, WEBB EL, MAWA PA, *et al.* The influence of BCG vaccine strain on mycobacteria-specific and non-specific immune responses in a prospective cohort of infants in Uganda. *Vaccine*. 2012;30(12):2083–2089.

ANTAS PRZ, FLORES-VALDEZ M & SHANN F. An opportunity to compare the effects of BCG-Moreau and BCG-Russia in Brazil.

ARONSON *etal.*, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, Harrison LH. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study. *JAMA* 2004;291:2086–2091.

ATIMATI AO, OSAROGIAGBON OW. Prevalence of BCG scar among BCG-vaccinated children in a southern Nigeria tertiary hospital. *Nigerian Journal of Paediatrics*. Vol. 41 No. 3 (2014). doi: 10.4314/njp.v41i3.15.

BARRETO ML, PEREIRA SM, FERREIRA A. Vacina BCG: vacinação e revacinação. *Jornal de Pediatria - Vol. 82, Nº3(Supl)*, 2006. *Jornal de Pediatria - Vol. 82, Nº3(Supl)*, 2006.

BORGERS, KATLYN *et al.* “Reference genome and comparative genome analysis for the WHO reference strain for *Mycobacterium bovis* BCG Danish, the present tuberculosis vaccine.” *BMC genomics* vol. 20,1 561. 8 Jul. 2019, doi:10.1186/s12864-019-5909-5.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde (a). Boletim Epidemiológico da tuberculose. Número especial. Mar, 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>. Acessado em: Março, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (b). Instrução Normativa referente ao calendário vacinal 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/04/Instru---o-Normativa-Calend--rio-Vacinal 2020.pdf>. Acesso em: Janeiro, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 3. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Bukhari E, Alzahrani M, Alsubaie S, Arabiaah A, Alzamil F. Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis: A 6-year experience in two Saudi hospitals. *Indian J Pathol Microbiol* 2012;55:202-5.

CERNUSCHI T, MALVOLTI S, NÍQUEL E, FRIEDE M. Bacillus Calmette-Guérin (BCG): Uma avaliação global da demanda e do equilíbrio da oferta. *Vacina*. 2018 25 de janeiro; 36 (4): 498–506. doi: 10.1016 / j.vaccine.2017.12.010

DE SOUZA *et al.* (2018). Family health and conditional cash transfer in Brazil and its effect on tuberculosis mortality. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 22(11), 1300–1306. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0907> PMID: 30355409

DOURADO I, RIOS MH, PEREIRA SM, *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.

DU PREEZ K, *et al.* Global shortages of BCG vaccine and tuberculous meningitis in children. *Lancet Glob Health*. 2019 jan; 7 (1): e28-e29. doi: 10.1016 / S2214-109X (18) 30474-1.

FAVOROV *et al.* “Comparative tuberculosis (TB) prevention effectiveness in children of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccines from different sources, Kazakhstan.” *PloS one* vol. 7,3 (2012): e32567. doi:10.1371/journal.pone.0032567.

HARRIS RC, DODD PJ, WHITE RG. The potential impact of BCG vaccine supply shortages on global paediatric tuberculosis mortality. *BMC Med*. 2016;14(1):138. Published 2016 Sep 15. doi:10.1186/s12916-016-0685-4

HIJJAR, MA. Controle das doenças endêmicas no Brasil - tuberculosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 1994; 27 (sup III) : 23-36.

KATIVHU, CHIDO LOVENESS, AND DANIEL H LIBRATY. “A Model to Explain How the Bacille Calmette Guérin (BCG) Vaccine Drives Interleukin-12 Production in Neonates.” *PloS one* vol. 11,8 e0162148. 29 Aug. 2016, doi:10.1371/journal.pone.0162148

LUCA S, MIHAESCU T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Buchar)*. 2013 Mar;8(1):53-8. PMID: 24023600; PMCID: PMC3749764.

NERY JS, RODRIGUES LC, RASELLA D, *et al.* Effect of Brazil's conditional cash transfer programme on tuberculosis incidence. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(7):790-796. doi:10.5588/ijtld.16.0599

NISSEN TN, BIRK NM, KJÆRGAARD J, *et al.* Adverse reactions to the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine in new-born infants-an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial. *Vaccine*. 2016;34(22):2477-2482. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.100.

