

7 Vacina BCG

7.1 Introdução

O bacilo de Calmette-Guérin (BCG) vem sendo utilizado há várias décadas e é uma das principais estratégias da Organização Mundial da Saúde para o controle da mortalidade por formas graves da infecção causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* em países em que a doença ainda tem importância epidemiológica. Sua administração é também recomendada para contatos domiciliares de hanseníase como forma de prevenir a doença em indivíduos expostos ao *M. leprae*.

A vacina BCG é aplicada por via intradérmica e provoca primoinfecção artificial. Esta infecção por bacilos com virulência atenuada tem como objetivo desenvolver uma resposta imune específica que permita controlar uma infecção ulterior, causada por bacilos selvagens.

7.2 Descrição do produto

Pó liofilizado injetável composto por bacilo Calmette-Guérin e glutamato de sódio. Diluete solução fisiológica 0,9%.

No Brasil, utilizamos a cepa BCG *Moreau* – Rio de Janeiro, que é considerada uma cepa com alta virulência residual (multiplicação e sobrevida no indivíduo vacinado), alto poder protetor e ocasiona poucas reações indesejáveis. É preparada a partir de bacilos vivos atenuados de cepa de *Mycobacterium bovis* e contém glutamato de sódio.

A cepa *Moreau* – Rio de Janeiro é mantida sob o sistema de lote semente no Statens Serum Institut de Copenhagen, na Dinamarca, de onde é enviada periodicamente aos laboratórios da Fundação Ataulpho de Paiva e do Butantan, no Brasil.

7.3 Precauções gerais e contraindicações

7.3.1 Precauções gerais

- A vacina deverá ser adiada até três meses após o tratamento com imunodepressores ou com corticosteroides em dose elevada.
- A vacinação também deve ser adiada em recém-nascidos com menos de 2.000 g até que atinjam este peso.

7.3.2 Contraindicações

- Indivíduos portadores de imunodeficiência primária ou adquirida.
- Indivíduos acometidos de neoplasias malignas.
- Pacientes em tratamento com corticosteroides em dose elevada (equivalente à dose de prednisona de 2 mg/kg/dia para crianças até 10 kg ou de 20 mg/dia ou mais, para indivíduos acima de 10 kg) por período superior a duas semanas.
- Pacientes em uso de outras terapias imunodepressoras (quimioterapia antineoplásica, radioterapia, entre outros).
- Grávidas.

7.4 Evolução normal da lesão vacinal

A vacina BCG liofilizada, após diluição com solução de cloreto de sódio e completa homogeneização, é aplicada por via intradérmica na dose indicada de 0,1 mL, na inserção inferior do músculo deltoide do braço direito. A lesão vacinal evolui da seguinte forma:

- Da primeira à segunda semana: mácula avermelhada com enduração de 5 mm a 15 mm de diâmetro.
- Da terceira à quarta semana: pústula que se forma com o amolecimento do centro da lesão, seguida pelo aparecimento de crosta.
- Da quarta à quinta semana: úlcera com 4 mm a 10 mm de diâmetro.
- Da 6ª à 12ª semana: cicatriz com 4 mm a 7 mm de diâmetro, encontrada em cerca de 95% dos vacinados.

O tempo habitual da evolução do BCG é de 6 a 12 semanas, podendo prolongar-se raramente até a 24ª semana. Eventualmente pode haver recorrência da lesão, mesmo depois da sua completa cicatrização.

Durante a evolução normal da lesão vacinal, pode ocorrer enfartamento ganglionar axilar e supra ou infraclavicular, único ou múltiplo, sem supuração. O linfonodo aparece três a seis semanas após a vacinação, é homolateral ao local da aplicação, firme, móvel, clinicamente bem perceptível, frio, indolor, medindo até 3 cm de diâmetro e não acompanhado de sintomatologia geral. Pode evoluir por tempo variável, geralmente em torno de quatro semanas e permanece estacionário durante um a três meses. Desaparece espontaneamente, sem necessidade de tratamento. O aparecimento desses gânglios ocorre em até 10% dos vacinados.

