

VACINA BCG

Eficácia e impacto nos resultados de rastreio tuberculínico em população de alto risco

ANTÓNIO N. PINA

Centro de Saúde de Olhão. Olhão.

RESUMO

Num rastreio tuberculínico promovido num bairro social com alta prevalência de tuberculose realizou-se investigação com três objectivos: caracterização da população quanto à prevalência da infecção tuberculosa ou positividade tuberculínica (definida como prova tuberculínica superior ou igual a 10mm); avaliação do efeito do BCG sobre os resultados da prova tuberculínica; e avaliação da eficácia vacinal do BCG. Os dados foram colhidos pelas enfermeiras que se deslocaram ao local no momento do rastreio, posteriormente completados pela consulta dos ficheiros de vacinação do Centro de Saúde, sendo os diagnósticos de doença efectuados pelo Centro de Diagnóstico Pneumológico do mesmo Centro de Saúde, após referenciação dos tuberculino-positivos. Testou-se a significância estatística dos resultados pela Prova do Qui-quadrado e Prova de Fisher, e a eficácia vacinal, segundo o risco relativo de acordo com o estado vacinal. A população em estudo compreendeu 740 indivíduos residentes no bairro, dos quais em 396 (53,5%) foram efectuadas provas tuberculínicas, sendo os mais infectados o grupo etário 15-44 anos (31,2%), o sexo masculino (25,9%) e a raça negra (30,5%). Apenas foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos etários. Após discussão dos possíveis vieses, conclui-se que o BCG não influencia significativamente a positividade da prova tuberculínica após o limiar dos 10mm, pelo menos numa população com alta prevalência de tuberculose, pelo que nestas populações a prova tuberculínica poderá ser utilizada para diagnóstico da infecção, sem temor de más interpretações em indivíduos vacinados. Por último, provavelmente devido à pequena dimensão da amostra, não foi possível confirmar qualquer eficácia vacinal para o BCG.

SUMMARY

BCG Vaccine

Efficacy and Impact on Tuberculosis Screening Results in a High Risk Population

In a housing estate population with a high prevalence of tuberculosis, the authors conducted tuberculosis screening with the tuberculin test, and an investigation with three purposes: evaluation of tuberculosis infection (defined as $> 10\text{mm}$ on tuberculin test), evaluation of BCG effect on tuberculin test, and evaluation of BCG efficacy. The data was collected by nurses during the screening and completed with observation of vaccination records in a Health Center. The diagnosis of tuberculosis was done by local specialized health services. The statistical significance was tested with Chi Square and Fisher Tests. Vaccine efficacy was calculated on the basis of relative risk of contracting tuberculosis according to vaccination status. The authors tested tuberculin reactivity on 396 persons - 53,5% of whole population resident in the neighbourhood. The infection was more prevalent in the 15-44 years old group (31,2%), in males (25,9%) and black population (30,5%). Only the differences between age groups were statistically significant. After the discussion of probable bias, the authors conclude that BCG does not convert the tuberculin test significantly when the cutpoint is of 10mm, in a high prevalent tuberculosis population. Therefore, the tuberculin test could be a good diagnostic test for infection, even in vaccinated groups. Lastly, the vaccine efficacy was not confirmed, probably because of the small magnitude of sample size.

INTRODUÇÃO

Em 1976, no *Programa Nacional de Controlo da Tuberculose em Portugal* elaborado pela Direcção Geral de Saúde, escreveu-se que *quando mais de 50% da população adulta do país se encontra infectada (...) qualquer medida ocasional de controlo (...), não permite admitir a erradicação definitiva da doença. Novos casos continuarão sempre a eclodir nas próximas décadas.*

Efectivamente, quase um quarto de século depois, a tuberculose continua sendo um problema preocupante em Portugal, especialmente porque a prevalência pouco tem diminuído e, sobretudo, pelo aparecimento da tuberculose multiresistente à terapêutica, com consequências ainda imprevisíveis.