PEREIRA SM, DOURADO I, BARRETO ML, *et al.* Sensitivity and specificity of BCG scar reading in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; **5**: 1067–70.

PITA, *et al.* On the Accuracy and Scalability of Probabilistic Data Linkage Over the Brazilian 111 Million Cohort. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 22, no. 2, march 2018.

RASELLA D, AQUINO R, BARRETO ML (2010) Impact of the Family Health Program on the quality of vital information and reduction of child unattended deaths in Brazil: an ecological longitudinal study. *BMC Public Health* 10: 380.

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;366:12905.

ROTH *et. al.* BCG vaccination scar associated with better childhood survival in Guinea-Bissau, *International Journal of Epidemiology*, Volume 34, Issue 3, June 2005, Pages 540–547, <https://doi.org/10.1093/ije/dyh392>.

RUFFINO-NETTO A, SOUZA AMAF. Reforma do setor saúde e controle da tuberculose no Brasil. *IESUS* 2000; 8(4): 35-51.

SELLAMI K, AMOURI M, KMIHA S, *et al.* Adverse Reactions Due to the Bacillus Calmette-Guerin Vaccine: Twenty Tunisian Cases. *Indian J Dermatol*. 2018;63(1):62-65. doi:10.4103/ijd.IJD_327_17.

STEFANOVA, T. Quality control and safety assessment of BCG vaccines in the post-genomic era. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2014. Vol. 28, No. 3, 387_391. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/13102818.2014.927200>. Acesso em: Abril, 2018.

STORGAARD L, RODRIGUES A, MARTINS C, *et al.* Development of BCG Scar and Subsequent Morbidity and Mortality in Rural Guinea-Bissau. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):950-959. doi:10.1093/cid/civ452

SHANN F. Different Strains of Bacillus Calmette–Guérin Vaccine Have Very Different Effects on Tuberculosis and on Unrelated Infections. *CID* 2015;61 (15 September) EDITORIAL COMMENTARY. 960-962.

TRAN V, AHN SK, NG M, LI M, LIU J. Loss of Lipid Virulence Factors Reduces the Efficacy of the BCG Vaccine. *Sci Rep*. 2016 Jun 30;6:29076. doi: 10.1038/srep29076. PMID: 27357109; PMCID: PMC4928182.

Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006;367(9517):1173-1180. doi:10.1016/S0140-6736(06)68507-3

UNICEF. Fundo das Nações Unidas para infância. Atualização da demanda e oferta de vacinas da Divisão de Suprimentos do Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Disponível em: https://www.unicef.org/supply/files/BCG_Supply_Status_Sept_2013.pdf. Acesso em: Janeiro,2020.

VENKATARAMAN A, YUSUFF M, LIEBESCHUETZ S, RIDDELL A, PRENDERGAST AJ. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions. *Vaccine*. 2015;33(41):5470-5474. doi:10.1016/j.vaccine.2015.07.103.

ZHANG, LU *et al.* “Variable Virulence and Efficacy of BCG Vaccine Strains in Mice and Correlation With Genome Polymorphisms.” *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* vol. 24,2 (2016): 398-405. doi:10.1038/mt.2015.216

WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.

WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.

WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>

7 Apêndice

PROJETO "Avaliação da efetividade da 1ª dose da vacina BCG cepa *Russia* no Brasil."

PRIMEIRO CONTATO (ao nascer)

Nº do questionário: _____

Data da visita: _____

NS – NÃO SA
77 – INFORM
DEPOIS
99 – PACIEN

Bloco - Dados Gerais Bloco - Caracterização Individual

- 1 - Nome da mãe: _____
- 2 - Nome da Criança: _____
- 3 - Cartão do SUS _____
- 4 - Endereço residencial:
- 4.1 - Rua/Av.: _____ 4.2 - _____
- Número: _____
- 4.3 - Complemento: _____
- 4.4 - Ponto de _____
- 4.5 - Bairro: _____ 4.6 - Município: _____
- 4.7 - CEP: _____
- 5 - Tel. Fixo _____
- 5.1 - Tel. Móvel _____

