



Universidade Federal de Pernambuco

Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação - PROPESQ

Centro de Ciências da Saúde

ODIMARILES MARIA SOUZA DANTAS

***AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA SEGUNDA DOSE
DA VACINA BCG CONTRA TUBERCULOSE EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES NA REGIÃO
METROPOLITANA DE RECIFE***

Tese apresentada ao Colegiado do
Programa de Pós-Graduação em
Medicina Tropical do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Pernambuco para
obtenção do grau de Doutora em
Medicina Tropical

**RECIFE
2004**



Universidade Federal de Pernambuco

Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação - PROPESQ

Centro de Ciências da Saúde

ODIMARILES MARIA SOUZA DANTAS

***AValiação DA EFETIVIDADE DA SEGUNDA DOSE
DA VACINA BCG CONTRA TUBERCULOSE EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES NA REGIÃO
METROPOLITANA DE RECIFE***

Tese apresentada ao Colegiado do
Programa de Pós-Graduação em
Medicina Tropical do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Pernambuco para
obtenção do grau de Doutora em
Medicina Tropical

Área de Concentração: Doenças
Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Co-orientadora: Prof^a. Dra. Laura Rodrigues

RECIFE

2004



Universidade Federal de Pernambuco

Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação - PROPESQ

Centro de Ciências da Saúde

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Celso Pinto de Melo

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. José Tadeu Pinheiro

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
TROPICAL**

Prof. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
TROPICAL**

Prof^ª Heloísa Ramos Lacerda Melo

CORPO DOCENTE

Prof^ª Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Prof^ª Elizabeth Malagueño de Santana

Prof^ª Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof^ª. Geresa Dreyer Vieira

Prof. Joaquim Alves Norões

Prof^ª Maria Amélia Maciel

Prof^ª Maria de Fátima Militão de Albuquerque

Prof^ª Sylvia Maria de Lemos Hinrichsen

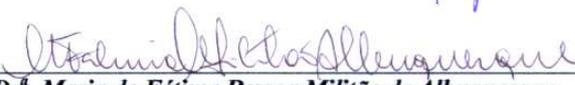
Prof^ª Vera Magalhães da Silveira



RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DA DOUTORANDA
ODIMARILES MARIA SOUZA DANTAS

No dia 13 de dezembro de 2004, às 14h00, na Sala Murilo La Greca do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco – C.C.S./UFPE, os Professores: **Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque** (Depto. de Medicina Clínica/UFPE – Membro Interno), **Prof. Dr. Antonio Roberto Leite Campêlo** (Depto. de Medicina Clínica/UFPE – Membro Externo), **Prof^ª. Dr^ª. Gisélia Alves Pontes da Silva** (Depto. Materno Infantil/UFPE – Membro Externo), **Prof^ª. Dr^ª. Susan Martins Pereira** (Instituto de Saúde Coletiva/UFBA – Membro Externo) e **Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho** (Depto. Clínica Médica/UPE – Membro Externo), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüíram a doutoranda **ODIMARILES MARIA SOUZA DANTAS** sobre a sua Tese intitulada **”AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA 2^a DOSE DA VACINA BCG CONTRA TUBERCULOSE NA CIDADE DO RECIFE E REGIÃO METROPOLITANA”**. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da doutoranda as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque	<u>Aprovada</u>
Prof. Dr. Antonio Roberto Leite Campêlo	<u>Aprovado</u>
Prof^ª. Dr^ª. Gisélia Alves Pontes da Silva	<u>Aprovada</u>
Prof^ª. Dr^ª. Susan Martins Pereira	<u>Aprovada</u>
Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho	<u>Aprovado</u>



Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque



Prof. Dr. Antonio Roberto Leite Campêlo



Prof^ª. Dr^ª. Gisélia Alves Pontes da Silva



Prof^ª. Dr^ª. Susan Martins Pereira



Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho

Dantas, Odimariles Maria Souza

Avaliação da efetividade da segunda dose da vacina BCG contra tuberculose em crianças e adolescentes na Região Metropolitana de Recife. – Recife : O Autor, 2004.

95 folhas : il., tab.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2004.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Medicina Tropical – Imunização. 2. Tuberculose – Vacina BCG – Efeito protetor. 3. BCG – Segunda dose – Avaliação da efetividade. 4. Crianças e adolescentes – Dificuldade de diagnóstico. I. Título.

**615.375
615.372**

**CDU(2.ed.)
CDD(21.ed.)**

**UFPE
BC2004-553**

Dedicatória

Homenagem póstuma, a meu pai **Oromar**: que saudade!

Nesse momento tão importante da minha vida,
que certamente seria de orgulho para você.

Seu esforço me fez chegar até aqui.

Portanto a você minha eterna gratidão.

À minha mãe **Mercês**, pelo exemplo de
otimismo e força diante das
dificuldades da vida e por ter me
ensinado a não desistir frente aos

A meus filhos, **Juliana**,
Filipe e Gabriela, motivos
de orgulho para mim.
Pela paciência e
compreensão frente as
minhas ausências e pelo

Agradecimentos

Agradeço a meus orientadores: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes, que mais que um orientador foi um tutor que estimulou e incentivou durante todo o período do doutorado com seu otimismo e seriedade com que realiza suas tarefas e pelo grande aprendizado que me proporcionou e que servirá de orientação para minha vida profissional e pessoal.

A Laura Rodrigues, que mesmo estando longe fisicamente, se fez presente através da mágica da Internet e que durante suas visitas, (que por sinal não foram poucas), pode contribuir com seus conhecimentos e com sua simplicidade, mostrando-nos o caminho a ser seguido.

Agradeço a todo grupo de pesquisa de tuberculose, que nos momentos de trabalho e de trocas de conhecimentos nas reuniões das sextas-feiras tornou possível criar entre nós um clima familiar e de verdadeira amizade.

Agradeço aos meus familiares pelo apoio e compreensão.

Um agradecimento especial ao pessoal do trabalho de campo que foi fundamental para realização deste trabalho.

Agradeço a todos meus amigos que me estimularam e incentivaram a realizar esse trabalho.

Agradeço a paciência de Walter Galdino e de Jupira pelo apoio logístico que nos ofereceram.

Agradeço a todas as crianças e adolescentes juntamente com seus responsáveis que voluntariamente aceitaram participar desse estudo.

Agradeço a todo pessoal do serviço público que participou ativamente desse estudo possibilitando sua realização.

Um agradecimento especial a Ulisses Montarroyos pela sua grande contribuição e disponibilidade.

Agradeço ainda a Antônio Roberto Campelo, Haianna Schariffer pela revisão e classificação dos casos.

Agradeço de forma especial aos colegas da disciplina de Clínica Pediátrica Médica, que durante todo esse tempo me apoiaram e substituíram minha ausência com muito carinho.

Por fim meus agradecimentos a Paulo Sergio pela digitação e amizade e a Cristina Malta pela revisão literária e bibliográfica do texto.

"O tempo é longo demais para quem espera,
rápido demais para quem teme, longo para quem
sofre, curto para quem desfruta".

Mas para quem ama o tempo é a eternidade !

(Autor desconhecido)

Sumário

LISTA DE TABELAS	10
	p
1. APRESENTAÇÃO	12
2. ARTIGO I	
BCG – Uma vacina sobrevivente apesar da controvérsia	15
Resumo	16
Abstract	17
Introdução	18
A vacina BCG	19
A controvérsia	22
Novas vacinas	26
Considerações finais	27
Referências bibliográficas	35

	P
3. ARTIGO II	
Efetividade da segunda dose da vacina BCG em crianças e adolescentes na região metropolitana do Recife, 2001 - 2004	43
Resumo	44
Abstract	46
Introdução	48
Objetivo	49
Método	49
Resultados	51
Discussão	58
Conclusão	62
Referências bibliográficas	63
4. ARTIGO III	
Tuberculose em crianças e adolescentes um estudo de uma série de casos	68
Resumo	69
Abstract	70
Introdução	71
Método	73
Resultados	74
Discussão	77
Conclusões	81
Referências bibliográficas	88
5. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	93
Conclusões	94
Recomendações	95
6. ANEXOS	96

Lista de tabelas

ARTIGO I

	p.
Tabela 1 Sub-cepas usadas correntemente na produção da vacina BCG por doses produzidas por ano	28
Tabela 2 Algumas características das maiores sub-cepas atualmente usadas para a produção da vacina BCG	29
Tabela 3 Nomenclatura das cepas de BCG atualmente usadas conforme o país de origem	30
Tabela 4 Estimativa da eficácia da vacina BCG contra diferentes formas de TB	31
Tabela 5 Principais estudos controlados sobre eficácia da 1ª dose da vacina BCG	32
Tabela 6 Eficácia da 1ª dose da vacina BCG contra meningite tuberculosa, em estudos de caso-controle realizados no Brasil	33
Tabela 7 Distribuição de estudos de caso–controle para avaliar a eficácia da 1ª dose da vacina BCG contra todas as formas clínicas de TB	34

ARTIGO II

	p.
Tabela 1 Caracterização da amostra de casos e controles, para avaliação da efetividade da 2ª dose da vacina BCG contra TB em crianças e adolescentes, na Região Metropolitana do Recife, 2001-2003	53

Tabela 2	Validade da cicatriz vacinal de casos e controles para avaliação da efetividade da 2ª dose da vacina BCG contra TB em crianças e adolescentes na Região Metropolitana do Recife. 2001-2003	54
Tabela 3	Associação entre as possíveis variáveis de confusão com tuberculose e vacina BCG	55
Tabela 4	Efeito protetor da segunda dose da vacina BCG contra TB em crianças e adolescentes na Região Metropolitana do Recife, 2001-2003	56
Tabela 5	Efeito protetor da Segunda dose da vacina BCG, por forma clínica e faixa etária (análise pareada), em crianças e adolescentes na Região Metropolitana do Recife, 2001-2003 ..	57

ARTIGO III

Tabela 1	Distribuição dos casos de TB, em crianças e adolescentes, segundo a forma clínica, notificados na Rede Pública de Saúde da RMR de maio de 2001 a julho de 2003	82
Tabela 2	Distribuição dos casos de TB em crianças e adolescentes, segundo o sexo e a faixa etária, notificados na Rede Pública de Saúde da RMR, maio de 2001 a julho de 2003	83
Tabela 3	Caracterização do quadro clínico apresentado pelos casos (crianças e adolescentes da RMR) por ocasião do diagnóstico. Maio de 2001 a julho de 2003	84
Tabela 4	Distribuição dos casos de TB em crianças e adolescentes, segundo a faixa etária e forma clínica, notificados na Rede Pública de Saúde da RMR, maio de 2001 a julho de 2003	85
Tabela 5	Relação da forma clínica e faixa etária com a positividade da baciloscopia, notificados na Rede Pública de Saúde da RMR, maio de 2001 a julho de 2003	86

1 - APRESENTAÇÃO



1 – Apresentação

A construção desse projeto começou em 1998, quando fui convidada pela Secretária de Saúde do Estado-PE, para participar com um grupo de pesquisadores do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, da operacionalização do Projeto: “Avaliação da eficácia da segunda dose da vacina BCG em escolares” (REVAC- BCG), que seria desenvolvido em duas capitais brasileiras: Salvador e Recife.

Após realização do Projeto Piloto em Recife, verificou-se que não seria possível dar continuidade ao Projeto em virtude da revacinação BCG já ter sido assumida no Estado desde 1995, o que dificultaria um Projeto de intervenção como o REVAC-BCG¹, onde escolas seriam randomizadas para os alunos receberem, ou não, a segunda dose da vacina.

Esse fato quebraria a randomização uma vez que as escolas sorteadas para não receberem a segunda dose da vacina já teriam cerca de 30% das crianças revacinadas com BCG.

O aprendizado desse período nos envolveu com o tema e nos aproximou do Grupo de Pesquisa em Tuberculose do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da UFPE, com o qual começamos então a elaborar um Estudo de Caso Controle para “Avaliação da efetividade Segunda Dose da Vacina

BCG contra tuberculose, em crianças e adolescentes na faixa etária de 07 a 19 anos residentes na Região Metropolitana de Recife”.

Estudos de Caso-controle têm sido sugeridos por diversos autores para avaliar efetividade das vacinas². Esse projeto transformou-se no principal objeto de minha tese de doutorado, e segundo artigo da tese.

A importância desse artigo é que os resultados além de poder serem comparados com a literatura mundial, serão também comparados com os de Salvador e Manaus, do Projeto REVAC-BCG.

Com a revisão da literatura iniciada começamos a aprofundar a leitura e discussão sobre a Vacina BCG, com todas suas características e controvérsias, o que nos levou a optar por um segundo artigo: “BCG: uma vacina que sobrevive apesar de suas controvérsias”. Nesse artigo, além da revisão sobre a Vacina BCG atualmente utilizada, discorreremos, também, brevemente, sobre as novas vacinas para o controle da tuberculose que estão em etapas iniciais de estudo. Definimos esse como o primeiro artigo da Tese.

Com o desenrolar da coleta de dados e o acúmulo de informações sobre os casos, e considerando a dificuldade de diagnóstico da tuberculose em crianças e adolescentes, surgiu então a idéia de um terceiro artigo, que corresponde a uma “Série de casos” para discussão do diagnóstico da tuberculose na criança, suas dificuldades e limitações. Nesse artigo aborda-se a definição de “caso de tuberculose”, considerada por vários autores, apresenta-se o resultado de uma revisão dos casos por dois pneumologistas, feitas de forma independente, e descreve-se os sintomas mais freqüentemente relatados, comparando esses resultados com a literatura.

¹ Barreto ML, Dourado MIC, Pereira SM, Rodrigues L, Hijjar MA, Maia MLS. Avaliação a eficácia da 2ª dose de BCG na idade escolar. *IESUS*1996; 5(1): 59-66.

² Smith PG. Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method. Tubercle 1982; 63(1): 23-25

2 - ARTIGO I



BCG: Uma Vacina Sobrevivente apesar da Controvérsia

Resumo

A vacina BCG (bacilo de Calmette e Guerin), única e mais antiga usada mundialmente para controle da tuberculose, tem sua história cheia de controvérsias e dúvidas sobre sua eficácia ou efetividade. Utilizada pela primeira vez em 1921 como uma grande esperança para controlar uma doença que dizimava populações sem que se tivesse poder de controle sobre a mesma, veio posteriormente sofrer uma grande perda de credibilidade, com o acidente de Lübeck em 1930, na Alemanha, onde um grande número de crianças morreu após terem recebido a vacina BCG. Acidente depois esclarecido, quando descoberto que foi utilizado na preparação da vacina não o bacilo atenuado de Calmette e Guèrin, mas uma cepa virulenta do bacilo de Köch.

A autora se propõe nesse artigo fazer uma breve reflexão sobre a vacina BCG, as controvérsias sobre sua efetividade e ou eficácia, descrita nos vários desenhos de estudo realizados no Brasil e no mundo, sem pretensão de esgotar o assunto e sobre as novas vacinas que vêm sendo avaliadas ainda em fase experimental.

BCG: **A Surviving Vaccine in spite of the Controversy**

Summary

The BCG vaccine (Bacillus Calmette and Guérin vaccine), unique and oldest vaccine globally used for the control of tuberculosis, has its history full of controversies and doubts about its efficacy or effectiveness. Used for the first time in 1921, as a great hope to control a disease that decimated populations and for which there was no control, it had its reputation damaged with the incident of Lübeck in 1930, in Germany, where a large proportion of children died after being given the BCG vaccine. It was later found that it was used for the preparation of the vaccine, not the attenuated bacillus of Calmette and Guérin, but a virulent strain of the bacillus of Köch.

The author intends, in this article, to do brief discussion on the BCG vaccine and the controversies about its efficacy and/or effectiveness, described in several studies with different designs carried out in Brazil and in the world, without the intention to cover all that has been published on this subject, and to comment on the new vaccines that are being evaluated still in an experimental phase.

Introdução

A vacina BCG (bacilo de Calmette e Guérin) é, sem dúvida, a mais antiga em uso no mundo, assim como a mais controversa¹⁻⁸. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)⁹, as políticas de imunização com essa vacina podem ser reunidas em quatro categorias, segundo sua indicação ou não, idade em que se deve receber a vacina e grupos que necessitam utilizá-la.

No primeiro grupo encontram-se os países que acatam as recomendações do Programa Expandido de Imunizações (EPI) e do Programa Global de Tuberculose (PGT)¹⁰, de que a vacina deve ser usada somente ao nascer ou no primeiro contato com um serviço de saúde. A OMS tem estimulado essa política, nos últimos anos, devido às fortes evidências de que a vacina BCG protege contra as formas graves de tuberculose (TB), como meningite tuberculosa e a forma miliar ou disseminada¹¹⁻¹⁷.

O segundo grupo indica a BCG somente na infância e adolescência: alguns países europeus seguem esta política como, por exemplo, o Reino Unido, em que a vacina é usada rotineiramente em adolescentes, com teste tuberculínico (TT) negativo, entre 12 e 13 anos de idade¹⁸.

O terceiro grupo inclui os países que adotam a vacinação ao nascer e a revacinação em idade escolar. Neste grupo está o Brasil. Os critérios diferem entre si: alguns países adotam a revacinação como rotina para toda a população, outros a indicam apenas para os indivíduos que não apresentem a cicatriz vacinal ou para aqueles que permanecem tuberculina negativos¹⁹.

Por último, há um grupo constituído por países que nunca recomendaram a vacina BCG como rotina, indicando-a apenas para os chamados grupos de risco, como é o caso dos Estados Unidos e Holanda mais recentemente, outros países começaram a adotar esta conduta como, por exemplo, a Suécia, em 1975²⁰, e parte da República Tcheca, em 1986²¹.

Vale acrescentar que, em um mesmo país, há divergências situadas no campo operacional, quanto à indicação da vacina BCG; é o que acontece no Brasil.

A controvérsia, com resultados variando de 0 a 80%²²⁻³⁴, com relação à proteção da 1ª dose da vacina BCG nas formas pulmonares. As diferentes condutas adotadas têm mobilizado grupos de pesquisadores na investigação das razões dessas discordâncias ou visando à criação de novas vacinas que demonstrem resultados mais consistentes quanto ao efeito protetor^{9, 35}.

Face a essas controvérsias, e considerando a importância de uma vacina que sobrevive há mais de 80 anos, não obstante os questionamentos acerca de sua indicação, o trabalho se propõe realizar uma breve revisão da literatura sobre a BCG, sua eficácia e/ou efetividade.

O MEDLINE constituiu a base de dados e, como fonte para busca dos estudos sobre vacina BCG, foram utilizadas palavras-chave como “BCG”, “vacina BCG contra tuberculose”, “eficácia e/ou efetividade da vacina BCG contra tuberculose”, “revacinação BCG” e “novas vacinas contra tuberculose”.

A vacina BCG

A sigla BCG deriva de: Bacilo de Calmette e Guérin, os pesquisadores responsáveis pela atenuação de uma cepa do *Mycobacterium bovis*. Em 1896, Calmette observou que pessoas portadoras de lesão lúpica curada, ou adenite tuberculosa curada, raramente eram acometidas de TB pulmonar, concluindo que uma TB anterior conferia uma certa proteção contra novas infecções pelo bacilo da tuberculose³⁶. A partir desse raciocínio, concluiu que a vacina, para ser efetiva, deveria ser composta por bacilos vivos. O bacilo de Calmette e Guérin é oriundo de uma cepa que passou por várias repicagens em subculturas, fruto de 13 anos de pesquisa, de 1906 a 1919, obtendo-se uma cepa atenuada de *M. bovis*. Desde então, essa cepa atenuada foi mantida em vários laboratórios, utilizando-se técnicas diferentes, correspondendo, portanto, a diversas cepas de BCG que, embora recebendo o mesmo nome, não podem ser consideradas bacteriológicamente idênticas³⁷⁻³⁸. Conseqüentemente, as vacinas BCG, dependendo do laboratório em

que foram produzidas, apresentam características diferentes quanto à viabilidade, imunogenicidade, reatogenicidade e virulência residual³⁹⁻⁴⁰. Algumas dessas cepas, após adicionais repicagens, podem perder seu poder invasivo e mesmo sua eficácia. Por essa razão, todas as cepas usadas na produção de vacinas devem ser documentadas e aprovadas pela OMS.

