Aspectos da vacina BCG sobre a mortalidade na primeira infância por tuberculoses meníngea e miliar

Aspects of the BCG vaccine on early childhood mortality from meningeal and miliary tuberculosis

Jefferson Gomes de Araújo[1]
Lara Maria Ferreira Lopes Valério Pinto[2]
Ana Clara Melo de Medeiros[3]
Álvaro Menino Leite[4]
Lamark Dante Valentins Leite Pinheiro[5]
Umberto Marinho de Lima Júnior[6]

RESUMO

Em relação ao cenário atual é visto a disseminação de discursos anti-vacinação e isto tem gerado a diminuição das taxas de imunização em muitos locais ao redor do mundo. Nesse contexto, este estudo tem como objetivo analisar os aspectos da imunização por BCG sobre a mortalidade na primeira infância por tuberculoses meníngea e miliar. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, na qual se utilizou as bases de dados WILEY, LILACS, EBSCOhost, LIVIVO, Periódicos CAPES e Sciencedirect, resultando em 406 estudos pré-selecionados e destes 18 artigos selecionados. A análise dos artigos selecionados em relação às vantagens da imunização por BCG, evidenciou que 88,89% (n=16) deles relataram a capacidade de proteger contra as formas meníngea a miliar da tuberculose em neonatos e crianças menores de 2 a 5 anos. Conclui-se que a vacina BCG é potencialmente eficaz para os casos de tuberculoses meníngea e miliar no período da primeira infância. No entanto, torna-se importante a atenção para as restrições dessa imunização, pois a mesma não consegue abranger proteção importante contra essas formas tuberculínicas nos períodos da adolescência e adultos. Por fim, espera-se que essa pesquisa possa contribuir com o desenvolvimento de novos estudos, os quais venham a calhar a montagem de novas ações que atuem diretamente na melhoria das limitações da vacina BCG, potencializando sua atuação na redução da morbimortalidade em outros grupos de pacientes, garantindo melhor qualidade de vida.

Palavras-Chave: Vacina BCG; Redução da Mortalidade; Crianças; Tuberculose Meníngea; Tuberculose Miliar.

ABSTRACT

In relation to the current scenario, the dissemination of anti-vaccination discourses has been observed, which has led to a decrease in immunization rates in many places around the world. In this context, this study aims to analyze the aspects of BCG immunization on mortality in early childhood due to meningeal and miliary tuberculosis. An integrative literature review was carried out, using the WILEY, LILACS, EBSCOhost, LIVIVO, CAPES and Sciencedirect databases, resulting in 406 pre-selected studies and 18 selected articles. **T**he analysis of the selected articles in relation to the advantages of BCG immunization showed that 88.89% (n = 16) of them reported the ability to protect against meningeal to miliary forms of tuberculosis in neonates and children under 2 to 5 years of age. It is concluded that the BCG vaccine is potentially effective for cases of meningeal and miliary tuberculosis in early childhood. However, it is important to pay attention to the restrictions of this immunization, since it cannot provide significant protection against these forms of tuberculosis in adolescence and adulthood. Finally, it is hoped that this research can contribute to the development of new studies, which may lead to the development of new

[1]Graduando em Medicina, Centro Universitário de Patos - UNIFIP, Patos - Paraíba, e-mail: jeffersonaraujo@med.fiponline.edu.br
[2]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos - UNIFIP, Patos - Paraíba, e-mail: laaramariiaa@gmail.com
[3]Graduanda em Medicina, Centro Universitário de Patos - UNIFIP, Patos - Paraíba, e-mail: anamedeiros1@med.fiponline.edu.br
[4]Graduando em Medicina, Centro Universitário de Patos - UNIFIP, Patos - Paraíba, e-mail: alvaroleite2014@gmail.com
[5]Graduando em Medicina, Centro Universitário de Patos - UNIFIP, Patos - Paraíba, e-mail: lamarkpinheiro@med.fiponline.edu.br
[6]Mestre em Saúde Pública, Centro Universitário de Patos - UNIFIP, Patos - Paraíba, e-mail: umbertojunior@fiponline.edu.br

actions that directly improve the limitations of the BCG vaccine, enhancing its role in reducing morbidity and mortality in other groups of patients, ensuring a better quality of life for them.

Keywords: BCG Vaccine; Mortality Reduction; Children; Meningeal Tuberculosis; Miliary Tuberculosis.

INTRODUÇÃO

A tuberculose meníngea (TBM) é uma forma de apresentação extrapulmonar do acometimento pela micobactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Dessa forma, sua fisiopatologia compreende uma série de ações ainda não totalmente elucidadas, porém culminam na disseminação dessa micobactéria dos pulmões para as meninges e o líquido cefalorraquidiano. A TBM compreende de 5 a 10% dos casos extrapulmonares de tuberculose, além de possuir uma alta morbimortalidade, na qual para os pacientes que acabam sobrevivendo, uma parcela importante deles acabam ficando com sequelas neurológicas (Abreu *et al*., 2024; Cresswell *et al*., 2021).

Outra forma de disseminação extrapulmonar pela Mycobacterium tuberculosis é a tuberculose miliar. Esta é resultante da dispersão via corrente sanguínea da Mycobacterium tuberculosis em que há o acometimento de vários órgãos, em especial o fígado e a medula óssea, além dos próprios pulmões. Desse modo, essa sua patogênese se expressa através de uma primo-infecção ou de uma reativação de um foco micobacteriano latente. A forma miliar representa 20% dos quadros extrapulmonares, tendo importante impacto na morbimortalidade dos pacientes acometidos (Dunphy; Keating; Parke, 2016; Lemos *et al*., 2020).