Bloco - Dados Maternos (1ª semana)

6 - Idade da mãe _____			
7 - Ocupação da mãe?	(1) Estudante	(2) Desempregado	(3) Trabalhador
	(4) Trabalha e estuda	(5) Outros	
Se resposta (1) pule para questão 9.			
8 - Em que atividade você trabalha ou trabalhava?			
8.1 - Qual seu vínculo empregatício? (01) empregado com carteira de trabalho assinada(02) militar do exército, marinha, aeronáutica, policia militar ou corpo de bombeiros 03) empregado pelo regime jurídico dos funcionários públicos (04)- empregado sem carteira de trabalho assinada(05) autônomo (06) empregador(07) não -remunerado (08) Estagiário/aprendiz (09) Aposentado(10) Auxílio doença pelo INSS			
9 - Qual a renda familiar mensal (R\$)?			
10- A mãe apresenta cicatriz vacinal da BCG? Sim(1) Não(2) Duvidosa(3)			
Realize Inspeção da cicatriz.			

11- Faz uso de algum medicamento regularmente (diário/mensal)? Sim (1) Não(2) 11.1- Qual? _____ Se resposta (2) pule para questão 14.	
12 - Tem alguma doença diagnosticada, de acompanhamento prolongado? Sim (1) Não(2) 12.1 - Qual? _____	
13 - Já teve contato com Tuberculose? Sim (1) Não(2)	Pré-natal de alto risco? Sim (1) Não(2)

Bloco - Dados da criança

14 - Data de Nascimento da Criança:	14.1 - Idade:	14.2 - Data de aplicação da vacina:
14.3 - Lote: (1)MSD (2)MSE	14.4 - Validade:	14.5 - Local da Aplicação:
15- Qual o sexo do seu filho? (1) Feminino (2) Masculino		
16- Qual a Raça/Cor do seu filho? (1) Branco (2) Preto (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena(6) Outros		
17- Qual o peso ao nascer? _____ kg 17.1 Qual o comprimento ao nascer? _____ cm		
18 - Seu filho faz uso de algum medicamento/remédio? (1) Sim (2) Não 18.1 Qual(is)? 18.2 Motivo: _____ 18.3 Alguma lesão de pele? (1) Sim (2) Não Se resposta (2) pule para questão 19.		
19 - Peso no dia da visita: _____ kg	16.1- Comprimento no dia da visita: _____ cm	
20 - Seu filho teve febre? (1) Sim (2) Não Nº de dias da febre: _____	20.1 - Data da febre: _____ 20.2	
Ao exame físico - região axilar		
21 - Na inspeção e palpação axilar, há presença de linfonodo axilar? (1) Sim (2) Não Se resposta (2) pule para questão 22.		
21.1 - Medida do linfonodo: _____ mm (uso da régua)		
21.2 - Linfonodo com edema/inchaço? (1) Sim (2) Não		
21.3 Linfonodo com vermelhidão? (1) Sim (2) Não		21.4 Linfonodo com calor? (1) Sim
(2) Não		(2) Não
21.5 Presença de fistulização? (1) Sim (2) Não		21.6 Espontâneo? (1) Sim (2) Não
21.7		Tipo de secreção:
Ao exame físico - inspeção do local de aplicação da vacina		
22 - Presença de edema/inchaço? (1) Sim (2) Não Se resposta (2) pule para questão 23.		
22.1- Região com vermelhidão? (1) Sim (2) Não		
22.2 - Presença de calor em região de aplicação? (1) Sim (2) Não		
22.3 Presença de fistulização(1) Sim (2) Não		
22.4 Espontâneo? (1) Sim (2) Não		
22.5 Tipo de secreção: _____		