A OMS guarda um lote original de BCG, o BCG 1331, do Statens Serum Institut de Copenhague, para ser utilizado em estudos comparativos com as demais estirpes. No Brasil, a vacina é produzida na Fundação Atauilho Paiva – Rio de Janeiro, a partir da cepa Moreau, desde 1927. A cada três meses, a cepa é submetida a controle, no SSI-Copenhague-Dinamarca, conservando suas características físico-químicas e biológicas até hoje. Sua apresentação é sob a forma liofilizada, devendo ser armazenada entre 4º e 8º C. Embora seja evidente a heterogeneidade entre as várias cepas da vacina BCG usadas nos diversos países, ainda não foram evidenciadas diferenças entre essas diversas cepas, quanto ao efeito protetor da vacina³⁸. Para maior sistematização do estudo, alguns dados foram reunidos em 7 tabelas. Na tabela 1 estão reunidas as sub-cepas usadas atualmente para produção da vacina BCG, enquanto a tabela 2 apresenta algumas características dessas sub-cepas.

Dependendo do país que a produz, a vacina recebe uma denominação diferente (Tabela 3)⁴¹.

Quanto à resposta imunológica da BCG, estima-se que ocorra em torno da sexta semana após sua aplicação. Estudos experimentais têm demonstrado que o mecanismo de proteção da vacina BCG consiste em evitar que o bacilo do seu foco primário se dissemine por via hematogênica. Esse processo é mediado pela memória dos linfócitos T, induzida após a primeira exposição ao BCG⁴². Evitando essa disseminação hematogênica, reduz-se o risco de adoecimento com as formas graves da doença, a miliar e a meníngea, assim como de aparecimento de doença imediata ou de adoecimento por reativação⁴³.

O uso da vacina BCG foi descrito pela primeira vez por Weill-Hallée e Turpimm, em 1925 (apud Comstock, 1994, p.248)²⁴:

“. . . foi tentado por um de nós (Weill-Hallée Turpimm, em 1921), em um recém-nascido fadado a infecção pelo bacilo da tuberculose porque teria de viver com uma avó contagiosa. Em três ocasiões, no terceiro, no quinto e no sétimo dia após o nascimento, o bebê foi vacinado. Não foram observados efeitos adversos da vacina e a criança, criada em um meio bacilífero, tem se desenvolvido normalmente. De fato ele está em perfeito estado de saúde.”

Apesar das dúvidas, desde o início de sua utilização, quanto à eficácia e segurança da BCG, a vacina só começou a ser realmente avaliada a partir de 1930. Conforme informa Calmette, até 1930, na França, já tinham sido vacinadas com a BCG oral 225.000 crianças e, o mais importante, nenhum acidente sério tinha ocorrido até então². Para Calmette, o problema da imunização contra a tuberculose parecia ter sido resolvido, considerando a acentuada queda da taxa de mortalidade de recém-nascidos em “ambiente tuberculoso”², situando-se próxima de zero. Contudo, dois problemas sérios prejudicaram o otimismo de Calmette: as estimativas não foram aceitas, por conter erros graves, segundo o Diretor de Estatística de Berlim e, pior que isso, ocorreu o acidente conhecido como “o desastre de Lübeck”. Em 1930, dentre 249 crianças vacinadas com a BCG oral, 73 morreram². O inquérito, instaurado tardiamente, quando um grande número de crianças já havia morrido, revelou que o bacilo utilizado na vacina não tinha sido a cepa atenuada de Calmette e Guérin, mas uma cepa virulenta do bacilo de Koch². A vacina só voltou a ser utilizada após a divulgação dos resultados do inquérito.

O “desastre de Lübeck” suscitou a realização de várias pesquisas para averiguar o efeito protetor da BCG. Embora sua efetividade seja ainda muito discutida, é consenso seu papel protetor nas formas graves de tuberculose miliar e meníngea^{11, 17,44}.

A OMS recomenda, desde 1974, a inclusão da vacina BCG no calendário básico de imunização²⁶, a ser administrada no 1º mês de vida, em países com alta incidência de TB⁴⁵.

No Brasil, de acordo com a Portaria nº 452, de 6/12/76, do Ministério da Saúde, a vacina BCG deve ser usada prioritariamente em crianças de 0 a 4 anos, sendo obrigatória para menores de 1 ano⁴⁶. As coberturas vacinais são elevadas, no país; em 1993, 98% das crianças foram vacinadas no primeiro ano de vida⁴⁶.

Em 1994, a Comissão Nacional de Controle da Tuberculose fez uma avaliação da vacinação e revacinação, reafirmando a importância e obrigatoriedade da vacinação BCG no período neonatal. Entretanto, diante de evidências que apontam para uma diminuição da proteção oferecida pela vacina, com o decorrer do tempo^{47,48,49}, preconizou uma segunda dose, deixando cada estado definir o melhor período de aplicação, de acordo com a situação epidemiológica da região em que se situa⁵⁰.

Embora a vacina BCG venha sendo objeto de vários estudos para avaliar sua eficácia e efetividade, os resultados divergentes encontrados pelos vários autores demonstram a necessidade de novas pesquisas para verificar o real efeito protetor desse imunobiológico contra a TB.

A controvérsia

Apesar das muitas décadas de uso, das incontáveis doses de BCG aplicadas em 172 países, de continuar sendo o principal meio de prevenção da TB e de ser uma vacina conhecida tanto tecnicamente, quanto com relação aos seus efeitos adversos, não se conhece ainda "... quase nada acerca da idade ideal para iniciar a vacinação e acerca da necessidade ou não de vacinações repetidas. Especialmente sua efetividade é debatida"⁵¹.

Os resultados discrepantes encontrados nos vários estudos têm desafiado vários pesquisadores^{26, 32, 34, 52, 53,54}. Muitas explicações e hipóteses têm sido levantadas para explicar essas divergências. Um Grupo de Estudos da OMS, reunido em Genebra, de 24 a 28 de julho de 1980, aponta como uma das principais hipóteses o fato de que em alguns ensaios clínicos foi usada uma vacina de baixa potência e a infecção ocasionada por outras bactérias, que não o *M. tuberculosis*, produziria certa proteção natural contra a TB, mascarando o efeito protetor da vacina BCG⁴³. Alguns autores explicam os resultados divergentes como consequência de diferentes metodologias aplicadas e de vieses comprometendo a confiabilidade dos resultados^{6, 55}. Na tabela 4 estão apresentados os resultados da eficácia vacinal, obtidos em vários estudos, contra as diversas formas da doença⁹.

Clemens, Chuong e Feinstein⁶ apontam, para explicar os divergentes resultados encontrados até o momento, as diversas origens da vacina BCG, diferindo tanto na genética da cepa do *Mycobacterium*, como nas propriedades físicas das preparações da vacina.

Na Indonésia e Colômbia, dois casos-controles foram analisados por Comstock²⁴, observando um declínio do efeito protetor quando o programa substituiu as vacinas do Japão e Glaxo pelas vacinas de Paris e Dinamarca, respectivamente. Estudo sobre a relação entre as cepas do BCG e a eficácia da vacina BCG concluiu que a cepa não é um determinante exclusivo da eficácia⁵⁶.

Outras causas foram discutidas, como a proteção oferecida por micobactérias não tuberculosas existentes no meio ambiente, que seriam responsáveis por uma infecção prévia, conferindo algum nível de imunidade que interfere no efeito protetor da BCG. Corroborar essa afirmativa o fato da eficácia da vacina BCG mostrar-se mais baixa em regiões úmidas, sobretudo perto do Equador, onde a exposição a micobactérias ambientais é maior^{1,57,58,59}.

São apontados, ainda, como fatores explicativos dos achados divergentes, as alterações genéticas e nutricionais. Por outro lado, têm aumentado as evidências de que vários genes responsáveis pela imunidade celular influenciem

também a susceptibilidade para tuberculose e outras infecções micobacterianas⁶⁰,
⁶¹.

Mais recentemente, outros fatores vêm sendo propostos para justificar essa controvérsia, como, por exemplo: as variações nas cepas do *M. tuberculosis*, já levantadas quando o BCG falhou quanto à proteção em Chingleput⁶², ⁶³. Ultimamente ressurgiram o interesse no estudo molecular das diferentes cepas do *M. tuberculosis*, com resultados ainda não conclusivos.

Outras possibilidades são ainda levantadas: a história natural da TB em determinados locais, ou seja, a proteção ser maior contra a TB primária, ou reativação endógena, do que contra a doença ocasionada por reinfecção exógena. E, ainda, a questão dos raios ultravioletas (UV), ⁶⁴. O bacilo da BCG é muito sensível a exposição a esses raios. Como as células de Langherans são importantes na apresentação do antígeno, isso poderia explicar a menor proteção em áreas tropicais que nas regiões temperadas. Mas isso não explicaria as diferenças de proteção contra lepra em populações semelhantes.

Na verdade, todas essas pesquisas, estudos e propostas ainda não explicam completamente as diferenças de resultados quanto ao efeito protetor da vacina BCG. A grande maioria dos estudos desenvolvidos referiu-se ao efeito protetor da primeira dose da BCG.(Tabelas 5 e 6).

Em relação à segunda dose da BCG, a literatura ainda é escassa. Em Malawi, estudo de intervenção constatou ausência de efeito protetor (0,0%)⁶⁵. Mais recentemente, pesquisa realizada em Salvador e Manaus também evidenciou ausência de efeito protetor contra TB pulmonar⁶⁶.

Um estudo de coorte foi realizado em Hong Kong⁶⁷ para avaliar a eficácia do programa de revacinação em escolares TT negativos, de uma coorte de 303.692 crianças que haviam sido vacinados ao nascer. 85,2% (258.000/303.692) participaram do programa de revacinação. Desses, 79,7% (206.200/258.700) eram TT negativos e foram revacinados. A taxa de incidência de TB entre os participantes

e não participantes foi de 16,5 e 12,9 por 100.000 habitantes, respectivamente. Para os participantes TT negativos e revacinados a taxa de incidência foi de 12,5/1.000.000 pessoas/ano, e de 32,0/1.000.000 pessoas/ano, para os TT positivos e não revacinados. Considerando que os autores não encontraram uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de incidência entre os participantes e não participantes do programa de revacinação escolar, nem entre os TT negativos revacinados e os não participantes, é possível deduzir que os dados são compatíveis com a ausência de efeito protetor da segunda dose.

Na Rússia, estudo em escolares com baixa incidência de TB constatou que, a detecção de TB não esteve associada com a frequência de revacinação ou prévia BCG⁶⁸.

Na Finlândia, onde a incidência de TB também é baixa, foi avaliado o impacto da revacinação com BCG, na prevenção da TB em escolares tuberculina negativos⁶⁹. Foram acompanhados, dois coortes de nascimento, um de indivíduos nascidos entre 1969-1974 e outro de nascidos entre 1979-1984, sendo que, no último, ao atingirem a idade preconizada para revacinação, o programa já tinha sido desativado. A incidência de TB foi semelhante nos dois grupos, sendo de 2,23 casos por 1 milhão de pessoas/ano, entre os não revacinados, e 3,78 por 1 milhão de pessoas/ano, entre os revacinados.

Embora a maioria dos trabalhos relacionados com a segunda dose da vacina BCG tenham sido realizados em países com baixa incidência de TB, as pesquisas realizadas em Malawi⁶⁵ e em Salvador e Manaus⁶⁶ não apresentaram resultados discordantes quanto ao efeito protetor.

Estudo de caso-controle em chilenos de 15 a 35 anos, para avaliar o efeito protetor da segunda dose da vacina BCG contra TB, não constatou diferença na percentagem de indivíduos com uma, duas ou três cicatrizes entre casos e controles³¹. Em contraposição a estes resultados, estudo de caso-controle realizado na Região Metropolitana do Recife, em crianças e adolescentes, sugere a

existência de um efeito protetor da segunda dose da vacina BCG (2º Artigo dessa Tese).

Novas vacinas

Os avanços no campo da tecnologia, da imunologia, no conhecimento da genética em relação à tuberculose, permitindo o seqüenciamento de genomas e maior compreensão dos mecanismos de resistência à TB, têm estimulado grupos de pesquisadores a buscar uma vacina menos controversa e com resultados mais eficazes e consistentes quanto ao efeito protetor. Um grande número de vacinas encontram-se em fase de estudos, em animais, nos últimos anos, devendo proximamente passar para a etapa de avaliação em humanos⁷⁰.

Contudo, ainda há obstáculos a superar no que concerne ao desenvolvimento de uma vacina mais eficaz contra a TB⁹. Primeiramente, existe uma expectativa demasiadamente grande em relação a uma vacina contra uma doença ainda sem evidências de uma proteção sólida. Saliente-se a ocorrência de reativação e reinfecção em indivíduos que já tiveram contato prévio com *M. tuberculosis*. Em segundo lugar, deve ser enfatizado o pouco conhecimento ainda existente sobre o mecanismo protetor contra TB, que se reflete na ausência de um marcador de proteção imunológica.

Diferentes abordagens têm sido utilizadas para o desenvolvimento de novas vacinas, dentre as quais: a identificação e avaliação de subunidades dos antígenos do bacilo (ESAT-6 e o complexo antigênico 87), o desenvolvimento de mutantes de cepas de BCG ou outras micobactérias que provocariam infecções autolimitadas no hospedeiro e induziriam a resposta imune, e a produção de antígenos micobacterianos pelas próprias células do indivíduo vacinado, a partir da aplicação de um trecho do código genético do agente causador, por injeção intramuscular^{9,35}.

As novas vacinas ainda se encontram na fase 1 dos ensaios clínicos e, conseqüentemente, os estudos imunológicos e epidemiológicos com a BCG continuam sendo de relevante importância para aplicação nos programas de imunização e para o desenvolvimento e avaliação de novas vacinas.⁹

Considerações finais

A análise da literatura especializada acerca da efetividade da 2ª dose da vacina BCG, melhor época para sua aplicação, se esta aplicação deve ser ou não repetida, dentre outros aspectos relacionados ao tema, evidencia um conhecimento ainda insuficiente sobre o assunto.

Órgãos internacionais que têm suas ações dirigidas para a situação de saúde das populações, como a OMS, enfatizam a necessidade de realizar pesquisas abordando aspectos relevantes relacionados à vacina BCG: implicações resultantes de doses repetidas: comparação dos efeitos imunológicos da vacina em populações nas quais foram constatadas diferenças em seu efeito protetor; averiguações das várias hipóteses acerca da variabilidade da eficácia da vacina.

Todas essas questões apontam que: o desafio da BCG continua atual.

Tabela 1* Sub-cepas usadas correntemente na produção da vacina BCG por doses produzidas por ano

Sub-cepa	Número de fabricantes	Doses/ano x 10 ⁶ (dados de 1966)
Pasteur 1173 P2	5	28,5
Copenhagen 1331	13	127
Glaxo 1077	2	65
Tokyo 172	2	43
Russian	2	40
Moreau	3	32
Outras ou desconhecidas	11	42,5
Total	38	378

Fonte: WHO/VSQ, Programa nacional da imunização UNICEF e fabricantes de BCG.

*A tabela exclui fabricantes e sub-cepas que não estavam disponíveis.

Tabela 2 - Algumas características das maiores sub-cepas em uso

Sub-cepa	Número de fabricantes	Partículas cultiváveis por dose	MPT-64**
Pasteur-1173 P2	5	37,500-500,000	—
Copenhagen	13	150,000-300,000	—
Glaxo-1077	2	200,000-1.000,000	—
Tokyo-172	2	3,000,000	+
Russian	2	desconhecido	+
Moreau	3	desconhecido	+

Fonte: WHO/VSQ, Programa nacional de imunizações, UNICEF e fabricantes de BCG.

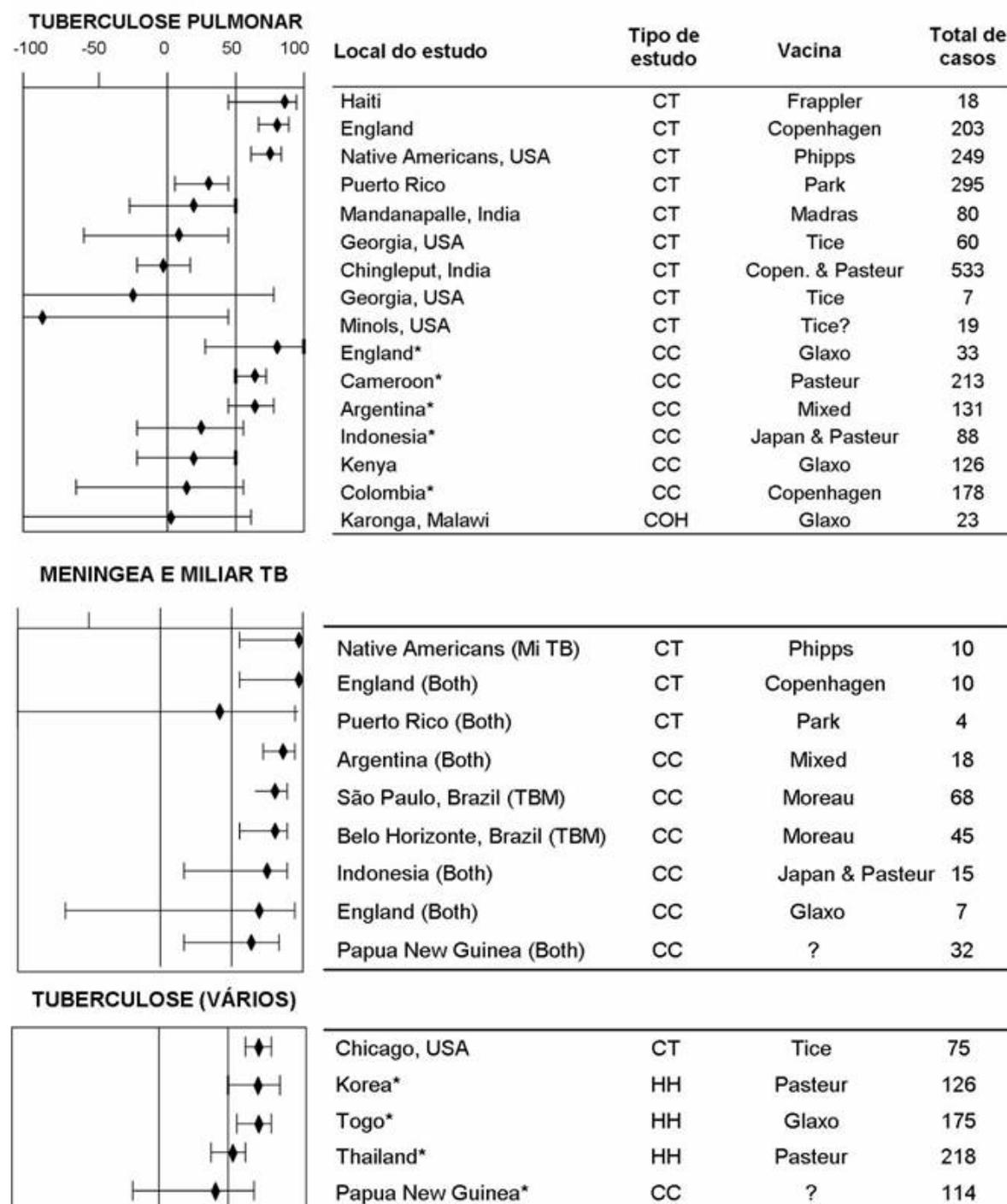
*A tabela exclui fabricantes e sub-cepas que não estavam disponíveis.

**MPT – 64 – A maioria dos isolados do *M. bovis* e do *M. tuberculosis*, possuem grande número dessas proteínas antigênicas, enquanto, que somente algumas cepas da BCG possuem esse antígeno. A perda desses antígenos podem estar influenciando no efeito protetor.

Tabela 3 Nomenclatura das cepas de BCG conforme o país de origem⁴¹

Nome das cepas	Sinônimos usados	Ano de obtenção da cepa
Russia	Moscow	1924
Moreau	Brazil	1925
Japan	Tokyo	1925
Swedan	Gothenburg	1926
Brikhaug		1927
Danish		1931
Prague	Czechoslovakian	1947 (Dinamarca)
Glaxo		1964 (Dinamarca)
Tice	Chicago	1934
Frappier	Montreal	1937
Connaught	Toronto	1948 (Frappier)
Phipps		1938
Pasteur		Liofilizada-1961

Fonte: Beher, 2002

Tabela 4 Estimativa da eficácia da vacina BCG contra diferentes formas de TB .