O diagnóstico de ambas as apresentações de tuberculose na primeira infância (crianças de 0 a 5 anos) torna-se um desafio porque muitos dos seus sinais e sintomas podem aparecer também em outras condições clínicas comuns na pediatria, a exemplo de pneumonias e outras infecções bacterianas e virais que podem se generalizar. Outros pontos relatados pela literatura científica, que dificultam a identificação de tais condições, incluem: as cargas bacilares geralmente são mais baixas no paciente infantil e negativam no esfregaço e ausência de testes de referência práticos como padrão-ouro. Por conta disso, seus diagnósticos geralmente são mais tardios do que deveriam e potencializa a morbimortalidade dessas condições (Ávalos; Oca, 2012; Boushab; Basco, 2019).

O tratamento da TMB envolve o uso de antimicrobianos com atuação antituberculosa potente, como isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, associado à corticoides, a exemplo de dexametasona. Os corticoides auxiliam principalmente na terapia com foco nas neuro-complicações, porém mesmo com esses fármacos em muitos casos - principalmente nos grupos de risco, como crianças menores de 5 anos - não se tem o controle e remissão da doença,

o que acaba resultando na sua alta quantidade de neuro-complicações e até mortalidade entre os pacientes acometidos (Davis *et al*., 2021).

Já o tratamento da tuberculose miliar também faz uso de antibióticos de potente ação anti-tuberculínica, como rifampicina e isoniazida. Desse modo, essa terapêutica ainda é um desafio para se ter sucesso principalmente em crianças menores de 5 anos, configurando-se ainda como uma patologia com alta quantidade de sequelas ou até mortalidade principalmente no grupo em questão (Lamb; Starke, 2017).

Nesse contexto, como o reconhecimento e as ações terapêuticas ainda são complexas, potencializando a morbimortalidade e deteriorando a qualidade de vida desses pacientes. Ademais, baseando-se na medicina baseada em evidências, é muito importante a formulação de ações de prevenção primárias, as quais têm como objetivo evitar justamente o surgimento dessas patologias e, com isso, proporcionando a melhoria e a promoção da saúde na comunidade (Krause *et al*., 2023; Reis *et al*., 2019).

Para tanto, desenvolveu-se a vacina BCG (Bacilo de Calmette-Guérin), a qual contém a bactéria viva atenuada e é administrada via intradérmica através de uma dose em praticamente todas as crianças nas primeiras horas após o nascimento. Essa forma de prevenção primária trouxe inúmeros benefícios para a principal população beneficiada em questão, reduzindo de modo importante a incidência de formas miliar e meníngea em áreas com alta cobertura de vacinação para BCG, consolidando-se como uma ferramenta indispensável na manutenção da saúde dessas crianças, que representam a possibilidade de manutenção e continuidade de toda sociedade (Reis *et al*., 2019; Toscano; Kosim, 2015).

Ademais, em relação ao cenário atual é visto a disseminação de discursos anti-vacinação e isto tem gerado a diminuição das taxas de imunização em muitos locais ao redor do mundo, embora haja cada vez mais esforços para conscientizar a população sobre a importância fundamental de se imunizar e, com isso, evitar inúmeras partes por quadros graves e/ou complicados (Fernandes; Montuori, 2020).

Nesse contexto de várias adversidades, este estudo situou-se com o objetivo de analisar os aspectos da imunização por BCG sobre a mortalidade na primeira infância por tuberculoses meníngea e miliar e, com isso, auxiliar na comunidade científica como uma fonte de abrangência de conhecimentos sobre esse importante recurso da prevenção primária em especial entre crianças de 0 a 5 anos e sua proteção contra essas formas graves de tuberculose, consolidando-se como uma publicação que auxilie na potencialização da qualidade de vida desses pacientes e, por conseguinte, promova saúde e bem-estar.

MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura (RIL), método que permite a compreensão abrangente do impacto da cobertura vacinal pela BCG na redução da morte neonatal e infantil, abrangendo a análise de estudos qualitativos e quantitativos. A revisão integrativa é particularmente adequada para este tipo de investigação, pois permite a inclusão de diversas formas de pesquisas, incluindo experimentais e não experimentais, para oferecer uma visão mais completa e multifacetada do tema (De Sousa; Bezerra; Do Egypto, 2023).

Em continuidade, o primeiro passo foi a elaboração da pergunta norteadora da revisão, com isso, o questionamento traçado foi: “Quais foram os aspectos da imunização por BCG relacionados à mortalidade durante a primeira infância por TB meníngea e miliar?”.