23 - Presença de mácula avermelhada? (1) Sim (2) Não	
24- Presença de endureção? (1) Sim (2) Não Se resposta (2) pule para questão 25.	
24.2 - Medida da endureção: _____ mm	
25 - Presença de nódulo em região da lesão? (1) Sim (2) Não	
26- Presença de pústula (amolecimento do centro da lesão, seguida do aparecimento de crosta)? (1) Sim (2) Não	
27- Presença de úlcera? (1) Sim (2) Não Se resposta (2) pule para questão 28.	Se
27.1- Medida da úlcera: _____ mm (uso da régua)	
28- Presença de cicatriz? (1) Sim (2) Não	
29 - Outras reações: (1) Sim (2) Não Qual(is)? _____	29.1

2ª à 24ª SEMANA

Data da visita: _____

18 - Seu filho faz uso de algum medicamento/remédio? (1) Sim (2) Não 18.1 Qual(is)? _____ 18.2 Motivo: _____ 18.3 Alguma lesão de pele? (1) Sim (2) Não	Se resposta (2) pule para questão 19.
19 - Peso no dia da visita: _____ kg visita: _____ cm	16.1- Comprimento no dia da visita: _____
20 - Seu filho teve febre? (1) Sim (2) Não Nº de dias da febre: _____	20.1 - Data da febre: _____ 20.2
Ao exame físico - região axilar	
21 - Na inspeção e palpação axilar, há presença de linfonodo axilar? (1) Sim (2) Não Se resposta (2) pule para questão 22.	
21.1 - Medida do linfonodo: _____ mm (uso da régua)	
21.2 - Linfonodo com edema/inchaço? (1) Sim (2) Não	
21.3 Linfonodo com vermelhidão? (1) Sim (2) Não (2) Não	21.4 Linfonodo com calor? (1) Sim
21.5 Presença de fistulização? (1) Sim (2) Não	21.6 Espontâneo? (1) Sim (2) Não 21.7 Tipo de secreção: _____
Ao exame físico - inspeção do local de aplicação da vacina	
22 - Presença de edema/inchaço? (1) Sim (2) Não Se resposta (2) pule para questão 23.	
22.1- Região com vermelhidão? (1) Sim (2) Não	
22.2 - Presença de calor em região de aplicação? (1) Sim (2) Não	
22.3 Presença de fistulização(1) Sim (2) Não	
22.4 Espontâneo? (1) Sim (2) Não 22.5 Tipo de secreção: _____	
23 - Presença de mácula avermelhada? (1) Sim (2) Não	

24- Presença de endureção? (1) Sim (2) Não	
Se resposta (2) pule para questão 25.	
24.2 - Medida da endureção: _____mm	
25 - Presença de nódulo em região da lesão? (1) Sim (2) Não	
26- Presença de pústula (amolecimento do centro da lesão, seguida do aparecimento de crosta)? (1) Sim (2) Não	
27- Presença de úlcera? (1) Sim (2) Não	
resposta (2) pule para questão 28.	
27.1- Medida da úlcera: _____mm (uso da régua)	
28- Presença de cicatriz? (1) Sim (2) Não	
29 - Outras reações: (1) Sim (2) Não	29.1
Qual(is)? _____	

Observações: Uso da régua padronizada para medida da lesão;

Tirar fotos da lesão em todas as visitas.

7.1 Anexos

UFBA - INSTITUTO DE SAÚDE
COLETIVA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA BAHIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da eficácia da 1ª dose da vacina BCG cepa Russian no Brasil.

Pesquisador: Susan Martins Pereira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 81681517.2.0000.5030

Instituição Proponente: Instituto de Saúde Coletiva / UFBA

Patrocinador Principal: Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis - DEVIT

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.662.971

Apresentação do Projeto:

A tuberculose (TB) é uma doença de elevada magnitude no mundo, com altos índices de prevalência (170/100.000 habitantes) e mortalidade (14 óbitos/100.000 habitantes) nos diversos países. Em 2015, foram estimados 10,4 milhões de casos novos de tuberculose, equivalente a incidência de 142 casos por 100 000 habitantes (WHO, 2016). Estima-se que um terço da população mundial está infectada pelo Mycobacterium tuberculosis e cerca de 10% desta população tem risco de desenvolver TB ativa (WHO, 2016). O Brasil está incluído entre os vinte países com maior carga de tuberculose, representado através do número de casos (WHO, 2016). Na década de 80 foram notificados em torno de oitenta mil casos anualmente; em 1992 oitenta e seis mil casos foram notificados e tratados. A partir de 2000 estima-se que de quatro a cinco mil pessoas morrem de tuberculose a cada ano.