Embora em 1976 fosse possível ter uma ideia da prevalência da infecção em Portugal, tendo em conta um estudo abrangente conduzido na altura por Neves de Almeida¹, actualmente, dado a escassez deste tipo de estudos, é impossível arriscar um valor seguro. No entanto, segundo as estimativas da OMS, um terço da população mundial está infectada, contribuindo para este valor excessivo especialmente os países do 3º Mundo, pelo que é previsível que Portugal, sendo um país do 1º Mundo, tenha uma prevalência menor.

Por outro lado, embora seja cientificamente claro que o essencial na luta contra a tuberculose é o diagnóstico e tratamento precoce dos doentes bacilíferos, assim como dos recém-infectados²⁻⁴, é ainda polémica a eficácia preventiva da vacina BCG, havendo quem considere que o valor desta vacina ou é reduzido ou está dependente de características étnicas ou etárias das populações inoculadas⁵.

Efectivamente, o BCG tem uma eficácia assinalável na prevenção infantil de algumas formas muito graves da doença, nomeadamente da tuberculose meníngea ou renal, mas o seu impacto na diminuição da prevalência global da doença é diminuto devido à raridade das formas que previne e ao facto destas formas não serem contagiosas.

Por outro lado, a prova tuberculínica é um complemento importante para o diagnóstico de doença ou de infecção assintomática (atendendo considerar-se um resultado superior a 10 mm como diagnóstico de infecção). Infelizmente, a prova tuberculínica é alterada pelo BCG, havendo a ideia generalizada que tem pouco interesse nos grupos vacinados. Existem, no entanto, estudos a demonstrarem que esta alteração não é significativa quando a prevalência da infecção é alta⁶⁻⁹. Também, segundo alguns autores, os antecedentes de vacinação devem ser ignorados na interpretação dos resultados tuberculínicos em adultos, porque a reactividade resultante da vacinação declina geralmente nesta fase da vida¹⁰.

Sendo assim, em países como Portugal, onde o BCG continua a ser amplamente utilizado, a prova tuberculínica poderia continuar a ter valor diagnóstico independentemente da administração prévia da vacina, sobretudo nas bolsas de maior prevalência, pelo que é essencial estudar claramente esta hipótese.

OBJECTIVOS

Após verificação de incidência de tuberculose muito alta (2162/000 em 1995 !!) num bairro com graves problemas sociais em Olhão, o Centro de Saúde local decidiu promover um rastreio tuberculínico para identificação e posterior encaminhamento dos tuberculino-positivos para o Centro de Diagnóstico Pneumológico (incluído no Centro de Saúde). Acessoriamente foram colhidos dados que permitiram a avaliação do impacto do trabalho e a realização de investigação com três objectivos:

1º- Caracterização da população em estudo quanto à prevalência da infecção ou positividade tuberculínica (definida como reactividade tuberculínica igual ou superior a 10mm), segundo a idade, sexo e raça.

2º- Avaliação do efeito do BCG sobre os resultados da prova tuberculínica;

3º- Avaliação da eficácia vacinal do BCG.

MÉTODOS

A população deste bairro foi caracterizada quanto à idade, sexo, raça (branca, negra, cigana), data do último BCG, data e leitura do último Mantoux efectuado, leitura do Mantoux efectuado durante o rastreio e condição de eventual doente tuberculoso.

Para a execução da prova tuberculínica foi utilizada uma seringa de 2 ml, graduada em 0,1 ml, e uma agulha curta, fina e de bisel curto. A técnica foi executada por três enfermeiras do Centro de Saúde, com formação específica, e consistiu na injeção intradérmica de 0,1ml de soluto a duas Unidades PPD (RT23 com Tween 80, produzida pelo Statens Serum Institut de Copenhaga), no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, após limpeza simples da pele com álcool. A leitura da prova tuberculínica foi efectuada entre as 48 e as 72 horas após a prova, e consistiu na medição individual (sem controlo inter-pares entre as enfermeiras) do diâmetro transversal da zona da induração, com régua graduada em milímetros.

Os dados relativos à vacinação foram também colhidos pelas enfermeiras que se deslocaram ao local no momento do rastreio (de 24 de Fevereiro a 5 de Março de 1996) e posteriormente completados pela consulta dos ficheiros de vacinação.

Os dados sócio-demográficos (idade, sexo e raça)

foram fornecidos pela Câmara Municipal, atendendo referirem-se aos residentes dum bairro social gerido pelo município.

Os indivíduos infectados (ou tuberculino-positivos) eram encaminhados para o Centro de Diagnóstico Pneumológico do Centro de Saúde, o qual após estudo clínico, radiológico e bacteriológico fez as notificações de doença. No total foram notificados 25 casos de doença (16 durante o rastreio, dos quais apenas 2 bacilíferos, e 9 casos até um ano depois - 1 de Março de 1997 -, dos quais 5 comprovadamente bacilíferos). Dos 18 casos não confirmados bacteriologicamente, verificámos após consulta dos processos que em 11 apenas foi recomendado fazer quimioprofilaxia, o que denuncia a inexistência de critérios clínicos claros relativamente às notificações de doença pelo Centro de Diagnóstico Pneumológico local. Assim, para eliminar possíveis erros de má classificação, considerámos doentes apenas os que, após notificação, foram comprovados por exames bacteriológicos positivos até um ano depois do rastreio (sete doentes).

No grupo etário dos 0-4 anos não foi efectuada a Prova tuberculínica mas apenas verificada a cicatriz vacinal, excepto se a criança estivesse em risco de contágio.

Definiu-se infecção ou positividade tuberculínica como todo o resultado superior ou igual a 10mm, e conversão tuberculínica como toda a conversão de um resultado inferior para outro superior ou igual a 10mm. É de realçar que esta definição de conversão tuberculínica não é clinicamente adequada mas, é epidemiologicamente adequada ao estudo dos objectivos deste trabalho.

A significância estatística das diferenças entre os diversos grupos foi testada pela Prova do Qui-quadrado da seguinte forma: quando $N > 40$ e $g = 1$, com a correcção de continuidade; quando $20 \leq N \leq 40$ ou $g > 1$, sempre que os valores esperados fossem superiores a 1 e mais de 25% superiores a 5. A prova de Fisher foi utilizada nos casos restantes.

A eficácia vacinal foi avaliada segundo o risco relativo de acordo com o estado vacinal, ou seja, após calcular o risco relativo associado ao estado de vacinado (em princípio, entre 0 e 1, caso a vacinação seja como se espera um factor promotor de saúde), calculou-se o número complementar (1-Risco relativo).

RESULTADOS

1. Caracterização da população-alvo e amostra.

A população em estudo compreendeu 740 indivíduos residentes maioritariamente no Bairro (apenas 32 eram amigos ou familiares não residentes no local), compareceram ao rastreio 436 (58,9%) indivíduos, dos quais em 396 (53,5%) foram efectuadas provas tuberculínicas e destes, foram identificados 92 tuberculino-positivos (23,2%) e sete doentes comprovadamente bacilíferos (0,95%) - dois doentes no momento do rastreio e cinco até um ano após o rastreio. A prevalência da positividade tuberculínica entre os adultos com mais de 14 anos foi de 29,1%.

Os grupos mais tuberculino-positivos foram o grupo etário 15-44 anos (31,2%) (Figura 1), homens (25,9%) e negros (30,5%). Apenas foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos etários 0-14 / 15-44 / > 45 ($p = 0,00009$).



Fig. 1 - Distribuição da positividade tuberculínica, durante o rastreio, segundo a idade

Os grupos de maior frequência vacinal foram o grupo etário 0-14 anos (72,2%) (Figura 2), mulheres (41,2%) e negros (47,6%). Apenas foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos etários ($p=1,8E-13$).

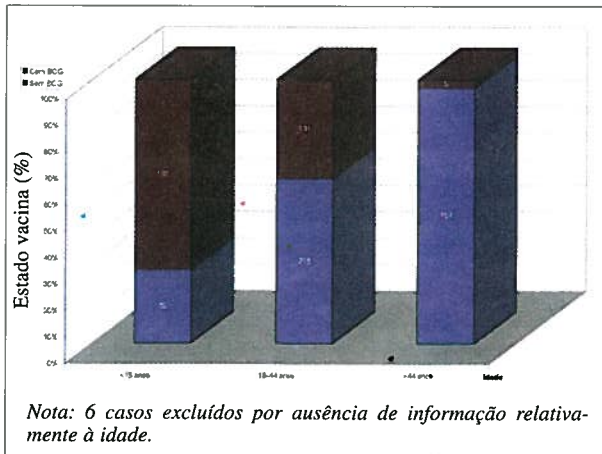


Fig. 2 - Estado vacinal da população-alvo, segundo o grupo etário

2. Influência do estado vacinal sobre o resultado da prova tuberculínica.

Dos 396 indivíduos aos quais foi efectuada prova tuberculínica, em 103 casos foi também possível obter informação de prova tuberculínica anterior, efectuada na última década. Destes, quatro tiveram anterior prova positiva e 99 negativa.

O número de conversões apenas para os 99 casos com anterior prova tuberculínica negativa, foi maior no grupo não vacinado neste período (18,2%) relativamente ao grupo vacinado (10,6%) (Figura 3). Esta diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,46$), mas é consistente em todos os grupos etários e raciais, excepto no sexo feminino.

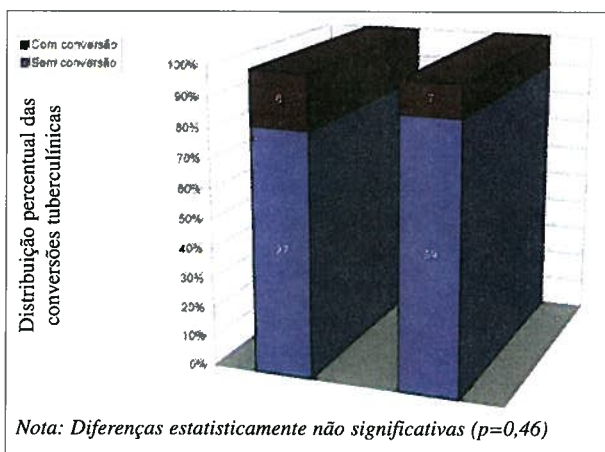


Fig. 3 - Distribuição da conversão tuberculínica (≥ 10 mm após anterior prova < 10 mm) entre os não vacinados e os vacinados pelo BCG, na última década

A taxa anual de conversão tuberculínica na última década foi de 1,41% (após excluirmos 21 crianças com menos de 10 anos, e sabendo-se que dos 78 indivíduos restantes 11 converteram, calculámos 11/78/10 anos).

3. Eficácia vacinal

A eficácia vacinal, quando se restringe a definição de doente apenas aos 7 comprovadamente bacilíferos, foi de -9% com Intervalo de Confiança de -382% a +75% e $p=0,78$ (excluiu-se do cálculo 9 antigos doentes e os 18 “doentes” notificados mas sem confirmação bacteriológica), ou seja, os resultados encontrados não têm significância estatística.

DISCUSSÃO

No que diz respeito aos resultados relativos a cada um dos três objectivos deste trabalho (caracterização da prevalência da infecção nesta população, verificação do efeito do BCG na prova tuberculínica e avaliação da eficácia vacinal do BCG), poderemos tecer os seguintes comentários:

1. Caracterização da prevalência da infecção na população.

A análise da existência de infecção baseia-se em provas tuberculínicas efectuada num rastreio que apresentou algumas deficiências de rigor técnico (a seringa adequada deveria ser de 1ml, graduada em 0,01ml, ao invés da utilizada de 2ml, graduada em 0,1ml (11), e a leitura tuberculínica não teve controlo interpares entre as enfermeiras, além de que o momento da leitura variou de forma não controlada entre as 48 e as 72h). Estes problemas técnicos poderão evidentemente falsear os resultados, diminuindo ou aumentando artificialmente a prevalência da positividade tuberculínica.

Por outro lado, atendendo haver a possibilidade de vizez de selecção (os que compareceram ao rastreio e os faltosos poderiam ser diferentes), foi estudada a homogeneidade entre os dois grupos quanto às variáveis sócio-demográficas previamente fornecidas pela Câmara Municipal e conhecidas para ambos. Após exclusão dos casos aos quais foi efectuada apenas a verificação da cicatriz vacinal, testou-se a homogeneidade com a Prova do Qui-quadrado segundo a idade, o sexo e a raça, tendo-se encontrado diferenças estatisticamente significativas para a idade ($p=0,03$) e o sexo ($p=0,000008$). Atendendo verificar-se um maior número de faltosos no grupo 15-44 anos e homens, ou seja, naqueles onde a prevalência da infecção é superior (25,9% nos homens e 31,2% no grupo etário 15-44 anos), confirma-se o vizez de selecção: a amostra estudada é provavelmente menos infectada que a população do bairro. Apesar de tudo, esta amostra

é ainda assim muito mais infectada que a população portuguesa em geral, atendendo que mesmo considerando apenas os dois doentes bacilíferos encontrados na amostra no momento do rastreio, a taxa de incidência calculada (549/100.000) é cerca de dez vezes superior à taxa de incidência notificada da população portuguesa.

Assim, atendendo nesta amostra cerca de 29% dos adultos com mais de 14 anos estarem infectados, é razoável supor que na população adulta portuguesa, se a mesma metodologia fosse aplicada, a prevalência da infecção fosse inferior. Estes valores são coerentes com as estimativas avançadas pela OMS para a população mundial - um terço infectada (10)-, atendendo que, sendo Portugal um país do 1º Mundo, estará previsivelmente menos infectado que a média mundial.

2. O efeito da vacinação sobre a prova tuberculínica.

Apesar do BCG promover teoricamente um aumento da reactividade tuberculínica, verificámos neste estudo que os vacinados converteram menos que os não vacinados (considerando conversão positiva a ultrapassagem do limiar dos 10mm), embora sem significância estatística. Este resultado poderia ser influenciado pelas seguintes razões:

a) Os indivíduos com prova tuberculínica duvidosa (entre 5 e 9 mm) não fazem BCG mas, estando perto do limiar de conversão, convertem frequentemente após reinfeção, o que vai aumentar o número de indivíduos não vacinados a converterem.

b) Os que não têm BCG, são porventura por razões sócio-económicas e educacionais, os que mais estão em risco de contrair a infecção e, por isso, converterem.

c) A eficácia vacinal, embora não comprovada no presente estudo, caso exista, poderá diminuir as conversões na população vacinada.

d) As deficiências na técnica de execução e leitura das provas tuberculínicas durante o rastreio, já referidas, e a ausência de conhecimento do rigor técnico relativo às provas tuberculínicas efectuadas no passado, poderá diminuir a significância estatística das diferenças entre o grupo vacinado e não vacinado quanto à proporção das conversões tuberculínicas.

Apesar de tudo, o facto de o BCG não alterar de forma estatisticamente significativa o estado de conversão tuberculínica, é coerente com muitos outros estudos⁶⁻¹⁰ e é explicável se considerarmos que o BCG raramente produz prova tuberculínica superior a 10mm, devendo tal resultado ser considerado realmente diagnóstico de infecção, mesmo em populações vacinadas.

Efectivamente, no actual estudo apenas 10,6% dos vacinados apresentaram conversões positivas na última

década, ou seja, basta que a percentagem de conversões entre os não vacinados seja semelhante ou superior - o que certamente pode suceder em populações com alta taxa de conversão - para não existir diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

3. A eficácia vacinal do BCG.

A não confirmação estatística de eficácia vacinal para o BCG poderá ser influenciado por vários tipos de vieses, nomeadamente:

a) A existência de uma amostra reduzida anulou a possibilidade de se encontrarem associações estatisticamente significativas entre as variáveis.

b) O facto dos grupos faltosos serem exactamente os mais infectados e os que têm menor frequência vacinal resulta numa subvalorização da eficácia vacinal.

CONCLUSÃO

Actualmente a prevalência da infecção na população portuguesa deverá situar-se abaixo dos 30%.

Não se confirma estatisticamente a eficácia vacinal do BCG na prevenção global da tuberculose, o que provavelmente poderá ser atribuído à dimensão diminuta da amostra.

Apesar de tudo, embora uma eventual associação entre o estado vacinal e a variável doença possa transparecer após eliminação de alguns vieses, é previsível que continue sendo fraca.

Confirma-se que a vacinação não influencia significativamente a positividade da prova tuberculínica, para além do limiar de 10mm, numa população com alta prevalência de tuberculose, pelo que, nestas populações a prova tuberculínica poderá ser utilizada como teste de rastreio diagnóstico, sem temor de más interpretações de leitura em indivíduos vacinados. Esta conclusão parece-nos importante realçar, atendendo estar erradamente vulgarizada a ideia de que a prova tuberculínica não tem validade nos grupos vacinados. Efectivamente, embora o BCG seja responsável por aumento da reactividade tuberculínica, este aumento raramente se traduz pela ultrapassagem do limiar dos 10 mm, especialmente numa população exposta frequentemente à infecção, essa sim, responsável por reactividades superiores a 10mm.

Finalmente, considera-se a necessidade de, na execução de estudos futuros, providenciar por um maior rigor técnico na leitura e execução das provas tuberculínicas e, muito especialmente, evitar a amostra diminuta, com poucos doentes comprovadamente bacilíferos, que limita a possibilidade de encontrar resultados com significância estatística sobre a eficácia vacinal.

AGRADECIMENTOS

Às Enfermeiras Bertini, Nazaré e Ana Sabino, assim como à Funcionária Administrativa Catarina Dias, pela colheita dos dados e execução do rastreio de tuberculose em Olhão.

BIBLIOGRAFIA

1. DAVID HL: O ressuscitar do "capitão de todas as mortes" na convergência explosiva da toxicod dependência, sida e tuberculose. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 1996; 11(6): 357-358.
2. BENENSON, ABRAM S: ed. *Control of communicable diseases in man*. 15th, Washington: American Public Health Association, 1990: 457-65.
3. HEPPNER DG, JOHN M, WALLACE, ROBERT B: eds *Tuberculosis*. In Last, Maxcy-Rosenau-Last public health and preventive medicine 13th ed. Vol. 2. Connecticut: Appleton and Lange, 1992: 159-62.
4. DANIEL TM, KURT J, BRAUNWALD, EUGENE; WILSON, JEAN D. eds *Tuberculosis* In Isselbacher, Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill Inc., 1995,

Harrison's CD-Rom.

5. Organisation Mondiale de la Santé (OMS): *Les bases immunologiques de la vaccination - la tuberculose*. Genève: OMS, 1993: 10.
6. BALLEW KA, BECKER DM: Tuberculosis screening in adults who received bacille Calmette-Guerin vaccine. *South Medical Journal* 1995; 88(10):1025-30
7. COCCHIARELLA LA, COHEN RA, CONROY L, WURTZ R: Positive tuberculin skin test reactions among house staff at a public hospital in the era of resurgent tuberculosis. *Am J Infectious Control* 1996; 24(1):7-12
8. HAAS DW, DES PREZ RM, GERALD L, BENNETT JOHN E, DOLIN, RAPHAEL: eds *Mycobacterium tuberculosis*. In Mandell: *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2219.
9. GANTZ NELSON M, BROWN RICHARD B, BERK STEVEN L et al: *Manual of clinical problems in infectious disease*. 3th ed. Boston: Little, Brown and Company; 1994: 354.
10. BARNES PF, BARROWS SA: Tuberculosis in the 1990s. *Ann Intern Med*, 1993; 119: 400-410.
11. GOMES A, CARVALHO JM, GOMES MC: Tuberculinas. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 1995; 1(3): 229-239