CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA

MARIANA MACIEL BLOCK
SABRINA EMANUELLE MARQUES SILVA

VACINA BCG

UMA ABORDAGEM GERAL

Belo Horizonte
2021

MARIANA MACIEL BLOCK

SABRINA EMANUELLE MARQUES SILVA

VACINA BCG

UMA ABORDAGEM GERAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário UNA como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Alessandra Hermógenes Gomes Tobias

Belo Horizonte

2021

MARIANA MACIEL BLOCK
SABRINA EMANUELLE MARQUES SILVA

VACINA BCG: uma abordagem geral

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina e aprovado em sua forma dinal pelo Curso de Biomedicina do Centro Universitário Una.

_____, _____ de _____ de 20_____.
Local dia mês ano

_____

Profª. e orientadora: Prof.ª Alessandra Hermógenes Gomes Tobias, Me.
Centro Universitário Una

_____

Prof. Leandro Gonzaga de Oliveira, Mestre e Doutor em Ciências Farmacêuticas.
Centro Universitário Una

_____

Prof. Sérgio Luís de Jesus, Mestre em Gestão Social, Educação e Desenvolvimento Local.
Centro Universitário Una

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos, primeiramente, de agradecer as nossas famílias, pelo apoio, compreensão e carinho durante a caminhada árdua até aqui.

Gostaríamos de agradecer a nossa orientadora Professora Alessandra Hermógenes Gomes Tobias, por toda sua ajuda para a realização do trabalho e por toda a confiança transmitida a nós.

Agradecemos, também, aos professores e professoras do Centro Universitário Una por todo o conhecimento passado para nos nestes anos de graduação, que fizeram e farão total diferença em nosso futuro. Tudo que foi ensinado é e será essencial para nossa formação como biomédicas e profissionais da saúde de qualidade.

Por fim, agradecemos uma à outra, pela ajuda, suporte e amizade que nós demos ao longo da graduação e durante a confecção do trabalho de conclusão de curso.

RESUMO

Introdução: A vacina Bacille Calmette-Guérin (BCG) é o método profilático mais utilizado para o combate da Tuberculose, doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, em que, no Brasil, é considerada obrigatória dentro do calendário de vacinação. Com o avanço da tecnologia, biotecnologia e o desenvolvimento de novas técnicas, a vacina BCG foi se modificando, trazendo novas metodologias para a obtenção de uma nova vacina para a Tuberculose. **Objetivos:** Compilar informações encontradas na literatura sobre a tuberculose e a vacina BCG. **Métodos**: Revisão de literatura por meio de pesquisa bibliográfica de artigos publicados em meio eletrônico e páginas na Web nas plataformas Google Acadêmico, SciELO, PubMed, LILACS, sites de organizações como OMS (Organização Mundial da Saúde), Ministério da Saúde, Fundação Ataupho De Paiva e ANVISA. **Discussão:** Observa-se um grande avanço na área biotecnológica acerca da produção de novas vacinas, principalmente as de terceira geração. Desde o seu uso, é inestimável quantos bilhões de doses já foram administradas mundialmente, garantido a proteção das formas mais graves da TB a todos os indivíduos vacinados, independente da cepa vacinal utilizada. **Conclusão:** Há grandes avanços no desenvolvimento de novas pesquisas para a obtenção de uma nova vacina contra a tuberculose, através de métodos mais modernos e eficazes.

Palavras-chave: Vacina BCG. Tuberculose. Desenvolvimento da Vacina BCG. Calmette-Guérin. *Mycobacterium tuberculosis*.

ABSTRACT

Introduction: The Bacille Calmette-Guérin vaccine (BCG) is the most used prophylactic method to combat tuberculosis, disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, which, in Brazil, is considered mandatory in the vaccination calendar. With the advancement of technology, biotechnology and the development of new techniques, the BCG vaccine has also been changing, bringing new methodologies for obtaining a new vaccine for Tuberculosis. **Objectives:** Compile information found in the literature about the tuberculosis and the BCG vaccine. **Methods:** Literature review through bibliographic search of published articles in electronic medium and web pages on the platforms Scholar Google, SciELO, PubMed, LILACS, organization sites like WHO (World Health Organization), Ministry of Health, Ataupho de Paiva Foundation and ANVISA. **Discussion:** Observed a big advance in the biotech area about the production of new vaccines, mainly the third generation vaccines. Since your use, is invaluable how many billions of doses have already been administered worldwide, ensuring the protection of the most serious forms of TB to all the vaccinated individuals, independent of the vaccinal strain used. **Conclusion:** There are big advances in the development of new researches for the obtaining of a new vaccine against the tuberculosis, through methods more moderns and effective.

Palavras-chave: BCG vaccine Tuberculosis. Development of BCG vaccine. Calmette-Guérin. *Mycobacterium tuberculosis*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Microscopia de *Mycobacterium tuberculosis* sob ampliação de 15549x.....14

Figura 2 – Esquema da região RD1 em bactérias do gênero *Mycobacterium*.....29

Figura 3 – Produção e administração de vacina gênica (simplificado).....33

Figura 4 – Componentes do plasmídeo 34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação das eficácias das vacinas de segunda e terceira geração contra
Tuberculose.....40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
BK	Bacilo de Koch
BPF	Boas Práticas de Fabricação
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FAP	Fundação Ataupho de Paiva
HPS	Heat Shock Protein
IGRA	Interferon-Gama Release Assay
ILTB	Infecção Latente da Tuberculose
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
KdA	Kilodaltons
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
Mtb	*Mycobacterium tuberculosis*
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PPD	Purified Protein Derivatite
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RT	Reset Tuberculin
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SUS	Sistema Único de Saúde
SUVISA	Superintendência de Vigilância em Saúde
TB	Tuberculose

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 11
1.1 Objetivo Geral. 12
1.2 Objetivos Específicos 12
2. METODOLOGIA 13
3. REFERENCIAL TEÓRICO 14
3.1 *Mycobacterium tuberculosis* e a Tuberculose 14
3.2 Desenvolvimento da Vacina BCG. 17
3.2.1 Histórico da vacina BCG. 17
3.3 .Primeiros testes de Calmette e Guérin. 19
3.4 Fundação Ataupho de Paiva (FAP). 21
3.5 ANVISA e a Fabricação Da BCG Moreau RJ. 21
3.6 Aspectos Imunológicos da Vacina BCG. 23
3.7 Contraindicações e Eventos Adversos a BCG. 24
3.8 Cicatriz Vacinal da BCG. 26
3.9 BCG e os Métodos Diagnósticos da Infecção Latente pelo *M. Tuberculosis* (ILTB). 27
3.9.1 Teste Tuberculínico 27
3.9.2 Interferon-Gama Release Assay (IGRA) 28
3.10 Métodos de Produção de Vacinas. 28
3.10.1 Vacinas de Primeira Geração. 28
3.10.2 Vacinas de Segunda Geração. 30
3.10.2.1. Exemplo de Vacinas de Segunda Geração: Mtb72F 31
3.10.2.2 Exemplo de Vacinas de Segunda Geração: Ag85B-ESAT-6. 31
3.10.3 Vacinas de Terceira Geração. 32
3.10.3.1 Exemplo de Vacinas de Terceira Geração: MPT83. 35
3.10.3.2 Exemplo de Vacinas de Terceira Geração: DNA-hsp65. 35
4. DISCUSSÃO. 37
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS 42
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS. 44

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma das doenças mais antigas da humanidade. O *Mycobacterium* tem origem estimada em 150 milhões de anos, tendo provavelmente, durante o período de contato humano, matado mais pessoas do que qualquer outro microrganismo patogênico (KOZAKEVICH; SILVA, 2015).