Quando aplicado em indivíduos anteriormente infectados, quer por infecção natural, quer pela vacinação, o BCG determina lesões geralmente um pouco maiores e de evolução mais acelerada (fenômeno de Koch), com cicatrização precoce. Em um estudo realizado no Brasil (2003), entre 71.341 escolares revacinados, 25 apresentaram manifestações locorregionais, resultando em uma taxa de 1/2.845 vacinados, ou 0,35/1.000 vacinados, muito semelhante à observada nos lactentes primovacinados.

Atenção: Não se deve cobrir a úlcera ou aplicar qualquer tipo de medicamento tópico.

7.5 Eventos adversos

A vacina BCG pode causar eventos adversos locais, regionais ou sistêmicos, que podem ser decorrentes do tipo de cepa utilizada, da quantidade de bacilos atenuados administrada, da técnica de aplicação e da presença de imunodeficiência primária ou adquirida.

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, reporte-se ao Capítulo 23.

As complicações podem ser classificadas da seguinte forma:

7.5.1 Lesões locais e regionais mais frequentes

- úlcera com diâmetro maior que 1 cm;
- abscesso subcutâneo frio;
- abscesso subcutâneo quente;
- granuloma;

- e. linfadenopatia regional não supurada maior que 3 cm;
- f. linfadenopatia regional supurada;
- g. cicatriz quelóide;
- h. reação lupóide.

Os eventos adversos locais e regionais (úlceras com diâmetro maior que 1 cm, abscesso, linfadenopatia regional não supurada maior que 3 cm, linfadenopatia regional supurada e granuloma), em geral, não estão relacionados à imunodeficiência e podem, em alguns casos, estar ligados à técnica incorreta de administração da vacina. Resolvem-se, na grande maioria das vezes, com a instituição da conduta e do tratamento propostos descritos no Anexo D.

Há, entretanto, algumas situações que merecem atenção e uma conduta individualizada. São elas:

- a. ausência de resposta à medicação com isoniazida após um período de 3 a 4 meses;
- b. recidiva da lesão do evento adverso após a suspensão da isoniazida;
- c. sinais de disseminação do evento adverso: presença de febre persistente, hepatoesplenomegalia, acometimento pulmonar, falta de ganho de peso, presença de infecções prévias ou concomitantes ao quadro de evento adverso ao BCG;
- d. localização pouco usual de lesão do tipo nodular que pode sugerir diagnóstico diferente de linfadenopatia (lipoma, por exemplo);
- e. aparecimento de linfadenopatia em outras cadeias ganglionares.

Atenção:

- Nessas situações, pode ser necessária investigação laboratorial para excluir imunodeficiência primária ou secundária e, eventualmente, indicar procedimento cirúrgico para realização de biópsia e investigação de diagnóstico diferencial de linfadenopatia (hamartoma, lipoma etc.).
- Em caso de aparecimento de gânglios em outras regiões, proceder à investigação criteriosa visando afastar tuberculose ganglionar.

7.5.2 Lesões resultantes de disseminação

São lesões que ultrapassam a topografia locorregional, podendo acometer pele e linfonodos a distância, sistema osteoarticular e vísceras em um ou mais órgãos. A incidência é rara. Nesses casos, impõe-se a investigação de imunodeficiência.

7.6 Reativação do BCG

Trata-se de situação em que uma lesão de BCG já cicatrizada volta a apresentar atividade. O quadro varia desde hiperemia na região da cicatriz até uma franca reativação, com possibilidade de disseminação. Este fenômeno tem sido descrito em indivíduos com diferentes condições de base ou mesmo sem nenhuma comorbidade, com ou sem fator desencadeante reconhecido.

