

Múltiplas doses de vacina BCG podem proteger contra asma?*

Can multiple doses of BCG vaccine protect against asthma?

Emanuel Sarinho, Fernanda Correia Kunz, Newton Bellesi,
Paula Ferdinanda Conceição de Mascena Diniz Maia,
José Ângelo Rizzo, Almerinda Rego Silva

Resumo

Objetivo: Comparar a vacinação com uma única dose de BCG intradérmica com a vacinação com múltiplas doses, uma das quais pela técnica de multipuntura, em relação ao efeito protetor contra o aparecimento posterior de asma. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo com 2.311 pessoas vacinadas com BCG. Os indivíduos foram classificados de acordo com o número de doses de vacina BCG recebidas (uma dose, duas doses e três ou mais doses). O tempo mínimo de acompanhamento para verificar se houve algum efeito protetor da vacina BCG em relação ao diagnóstico de asma foi de 10 anos. **Resultados:** A amostra incluiu 1.317 pessoas (56,99%) que receberam apenas uma dose do BCG, 644 (27,87%) que receberam duas doses e 350 (15,14%) com três ou mais doses. O número de pacientes diagnosticados com asma entre aqueles que receberam uma dose de BCG, duas doses e três ou mais doses foi, respectivamente, 216 (16,40%), 107 (16,61%) e 50 (14,28%). Não houve diferenças significativas entre os grupos. **Conclusões:** Na amostra estudada, não foi observada uma redução na prevalência de diagnóstico de asma com a revacinação ou com o uso de múltiplas doses da vacina BCG.

Descritores: Asma; Vacina BCG; Imunização secundária.

Abstract

Objective: To compare BCG vaccination involving a single intradermal dose and that involving multiple doses, one given with the multiple puncture technique, in terms of the protective effect against the subsequent onset of asthma. **Methods:** A retrospective cohort study involving 2,311 individuals having received the BCG vaccine. The patients were classified according to the number of doses of BCG vaccine administered (one; two; or three or more). The minimum follow-up period in order to determine whether there was any protective effect of BCG vaccination regarding the diagnosis of asthma was 10 years. **Results:** The sample included 1,317 individuals (56.99%) who had received only one BCG dose, 644 (27.87%) who had received two doses, and 350 (15.14%) who had received three or more doses. The number of patients diagnosed with asthma among those who had received one dose, two doses and three or more doses was, respectively, 216 (16.40%), 107 (16.61%) and 50 (14.28%). There were no significant differences among the groups. **Conclusions:** In the study sample, the prevalence of asthma among individuals having received multiple doses of the BCG vaccine was no different than that observed among those having received a single dose.

Keywords: Asthma; BCG vaccine; Immunization, secondary.

Introdução

A vacina BCG é amplamente utilizada em muitas partes do mundo para proteger contra as formas miliar e meníngea da tuberculose.⁽¹⁾ No Brasil, a vacina BCG é oferecida como parte do Programa Nacional de Imunizações e é aplicada em uma única dose no primeiro mês de vida. A suspensão da segunda dose de vacina BCG no país ocorreu após um estudo que mostrou a ausência de proteção da segunda dose de BCG para a tuberculose pulmonar.⁽²⁾

A BCG, quando administrada por via intradérmica, induz, mesmo no recém-nascido, um significativo aumento na resposta de citocinas derivadas de linfócitos *T helper 1* (Th1), e a reação no sítio da vacinação da BCG parece ser proporcional à produção de INF- γ na resposta ao antígeno da micobactéria.⁽³⁾

Além dos possíveis efeitos preventivos na tuberculose, tem sido relatada uma redução na frequência de atopia em crianças vacinadas com

* Trabalho realizado no Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.
Endereço para correspondência: Emanuel Sarinho. Avenida Parnamirim, 327, apto. 202, Parnamirim, CEP 52060-000, Recife, PE, Brasil.
Tel 55 81 2126-3918. Fax 55 81 2126-3917. Email: emanuel.sarinho@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 16/6/2009. Aprovado, após revisão, em 18/12/2009.

