



Revista de Saúde Pública

ISSN: 0034-8910

revsp@usp.br

Universidade de São Paulo

Brasil

Pereira, Susan M; Souza Dantas, Odimariles Maria; Ximenes, Ricardo; Barreto, Mauricio
L

Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação

Revista de Saúde Pública, vol. 41, núm. 1, septiembre, 2007, pp. 59-66

Universidade de São Paulo

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=67240164009>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Susan M Pereira^I

Odimariles Maria Souza
Dantas^{II}

Ricardo Ximenes^{II}

Mauricio L Barreto^I

Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação

BCG vaccine against tuberculosis: its protective effect and vaccination policies

RESUMO

OBJETIVO: A vacina BCG é utilizada desde 1921, embora ainda apresente controvérsias e aspectos não esclarecidos. O objetivo do artigo foi analisar aspectos relacionados ao efeito protetor da primeira e segunda doses da vacina BCG e as políticas de vacinação adotadas.

MÉTODOS: Foi realizada revisão sistemática da literatura publicada em inglês e espanhol, abrangendo o período compreendido entre 1948 e 2006, na base PubMed. Os principais descritores utilizados foram *BCG vaccine*, *BCG efficacy*, *BCG* e *tuberculosis*. Os estudos foram agrupados por tipo de desenho, apresentando-se separadamente os principais resultados de ensaios clínicos, estudos de caso-controle e metanálises.

RESULTADOS: O efeito protetor da primeira dose da vacina BCG contra a tuberculose na forma miliar ou na meningite é elevado. No entanto, os resultados são discordantes em relação à forma pulmonar, variando de ausência de efeito a níveis próximos a 80%. Estão sendo conduzidas pesquisas sobre novas vacinas candidatas a substituir a BCG ou serem utilizadas como reforço.

CONCLUSÕES: Há evidências de que a segunda dose da BCG não aumenta o seu efeito protetor. Apesar de seus limites e da expectativa futura de nova vacina para tuberculose, a vacina BCG mantém-se como importante instrumento no controle dos efeitos danosos da doença, sobretudo em países com taxas de incidência médias e elevadas.

DESCRIPTORES: Tuberculose, prevenção e controle. Vacina BCG, provisão e distribuição. Vacina BCG, história. Programas de imunização. Revisão [Tipo de Publicação].

^I Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, Brasil

^{II} Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Susan M Pereira
Instituto de Saúde Coletiva – UFBA
Rua Basílio da Gama s/nº
Campus Universitário do Canela
40110-040 Salvador, BA, Brasil
E-mail: susanmp@ufba.br

ABSTRACT

OBJECTIVE: The BCG vaccine has been in use since 1921, but still arouses controversy and uncertainties. The objective was to analyze the protective effect of the BCG vaccine in its first and second doses and the accompanying vaccination policies.

METHODS: A systematic review of the literature in both English and Spanish was carried out, covering the period 1948 to 2006, using the PubMed database. The main search terms used included BCG vaccine, BCG efficacy, BCG and tuberculosis. The studies were grouped by design, with the main results from the clinic tests, case-control studies and meta-analyses presented separately.

RESULTS: The protective effect of the first dose of the BCG vaccine against tuberculosis in its miliary and meningeal forms is high. However, the results vary in relation to the pulmonary form of the disease, with some indicating zero effect and others levels of nearly 80%. Research is being carried out to develop new vaccines that could substitute the BCG or be used as a booster.

CONCLUSIONS: There are evidences that the protective effect of the BCG vaccine does not increase with a second dose. In spite of its limitations and the expectation that a new tuberculosis vaccine will be developed in the future, the BCG vaccine remains an important tool in controlling the harmful effects of tuberculosis, particularly in countries with medium or high incidence levels of the disease.

KEY WORDS: Tuberculosis, prevention & control. BCG Vaccine, supply & distribution. BCG vaccine, history. Immunization programs. Review [Publication Type].