Em 2003, o controle da tuberculose foi destacado como prioridade dentre as políticas públicas do Brasil. A vacina utilizada na rotina, desde a sua implantação tem sido a cepa BCG-Moreau, produzida pela Fundação Ataulfo de Paiva, que possui elevada segurança, eficácia contra formas pulmonares e disseminadas, além de ser imunogênica e apresentar baixo nível de eventos adversos. Devido à descontinuidade de produção da vacina BCG pela Fundação, o Brasil passará a utilizar, a partir de novembro de 2017, a vacina BCG-Russian, desenvolvida na Serum Institute India. Desta forma, torna-se necessário implementar um estudo de avaliação de eficácia vacinal, comparando-se a vacina com cepa BCG-Russian-I e a BCG Moureau.

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n

Bairro: Canela

CEP: 40.110-040

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-7419

Fax: (71)3283-7460

E-mail: cepisc@ufba.br

Página 01 de 07

**UFBA - INSTITUTO DE SAÚDE
COLETIVA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA BAHIA**



Continuação do Parecer: 2.662.971

O estudo será de “não-inferioridade”, ou seja, a vacina importada será comparada a nacional, sob a hipótese de possuir eficácia pelo menos igual a já utilizada no país. Sendo consideradas as seguintes hipóteses: H1) A vacina nova possui a mesma eficácia que a vacina antiga. H0) A vacina nova possui eficácia diferente da vacina antiga (superior ou inferior).

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia da 1ª dose da vacina BCG cepa Russian I no Brasil.

Objetivos Secundários:

1. Comparar a incidência de tuberculose em crianças vacinadas com vacina BCG-Moreau e crianças vacinadas com a vacina BCG cepa Russian I.
2. Estimar o impacto das vacinas BCG-Moreau e BCG-Russian I na incidência da tuberculose em crianças e adolescentes.
3. Descrever a evolução da cicatriz vacinal na população vacinada com a cepa Russian I, comparando com a cepa Moreau.
4. Estimar a incidência de eventos adversos vacinada com a cepa Russian I, comparando com a cepa Moreau.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto especifica o compromisso ético quanto ao contato com os neonatos, informando que os responsáveis pelas crianças terão a oportunidade de esclarecimento de todas as dúvidas a respeito do questionário e do acompanhamento da evolução da cicatriz vacinal da BCG nos neonatos, cuja vacinação já é uma rotina instituída pelo Ministério da Saúde. Todos os responsáveis pelos participantes atestarão a sua concordância com o estudo através da assinatura do TALE. Os termos assinados estarão sob a guarda do pesquisador proponente na instituição onde serão feitas as análises. A participação de todos os indivíduos será totalmente voluntária e confidencial. Será assegurada a possibilidade de recusa a participar do projeto, sem prejuízos a assistência do neonato ou de seus acompanhantes.

Para a análise de dados secundários, dos Sistemas de Informação (SIM/SINAN), os procedimentos de linkage referidos no projeto, garantem o completo anonimato destas bases, que serão realizadas no âmbito do CIDACS/FIOCRUZ, que já possui uma rotina de desenvolvimento de algoritmos para linkage e uma estrutura de segurança que possibilita lidar com grandes bases de dados, de forma anônima.

A vacina BCG-Moreau é uma vacina adotada no Brasil, com baixa ocorrência de eventos adversos e eficaz para evitar formas graves de tuberculose em crianças, especialmente a meningite