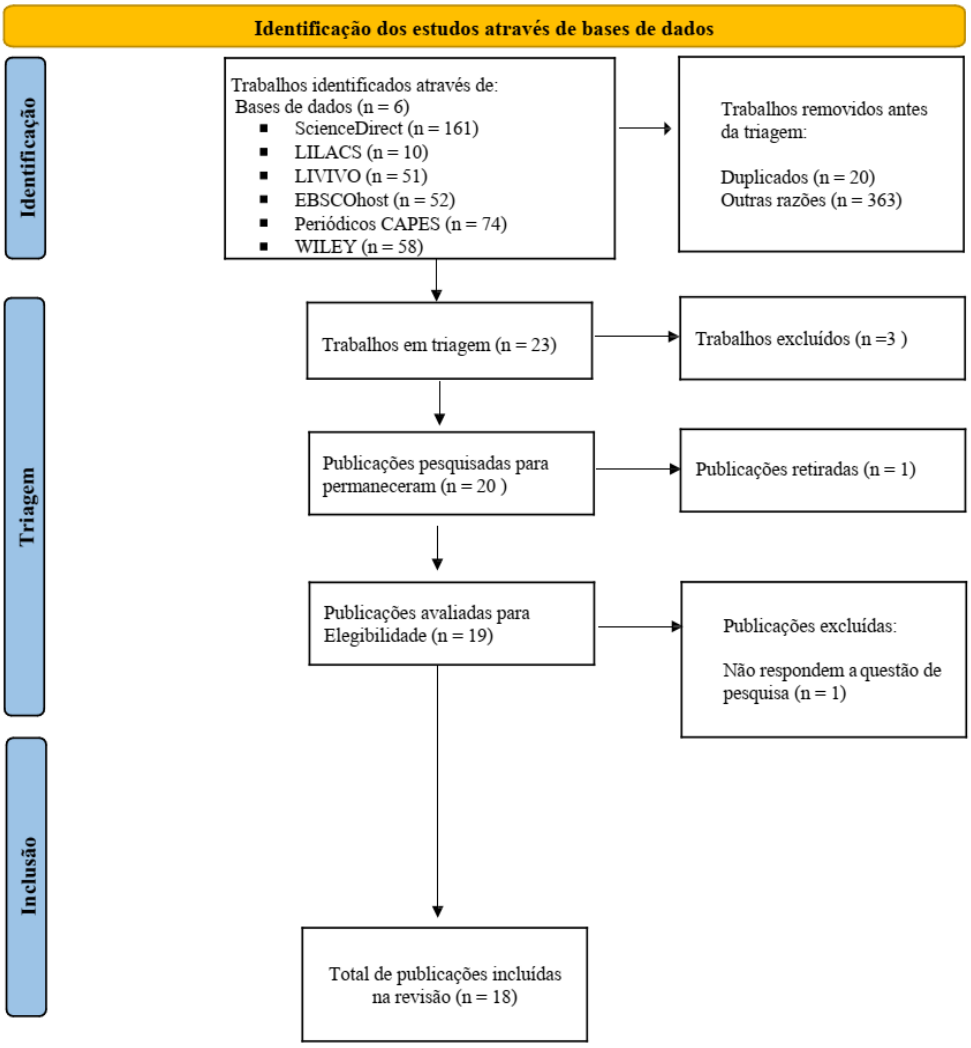
Na segunda etapa foi feita a definição das estratégias para pesquisa na literatura, relacionadas à pergunta norteadora, em que se utilizaram as bases de dados *Wiley Online Library* (WILEY), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Elton Bryant Stephens Host* (EBSCOhost), Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), *ZB MED Search Portal for Life Sciences* (LIVIVO) e *Sciencedirect*. Essas plataformas foram escolhidas devido à sua abrangência e relevância no campo das ciências da saúde, proporcionando um amplo espectro de literatura científica, configurando-se uma base científica importante para as discussões e conclusões do presente estudo.

Com relação às estratégias de busca e seleção dos artigos: utilizaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "*BCG Vaccine*”, "*Mortality*", "*Miliary Tuberculosis*" e "*Meningeal Tuberculosis*", os quais foram utilizados articulados juntos com os operadores lógicos booleanos “*AND*” entre os dois primeiros descritores e “*OR”* entre os dois últimos. Ressalta-se que esta associação restritiva se aplicou em todos os canais de busca em questão. O critério de inclusão foi o de artigos da base de dados com texto completo disponível e publicados nos últimos 10 anos. O critério de exclusão foi artigos que não respondiam a pergunta norteadora e, também, os artigos repetidos em mais de uma base de dados.

Em seguida, a terceira fase do processo de recrutamento dos estudos iniciou-se com 406 artigos pré-selecionados. Após a leitura dos textos e aplicação dos filtros, apenas 18 responderam à questão norteadora e atenderam a todos os critérios de seleção. Ademais, para os estudos que compõem este artigo a seleção foi realizada de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), item que torna esse processo de escolha dos estudos científicos mais fluída e dinâmica, conforme

ilustrado na Figura 1 (Page et al.,2022). Desse modo, esse rigor metodológico assegura a qualidade e a transparência na seleção dos estudos incluídos na revisão.

Figura 1: Processo de seleção dos artigos mediante Fluxograma PRISMA.



Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

Por último, dos estudos selecionados foram retiradas informações para categorização dos artigos selecionados mediante seus autores/ano, título do artigo, base de dados, periódico, país, vantagens e limitações encontradas relacionadas à imunização por BCG na mortalidade de pacientes na primeira infância. Por fim, houve a interpretação, discussão e síntese das informações achadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No que se refere à tabela 1, os anos com a maior produção científica sobre o tema em questão foram 2019 e 2021, ambos com 3 estudos (16,67%) cada, também se destacaram os anos de 2014, 2015, 2020 e 2022, com 2 estudos (11,11%) cada. A base de dados com a maior quantidade de artigos selecionados foi a Science Direct, correspondendo a 33,3% (n=6) do total dos estudos escolhidos. Dentre os períodos nos quais foram publicadas tais estudos, o The Lancet Infectious Diseases acomodou em seu repertório 16,67 % (n=3) das publicações selecionadas. Em relação aos países dessas publicações, evidenciou-se África do Sul, Brasil, Índia e Reino Unido com a maior quantidade de estudos, ambos representando 11,11% (n=2) do total.