INTRODUÇÃO

Dos 8,9 milhões de casos novos de tuberculose (TB) no mundo, em 2004, 3,9 milhões eram referentes à forma pulmonar com baciloscopia positiva,⁴⁸ principal forma clínica responsável pela transmissão de TB. No Brasil ocorrem cerca de 80.000 casos de TB por ano, mas especula-se que esse número possa atingir 100.000 casos. Recentemente, tem sido observada a elevação de casos de TB em países com alta incidência de Aids, a exemplo de países africanos. Nesses países, cerca de 30% dos casos de TB em adultos são devidos ao HIV e 7% dos casos HIV positivos são responsáveis pela transmissão de TB. Além disso, a TB está relacionada às desigualdades sociais.^{18,43,48}

Dentre as medidas de controle disponíveis estão o diagnóstico e tratamento precoce, o tratamento da infecção latente dos contatos e a vacinação BCG. A vacina BCG foi desenvolvida entre 1906 e 1919, por Camille Calmett e Albert Guérin no Instituto Pasteur (Paris). Os pesquisadores obtiveram uma cepa atenuada do *Mycobacterium bovis* original após 13 anos de passagens sucessivas em meios de cultura, realizadas a cada três semanas, perfazendo o total de 231 passagens. A partir de 1921, a vacina produzida com *M. bovis* atenuado passou a ser utilizada em hu-

manos, recebendo o nome de BCG (Bacilo Calmette Guérin).^{17,39} A utilização da vacina BCG foi adotada largamente a partir de 1920, incentivada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e *United Nations Children's Fund* (Unicef) a partir de 1948. Em 1974, o Programa Ampliado de Imunizações (PAI) da OMS a incluiu em seu calendário. As coberturas vacinais com BCG no mundo apresentaram tendência ascendente, observada a partir da década de 70, atingindo cerca de 80% a partir de 1990. Coberturas vacinais inferiores a 80% ainda são observadas nos países africanos, mantendo-se acima deste valor nas demais regiões da OMS.⁵⁰

Apesar do nome idêntico, as vacinas BCG utilizadas mundialmente correspondem a outras cepas cultivadas ao longo dos anos em diferentes laboratórios no mundo. Apesar de genotipicamente similares ao *M. bovis*, elas diferem entre si por características genotípicas e fenotípicas, com distintas expressões em relação à viabilidade, imunogenicidade, reatogenicidade e virulência residual. O número de partículas cultiváveis por dose, por exemplo, varia entre 37.500 a 500.000 na apresentação referente à subcepa Pasteur e entre 200.000 a 3.200.000 na subcepa Copenhagen.^{10,29,39}

O presente trabalho teve por objetivo revisar aspectos relacionados ao efeito protetor da primeira e segunda doses da vacina BCG e as políticas de vacinação. Adicionalmente, discutiram-se os principais aspectos relacionados ao desenvolvimento de novas vacinas candidatas para o controle da tuberculose.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Foi realizada revisão bibliográfica na base de dados PubMed (*National Library of Medicine*), abrangendo o período de 1948 a 2006. Os critérios de seleção de busca foram publicações sob a forma de artigos, tendo como palavras-chave: *BCG vaccine*, *BCG efficacy*, *BCG and tuberculosis*, *candidates vaccines* e *tuberculosis*. Foram considerados artigos em inglês, português e espanhol. Os estudos selecionados foram agrupados por tipo de desenho, apresentando-se os principais resultados de ensaios clínicos, estudos de caso-controle e metanálises. Outros tópicos relevantes foram também incluídos, como uso de BCG e HIV/Aids e desenvolvimento de novas vacinas.

ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO BCG NO MUNDO: PRIMEIRA DOSE

A primeira dose da vacina BCG a recém-nascidos não é recomendada em sete países da Europa: Andorra, Áustria, Alemanha, Luxemburgo, Espanha, Bélgica e Dinamarca. Nestes dois últimos, a vacina BCG é recomendada para crianças que se desloquem para países com alta incidência de TB. Os países da Europa que adotam a vacina BCG em recém-nascidos são: Estônia, Finlândia, Hungria, Irlanda, Latvia, Lituânia, Portugal, România, Eslováquia, República Tcheca, Bulgária e Polônia. Os quatro últimos países adotam a revacinação em escolares ou crianças maiores que apresentem teste tuberculínico (PPD) negativo. Outros países

como Malta, França, Noruega, Reino Unido, Grécia, Holanda, Eslovênia adotam vacinação em crianças maiores, alguns deles em processo de descontinuação da BCG.²³ Países com baixa incidência de TB adotam vacinação em grupos de risco, a exemplo da Inglaterra, Suécia, Suíça e Canadá.^{35,50} A vacina BCG não é utilizada em vacinação de rotina nos Estados Unidos e Holanda, mas está disponível para grupos de alto risco, como profissionais de saúde em áreas endêmicas, crianças expostas a TB multirresistente ou moradores sem teto.