Foi descoberto pelo médico alemão Robert Koch em março de 1882, que isolou com sucesso o agente causador da tuberculose e estabeleceu postulados clássicos sobre a natureza da identificação de padrões infecciosos nas patologias humanas, que lhe rendeu um prêmio Nobel em Medicina no ano de 1905. Após seu achado, comunicou à Sociedade de Fisiologia de Berlim que havia descoberto o microrganismo responsável pela tuberculose pulmonar mortal, que o chamou de *Tuberkelvirus* em sua publicação seminal feita 2 semanas depois (CAMBAU; DRANCOURT, 2014).

A vacina BCG (Bacilo Calmette-Guérin) é administrada mundialmente como forma de prevenir as formas graves da doença tuberculose (BRASIL, 2019a), sendo elas a tuberculose miliar, resultante da disseminação extrapulmonar por via hematogênica da *M. tuberculosis* a outros órgãos (PINHO et al., 2014; PEREIRA et al., 2007) e a meningite tuberculosa, forma extrapulmonar que acomete a estrutura e composição celular do cérebro, cerebelo e medula, a qual apresenta uma maior incidência em crianças (CRUZ, 2008).

Em 2017, a vacina BCG da cepa vacinal Moreau RJ, produzida pela Fundação Ataupho de Paiva, no Rio de Janeiro, foi substituída pela cepa Moscow 361 I – Russian (Serum Institute of India, Pune), em 2018, sendo capaz também de gerar uma imunidade celular específica para a doença tuberculose e não específica a outras doenças, em um período de poucas semanas após sua inoculação (BRASIL, 2021a; FUNDAÇÃO ATAUPHO DE PAIVA, 2021).

Nos últimos anos, o Brasil vem apresentando uma queda na cobertura vacinal contra a tuberculose. No ano de 2019, a cobertura vacinal no Brasil atingiu 88,23%, uma queda de 13,49% quando comparado ao ano anterior, e em 2020, foi registrado o índice de 63,88%, sendo então 24,35% menor que o ano de 2019. As possíveis causas para a baixa da vacinação, além da pandemia da Covid-19, estão

relacionadas a falta de preocupação da população a respeito das doenças e de suas respectivas vacinas, do desconhecimento dos benefícios e a importância da vacinação, do receio dos possíveis eventos adversos pós-vacinação e, principalmente, pela crescente taxa de Fake News relacionadas à vacinação (BRASIL, 2020).

1.1 Objetivo Geral

Compilar informações encontradas na literatura sobre a tuberculose em si como doença e a vacina BCG, abordando juntamente os seus impactos na sociedade brasileira e os dados da incidência da doença no país e no mundo atualmente, além de destrinchar o processo de produção da vacina BCG, relatando desde os primeiros testes realizados até a atualidade, mostrando as novas técnicas existentes e, principalmente, como o avanço da tecnologia impactou neste desenvolvimento com o passar do tempo.

1.2 Objetivos Específicos

- Abordar a vacina BCG em seus principais aspectos, desde a sua criação até as produzidas nos dias de hoje;
- Fazer o levantamento de seu histórico e sua importância para a sociedade assim que ela surgiu;
- Levantar dados estatísticos acerca da tuberculose no Brasil e no mundo em si;
- Associar a doença ao método profilático, que é a vacinação, os órgãos competentes pela distribuição e fabricação ao longo do tempo, as propriedades da vacina, métodos de diagnóstico da tuberculose e as técnicas utilizadas para a fabricação, sendo abordadas as vacinas de primeira, segunda e terceira geração e exemplos de vacinas destas gerações.

2. METODOLOGIA

Para a confecção do presente trabalho foi feita uma pesquisa bibliográfica e compilação de dados e informações encontradas na literatura sobre a tuberculose e a vacina BCG. A partir disso, foi feita uma busca de artigos publicados em meio eletrônico e páginas na Web nas plataformas Google Acadêmico, SciELO, PubMed, LILACS, sites de organizações como OMS (Organização Mundial da Saúde), Ministério da Saúde, Fundação Ataupho De Paiva e ANVISA. As palavras-chave utilizadas para o direcionamento da pesquisa bibliográfica foram: Vacina BCG, Tuberculose, Desenvolvimento da Vacina BCG, Calmette-Guérin e *Mycobacterium tuberculosis*.

Os critérios de inclusão foram a data das publicações, dos quais foram selecionados os artigos entre a partir do ano de 2000, com exceção das publicações de Calmette e Guérin, e foram incluídos os artigos nas línguas portuguesa e inglesa, e novamente com a exceção das publicações de Calmette e Guérin, que estão na língua francesa.

Para uma maior especificidade do tema abordado, foram excluídos artigos que possuíam informações sobre outras vacinas, restringindo somente a BCG e as variações em estudo da mesma, como será destrinchado ao longo do artigo. Foram excluídos artigos mais antigos, dando preferência para informações e dados mais atuais, com exceção de dados históricos.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Mycobacterium tuberculosis* e a Tuberculose

O bacilo da tuberculose é um patógeno intracelular aeróbico, classificado no grupo de micobactérias não pigmentadas de crescimento lento (variando de 14 a 20 horas, dependendo do meio de cultura, e 25 a 32 horas dentro de macrófagos). Possui um complexo táxon, formado por um discreto grupo de organismos, que exibem homologia em mais de 95% de seu DNA. Apresenta morfologia reta ou ligeiramente curva, imóvel, não esporulado, não encapsulado, medindo de 1 a 10 µm de comprimento, sensíveis à ação de agentes físicos como calor e radiação ultravioleta, além de características álcool-ácido resistentes (OLIVEIRA, 2013).

Figura 1 - Microscopia de *Mycobacterium tuberculosis* sob ampliação de 15549x

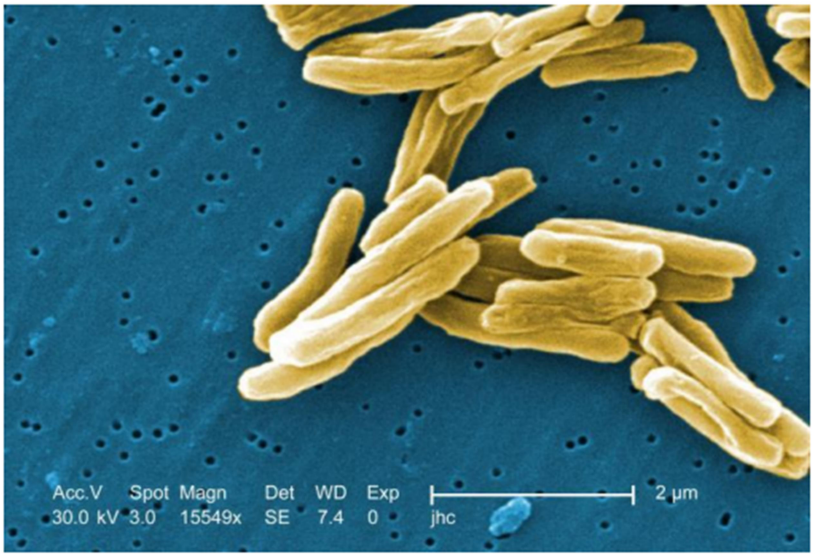


Imagem digitalmente colorida de microscopia eletrônica de varredura (SEM) de bactérias Gram-positivas *Mycobacterium tuberculosis* (CARR, 2006).