BCG e, assim, por atuar na imunidade celular, foi levantada a hipótese de que a BCG confira alguma proteção para a asma.^(4,5)

A prevalência de asma alérgica e de outras afecções atópicas aumentou dramaticamente nas últimas décadas, especialmente nos países industrializados.⁽⁶⁾ Esse aumento não pode ser unicamente explicado por fatores genéticos, pois mudanças substanciais no genoma não ocorrem depois de poucas gerações. Alterações em procedimentos diagnósticos ou a exposição a fatores etiológicos de asma e atopia parecem ser incapazes de explicar a maior parte desse aumento. Uma explicação para esse aumento é oferecida pela hipótese da higiene, que afirma que a relativa falta de infecções nos primeiros anos de vida poderia promover o desenvolvimento de doenças alérgicas em indivíduos geneticamente predispostos.^(6,7)

Na infância, infecções respiratórias como sarampo, coqueluche e tuberculose podem modificar o desenvolvimento do sistema imunológico, promovendo uma resposta Th1 com liberação de IL-12, IFN- γ e TNF como citocinas predominantes. A ausência de tais infecções poderia estimular respostas Th2, promovendo doenças atópicas.⁽⁸⁾

De acordo com essa hipótese, a menor frequência, gravidade e prevenção de infecções com o uso de antibióticos e vacinas, apesar das inúmeras vantagens indiscutíveis no controle dos processos infecciosos, facilitariam o desenvolvimento de doenças alérgicas.⁽⁹⁾ Por representar uma ativação do sistema imune, qualquer efeito protetor da BCG contra a asma seria de grande interesse para a saúde pública, visto que se trata de uma vacina amplamente utilizada, segura e de baixo custo.⁽⁴⁾ Dessa forma, o objetivo deste estudo foi determinar se a vacinação com múltiplas doses de BCG, uma das quais pela técnica de multipuntura, pode reduzir o aparecimento posterior de asma, comparando essas pessoas com aquelas que foram vacinadas apenas com uma dose de BCG intradérmica ao nascer.

Métodos

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo a partir de um banco de dados eletrônico de pacientes atendidos em uma clínica de imunização e de alergia no estado do Pará. Esses pacientes tinham boas condições socioeconômicas, podendo arcar financeiramente com planos de saúde privados. Os pacientes

foram seguidos por um período mínimo de 10 anos por um mesmo médico. O anonimato de todos os indivíduos da pesquisa foi garantido.

Tomando em consideração a prevalência de 20% de asma nesta faixa etária, para um estudo de coorte ser capaz de detectar uma proteção de 25% (redução de 20% para 15% na prevalência), seria necessária uma amostra de, no mínimo, 1.142 indivíduos que receberam uma dose de vacina e 572 que receberam duas ou mais doses, com erros alfa e beta de 5% e 20%, respectivamente.

A comparação entre os três grupos analisados foi feita pelo teste do qui-quadrado. A análise considerou como significativa $p < 0,05$. Como é uma característica do estudo do tipo de coorte, o risco relativo foi avaliado.

O banco de dados era constituído de 2.311 indivíduos, sendo 1.215 do sexo feminino e 1.096 do sexo masculino, com idades entre 10 e 70 anos. Não houve perda de pacientes por tratar-se de um estudo de coorte retrospectivo. Como todos os pacientes foram acompanhados no mínimo por 10 anos, a idade mínima considerada para a inclusão na pesquisa foi de 10 anos, com mediana de idade em torno de 25 anos. Todos os pacientes receberam a vacina BCG por via intradérmica no primeiro mês de vida, conforme a recomendação do Ministério da Saúde. Desses, 640 receberam a dose de reforço, conforme preconizado na época da aplicação, e 315 receberam uma dose a mais, pela técnica da multipuntura, por um possível efeito protetor para as doenças alérgicas.

Dentre os 2.311 pacientes, havia 373 asmáticos, diagnosticados de acordo com o proposto no III Consenso Brasileiro de Asma, e confirmados pelo acompanhamento clínico.

Todos os 2.311 pacientes receberam a vacina BCG e, para efeito de análise, esses foram classificados de acordo com o número de doses de vacina BCG recebidas (uma; duas; ou três ou mais doses).

O diagnóstico de asma foi feito no prazo de acompanhamento de 10 anos, já que se trata de um estudo de coorte retrospectivo.

Resultados

A amostra desse estudo incluiu 1.317 pacientes (56,99%) que receberam apenas uma dose do BCG, 644 (27,87%) que receberam duas doses, e 350 (15,14%) que receberam três ou mais doses.

Tabela 1 – Prevalência de asma na amostra estudada (acompanhada no mínimo por 10 anos) em relação ao número de doses do BCG recebidas.

Doses de vacina BCG, n	n	Asmáticos, n (%)
1	1.317	216 (16,40)
2	644	107 (16,61)
3 ou mais	350	50 (14,28)

p > 0,05; teste do qui-quadrado = 1,062.

O banco de dados era constituído de 2.311 indivíduos, sendo 1.215 do sexo feminino e 1.096 do sexo masculino, com mediana de idade de 25 anos.