Tabela 1: Descrição dos artigos de acordo com autor/ano, título, base de dados e periódico.

Autores/ano	Título	BD	Periódico	País
Adesanya *et al.* (2021)	Bacillus Calmette-Guerin (BCG): the adroit vaccine	LIVIVO	AIMS Microbiology	Nigéria
Ahmed *et al.* (2021)	A century of BCG: Impact on tuberculosis control and beyond	WILEY	Immunological Reviews	Índia
Doležalová *et al.* (2022)	Trends in incidence of extrapulmonary tuberculosis in children in the Czech Republic in the past 35 years	LIVIVO	Central European Journal of Public Health	República Tcheca
Fekrvand *et al.* (2020)	Primary immunodeficiency diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccinederived complications: a systematic review	Science Direct	The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	Irã
Goudoris; Aranda; Solé (2023)	Implications of the non-speci c effect induced by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine on vaccine recommendations	LILACS	Jornal de Pediatria	Brasil
Hatherill; Cabelens (2022)	Infant BCG vaccination is beneficial, but not sufficient	Science Direct	The Lancet Global Health	África do Sul
K. Sharma; Mohan; A. Sharma (2016)	Miliary tuberculosis: A new look at an old foe	Science Direct	Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases	Índia
Lahey; Reyn (2017)	*Mycobacterium bovis* BCG and New Vaccines for the Prevention of Tuberculosis	WILEY	Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections	Estados Unidos
Lange *et al.* (2021)	100 years of Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin	Science Direct	The Lancet Infectious Diseases	Alemanha
Mangtani *et al.* (2014)	Protection by BCG Vaccine Against Tuberculosis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials	EBSCOhost	Clinical Infection Diseases	Reino Unido

Preez *et al.* (2019)	Global shortages of BCG vaccine and tuberculous meningitis in children	Periódicos CAPES	The Lancet Global Health	África do Sul
Roy *et al.* (2019)	Potential effect of age of BCG vaccination on global paediatric tuberculosis mortality: a modelling study	Science Direct	The Lancet Global Health	Reino Unido
Shann (2015)	Different Strains of Bacillus Calmette–Guérin Vaccine Have Very Different Effects on Tuberculosis and on Unrelated Infections	Periódicos CAPES	Clinical Infection Diseases	Austrália
Sotgiu; Migliori (2015)	Long-term protectiveness of BCG	Periódicos CAPES	The Lancet Infectious Diseases	Itália
Sotomayor; Palma (2019)	Vacunación BCG e inmunodeficiencias primarias: ¿es momento de un cambio?	LILACS	Revista Chilena de Pediatría	Chile
Souza *et al.* (2014)	Incidence of tuberculous meningitis in the State of Santa Catarina, Brazil	LIVIVO	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	Brasil
Villarreal *et al.* (2024)	Pediatric tuberculosis in Mexico: A retrospective analysis of 100 patients	Science Direct	Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases	México
Yamazaki-Nakashimada *et al.* (2020)	BCG: a vaccine with multiple faces	LIVIVO	Human Vaccines & Immunotherapeutics	México

Fonte: Pesquisa em base de dados, 2024.

Na tabela 2, a análise dos artigos selecionados sobre as vantagens apresentadas pela imunização por BCG, evidenciou que 88,89% (n=16) deles relataram a capacidade dessa vacina de proteger contra as formas meníngea a miliar da tuberculose em neonatos e crianças menores de 2 a 5 anos. Além disso, 1 das publicações selecionadas (5,55%) apresentou também o potencial de proteção cruzada dessas formas meníngea e miliar de tuberculose com outras infecções, especialmente em neonatos e em crianças menores de 5 anos.

Tabela 2: Vantagens e limitações em relação aos grupos de intervenção e aos grupos de controle dos artigos analisados.

Autores/ano	Vantagens	Limitações
Adesanya *et al.* (2021)	A vacina BCG reduz de modo importante a mortalidade por tuberculose meníngea e miliar em crianças menores de 2 anos.	Não informadas.
Ahmed *et al.* (2021)	A vacina BCG reduz de modo importante a mortalidade por tuberculose meníngea e miliar na primeira e segunda infâncias.	Não informadas.
Doležalová *et al.* (2022)	Não informadas.	A vacinação por BCG não alterou a incidência de apresentação das tuberculoses meníngea e miliar nos grupos de crianças menores de 5 anos.
Fekrvand *et al.* (2020)	A vacinação por BCG está associada a uma menor incidência de tuberculose miliar em	A vacina BCG não protege crianças com imunossupressão.