Sua resistência se deve a sua parede celular, composta de três tipos de macromoléculas que formam o complexo Micolil-Arabinogalactano-Peptidoglicano, além de outras proteínas intercaladas, como por exemplo, o manosídeo de fosfatidilinositol e os lipídeos de tiocerol, lipomanano e lipoarabinomanano- LAM (CAMPOS, 2006a)

Os principais fatores de virulência do bacilo são: a biossíntese de ácidos micólicos; a biossíntese de lipídios complexos; o catabolismo do colesterol em meio intracelular; proteínas na parede celular responsáveis pela adesão, infeção, transporte de solutos e pela sobrevivência nas células do hospedeiro o que permitem resistência ao stress provocado por espécies reativas de oxigênio e azoto quando no interior do macrófago; a capacidade do patógeno de interromper o processo de maturação do fagócito, permitindo sua sobrevivência em seu interior; fatores inibidores da ocorrência da apoptose, evitando a morte das células infetadas e a existência de reguladores da expressão de genes, que permitem a adaptação da Mtb aos potenciais fatores adversos no organismo do indivíduo infetado (CAMPOS, 2006a; OLIVEIRA, 2013).

A tuberculose é de fácil transmissão, sendo considerada como transmissão direta uma vez que é passada de pessoa para pessoa por intermédio das vias respiratórias através de gotículas suspensas no ar (denominadas gotículas de Pflugge, as quais possuem núcleos de Wells, com o tamanho de 1 a 5 nanômetros de diâmetro e 1 a 2 bacilos em suspensão) originado da tosse, fala e/ou espirros de um indivíduo infectado, e quando inaladas por um indivíduo susceptível ocorre uma infecção primária (LIMA, 2011; NOGUEIRA ET AL, 2012).

Já dentro do organismo, o *Mycobacterium tuberculosis* se multiplica em células epiteliais e macrófagos que fagocitaram os microrganismos nos bronquíolos e alvéolos pulmonares. Após a apoptose destas células, ocorre a disseminação da bactéria a outras áreas dos pulmões e aos gânglios linfáticos da região, podendo ainda atingir os brônquios. Outras vias de transmissão do bacilo da tuberculose como a pele ou a placenta são raras e não têm importância epidemiológica. Em adultos, a TB se caracteriza por ter uma progressão lenta, com uma inflamação crônica e transforma o tecido do pulmão em uma massa caseosa (PIO 2012; OLIVEIRA, 2013).

Os principais sintomas da tuberculose são, geralmente, tosse crônica que perdura por mais de duas semanas (sintoma mais precoce), expectoração, febre, sudorese noturna, dor no tórax, anorexia (perda de apetite) e adinamia (falta de disposição) e hemoptise (pequenas quantidades de sangue que se encontram misturadas no escarro). Os sintomas da tuberculose se iniciam lentamente, o que

faz com que o indivíduo se convença da doença de 30 a 60 dias depois dos sintomas iniciais, quando o escarro já se tornou bacilífero (SIQUEIRA, 2012; SOUZA; VASCONCELOS, 2005).

O diagnóstico da TB consiste na identificação do bacilo, que podem ser utilizados métodos bacteriológicos, histopatológicos, imunológicos e radiológicos, na qual são usados globalmente. O método mais utilizado é a prova tuberculínica (PPD), que no Brasil é utilizada a tuberculina PPD-Rt23. Seu valor diagnóstico é maior em pessoas não vacinadas com BCG ou naquelas vacinadas há longa data, já que a memória linfocitária diminui com o tempo (CAMPOS, 2006b).

Métodos para o tratamento da tuberculose começaram a ser questionadas a partir da década de 1930, com o avanço de novas tecnologias e conhecimentos médicos. Com isso, o tratamento da tuberculose passou a ter em seu repertório técnicas e procedimentos cirúrgicos. Com estas novas terapias exigiam-se habilidades e conhecimentos maiores dos médicos (GONÇALVES, 2000).

Atualmente, os principais métodos utilizados para o tratamento da tuberculose são baseados na quimioterapia e no uso de fármacos. A quimioterapia ou poliquimioterapia visa a possibilidade de destruição dos bacilos naturalmente resistentes aos fármacos, além de ser uma alternativa para assegurar a ação dos medicamentos administrados em todos os ambientes de lesão, independente do grau de atividade metabólica. O uso prolongado desse método tem a função de atingir os bacilos que estão dormentes nas lesões caseosas, principais responsáveis pela recidiva da tuberculose. Já em questão dos fármacos, tais drogas, como a rifampicina, a isoniazida agem no sistema enzimático do BK e/ou bloqueiam a síntese proteica, bloqueando a RNA-transferase impedindo a replicação do DNA (CAMPOS, 2007).

Em dados coletados em 2021 encontrados no Relatório Global da Tuberculose, emitido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) através do Programa Global de Tuberculose, consta que, em 2020, a cada 100.000 habitantes, 127 apresentaram carga de tuberculose, havendo então a infecção pelo bacilo, totalizando o número de 9.870.000 pessoas, e 17 óbitos a cada 100.000 habitantes

(ressaltando que estes dados são baseados em estimativas) (OMS, 2021a; OMS, 2021b).

Ainda, foram relatados no mesmo ano 6.149.528 novos casos de tuberculose. Já segundo dados do Ministério da Saúde publicados em março deste ano (2021), em 2020 constatou-se uma queda de 16% na notificação de novos casos de tuberculose no país em comparação com o ano de 2019, ressaltando o momento de pandemia pela covid-19. Antes da pandemia, em 2019, foram registrados 4.532 óbitos em decorrência da doença, o que equivale a um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100 mil hab., o mesmo coeficiente dos dois anos anteriores. Desde 2010, o número anual de óbitos por TB no Brasil tem variado de 4.400 a 4.600, e o coeficiente de mortalidade, de 2,3 a 2,2 óbitos por 100 mil hab.

3.2 Desenvolvimento da Vacina BCG

3.2.1 Histórico da vacina BCG

A vacina BCG (Bacille Calmette-Guérin) foi desenvolvida durante a década de 1900 pelos pesquisadores e médicos franceses Léon Charles Albert Calmette (1863-1933) e Jean-Marie Camille Guérin (1872-1961). Nesse período, começaram a ser feitos os primeiros estudos e testes até 1921, ano em que a vacina foi usada pela primeira vez em humanos utilizando o bacilo atenuado da cepa de *Mycobacterium bovis*, aonde fora, posteriormente, comercializada e distribuída originalmente pelo Instituto Pasteur, localizado na França (JÚNIOR, 2014).