Fonte: Adaptado do documento: WHO, 1999⁹

*Apenas estudos realizados com crianças.

Tabela 5 Principais estudos controlados sobre eficácia da 1ª dose da vacina BCG

Local	Período	Participantes	Idade vacinação	Seguimento	Eficácia (%)
New York	1926	1094	<1 ano	5 anos	7
EUA e Alaska	1935	3008	0 – 20 ano	9 – 11 anos	75
Georgia	1947	11262	5-19	20 anos	30
Chicago	1937-1948	3381	Recém-nascido	18 anos	75
Porto Rico	1949-1951	191827	1-18 anos	18,8 anos	31
Inglaterra	1950	50.000	14-15 anos	20 anos	77
Chingleput	1968-1971	360.000	>= 1 ano	7,5 anos	0

Fonte: Adaptado de Dam HGT, 1980

Tabela 6 Eficácia da 1ª dose da vacina BCG contra meningite tuberculosa, em estudos de caso-controle realizados no Brasil

	Camargos e Guimarães⁸	Wunsch-Filho et al.¹⁵	Costa et al.¹⁶
Local	Belo Horizonte	São Paulo	Bahia
Ano	1975-1981	1981-1983	1986
Controles	Hospital	Vizinhança/Hospitalares	Vizinhança
Forma clínica	Meningite	Meningite	Meningite
Eficácia	93,3%	84,5%	99,5%

Fonte:dados da literatura.

Tabela 7 Distribuição de estudos de caso–controle para avaliar a eficácia da 1ª dose da vacina BCG contra todas as formas clínicas de TB

Local	Período	Casos/ Controles	Idade (em anos)	Tipo de controle	Forma clínica	Eficácia %	IC 95%
Austrália	1964/1985	183/366	15-44	Lista de nomes: registro eleitoral;	Todas	33	–
Inglaterra	1976/1983	111/555	8-12	Registro de Serviços de Saúde ou escolas	Todas	49	14-70
Colombia	1977/1982	178/320	<15	Familia	Todas	16	-
Canadá	1979/1983	71/71	<15	Amostra	Todas	60	-
Argentina	1981/1984	175/875	<16	Hospital	Todas	73	62-82
Camarões	1983/1984	213/819	17-26	Serviços de saúde	Pulmonar	66	53-75
Burma	1983/1985	313/1536	<5	Hospital	Todas	38	0,21-0,52
Birmingham	1985	108/432	<13	Registros de vacinação	Todas	64	43-77
Bangkok	1987/1988	75/207	<15	Hospital	Todas	83	-
Quênia	1989	144/432	15-44	Vizinhança	Pulmonar	22	-20-51
Índia	1990-1992	107-231	<13	Hospital	Meningite	77	71-83
Bahia	1990-1999	209/1736	<16	Escolares	Todas	36	0,46-1,01

Fonte: Dados coletados da literatura sobre eficácia da 1ª dose da vacina BCG.

Referências Bibliográficas

1. Fine PEM. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995; 346: 1339-45.
2. Diniz LC. João Asfora e a vacinação pelo BCG em Pernambuco. Recife: Vettores; 2001.
3. Barreto ML, Dourado MIC, Pereira SM, Rodrigues L, Hijjar MA, Maia MLS. Avaliação da eficácia da 2ª dose de BCG na idade escolar. *IESUS* 1996; 5: 59-66.
4. Rodrigues LC, Smith PG. Use of case-control approach in vaccine evaluation: efficacy and adverse effects. *Epidemiol Rev* 1999; 21(1): 56-72.
5. Arevalo J. New recommendations and perspectives for the control of tuberculosis. *An Sist Sanit Navar* 2002; 24(2): 197-207.
6. Clemens JD, Chuong JJH, Feinstein AR. The BCG controversy. A methodological and statistical reappraisal. *JAMA* 1983; 249:2362-9.
7. Santana CC. BCG revaccination in school children: a pioneer study. *J Pediatr* 2002; 78(4): 257-8.
8. Camargos PAM, Guimarães, MDC. BCG: A eficácia rediscutida. *J Pediatr* 1988; 64 (11/12): 491-5.
9. WHO. Issues relating to use of BCG in immunization programmes – A discussion document. Geneva, 1999.

10. WHO Global Tuberculosis Programme and Global Programme on vaccine. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *WHO Wkly Epidem Rec* 1995; 70: 229-31.
11. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta analysis. *Int J Epidemiol* 1993; 22(6): 1154-8.
12. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborn and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96(1): 29-35.
13. Zodpey SP, Maldhure BR, Shrikhande SN, Tiwari RR. Effectiveness of Bacillus of Calmette-Guerin (BCG) vaccination against tuberculous meningitis: A case-control study. *J Indian Med Assoc* 1966; 94(9): 338-40.
14. Camargos PAM, Guimarães MDC, Antunes CMF. Risk of assessment for acquiring meningitis tuberculosis among children not vaccinated with BCG: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1988; 17(1): 193-7.
15. Wunsch-Filho V, Castilho EA, Rodrigues LC, Huttly SRA. Effectiveness of BCG against tuberculous meningitis: a case-control study in São Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 1990; 68(1): 69-74.
16. Costa MCN, Mota ELA, Pinto LLS. Efeito protetor do BCG intradérmico na meningite tuberculosa. *Bol Of Sanit Panamer* 1991; 110(1): 26-32.
17. Sarinho, ESC. Meningoencefalite tuberculosa e BCG. *J. Pediatr* 1987; 63: 133-5.
18. Department of Health and Social Services, Northern Ireland. Immunization against infectious disease. London, 1996.

-
19. WHO (EPI). Immunization schedules in the WHO European Region, 1995. *WHO Wkly Epidem Rec* 1995; 70(31): 221-7.

 20. Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage in the tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tuber Lung Dis* 1992; 73: 150-61.

 21. Trnka L, Dankova D, Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. *Tuber Lung Dis* 1993; 74: 167-72.

 22. Fine PEM. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. *Br Med Bull* 1988; 44(3): 691-703.

 23. Fine PEM, Rodrigues LC. Vaccination against mycobacterial diseases. *Lancet* 1990; 335: 1016-20.

 24. Comstock, GW Field trials of tuberculosis: How could we have done them better? *Contr Clin Trials* 1994; 15: 247-76.

 25. Tuberculosis prevention trial, Madras. Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res* 1980; 72 (S.9): 1-74.

 26. Pandungchan S, Konjanart S, Daramas S, Ten Dam HG. The effectiveness of BCG vaccination of the newborn, against childhood tuberculosis in Bangkok. *Bull World Health Organ* 1986; 64: 247-58.

 27. Ildirim I, Span N, Cavusoglu B. Comparison of BCG vaccination at birth and at third month of life. *Arch Dis Child* 1992; 67:80-2.

28. Orege PA, Fine PEM, Lucas SB, Obura M, Okelo C, Okuku P. Case-control study of BCG vaccination as a risk factor for leprosy and tuberculosis in Western Kenya. *Int J Lepr* 1992; 61: 542-9.
29. Shapiro C, Cook N, Evans D, Willet W, Fajardo I, Koch-Weser D, et al. A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Colombia. *J Epidemiol* 1985; 14(3): 441-6.
30. Rodrigues L, Gill ON, Smith PG. BCG vaccination in the first year of life protects children of Indian subcontinent ethnic origin against tuberculosis in England. *J Epidemiol Comm Health* 1991; 45: 78-80.
31. Sepulveda RL, Parcha C, Srensen RU. Case-control study of the efficacy of BCG against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago Chile. *Tuber Lung Dis* 1992; 73(6): 372-7.
32. Miceli I, Kantor IN, Colaiacovo D, Peluffo G, Cutillo I, Botta R, et al. Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case control method in Buenos Ayres, Argentina. *Int J Epidemiol* 1988; 17(3): 629-34.
33. Aronson JD. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination. *Am Rev Tuberc* 1948; 58: 255-81.
34. Dam HGT, Hitze KL. Does BCG vaccination protect the newborn and young infants? *Bull World Health Organ* 1980; 58(1): 37-41.
35. Silva CL. Tuberculose: uso da biotecnologia para o desenvolvimento de uma vacina de DNA que previne e cura a doença. Disponível em: http://www.videbulas.com.br/dinfo/atualida/021016_21.htm. Acesso em: 10 ago. 2004.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 4.ed. Brasília, 1994. p. 38-39.

-
37. Silva AR. Transferência materna da imunidade antituberculose [Dissertação. Mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 1995.
38. Milstein JB, Gibson JA. Quality control of BCG vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 93-107.
39. Hart CA, Parry CM. BCG: Immunization against tuberculosis? *J Med Microbiol* 1996; 44: 20-4.
40. CDC. The role of BCG in the prevention and control of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 1996; 45(4): 13
41. Behr A M. BCG – different strains, different vaccines? *Lancet Infect Dis* 2002; 2(2): 86-92.
42. Smith DW, Harding GE. Are current strains of BCG protective in animals? Geneva: WHO; 1979. Document TRI/SCG/79.6.1.
43. WHO. BCG vaccination policies. Report of a WHO study group. Geneva, 1980. Technical Report Series, 652 p. 1-17.
44. WHO. Global tuberculosis programme and global on vaccines statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Wkly Epidemiol Rec* 1995; 70(32): 229-31.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. *Controle da tuberculose. Uma proposta de integração ensino-serviço*. 5.ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002. p.140.
46. Hijjar MA. Controle das doenças endêmicas no Brasil – tuberculose. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994; 27(S.3): 23-36.

-
47. Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(3): 200-7.
48. Fine PEM. Tuberculosis vaccine strategy. *Indo European Workshop*. Disponível em: <http://www.trc-chennai.org/Indoeua/indoeu10.htm>. Acesso em: 21 fev. 2002.
49. Hart PD, Sutherland I. BCG and Vole Bacillus Vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life: Final report to the Medical Research Council. *Brit Med J* 1977;2(6082):293-95.
50. Brasil. Ministério da Saúde. Segundo informe técnico sobre vacinação/revacinação BCG. Brasília, 1994.
51. Guerin N, Levy-Bruhl D. Update on the BCG vaccine. Indications for use in Europe and in developing countries. *Med Trop* 1996; 56(2): 173-6.
52. Comstock GV. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. *Amer Rev Resp Dis* 1988; 138: 479-80.
53. Houston S, Fanning A, Soskolone LC, Fraser N. The effectiveness of Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination against tuberculosis. A case-control study in treaty Indians, Alberta, Canada. *Am J Epidemiol* 1990; 131(2): 340-8.
54. Teverdal A, Funnemark E. Protective effect of BCG vaccination in Norway. *Tubercle* 1988; 69: 119-23.
55. Smith PG. Epidemiological methods to evaluate vaccine efficacy. *Br Med Bull* 1988; 44(3): 670-90.

-
56. Brewer TF, Colditz GA. Relationship between bacilli Calmette-Guerin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 126-35.
57. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, Cross FW, Palmer CE. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *Amer Rev Resp Dis* 1969; 99: 1-132.
58. Parmasivan CN, Govidan D, Prabhakar R, Somasundaram PR, Subbamal S, Tripathy SP. Species level identification of non – tuberculous mycobacteria from South Indian BCG trial area during 1981. *Tubercle* 1985; 66: 9-15.
59. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. Evaluation of BCG vaccination among Puerto Rican children. *AJPH* 1974;64(3):283-91.
60. Brahmajothi V, Pitchappan RM, Kakkanaiah VN, Sashidhar M, Rajaram K, Ramu S., et al. Association of pulmonary tuberculosis and HLA in South India. *Tubercle* 1991; 72: 123-32.
61. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M., et al. Interferon – receptor deficiency in an infant with Bacille Calmette Guerin infection. *New England J Med* 1996; 335: 1956-61.
62. Mitchison DA. The virulence of tubercle bacilli, from patients in India and others countries. *Bull Int Un Against Tub* 1964; 35: 287.
63. Hermans PW, Messadi F, Guebrexabher H, van Soolingen D, de Haas PE, Heersma H., et al. Analysis of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia, Tunisia and Netherlands: usefulness of DNA typing for global tuberculosis epidemiology. *J Infect Dis* 1995; 171: 1504-13.
64. Epstein PR. BCG vaccination and nutrition. *Lancet* 1990; 335(8704): 1536-7.

-
65. Karonga Prevention Trial. Randomised, controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet* 1996; 348(9019): 17-24.
66. Pereira SM. Ensaio clínico da avaliação da eficácia da segunda dose da vacina BCG contra tuberculose nas cidades de Salvador e Manaus. *Anais do VI Congresso Brasileiro de Epidemiologia*; 2004 Jul 19-23; Recife, Brasil. Rio de Janeiro: ABRASCO; 2004.
67. Leung CC, Tam CM, Chan SL, Chan-Yeung M, Chan CK, Chang KC. Efficacy of the BCG revaccination programme in a cohort given BCG vaccination at birth in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(8): 717-21.
68. Lebedeva LV, Aksenova VA, Ioromashvile NG, Puchkov KG, Levi DT, Gorovenko LI. BCG revaccination of school children in circumstance of low incidence of tuberculosis. *Probl Tuberk* 1992; (1-2): 15-8.
69. Tala-Heikkila MM, Tuominen JE, Tala EO. Bacillus Calmette-Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(4; Pt 1): 1324-7.
70. Reed SG, Alderson MR, Dalemans W, Lobet Y, Skeiky YA. Prospects for a better vaccine against tuberculosis. *Tuberculosis* 2003; 83(1-3): 213-9.
71. Bethlem N. Tuberculose: importância do problema para o mundo e o Brasil. Acesso na internet 23/08/99 <http://www.mb.unicamp.br/sbpt/importb.html>

3 - ARTIGO II



*AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA SEGUNDA DOSE DA VACINA BCG
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NA
REGIÃO METROPOLITANA DO RECIFE, 2001 - 2003*

Resumo

A vacina BCG tem sido alvo de várias investigações, realizadas com a finalidade de avaliar seu efeito protetor contra a tuberculose. Tal interesse foi despertado em decorrência dos resultados discrepantes encontrados, observando-se uma eficácia que varia de 0 a 80%. Diversos pesquisadores avaliaram a eficácia da 1ª dose da vacina BCG, porém, com relação à eficácia da 2ª dose, existem poucos estudos controlados. O objetivo desse estudo foi verificar o efeito protetor da 2ª dose da vacina BCG intradérmica para todas as formas de tuberculose na faixa etária de 7 a 19 anos, no município do Recife e na Região Metropolitana. Realizou-se um estudo de caso-controle, sendo 144 (23,2) casos e 478 (76,8) controles, considerando-se como “caso” todo caso novo, de qualquer forma clínica de tuberculose, na faixa etária de 7 a 19 anos, residente na Região Metropolitana do Recife, e como controle, indivíduos na mesma faixa etária do caso e que freqüentavam a mesma unidade de saúde que o caso, antes de adoecer de tuberculose. Comparou-se a freqüência de exposição (cicatriz da vacina BCG), entre casos e controles. Para testar a significância estatística dessa associação, utilizou-se o Qui-quadrado, *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Pareamento e regressão logística condicional foram as técnicas utilizadas para ajustar pelos potenciais fatores de confusão. A eficácia da vacina foi estimada utilizando a seguinte fórmula: EFICÁCIA = $1 - OR$, usando como variáveis de pareamento a unidade de saúde e o grupo etário e ajustando pelos potenciais fatores de confusão. Foram analisadas as variáveis, idade, sexo, forma clínica, cicatriz vacinal, escolaridade e renda. Com

relação à idade, 39,7% da amostra constituiu-se de crianças com 15 a 19 anos, 36,5% com 10 a 14 e 12,9% com 7 a 9 anos. Dos casos, 57,6% pertenciam ao sexo masculino e 42,4% ao feminino. Dos controles, 61,1% pertenciam ao sexo feminino e 38,9% ao masculino. A forma pulmonar foi observada em 77,1% dos casos e a forma extrapulmonar em 22,9%. Duas cicatrizes vacinais foram observadas em 52,8% dos casos e em 67,3% dos controles, enquanto uma cicatriz foi observada em 47,2% dos casos e em 32,7% dos controles. Quando o efeito protetor é calculado somente para aqueles que possuem cartão vacinal, a estimativa bruta, não pareada, baseada na cicatriz vacinal é 57 [95% IC 10-79] e baseada na informação do cartão é 66 [95% IC 24-83]; a estimativa bruta pareada para toda a amostra, é 49 [95% IC 24-66] e a pareada ajustada por sexo, contacto com paciente com tuberculose, inserção no mercado de trabalho do chefe da família e idade em anos é 48 [95% CI 13-69]. A diferença entre esses resultados e aqueles referidos na literatura é discutida e os autores apontam para a necessidade de novos estudos utilizando uma metodologia de caso controle para subsidiar uma redefinição das recomendações quanto à vacina.

*EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF 2ND DOSE OF BCG
AGAINST TUBERCULOSIS, IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE
METROPOLITAN AREA OF THE RECIFE, 2001 - 2003*

Summary

Several investigations were carried out to evaluate the protective effect of the BCG vaccine against tuberculosis. Such an interest was due to the conflicting results, with the protective effect of the first dose against pulmonary forms of tuberculosis ranging from 0 to 80%. Several researchers analysed the effectiveness of the 1st dose; however, there are few controlled studies regarding the effectiveness of revaccination. The objective of this study was to estimate the protection against all forms of tuberculosis of a 2nd dose of BCG in children and adolescents aged 7 to 19 years, residents of Recife and its Metropolitan Area. The study design was a prospective case control study. A total of 144 (23,2) cases and 478 (76,8) controls were selected. Cases were selected as they were diagnosed by the tuberculosis control programme; control were selected from children and adolescents presenting to the health unit in which the case was registered before the diagnosis of tuberculosis matched by age-group. The number of BCG doses, ascertained by the presence of one or two scars in the upper arm, was compared in cases and controls. To test the statistical significance of this association, the chi-square, odds ratio and 95% IC were used. Matching and conditional logistic regression were the techniques used to adjust for the potential confounding factors. Vaccine effectiveness (VE) was estimated 1-OR in a conditional logistic regression, using as matching variables health unit and age group, controlled for potential confounders. The variables age,

sex, clinical forms, education and income were analysed. Regarding the age, 39,7% of the individuals were aged 15 to 19 years; 36,5%, 10 to 14 and 12,9%, 7 to 9 years. Among the cases, 57,6% were males 42,4% females, while among controls, 61,1% were females and 38,9% males. Most cases were pulmonary (77,1%) compared to 22,9% extra-pulmonary. Two scars were observed in 52,8% of the cases and in 67,3% of the controls, while one scar was observed in 47,2% of the cases and in 32,7% of the controls, When the protective effect is estimated only for those who have a vaccine card, the crude, unmatched, estimate based on the BCG scar is 57 [95%-IC 10-79] and based on card information is 66 [95% IC 24-83]; the matched, univariable estimate for the whole sample is 49 [95% IC 24-66]; controlled for sex, known tuberculosis contact, whether head of the family is economically active and age in years is 48 [95% CI 13-69]. The difference between these results and those referred in the literature are discussed and the authors point to the need of further studies using a case-control design to subsidize the redefinition of the vaccine recommendations.

Introdução

Apesar dos avanços terapêuticos e das medidas de estímulo ao tratamento, a tuberculose continua sendo um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo, constituindo a maior causa de morte nos países em desenvolvimento^{1,2,3,4}. O Bacillus de Calmette-Guérin (BCG) é a única vacina usada, no mundo, contra a tuberculose, mas sua eficácia contra a forma pulmonar, em ensaios clínicos, varia de zero a taxas bastante elevadas^{5,6,7,8}. Considera-se o efeito protetor da Vacina BCG contra meningite tuberculosa superior a 80%⁹⁻¹⁴, inclusive no Brasil, onde este estudo foi conduzido.