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n

Bairro: Canela

CEP: 40.110-040

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-7419

Fax: (71)3283-7460

E-mail: cepisc@ufba.br

Página 02 de 07

**UFBA - INSTITUTO DE SAÚDE
COLETIVA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA BAHIA**



Continuação do Parecer: 2.662.971

tuberculosa. Não sendo um novo imunobiológico, então não há limitações éticas na sua avaliação. A vacina com a cepa Russian I, produzida pelo Serum Institute of India, apesar de nunca ter sido utilizada no Brasil, já foi amplamente utilizada nos diversos países e, entre as diversas cepas vacinais comparadas, ela produz menor índice de EA, sendo, uma vacina considerada segura. A cepa brasileira utilizada na vacina tem se mostrado muito segura, com o mínimo de reações adversas. Um estudo realizado por Sousa e colaboradores demonstraram que apenas 0,04% da população apresentou eventos adversos provocados pela BCG. Apesar da chance de ocorrência de EA serem raras e, neste caso, a amostra de crianças vacinadas (512) não permite o achado de EA, serão considerados, já foi contactado um serviço de referência para EA, para o encaminhamento de possíveis ocorrências (CRIE/UFBA).

Análise Crítica dos Benefícios

O Brasil vem utilizando a vacina BCG-Moreau, produzida no Brasil, há mais de 20 anos. Esta vacina tem apresentado boa eficácia, baixo nível de EA e boa formação de cicatriz. No momento de introdução no país pelo PNI uma vacina BCG produzida com outra cepa, torna-se oportuno a avaliação do efeito deste imunobiológico na população brasileira. O objetivo ao longo prazo deste estudo é fornecer evidências científicas que possa ser traduzida para um controle mais efetivo da TB. Assim, o controle da TB terá forte impacto na saúde das populações, resultado na melhoria de vida e progresso dessas populações. Indiretamente, os resultados serão analisados, podendo assim, contribuir para melhor compreensão do efeito protetor da vacina BCG em indivíduos saudáveis e infectados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foi desenvolvida uma metodologia específica para o alcance de cada objetivo.

Para alcance do objetivo 1, será realizado estudo descritivo, agregado, de série temporal, com dados secundários. Será obtida a base de dados nacional do Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação (SINAN), no período de 2007 a 2017, e prospectivamente, os casos de tuberculose ocorridos a partir de 2018 até 2027, contendo informação sobre os casos novos de tuberculose ocorridos na população de 0 a 10 anos. Será analisada a tendência da incidência de tuberculose por grupo etário, comparando-se os dois períodos. Esta base de dados possibilitará também a realização de análise descritiva sobre a caracterização dos casos de tuberculose antes e após a vacina. Os dados sobre tuberculose serão obtidos da base nacional individualizada e anonimizada do SINAN. No SINAN – Tuberculose (CID10: A15 - A19) consta alguns dados socioeconômicos dos pacientes e variáveis relacionadas à doença, incluindo, entre outras, raça/cor, idade, sexo,

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n

Bairro: Canela

CEP: 40.110-040

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-7419

Fax: (71)3283-7460

E-mail: cepisc@ufba.br

Página 03 de 07

**UFBA - INSTITUTO DE SAÚDE
COLETIVA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA BAHIA**



Continuação do Parecer: 2.662.971

escolaridade, forma clínica, e desfecho do tratamento.

Os Coeficientes de incidência da tuberculose em todas as formas (CID10: A15 - A19) serão calculados a partir da razão entre o número de casos novos de tuberculose e a população x 100.000 habitantes. Estes coeficientes serão calculados anualmente para o período de vacinação com a BCG-Moreau (2007 a 2016) e o período de vacinação com a BCG-Russian-I (2017 a 2027). Serão utilizadas as populações referência do IBGE para cálculo dos coeficientes de incidência da tuberculose/100.000 habitantes.

Para estimar o impacto das vacinas BCG-Moreau e BCG-Russian-I na incidência da tuberculose em crianças e adolescentes (objetivo 2), será realizado um estudo de coorte, individuado, com dados secundários, onde as coortes de crianças vacinadas com a cepa BCG-Moreau e BCG-Russian-I, serão acompanhadas. Será realizado relacionamento de base de dados nominal do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SI-PNI), com o SINAN-TB. Ao final do período serão definidos os coeficientes de incidência da tuberculose em cada grupo de exposição (cepa BCG-Moreau e cepa BCG-Russian I). Será construída uma Plataforma digital que ficará hospedada em uma estrutura computacional de elevado nível de segurança (CIDACS/UFBA/FIOCRUZ), que a partir de um baseline, permitirá estudar o efeito da vacina BCG-cepa Moreau comparando com a vacina BCG-Russian-I, na ocorrência de tuberculose no Brasil. O SI-PNI será linkado com diferentes bases de dados: SINAN, SIM e SIH - Tuberculose.