A maioria dos países no mundo, entretanto, recomenda uma dose única de BCG ao nascer, conforme recomendação da OMS, pois considera ausência de evidências que sustentem a utilização de doses adicionais.⁴⁷ Esta tem sido considerada uma estratégia adequada principalmente em regiões com alta incidência de TB, protegendo contra a ocorrência de formas graves de TB principalmente em crianças, conforme estudos descritos a seguir.

Efeito protetor contra formas graves (meningite tuberculosa e tuberculose miliar)

Em relação ao efeito protetor da primeira dose da vacina BCG contra formas clínicas de meningite tuberculosa e TB miliar, estudos experimentais (ensaios clínicos) e observacionais (caso-controle) realizados em vários países apresentaram proteção acima de 80%, utilizando-se as diferentes cepas de vacina BCG (Copenhague, Moreau, Glaxo).^{7,11,12,27} Metanálises realizadas também apontaram uma medida sumarizada do efeito protetor da primeira dose da vacina BCG de entre 73% e 86%.^{9,44} No Brasil, três estudos caso-controle em diferentes cidades apontaram também elevada proteção da primeira dose da vacina BCG: 84,5%, 93,3% e 99,5% (Tabela).^{7,12,51}

Tabela. Dados dos estudos caso-controle realizados no Brasil para avaliação da eficácia da primeira dose de vacina BCG contra meningite tuberculosa.

Variável	Estudo		
	Wunsch Filho, ⁵¹ 1990	Camargos, ⁷ 1988	Costa et al, ¹² 1991
Localidade	São Paulo	Minas Gerais	Bahia
Ano do estudo	1981-1983	1975-1981	1986
N da população estudada	72/520 v 72/83 h	64/128	16/64
Idade da população estudada (anos)	0-4	0-12	0-14
Fonte de dados controles	Vizinhança/Hospital	Hospital	Vizinhança
Forma clínica	Meningite	Meningite	Meningite
Pareamento	Área residência, NSE	Idade, data hospitalização, estado nutricional	Idade (±6 meses)
Eficácia (IC 95%)	84,5 (66,7-92,8)	93,3 -	99,5 -

NSE: Nível socioeconômico

Efeito protetor contra tuberculose pulmonar

O efeito protetor da vacina BCG para TB pulmonar apresentou variação entre zero e 80%, avaliado por meio de ensaios clínicos e estudos de caso-controle em diferentes países desde a década de 40.^{2,11,19,28,34,45} O efeito protetor observado em metanálise foi heterogêneo, variando entre -88% a 79%.³² Rodrigues (1993) não considera ser adequada a apresentação de uma medida sumarizada devido à heterogeneidade de efeito observada, apesar de outras metanálises apresentarem esta medida.^{8,32}

ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO BCG NO MUNDO: SEGUNDA DOSE

Alguns países da Europa (e.g., Hungria e Rússia) adotam doses múltiplas de BCG, baseado no pressuposto de que a proteção conferida pelo BCG ao recém-nascido declina ao longo do tempo. Outros adotam a revacinação em escolares que não apresentam cicatriz (Tailândia e Japão) ou recomendam a segunda dose em escolares independente de cicatriz ou PPD, como a Turquia. Eslováquia, República Tcheca, Polônia e Bulgária adotam a revacinação em escolares que apresentem PPD negativo.²³ O Brasil é um dos países que recentemente suspendeu o uso da segunda dose da vacina BCG em escolares.* Esta definição ocorreu a partir de discussões do Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, fundamentada pelos motivos explicados no parágrafo a seguir.

Proteção conferida

A Hungria adotou revacinação em crianças e adolescentes a partir de 1959, quando apresentava taxas de incidência de TB elevadas, compatível com uma situação epidemiológica grave. A revacinação foi adotada para crianças tuberculino-negativas de três, sete, 11, 17 e 20 anos de idade. A primeira dose de BCG era aplicada em recém-nascidos nas maternidades. Após estas medidas, observou-se declínio na incidência de TB na forma pulmonar positiva de 83 por 100.000 habitantes em 1953 para 21 por 100.000 em 1983. A incidência de TB todas as formas declinou de 368 para 47 por 100.000. O declínio quatro vezes mais rápido em crianças revacinadas foi atribuído às políticas de vacinação e revacinação (três doses, em média).²⁶ Nesse período, esforços daquele país foram direcionados para o diagnóstico e tratamento de TB, que possivelmente contribuíram para este resultado. Na Finlândia, não foi observado aumento na incidência de TB em adolescentes após a suspensão da revacinação com BCG).⁴¹ Em Malawi, a segunda dose da vacina BCG não apresentou proteção, apesar de seu efeito protetor de 50% para hanseníase.²⁴ No Chile, estudo