Entretanto, é ainda desconhecido se a segunda dose dessa vacina confere um efeito adicional. O Programa Global de Tuberculose e de Vacinas da Organização Mundial de Saúde (OMS) não recomendam a segunda dose, por falta de evidências científicas sobre se a mesma confere ou não maior proteção¹⁵.

Dois ensaios clínicos sobre o efeito da revacinação com BCG foram conduzidos em Malawi, tendo sido observado 50% de proteção contra lepra e nenhum efeito contra tuberculose (TB)¹⁶. A ausência de efeito protetor da segunda dose talvez possa ser justificada pelo fato de ter sido aplicada em região (Malawi) onde a primeira dose também não oferece nenhuma proteção¹⁷.

No Brasil o REVAC-BCG (estudo de intervenção realizado em Salvador e Manaus) constatou um efeito protetor de 9% para todas as formas de TB, sendo que, para a pulmonar foi de -1% e para as extras-pulmonares, de 37%.

Neste artigo serão reportados os resultados de um estudo de caso-controle também realizado no Brasil, na cidade do Recife, no mesmo período em que o ensaio clínico (REVAC-BCG) estava sendo desenvolvido nas cidades de Salvador e Manaus.

Objetivo

Estimar o efeito protetor da segunda dose da vacina BCG contra tuberculose, em crianças e adolescentes de 07 a 19 anos procedentes da Região Metropolitana do Recife. (RMR).

Método

A população do estudo foi constituída por crianças e adolescentes de 7 a 19 anos, residentes na Região Metropolitana do Recife (RMR), Brasil. Foi selecionada essa população por ser a primeira coorte de vacinados ao nascer, já tendo recebido a segunda dose.

O desenho do estudo foi um caso-controle prospectivo, em que os casos foram selecionados logo que diagnosticados pelo programa de controle da tuberculose; controles de crianças e adolescentes foram selecionados nas unidades de saúde onde o caso era atendido antes de adoecer de tuberculose, numa proporção de 3 controles para cada caso, pareados por unidade de saúde e grupo etário (07-09; 10-14; 15-19) ¹⁸.

Os casos foram definidos como tuberculose, independente da forma clínica, na população em estudo. O diagnóstico de tuberculose foi revisado por dois pneumologistas, classificados em confirmados, prováveis e suspeitos ¹⁹, de acordo com informações contidas nos prontuários médicos e a notificação (incluindo, quando presentes, informações clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e Radiograma de Tórax).

Foram excluídos os casos que não eram tuberculose. Esses resultados serão objeto de uma outra publicação. Os critérios de exclusão para os controles incluíam o diagnóstico de tuberculose.

Foi verificada a vacinação BCG, através do exame da parte superior do braço direito, para observação da cicatriz vacinal, por entrevistadores treinados para esta finalidade. Informações dos parentes e do cartão de vacinação, quando disponível, foram coletadas para serem usadas na validação da cicatriz. Os indivíduos foram classificados de acordo com o número de cicatrizes da BCG: 0, 1, 2, ou 3. Indivíduos sem cicatriz ou com três cicatrizes foram excluídos da análise principal.

Informações adicionais, como: variáveis demográficas, potenciais fatores de confusão e aspectos da doença foram coletadas em um questionário. O preenchimento do questionário e o exame do braço, para observação da cicatriz BCG foram realizados nas unidades de saúde em que, os casos estavam fazendo tratamento, e, para os controles, nas unidades de saúde em que habitualmente eram atendidos.

O tamanho da amostra foi estimado baseando-se em uma proteção vacinal esperada de 50%, uma cobertura vacinal de 30% (20), um erro alfa de 5% e um poder de 80%; o cálculo da amostra foi feito através do EPINFO ²¹.

Análise dos dados: a validação da cicatriz vacinal foi estimada separadamente, utilizando informação dos pais e do cartão vacinal (para aqueles que tinham esse documento) como padrão ouro.

A efetividade da vacina (EV) foi estimada por 1-OR em uma regressão logística condicional, usando pareamento das variáveis unidades de saúde e faixa etária, controlando por potenciais fatores de confusão, utilizando o STATA ²². Uma sub-amostra de controles populacionais foi comparada com controles das unidades de saúde quanto à presença de duas cicatrizes.

Ética: o Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde aprovou o termo de consentimento livre e esclarecido, apresentado pelos entrevistadores e assinado pelos participantes do estudo, antes de começar a entrevista.

Resultados

O estudo foi conduzido no período de maio de 2001 a julho de 2003. Foram recrutados 151 casos e 523 controles. Destes 622 indivíduos, 7 casos e 20 controles não tinham cicatriz e 5 controles tinham 3 cicatrizes vacinais, sendo excluídos da análise, assim como outros vinte controles que eram pares dos casos que foram excluídos anteriormente. Ficando a amostra constituída de 144 casos (23,2%) e 478 controles (76,8%), procedentes da RMR, sendo 80 indivíduos (11,9%) na faixa etária de 7 a 9 anos, 227 (36,5%), de 10 a 14 anos, e 315 (50,6%), de 15 a 19 anos.

Entre os casos, 83 (57,6%) eram do sexo masculino e 61 (42,4%) do feminino. Entre os controles, 186 (38,9%) eram homens e 292 (61,1%) mulheres.

A forma clínica da maioria dos casos foi a pulmonar, 111 (77,1%), comparada com a extra pulmonar, 33 (22,9%), sendo pleural 7 (4,9%), ganglionar 17 (11,8%), óssea 1 (0,7%), meníngea 2 (1,4%) e 6 (4,1%) outras formas (Tabela 1).

A validade da cicatriz vacinal está apresentada na tabela 2: a sensibilidade alcançou percentuais de 76,1 a 92,7% e a especificidade 95,5 a 95,2%, dependendo do padrão ouro escolhido.

As variáveis sexo masculino, conhecer alguém com tuberculose e chefe da família não ser economicamente ativo apresentaram associação estatisticamente significativa com tuberculose (Tabela 3), mas não estavam associadas à exposição, i.e., presença de duas cicatrizes.

Setenta e seis indivíduos (52,8% dos casos) tinham duas cicatrizes, enquanto 68 (47,2%) tinham apenas uma. O número correspondente dos controles foi de 335 (67,3%), com duas cicatrizes, e 163 (32,7%), com uma cicatriz. Quando o efeito protetor é calculado somente para aqueles que possuem cartão vacinal, a estimativa bruta, não pareada, baseada na cicatriz vacinal, é 57% (95% IC 10-79) e, baseada na informação do cartão, 66% (95% IC 24-83); a estimativa bruta pareada

para toda a amostra é 49% (95% IC 24-66) e a pareada ajustada é 48% (95% CI 13-69) (Tabela 4).

Ao analisar uma amostra de controles populacionais para explorar possíveis vieses de seleção, a proporção com duas cicatrizes naqueles com idade de 15 a 19 anos foi de 39,5% para os casos, 59,6% para os controles das unidades de saúde e 53,5% para os controles populacionais. A proporção com duas cicatrizes entre controles populacionais e de unidades de saúde pode ser observado na tabela 5., verificando-se que, as proporções são similares, embora o grupo seja pequeno.

O efeito protetor bruto não pareado, nesta sub-amostra, poderia ter sido: EP= 59%, quando os controles das unidades de saúde foram usados e EP= 43% quando foram usados os controles populacionais.

Tabela 1 Caracterização da amostra de casos e controles, para avaliação da efetividade da 2ª dose da vacina BCG contra TB em crianças e adolescentes, na Região Metropolitana do Recife, 2001-2003

Variáveis	Casos n = 144		Controles n = 478		χ^2	P
	n	%	n	%		
Faixa etária						
07-09	17	11,8	63	13,2	0,39	0,822
10-14	51	35,4	176	36,8		
15-19	76	52,8	239	50,0		
Sexo						
Masculino	83	57,6	186	38,9	15,81	0,0006
Feminino	61	42,4	392	61,1		
Cicatriz vacinal						
Uma	68	47,2	153	32,0	11,18	0,001
Duas	76	52,8	325	68,0		
Formas clínicas						
Pulmonar	111	77,1				
Extra pulmonar	33	22,9				
- Ganglionar	17	11,8				
- Pleural	7	4,9				
- Meningea	2	1,4				
- Óssea	1	0,7				
- Outras	6	4,1				

Tabela 2 Validade da cicatriz vacinal de casos e controles para avaliação da efetividade da 2ª dose da vacina BCG contra TB em crianças e adolescentes na Região Metropolitana do Recife. 2001-2003.

Padrão ouro	Validade da cicatriz	
	Sensibilidade	Especificidade
Cartão vacinal* (192 obs.)	76,1	95,5
	60,9 – 93,8	85,8 – 95,5
Informação da mãe* (190 obs.)	85,0	92,7
	69,5 – 93,8	86,9 – 96,1
Informação da mãe (602 obs.)	92,7	95,2
	88,0 – 95,7	92,5 – 97,0

*estimativa baseada nos indivíduos que possuíam cartão vacinal.

Tabela 3 Associação entre as possíveis variáveis de confusão com tuberculose e vacina BCG

Potenciais fatores de confusão	Associação			
	Tuberculose		Vacina (cicatriz)	
	OR	Valor de p	OR	Valor de p
Sexo	2,14	< 0,001	1,25	0,311
Conhece alguém com tuberculose	6,11	< 0,001	1,06	0,940
Chefe da família trabalha	0,59	0,012	1,18	0,513
Renda do chefe da família				
1 — 2	0,76		1,25	
2 — 5	1,01	0,643	1,07	0,710
5 —	0,35		0,75	
Abastecimento de água	0,72	0,444	1,39	0,420
Ter videocassete	0,73	0,145	0,89	0,583
Ter máquina de lavar roupa	0,68	0,149	0,94	0,832
Ter geladeira	0,60	0,116	1,09	0,877

Tabela 4 Efeito protetor da segunda dose da vacina BCG contra TB em crianças e adolescentes na Região Metropolitana do Recife, 2001-2003

	BCG		
	Efeito protetor (%)	OR	IC 95%
Cicatriz (bruto) 192 observações	57 10 – 79	0,43	0,21 – 0,90
Cartão vacinal (bruto) 192 observações*	66 24 – 83	0,36	0,17 – 0,76
Cicatriz (bruto)	47 21 – 65	0,53	0,35 – 0,79
Pareado	49 24 – 66	0,51	0,34 – 0,76
Ajustado	48 13 – 69	0,52	0,31 – 0,87

* Foi utilizada a informação do cartão.

Tabela 5 Frequência da 2ª dose da Vacina BCG entre controles Populacionais e de Unidades de Saúde na faixa etária de 15 a 19 anos. Região Metropolitana do Recife, 2001-2003

Faixa etária	Controles			
	Unidades de Saúde		Populacionais	
	Nº	%	Nº	%
15– 19	136/228	59,6	23/43	53,5

Discussão

Este estudo se propôs avaliar a efetividade da segunda dose da vacina BCG contra todas as formas de tuberculose, em crianças e adolescentes de 7 a 19 anos, na cidade do Recife e Região Metropolitana. Os resultados apontam para uma maior proteção contra tuberculose quando o indivíduo recebeu duas doses da vacina, com uma efetividade estimada em torno de 48%, estatisticamente significativa.

Este resultado se contrapõe aos achados dos poucos estudos encontrados na literatura sobre a segunda dose da BCG. Em 1993, o The Karonga Prevential Trials, estudo de intervenção realizado no Malawi,¹⁶ revelou um efeito protetor contra tuberculose de 0%. Mais recentemente, um outro estudo de intervenção foi realizado em Salvador e Manaus (REVAC- BCG)²³, também para avaliar o efeito protetor da segunda dose, em escolares, cujo resultado foi de 9% IC -15 a 28%.

Outros estudos, com diferentes abordagens metodológicas foram realizados com o mesmo objetivo. Na Rússia, em 1992²⁴, estudo de intervenção populacional não randomizado não encontrou diferença no coeficiente de detecção de tuberculose em local onde a revacinação havia sido suspensa ou mantida. Estudos de coorte em Hong Kong em 1982²⁵, e na Finlândia, em 1988²⁶, também não evidenciaram efeito protetor da revacinação. Rahman et al. (2002), em uma coorte no Japão²⁷, concluíram que o efeito protetor da segunda dose da vacina BCG, em países de baixa incidência de tuberculose, é muito pequeno ou nulo. Sepúlveda et al., em um estudo de caso controle no Chile²⁸ constataram não ter havido diferença, entre os dois grupos, quanto à presença de uma, duas ou três cicatrizes da vacina BCG.

Como o REVAC - BCG é um estudo realizado no Norte e Nordeste do Brasil, em condições semelhantes ao do caso-controle desenvolvido na cidade do Recife, vale tecer alguns comentários sobre os possíveis motivos da diferença de

resultados entre as duas pesquisas, que apresentam desenhos diferentes e, portanto, algumas características merecem ser discutidas:

Características	Caso Controle no Recife	REVAC- BCG (Salvador e Manaus)
Desenho do estudo	Observacional	Experimental
Pareamento	Pareado por unidade de saúde e faixa etária	Randomizado em grupo
Idade de vacinação	6 à 10 anos	7 a 14 anos
Idade ao diagnóstico	7 aos 19 anos (57% dos casos entre 15 e 19 anos)	7 aos 19 anos (65% dos casos entre 15 e 19 anos)
Intervalo máximo entre vacina e doença	8 anos	5 anos

A diferença observada, 48% (IC 95% 13-69) e 9% (IC 95% -15, 28) para, respectivamente, o caso-controle do Recife e o ensaio clínico de Salvador e Manaus, pode ser um artefato ou real. Na primeira situação, ou seja, que a diferença represente um artefato, pode ter sido causada por uma variação ao acaso, pela presença de fatores de confusão (em um estudo ou em ambos) ou pela existência de vieses de seleção e/ou informação (apenas em um ou nos dois estudos). No caso de ser verdadeira a segunda alternativa, pode ter sido motivada por diferenças na intervenção (idade à vacinação, tipo de vacina), no evento (idade dos casos, tipo de casos) e interação real entre BCG e população (diferença na incidência, prevalência de micobactérias atípicas). Cada um desses aspectos será objeto de discussão, a seguir.

Em relação à chance, vale salientar que existe uma intercessão entre os intervalos de confiança do efeito protetor nos dois estudos: caso-controle 48%, IC

13 a 69%, REVAC- BCG 9%, IC –15 a 28%. Os dois estudos são, portanto, compatíveis com um efeito protetor entre 13 e 28%.

Quanto ao fator de confusão, no REVAC-BCG a randomização em grupo (escolas)²⁹ parece ter sido efetiva, uma vez que não foram observadas diferenças nas características do grupo vacinado e do não vacinado. No caso – controle realizou-se um pareamento por faixa etária (7-9, 10-14, 15-19) e por unidade de saúde de atendimento do caso antes de adoecer de tuberculose¹⁸. Além disso, procedeu-se a uma análise de ajuste para todas as variáveis que, na análise bivariada, haviam apresentado um valor de $p < 0,20$, e para a idade, essa última pela possibilidade de confundimento residual. A alteração mínima no valor do OR indica que essas variáveis não distorceram a magnitude da associação (e do efeito protetor) entre a vacina e a TB.

Em relação aos vieses, é possível ter ocorrido viés de diagnóstico (maior probabilidade de diagnóstico de tuberculose nas crianças com uma dose) no REVAC-BCG, uma vez que o estudo não foi do tipo duplo cego. Igual possibilidade pode ter ocorrido no estudo de caso-controle. Nesse estudo pode, ainda, ser levantada a possibilidade de ter havido um outro tipo de viés de seleção, considerando que os controles foram selecionados em unidades de saúde e assim, teriam maior oportunidade de revacinação do que a população em geral. Para avaliar essa possibilidade, está sendo recrutado um outro grupo controle, que corresponde aos vizinhos dos casos. Até o momento, a frequência de revacinação nos controles populacionais foi de 62,8% (72/115), enquanto que nos controles das unidades de saúde foi de 68% (153/478).

No que concerne à possibilidade de viés de informação, no estudo de caso-controle, referente à exposição, ou seja, erro de classificação quanto ao estado vacinal, vale salientar que os técnicos, que faziam a leitura da cicatriz vacinal foram submetidos a um treinamento rigoroso, foi observado um efeito protetor quando a informação sobre o estado vacinal foi baseada apenas no cartão vacinal. A sensibilidade da cicatriz vacinal variou de 76,1% a 92,7% e a especificidade de 92,7% a 95,5%, dependendo do padrão ouro utilizado.

No que se refere ao efeito, face às dificuldades de diagnóstico da tuberculose em crianças³⁰⁻³¹, não se pode afastar a possibilidade de que, entre os casos, estavam incluídos pacientes sem a doença. No entanto, se esse erro ocorreu, isso levaria a inferir que o efeito protetor estivesse subestimado.

Se a segunda opção é verdadeira, isto é, se o efeito protetor é realmente diferente nos dois estudos, alguns fatores podem ser responsáveis por essa divergência. No que diz respeito à intervenção, o tipo de vacina foi semelhante nos dois estudos, enquanto que houve uma variação na idade da vacinação. O REVAC-BCG vacinou crianças de 7 a 14 anos, e o caso – controle foi realizado em uma população para a qual se recomendava a revacinação aos 6 e, posteriormente aos 10 anos.

Em relação ao evento, nos dois estudos observou-se uma maior proporção de casos na faixa etária de 15 a 19 anos, embora essa proporção tenha sido maior no REVAC-BCG (65% contra 52,8% no caso-controle).

Quanto ao diagnóstico, nos dois estudos, houve uma proporção semelhante da forma pulmonar: 80% no REVAC-BCG e, 77,1% no caso-controle.

Um outro aspecto a ser observado refere-se às características da população, que poderiam interferir no efeito da vacina, fundamentalmente na frequência de infecção por micobactérias atípicas³²⁻³⁶ e na incidência de tuberculose. Quanto à primeira característica, embora haja motivos para justificar uma possível diferença entre a amostragem das duas cidades, não existem dados na literatura que possibilitem confirmar ou afastar essa possibilidade. Quanto à segunda, os dados de incidência de tuberculose (por 100.000 habitantes), no período de 1999 a 2001, mostram uma redução nas duas capitais, embora em patamares diferentes: Salvador passou de 218,09 em 1999, para 148,81 em 2001, enquanto no Recife variou de 103,86 em 1999, para 86,49, em 2001. Especificamente na faixa etária de 10 a 19 anos, em Salvador, os dados em 1999 e 2001 eram respectivamente 91,53 e 67,06 e em Recife 40,81 e 30,59³⁷.

Conclusão

As evidências até agora acumuladas não permitem um juízo definitivo quanto à diferença do efeito protetor nos dois estudos. Entre as explicações mais plausíveis estariam a variação ao acaso ou um viés de seleção no estudo de caso-controle, bem como a idade à vacinação, a idade dos casos ou a incidência da tuberculose nas duas cidades.

Recomenda-se, pela sua maior factibilidade, a replicação do estudo de caso-controle em outras capitais brasileiras, para gerar subsídios que permitam uma redefinição de políticas de revacinação BCG no Brasil.

Referência bibliográfica

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus Statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999; 18(282): 677-86.
2. Aguiar Filho AS, Sarinho ESC, Silva AMR. Sensibilidade tuberculínica e diâmetro da cicatriz após vacina BCG. *Arq Med*,1993; 67(4):253-56.
3. Mustafa Abu S, Al-Attiyah R. Tuberculosis: looking beyond BCG vaccines. *J Postgrad Med* 2003;49(2):134-40.
4. Hijjar MA, Oliveira MJPR, Teixeira GM. A tuberculose no Brasil e no mundo. *Bol Pneumol Sanit*, 2001; 9(2): 1-15.
5. Fine PEM, Rodrigues LC. Vaccination against mycobacterial diseases. *Lancet* 1990; 335: 1016-20.
6. Aronson JD. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination. *Am Rev Tuberc* 1948; 58:255-81.
7. Rosenthal SR, Loewinsohn E, Graham ML, Liveright D, Thorne MG, Johnson V. BCG vaccination against tuberculosis in Chicago. A twenty-year study statistically analyzed. *Pediatrics* 1961;6: 622-41.
8. Comstock GW, Edwards PQ. An american view of BCG vaccination, illustrated by results of a controlled trial in Puerto Rico. *Scand J Resp Dis* 1972; 53: 207-17.
9. Hart PDA, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Br Med J* 1977;2:293-5.

10. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993; 22(6): 1154-8.
11. Wunsch Filho V, de Castilho EA, Rodrigues LC, Huttly SR. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis: a case –control study in São Paulo, Brazil. *Bull WHO* 1990; 68(1): 69-74.
12. Camargos PA, Guimarães MD, Antunes CM. Risk assessment for acquiring meningitis tuberculosis among children not vaccinated with BCG: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1988; 17(1): 193-7.
13. Nascimento-Costa MC, Andrade-Mota EL, Silveira-Pinto LL. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis. *Bol Of Sanit Panam* 1991;110(1):26-32.
14. Mittal SK, Aggarwal V, Rastogi A, Saini N. Does BCG vaccination prevent or postpone the occurrence of tuberculous meningitis? *Indian J Pediatr* 1996; 63:659-664.
15. Global Programme on Tuberculosis and Global Programme on Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Wkly Epidemiol Rec* 1995; 70: 229-31.
16. Karonga Prevention Trial. Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet* 1996; 348(9019): 17-24.
17. Pongninghaus JM, Fine PE, Sterne JA, Wilson RJ, Msosa E, Gruer PJ, et al. Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in Northern Malawi. *Lancet* 1992; 339(8794): 636-9.

18. Araújo TVB. Esterilização feminina por laqueadura tubária e histerectomia subsequente: a experiência das mulheres usuárias do serviço público de saúde em Recife-PE. [Tese. Doutorado]. Salvador: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia; 2000.
19. Pereira SM. Efetividade da 1ª dose da vacina BCG em crianças contra tuberculose em Salvador, 1990-1999. [Tese. Doutorado]: Salvador Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia; 2000
20. Dantas O, Ximenes RAA, Barreto ML, Rodrigues LC. Avaliação da cobertura vacinal da segunda dose da vacina BCG em escolares matriculados na rede pública de ensino do Recife. *Rev Brasil Epidemiol* 2002; Supl especial: 88.
21. Epiinfo. Version 6.04d Atlanta: CDC. Jan 2001.
22. Stata Corporation. Statistics data analysis. Versão 6.0, 1999.
23. Pereira SM. Ensaio clínico da avaliação da eficácia da segunda dose da vacina BCG contra tuberculose nas cidades de Salvador e Manaus. *Anais do VI Congresso Brasileiro de Epidemiologia*; 2004 Jul 19-23; Recife, Brasil. Rio de Janeiro: ABRASCO; 2004.
24. Lebedeva LV, Aksenova VA, Ioromashvile NG, Puchkov KG, Levi DT, Gorovenko LI. BCG revaccination of school children in circumstance of low incidence of tuberculosis. *Probl Tuberk* 1992(1-2):15-8.
25. Leung CC, Tam CM, Chan SL, Chan-Yeung M, Chang KC. Efficacy of the BCG revaccination programme in a cohort given BCG vaccination at birth in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001.5(8):717-723.

26. Tala-Heikkila MM, Tuominen JE, Tala EO. Bacillus Calmette-Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Apr;157(4 Pt 1):1324-7.
27. Rahman M, Sekimoto M, Hira K, Koyama H, Imanaka Y, Fukui T. Is Bacillus Calmette-Guerin revaccination necessary for Japanese children? *Prev Med* 2002 Jul;35(1):70-7.
28. Sepulveda RL, Parcha C, Sorensen RU. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. *Tuber Lung Dis.* 1992 Dec;73(6):372-7.
29. Barreto ML, Rodrigues LC, Cunha SS, Pereira SM, Hijjar MA, Ichiara MY, Brito SC, Dourado I. Design of the Brazilian BCG-REVAC trial against tuberculosis: a large, simple randomized community trial to evaluate the impact on tuberculosis of BCG revaccination at school age. *Controlled Clinical Trials* 23 (2002) 540-553.
30. Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* November 2000;19:1096-6.
31. Sant`Anna CC, Orfaliais CTS, March MFBP. A retrospective evaluation of a score system adopted by the Ministry of Health, Brazil. In the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood: A case control study. (Brief communication). *Rev Inst Trop São Paulo* 2003; 45(2):103-105.
32. Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in Children: Increased Need for Better Methods. *Emerg Infec Dis* 1995;1(4):115-121.
33. Palmer CE, Long MW. Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966;94: 553-568.

34. Fine PEM. Variation in protection by BCG: implication of and for heterologus immunity. *Lancet* 1995; 346:1339-1345.
35. Springett VH, Sutherland I. Are-examination of the variation in the efficacy of BCG against tuberculosis in clinical trials. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 227-33.
36. Wilson ME, Fineberg HV, Colditz G. Geographic latitude and the efficacy of Bacillus Calmette-Guerin Vaccine. *Clin Infect Dis* 1995;20:982-991.
37. Brasil. MS/FNS/CENEPI. Indicadores de Morbidade e Fatores de Risco. Taxa de Incidência de Tuberculose. Disponível na internet na página: www.saúde.gov.br/sps/areastecnicas/atps. Acesso em: 23/11/2003.

4 - ARTIGO III



TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UM ESTUDO DE UMA SÉRIE DE CASOS

Resumo

Objetivo: Descrever as características clínicas e laboratoriais em crianças e adolescentes diagnosticados como tuberculose, atendidos na Rede Pública de Saúde da Região Metropolitana do Recife (RMR), Pernambuco, Brasil.

Métodos: o desenho do estudo foi o da Série de Casos. Foram analisados, 144 casos de tuberculose na faixa etária de 7 a 19 anos, notificados no período de maio de 2001 a julho de 2003.

Resultados: Dentre os 144 casos de tuberculose estudados, foram encontrados 77,1% (111/144) da forma pulmonar e 22,9% (33/144) extrapulmonar. Entre as formas extrapulmonares predominou a ganglionar, representando 11,8% (17/33), seguida da pleural, com 4,9% (7/33). Verificou-se uma predominância do sexo masculino, 57,6% (83/144), e da faixa etária de 15 a 19 anos em ambos os sexos. Dos 144 indivíduos analisados, 29,2% (42/144) apresentavam ainda algum sintoma importante, no momento da entrevista, enquanto 70,8% (102/144), já não apresentavam sintomas significantes que ajudassem no diagnóstico. Do tempo do adoecimento ao diagnóstico houve uma média de cinco meses.

Conclusões: A demora no diagnóstico fato constatado neste estudo, bem como as dificuldades em relação aos exames laboratoriais constituem alguns dos problemas para confirmação do diagnóstico da tuberculose em crianças e adolescentes. É urgente e necessário realizar novas pesquisas para descobrir métodos mais eficazes para auxiliar os profissionais de saúde a diagnosticar mais precocemente os casos de tuberculose, e assim iniciar o tratamento no começo da doença, evitando a sua progressão.

Palavras-chave: tuberculose, diagnóstico em crianças e adolescentes, exames laboratoriais.

A case series of tuberculosis in children and adolescents

Abstract

Objective: to describe the clinical and laboratorial characteristics of children and adolescents notified as tuberculosis cases, attending the public health services of the Metropolitan Area of Recife (RMR), Pernambuco, Brazil.

Methods: The study design used was a case series. A total of 144 cases of tuberculosis in the age-group 7 to 19 years, notified from May 2001 to July 2003, were included in the study.

Results: Among the 144 cases of tuberculosis studied, 77,1% (111/144) had the pulmonary form and 22,9% (33/144) the extra-pulmonary. Among the latter the most common form was the lymphadenitis, representing 11,8% (17/144) of the total, followed by the pleural with 4,9% (7/144). There were more males 57,6% (83/144) than females and, in both sexes, there was a greater proportion of individuals aged 15 to 19 years. At the time of the interview, 29,2 % (42/144) of the individuals still had some important symptoms related to tuberculosis, while 70,8 (102/144), no longer presented them. The mean time elapsed from the beginning of the symptoms to the diagnosis was approximately five months.

Conclusions: The delay in the diagnostic and the difficulties concerning the laboratory exams express some of the problems for confirming tuberculosis in children and adolescents. There is a need of further research on better methods to diagnosis tuberculosis in children and adolescents, to help health professionals to make an early diagnosis and avoid the progression of the disease.

Word-key: tuberculosis, diagnosis in children and adolescents, laboratorial exams

Introdução

Em 1993, a OMS declarou a TB como uma emergência mundial. Houve, então, uma grande mobilização, por parte dos órgãos responsáveis pela saúde, no mundo, e um enorme investimento em pesquisas a fim de responder a essa situação alarmante^{1,2}.

O retorno da tuberculose como grave problema de Saúde Pública constitui, na verdade, um paradoxo: uma doença bem definida, causada por um agente bacteriano por demais conhecido e tratável com eficiência, com esquema de drogas padronizado de acordo com as recomendações internacionais, e que, no entanto, ainda causa grande sofrimento humano e mortes³.

Não se conhece o verdadeiro número de crianças com TB, entretanto estima-se que ocorram aproximadamente 1.300.000 novos casos a cada ano e 450.000 mortes de crianças por causa dessa doença⁴.

A TB na criança apresenta algumas características distintas da doença no adulto, o que, muitas vezes dificulta seu diagnóstico.

O número necessário de microorganismos para infectar uma criança é ainda desconhecido. A grande maioria das crianças que têm TB não infecta outra criança⁵. Entretanto, algumas podem desenvolver um quadro com as mesmas características da TB no adulto e se tornarem, infectantes⁶.

Inicialmente, os sintomas são indefinidos e os resultados do RX do tórax e do teste tuberculínico (TT) podem ser difíceis de avaliar. A baixa positividade na pesquisa de bacilo no escarro faz com que o diagnóstico seja retardado, dando oportunidade à doença de desenvolver formas graves^{7,8}.

A forma pulmonar é a mais freqüente entre as crianças que apresentam TB. E a forma extrapulmonar, representa 25 a 35% dos casos. Sendo a

ganglionar, a mais comum, representando dois terços dos casos, seguida da meníngea, em cerca de 13% dos casos⁹.

Na maioria das vezes, o dado mais importante para o diagnóstico definitivo de TB pode ser a descoberta de um contato prévio da criança com um adulto doente, um TT positivo, e alterações radiográficas ou no exame físico do paciente, formando uma tríade que, para Starke¹⁰, é o “padrão ouro” para confirmação do diagnóstico.

A Sociedade Torácica Americana elaborou um documento, intitulado “Diagnóstico padrão e classificação da tuberculose em adultos e crianças”, onde elabora definições e classificações para a doença, com o intuito de normatizar conceitos e facilitar a análise dos testes diagnósticos¹¹.

O Ministério da Saúde do Brasil adotou um sistema de escore para o diagnóstico da TB em crianças, avaliado até o momento por um estudo retrospectivo de registros hospitalares de casos não infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹². Um estudo de caso-controle está sendo realizado em João Pessoa, Paraíba, para validação desse sistema de escores¹³.

Além dos exames mais freqüentemente solicitados, novas técnicas diagnósticas têm surgido, como os testes semiautomatizados, radiométricos ou não^{14,15}. Entretanto, ainda não existem estudos suficientes, em crianças e adolescentes, que demonstrem o real valor desses testes nessas faixas etárias.

Os testes sorológicos carecem de melhor especificidade e sensibilidade^{16,17}. Até o momento, não se conhece a sensibilidade e especificidade do teste de imunoabsorção enzimática (ELISA) para o diagnóstico da TB em crianças. As vantagens desse método são, principalmente, sua rapidez, baixo custo e bom desempenho nas formas de TB paucibacilar¹⁸.

Técnicas como a reação em cadeia da polimerase (PCR), que permite a amplificação de seqüências conhecidas do DNA do *Mycobacterium tuberculosis*,

tem sido bastante estudada^{19,20,21}. Contudo, em crianças e adolescentes o seu uso ainda não foi suficientemente avaliado²².

Face às dificuldades apresentadas em relação ao diagnóstico da TB, nessas faixas etárias, propõe-se, neste estudo descrever as características mais freqüentemente encontradas numa série de casos de TB notificados na Rede Pública de Saúde de parte da Região Metropolitana do Recife (RMR), Pernambuco, Brasil, no período de Maio de 2001 a Julho de 2003.

Método

Foram incluídas nesse estudo, uma série de casos de crianças e adolescentes, com TB, na faixa etária de 07 a 19 anos, atendidas nas unidades de saúde de parte da RMR, onde estavam sendo tratados. Nesses serviços, onde eram entrevistados após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram considerados casos os indivíduos notificados como caso de tuberculose. Posteriormente, os mesmos foram submetidos a uma reavaliação, por dois especialistas, e classificados como caso confirmado (“tenho certeza que é tuberculose”) e caso provável (“não tenho, certeza, mas, diante de quadro similar trataria”). Já os casos suspeitos foram divididos em três subgrupos: I) não posso julgar o caso; II) sem dados registrados; III) dados registrados, mas não compatíveis com TB, apenas com essas informações não trataria de imediato²³. A avaliação dos casos ainda não foi finalizada, e será objeto de publicação de um outro artigo.

Para proceder a essa classificação, os pneumologistas dispunham de um formulário com os nomes dos indivíduos, xerox dos prontuários e do livro de registro das unidades de saúde onde foram atendidos e resultados dos exames realizados.

Foi feita uma caracterização dos casos, quanto à idade, sexo, faixa etária, formas clínicas da tuberculose, principais sinais e sintomas clínicos, exames laboratoriais e radiológicos, e discutida a dificuldade para confirmação diagnóstica nessas faixas etárias.

Resultados

Foram identificados 144 casos de TB, sendo 77,1% (111/144) correspondentes à forma pulmonar, 11,8% (17/33) à forma ganglionar e 4,9% (7/33) à forma pleural. Foi observada uma menor proporção das demais formas extrapulmonares tabela 1.

Houve um predomínio de indivíduos do sexo masculino, 57,6% (83/144) e da faixa etária de 15 a 19 anos, 52,8% (76/144), sendo semelhante à distribuição de sexo por faixa etária tabela 2.

Os principais sintomas apresentados pelos indivíduos na ocasião da entrevista podem ser observados na tabela 3. Sendo que na frequência dos mesmos houve uma variação de 6,3% (9/144) escarro com sangue, a 40,3% (58/144) febre e tosse seca.

Verifica-se na tabela 4, a distribuição dos participantes deste estudo de acordo com a faixa etária e forma clínica de TB.

Verificou-se que 50,0% (72/144) dos casos referiram conhecer alguém com TB. Com relação à presença de doença ativa nesses contatos, no momento de diagnóstico das crianças, 30,0% (22/72) ainda estava doente, 19,4% (14/72) havia estado doente há menos de um ano, 29,2% (21/72) havia estado doente há mais de um ano e 20,8% (15/72) há mais de cinco anos.

Quanto ao grau de parentesco, a grande maioria dos contatos, 73,6% (53/72), eram parentes dos casos. Quanto à proximidade do contato e o tempo de convivência, 59,7% (43/72) dormiam na mesma casa e 68,1% (49/72) tiveram contato por um período de meses, uma média de cinco meses.

No que diz respeito ao tempo de adoecimento, até o diagnóstico de TB, 15,3%, (22/144) informaram estar doentes há cerca de um mês, 14,5% (21/144) em torno de dois meses, 68,1% (98/144) estavam doentes a mais de sessenta dias e 2,1% (3/144) não sabiam informar a quanto tempo estavam doentes.

Verificou-se que 79,9% (115/144) dos pacientes informaram haver apresentado tosse, sendo que, em 53,0% (61/115), esse sintoma persistiu por um período de duas a quatro semanas. Expectoração ocorreu em 61,1% (88/144) dos casos e febre em 74,3% (107/144). O tempo de febre variou de dias, 38,3% (41/107), semanas, 28,0% (30/107), e até meses, 31,8% (34/107). Um total de 32,6% (47/144) percebeu um aumento de gânglios, desses, sendo a região cervical, a localização indicada por 21 indivíduos.

Quanto a tratamento anterior, 14,6% (21/144) afirmaram já ter sido previamente tratados para TB e apenas um indivíduo já havia sido tratado duas vezes. Em relação à adesão ao tratamento, 81,0% (17/21) informaram ter tomado a medicação até a sua conclusão.

Todos os pacientes haviam feito a primeira dose de BCG. Entretanto, com relação à segunda dose, 52,8% (76/144) apresentavam duas cicatrizes e, destes, 17,0% (25/144) apresentaram o cartão vacinal com essa informação.

Em relação ao número de baciloscopias realizadas nessa série de casos, 62,5% (90/144) fizeram o exame. Contudo, os resultados destes exames foram obtidos em apenas 85 dos casos, sendo 65,9% positivo (56/85) e 34,1% negativo (29/85). Em relação à faixa etária, a maior positividade ocorreu entre 15 a 19 anos, 72,7% (40/85). Na tabela 5, encontra-se a distribuição das formas clínicas, de acordo com a faixa etária e positividade da baciloscopia.

Em apenas 13,9% (20/144) dos casos a cultura bacteriana foi realizada, constatando-se 60,0% (12/20) de positividade para *M. tuberculosis*.

Quanto à realização do TT, 41,0 (59/144)³ informaram ter realizado o mesmo, enquanto 58,3% (84/144) relataram o oposto e 0,7% (1/144) não sabia informar. Dentre os 59 indivíduos que realizaram o TT, encontramos uma positividade em 71,2% (42/59), e 15,2 (9/59) apresentaram uma resposta negativa e no restante 13,6% (8/59), não foi possível recuperar a informação.

Ainda com relação ao TT, 7,3% (3/41) dos casos apresentaram reação menor que 10mm, enquanto 92,7% (38/41) apresentaram uma resposta acima de 10mm.

A radiografia de tórax foi realizada em 94,4% (136/144) dos casos, 4,2% (6/144) informaram não ter realizado o exame e 1,4% (2/144) não souberam informar. O padrão radiológico mais freqüente foi o infiltrado focal, 26,6% (29/109), seguido por áreas de condensação, 20,1% (22/109).

Com relação ao desfecho, 81,3% (117/144) dos casos tiveram alta por cura e 7,6% (11/144) abandonaram o tratamento. Houve um caso de falência do tratamento e um de mudança de diagnóstico.

O número de pacientes que apresentavam, conjuntamente, teste tuberculínico positivo (>10mm), alterações radiológicas e ou sintomas clínicos, e história prévia de contato corresponderam a 8,3% (12/144).

A avaliação dos casos por dois especialistas apresentou, no primeiro momento, 44 casos discordantes, o que corresponde a 30,3% (44/136) do total de casos avaliados. Para 32 casos discordantes, a diferença de classificação ocorreu quanto às categorias caso confirmado e caso provável, o que significa que em apenas 12 casos houve discordância quanto ao início do tratamento.

Discussão

Existem, na literatura, várias definições para o diagnóstico da tuberculose. Contudo, observa-se que ainda existe dificuldade em estabelecer um padrão clínico e laboratorial para a TB na infância e adolescência, e conseqüentemente, para se fazer uma definição operacional dessa doença.

Starke¹⁰ considera a tríade “TT positivo, alterações radiológicas (ou de exame físico do paciente) e a descoberta de um contato prévio da criança com um adulto doente” como o “padrão ouro” para o diagnóstico da TB nesta faixa etária. Contudo, nem sempre se consegue obter esses dados e, na maioria das vezes, os exames não são de fácil interpretação⁸. Foi o que se verificou neste estudo: de 27,7% (40/144) dos indivíduos que tinham todas essas informações, apenas 30% (12) poderiam ser incluídos na tríade de Starke.

Para a definição de caso de TB, foi utilizado critério semelhante ao de Pereira²³, que considerou caso de tuberculose, em todas as formas clínicas, notificados entre 1990 e 1999 ao Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, sendo os mesmos submetidos a uma revisão posterior por dois especialistas. Abordagem semelhante foi utilizada no REVAC-BCG²⁴ (ensaio clínico desenvolvido em Salvador e Manaus, para avaliação da 2ª dose da vacina BCG.). Rodrigues et al.²⁵, em estudo desenvolvido na Inglaterra, em descendentes de asiáticos, também usou o sistema de notificação, excluindo aqueles que posteriormente tiveram mudança de diagnóstico.