Dentre os 2.311 indivíduos do estudo, 373 (16,14%) desenvolveram asma. O número de asmáticos entre as 1.317 pessoas que receberam apenas uma dose da vacina BCG foi 216 (16,40%); entre os 644 que receberam duas doses de BCG, 107 (16,61%) desenvolveram asma; e entre os 350 que receberam três ou mais doses de BCG, 50 (14,28%) desenvolveram asma (Tabela 1).

Não foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos estudados.

Discussão

Há evidências de que a asma resulta de uma resposta predominante dos linfócitos Th2 a aeroalérgenos, em contraste com um padrão predominante Th1 encontrado em indivíduos não atópicos.⁽¹⁰⁾ Células mononucleares do cordão umbilical de crianças que desenvolveram asma e/ou outras doenças atópicas produzem menor quantidade de INF- γ .⁽¹¹⁾ O equilíbrio Th1/Th2 durante o período neonatal pode ser o fator determinante do modo como a predisposição genética para a asma é modulada, podendo ser útil para prever o seu desenvolvimento posterior.⁽¹²⁾ Foi demonstrado que, aos 12 anos de idade, a asma é mais prevalente naquelas crianças com baixa resposta ao teste tuberculínico, o que também é dependente da resposta imunológica mediada por linfócitos Th1.⁽⁸⁾

As células Th1 e Th2 são reciprocamente reguladas. Vários estudos em animais sobre doenças Th2 mediadas, incluindo a asma, têm mostrado uma inibição da resposta Th2 diante do estímulo Th1.⁽¹³⁾

A imunização com BCG é um modelo útil para testar o papel da estimulação precoce de células

Th1 durante o período crítico de maturação do sistema imunológico, visto que a BCG é um potente estimulador da resposta Th1.⁽¹⁴⁾

Alguns estudos em humanos apontam para uma possível relação inversa entre a exposição ao *Mycobacterium tuberculosis* e o desenvolvimento de doença alérgica. No entanto, o efeito neonatal da vacina BCG na prevenção da sensibilização e no desenvolvimento da asma permanece incerto, sugerindo que a indução da resposta Th1 pela micobactéria por si só pode não ser suficiente para modular as respostas alérgicas.⁽¹⁵⁾ Talvez a vacina BCG possa promover alguma proteção para o surgimento de doenças alérgicas na ausência de uma forte influência genética.⁽¹⁶⁾

Já é bem conhecido que a chamada “resposta imunológica secundária”, mediada por células de memória, é mais efetiva que a resposta primária. Dois autores testaram se a resposta imune Th1 induzida pela revacinação com BCG poderia antagonizar a resposta Th2 e estimular a função pulmonar em asmáticos. Eles observaram que a revacinação com BCG melhorou a função pulmonar e resultou em um aumento da relação IFN- γ /IL-4, mudando o balanço Th1/Th2 para uma resposta Th1,⁽¹³⁾ confirmando os resultados encontrados em um estudo anterior.⁽¹⁷⁾

Um grupo de autores⁽⁸⁾ encontrou uma associação inversa entre a positividade ao PPD em pacientes com 6 e 12 anos de idade e a presença de sintomas atópicos. Em pacientes com PPD positivo, a presença de sintomas atópicos foi um terço da taxa encontrada naqueles com PPD negativo. Pacientes com PPD positivo apresentaram níveis significativamente mais baixos de citocinas relacionadas à resposta Th2 (IL-4, IL-10 e IL-13) e níveis mais elevados das citocinas Th1 (IFN- γ).⁽⁸⁾ Esses dados são coerentes com a ideia de que as respostas atópicas são limitadas por mecanismos Th1.⁽⁸⁾

Em nosso estudo, não foi encontrado um efeito protetor da revacinação com BCG em relação à asma. Estudos prévios têm investigado a relação entre a vacina BCG e atopia, com resultados conflitantes.^(4,18)

Dois grupos de autores^(19,20) não evidenciaram uma associação entre doenças atópicas e vacinação BCG. Em outro estudo, relatou-se uma associação entre a vacinação BCG no período neonatal e a redução na prevalência de asma nos indivíduos com história familiar positiva para rinite e eczema.⁽¹⁴⁾ Da mesma forma, em dois

estudos,^(5,21) relatou-se uma associação entre a vacinação BCG e menores taxas de doenças atópicas. É importante ressaltar que, em nossa pesquisa, não foi analisado o efeito protetor da vacina BCG em relação a outras doenças atópicas; apenas a asma foi considerada.

Além disso, este estudo, por ser do tipo coorte retrospectivo, apresenta limitações. A faixa etária bastante ampla, a boa condição social dos participantes do estudo, a não classificação da asma quanto à gravidade e a não investigação da rinite alérgica concomitante são alguns dos fatores de confusão que podem ter influenciado os achados encontrados em nosso estudo e que merecem ser adequadamente avaliados em outras pesquisas sobre o tema.

De acordo com um estudo recente, talvez o efeito protetor para asma oferecido pela vacina BCG seja mais forte quando exista um componente atópico associado.⁽¹⁴⁾ Outros autores identificaram um efeito protetor da vacina BCG para asma em crianças com alergia e rinite alérgica, mas nenhum efeito protetor naqueles pacientes apenas com asma.⁽⁴⁾ Dois grupos de autores^(22,23) também não encontraram uma associação entre vacinação BCG e menor prevalência de asma, assim como outros autores também não evidenciaram um efeito da vacina BCG ou da presença de PPD positivo na diminuição da prevalência dessa afecção.⁽²⁴⁾ Por outro lado, foi demonstrada uma redução de 27% na prevalência de sintomas de asma associada à vacinação BCG no período neonatal.⁽¹⁸⁾

Portanto, o assunto é controverso. Contudo, para o desenho do estudo e para a amostra estudada, não foi observada uma redução na prevalência de asma, nem com a revacinação, nem com a utilização de múltiplas doses da vacina BCG. Vale ressaltar que a vacina BCG é apenas um fator entre inúmeros outros que podem ser bem mais significativos.

Referências

- Young D, Dye C. The development and impact of tuberculosis vaccines. *Cell*. 2006;124(4):683-7.
- 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(9493):1290-5.
- Queiroz Rde M, Sarinho SW, Sarinho ES, Ximenes RA. Relationship between BCG scar size and asthma in children? *Indian Pediatr*. 2004;41(9):916-21.
- da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I, Barreto ML, Ferreira LD, Rodrigues LC. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. *Allergy*. 2004;59(8):857-62.
- Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(5):644-50.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-60.
- Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M, Akdis CA. Role of bacillus Calmette-Guérin as an immunomodulator for the prevention and treatment of allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(6):552-7.
- Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*. 1997;275(5296):77-9.
- Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet*. 1996;347(9018):1792-6.
- Wierenga EA, Snoek M, de Groot C, Chrétien I, Bos JD, Jansen HM, et al. Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD2+ T lymphocytes in atopic patients. *J Immunol*. 1990;144(12):4651-6.
- Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Halonen M. Association of interleukin-2 and interferon-gamma production by blood mononuclear cells in infancy with parental allergy skin tests and with subsequent development of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(5 Pt 1):652-60.
- Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med*. 2001;344(5):350-62.
- Choi IS, Koh YI. Effects of BCG revaccination on asthma. *Allergy*. 2003;58(11):1114-6.
- Marks GB, Ng K, Zhou J, Toelle BG, Xuan W, Belousova EG, et al. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3):541-9.
- Cohon A, Arruda LK, Martins MA, Guilherme L, Kalil J. Evaluation of BCG administration as an adjuvant to specific immunotherapy in asthmatic children with mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):210-3.
- Silverman M. BCG vaccination and atopy--unfinished business? *Lancet*. 1997;350(9075):380-1.
- Choi IS, Koh YI. Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthmatic patients: a randomized, controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(6):584-91.
- Linehan MF, Frank TL, Hazell ML, Francis HC, Morris JA, Baxter DN, et al. Is the prevalence of wheeze in children altered by neonatal BCG vaccination? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1079-85.
- Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet*. 1997;350(9075):400-3.
- Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP, Beasley R, Björkstén B, Asher MI, et al. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health*. 2001;91(7):1126-9.
- Strannegård IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegård O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy*. 1998;53(3):249-54.

22. Grüber C, Meinschmidt G, Bergmann R, Wahn U, Stark K. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):177-81.
23. Krishna MT, Salvi SS. Could administration of bacille Calmette-Guérin vaccination at birth protect from the development of asthma and allergic diseases in the western world? Has this question been adequately investigated? *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):172-6.
24. Pahari A, Welch S, Lingam S. BCG, tuberculin skin-test results and asthma prevalence in school children in North London. *Indian Pediatr.* 2002;39(3):254-8.

Sobre os autores

Emanuel Sarinho

Professor Adjunto de Pediatria. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

Fernanda Correia Kunz

Médica Residente em Neonatologia. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco Recife (PE) Brasil.

Newton Bellesi

Médico Alergista. Clínica de Alergia do Pará, Belém (PA) Brasil.

Paula Ferdinanda Conceição de Mascena Diniz Maia

Médica Residente em Pediatria. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

José Ângelo Rizzo

Professor Adjunto de Clínica Médica. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

Almerinda Rego Silva

Professora Assistente de Pediatria. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.