A população de estudo será composta por crianças imunizadas com as vacinas BCG-Moreau e BCG-Russian-I no período de 2007 a 2027.

A base de dados do SI-PNI contém informações detalhadas e nominais. As informações sobre as crianças registradas no SI-PNI (população baseline) serão divididas em dois grupos: (i) Crianças vacinadas com BCG-Moreau, nascidas entre os anos de 2007 e 2017 (ii) Crianças vacinadas com a cepa BCG-Russian I, nascidas entre os anos de 2018 e 2028 Análise preliminar a cada dois anos será realizada.

Esta coorte deverá ser acompanhada por pelo menos 20 anos (considerando os dois períodos) para observar o principal desfecho de interesse, que é a ocorrência de casos novos de tuberculose.

A base do SINAN, SIM e SIH - Tuberculose será vinculada à coorte de vacinados de modo probabilístico para o período de 2007 a 2028. A integração (linkage) destas bases de dados ao baseline será realizada a partir de determinados atributos identificadores, tais como: nome da criança e/ou nome da mãe, data de nascimento, sexo e município de nascimento da criança, e através de uma ferramenta de integração especificamente desenvolvida e validada para tal propósito. Estas bases serão obtidas mediante solicitação formal da Coordenação Geral do projeto

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n

Bairro: Canela

CEP: 40.110-040

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-7419

Fax: (71)3283-7460

E-mail: cepisc@ufba.br

Página 04 de 07

**UFBA - INSTITUTO DE SAÚDE
COLETIVA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA BAHIA**



Continuação do Parecer: 2.662.971

aos respectivos Ministérios e/ou órgãos guardiões.

Para alcance do objetivo 3, será realizada coleta de dados primários para descrição da evolução da cicatriz vacinal em crianças vacinadas com BCG cepa Moreau e BCG cepa Russian-I. Este estudo será realizado no município de Salvador-Bahia, contatos com as maternidades serão realizados previamente para avaliação do local de aplicação do projeto. Salvador é um município com nove maternidades, e com cerca de 3000 nascidos vivos por mês.

Será realizado um estudo de coorte, em que será acompanhado evolução da cicatriz vacinal em crianças vacinadas com as cepas de BCG-Moreau e BCG-Russia-I. A população do estudo será composta por 410 crianças nascidas em tres Maternidades em Salvador, as quais serão vacinadas com o BCG ID, cepa Moreau e cepa Russia-I, e serão acompanhadas para a avaliação da evolução da lesão vacinal.

Serão incluídos na análise os recém-nascidos a termo (nascidos vivos entre 38ª e 41ª semana de gestação), sem patologias genéticas ou de outra natureza, vacinada com BCG-Moreau ou BCG-Russia-I ao nascer. Serão excluídos do estudo criança não vacinada ao nascer, com qualquer patologia genética, imunodeficiência congênita, lesões graves de pele e baixo peso ao nascer (2000g), dentre outros critérios de contra-indicação da vacinação.

A evolução da lesão será acompanhada no hospital selecionado, nos seguintes momentos: ao nascer (24 horas), no segundo dia pós vacinação (48 horas), e da primeira até a décima segunda semana pós vacinação, em domicílio. As visitas de acompanhamento serão realizadas por uma equipe treinada, formada por enfermeiras, técnicos de enfermagem ou estudantes de enfermagem, os quais utilizarão fichas padronizadas, contendo identificação, data da vacinação, tamanho da lesão (medida com régua milimetrada padronizada), tipo de lesão que se apresenta (eritema, enduração, pústula, crosta, cicatriz) e palpação de linfonodo axilar. As crianças serão avaliadas por dois examinadores, em momentos diferentes, sem contato dos mesmos após avaliação.