Outros autores têm utilizado parâmetros diferentes. Houston et al.²⁶, em um estudo de caso-controle no Canadá, definiu como casos de TB aqueles com comprovação bacteriológica, patológica, radiológica, ou mesmo os que apresentavam resposta clínica ao tratamento. No ensaio clínico realizado em Malawi, o diagnóstico foi dado como certo quando o indivíduo tinha uma cultura de

³ Em determinado período da pesquisa, houve falta de tuberculina (PPD RT23) no Estado, fazendo com que muitos pacientes deixassem de realizar o TT.

escarro positiva e pelo menos uma outra amostra de escarro positiva em outra cultura ou microscopia²⁷; casos prováveis eram todos os outros com resultado bacteriológico positivo. Sepúlveda et al.²⁸, no Chile, trabalhando com indivíduos na faixa etária de 15 a 35 anos, consideraram pacientes com TB pulmonar aqueles com presença de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) em pelo menos uma de duas baciloscopias, com confirmação da cultura positiva e com anormalidades radiológicas compatíveis com a doença. Myint et al.²⁹, por sua vez, em um estudo em crianças menores de cinco anos hospitalizadas em Burma, utilizaram um sistema de escores adaptado da OMS para definição de casos.

Dentre os 144 pacientes dessa série de casos, 77,15% (111/144) apresentavam a forma pulmonar de TB, o que se assemelha ao encontrado na literatura, tanto em adultos quanto em crianças³⁰.

A idade é um fator importante na epidemiologia da TB em crianças e adolescentes. Sabe-se que as crianças com menos de cinco anos são mais susceptíveis, assim como essa susceptibilidade volta a crescer na faixa de 15 a 59 anos³¹.

Em um estudo realizado nos Estados Unidos, 60% dos casos de TB em crianças ocorreu abaixo dos cinco anos de idade; a faixa entre cinco e 14 anos tem sido freqüentemente chamada "idade favorecida", porque é onde ocorre o menor número de casos de TB em relação a toda população. O mesmo estudo aponta que as taxas voltam a crescer na adolescência, sobretudo no sexo feminino. Já na infância, a distribuição do sexo nos casos de TB é de 1:1³².

Nessa série de casos houve um predomínio de casos no sexo masculino divergindo dos dados da literatura³³. Contudo, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

É conhecida a importância da história do contato para o diagnóstico de TB na infância e adolescência, sobretudo se esse contato mora na mesma casa e tem BAAR positivo. Nestas situações, o risco de infecção e de adoecimento posterior

é maior^{34,35,36}. Os achados do presente estudo reforçam esse pressuposto: 73,6% (53/72) daqueles que referiram história de contato apontaram ter o mesmo ocorrido com um parente e 59,7% (43/72) informaram ser o contato intradomiciliar.

Aceita-se que 30 a 50% dos contatos intradomiciliares com adultos com TB pulmonar se tornarão infectados². Em estudo realizado no Rio de Janeiro, com o objetivo de detectar doença ou infecção tuberculosa em comunicantes, na faixa etária de 0 a 15 anos, de pacientes com TB pulmonar, observou-se que 41,3% (75/184) dos comunicantes estavam infectados e 13,6% (25/184) apresentavam a doença. A fonte de infecção foi a intradomiciliar em 92,4% (170/184) dos casos³⁷.

Em um estudo de caso-controle realizado em Recife para avaliar a associação entre a resposta do TT e a vacina BCG neonatal, em 330 crianças com menos de 15 anos, que tinham contato domiciliar com pacientes portadores de TB, não foi verificada associação entre a positividade ($\geq 10\text{mm}$) no TT e o tempo de doença no paciente com o qual a criança teve contato, o número de residentes no domicílio, nem com o nível de contato com o paciente. A simples presença de um paciente bacilífero no domicílio, mais sintomas clínicos, pareceu constituir o principal fator de risco para transmissão³⁸.

Nessa série foram encontrados indivíduos que já haviam feito um tratamento anterior de TB, sendo que um deles referiu dois tratamentos anteriores. Um número elevado de pacientes informou ter tomado a medicação até a conclusão do tratamento. Este é um aspecto preocupante em relação à TB na criança e adolescente, porque reflete uma falha na organização dos serviços de saúde para tratar e monitorar esses pacientes após o tratamento.

Em outubro de 1998 foi lançado o Plano Nacional de Controle da Tuberculose³⁹, cuja eficácia exige o comprometimento dos três níveis de gestão do SUS (União, Estado e Municípios); envolver obrigatoriamente a participação social e as organizações não governamentais. O plano introduz duas inovações: o tratamento supervisionado e um bônus de R\$150,00 (cento e cinquenta reais) e R\$ 100,00 (cem reais) para cada caso de tuberculose diagnosticado, tratado e curado,

respectivamente se foi usado ou não o tratamento supervisionado. Um bom programa de controle da TB, com detecção e tratamento precoce dos adultos infectados, é o melhor caminho para diminuir a doença em crianças e adolescentes⁴⁰.

No que diz respeito ao tempo de adoecimento até o diagnóstico, como foi visto nos resultados a grande maioria referiu estar doente há meses, dando uma média de cinco meses. Os sintomas apresentados pelos participantes dessa série de casos não diferem dos descritos por outros autores^{8, 11}.

Um fato interessante é que a expectoração esteve presente em algum período em 61% dos indivíduos, talvez essa fosse a ocasião da identificação dos bacilíferos. Entretanto, à época da entrevista, a presença de tosse com expectoração, já havia diminuído para 46,6%, sendo que, desses, 6,3% apresentavam tosse com escarro e sangue e o restante apresentava tosse seca, já não sendo mais possível a coleta de escarro para pesquisa do BAAR e cultura, dificultando muitas vezes a confirmação diagnóstica.

Esse é um grave problema, que apresenta duas importantes vertentes: a primeira refere-se ao acesso ao serviço de saúde. Como a TB é uma doença que acomete mais aos menos favorecidos, é comum a demora na procura do serviço de saúde e na realização do diagnóstico. Os dados desse estudo apontam uma demora de mais de 60 dias, em 61,8% (90/144) dos casos. O atual Programa de Saúde da Família (PSF), aliado ao Plano de Controle da Tuberculose (PCT) muito poderão contribuir para minimizar essa dificuldade.

A segunda vertente é que, geralmente, as crianças que foram expostas a doentes são identificadas durante o processo de investigação de adultos suspeitos de TB pulmonar, quando atendidos nos serviços públicos de saúde⁴¹ Ocasão em que o médico dificilmente pode descobrir se a criança foi infectada. O teste tuberculínico pode ser não reativo, a radiografia de tórax estar normal e a criança não apresentar sinais ou sintomas de TB, e, contudo algumas crianças podem já ter sido infectadas com *M. tuberculosis*.

Esse não reconhecimento ocorre porque o desenvolvimento de hipersensibilidade tardia para tuberculina pode durar cerca de três meses, e crianças menores de cinco anos podem desenvolver formas graves de TB, como a miliar ou a meníngea, em um tempo inferior, ou seja, antes que o TT se torne positivo⁶. Do total de casos observados e que realizaram TT, 71,1% (42/59) apresentaram reação positiva ao teste, alterações radiológicas foram identificadas em 80,1% (109/136), sintomas clínicos em: 74,3% (107/144) A tuberculose, na criança e no adolescente, é diretamente proporcional ao caso de adultos com tuberculose doença, sobretudo se a criança tem menos de cinco anos e o contato é intradomiciliar.

Conclusões

Os achados do presente trabalho reforçam os dados existentes na literatura, quanto à dificuldade diagnóstica da TB em crianças e adolescentes. A presença de sintomas sugestivos da doença estiveram presentes em um percentual de 6,3% a 40,3%, à época da entrevista. Enquanto os antecedentes de febre e tosse, estiveram presentes em 74,3% e 79,9% respectivamente.

O TT>10mm, alterações radiológicas ou sintomas clínicos e contato prévio com indivíduo com TB concomitantemente, ocorreu apenas em 8,3% (12/144) dos casos estudados.

Face ao exposto, recomenda-se a realização de investigações para validação de características que firmem o diagnóstico de tuberculose e que possam ser utilizados na Rede Pública de Saúde, a exemplo dos critérios propostos pelo Ministério da Saúde e a validação de técnicas diagnósticas já aplicadas em adultos para o diagnóstico em crianças e adolescentes.

Recomenda-se também um trabalho efetivo de investigação dos comunicantes dos pacientes com TB.

Tabela 1 Distribuição dos casos de TB, em crianças e adolescentes, segundo a forma clínica, notificados na Rede Pública de Saúde da RMR de maio de 2001 a julho de 2003

Forma clínica	N	%
Pulmonar	111	77,1
Extra-pulmonar	33*	22,9
Pleural	07	4,9
Miliar	00	0,0
Ganglionar	17	11,8
Óssea	01	0,7
Meningea	02	1,4
Outras	06	4,2
Total	144	100,0

* Total geral referente a forma extra – pulmonar.

Tabela 2 Distribuição dos casos de TB em crianças e adolescentes, segundo o sexo e a faixa etária, notificados na Rede Pública de Saúde da RMR, maio de 2001 a julho de 2003

Faixa etária (anos)	Masculino		Feminino		Total	
	N	%	N	%	N	%
07 – 09	10	58,8	07	41,2	17	100,0
10 – 14	29	56,8	22	43,2	51	100,0
15 – 19	44	57,8	32	42,2	76	100,0

$\chi^2 = 0,02$; 2Gl; $p = 0,987$

Tabela 3 Caracterização do quadro clínico apresentado pelos casos (crianças e adolescentes da RMR) por ocasião da entrevista. Maio de 2001 a julho de 2003

Sintomas	Sim		Não	
	N	%	N	%
Febre	58	40,3	86	59,7
Tosse seca	43	29,9	101	70,1
Tosse com escarro (sem sangue)	58	40,3	86	59,7
Tosse com escarro (com sangue)	9	6,3	135	93,7
Sudorese	46	31,9	98	68,1
Dor no peito	44	30,6	100	69,4
Dor nas costas	49	34,0	95	66,0
Perda de peso	42	29,2	102	70,8

Tabela 4 Distribuição dos casos de TB em crianças e adolescentes, segundo a faixa etária e forma clínica, notificados na Rede Pública de Saúde da RMR, maio de 2001 a julho de 2003

Faixa etária (anos)	Pulmonar		Extra-pulmonar		Total	
	N	%	N	%	N	%
07 – 09	13	76,5	04	23,5	17	100,0
10 – 14	34	66,7	17	33,3	51	100,0
15 – 19	64	84,2	12	15,8	76	100,0

$\chi^2 = 0,02$; 2Gl; p = 0,987

Tabela 5 Relação da forma clínica e faixa etária com a positividade da baciloscopia, notificados na Rede Pública de Saúde da RMR, maio de 2001 a julho de 2003.

Variáveis	Positiva		Negativa		Total	
	N	%	N	%	N	%
Forma clínica*						
Pulmonar	53	74,6	18	25,4	71	100,0
Extra pulmonar	01	9,1	10	90,9	11	100,0
Faixa etária†						
7-14	15	51,7	14	48,3	29	100,0
15-19	41	74,5	14	25,5	55	100,0

*Fisher: p = 0,0005

† $\chi^2 = 3,48$; p= 0,62

Agradecimentos

O financiamento da Organização Panamericana de Saúde através de seu programa de Financiamentos para Teses de Doutorado contribuiu para a operacionalização deste estudo.

A autora agradece também à Fundação de Apoio a Pesquisa de Pernambuco (FACEPE) pelo auxílio a pesquisa, sobretudo pelas bolsas oferecidas aos técnicos de pesquisa que muito contribuíram com o trabalho de campo. As Secretarias de Municipais da RMR que abriram suas portas para realização desse estudo.

Referências bibliográficas

1. Raviglione MC. TB epidemic from 1992-2002. *Tuberculosis* 2003; 83 (1-3): 4-14.
2. Zulmla A, Grange JM. Doing something about tuberculosis. *BMJ* 1999; 318(7189): 956.
3. Lienhardt C, Ogden JA. Tuberculosis control in resource-poor countries: have we reached the limits of the universal paradigm? *Trop Med and Int Health* 2004; 9(7): 833-41.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2003. Geneva, WHO/TB/2003.316.
5. Ridzon R, Kent JH, Valway S, Weismuller P, Maxwell R, Elcock M, et al. Outbreak of drug-resistant tuberculosis with second-generation transmission in a high school in California. *J Pediatr* 1997; 131(6): 863-8.
6. Stansberry SD. Tuberculosis in infants and children. *J Thorac Imaging* 1990; 5(2): 17-27.
7. Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. *Emerg Infect Dis* 1995; 1(4): 115-23.
8. Ussery XT, Valway SE, McKenna M, Cauthen GM, McCray E, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis among children in the United States: 1985 to 1994. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 2(4): 347-52.
9. Maltezou HC, Spyridis, P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child* 2000; 83(4): 343-46.
10. Starke JR. Tuberculosis in children. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25(3): 353-64.

11. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4Pt 1):1376-95.
12. Sant'Anna CC, Orfalais CT, March M F. A retrospective evaluation of a score system adopted by the Ministry of Health, Brazil in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood: a case control study. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2003; 45(2): 103-5.
13. Cartaxo CGB. Validação do Sistema de Pontos proposto pelo Ministério da Saúde-Programa Nacional de Controle da tuberculose, para diagnóstico da tuberculose em crianças e adolescentes, com baciloscopias negativas. (Tese Doutorado) Universidade Federal de Pernambuco (em elaboração).
14. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpeloni G, Mengoli. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of micobacteria. *J Clin Microbiol* 2004; 42(5): 2321-5.
15. Somoskovi A, Song Q, Mester J, Tanner C, Hale YM, Parsons LM, et al. Use of molecular methods to identify the Mycobacterium tuberculosis complex and other mycobacterial species and to detect rifampin resistance in MTBC isolates following growth detection with the BACTEC MGIT 960 system. 2003; *Clin Microbiol* 2003; 41 (7): 2822-6.
16. Rosen EU. The diagnostic value of an enzyme-linked immunosorbent assay using adsorbed mycobacterial sonicates in children. *Tubercle* 1990; 71(2): 127-30.
17. Barrera L, Miceli I, Ritacco V, Torrea G, Broglia B, Botta R, et al. Detection of circulating antibodies to purified protein derivative by enzyme-linked immunosorbent assay: its potential for the rapid diagnosis of tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8(11): 763-7.

18. Mello FCQ. Modelos preditivos para o diagnóstico da tuberculose pulmonar paucibacilar. (Tese Doutorado) –Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina; 2001.
19. Katoch VM. Newer diagnostic techniques for tuberculosis. Indian J Med Res. 2004; 120(4): 418-28.
20. Narayana S. Molecular epidemiology of tuberculosis. Indian J Med Res. 2004; 120(4): 233-47.
21. Schluger NW, Kinney D, Harkin TJ, Rom WN. Clinical utility of the polymerase chain reaction in the diagnosis of infections due to *Mycobacterium tuberculosis*. Chest 1994; 105(4): 1116-21.
22. Pierre C, Olivier C, Lecossier D, Boussougant Y, Yeni P, Hance AJ. Diagnosis of primary tuberculosis in children by amplification and detection of mycobacterial DNA. Am Rev Respir Dis 1993; 147(2): 420-4.
23. Pereira SM. Efetividade da 1ª dose da vacina BCG em crianças contra tuberculose em Salvador, 1990-1999. (Tese. Doutorado). Salvador: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia; 2000.
24. Barreto ML, Rodrigues LC, Cunha SS, Pereira S, Hijjar MA, Ichihara MY, et al. Design of the Brazilian BCG-REVAC trial against tuberculosis: a large, simple randomized community trial to evaluate the impact on tuberculosis of BCG revaccination at school age. Control Clin Trials 2002; 23(5): 540-53.
25. Rodrigues LC, Noel GO, Smith PG. BCG vaccination in the first year of life protects children of Indian subcontinent ethnic origin against tuberculosis in England. J Epidemiol Comm Health 1991; 45(1): 78-80.

26. Houston S, Fanning A, Soskolne CL, Fraser N. The effectiveness of bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination against tuberculosis. A case-control study in Treaty Indians, Alberta, Canada. *Am J Epidemiol* 1990; 13(1): 340-8.
27. Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet* 1996; 348(9019): 17-24.
28. Sepulveda RL, Parcha C, Sorensen RU. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. *Tuber Lung Dis* 1992; 73(6): 372-7.
29. Myint TT, Win H, Aye HH, Kyaw-Mint TO. Case-control study on evaluation of BCG vaccination of newborn in Rangoon, Burma. *Ann Trop Paediatr* 1987; 7(3): 159-66.
30. Kabra SK, Lodha R, Seth V. Category based treatment of tuberculosis in children. *Indian Pediatr* 2004; 41(9): 927-37.
31. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999; 282(7): 677-86.
32. Gocmen A, Cengizlier R, Ozcelik U, Kiper N, Senuyar R. Childhood tuberculosis: a report of 2,205 cases. *Turk J Pediatr* 1997; 39(2): 149-58.
33. Salim MAH, Declercq E, Van Deun A, Saki KA. Gender differences in tuberculosis: a prevalence survey done in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(8): 952-7.

34. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(3): 278-85.
35. Devadatta S, Dawson JJ, Fox W, Janardhanam B, Radhakrishna S, Ramakrishnan CV, et al. Attack rate of tuberculosis in a 5-year period among close family contacts of tuberculous patients under domiciliary treatment with isoniazid plus PAS or isoniazid alone. *Bull World Health Organ* 1970; 42(3): 337-51.
36. Starke JR, Jacobs R, Jereb J. Resurgence of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1992; 120(6): 839-55.
37. Caldeira ZM, Sant'Anna CC, Aide MA. Tuberculosis contact tracing among children and adolescents, Brazil. *Rev S Publ* 2004; 38(3): 339-45.
38. Albuquerque M FM, Ximenes RA, Campelo AR, Sarinho E, Cruz M, Maia Filho V. Neonatal BCG vaccine and response to the tuberculin test in BCG vaccinated children in contact with tuberculosis patients in Recife, Brazil. *Trop Pediatr* 2004; 50(1): 32-6.
39. Ruffino-Netto A. Tuberculose a calamidade negligenciada. *Rev Soc Brás Méd Trop.* 2002; 35(1): 1-13.
40. Natal S. Tuberculose na criança. *Bol Pneu Sanit* 2000; 8(2): 1-7.
41. Starke JR, Watts TKT. Tuberculosis in the pediatric population of Houston. *Pediatrics* 1989; 84(1):28-35.

5 - CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

5 - Conclusões e Recomendações

Conclusões

Os conhecimentos acumulados sobre o efeito protetor da revacinação com BCG contra a tuberculose ainda são insuficientes para definir a sua recomendação. Ainda permanecem dúvidas quanto à sua efetividade, à melhor época para sua aplicação, se a mesma deve ser repetida e quais os efeitos dessa repetição.

A comparação dos resultados do estudo de caso controle desenvolvido em Recife com os do estudo de intervenção realizado em Salvador e Manaus não permite, até o momento, juízo definitivo quanto à diferença do efeito protetor nos dois estudos. Entre as explicações mais plausíveis estariam a variação ao acaso ou um viés de seleção no estudo de caso-controle, bem como a diferenças na idade à vacinação, na idade dos casos ou na incidência de tuberculose nas duas cidades.

Os achados do presente trabalho reforçam os dados existentes na literatura, quanto à dificuldade diagnóstica da TB em crianças e adolescentes. Embora os antecedentes de febre e tosse tenham estado presentes em, respectivamente, 74,3% e 79,9% dos pacientes, o relato de sintomas sugestivos da doença à época da entrevista ocorreu em um percentual que variou de 6,3% a 40,3%. A presença concomitante de TT>10mm, alterações radiológicas ou sintomas clínicos, e contato prévio com indivíduo com TB, ocorreu em apenas em 8,3% (12/144) dos casos estudados o que configura que a tríade de Starke foi de pouco valor nesse grupo.

Recomendações

A OMS recomenda a realização de novas pesquisas relacionadas com a vacina BCG, abordando, sobretudo, as implicações resultantes de doses repetidas, a comparação dos efeitos imunológicos da vacina em populações nas quais foram constatadas diferenças em seu efeito protetor e a averiguação das várias hipóteses relativas à variabilidade da sua eficácia.