	pacientes pediátricos, com destaque para os menores de 5 anos.	
Goudoris; Aranda; Solé (2023)	Potencial atuação de proteção cruzada entre tuberculoses miliar e meníngea com outros grupos de infecções, reduzindo a mortalidade especialmente em neonatos e outras crianças menores de 5 anos.	Não informadas.
Hatherill; Cabelens (2022)	Vacinação com BCG na infância foi consistente e altamente protetora contra a morte das formas miliar e meníngea de tuberculose (eficácia em torno de 80%) até os 14 anos de idade.	Não informadas.
K. Sharma; Mohan; A. Sharma (2016)	A vacinação por BCG está associada a uma menor incidência de tuberculose miliar em crianças na primeira e segunda infâncias.	A vacinação por BCG não se mostrou eficaz em crianças com quadros de imunossupressão especialmente pelo alto risco de complicações significativas.
Lahey; Reyn (2017)	A imunização via BCG está associada à proteção contra tuberculose miliar e meníngea em hospedeiros infantis.	A imunização via BCG está frequentemente associada a efeitos colaterais locais e também traz consigo um risco de doença BCG disseminada com risco de vida em recém-nascidos que têm infecção pelo HIV.
Lange *et al.* (2021)	A vacina BCG oferece mais de 70% de proteção contra tuberculose miliar e meníngea em neonatos e crianças em idade escolar. Atua também na redução da morbidade e mortalidade dessas formas de tuberculose.	Não informadas.
Mangtani *et al.* (2014)	A proteção contra tuberculose meníngea e miliar é maior em crianças menores de 5 anos, rigorosamente testadas para tuberculina.	A proteção contra tuberculose meníngea e miliar foi caracteristicamente fraca em adolescentes e adultos.
Preez *et al.* (2019)	A vacina BCG tem consistentemente demonstrado proteger crianças pequenas (em especialmente menores de 5 anos) contra tuberculose miliar e meníngea.	A vacina BCG tem eficácia limitada na prevenção da tuberculose miliar e meníngea em adultos.
Roy *et al.* (2019)	A vacina BCG é um importante item para proteção contra tuberculose miliar e meníngea principalmente em pacientes pediátricos com idades menores, com destaque para os neonatos e crianças menores de 5 anos.	A vacina BCG não se mostrou eficaz na cobertura contra tuberculose meníngea e miliar em pacientes pediátricos com HIV, além daqueles com idades maiores (adolescentes).
Shann (2015)	A vacina BCG tem efeitos potentes que reduzem substancialmente a mortalidade pelas formas meníngea e miliar de tuberculose em neonatos e bebês até 2 anos de idade.	Não informadas.
Sotgiu; Migliori (2015)	Proteção substancial contra as formas meníngea e miliar de tuberculose pela vacina BCG em neonatos e também na primeira infância (de 0 a 5 anos) .	A proteção da vacina BCG contra tuberculoses meníngea e miliar diminui substancialmente nas fases de adolescência e adulta.
Sotomayor; Palma (2019)	Não informadas.	Potencial indutor de morbimortalidade através de reações adversas graves em neonatos e crianças menores de 5 anos com imunodeficiências primárias.
Souza *et al.* (2014)	A vacina BCG oferece proteção importante contra tuberculose miliar e meníngea em crianças, com destaque para aquelas menores de 5 anos.	Não informadas.
Villarreal *et al.* (2024)	Embora não seja estatisticamente significativo, ambos os pacientes que morreram de TB com menos de um ano de idade não receberam a vacina BCG e a mortalidade foi duas vezes maior nos pacientes não vacinados.	Não informadas.

Yamazaki-Nakashimada *et al.* (2020)	A vacina BCG protege crianças pequenas (menores de 5 anos) contra tuberculoses miliar e meníngea.	A administração de BCG tem sido associada a uma possibilidade de desenvolvimento da autoimunidade, como púrpura de Henoch-Schoenlein e a síndrome de Guillain Barré. Além disso, a BCG tem eficácia importantemente reduzida contra tuberculoses meníngea e miliar em especial em adultos.

Fonte: Pesquisa em base de dados, 2024.

Ainda em relação à tabela 2, 16,67% (n=3) dos estudos citaram como limitações apresentadas pela vacina BCG a proteção menor que a tem em relação às formas meníngea e miliar da tuberculose em crianças imunossuprimidas, como as portadoras de HIV. Nesse contexto, 16,67% (n=3) deles também especificaram como limitação o alto risco de reações adversas graves (como exemplos, infecção disseminada pelo BCG e síndrome de Guillain Barré) por essa imunização após sua administração em crianças imunossuprimidas. Ademais, outras limitações da vacina BCG infantil também citadas foram a menor proteção contra essas formas tuberculínicas quando esses pacientes se encontram adolescentes (n=2; 11,11%) e adultos (n=1; 5,55%).

A partir da análise dos artigos, entende-se que a vacina BCG é uma forma de prevenção fundamental para o controle da tuberculose, a qual é uma patologia que se apresenta de formas variáveis, que envolve quadros pulmonares mais localizados até extra-pulmonares, tornando-se mais generalizados e complicados, sendo assim, é imprescindível a análise da eficácia da vacinação nessas diferentes sintomatologias. Além disso, possui maior nível de proteção quando ofertada nos primeiros dias de vida, indicando maior redução nos níveis de morbimortalidade, principalmente em países com cobertura vacinal acima de 60% (Barragán *et al*., 2020; Reis *et al*., 2019).

Os artigos selecionados foram divididos a partir das informações relatadas sobre as vantagens e limitações da vacinação em dois grupos - controle e intervenção. Assim, notou-se que 16 trabalhos, entre os 18 escolhidos, conseguiram demonstrar que a vacinação possui vantagens, sendo identificadas como: proteção maior para neonatos e crianças menores de 5 anos, pelos autores Fekrvand *et al*. (2020), Goudoris, Aranda e Solé (2023), Mangtani *et al*. (2014), Preez *et al*. (2019), Roy *et al*. (2019), Sotgiu e Migliori (2015), Souza *et al*. (2014) e Yamazaki-Nakashimada *et al*. (2020), efeitos potentes que reduzem mortalidade em neonatos e crianças de até 2 anos, pelos trabalhos de Adesanya *et al*. (2021) e Shann (2015); redução da mortalidade na primeira e segunda infâncias, por Ahmed *et al*. (2021) e K. Sharma, Mohan e A. Sharma (2016); proteção contra hospedeiros infantis no geral, por Lahey e Reyn (2017); alta proteção consistente contra mortalidade, com eficácia de 80% até 14 anos de idade, por

Hetherill e Cabelens (2022); demonstração de dados de mortalidade em pacientes menores de 1 ano sem vacina e 2x maior em pacientes não vacinados, por Villarreal *et al*. (2024); proteção de mais de 70% em neonatos e com idade escolar, reduzindo morbidade e mortalidade, por Lange *et al*. (2021); e proteção cruzada entre tuberculose miliar e meníngea, também por Goudoris, Aranda e Solé (2023).