Em 1948, na Polônia, houve pela primeira vez a utilização da vacina BCG em uma campanha de imunização em massa, realizada em indivíduos testados como negativos no Teste de Sensibilidade a Tuberculina (TST). A vacina BCG faz parte do Programa de Imunização da Organização Mundial da Saúde (OMS) desde a década de 70, sendo administrada em crianças logo após o nascimento em países com altas taxas de ocorrência da tuberculose (TB) e em lactantes pertencentes a grupos de alto risco. Já em países em que a taxa de prevalência da TB é baixa, a vacina é aplicada em crianças com o TST negativo (JÚNIOR, 2014; OMS, 2004).

A vacina BCG está inclusa na vigésima primeira edição da Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS), lista a qual apresenta medicamentos eficazes, seguros e de baixo custo para condições

prioritárias, selecionados baseando em sua relevância atual na saúde pública, segurança e tratamento que se baseie em um custo-benefício positivo (OMS, 2019). Em 1980, a OMS registrou a BCG como uso obrigatório em 64 países, recomendado em 118 territórios (BRASIL, 2003).

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) foi criado em 1973 pelo Ministério da Saúde, tendo como propósito reduzir a morbidade e mortalidade por doenças que podem ser evitadas por meio da vacinação no Brasil (NÓVOA, 2020). Em 1977, o PNI, definiu a BCG como vacina obrigatória no calendário básico de vacinação através da Portaria Ministerial nº 452, de 6/12 (BRASIL, 2003). A vacina BCG está disponível em, aproximadamente, 37 mil salas de vacinação da rede de serviços do Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo maternidades, devido a sua indicação para crianças de até 4 anos, 11 meses e 29 dias de idade (BRASIL, 2019a).

O Brasil conta com o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), desenvolvido na década de 90, por intermédio de um programa unificado executado em conjunto pelas esferas federal, estadual e municipal cujo objetivo geral é voltado para a redução da morbidade, mortalidade e o tratamento da tuberculose por meio de inúmeras ações. Dentre essas, o PNCT apresenta estratégias programáticas para o controle da Tuberculose, onde garante que a vacinação da população brasileira pela BCG seja efetuada (BRASIL, 2001).

No Art. 25 do Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, o qual regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 criada a fim de ordenar sobre a organização do Sistema Único de Saúde (SUS), dispõe que a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), “compreende a seleção e a padronização de medicamentos indicados para atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS” (BRASIL, 2011). Em 1964, houve a primeira elaboração da RENAME, 13 anos antes da recomendação inicial feita pela OMS, ocorrida em 1977, e esta vem sendo atualizada a cada 2 anos. Em sua edição do ano de 2020, a BCG continua presente na listagem da REMANE (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2019b).

Mesmo diante da alteração de cepas, a cepa BCG Moreau RJ continua sendo de grande interesse e importância acadêmica devido a sua fabricação em território brasileiro e, principalmente, por sua administração durante os anos de 1927 até

2017, imunizando milhares brasileiros contra a tuberculose neste período. A PNI preconiza que a meta de cobertura vacinal pela BCG seja de 90% das crianças menores de um ano de idade (BRASIL, 2019a).

3.3 Primeiros testes de Calmette e Guérin

Em primeiro momento, os pesquisadores se preocuparam em analisar a origem e os meios de infecção da tuberculose, pois havia uma divisão de opiniões entre os cientistas da época, onde se era debatida a origem desta por meio pulmonar ou por meio do trato digestivo, sendo o primeiro o mais difundido no meio acadêmico. Para Calmette e Guérin, ao serem feitos experimentos a respeito do assunto, poderia ser respondido esse questionamento. Segundo Campos, 2017:

> Os resultados experimentais observados por Calmette e Guérin (1906) os levaram a afirmar que o mecanismo de infecção que gerava tubérculos resultava da ingestão de bacilos virulentos da tuberculose, contradizendo os pesquisadores que afirmavam que a infecção se dava por meio do trato respiratório. Tal fato fez com que estudassem e compreendessem o mecanismo de defesa natural e de vacinação contra tuberculose.

Os primeiros testes realizados por Calmette e Guérin consistiam na vacinação de animais com sensibilidade a uma infecção de forma natural da TB, testando a hipótese com base nos estudos feitos dos meios de infecção da doença, sendo pelo trato digestivo, fazendo com que esses animais absorvessem bacilos atenuados de origem humana através de uma sonda esofágica. Tal processo foi repetido duas vezes, em um grupo de estudo e um grupo controle, e como resultado, os bovinos adquiriram certa imunidade contra os bacilos de origem bovina. Contudo, o método utilizado não era reconhecido por alguns fatores, como a requisição de bacilos virulentos através para os seres humanos e por conta da transmissão deles dos excrementos dos animais infectados (CAMPOS, 2017).

Com os resultados obtidos a partir deste método e após mais estudos, Calmette e Guérin perceberam que os bovinos eram vacinados ao ingerir bacilos de origem bovina atenuados pelo calor, porém, depois de quatro meses dessa ingestão. Com isso, foi possível vacinar os bovinos jovens através deste método. Estudos acerca desse método de vacinação foram multiplicados e, em 1906, os pesquisadores já defendiam seu uso em crianças após o nascimento, porém sob as mesmas condições dos bovinos, ou seja, mantendo-as o mais longe possível de

meios de contaminação durante quatro meses a fim de que a vacina fosse efetiva (CAMPOS, 2017).

Segundo Calmette e Guérin (1907) em sua terceira bateria de testes, pode-se inferir que, quando bovinos jovens ingeriam através de uma sonda esofágica uma pequena quantidade de bacilos virulentos da tuberculose após aproximadamente dois meses do início da infecção, a maioria dos animais apresentavam reação à tuberculina, porém, depois deste período, eles se curavam e, além disso, se mostravam vacinados. Também foi mostrado que, quando os bovinos jovens eram submetidos a sucessivas reinfecções em curtos intervalos de tempo, as lesões pioravam e nunca cicatrizavam.

A partir do momento em que foram constatadas essas observações, os pesquisadores foram levados a realizar novos experimentos com a finalidade de descobrir em quanto tempo após uma infecção artificial e única, por meio gastrointestinal, a imunidade se manifestava e se era possível conferir imunidade através do trato digestivo, ingerindo uma ou duas refeições contendo bacilos da TB atenuados por calor ou por produtos químicos, além disso, descobrir por quanto tempo os animais ficariam vacinados através desse método e se iriam ter resistência para conviver por mais tempo com animais infectados ou com uma infecção por via intravenosa (CALMETTE; GUÉRIN, 1907).

Tais experimentos utilizaram tanto de bovinos jovens quanto adultos para inferir a diferença de imunização entre os dois grupos, além de grupos controle. Ao concluírem os experimentos, relataram que os bovinos jovens e adultos que desenvolviam a infecção de TB dependiam da quantidade de bacilos absorvidos, da virulência desses e da frequência com que eram contaminados, além de que o animal poderia se considerar curado após uma reação negativa à tuberculina e, após a cura, adquirirem uma resistência a novas infecções. Por esses estudos, pode-se concluir também que as mesmas condições se aplicariam aos seres humanos (CAMPOS, 2017).