Recomenda-se, pela sua maior factibilidade, a replicação do estudo de caso controle da efetividade da segunda dose, em outras capitais brasileiras, objetivando gerar subsídios que permitam uma redefinição da política de revacinação com BCG no Brasil.

Face às dificuldades do diagnóstico em crianças e adolescentes, explicitadas na série de casos, recomenda-se a realização de investigações para validação de características que firmem o diagnóstico de tuberculose nessa faixa etária, e que possam ser utilizados na Rede Pública, a exemplo do sistema de escore proposto pelo Ministério da Saúde. Recomenda-se também o desenvolvimento de estudos para validação de técnicas diagnósticas já aplicadas em adultos, para o diagnóstico em crianças e adolescentes. Sugere-se ainda um trabalho efetivo de investigação dos comunicantes dos pacientes com TB.

6 - ANEXOS



6 - Anexos

- Anexo – 1** - Folha de Rosto para Pesquisa em Seres Humanos, enviada a Comissão Nacional de Ética Médica

- Anexo – 2** - Parecer do Coordenador da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

- Anexo – 3** - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

- Anexo – 4** - Parecer do Comitê de Ética da Organização Panamericana de Saúde

- Anexo – 5** - Questionário utilizado pelo Grupo de Pesquisa em Tuberculose da Pós-Graduação em Medicina Tropical da UFPE, onde foram coletados os dados desta tese

- Anexo – 6** - Carta ao pneumologista

- Anexo – 7** - Classificação dos casos de tuberculose – Revisão do pneumologista



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS (versão outubro/99)

1. Projeto de Pesquisa: AVALIACÃO DA EFICÁCIA DA 2ª DOSE DA VACINA BCG CONTRA TUBERCULOSE			
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso)		3. Código: 4.	4. Nível: (Só áreas do conhecimento 2 a 4) 4.01
5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso) CIÊNCIAS DA SAÚDE		6. Código(s):	7. Fase: (Só área temática 3) I () II () III () IV ()
8. Unitermos: (3 opções) VACINA BCG . TUBER . EFICÁCIA VACINAL			
SUJEITOS DA PESQUISA			
9. Número de sujeitos No Centro: 201 Total: 1165		10. Grupos Especiais: <18 anos (X) Portador de Deficiência Mental () Embrão/Feto () Relação de Dependência (Estudantes, Militares, Presidiários, etc) () Outros (X) Não se aplica ()	
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
11. Nome: ODIMARILES MARIA SOUZA DANTAS			
12. Identidade: 559.442 SSP-PE	13. CPF: 030114704-30	19. Endereço (Rua, nº): CEL. HERRAQUE	20. CEP: 53030-100
14. Nacionalidade: BRASILEIRA	15. Profissão: DOCENTE	21. Cidade: OLINDA	22. U.F.: PE
16. Maior Titulação: MESTRE	17. Cargo: DOCENTE	23. Fone: 34296052	24. Fax: 32718527
18. Instituição a que pertence: UFPE - CCS - DEPTO. NATELMO INFANTIL		25. E-mail: odi@elogica.com.br	
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: 24/10/2001			
Assinatura <i>Odimariles</i>			
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO			
26. Nome: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO		29. Endereço (Rua, nº): AV. PAFF. MORAES REGO S/N CIDADE UNIVERSITÁRIA	
27. Unidade/Orgão:		30. CEP: 50670-901	31. Cidade: RECIFE
28. Participação Estrangeira: Sim () Não (X)		32. U.F.: PE	33. Fone: 32718527
34. Fax: 32718527		35. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (X) Nacional () Internacional () (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. Nome: Prof. Fernando Cordeiro Cargo: Diretor Técnico Data: 25/10/2001			
Assinatura <i>Fernando Cordeiro</i> Diretor Técnico - HC SIAP 458812 - UFPE			
PATROCINADOR			
36. Nome		39. Endereço	
37. Responsável:		40. CEP:	41. Cidade:
38. Cargo/Função:		42. U.F.:	43. Fone:
		44. Fax:	
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP			
45. Data de Entrada: 25/10/2001	46. Registro no CEP: 083/2001-CEPICCS	47. Conclusão: Aprovado (X) Data: 06/10/2001	48. Não Aprovado () Data: / /
49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: Data: / / Data: / /			
Encaminhamento a CONEP: 50. Os dados acima para registro () 51. O projeto para apreciação () 52. Data: / /		53. Coordenador Nome: <i>Vanice Pinheiro Ramos</i> Assinatura Anexar o parecer coautenticado	
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP			
54. Nº Expediente:		55. Data Recebimento:	
55. Processo:		57. Registro na CONEP:	
58. Observações:			

ENVIADO POR: CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

NO. TEL: 61 315 2472

11 SET. 2001 11:37 P2



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 978/2001

Registro CONEP = 2666 (Este nº deverá ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Protocolo CEP = 083/2001-CEP/CCS Processo nº 25000.081908/2001-26
Projeto de Pesquisa: "Avaliação da eficácia da 2ª dose da Vacina BCG contra tuberculose"

Pesquisador Responsável: Dra. Odimariles Maria Souza Dantas
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco / PE
Área Temática Especial : Novos procedimentos...

Ao se proceder à análise do protocolo em questão, cabem as seguintes considerações:

- a) as informações enviadas atendem aos aspectos fundamentais da Res. CNS 196/96, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;
- b) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da instituição supracitada.

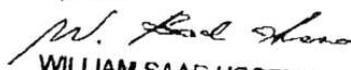
Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta – se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, com as seguintes recomendações a serem acompanhadas pelo CEP :

1) Rever o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, que apesar de se apresentar em linguagem adequada, apresenta solução de continuidade na transmissão da idéia (ver final da pag.1 e início da pag.2 do referido termo). A seção de assinatura deve se constituir no último item.

2) Informar a fonte de recursos.

Situação : Projeto aprovado com recomendações.

Brasília, 23 de agosto de 2001.


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP-MS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da Pesquisa: Avaliação da eficácia da 2ª Dose da Vacina BCG em crianças de 07 a 16 anos residentes em Recife.

Coordenadora: Odimariles Maria Souza Dantas

Conselho Regional de Medicina nº 2663

Prezado Sr (a).

Estamos fazendo um estudo sobre a Vacina BCG para conhecer algumas coisas sobre essa vacina: 1º) É nosso interesse saber se a vacina que está sendo feita em Recife está dando um bom resultado. 2) Queremos entender se a vacina está ajudando as crianças de Recife a não adoecerem de tuberculose. 3º) Se as crianças que recebem duas doses da vacina adoecem menos que aquelas que receberam apenas uma dose.

A razão para fazer esse estudo é para tentar melhorar o programa de controle da tuberculose. Pois mesmo esta vacina já existindo há muito tempo, muitas crianças ainda continuam adoecendo de tuberculose. Esse trabalho pode nos ajudar a entender o que é melhor para as crianças do Recife e também do nosso estado e país.

Caso o Sr. (a) concorde que seu filho (a) participe desse estudo nós vamos fazer algumas perguntas sobre seu modo de vida, sua casa, seu trabalho, seu salário, seus estudos. Vamos também verificar o cartão de vacina de seu filho (a) e examinar o braço direito dele (a) para ver se a vacina BCG que ele (a) tomou deixou uma marca (cicatriz). Caso o Sr. (a), concorde em participar, nós pedimos que assine este papel, dizendo que entendeu as explicações e que está concordando. Se o Sr. (a) não quiser que seu filho (a) participe isso não vai mudar o atendimento de seu filho (a) aqui no Posto.

Eu _____,
RG. nº. _____, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos direitos abaixo relacionados, concordo que meu filho participe.

1. A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa.
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuação dos meus cuidados e tratamento.
3. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caracter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade.
4. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando.
5. A disponibilidade de tratamento médico e a indenização que legalmente tenha direito, por parte da instituição à saúde, em caso de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa, e
6. Que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Tenho ciência do exposto acima e concordo em participar do estudo.

Recife, de de 20

Assinaturas:

Responsável _____ :

1ª Testemunha _____

2ª Testemunha _____

Pesquisador principal _____



ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

525 TWENTY-THIRD STREET, N.W., WASHINGTON, D.C. 20037-2895, E.U.A.

TELEFONO (202) 974-3000

REFERENCIA: HDP/HDR/RG-T/BRA/3041

30 de julio de 2001

Dra. Odimariles Maria Souza Dantas
Rua Coronel Henrique Guimarães 116
Bairro Novo Olinda
Pernambuco, PE
Brasil 53030-100

Estimada Dra. Dantas:

Tenemos el agrado de informarle que su proyecto de investigación "Avaliação da eficácia da segunda dose da vacina BCG contra tuberculose em crianças de 07 a 16 anos no Município do Recife", el cual fue aprobado por el Director de la OPS para recibir una subvención, ha recibido la aprobación final del Comité de Revisión Ética de la OPS (PAHOERC).

Le adjuntamos el Acuerdo de Subvención para Tesis de Postgrado en Salud Pública para revisión y firma. Una vez recibido el Acuerdo firmado, solicitaremos a la Oficina de Finanzas que autorice a nuestra Representación en Brasil la entrega del primer desembolso. La fecha de este desembolso será la fecha de inicio oficial del proyecto, el cual terminará 18 meses más tarde.

Para su información nos permitimos anexarle lo siguiente:

- *Guía para la preparación del informe técnico final.* La entrega del informe final es condición para el último desembolso. Este informe debe ser presentado en forma impresa y en archivo electrónico, de preferencia MS Word.
- *Formulario 301 de la OPS para preparar el informe financiero.*

Ambos informes deben ser entregados en un periodo **no mayor de tres meses después de la fecha de terminación del proyecto.**

Reciba nuestras felicitaciones por la subvención que le ha sido otorgada y nuestros mejores deseos por el éxito del proyecto.

Atentamente,

Alberto Pellegrini Filho
Secretariado
Comité Asesor Interno de Investigaciones

Adjunto

cc: PWR - BRAZIL

**FATORES PREDITIVOS DO RESULTADO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE
PULMONAR : CONTRIBUIÇÕES DA EPIDEMIOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR
PARA O PROGRAMA DE CONTROLE**

DADOS GERAIS		
1. Unidade de Saúde	<input type="text"/>	2. Distrito <input type="text"/>
	<input type="text"/>	3. Data da entrevista / /
4. Identificação (Preenchido pelo coordenador)	<input type="text"/>	5. Número da ficha (Preenchido pelo coordenador)
	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6. Número do prontuário (Preenchido pelo coordenador)		
<input type="text"/> - <input type="text"/>		
7. Número do SINAN (Preenchido pelo coordenador)		8. Observação de cicatriz vacinal (Preenchido pelo coordenador)
<input type="text"/>		1. Uma cicatriz 2. Duas cicatriz 3. Nenhuma <input type="checkbox"/>
DADOS DO CASO ÍNDICE		
9. Nome do Paciente	9.1 Apelido	10. Sexo
<input type="text"/>	<input type="text"/>	1. Masculino <input type="checkbox"/> 2. Feminino <input type="checkbox"/>
11. Qual a sua idade	12. Qual a data do seu nascimento ?	13. Data do início do tratamento (Preenchido pelo coordenador)
<input type="text"/> Anos <input type="text"/> Meses	/ /	/ /
14. Nome da Mãe		
<input type="text"/>		
15. Respondente		16. Nome do respondente (Caso não seja o paciente)
1. Paciente 2. Pai 3. Mãe 4. Outro familiar 5. Outro acompanhante <input type="checkbox"/>		<input type="text"/>
DADOS DO DOMICÍLIO		
17. Rua	18. Número	19. Apto
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
20. Ponto de referência		
<input type="text"/>		
<input type="text"/>		
<input type="text"/>		
21. Telefone		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	Ramal <input type="text"/>
23. Bairro		23.1 Código do Bairro (Preenchido pelo coordenador)
<input type="text"/>		<input type="text"/>
24. CEP (Preenchido pelo coordenador)	25. Setor censitário (Preenchido pelo coordenador)	26. Distrito (Preenchido pelo coordenador)
<input type="text"/> - <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

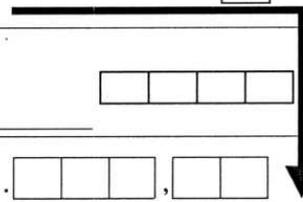
FATORES PREDITIVOS DO RESULTADO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR : CONTRIBUIÇÕES DA EPIDEMIOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR PARA O PROGRAMA DE CONTROLE

HISTÓRIA DE CONTATO					
27. Conhece alguém com tuberculose ? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não (Siga para questão 32) <input type="checkbox"/> 9. Não sabe informar <input type="checkbox"/>		28. Quando esta pessoa esteve doente ? 1. Agora está doente <input type="checkbox"/> 2. Há menos de um ano <input type="checkbox"/> 3. Há mais de um ano <input type="checkbox"/> 4. Há mais de cinco anos <input type="checkbox"/> 8. Não sabe informar <input type="checkbox"/> 9. Inaplicável <input type="checkbox"/>			
29. Qual o seu grau de contato com essa pessoa que você conhece com tuberculose ? Caso a resposta seja 1 ou 3, especificar. 1. Parente <input type="checkbox"/> 2. Amigo <input type="checkbox"/> 3. Outro <input type="checkbox"/> 8. Não sabe informar <input type="checkbox"/> 9. Inaplicável <input type="checkbox"/>		30. A pessoa com tuberculose dormia na mesma casa com você (o paciente)? Caso a resposta seja 3, especificar. 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 3. Outro <input type="checkbox"/> 8. Não sabe informar <input type="checkbox"/> 9. Inaplicável <input type="checkbox"/>			
31. Por quanto tempo essa pessoa conviveu com você (o paciente) ? Caso a resposta seja 1, especificar quantos dias. 1. Horas <input type="checkbox"/> 4. Meses <input type="checkbox"/> 2. Dias <input type="checkbox"/> 8. Não sabe informar <input type="checkbox"/> 3. Semanas <input type="checkbox"/> 9. Inaplicável <input type="checkbox"/>					
HISTÓRIA CLÍNICA					
32. Já teve tuberculose antes ? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 9. Não sabe informar <input type="checkbox"/>		33. Há quanto tempo está doente ? Caso a resposta seja 2 ou 3, especificar quantas semanas ou meses. 1. De 1 a 7 dias <input type="checkbox"/> 2. De 2 a 4 semanas Quantos ? : <input type="text"/> <input type="text"/> 3. Meses Quantos ? : <input type="text"/> <input type="text"/> 8. Não sabe informar <input type="checkbox"/> 9. Inaplicável <input type="checkbox"/>			
34. Tem ou teve tosse ? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não (Siga para questão 36) <input type="checkbox"/> 9. Não sabe informar <input type="checkbox"/>		35. Tempo de tosse ? Caso a resposta seja 1 ou 3, especificar quantos dias e meses. <input type="checkbox"/> 1. De 1 a 7 dias <input type="checkbox"/> 2. De 2 a 4 semanas <input type="checkbox"/> 3. Meses Quantos ? : <input type="text"/> <input type="text"/> 8. Não sabe informar <input type="checkbox"/> 9. Inaplicável <input type="checkbox"/>			
36. Tem ou teve expectoração? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 9. Não sabe informar <input type="checkbox"/>		37. Teve ou tem febre ? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não (Siga para questão 39) <input type="checkbox"/> 9. Não sabe informar <input type="checkbox"/>			
38. Tempo de febre ? Caso a resposta seja 1 ou 3, especificar quantos dias e meses <input type="checkbox"/> 1. De 1 a 7 dias <input type="checkbox"/> 2. De 2 a 4 Semanas <input type="checkbox"/> 3. Meses Quantos ? : <input type="text"/> <input type="text"/> 8. Não sabe informar <input type="checkbox"/> 9. Inaplicável <input type="checkbox"/>		39. Teve ou tem aumento de gânglio ("landria") ? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não (Siga para questão 41) <input type="checkbox"/> 9. Não sabe informar <input type="checkbox"/>			
40. Que parte do corpo refere aumento de gânglio ("landria")? (9. Não sabe informar) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		41. Já recebeu vacina contra tuberculose ? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não (Siga para questão 43) <input type="checkbox"/> 9. Não sabe Informar <input type="checkbox"/>			
42. Quantas doses de vacina recebeu ? 1. Uma <input type="checkbox"/> 2. Duas <input type="checkbox"/> 9. Não sabe Informar <input type="checkbox"/>		43. Verificação do cartão vacinal pelo entrevistador 1. Uma dose <input type="checkbox"/> 2. Duas doses <input type="checkbox"/> 9. Não apresentou cartão (Siga para questão 46) <input type="checkbox"/>			
44. Data da primeira / /		45. Data da segunda dose / /			
46. ATUALMENTE, O QUE É QUE ESTÁ SENTINDO ?					
1. Sim		2. Não		3. Não informou	
46.1. Febre ? <input type="checkbox"/>	46.2. Tosse seca ? <input type="checkbox"/>	46.3. Tosse com escarro sem sangue? <input type="checkbox"/>	46.4. Tosse com escarro com sangue? <input type="checkbox"/>	46.5. Sua demais a noite ? <input type="checkbox"/>	46.6. Dor nas costas ? <input type="checkbox"/>
46.7. Dor no peito? <input type="checkbox"/>	46.8. Está perdendo peso ? <input type="checkbox"/>	46.9. Quantos quilos? <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		46.10. Outros <input type="text"/> <input type="text"/>	

FATORES PREDITIVOS DO RESULTADO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR : CONTRIBUIÇÕES DA EPIDEMIOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR PARA O PROGRAMA DE CONTROLE

<p>47. Já fez tratamento para tuberculose alguma vez na sua vida?</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não (Siga para questão 52) <input type="checkbox"/></p> <p>3. Não sabe <input type="checkbox"/></p>	<p>48. Quantos tratamentos para tuberculose o Sr. fez na sua vida ?</p> <p>1. Um tratamento <input type="checkbox"/></p> <p>2. Dois tratamentos <input type="checkbox"/></p> <p>3. Três tratamentos <input type="checkbox"/></p> <p>9. Não se aplica <input type="checkbox"/></p>
<p>49. Na última vez que fez tratamento para tuberculose ficou bom com o tratamento?</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>3. Não se aplica <input type="checkbox"/></p>	<p>50. Na última vez que fez o tratamento para tuberculose tomou os remédios durante todo o tempo que o médico disse para tomar ?</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>3. Não lembra <input type="checkbox"/></p> <p>9. Não se aplica <input type="checkbox"/></p>
<p>51. Qual o principal motivo para o Sr(a) deixar de tomar os remédios (no último tratamento) Caso a resposta seja 7, especificar.</p> <p>1. Não se deu bem com a medicação <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não tinha dinheiro para o transporte até o posto <input type="checkbox"/></p> <p>3. Estava se sentindo bem e achou que não precisava mais de tomar os remédios. <input type="checkbox"/></p> <p>4. Não tinha tempo de ir ao posto. <input type="checkbox"/></p>	<p>5. Não era bem atendido no posto <input type="checkbox"/></p> <p>6. Faltou remédio no posto <input type="checkbox"/></p> <p>7. Outro motivo <input type="checkbox"/></p> <p>9. Não se aplica <input type="checkbox"/></p>
<p>52. Fuma ?</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>3. fumou, mas parou. <input type="checkbox"/></p> <p>8. Não informou. <input type="checkbox"/></p> <p>9. Não se aplica. <input type="checkbox"/></p>	<p>53. Gosta de tomar cerveja ou outra bebida ?</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não (Siga para questão 55) <input type="checkbox"/></p> <p>8. Não informou <input type="checkbox"/></p> <p>9. Não se aplica <input type="checkbox"/></p>
<p>54. Com que frequência bebe ?</p> <p>1. Todo dia <input type="checkbox"/></p> <p>2. Quando bebe, não consegue parar <input type="checkbox"/></p> <p>3. Semanalmente <input type="checkbox"/></p> <p>4. Raramente <input type="checkbox"/></p> <p>8. Não informou <input type="checkbox"/></p> <p>9. Não se aplica <input type="checkbox"/></p>	<p>55. Já fez teste de AIDS alguma vez ?</p> <p>1. Sim e foi positivo <input type="checkbox"/></p> <p>2. Sim e foi negativo <input type="checkbox"/></p> <p>3. Não fez <input type="checkbox"/></p> <p>8. Não sabe <input type="checkbox"/></p> <p>9. Não informou <input type="checkbox"/></p>
DADOS SOBRE O ATENDIMENTO	
<p>56. Quando começou com esta doença, qual o serviço de saúde que procurou ?</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>57. Qual rua fica esse serviço de saúde que procurou ?</p> <p><input type="text"/></p>
<p>58. Qual bairro fica esse serviço de saúde que procurou ?</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>59. Esse serviço de saúde é o que procura na maioria das vezes que adoecer ?</p> <p>1. Sim (Siga para questão 63) <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p>
<p>60. Qual o serviço de saúde que procura na maioria das vezes que adoecer ?</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>61. Qual rua fica esse serviço de saúde que procurou ?</p> <p><input type="text"/></p>
<p>62. Qual bairro fica esse serviço de saúde que procurou ?</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>63. Em quantos serviços de saúde foi atendido com esta doença até o momento ?</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>64. O Sr. recebe a visita da equipe do PSF na sua casa ?</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>3. Não sabe informar <input type="checkbox"/></p>	
DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS	
<p>65. Qual é a relação do doente com a pessoa responsável pela família ?</p> <p>01. Pessoa responsável <input type="checkbox"/></p> <p>02. Cônjuge, Companheiro(a) <input type="checkbox"/></p> <p>03. Filho(a), Enteadado(a) <input type="checkbox"/></p> <p>04. Pai, Mãe, Sogro(a) <input type="checkbox"/></p> <p>05. Neto(a), Bisneto(a) <input type="checkbox"/></p> <p>06. Irmão, Irmã <input type="checkbox"/></p> <p>07. Outro parente <input type="checkbox"/></p> <p>08. Agregado(a) <input type="checkbox"/></p> <p>09. Pensionista <input type="checkbox"/></p> <p>10. Empregado(a) doméstico(a) <input type="checkbox"/></p> <p>11. Parente do Empregado(a) doméstico(a) <input type="checkbox"/></p> <p>12. Individual em domicílio coletivo <input type="checkbox"/></p>	
<p>66. Quantas pessoas moram e dormem na sua casa ?</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>	
<p>67. Número da família (Preenchido pelo coordenador)</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>68. Mora neste Município desde que nasceu ?</p> <p>1. Sim (Siga para questão 69) <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p>
<p>68.1. Há quanto tempo mora neste Município ?</p> <p><input type="text"/> anos <input type="text"/></p>	<p>69. Sabe ler e escrever</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p>