caso controle realizado, a revacinação com BCG não apresentou proteção.³⁶ No Brasil, por meio de ensaio clínico controlado, randomizado, realizado em Salvador e Manaus, a segunda dose de BCG não apresentou proteção³³ similar a estudo caso-controle para avaliar a segunda dose de BCG em Recife.¹³ Esses resultados deram suporte à decisão de suspensão da revacinação para proteção contra TB no Brasil.

Por que a efetividade varia?

A variação da proteção da vacina BCG tem sido atribuída a diversos fatores, a exemplo de diferenças na exposição a micobactérias ambientais, características genéticas da população, diferenças na virulência do *M. tuberculosis*, alto risco de re-infecção, diferenças nas cepas de BCG, diferenças nutricionais. Aspectos metodológicos relacionados aos diferentes estudos também foram identificados como fatores contribuintes para esta variação.^{16,38,39,42,46}

Efeito protetor BCG para infecção

Além do efeito protetor para formas graves de TB, é aceito na literatura que a vacina BCG poderia evitar a progressão de infecção para doença ativa. Recentemente, resultados de estudo realizado em crianças expostas a contato domiciliar de casos de TB na Turquia sugeriu efeito protetor de 40% para infecção. Esse resultado foi mensurado pelo teste ELISpot, indicador mais específico para infecção por *M. tuberculosis* do que os testes anteriormente adotados, a exemplo do PPD.³⁷ Tais resultados trazem novas perspectivas quanto à ampliação do efeito protetor do BCG para prevenção de infecção, mas devem ser interpretados com cautela, pois os marcadores imunológicos para infecção por TB ainda necessitam mais estudos.

Duração da proteção

Há evidências na literatura de declínio do efeito protetor do BCG com o tempo.^{19,40} Recentemente, foi verificado efeito protetor geral do BCG de 55% [31%-77%] após 60 anos de seguimento em população de índios norte-americanos e nativos do Alasca, dados referentes a um ensaio clínico controlado.³ No Brasil, apesar de efeito protetor satisfatório da primeira dose aplicada no período neonatal, o efeito foi de 39% [9%-58%] em adolescentes entre 15 e 20 anos, apontando a permanência do efeito da primeira dose durante duas décadas.⁴

EVENTOS ADVERSOS AO BCG

Eventos adversos (EA) ao BCG não são frequentes na literatura. Os riscos de ocorrência de eventos locais

* Brasil. Nota técnica nº 66 CGPNI/DVEP/SVS/MS. 2006.

variam entre 0,01 a 6,0 por 1.000 nascidos vivos.²⁵ Os eventos adversos caracterizados como infecções disseminadas ocorrem entre seis a 12 meses após a vacinação e são eventos mais raros. No Brasil, tais eventos identificados após a primeira dose da vacina BCG foram de um caso para cada 5.990 e de um caso para 2.580 na segunda dose. Essas diferenças não foram estatisticamente significantes e todas as reações foram classificadas como locais.¹⁵

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a aplicação da vacina BCG em maternidades para recém-nascidos saudáveis com peso ≥ 2 kg; crianças HIV-soropositivas; filhos de mães com Aids, tuberculino-negativas e sem sintomas; profissionais de saúde não reatores; militares não reatores; população indígena. Duas doses são recomendadas para contatos intradomiciliares de hanseníase. As contra-indicações são: recém-nascidos com peso < 2 kg; afecções dermatológicas no local da vacina ou generalizada; imunodepressores; adultos HIV-soropositivos independente de sintomas; imunodeficiência congênita.*