Ainda segundo Campos, 2017, após os testes mencionados acima, foram feitos experimentos posteriores, porém, utilizando como animais de teste porquinhos da índia no lugar de bovinos com a finalidade de analisar as formas de infecção

através do meio gastrointestinal e os métodos para a fabricação de uma possível vacina. Foram feitos testes colocando uma solução rica em polissacarídeos (solução mucilaginosa) nas sementes dos animais e avaliaram o andamento da infecção e o tempo em que a mesma ocorria. Sobre a vacinação, foram realizados testes para o melhor meio de atenuação dos bacilos, onde dentre os testados foram por calor – 10 minutos à 100ºC ou 10 minutos à 65ºC -, maceração em álcool, água salgada e iodo, e ainda por privação de seu envelope de gordura.

3.4 Fundação Ataupho de Paiva (FAP)

Criada em 1900, momento em que houve a ascensão da Tuberculose no Brasil e no Mundo, a Fundação Ataupho de Paiva (FAP) é uma instituição brasileira privada, localizada no Rio de Janeiro (RJ), sem fins lucrativos e de caráter filantrópico responsável por fabricar a vacina BCG da cepa Moreau RJ. A vacina BCG foi trazida para o Brasil em 1924, pelo Doutor Júlio Elvio Moreau, bacteriologista uruguaio e estagiário do Instituto Pasteur de Paris. Em 1925, foram realizados os primeiros ensaios de vacinação BCG no país com a administração de uma cultura de bactéria pelo professor Arlindo de Assis, que recebeu uma estirpe-filha da BCG trazida por Moreau, denominada posteriormente de BCG Moreau - Rio de Janeiro, em sua homenagem (FUNDAÇÃO ATAUPHO DE PAIVA, 2021).

A partir de então, com a entrada de Arlindo de Assis, a Fundação Ataupho de Paiva, inicialmente chamada de Liga Brasileira Contra a Tuberculose, se tornou a maior e a única produtora da vacina no Brasil. Inicialmente, em 1930, era-se utilizada por via oral, e somente em 1972, pela introdução do processo de liofilização, começou-se a aplicação da vacina BCG por via intradérmica, produzindo cerca de 15 milhões de doses da vacina anualmente (BRASIL, 2003; FUNDAÇÃO ATAUPHO DE PAIVA, 2021).

3.5 ANVISA e a Fabricação Da BCG Moreau RJ

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), criada em 26 de janeiro de 1999 pela Lei Nº 9.782, é uma autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, tendo entre diversas funções e finalidades, a regulamentação, controle e fiscalização dos produtos e serviços que envolvem a saúde pública, sendo capaz de atuar e aplicar penalidades previstas em lei através da interdição dos

locais de fabricação, controle, importação, armazenamento, distribuição e venda de produtos e de prestação de serviços relativos à saúde, garantindo, assim, a qualidade e segurança como forma de vigilância sanitária a partir da certificação de Boas Práticas de Fabricação, Distribuição e Armazenamento de produtos para saúde para cada estabelecimento ou unidade fabril por linha de produção (BRASIL, 1999).

A Fundação Ataulpho de Paiva (FAP) foi suspensa de fabricar a vacina BCG pela Resolução-Re N° 3.403, de 20 de dezembro de 2016, através da Diretoria de Controle e Monitoramento Sanitários Gerência-Geral De Inspeção e Fiscalização Sanitária devido ao descumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) (BRASIL, 2016).

Estabelecidas pela Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, a BPF é definida, no artigo 13, como “parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro”, tendo como objetivo a diminuição de riscos, como contaminação cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto (BRASIL, 2010b).

Já no ano 2019, foi realizada uma inspeção conjunta com Superintendência de Vigilância em Saúde do Estado do Rio de Janeiro (SUVISA-RJ) e Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) nas instalações da FAP unidades de São Cristóvão e Xerém, onde houve a conclusão de que a empresa não cumpre com os requerimentos das Boas Práticas de Fabricação, apresentando duas não conformidades críticas, treze não conformidades maiores e oito não conformidades menores, sendo, então, classificada na condição insatisfatória, tendo suas atividades de fabricação e comércio de produtos farmacêuticos interditados.

Pôde-se concluir também, durante a inspeção ocorrida, que a vacina BCG fabricada pela FAP apresentava risco à saúde, havendo a necessidade de finalização das obras da nova fábrica da Fundação localizada em Xerém e a inicialização das atividades fabril em alinhamento com as normas de BPF. Houve solicitação da FAP pelo esgotamento de estoque de Vacina BCG, porém, o pedido

foi indeferido na Reunião Ordinária Pública pela Diretoria Colegiada, ocorrida no dia 24/9/2019 (BRASIL, 2021b).

Durante novos ofícios emitidos pela FAP para o esgotamento de estoque de Vacina BCG, houve as análise e emissões de notas técnicas pela ANVISA, até o ano de 2020, deferindo os pedidos por apresentar “risco sanitário envolvido pelo fato de os produtos terem sido fabricados em flagrante desacordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro, descumprido as Boas Práticas de fabricação, conforme constatado em inspeção”. De acordo com o Votos nº Minuta/2019/SEI/Gadip-DP/Anvisa “o Sistema Único de Saúde já tem buscado alternativas para compra de vacinas BCG via Fundo Rotatório desde 2016 quando da suspensão das atividades da Fundação” (BRASIL, 2021b).

Por essa questão, no ano de 2018, houve a substituição pela cepa BCG Moscow 361, do Serum Institute of India. Administrada por via intradérmica ao nível da inserção do músculo deltoide direito na dose de 0,05 ml em crianças até 1 ano de idade e de 0,1 ml naquelas acima de 12 meses de idade, a vacina BCG Moscow é uma vacina liofilizada e atenuada (BRASIL, 2021a).

3.6 Aspectos Imunológicos da Vacina BCG

Apresentando uma proteção cruzada, a BCG permite com que o organismo do indivíduo vacinado obtenha perante o posterior contato a *M. tuberculosis* uma resistência na proliferação deste, o que evitará o desenvolvimento da doença Tuberculose (FUNDAÇÃO ATAULPHO DE PAIVA, 2021).

Devido a ativação das células imunes inata, a BCG fornece uma imunidade celular contra patógenos que não fazem parte da doença-alvo, como, por exemplo, na ancilostomíase, doença causada por parasitas nematoides das espécies *Necator americanos* e *Ancylostoma duodenale*, e a hanseníase, causada pela bactéria *Mycobacterium leprae* (BARRETO; PEREIRA; FERREIRA, 2006). A BCG também é usada como tratamentos para câncer, como o melanoma e câncer de bexiga, e doenças autoimunes, como a diabetes tipo 1 (BUNDE, 2021).

Em 2021, devido a situação pandêmica, vem sendo estudado o seu uso contra a COVID-19, doença infecciosa viral causada pelo vírus SARS-CoV-2. No

Brasil, na cidade de Goiânia (GO), está sendo realizado um ensaio clínico randomizado de grupo paralelo aberto, o qual compara trabalhadores de saúde vacinados com BCG e trabalhadores de saúde não vacinados com objetivo primário de verificar a eficácia e segurança da BCG de prevenir ou reduzir a incidência de infecção pelo novo coronavírus (JUNQUEIRA-KIPNIS *et al.,* 2020).