Mangtani *et al*. (2014) mencionam que a vacina BCG tem relação direta com ausência de infecção pela bactéria agente da tuberculose, sendo de maior eficácia contra os tipos pulmonares, miliar e meníngea, e, como exposto pelos estudos, a melhor aplicabilidade dessa imunização se dá quanto mais precoce for utilizada, a fim de propiciar melhores meios para desenvolvimento de defesa imunológica. A ação da vacinação foi demonstrada como maior em neonatos, crianças de 2 ou até 5 anos de idade, entretanto, trabalhos mais atuais, como os de Ahmed *et al*. (2016) e de Hetherill e Cabelens (2022), conseguiram comprovar que podem agir em depois da primeira infância (conceito que se refere à idade considerada como do nascimento aos 3 anos) e segunda infância (que vai dos 3 aos 6 anos de idade), sendo capaz de influenciar até os 14 anos de idade (Cunha, 2024). Essa divergência na literatura mostra que há uma evolução, durante os últimos anos, relacionadas às pesquisas sobre o tema, cujo fato manifesta uma maior atenção ao assunto e à abrangência de pacientes com perfis mais diversificados.

Foi também registrado que possui uma elevada importância, considerando a sua capacidade de diminuir a morbidade e mortalidade nesses grupos de pacientes, com um aumento expressivo e considerável de 2x a mais na taxa de mortalidade para os grupos não vacinados, expressando taxas de proteção de mais de 70%, ou seja, é uma vacina multifacetada que pode ser empregada com segurança para prevenção de infecções atuais e futuras (Adesanya *et al*., 2021; Villareal *et al*., 2024).

Adicionalmente, os autores Goudoris, Aranda e Solé (2023) conseguiram retratar a existência de proteção cruzada através da vacina BCG, com interação entre as memórias adaptativa e inata, sua ocorrência se dá a partir da forma de fabricação da vacina - por meio de atenuação das cepas bacterianas - as quais podem promover essa defesa inespecífica contra outros tipos de patógenos, mesmo os que não acarretam infecções tuberculosas, e esse é também um dos fatores que auxilia no combate à morbimortalidade infantil (Koneru *et al*., 2021; Tran *et al*., 2024).

Ademais, a relevância do assunto é percebida com níveis mais elevados recentemente, pois teve uma recorrência de publicação maior nos anos de 2019 e 2021, fato que expõe tanto uma maior atualização necessária sobre a vacina BCG, quanto uma necessidade social crescente de apresentar resultados concernentes à vacinação - tendo em vista que foram épocas com

menor adesão, com decréscimo da cobertura vacinal e com risco de desenvolvimento de casos mais complicados de tuberculose, tendo como principais correlações a própria pandemia do Covid-19 e o conseguinte nível de desinformação disseminada acerca da imunização (Rego *et al*., 2021; Santos; Guerra, 2024).

Da mesma forma, observou-se que 11 estudos, entre os 18 selecionados, apresentaram que a vacinação possui algumas limitações, verificadas como: altos riscos de complicações e ausência de proteção em crianças com imunossupressão, pelos autores Fekrvand *et al*. (2020) e K. Sharma, Mohan e A. Sharma (2016); ineficácia em adolescentes e adultos, através dos estudos dos autores Mangtani *et al*., (2014), Preez *et al*. (2019), Sotgiu e Migliori (2015), e Yamazaki-Nakashimada *et al*. (2020); efeitos adversos e ineficácia em pacientes pediátricos com HIV, pelos pesquisadores Lahey e Reyn (2017) e Roy *et al*., (2019); e desenvolvimento de doenças autoimunes, também por Yamazaki-Nakashimada *et al*., (2020).

Segundo Preez *et al*., (2018), BCG tem sido considerado como tendo eficácia limitada na prevenção da tuberculose em adultos. Além disso, não há evidências concretas de proteção da vacina ao público-alvo com idade superior ao da idade escolar (Mangtani *et al*., 2014). Nesse sentido, um estudo realizado pela Fundação Fio Cruz demonstrou que não houve diferença na proteção após vacinação da BCG em adultos comparado ao grupo não vacinado. Logo, a imunização em adultos e adolescentes não possui a mesma eficácia em comparação com as crianças menores que 5 anos, sendo necessário a importância de novos estudos visando o desenvolvimento de proteção contra a tuberculose em adultos (McShane, 2024).