Entre as comorbidades já relacionadas à reativação do BCG, destacam-se:

1. infecção pelo HIV (tanto em fases avançadas com comprometimento imunológico importante quanto na situação de reconstituição imune pós-introdução de terapia antirretroviral potente);
2. pós-transplante de células tronco-hematopoéticas;

3. uso de medicação imunossupressora pós-transplante de órgãos sólidos;
4. como parte das manifestações da doença de Kawasaki;
5. pós-infecções virais leves;
6. pós-vacinação.

Conduta

A conduta diante de uma reativação do BCG depende do quadro clínico e da condição imunológica do indivíduo acometido.

Assim, na presença do evento adverso em um paciente com infecção pelo HIV e naqueles transplantados de células tronco-hematopoéticas e de órgãos sólidos, deve-se instituir medicação específica para a cepa do BCG.

Nos casos de evento locorregional em pacientes sem comprometimento extenso do sistema imune, pode-se iniciar isoniazida e observar a resposta. Naqueles com comprometimento imunológico importante no momento do diagnóstico, recomenda-se a associação de drogas, como no tratamento de casos de disseminação do BCG.

A reativação do BCG no indivíduo sem condição de base que comprometa o sistema imune geralmente não necessita de tratamento, visto que muitas vezes só ocorre hiperemia no local da cicatriz. Este é caso dos pacientes com reativação do BCG pós-infecções virais leves e naqueles pós-imunização.

A reativação do BCG na situação de doença de Kawasaki deve ser também observada, com tratamento para o Kawasaki de acordo com as orientações.

7.7 Acidentes com profissionais de saúde durante a aplicação da vacina BCG

Nas situações de contato acidental com a vacina BCG na mucosa ocular, como precaução, recomenda-se lavar o olho acometido com soro fisiológico ou água. Solicitar avaliação do oftalmologista após o acidente e retornar em 30 dias para reavaliação, caso necessário.

Nas situações de acidente perfurocortante com a vacina BCG, recomenda-se a limpeza local com água ou soro fisiológico. Procurar assistência médica, se não houver resolução espontânea da lesão.

Atenção:

- Pode ser necessário tratamento com isoniazida, o que deve ser decidido caso a caso.
- Tanto a reativação do BCG quanto os acidentes com profissionais de saúde devem ser notificados e acompanhados até a sua resolução.

7.8 Protocolo de investigação para os casos de suspeita de evento adverso ao BCG com imunodeficiência de base

Pressupõe-se que após a administração de uma vacina com agente vivo atenuado ocorra sempre replicação do agente vacinal. Em situações habituais, esta replicação é de intensidade reduzida e é controlada pelo sistema imunológico do indivíduo vacinado. Ela é fundamental para que ocorra uma resposta imune à vacinação, pois permite uma estimulação antigênica eficiente.

Por outro lado, a vacinação inadvertida de um indivíduo com um sistema imunológico incapaz de controlar esta replicação do agente vacinal pode levar à cronificação desta replicação, com eventual disseminação do agente.

Sendo a vacina BCG constituída de uma cepa atenuada de uma micobactéria – um agente intracelular obrigatório – o controle imunológico adequado necessita de uma eficiente resposta da imunidade inata e da imunidade celular.

Dessa forma, na suspeita de um evento adverso ao BCG com imunodeficiência de base, devem-se investigar os componentes desses setores do sistema imunológico.

O protocolo de investigação, nesses casos, deve *incluir*:

1. investigação de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana;
2. hemograma, com valores absolutos de todas as células;
3. contagem de linfócitos T CD4+, T CD8+, células B e natural killer (NK) por meio de citometria de fluxo;
4. investigação de doença granulomatosa crônica por meio de ensaios como teste da di-hidrorrodamina (DHR);
5. avaliação do eixo interleucina 12/23-interferon-gama (disponível somente em alguns laboratórios de pesquisa);
6. na dependência dos resultados desses testes e da sintomatologia do paciente, deve-se prosseguir na investigação com outros exames, sob a orientação de profissional com experiência no assunto.