Posteriormente, será realizado a análise descritiva por meio de frequências absolutas e relativas, médias, desvios padrões das variáveis do estudo (características das crianças vacinadas e estágio evolutivo da lesão vacinal). Serão realizados teste Qui quadrado, Exato de Fisher para as variáveis categóricas e o teste T de Student para as variáveis contínuas. Será estimada a prevalência da cicatriz vacinal e seus respectivos intervalos de confiança, utilizando o Stata.

Para o objetivo 4, será estimada a incidência de eventos adversos vacinada com a cepa Russian-I, comparando com a cepa Moreau. Estudo com análise de dados secundários. Sera um estudo de coorte para estimar a incidência de eventos adversos em crianças vacinadas com BCG cepa Moreau e BCG cepa Russian I. Este componente poderá ser realizado a nível nacional com o

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n

Bairro: Canela

CEP: 40.110-040

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-7419

Fax: (71)3283-7460

E-mail: cepisc@ufba.br

Página 05 de 07

**UFBA - INSTITUTO DE SAÚDE
COLETIVA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA BAHIA**



Continuação do Parecer: 2.662.971

acompanhamento de dados secundários, advindos do Sistema de Notificação de eventos adversos a vacinas. A nível do Município de Salvador, poderão ser implantadas busca ativa de casos de eventos adversos ao BCG nas unidades de saúde, para documentação e descrição dos casos ocorridos

Este estudo utilizará dados secundários, obtidos do sistema de notificação de eventos adversos.

Será estimada a incidência de eventos adversos em crianças vacinadas com BCG cepa Moreau e BCG cepa Russian-I.

Este componente será realizado a nível nacional com o acompanhamento de dados secundários, advindos do Sistema Informação Eventos Adversos Pós Vacinação (SI-EAPV) do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI).

Taxa de incidência de eventos adversos pós vacinação do BCG-Moreau: calculado a partir do número de eventos adversos notificados dividido pelo número de crianças vacinadas pelo BCG-Moreau, no município, definida a partir da data de vacinação, multiplicado por 100.000. • Taxa de incidência de eventos adversos pós vacinação do BCG-Russian-I: calculado a partir do número de eventos adversos notificados dividido pelo número de crianças vacinadas pelo BCG-Russian-I no município, definida a partir da data de vacinação, multiplicado por 100.000.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O trabalho tem o TCLE, cronograma, folha de rosto devidamente preenchida, e link dos pesquisadores.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foi solicitado incluir o orçamento do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva – UFBA analisou, na sessão do dia 20 de fevereiro do 2018 o processo nº 005/2018 referente ao projeto de pesquisa em tela.

Tendo apresentado pendências na época da sua primeira avaliação, veio em tempo hábil supri-las adequada e satisfatoriamente de acordo com as exigências da Resolução nº 466 de 12/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta e a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto, classificando-o como APROVADO.

Solicita-se a/o pesquisador/a o envio a este CEP de relatórios parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD ROM.

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n

Bairro: Canela

CEP: 40.110-040

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-7419

Fax: (71)3283-7460

E-mail: cepisc@ufba.br

UFBA - INSTITUTO DE SAÚDE
COLETIVA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA BAHIA



Continuação do Parecer: 2.662.971

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEprojetoBCGsusana.pdf	11/04/2018 15:48:37	Alcione Brasileiro Oliveira Cunha	Aceito
Orçamento	Orcamentosusana.docx	20/02/2018 16:24:36	Alcione Brasileiro Oliveira Cunha	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1052770.pdf	14/12/2017 19:28:49		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_BCG_RussianI.pdf	14/12/2017 19:23:29	RAMON ANDRADE DE SOUZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_projetoBCG_versaofinal.pdf	14/12/2017 19:22:09	RAMON ANDRADE DE SOUZA	Aceito
Cronograma	CronogramaprojetoBCG_MS.pdf	14/12/2017 19:21:49	RAMON ANDRADE DE SOUZA	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	14/12/2017 19:20:49	RAMON ANDRADE DE SOUZA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 18 de
Maio de 2018

Assinado por:

**Mônica de
Oliveira Nunes
(Coordenador)**

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n

Bairro: Canela

CEP: 40.110-040

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-7419

Fax: (71)3283-7460

E-mail: cepisc@ufba.br