Na tuberculose miliar, em pacientes HIV-soropositivos, é observado com maior frequência o aparecimento de linfadenopatia intratorácico, como também, o envolvimento cutâneo, através de lesões papulares ou pápulo-vesiculares (tuberculose cutânea miliar disseminada, tuberculose cutânea acuta generalista), lesões maculares, pustulares ou purpúricas, placas ulcerativas endurecidas, e abscessos subcutâneos. Além disso, na infecção tardia, é mais comum a presença de anergia tuberculínica (responsável pela falta de eficácia da vacina nesses pacientes) (K. Shama; Mohan; A. Sharma, 2016). Os pacientes pediátricos com a presença de imunossupressão expressiva possuem capacidade de resposta imunológica reduzida, levando à redução da proteção da vacina e maior risco de efeitos adversos. Dessa forma, a eficácia da BCG é reduzida em crianças com HIV (Van-Dunem *et al*., 2015).

De acordo com Yamazaki-Nakashimada *et al*., (2020), a administração da vacina BCG está associada a doenças autoimunes, como a púrpura de Henoch-Schoenlein e a síndrome de Guillain Barre. Casos de endoftalmite, uveíte, vitiligo, meningite, aortite ou aneurismas micóticos foram relatados, bem como vasculite do sistema nervoso central. A aplicação da

vacina BCG acelerou a autoimunidade em estudo realizado em camundongos, aumentado os níveis de interferon tipo II sérico – presente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ativo e desempenha papel importante na patogênese da doença – evidenciando o agravamento de doença autoimune após a vacinação da BCG (Engleman *et al*., 1981).

Apesar de todos os achados, o presente estudo apresentou limitações, as quais foram: o pequeno número de trabalhos encontrados para análise das vantagens e desvantagens da vacinação que respondessem à pergunta norteadora, percebendo-se uma necessidade de maior atenção ao tema por pesquisadores, além do pouco tempo de realização disponibilizado para a realização do mesmo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo conseguiu demonstrar a eficácia da vacina BCG nos casos de tuberculoses meníngea e miliar, principalmente no período da primeira infância, com apresentação de evidência relacionada à morbimortalidade nessa idade, e por maior influência em crianças de 0-5 anos, portanto, atingiu o objetivo proposto.

A partir dos dados analisados, percebeu-se a prevalência das vantagens através da prevenção e proteção em detrimento das limitações que a vacinação possui, mesmo com poucos artigos avaliados – recomendando-se, dessa forma, produção de mais estudos para maior qualificação do tema. Além disso, é importante também dar a atenção devida para as restrições identificadas, tendo em vista que são majoritariamente concernentes ao fato de que o efeito da vacina não se reproduz a longo prazo, e, por conseguinte, deixa de atingir, de forma eficaz, adolescentes e adultos, podendo ser alvo de futuras pesquisas para melhorar essa problemática e de buscas para o desenvolvimento de uma nova forma de imunização que consiga abranger esse público.

Por fim, considera-se essa pesquisa como fonte auxiliar de conhecimento para a abordagem sobre imunização contra os tipos de tuberculose por meio da vacina BCG e, a partir dela, pode-se contribuir com a promoção de ações adequadas para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ABREU, A. D. de A. *et al*. Meningite tuberculosa: uma revisão da literatura. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 7, p. 2800–2808, 2024.

ADESANYA, O. A. *et al*. Bacillus Calmette-Guerin (BCG): the adroit vaccine. **AIMS microbiology**, v. 7, n. 1, p. 96, 2021.

AHMED, A. *et al*. A century of BCG: Impact on tuberculosis control and beyond. **Immunological reviews**, v. 301, n. 1, p. 98-121, 2021.

ANDRADE, M. R. de *et al*. Lactente com tuberculose do sistema nervoso central e tuberculose miliar. **Residência Pediátrica**, v. 12, n. 2, 2022.

ÁVALOS, G. G. L.; OCA, E. P. M. de. Classic and new diagnostic approaches to childhood tuberculosis. **Journal of Tropical Medicine**, v. 1, n. 1, p. 818219, 2012.

BARRAGÁN, B. S. *et al*. Vacina BCG e indicadores de mortalidade e morbidade por COVID-19 em países com curva epidêmica consolidada. **Horizonte sanitario**, v. 19, n. 3, p. 415-426, 2020.

BOUSHAB, B. M.; BASCO, L. K. Miliary tuberculosis and acute respiratory distress syndrome. **Journal Of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases**, v. 16, n. 1, p. 100-113, 2019.

CRESSWELL, F. V. *et al*. Desenvolvimentos recentes em patogênese e diagnóstico de meningite tuberculosa. **Wellcome open research**, v. 4, n. 1, 2019.

CUNHA , T. R. A. O conceito de infância ao longo da história . **Humanas Em Perspectiva**, v. 10, n. 1, 2024.

DAVIS, A. G. *et al*. Host directed therapies for tuberculous meningitis. **Wellcome Open Research**, v. 5, n. 1, 2020.

DE SOUSA, M. N. A.; BEZERRA, A. L. D.; DO EGYPTO, I. A. S. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatorio de la economía latinoamericana**, v. 21, n. 10, p. 18448-18483, 2023.

DE SOUZA, C. H. *et al*. Incidence of tuberculous meningitis in the State of Santa Catarina, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** v. 47, n. 4, p. 483-489, 2014.

DOLEZALOVA, K. *et al*. Trends in incidence of extrapulmonary tuberculosis in children in the Czech Republic in the past 35 years. **Central European Journal of Public Health**, v. 30, n. 4, p. 207-212, 2022.

DOS SANTOS, K. S.; GUERRA, C. H. W. Diminuição da cobertura vacinal da BCG na região sudeste: investigação dos fatores associados em períodos consecutivos e a relação com o SARS-CoV-2. **Revista Eletrônica Acervo Enfermagem**, v. 24, n. 1, p. e15480-e15480, 2024.