FATORES PREDITIVOS DO RESULTADO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR : CONTRIBUIÇÕES DA EPIDEMIOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR PARA O PROGRAMA DE CONTROLE

70. Frequenta escola ou creche ? 1. Sim, Rede Particular  Segue para questão 71 <input type="checkbox"/> 2. Sim, Rede Pública  Segue para questão 71 <input type="checkbox"/> 3. Não, Já frequentou  Segue para questão 73 <input type="checkbox"/> 4. Não, Nunca frequentou  Segue para questão 77 <input type="checkbox"/>	
PARA A PESSOA QUE FREQUENTA ESCOLA	
71. Qual é o curso que frequenta ? 01. Creche 02. Pré-escolar 03. Classe de alfabetização 04. Alfabetização de adultos 05. Ensino Fundamental ou 1º Grau – Regular seriado 06. Ensino Fundamental ou 1º Grau – Regular não-seriado 07. Supletivo (Ensino Fundamental ou 1º Grau)	08. Ensino médio ou 2º Grau – Regular seriado 09. Ensino médio ou 2º Grau – Regular não-seriado 10. Supletivo (Ensino Fundamental ou 2º Grau) 11. Pré-vestibular 12. Superior – Graduação 13. Mestrado ou Doutorado 14. Não frequenta atualmente
72. Qual é a série que frequenta ? 01. Primeira 02. Segunda 03. Terceira 04. Quarta 05. Quinta	06. Sexta 07. Sétima 08. Oitava 09. Curso não seriado 10. Não frequenta
PARA A PESSOA QUE NÃO FREQUENTA ESCOLA MAIS JÁ FREQUENTOU	
73. Qual é o curso mais elevado que frequentou, no qual concluiu pelo menos uma série? 01. Alfabetização de adultos 02. Antigo primário 03. Antigo ginásio 04. Antigo Clássico, Científico, ETC. 05. Ensino Fundamental ou 1º Grau	
06. Ensino médio ou 2º Grau 07. Pré-vestibular 08. Superior – Graduação 09. Mestrado ou Doutorado 10. Não concluiu nenhum curso	
74. Qual é a última série concluída com aprovação ? 01. Primeira 02. Segunda 03. Terceira 04. Quarta 05. Quinta	
06. Sexta 07. Sétima 08. Oitava 09. Curso não seriado 10. Nenhum	
75. Concluiu o curso no qual estudou ? 1. Sim 2. Não <input type="checkbox"/>	76. Qual é a espécie do curso mais elevado concluído ? 1. Superior (Graduação, Mestrado ou doutorado) – Especifique : _____ 2. Não superior <input type="checkbox"/> 3. Nenhum
INFORMAÇÕES SOBRE O CHEFE DA FAMÍLIA	
77. Na semana passada, o chefe da família trabalhou em alguma atividade remunerada ? (Inclusive a atividade de preparação de algum produto, venda ou prestação de algum serviço no próprio domicílio) 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não (Siga para questão 80) 	
78. Qual era a ocupação que o chefe da família exercia no trabalho principal na semana passada ? Atenção : Critérios para definir o trabalho principal na semana : a. Maior número de horas normalmente trabalhadas por semana; b. Trabalho que possui há mais tempo; e c. Maior rendimento mensal.	
79. Qual o rendimento do chefe da família no mês passado ? 0 – Não tem 9 - Não sabe informar	
<input type="text"/> . <input type="text"/> , <input type="text"/>	
80. Qual é o curso que o chefe da família concluiu ? 01. Alfabetização de adultos 02. Antigo primário 03. Antigo ginásio 04. Antigo Clássico, Científico, ETC. 05. Ensino Fundamental ou 1º Grau	
06. Ensino médio ou 2º Grau 07. Pré-vestibular 08. Superior – Graduação 09. Mestrado ou Doutorado 10. Não sabe informar 11. Não concluiu nenhum curso	
PARA AS PESSOAS COM 10 ANOS OU MAIS DE IDADE (Para as pessoas com menos de 10 siga para questão 99)	
81. Qual é o seu estado civil ? 1. Casado 2. Desquitado ou separado judicialmente 3. Divorciado	
4. Viúvo 5. Solteiro 6. Outro Especificar : _____	
82. Na semana passada, trabalhou em alguma atividade remunerada ? (Inclusive a atividade de preparação de algum produto, venda ou prestação de algum serviço no próprio domicílio) 1. Sim  Segue para questão 87 <input type="checkbox"/> 2. Não (Siga para questão 83) 	

FATORES PREDITIVOS DO RESULTADO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR : CONTRIBUIÇÕES DA EPIDEMIOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR PARA O PROGRAMA DE CONTROLE

<p>83. Na semana passada tinha algum trabalho remunerado do qual estava temporariamente afastado ? (Por motivo de férias, licença, falta voluntária, doença, más condições do tempo ou por outra razão)</p>	<p>1. Sim → Segue para questão 87</p> <p>2. Não (Siga para questão 84)</p>	<input type="checkbox"/>
<p>84. Na semana passada ajudou, sem remuneração, no trabalho exercido por pessoa conta-própria ou empregadora, moradora do domicílio, ou como aprendiz ou estagiário ?</p>	<p>1. Sim → Segue para questão 87</p> <p>2. Não (Siga para questão 85)</p>	<input type="checkbox"/>
<p>85. Na semana passada ajudou, sem remuneração, no trabalho exercido por pessoa moradora do domicílio empregada em atividade de cultivo, extração vegetal, criação de animais, caça, pesca ou garimpo ?</p>	<p>1. Sim → Segue para questão 87</p> <p>2. Não (Siga para questão 86)</p>	<input type="checkbox"/>
<p>86. Na semana passada trabalhou em atividade de cultivo, extração vegetal, criação de animais ou pesca, destinado à alimentação de pessoas moradoras do domicílio ?</p>	<p>1. Sim → Segue para questão 87</p> <p>2. Não → Segue para questão 96</p>	<input type="checkbox"/>
<p>87. Quantos trabalhos tinha na semana passada ? (O trabalho na produção para o próprio consumo deve ser contado somente quando for o único trabalho)</p>	<p>1. Um</p> <p>2. Dois ou mais</p>	<input type="checkbox"/>
<p>88. Qual era a ocupação que exercia no trabalho principal na semana passada ? Atenção : Critérios para definir o trabalho principal na semana : 1. Maior número de horas normalmente trabalhadas por semana; 2. Trabalho que possui há mais tempo; e 3. Maior rendimento mensal.</p>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<p>89. Qual era a atividade principal do negócio, firma, empresa, instituição ou entidade em que trabalhava na semana passada ?</p>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<p>90. Nesse trabalho era :</p>	<p>1. Trabalhador doméstico com carteira de trabalho assinada → Segue para questão 94.1</p> <p>2. Trabalhador doméstico sem carteira de trabalho assinada → Segue para questão 93</p> <p>3. Empregado com carteira de trabalho assinada → Segue para questão 94.1</p> <p>4. Empregado sem carteira de trabalho assinada → Segue para questão 91</p> <p>5. Empregador → Segue para questão 92</p> <p>6. Conta-própria → Segue para questão 93</p> <p>7. Aprendiz ou estagiário sem remuneração → Segue para questão 94.1</p> <p>8. Não remunerado em ajuda a membro do domicílio → Segue para questão 94.1</p> <p>9. Trabalhador na produção para o próprio consumo → Segue para questão 95.1</p>	<input type="checkbox"/>
<p>91. Neste emprego, era empregado pelo regime jurídico dos funcionários públicos ou como militar ?</p>	<p>1. Sim → Segue para questão 94.1</p> <p>2. Não → Segue para questão 93</p>	<input type="checkbox"/>
<p>92. Quantos empregados trabalhavam nesse negócio, firma, empresa ou entidade no mês passado ?</p> <p>1. Um</p> <p>2. Dois</p> <p>3. Três a cinco</p> <p>4. Seis a dez</p> <p>5. Onze ou mais</p>	<input type="checkbox"/>	
<p>93. Neste trabalho, era contribuinte de instituto de previdência oficial ?</p>	<p>1. Sim</p> <p>2. Não</p>	<input type="checkbox"/>
94. QUAL FOI O SEU RENDIMENTO BRUTO NO MÊS PASSADO ?		
<p>94.1. No trabalho principal ? 0 – Não tem</p>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<p>94.2. Nos demais trabalhos ? 0 – Não tem</p>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

FATORES PREDITIVOS DO RESULTADO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR : CONTRIBUIÇÕES DA EPIDEMIOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR PARA O PROGRAMA DE CONTROLE

95. QUANTAS HORAS TRABALHAVA HABITUALMENTE POR SEMANA			
95.1. No trabalho principal ? 0 - Nenhuma			<input type="text"/>
95.2. Nos demais trabalhos ? 0 - Nenhuma			<input type="text"/>
96. No mês passado, tomou alguma providência para conseguir algum trabalho ? 1. Sim 2. Não			<input type="checkbox"/>
97. No mês passado, era aposentado de instituto de previdências oficial ? 1. Sim 2. Não			<input type="checkbox"/>
98. POSSUIA ALGUM RENDIMENTO NO MÊS PASSADO PROVIENIENTES DE :			
98.1. Aposentadoria, pensão ? 1 - Sim 2 - Não	Quanto era ? _____	<input type="text"/>	<input type="text"/>
98.2. aluguel ? 1 - Sim 2 - Não	Quanto era ? _____	<input type="text"/>	<input type="text"/>
98.3. Pensão alimentícia, mesada, doação recebida de não-morador ? 1 - Sim 2 - Não	Quanto era ? _____	<input type="text"/>	<input type="text"/>
98.4. Renda mínima/Bolsa escola, seguro-desemprego, etc. ? 1 - Sim 2 - Não	Quanto era ? _____	<input type="text"/>	<input type="text"/>
98.5. Outros ? 1 - Sim 2 - Não	Quanto era ? _____	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CARACTERÍSTICAS DO DOMICÍLIO			
99. A forma de abastecimento de água utilizada no domicílio onde mora é :			
1. Rede geral 2. Poço ou nascente 3. Outra			
100. A água utilizada no domicílio onde mora chega : 1. Canalizada em pelo menos um cômodo 2. Canalizada só na propriedade ou terreno 3. Não canalizada			
101. No domicílio em que mora existe :			
1. Sim 2. Não 3. Não informou			
101.1. Rádio ? <input type="checkbox"/>	101.2. Geladeira ou freezer ? <input type="checkbox"/>	101.3. Videocassete? <input type="checkbox"/>	101.4. Máquina de lavar roupa ? (não considerar o tanquinho) <input type="checkbox"/>
101.5. Forno de microondas ? <input type="checkbox"/>	101.6. Linha telefônica? <input type="checkbox"/>	101.7. Microcomputador? <input type="checkbox"/>	
102. No domicílio em que mora qual a quantidade existente de : (Se não tiver, registrar 0)			
102.1. Quantos televisores ? <input type="text"/>	102.2. Quantos automóveis para uso particular? <input type="text"/>	102.3. Quantos aparelhos de ar condicionado? <input type="text"/>	
EXAME DE LABORATÓRIO			
103. Realizou baciloscopia ? 1. Sim 2. Não 9. Não sabe informar		104 Resultado da baciloscopia da primeira avaliação ? (Preenchido pelo coordenador) 1. Positiva 2. Negativa _____/_____/_____ Cruzes	
105 Resultado da baciloscopia da segunda avaliação ? (Preenchido pelo coordenador) 1. Positiva 2. Negativa Cruzes _____ _____/_____/_____		106 Resultado da baciloscopia da pesquisa ? (Preenchido pelo coordenador) 1. Positiva 2. Negativa 9. Outros Cruzes _____ _____/_____/_____	

FATORES PREDITIVOS DO RESULTADO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR : CONTRIBUIÇÕES DA EPIDEMIOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR PARA O PROGRAMA DE CONTROLE

107. Realizou cultura ? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 9. Não sabe informar <input type="checkbox"/>		108. Resultado da cultura da primeira avaliação ? (Preenchido pelo coordenador) 1. Positiva <input type="checkbox"/> 2. Negativa <input type="checkbox"/> 9. Outros / / <input type="checkbox"/>	
109. Resultado da cultura da pesquisa ? (Preenchido pelo coordenador) 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 9. Não sabe informar / / <input type="checkbox"/>			
110. Resultado do teste de sensibilidade (Preenchido pelo coordenador) 1. Sensível 2. Resistente 3. Não testada			
110.1. INH <input type="checkbox"/>	110.2. RMP <input type="checkbox"/>	110.3. PZA <input type="checkbox"/>	110.4. SM <input type="checkbox"/>
110.5. EMB <input type="checkbox"/>		110.6. ETH <input type="checkbox"/>	
111. Material da coleta ? (Preenchido pelo coordenador) 1. Escarro <input type="checkbox"/> 2. Outro <input type="checkbox"/>		112. Realizou PPD ? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 9. Não sabe informar <input type="checkbox"/>	
113. Resultado do PPD ? (Preenchido pelo coordenador) 1. Positiva <input type="checkbox"/> 2. Negativa / / <input type="checkbox"/> mm			
114. Outros exames não especificados acima (Ex : PCR, Broncoscopia) (Preenchido pelo coordenador) 1. Positiva <input type="checkbox"/> 2. Negativa <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/>			
115. Tem radiografia do tórax ? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 9. Não sabe informar <input type="checkbox"/>			
116. Padrão radiológico unilateral bilateral ? (Preenchido pelo coordenador) 01. Normal 02. Infiltrado focal 03. Infiltrado difuso 04. Cavidade única 05. Cavidades múltiplas 06. Micronodular 07. Alveolar 08. Alveolo intersticial 09. Nodular Mista 10. Adenomegalias 11. Derrame pleural 12. Espessamento pleural apical 13. Outros 99. Não realizado			
117. Sorologia para HIV : (ELISA/Imunofluorescência ou WESTERN BLOT) (Preenchido pelo coordenador) 01. Positiva <input type="checkbox"/> 02. Negativa <input type="checkbox"/> 03. Inconclusiva <input type="checkbox"/> 04. Não realizada <input type="checkbox"/>		118. Data da realização da sorologia para HIV (Preenchido pelo coordenador) / / <input type="checkbox"/>	
119. Contagem de linfócitos CD4 : (Preenchido pelo coordenador) Valor Absoluto : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Valor relativo : <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>			
120. Contagem de linfócitos CD8 : (Preenchido pelo coordenador) Valor Absoluto : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Valor relativo : <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>			
121. Relação entre CD4/CD8 : (Preenchido pelo coordenador) <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>		122. Data da realização da contagem de leucócitos (Preenchido pelo coordenador) / / <input type="text"/>	

FATORES PREDITIVOS DO RESULTADO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR : CONTRIBUIÇÕES DA EPIDEMIOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR PARA O PROGRAMA DE CONTROLE

123. Contagem viral?	
Log <input type="text"/> , <input type="text"/>	Nº Absoluto <input type="text"/>
124. Evolução : (Preenchido pelo coordenador)	
01. Cura 02. Alta por abandono 03. Óbito 04. Falência.	05. Mudança de diagnóstico 06. Transferência 07. Sem informação <input type="checkbox"/>
125. Diagnóstico (Preenchido pelo coordenador)	
01. Pulmonar 02. Pleural 03. Miliar 04. Ganglionar	05. Óssea 06. Meningea 07. Outra <input type="checkbox"/>
126. Tratamento realizado	
1. Esquema I – INH + RMP por 6 meses PZA por 2 meses 2. Esquema IR – INH + RMP + EMB por 6 meses PZA por 2 meses	3. Esquema III – SM + PZA por 3 meses ETH + EM por 12 meses <input type="checkbox"/>
127. Resultado da genotipagem da micobactéria (Preenchido pelo coordenador)	
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
128. Data agendada para a próxima consulta ou para entrega da medicação?	
____ / ____ / ____	

Entrevistador :	Assinatura
_____	_____

Caro Colega Pneumologista,

Conforme acertado anteriormente por ocasião da qualificação do meu Projeto de Pesquisa: "Avaliação da Eficácia da Segunda Dose da Vacina BCG contra tuberculose em crianças" ..., estou encaminhando cópias dos prontuários dos casos de Tuberculose notificados e com tratamento iniciado, para serem revalidados pelos senhores.

Usaremos para classificação dos casos, os mesmos critérios utilizados pelo grupo de Salvador para classificação dos casos na Tese de Doutorado da Dra. Susan Pereira também sobre avaliação da Eficácia da Vacina BCG contra tuberculose em crianças. Informo que o desenho dos dois estudos é o do Caso Controle.

Interpretação do Revisor

1. Caso Confirmado: Tenho certeza que é tuberculose.
2. Caso Provável: Não tenho certeza, mas diante de quadro similar trataria.
3. Caso Suspeito:
 - a) não posso julgar o caso
 - b) sem dados – ausência de dados registrados
 - c) dados registrados, mas não compatíveis ou não específicos de tb = negativo = apenas com essas informações não trataria de imediato o caso como tuberculose.

Outras informações

- Os mesmos prontuários serão enviados a dois revisores
- Anexaremos também resultado de exames caso não estejam registrados nos prontuários.
- Como também cópia do "Livro preto" (livro de registro das unidades de saúde onde o caso foi atendido).
- O laudo da revisão do Caso deverá ser feito em folha anexa elaborada para essa finalidade.

Certa de contar com a valiosa colaboração dos senhores,

Odimariles Dantas

**CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS DE TUBERCULOSE
REVISÃO DO PNEUMOLOGISTA:**

No.	Nome	Idade	Sx	Caso confirmado	Caso Provável	Caso Suspeito			Observação
						a	b	c	
01									
02									
03									
04									
05									

Outras observações: