



ARTIGO ORIGINAL

Revacinação BCG em escolares: evolução da lesão vacinal entre 48 horas e 10 semanas

*BCG revaccination in school children:
evolution of the lesion at the vaccination site between 48 hours and 10 weeks*

Arlan A. Ferreira¹, Maria de Fátima C. Ferreira¹, Edna A. Macedo², Ivanise Cunha²,
Susilei L. Santos³, Antonia R. Reis³, Mariella G. Fortunato⁴, Ângela A. Siquinelli⁴,
Anna B. Figueiredo⁴, Ivana Menezes⁴, Wladimir D. Moreno⁴

Resumo

Objetivo: a reação cutânea na revacinação BCG tem sido motivo de questionamentos dado à sua magnitude. Seria ela intensa o suficiente para desencorajar seu uso na idade escolar? O objetivo deste estudo é descrever o aspecto evolutivo da lesão vacinal entre 48 horas e a décima semana pós-revacinação.

Métodos: estudo de coorte descritivo em que foram revacinadas 484 crianças entre seis e 11 anos de idade, com 0,1ml da vacina BCG Moreau, e aferidos eritema, enduração, pústula, úlcera, crosta e cicatriz em 48h, 72h e, semanalmente, até a décima semana de evolução, acompanhadas no período de julho a dezembro de 1997. Os dados foram informatizados em programa Epi-Info 6.0, avaliando-se frequências, médias, medianas e desvios-padrões.

Resultados: enduração estava presente em 99,1%, e eritema em 91,6% das 438 crianças avaliadas com 48h. Pústulas foram observadas na primeira semana em 26,1% de 479 crianças. Na segunda semana, já apareceram as primeiras úlceras. Na décima semana, 69,8% das 463 crianças presentes exibiam crostas, mas apenas 29,2% havia completado o processo de cicatrização.

Conclusão: a revacinação BCG em escolares produz intensa e precoce reação, que pode ser atribuível ao fenômeno de Koch, mas sem a esperada redução no tempo de cicatrização. Se por um lado a magnitude da reação não chega a comprometer sua indicação na idade escolar, a pronta resposta inflamatória aponta para a ativa resposta imune possivelmente remanescente da primo-vacinação.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78(4): 289-94: revacinação BCG, reação cutânea, escolares.

Abstract

Objective: cutaneous reaction after BCG revaccination has been cause of concerns due its magnitude. Would it be intense enough to discourage its use in school-age children? The objective of this study is to describe the evolution of BCG vaccination site between 48 hours and 10 weeks post-revaccination.

Methods: a descriptive cohort study was carried out involving 484 children between six and 11 years. The subjects were vaccinated with 0.1 mL of BCG-Moreau. Erythema, induration, pustule, ulcer, crust and final scar were measured within 48h, 72h and weekly until the tenth week, evaluated between July and December 1997. Epi Info 6.0 software was utilized to analyze frequencies, means, median and standard deviations.

Results: induration was present in 99.1% and erythema in 91.6% of 438 children evaluated within 48h. Pustules were observed in the first week in 26.1% of 479 children. The first ulcers were seen during the second week. In the tenth week, 69.8% of 463 children showed crusts but only 29.2% completed the healing process.

Conclusions: BCG revaccination in school-age children causes intense and early reaction that can be related to Koch phenomenon, even though it does not present the expected reduction in the healing period. The magnitude of the reaction is not enough to discourage its recommendation for school-age children. On the other hand, it is possible that the rapid inflammatory response is an indication of active immune response from the first vaccination.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78(4): 289-94: BCG revaccination, cutaneous reaction, school-age children.

1. Professor Assistente Mestre do Depto de Pediatria - Universidade Federal de Mato Grosso.
2. Enfermeira do Centro de Referência Hélio Fraga - Ministério da Saúde - Rio de Janeiro, RJ.
3. Enfermeira da Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso.
4. Bolsistas CAPES/PIBIC - Universidade Federal de Mato Grosso.

Artigo submetido em 14.01.02, aceito em 05.06.02.

Introdução

A estirpe brasileira da vacina BCG é derivada do *Mycobacterium bovis*, original de Calmette e Guérin, trazida do Instituto Pasteur pelo Dr. Moreau, do Uruguai, e cedida ao Dr. Arlindo de Assis no Rio de Janeiro, em 1927¹. Comparada com as cepas de Paris, Gothenburgo, Copenhagen,

Moscou, Tóquio, Londres e Praga, a cepa BCG Moreau - Rio de Janeiro revelou possuir a menor virulência residual em experimentos animais, e menor gravidade da lesão cutânea em crianças, produzindo resposta tuberculínica mais intensa e duradoura². Os efeitos adversos produzidos pela vacina são infreqüentes³, e a cepa Moreau, em particular, tem-se mostrado muito segura⁴. A capacidade da vacina BCG promover proteção contra a tuberculose e hanseníase tem sido amplamente discutida^{5,6}. No Brasil, estudos relativos à tuberculose têm demonstrado proteção entre 80,2% e 88%^{7,8}. Há evidências de redução da proteção vacinal ao longo do tempo⁹⁻¹².

A revacinação não tem sido preconizada como estratégia de controle da doença em países com baixa incidência de tuberculose^{13,14}. Entretanto, baseando-se em fatores como a permanência da incidência de tuberculose no patamar de 50/100.000 nos últimos 10 anos, no agravamento das epidemias de tuberculose e do HIV, sobretudo entre adolescentes e adultos jovens, na permanência de índices estáveis de meningoencefalite tuberculosa em indivíduos acima de 5 anos de idade, sem a redução que vem sendo observada em crianças menores de 5 anos, o Ministério da Saúde do Brasil preconiza a revacinação BCG em escolares, sem teste tuberculínico prévio¹⁵.

Quando aplicada em indivíduos recentemente infectados pelo *M. tuberculosis*, a reação é geralmente mais intensa, e o tempo de cicatrização mais rápido - fenômeno de Koch¹⁶. Nesse sentido, há a expectativa de que a revacinação em escolares possa produzir uma reação vacinal mais extensa que a observada no primo-vacinado. Dado à limitada experiência quanto à extensão da lesão vacinal decorrente da revacinação nesse grupo de crianças, propõe-se o presente estudo, cujo objetivo é avaliar a magnitude do fenômeno através da descrição da lesão vacinal de 48 horas à décima semana.

Métodos

Estudo de coorte descritivo, em que foram revacinadas e acompanhadas 484 crianças da pré-escola à segunda série do primeiro grau, de duas escolas públicas de Cuiabá-MT, no período de julho a dezembro de 1997. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso, e a vacina, aplicada somente após a assinatura de termo de consentimento pelos pais de cada criança participante.

Foram excluídas da análise crianças cuja primo-vacinação não tenha sido feita no primeiro mês de vida, sem cicatriz vacinal, com duas cicatrizes, com erupções cutâneas, que tenham faltado a mais que uma avaliação durante o acompanhamento, ou aquelas co-habitantes com indivíduos em tratamento de formas bacilíferas de tuberculose.

Foram preenchidas fichas individuais contendo identificação, data da primo-vacinação, planilha de acompanhamento da lesão vacinal e linfonodo axilar. A data da primo-

vacinação foi obtida pela observação do cartão de vacina. A lesão vacinal foi medida com régua milimetrada padronizada, distribuída pela Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária para aferição de teste tuberculínico. Os linfonodos foram palpados à cada avaliação e categorizados em maior ou menor que 1cm e pela presença ou ausência de hiperemia e/ou dor. Foram avaliados no momento da aplicação da vacina, o peso e a estatura de cada criança, utilizando-se balança digital marca Filizolla, com precisão de 100 gramas, e antropômetro vertical com escala milimétrica. Utilizou-se o escore z na relação peso/altura em relação às curvas de crescimento do *National Center for Health Statistics - NCHS* na definição do estado nutricional, considerando-se eutróficas as crianças com relação peso/altura acima de -1 escore z, e desnutridas aquelas com escore z igual ou inferior a -2.

A vacina BCG Moreau - Rio de Janeiro foi aplicada por via intradérmica, 1cm acima da cicatriz anterior, na região do deltóide direito, na dosagem de 0,1ml, contendo uma concentração esperada de 8.10^6 ufc de unidades viáveis. As responsáveis pela aplicação e acompanhamento da lesão vacinal foram recicladas e supervisionadas por enfermeiras especializadas em aplicação e leitura de PPD e BCG do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga-RJ, do Ministério da Saúde.

A lesão vacinal foi classificada em: *eritema* - área de hiperemia; *enduração* - área ou ponto do tecido endurecido; *pústula* - pequena elevação da pele, circunscrita, contendo pus; *crosta* - camada que recobre a superfície das lesões por dessecação da serosidade ou pus; *úlceras* - lesão da superfície cutânea causada pela desintegração e necrose de tecidos, seguida usualmente por maior ou menor supuração; e *cicatriz* - tecido fibroso que substitui o tecido normal destruído¹⁷.

Cada criança foi avaliada por dois examinadores, em momentos diferentes, sem que cada um deles soubesse do resultado aferido pelo outro, com 48 e 72 horas, 7 dias e semanalmente, a partir da segunda até a décima semana pós-revacinação. A discordância entre as avaliações dos dois examinadores em mais de 1mm quanto ao tamanho da lesão implicava na repetição do procedimento. Para evitar vícios de aferição, cada dupla de examinadores avaliou um mesmo número de crianças. A cada dia, 5% das crianças foram revistas pelo coordenador da pesquisa, ficando o percentual de discordância abaixo de 5% quanto à classificação do estágio evolutivo e do tamanho da lesão vacinal.

Os dados foram analisados no programa Epi-Info 6.0, avaliando-se freqüências, médias, medianas e desvios-padrões.

Resultados

Foram revacinadas 484 crianças entre 6 e 11 anos de idade, com mediana de 8 anos. Não houve diferença na distribuição quanto ao sexo. A maioria das crianças, 386/484

(79,8%), era eutrófica. Apenas seis apresentaram desnutrição, com a relação peso/altura abaixo de -2 escore z (Tabela 1). Em cada avaliação, a média de faltas foi de 27 alunos/dia. Durante a sexta semana, ocorreu inundação de vários bairros da cidade, dificultando o deslocamento das crianças até a escola, sendo possível a avaliação de 405 dos 484 (83,4%) alunos. Entretanto, na semana seguinte, foram levantados os motivos da falta às aulas, não sendo detectado qualquer outro motivo, atribuível à vacina, que pudesse influenciar nos resultados obtidos.

Tabela 1 - Características das crianças revacinadas (n = 484)

Variável	Categoria	Nº de observações	%
Sexo	Masculino	246	50,8
	Feminino	238	49,2
Idade	6 – 8 anos	287	59,3
	9 – 11 anos	197	40,7
Estado nutricional (peso / altura)	> -1 escore z	386	79,8
	-1 a -2 escore z	92	19,0
	< -2 escore z	6	1,2

A enduração foi observada em 99,1% e o eritema em 91,6% das 438 crianças avaliadas com 48 horas pós-revacinação, com diâmetro médio de 12 mm e 16,1 mm, respectivamente (Tabela 2). Mais da metade das crianças ainda apresentava área de enduração na oitava semana de observação (Figura 1).

Constatou-se, em algumas crianças, halos de eritema e enduração circunscrevendo tanto o local de inoculação da revacina, como o da cicatriz anterior (Figura 2).

A presença de pústula foi observada em 26,1%, e crostas em 22,3%, das 479 crianças avaliadas na primeira semana (Tabela 2).

As primeiras úlceras surgiram na segunda semana, embora isso só tenha ocorrido em 5,7% das 471 crianças avaliadas (Tabela 2, Figura 3).

Na décima semana, 12,3% das 463 crianças ainda apresentavam pústula, mas a maioria, 69,8%, exibia crosta. Apenas 29,2% das 463 crianças avaliadas haviam completado o processo de cicatrização na décima semana, sendo o diâmetro médio da cicatriz vacinal de 4,1 mm (Tabela 3).

A vacina foi aplicada casualmente em uma criança em período prodrômico de varicela. Tal fato foi constatado

Tabela 2 - Evolução da lesão vacinal entre 48 horas e 5ª semana pós-revacinação BCG: apresentação de frequência, valores de tendência central e dispersão

Tempo pós-revacinação		Estágio evolutivo da lesão vacinal					
		Eritema	Enduração	Pústula	Crosta	Úlcera	Cicatriz
48 horas n = 438*	Frequência (%)	401 (91,6)	434 (99,1)	53 (12,1)	15 (3,4)	0	0
	Média e DP†	16,1±9,4	12±5,4	2±0,9	1,7±0,7	0	0
	Variação (mm)	2 - 50	1 - 35	1 - 4	1 - 3	0	0
72 horas n = 423	Frequência (%)	399 (94,3)	422 (99,8)	38 (9,0)	60 (14,2)	0	0
	Média e DP	14,2±8,6	10,9±4,8	2,0±0,9	1,7±0,8	0	0
	Variação (mm)	2 - 55	2 - 30	1 - 4	1 - 4	0	0
1 semana n = 479	Frequência (%)	408 (85,2)	474 (99,0)	125 (26,1)	107 (22,3)	0	0
	Média e DP	9,7±4,1	6,7±3,2	3,6±1,7	2,1±1,5	0	0
	Variação (mm)	2 - 27	1 - 20	1 - 10	1 - 10	0	0
2 semanas n = 471	Frequência (%)	425 (90,2)	469 (99,6)	279 (59,2)	270 (57,3)	27 (5,7)	0
	Média e DP	9,4±3,2	7,9±3,2	4,4±2,6	3,8±1,6	4,1±0,8	0
	Variação (mm)	3 - 20	2 - 22	1 - 11	1 - 11	3 - 6	0
3 semanas n = 469	Frequência (%)	429 (91,5)	467 (99,6)	185 (39,4)	259 (55,2)	85 (18,1)	0
	Média e DP	9,1±4,8	8,4±4,7	4,1±1,4	3,5±1,1	3,4±1,1	0
	Variação (mm)	4 - 90	1 - 80	1 - 7	1 - 8	1 - 8	0
4 semanas n = 474	Frequência (%)	409 (86,3)	469 (98,9)	201 (42,4)	308 (65,0)	69 (14,6)	0
	Média e DP	8,3±2,8	7,7±3,0	4,2±1,5	3,3±1,0	3,5±1,2	0
	Variação (mm)	2 - 25	2 - 22	1 - 10	1 - 8	2 - 7	0
5 semanas n = 457	Frequência (%)	381 (83,4)	438 (95,8)	201 (42,4)	327 (71,6)	52 (11,4)	1 (0,2)
	Média e DP	7,6±2,2	6,7±2,6	4,2±1,5	3,1±1,0	3,3±0,8	1
	Variação (mm)	2 - 20	2 - 20	1 - 10	1 - 6	2 - 6	0

* número de crianças presentes em cada avaliação

† DP: desvio-padrão

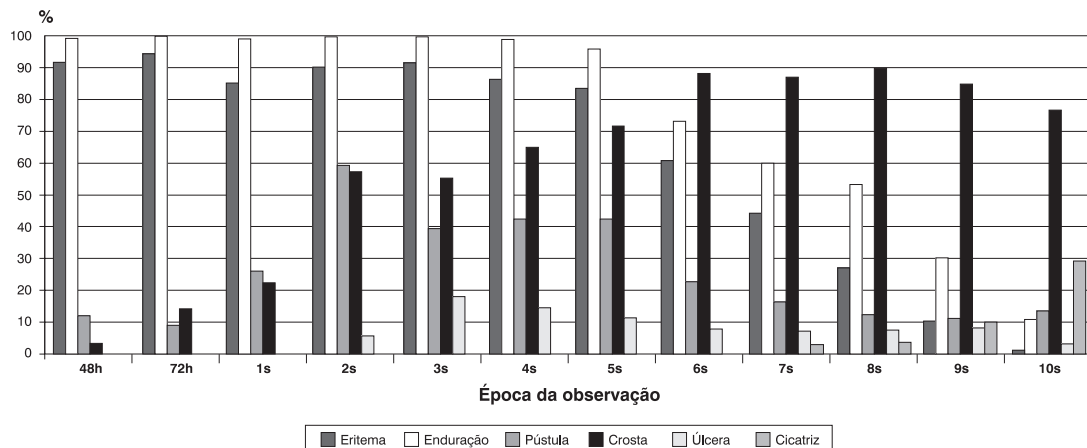


Figura 1 - Percentual de crianças que apresentavam eritema, enduração, pústula, crosta, úlcera e cicatriz ao longo das 10 semanas de observação

entre a primeira e segunda semana pós-revacinação, quando surgiu a erupção característica da virose. Tanto a época de aparecimento como o diâmetro dos diversos estágios evolutivos da lesão vacinal foram semelhantes às médias observadas para as outras crianças. As seis crianças com desnutrição apresentaram evolução vacinal semelhante às demais eutróficas. Também não houve diferença significativa da evolução vacinal em função da idade.

Linfonodos axilares não excederam a 1cm de diâmetro, e nenhum deles apresentou sinais de hiperemia ou dor à

palpação. Nenhuma lesão vacinal atingiu magnitude que justificasse tratamento específico.

Discussão

A primo-vacinação BCG em recém-nascidos e lactentes caracteriza-se pelo aparecimento tardio da reação local, pequeno diâmetro médio no estágio de enduração, e cicatrização lenta – na segunda semana surge enduração de 3 a 9mm no local de aplicação, seguindo-se pelo amolecimento

Tabela 3 - Evolução da lesão vacinal entre 6^a e 10^a semana pós-revacinação BCG: apresentação de frequência, valores de tendência central e dispersão

Tempo pós-revacinação		Estágio evolutivo da lesão vacinal					
		Eritema	Enduração	Pústula	Crosta	Úlcera	Cicatriz
6 semanas n = 405*	Frequência (%)	243 (60,7)	296 (73,1)	92 (22,7)	357 (88,1)	32 (7,9)	2 (0,5)
	Média e DP†	7,0±2,0	6,1±2,2	5,0±1,7	3,3±1,1	3,3±1,7	2,5±2,1
	Varição (mm)	4 - 18	2 - 18	2 - 12	1 - 8	2 - 6	1 - 4
7 semanas n = 462	Frequência (%)	204 (44,2)	276 (59,7)	75 (16,2)	401 (86,8)	33 (7,1)	7 (1,5)
	Média e DP	6,7±1,7	5,8±2,0	4,8±2,2	3,4±1,2	3,2±0,9	3,0±1,2
	Varição (mm)	4 - 16	2 - 19	2 - 15	1 - 9	1 - 6	1 - 4
8 semanas n = 470	Frequência (%)	127 (27,0)	250 (53,2)	58 (12,3)	421 (89,6)	35 (7,4)	17 (3,6)
	Média e DP	6,6±1,9	5,6±1,8	4,9±1,8	3,4±1,3	3,4±1,6	3,6±1,2
	Varição (mm)	4 - 15	3 - 15	3 - 13	1 - 11	2 - 11	1 - 5
9 semanas n = 471	Frequência (%)	48 (10,2)	141 (29,9)	52 (11,0)	395 (83,9)	38 (8,1)	47 (10,0)
	Média e DP	6,9±2,0	5,8±2,0	4,9±2,0	3,5±1,4	3,4±0,9	3,9±1,2
	Varição (mm)	4 - 13	2 - 15	3 - 13	1 - 17	2 - 6	2 - 7
10 semanas n = 463	Frequência (%)	6 (1,3)	46 (9,9)	57 (12,3)	323 (69,8)	13 (2,8)	35 (29,2)
	Média e DP	8,0±2,3	6,3±1,8	4,9±1,7	3,1±1,2	2,8±0,7	4,1±1,1
	Varição (mm)	6 - 12	4 - 12	3 - 13	1 - 8	2 - 4	1 - 9

* número de crianças presentes em cada avaliação

† DP: desvio-padrão



Figura 2 - Aspecto de duplo halo pelo processo inflamatório que também circunscreve a cicatriz da BCG aplicada no período neonatal, 72h após revacinação

da zona central entre a quinta e a oitava semana, com formação de crosta. Essa crosta, ao cair, deixa no local uma úlcera de 2 a 6 mm de diâmetro, que cicatriza lentamente entre a oitava e a décima-terceira semana¹⁷⁻¹⁹. Em contraste, na revacinação das crianças do presente estudo, já era evidente nas primeiras 72 horas a presença de eritema e acentuada endureção local, refletindo intenso processo inflamatório. Essa precocidade de reação reproduziu, em parte, o fenômeno descrito por Koch em 1890, quando observou experimentalmente que um grupo de cobaias inoculados 4 a 6 semanas antes com bacilos virulentos da tuberculose, ao serem reinoculados com cultura pura de micobactéria, apresentavam no ponto de inoculação, 1 a 2 dias depois, uma lesão mais escura que evoluía para necrose e cicatrização rápida, sem comprometimento de linfonodos adjacentes. No grupo de animais primo-inoculados, aparecia 10 a 14 dias depois uma área endurecida que evoluía com ulceração e necrose que persistia até a morte do animal²⁰. No entanto, os resultados observados no presente estudo demonstraram que, apesar do processo inflamatório surgir precocemente, a cicatrização ocorreu lentamente, à semelhança do que se observa na primo-vacinação, não reproduzindo a seqüência esperada no estudo experimental de Koch.

Sem quimioterapia efetiva, o fenômeno de Koch constituiu o maior mecanismo de controle da infecção estabelecida pelo *M. tuberculosis*. Antes do descobrimento da estreptomomicina, a sobrevivência do indivíduo com tuberculose dependia da eficácia desse fenômeno, possivelmente pela inibição da multiplicação do bacilo, secundária à redução local da tensão de oxigênio pela necrose do tecido²¹. A formação de halo hiperemiado e endurecido ao redor

da cicatriz vacinal anterior, observado em algumas crianças do presente estudo, pode refletir a grande mobilização inflamatória bloqueadora induzida pela vacina para focos externos a seu ponto de inoculação, reforçando um dos possíveis mecanismos patogênicos de proteção induzido pela BCG²²⁻²⁴. A relevância desse mecanismo vem sendo lembrada nos dias de hoje com o surgimento da tuberculose multirresistente²¹, emergência essa que vem motivando estudos acerca do uso da vacina BCG como alternativa na proteção de comunicantes desses pacientes²⁵.

Ainda relacionado à velocidade de cicatrização, observou-se que quanto mais precoce, menor era o tamanho final da cicatriz. Entretanto, a interpretação da significância desse fenômeno fica prejudicada pelo fato de que mais de 70% das crianças ainda não havia completado o processo de cicatrização na décima semana de acompanhamento.

É possível reação vacinal mais invasiva na vigência de imunodepressão. No presente estudo, o fato casual de se revacinar uma das crianças em período prodromico de varicela não conferiu maior intensidade à lesão vacinal, nem provocou disseminação regional ou à distância. Também o fato de a vacina ter sido aplicada em crianças com desnutrição não produziu evolução vacinal diferente da observada nas crianças eutróficas, refletindo a reduzida agressividade da BCG Moreau - Rio de Janeiro, já relatada quando da aplicação inclusive em recém-nascidos de baixo peso com desnutrição intra-uterina¹⁸.



Figura 3 - Exemplo de úlcera, presente a partir da segunda semana pós-revacinação BCG

Concluindo, a revacinação BCG em escolares, independente do conhecimento da condição tuberculínica prévia, produz intensa, precoce e persistente lesão cutânea, sendo essa reação extensa restrita ao local da aplicação, com menor envolvimento de linfonodos regionais que o observado na primo-vacinação. Na presente amostra, não houve necessidade de intervenções especiais que pudessem justificar a não revacinação das crianças na idade escolar. Por outro lado, a pronta resposta inflamatória demonstrada oferece subsídios que apontam para uma resposta imune residual ainda eficiente produzida pela primo-vacinação no período neonatal, apoiando a estratégia de alguns estados brasileiros que, pelas condições operacionais diferenciadas, propõem a revacinação no início da adolescência.

Agradecimentos

Agradecemos à coordenação estadual do Programa de Tuberculose da Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso, pelo apoio; à enfermeira Inês C.F. Pedrosa, pelo acompanhamento das crianças; aos funcionários das Escolas Estaduais Nilo Póvoas e Presidente Médici, pela acolhida, e à Dra. Marta D. Barros, pela revisão do manuscrito.

Referências bibliográficas

- Nascimento EA. BCG na prevenção da tuberculose. *Rev Div Nac Tuberc* 1976;20:41-53.
- Ladefoged A, Bunch-Christensen K, Guld J. Tuberculin sensitivity in guinea-pigs after vaccination with varying doses of BCG of 12 different strains. *Bull WHO* 1976;53:435-43.
- Lotte A, Waze-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvert E. BCG complications: estimates of risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res* 1984;21:107-93.
- Souza GRM, Sant'Anna CC, Silva JRL, Nano DB, Bethlem NM. Intradermal BCG vaccination complications - Analysis of 51 cases. *Tubercle* 1983;64:23-7.
- Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull WHO* 1990;68:93-108.
- Fine PEM. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. *Br Med Bull* 1988;44:691-703.
- Camargos PAM, Guimarães MDC. BCG: a eficácia rediscutida. *J Pediatr (Rio J)* 1988;64:491-5.
- Wünsch-Filho V, Castilho EA, Rodrigues LC, Huttly SRA. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis meningitis: a case-control study in São Paulo, Brazil. *Bull WHO* 1990;68:69-74.
- Bjartveit K, Waaler H. Some evidence of the efficacy of mass BCG vaccination. *Bull WHO* 1965;33:289-319.
- Packe GE, INNES JA. Duration of protection against tuberculosis conferred by BCG vaccination in infancy [letter]. *Arch Dis Child* 1989;64:634-5.
- Tidjani O, Amedone A, Ten Dam H. The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. *Tubercle* 1986;67:269-81.
- Sirinavin S, Chotpitayasunondh T, Suwanjutha S, Sunakorn P, Chantarojanasiri T. Protective efficacy of neonatal Bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:359-65.
- Tala-Heikkilä MM, Tuominen JE, Tala EOJ. Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1324-7.
- Pathania VS, Trnka L, Krejbich F, Dye C. A cost-benefit analysis of BCG revaccination in the Czech Republic. *Vaccine* 1999;17:1926-35.
- Ministério da Saúde do Brasil, Fundação Nacional de Saúde. Segundo informe técnico sobre vacinação e revacinação BCG. 1ª ed. Brasília; 1994.
- Ustevedt A, Aanonsen A. Diagnostic BCG test. *Acta Tuberc Pneumol Scand* 1949;23:1-35.
- Gerhardt-Filho G, Teixeira GM, Lima MAR, Cunha IH, Macedo EA, Nunes AP. Estudo comparativo de respostas de duas vacinas BCG em crianças de zero a dois meses. *Bol CNCT* 1998;2:5-13.
- Ferreira AA, Bunn-Moreno MM, Sant'Anna CC, Ferreira MFC. BCG vaccination in low birth weight newborns: analysis of lymphocyte proliferation, IL-2 generation and intradermal reaction to PPD. *Tuber Lung Dis* 1996;77:476-82.
- Reis FJC. Alergia tuberculínica e cicatriz vacinal em lactentes que tomaram a vacina BCG injetável quando recém-nascidos. *J Pediatr (Rio J)* 1982;52:23-8.
- Grange JM, Bishop JP. "Über Tuberculose" - A tribute to Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Tubercle* 1982;63:3-17.
- Stanford JL. Koch's phenomenon: can it be corrected? *Tubercle* 1991;72:241-9.
- Lindgren I. The pathology of tuberculous infection in BCG-vaccinated humans. *Adv Tuberc Res* 1965;14:202-34.
- Sutherland I, Lindgreen I. Protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle* 1979;60:225-8.
- Bhaskaram P, Hemalatha P, Visweswara K. BCG vaccination in malnourished child population. *Indian Pediatr* 1992;29:39-44.
- Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, Vieira MA, Werneck-Barroso E, Carvalho CE, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Crit Care Med* 1996;153:331-5.

Endereço para correspondência:

Prof. Arlan de Azevedo Ferreira

Hospital Universitário Julio Muller

Rua L, s/nº

CEP 78048-790 – Cuiabá, MT

Fone: (65) 615.7320 – Fax: (65) 634.2102

E-mail: arlan@terra.com.br