Em relação a prevenção da Tuberculose, a vacina BCG é administrada por via intradérmica e de dose única no Brasil, sendo inserida 0,1 ml de volume, contendo cerca 200 mil bactérias atenuadas, no músculo deltoide direito, a fim de facilitar a verificação da cicatriz vacinal além de limitar as reações ganglionares à região axilar (BRASIL, 2019a).

Após a administração, os bacilos presentes na vacina são internalizados por APCs, onde estas estão dentro dos fagossomas ligados à membrana, que são então classificados em lisossomas para degradação e geração de peptídeos. Os peptídeos, então, se ligam ao complexo MHC-II em compartimentos MIIC especializados e são exportados para a membrana plasmática para apresentação às células T CD4. A vacina BCG é capaz de secretar proteínas que escapam para a matriz citoplasmática para serem processadas pelo proteassoma, sendo posteriormente carregados em MHC-I no retículo endoplasmático para serem apresentados na superfície de APCs para células T CD8 (BAKHRU *et al.*, 2013).

Dessa forma, a BCG induz resposta Th1 e Th2. As células Th1 são responsáveis por produzirem predominantemente IFN−γ, importante elemento principal na defesa contra micobactérias em geral e a IL-2, responsável por ativar macrófagos e recrutar células T. Já os linfócitos Th2 produzem IL-4 e IL-5, sendo estas capazes de ativar macrófagos e ter ação contra micobactérias, a IL-6 associada ao NFTa, que são capazes de principalmente regular o processo inflamatório e estimular macrófagos a impedir a multiplicação do M. tuberculosis e a IL-10, responsável por aumentar a produção das células T (BRICKS, 2004; ROSEMBERG, 2001).

3.7 Contraindicações e Eventos Adversos a BCG

A variante BCG Moreau RJ, produzida e desenvolvida no Brasil, apresenta semelhança ao BCG Pasteur original e apresenta uma alta imunidade quando

comparada a outras variantes da BCG utilizadas por outros países no mundo (REHM, 2010). Mesmo diante de sua eficácia comprovada, a vacina deve, ou não, ser administrada levando em consideração fatores como a precaução e contraindicação em certos casos e a determinados indivíduos, além de contar com eventos adversos perante a administração da vacina (BRASIL, 2008; BRASIL, 2019a).

A vacina BCG apresenta contraindicação a aqueles que apresentam o sistema imune debilitado devido a susceptibilidade de infecção letal pela doença, como no caso de crianças com neoplasias malignas, crianças em tratamento com corticosteroides por período superior a duas semanas em dose elevada, a qual equivale à dose de prednisona de 2 mg/Kg/dia, para crianças até 10 kg de peso ou de 20 mg/dia ou mais, para indivíduos acima de 10 kg de peso, crianças em uso de terapias imunossupressoras e gestantes (BRASIL, 2019c).

A principal precaução se refere ao adiamento da vacinação em recém-nascidos com peso inferior a 2.000g, devendo ser administrada a BCG quando estes atingirem o peso ideal, sendo igual ou superior a gramatura indicada (BRASIL, 2008). Dentre outras situações, o adiamento da vacina é recomendado em casos de recém-nascidos que foram expostos a indivíduos bacilíferos, onde neste caso deve-se realizar o tratamento da TB ou da quimioprofilaxia primária, e a pessoas hospitalizadas apresentando estado geral de saúde comprometido (BRASIL, 2019a).

Os efeitos adversos a BCG podem ser locais, regionais ou sistêmicos, sendo as duas primeiras mais frequentes. As lesões estão ligadas a cepa utilizada, a quantidade de bacilos atenuados administrados e a técnica de administração no local da vacina, podendo causar no indivíduo, de acordo com Brasil (2019), “úlcera com diâmetro maior que 1 cm; abscesso subcutâneo frio ou quente; linfadenopatia regional supurada; granuloma; linfadenopatia regional não supurada maior que 3 cm; cicatriz queloide e reação lupoide”.

Há também particularidades ao que se diz respeito a crianças que apresentam contatos prolongados de portadores de hanseníase. No caso da hanseníase, as crianças menores de um ano de idade apresentam as seguintes considerações: aos não vacinados deve ser administrado uma dose de BCG; aos já

comprovadamente vacinados que apresentam cicatriz vacinal não deve haver outra administração da dose e aos que comprovadamente vacinados que não apresentam cicatriz vacinal, deve ser realizado a administração de uma dose de BCG após seis meses da última dose (BRASIL, 2019c).

Ainda de acordo com o Ministério da Saúde, a partir de um ano de idade, às crianças que não apresentam cicatriz, deve ser dado uma dose da BCG, aos vacinados com uma dose, após seis meses da dose anterior, deve ser administrado outra dose, já em crianças vacinadas com duas doses não devem realizado outra administração da dose. Além da hanseníase, as crianças portadoras do Vírus Da Imunodeficiência Humana (HIV) ainda não vacinadas, assintomáticas e sem sinal de imunodepressão podem receber a administração da dose de BCG, diferente das crianças a partir dos cinco anos de idade, mesmo que assintomáticas e sem sinal de imunodeficiência não podem ser vacinadas (BRASIL, 2019c).

3.8 Cicatriz Vacinal da BCG

Obtendo êxito na reconstituição da vacina, em sua conservação e administração, haverá uma formação de cicatriz vacinal pela BCG. O local da inoculação da vacina passa a apresentar, de 3 a 4 semanas, uma formação nodular, que evolui para uma pústula dentro de 4 a 5 semanas; posteriormente há uma evolução para uma lesão ulcerada de 4 a 10 mm de diâmetro; entre a sexta e décima segunda semana, há a formação de uma crosta onde se inicia o processo de cicatrização (BRASIL, 2019a).

A cicatriz vacinal tornou-se um indicador positivo da vacinação passada da BCG, porém, não há evidências na literatura que a associem com a proteção ou imunidade (BARRETO; PEREIRA; FERREIRA, 2006). Além disso, vacinação pela BCG pode não deixar uma cicatriz visível, tendo em vista que esta pode desaparecer com o crescimento da criança ou até menos ser confundida com outras cicatrizes de diversas outras etiologias (PEREIRA *et. al*, 2003).

No documento “BCG vaccines: WHO Position Paper - February 2018”, publicado pela Organização Mundial de Saúde (2018), estudos tem mostrado que não há evidências de nenhum benefício na repetição da vacinação BCG contra tuberculose ou hanseníase, e de que a ausência da cicatriz não indica a falta de

proteção contra TB. Perante o posicionamento da OMS, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), em 2019, emitiu a Nota Informativa Nº 10-2019-CGPNI-DEVIT, onde se enfatizou a não vacinação de crianças já vacinadas que não apresentam a cicatriz vacinal.

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), perante o posicionamento da OMS e do PNI, emitiu, também em 2019, uma nota informativa denominada “Nota Informativa Da Sociedade Brasileira De Pediatria em Relação à Revacinação com BCG em Crianças na Ausência de Cicatriz Pós-Vacinação”, onde se foi recomendado que a revacinação com BCG não deve ser realizada, mesmo nos casos em que o PPD ou o IGRA resultarem negativos. A SBP recomendou, também, que as crianças que não desenvolveram a cicatriz vacinal não devem ser revacinadas, independente do tempo passado após a vacinação (SBP, 2019).