Há possível efeito relacionado à utilização de vacinas com bacilo vivo atenuado em indivíduos infectados pelo HIV. Apesar disso, em 1987, a OMS analisou que os benefícios de vacinar com BCG todas as crianças em países com elevada incidência de TB são maiores que os riscos de ocorrência de EA nos grupos infectados pelo HIV. Nesses países, recomenda-se a vacinação na rotina e suspensão de vacinação nos grupos de crianças infectadas pelo HIV com sintomas. Os países com baixa prevalência de TB não utilizam a vacina BCG nestes grupos. Em 2004 esta recomendação foi revisada, acrescentando-se que crianças filhas de mãe com HIV vacinadas devem ser acompanhadas para detecção da ocorrência de possíveis EA.^{49,50}

Estudos mais recentes relatam ocorrência desses eventos associados à vacinação BCG em crianças infectadas pelo HIV, geralmente reações locais e ocorrência de linfadenites ou infecção BCG disseminada.³⁰ Não há estudos prospectivos ou que apresentem um grupo de comparação e nem um denominador para estimativa de risco nesses trabalhos. O efeito protetor da primeira dose de vacina BCG observado em indivíduos infectados pelo HIV foi baixo, variando de zero a 22% para todas as formas de TB.^{1,5} Levantamento de uma série de 21 casos de EA ocorridos entre 1993 e 2002 no Canadá apontou sete óbitos, um deles em indivíduo infectado pelo HIV.¹⁴ Na África do Sul, um estudo de base hospitalar relatou 25 eventos, 17 em pacientes infectados pelo HIV (11 eventos locais e seis distais ao local de aplicação do BCG), com 11 óbitos. Esta frequência foi bastante elevada, tendo sido levantado pelos autores a possibilidade de relação entre a cepa

Danish e a ocorrência de EA.²⁰ Sete desses pacientes que foram a óbito estavam em uso de terapia anti-retroviral (HAART). Hesselting et al²⁰ apresentam uma revisão de classificação de eventos adversos ao BCG em crianças infectadas pelo HIV.

VACINAS CANDIDATAS

Dentre as perspectivas futuras para o controle de TB está o desenvolvimento de novas vacinas candidatas. As principais estratégias para o desenvolvimento dessas vacinas estão resumidas a seguir:^{6,21,22}

- Vacinas com micobactérias vivas atenuadas – consistem de vacinas BCG geneticamente modificadas expressando os antígenos protetores de *M. tuberculosis*, ou mutantes atenuados obtidos a partir de engenharia genética. Possivelmente serão utilizadas como reforço do BCG.
- Vacinas de subunidades (DNA, vetor viral recombinante ou proteína recombinante) – são capazes de expressar um ou mais antígenos imunodominantes de *M. tuberculosis*, relacionados com indução de proteção. Possivelmente serão utilizadas como substituição ao BCG.

Algumas dessas vacinas candidatas apresentam resultados promissores em estudos realizados com modelos animais, atualmente na fase 1 dos ensaios clínicos:^{21,22}

- MVA85A – vacina com vetor viral recombinante (Vaccinia vírus atenuado), expressando Ag 85 A de *M. tuberculosis*. Considerada segura, apresentou boa resposta em populações de cobaias não infectadas. Apresentou também boa resposta imune (celular) em populações de cobaias previamente vacinadas com BCG. Em 2003 foi iniciado estudo de fase 2 na África do Sul.
- rBCG30 – vacina recombinante (Ag 85 B). Observou-se maior proteção que BCG em população de porcos-da-índia. Em 2004 foram iniciados estudos de fase 1 nos Estados Unidos.
- Mtb72F – vacina recombinante com proteínas de fusão, obtida pela fusão de dois antígenos (Mtb32 e Mtb39), reconhecidos pelo sistema imune de infectados. Em 2004 foram iniciados estudos de fase 1 nos Estados Unidos.
- ESAT6 e Ag85B – vacinas recombinantes expressando proteínas de fusão. Em 2005 foram iniciados estudos de fase 1 na Europa.

Alguns desafios têm sido identificados no desenvolvimento destas vacinas,^{6,21,22,31} por exemplo:

* Brasil. Tuberculose. Guia de Vigilância Epidemiológica, FUNASA, Editor. Ministério da Saúde: Brasília, DF. 2002.

- Utilizar diferentes modelos animais para testes de vacinas similares e desenvolver melhores modelos animais para testar eficácia em cenários mais realísticos que os atuais: testar vacinas em animais previamente infectados com *M. tuberculosis* ou expostos a espécies ambientais de *Mycobacterium*, comparando-se com testes em animais livres de infecção ou então utilizar BCG como veículo;
- Desenvolver marcadores imunológicos para proteção, vacinas que previnam evolução de infecção para doença, vacinas que sejam seguras e efetivas em populações expostas a TB, HIV e BCG;
- Simular modelos parecidos com populações humanas: HIV, *M. tuberculosis*, micobactérias ambientais;
- Desenvolver modelos pré-clínicos adequados. Os modelos experimentais devem avaliar ocorrência de reações pós exposição assim como considerar animais previamente infectados (fenômeno de Koch); modelos animais pós-infecção.