DU PREEZ, K. *et al*. Global shortages of BCG vaccine and tuberculous meningitis in children. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 1, p. e28-e29, 2019.

DUNPHY, L.; KEATING, E.; PARKE, T. Miliary tuberculosis in an immunocompetent male with a fatal outcome. **British Medical Journal Case Reports**, London, v. 1, n. 1, p. 1-6, 2016.

ENGLEMAN, E. G. *et al*. Treatment of NZB/NZW F1 hybrid mice with Mycobacterium bovis strain BCG or type II interferon preparations accelerates autoimmune disease. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 24, n. 11, p. 1396-1402, 1981.

FEKRVAND, S. *et al*. Primary immunodeficiency diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccine–derived complications: a systematic review. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 4, p. 1371-1386, 2020.

FERNANDES, C. M.; MONTUORI, C. A rede de desinformação e a saúde em risco: uma análise das fake news contidas em 'As 10 razões pelas quais você não deve vacinar seu filho'. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde**, v. 14, n. 2, 2020.

GOUDOURIS, E.; ARANDA, C. S.; SOLÉ, D. Implications of the non-specific effect induced by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine on vaccine recommendations. **Jornal de Pediatria**, v. 99, p. S22-S27, 2023.

HATHERILL, M.; COBELENS, F. Infant BCG vaccination is beneficial, but not sufficient. **The Lancet Global Health**, v. 10, n. 9, p. e1220-e1221, 2022.

KRAUSE, J. C. *et al*. A importância das vacinas na prevenção de doenças infecciosas. **Fórum Rondoniense de Pesquisa**. v. 1, n. 1, 2023.

KONERU, G. *et al*. BCG vaccine-induced trained immunity and COVID-19: protective or bystander?. **Infection and drug resistance**, v. 1, n. 1, p. 1169-1184, 2021.

LAHEY, T.; VON REYN, C. F. Mycobacterium bovis BCG and new vaccines for the prevention of tuberculosis. **Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections**, p. 187-209, 2017.

LAMB, G. S.; STARKE, J. R. Tuberculosis in infants and children. **Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections,** v. 1, n. 1, p. 541-569, 2017.

LANGE, C. *et al*. 100 years of Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. e2-e12, 2022.

LEMOS, V. de S. *et al*. Tuberculose miliar em paciente imunocompetente – Relato de caso. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, v. 6, n. 1, p. 17226–17234, 2020.

MANGTANI, P. *et al*. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. **Clinical infectious diseases**, v. 58, n. 4, p. 470-480, 2014.

MCSHANE, H. Revaccination with BCG: does it work?. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 24, n. 6, p. 559-560, 2024.

PAGE, M. J. *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews Declaración PRISMA 2020: una guia actualizada para la publicacion de revisiones sistematicas. **Revista Panamericana de Salud Publica = Pan American Journal of Public Health**, v. 46, p. e112-e112, 2022.

REIS, A. B. *et al*. A eficácia da vacina BCG em recém-nascidos no controle da Tuberculose. Caderno de Graduação - **Ciências Biológicas e da Saúde** - UNIT - ALAGOAS, v. 5, n. 3, p. 95, 2019.

REGO, A. L. H. *et al*. O retorno dos que não foram: sarampo, tuberculose e pólio-uma revisão integrativa. **Científic@-Multidisciplinary Journal**, v. 8, n. 2, p. 1-14, 2021.

ROY, P. *et al*. Potential effect of age of BCG vaccination on global paediatric tuberculosis mortality: a modelling study. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 12, p. e1655-e1663, 2019.

SHANN, F. Different strains of Bacillus Calmette–Guérin vaccine have very different effects on Tuberculosis and on unrelated infections. **Clin Infect Dis**, v. 61, n. 6, p. 960-962, 2015.

SHARMA, S. K.; MOHAN, A.; SHARMA, A. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. **Journal of Clinical Tuberculosis and other mycobacterial diseases**, v. 3, p. 13-27, 2016.

SOTGIU, G.; MIGLIORI, G. B. Long-term protectiveness of BCG. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 2, p. 140-142, 2016.

SOTOMAYOR, C.; PALMA, J. Vacunación BCG e inmunodeficiencias primarias:¿ es momento de un cambio?. **Revista chilena de pediatría,** v. 90, n. 6, p. 668-674, 2019.

TRAN, K. A. *et al*. BCG immunization induces CX3CR1hi effector memory T cells to provide cross-protection via IFN-γ-mediated trained immunity. **Nature immunology**, v. 25, n. 3, p. 418-431, 2024.

TOSCANO, C.; KOSIM. L. Cartilha de vacinas: para quem quer mesmo saber das coisas. Cartilha de vacinas: para quem quer mesmo saber das coisas. **Organização Pan-Americana da Saúde**. Brasília, v. 1, n. 1, 2015.

VAN-DUNEM, J. C. *et al*. Effectiveness of the First Dose of BCG against Tuberculosis among HIV-Infected, Predominantly Immunodeficient Children. **BioMed research international**, v. 2015, n. 1, p. 275029, 2015.

VILLARREAL, E. G. *et al*. Pediatric tuberculosis in Mexico: A retrospective analysis of 100 patients. **Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases**, v. 36, p. 100441, 2024.

YAMAZAKI-NAKASHIMADA, M. A. *et al*. BCG: a vaccine with multiple faces. **Human vaccines & immunotherapeutics,** v. 16, n. 8, p. 1841-1850, 2020.