3.9 BCG e os Métodos Diagnósticos da Infecção Latente pelo *M. Tuberculosis* (ILTB)

A infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB) ocorre quando um indivíduo infectado conta com uma imunidade parcial à doença, não apresentando quaisquer manifestações sintomáticas e sem potencial de transmitir o bacilo a outros indivíduos, o que os torna reservatórios do bacilo devido a possibilidade de reativação deste sob condições de resposta imunológica alterada, como no caso da infecção pelo HIV ou por doenças, tratamentos imunossupressores, idade (menor do que 2 anos ou maior do que 60 anos), diabetes mellitus e desnutrição. Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada pelo *M. tuberculosis*, (BRASIL, 2018).

Devido a esse fator, o teste tuberculínico e Interferon-Gama Release Assay (IGRA) se tornam os principais métodos diagnósticos utilizados em indivíduos infectados de forma latente pela TB e a vacinação pela BCG poderá ser um fator alterante para um resultado condizente (BRASIL, 2011).

3.9.1 Teste Tuberculínico

Utilizado como método diagnóstico para ILTB, a tuberculina é um líquido injetável incolor ou levemente amarelado obtido de um filtrado de cultivo de sete cepas selecionadas do *M. tuberculosis* esterilizado e concentrado. No Brasil, a

tuberculina utilizada é a PPD RT-23 (PPD – Purified Protein Derivatite, RT: Reset Tuberculin, 23: número da partida) da empresa dinamarquesa Serum Institute na dose de duas unidades de tuberculina (UT), equivalente a 5 UT de PPD-S, utilizada em outros países (BRASIL, 2014).

O teste tuberculínico tem como propósito investigar a Infecção Latente por Tuberculose (ILTB) em adultos e crianças e a TB em crianças a partir da aplicação da PPD RT-23 em dose de 0,1ml por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo. Após a aplicação, há formação de uma pápula entre 7 mm e 8 mm de diâmetro, com limites precisos, pálida e de aspecto pontilhado como casca de laranja, posteriormente, é realizado a medição desta pápula e, dependendo do diâmetro, a melhor conduta é escolhida para o indivíduo. Porém, o teste sofre interferências e reações falso-positivas em indivíduos já vacinados pelo BCG, principalmente se vacinados ou revacinados após o primeiro ano de vida, quando a BCG é capaz de produzir reações prolongadas, superior e constante (BRASIL, 2011).

3.9.2 Interferon-Gama Release Assay (IGRA)

O Interferon-Gama Release Assay (IGRA), ou teste de interferon-gama, é um método diagnóstico responsável por quantificar, no sangue do indivíduo, os níveis de interferon-gama liberados pelos linfócitos T de memória já sensibilizados pelos peptídeos antigênicos que simulam as proteínas micobacterianas. Por meio do ensaio imunoenzimático ELISA, é possível identificar as respostas imunes in vitro associadas a infecção por *M. tuberculosis* devido a produção e secreção da citosina IFN-γ pelos linfócitos T (BRASIL, 2019a).

Os peptídeos ESAT-6, CFP-10 e TB7.7, próprios da *M. tuberculosis*, estão ausentes em todas as estirpes de BCG, o que possibilita uma especificidade não alterada pela vacinação por BCG, garantindo um resultado objetivo e mais confiável que o teste tuberculínico (SIQUEIRA; ORÉFICE, 2019).

3.10 Métodos de Produção de Vacinas

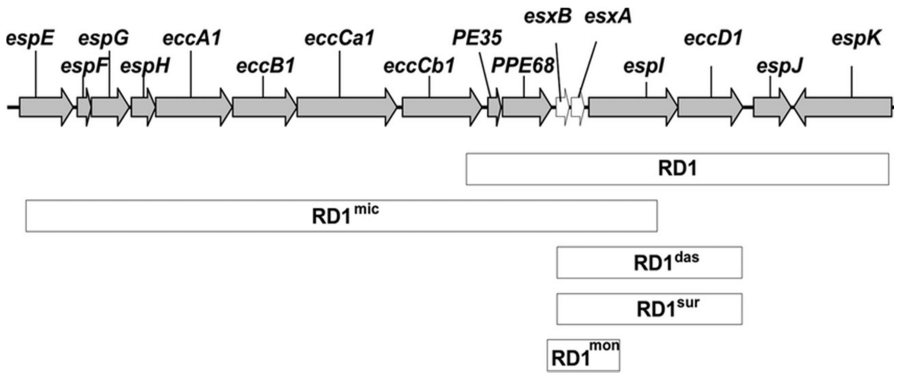
3.10.1 Vacinas de Primeira Geração

As vacinas que constituem a primeira geração foram introduzidas a partir do século XX, e utilizam em suas composições agentes patogênicos em sua estrutura completa, podendo ser vivos, inativados ou atenuados. Além disso, dentro desse grupo, podem ser destacadas as vacinas que utilizam como antígenos microrganismos não patogênicos derivados de outros hospedeiros voltados para controle de doenças causadas por patógenos semelhantes (DINIZ; FERREIRA, 2010).

Grande parte das vacinas de primeira geração, dentre elas a própria BCG, utilizam a atenuação de microrganismos como principal mecanismo. A atenuação é um processo pelo qual a virulência (patogenicidade) do agente infeccioso é reduzida de forma segura para não causar a doença, mas, ao mesmo tempo, sendo capaz de estimular a resposta imunológica. No caso da BCG, a atenuação do bacilo Calmette-Guérin foi feita através de sucessivas passagens em meio de cultura (BRAZ *et al.*, 2014).

A vacina BCG desenvolvida por Calmette e Guérin faz parte desse grupo, juntamente com vacinas como a desenvolvida para o combate da varíola, foi obtida a partir da atenuação da *Mycobacterium bovis* através de várias passagens por meio de cultura durante 13 anos (1908 – 1921). Tal vacina possui uma variabilidade da eficácia causada pela diversificação de cepas geradas através de deleções, duplicações e repliques nas sequências genéticas de uma região chamada RD1 (SANTOS *et al.*, 2020).

Figura 2 – Esquema da região RD1 em bactérias do gênero *Mycobacterium*



Fonte: ALEXANDER *et al*, 2016.

A RD1 do genoma de micobactérias está presente apenas no *Mycobacterium tuberculosis*, *M. africanum* e *M. bovis* (complexo *M. tuberculosis*) e em algumas micobactérias do meio ambiente (*M. kansasii, M. marinum e M. szulgai*), estando ausente na vacina *M. bovis* Bacille Calmette-Guérin (BCG), em todas as cepas, e na maioria das micobactérias do meio ambiente. Na RD1 estão codificados os genes conhecidos em inglês como culture filtrate protein 10-kDa (CFP-10) e early secreted antigenic target 6-kDa (ESAT-6) (TEIXEIRA; ABRAMO; MUNK, 2006).

3.10.2 Vacinas de Segunda Geração

Com o advento de novas tecnologias e de novas estratégias na área biotecnológica, a facilidade de se produzir componentes da vacina e a otimização do processo fez com que surgisse uma segunda geração de vacinas, que se mostraram mais seguras e eficazes (SANTOS *et al.*, 2020). As primeiras tentativas de desenvolver uma segunda geração da vacina contra a TB girava em torno do uso de bacilos mortos ou preparações subcelulares complexas derivadas dos bacilos (SABLE *et al.*, 2007).