As vacinas candidatas devem ser seguras no contexto do inóculo, observando-se a possibilidade de desenvolvimento de EA, como demonstrado em vacinas DNA em indivíduos previamente infectados ou com foco latente pulmonar com ocorrência de reativação. Os efeitos potenciais neste processo ainda não são conhecidos.

CONCLUSÕES

Apesar de não ser a vacina ideal, o BCG tem um papel importante para o controle, principalmente em locais com alta carga de TB. Após o desenvolvimento de uma nova vacina, a substituição do BCG será lenta e gradual. Tendo em vista que a grande necessidade é de uma vacina com ação pós-infecção, a nova vacina candidata poderia ter um papel de “reforço” ao BCG. A inexistência de bons “marcadores de proteção” requer a realização de ensaios randomizados para avaliação de efetividade de vacinas candidatas. Esses ensaios exigem grande número de indivíduos, com alto custo. Questões regulatórias, como segurança e custos da vacina, entre outros, são problemas a serem enfrentados.

Finalizando, no desenvolvimento de novas vacinas candidatas, as seguintes questões deverão ser levadas em consideração: A nova vacina protegerá contra infecção ou progressão? Que marcadores imunológicos serão utilizados? A proteção se dará para formas pulmonares e extrapulmonares? Ocorrerá em populações previamente expostas a micobactérias ambientais? Terá reforço? Eficácia será elevada crianças e adultos? Será segura em populações infectadas pelo HIV? Qual o seu custo? São questões a serem respondidas por estudos futuros realizados com as novas vacinas candidatas.

REFERÊNCIAS

- Arbeláez MP, Kenrad NE, Munoz A. BCG vaccine effectiveness in preventing tuberculosis and its interaction with immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol.* 2000; 29: 1085-91.
- Aronson JD. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination. *Am Rev Tuberc.* 1948; 58:255-81.
- Aronson NE, Santosham M, Comstock GW. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60 year follow up study. *JAMA.* 2004; 291: 2086-91.
- Barreto, MB, Cunha SS, Pereira SM, Genser B, Hijjar MA, Ichihara MY, et al. Neonatal protects children and young adults against all forms of tuberculosis in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 10: 1171-3.
- Bhat GJ, Diwan VK, Chintu C, Kabika M, Masona J, et al. HIV, BCG and Tb in children: a case study in Lusaka, Zambia. *J Trop Pediatr.* 1993; 39: 219-23.
- Brennan M. The tuberculosis vaccine challenge. *Tuberculosis.* 2005; 85: 7-12.
- Camargos, PAM, Guimarães MDC, Antunes CMF. Risk assessment for acquiring meningitis tuberculosis among children not vaccinated with BCG: a case-control study. *Int J Epidemiol.* 1988; 17: 193-97.
- Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA.* 1994;271: 98-702.
- Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics.* 1995; 96: 29-35.
- Collins DM, Lisle GWD. BCG identification by DNA restriction fragment patterns. *J Gen Microbiol.* 1987; 133: 1431-34.
- 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.
- Costa MCN, Mota ELA, Pinto LLS. Efeito protetor do BCG intradérmico na Meningite Tuberculosa. *Bol Of Sanit Panam.* 1991; 110: 26-32.
- Dantas O, Ximenes RA, de Albuquerque M de F, da Silva NL, Montarroyos UR, de Souza WV, et al. A case-control study of protection against tuberculosis by BCG revaccination in Recife, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10: 536-41.
- Deeks SL, Clark M, S cheifele DW, Law BJ, Dawar M, Ahmadipour N, et al. Serious adverse events associated with bacille Calmette-Guerin vaccine in Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24: 538-41.
- Dourado I, Rios MH, Pereira SM, Cunha SS, Ichihara MY, Goes JC, et al. Rates of adverse reactions to first and second doses of BCG vaccination: results of a large community trial in Brazil schoolchildren. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7: 399-402.
- Fine PE, Vynnycky E. The effect of heterologous immunity upon the apparent efficacy of (e.g. BCG) vaccines. *Vaccine.* 1998; 16:1923-8.
- Grange JM, Gibson J, Osborn TW, Collins CH, Yates MD. What is BCG? *Tubercle.* 1983;64:129-39.
- Grant AD, De Cock KM. The growing challenge of HIV/AIDS in developing countries. *Br Med Bull.* 1998;54:369-381.
- Hart PDA, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Br Med J.* 1977;2:293-95.
- Hesseling A, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, et al. Bacille Calmette-Guérin Vaccine-Induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *CID.* 2006;42:548-58.
- Hewinson RG. TB vaccines for the world. *Tuberculosis* 2005;85:1-6.
- Ibanga HB, Brooks RH, Hill PC, Owiafe PK, Fletcher HA, Lienhardt C, et al. Early clinical trials with a new tuberculosis vaccine, MVA85A, in tuberculosis-endemic countries: issues in study design. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:522-28.
- Infuso A, Falzon D. European survey on BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. *Euro Surveill.* 2006;11:6-11.
- 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. [see comments]. *Lancet.* 1996;348:17-24.
- Lotte A, Wasz-Hockert W, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, Quast U, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal vaccination. *Bull Int Union Lung Dis.* 1988;63:47-59.
- Lugosi, L. Analysis of efficacy of mass BCG vaccination from 1959 to 1983 in TB control in Hungary. *Bull IUATLD.* 1987; 62: 15-34.
- Medical Research Council. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Bull World Health Organ.* 1972;4:371-385.
- Miceli I, de Kantor IN, Colaiovo D, Peluffo G, Cutillo I, Gorra R, et al. Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case-control method in Buenos Aires, Argentina. *Int J Epidemiol.* 1988;17:629-34.
- Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ.* 1990;68:93-108.
- Moss WJ, Clements J, Halsey N. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ.* 2003;81:61-70.
- Orme IM. Safety issues regarding new vaccines for tuberculosis, with an emphasis on post-exposure vaccination. *Tuberculosis.* 2006; 86: 68-73.

32. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analyse. *Int J Epidemiol*. 1993; 22: 1154-168.
33. Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*. 2005; 366:1290-5.
34. Rosenthal SR, Loewinsohn E, Graham ML, Liveright D, Thorne G, Johnson V. BCG vaccination against tuberculosis in Chicago. A twenty-year study statistically analyzed. *Pediatrics*. 1961;28:622-41.
35. Romanus V. Selective BCG vaccination in a country with low incidence of tuberculosis. *Euro Surveill*. 2006 ; 11:14-7.
36. 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*. 1993; 73: 372-77.
37. Soysal A, Millington K, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community. *Lancet*. 2005; 366: 1433-51.
38. Springett VH, Sutherland I. A re-examination of the variations in the efficacy of BCG vaccination against tuberculosis in clinical trials. *Tuber Lung Dis*. 1994; 75: 227-33.
39. Starke JR, Connelly KK. Bacille Calmette-Guerin vaccine. In: Plotkin MEA, editor. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders;2004. p. 456-89.
40. Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuber Lung Dis*. 1998;2:200-7.
41. Tala-Heikkila MM, Tuominen J.E, Tala EOJ. Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Care Med*. 1998; 157: 1324-27.
42. ten Dam H, Pio A. Patogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination. *Tubercle*. 1982; 63: 225-33.
43. Tocque K, Doherty MJ, Bellis MA, Spence DP, Williams CS, Davies PD. Tuberculosis notifications in England: the relative effects of deprivation and immigration. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998; 2: 213-18.
44. Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and military tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006; 367: 1173-1180.
45. Tuberculosis Prevention Trial. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res*. 1980;72(Suppl):1-74.
46. Wilson ME, Fineberg HV, Colditz G. Geographic latitude and the efficacy of Bacillus Calmette-Guerin Vaccine. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 982-91.
47. World Health Organization. Global tuberculosis programme and global programme on vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Wkly Epidemiol Rec*. 1995;70: 229-31.
48. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. [WHO report 2006]. Geneva; 2006.
49. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Wkly Epidemiol Rec*. 2003;78:277-284.
50. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2006 Global summary. Geneva; 2006.
51. Wunsch Filho V, de Castilho EA, Rodrigues LC, Huttly S R. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis: a case-control study in Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ*. 1990; 68: 69-74.