Vacinas de subunidade são aquelas que empregam o uso de subunidades celulares, que por sua vez são obtidas a partir da purificação de antígenos, podendo ser provenientes de fontes naturais, sintéticas ou recombinantes. Tais vacinas utilizam um ou mais componentes dos bacilos como elementos da parede celular ou moléculas secretadas, como proteínas, carboidratos, lipoglicoproteínas e glicolipídeos (SANTOS *et al.*, 2020).

> A segunda geração surgiu com a noção de que, em alguns patógenos, a proteção vacinal pode ser obtida após a indução de anticorpos voltados para um único alvo, como uma toxina, responsável pelos sintomas da doença, ou açúcares de superfície que permitem ao sistema imune do hospedeiro neutralizar e eliminar bactérias que de outra forma se propagariam rapidamente antes de serem notadas por nossas principais linhas de defesa imunológica (DINIZ; FERREIRA, 2010).

Acerca da função imunológica que as vacinas de segunda geração possuem, foi constatado que, por utilizarem de antígenos fracos, acabam perdendo sua eficácia uma vez que pode não haver um número suficiente de moléculas acopladas diretamente às células apresentadoras de antígeno via moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), portanto, não sendo possível ser reconhecidas pelos linfócitos T. Para que sua eficácia não seja prejudicada, utiliza-

se de adjuvantes na composição da vacina, que se caracterizam em substâncias que ampliam o efeito e a especificidade da resposta imunológica a um determinado antígeno (BRAZ *et al.*, 2014).

3.10.2.1 Exemplo de Vacinas de Segunda Geração: Mtb72F

A vacina Mtb72F é uma vacina derivada de um antígeno de poliproteína adquirida através de dois antígenos de *M. tuberculosis* já conhecidos e combinados com o adjuvante AS02A ou com uma vacina de DNA. A poliproteína que compõe tal vacina possui 72 kDa geneticamente ligados em conjunto na ordem linear Mtb32C - proteína Mtb72F. Quando administrada como adjuvante à vacinação com a BCG, gerou uma resposta imunológica abrangente e robusta que resultou no experimento de respostas fortes de IFN-γ e anticorpos, além de uma forte resposta de CD8+ dirigida contra o mesmo epítopo de Mtb32C identificado por imunização com DNA. Mtb72F na formulação AS02A está atualmente em ensaio clínico de fase I, tornando-se a primeira vacina recombinante contra tuberculose a ser testada em humanos (BRANDT *et al.*, 2004; SKEIKY *et al.*, 2004).

3.10.2.2 Exemplo de Vacinas de Segunda Geração: Ag85B-ESAT-6

A vacina Ag85B-ESAT-6 se constitui em uma fusão das proteínas Ag85B e ESAT-6, se apresentando como uma vacina de subunidade eficaz contendo múltiplos epítopos pode ser necessária para garantir uma ampla cobertura de uma população geneticamente heterogênea. Em estudos promovidos no ano de 2020, foi demonstrado que a vacina induziu memória imunológica eficiente, se mantendo estável por 30 semanas após a vacinação (OLSEN *et al.*, 2020).

A proteína Ag85 é conhecida como um complexo de três micolil-transferases (proteínas secretadas por *M. tuberculosis* com massa entre 30-32 kDa) sendo elas a Ag85A, -85B e -85C. Foi demonstrado que tanto a Ag85A quanto a Ag85B estão entre as espécies de Ag mais potentes já identificadas e são os principais alvos das respostas das células T humanas ao *M. tuberculosis*. Já a proteína ESAT-6 se configura em uma família de 22 proteínas de baixa massa molecular, algumas das quais podem ser divididas em subfamílias devido ao alto parentesco de sequência dos genes individuais e sendo fortemente imunogênicas (DIETRICH *et al.*, 2005).

Estudos realizados demonstraram que a imunização com Ag85 é capaz de produzir uma forte resposta Th1 com células T CD4+ secretando INF-γ, altos títulos de anticorpos IgG e sem haver resposta IL-4 (GÓMEZ; NETO, 2006).

Tais moléculas se mostraram muito promissoras por inúmeras razões devido à, principalmente, serem antígenos que são fortemente reconhecidos por células T na primeira fase de infecção; em ensaios clínicos demonstraram uma eficácia promissora em modelos animais e contêm vários epítopos que são reconhecidos em pacientes com tuberculose (OLSEN *et al.*, 2020).

3.10.3 Vacinas de Terceira Geração

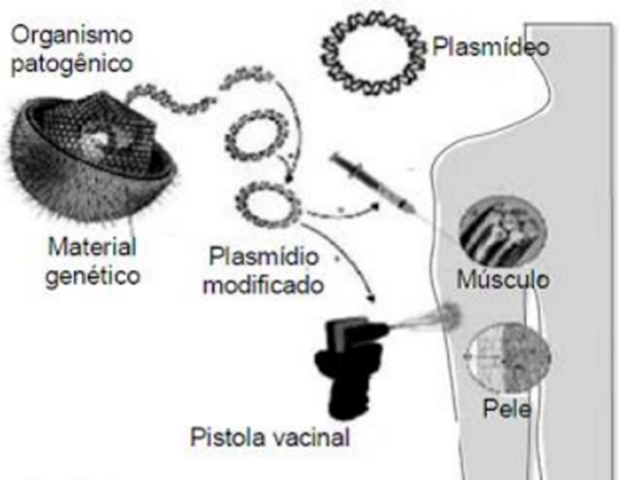
As vacinas de terceira geração são denominadas vacinas gênicas ou vacinas de DNA, uma vez que, ao contrário das vacinas de primeira e segunda geração que utilizam uma proteína ou o patógeno completo inativado, utilizam genes ou fragmentos de genes em vetores virais ou em DNA plasmidial, que são capazes de codificar uma proteína típica do antígeno de maneira permanentemente exógena, estimulando o sistema imune. Tais vacinas tem uma função preventiva ou curativa, tornando-as uma ferramenta para o combate de doenças infecciosas que ainda não possuem uma prevenção segura e eficaz (BRAZ *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2020).

As vacinas de DNA surgiram como resultado dos avanços biotecnológicos em DNA recombinante. As vacinas gênicas foram elaboradas de forma empírica no começo da década de 1990 em testes voltados para a pesquisa de terapias genéticas onde se eram introduzidos genes no hospedeiro que substituíram a informação genética defeituosa originalmente presente no indivíduo (DINIZ; FERREIRA, 2010).

Para o desenvolvimento de uma nova vacina é necessário uma série de recursos e etapas (produção, purificação ou construção da vacina, desenvolvimento do modelo animal e o desenvolvimento pré-clínico), além de ser algo difícil e complexo, possui também altos riscos, além de ser um grande investimento financeiro, uma vez que a maioria dos protótipos candidatos falha na fase pré-clínica ou no início dos estudos clínicos, devendo haver qualificação científica e técnica em diversas áreas de conhecimento e ainda uma gestão competente para o cumprimento de metas e realização de objetivos (COSTA; COSTA, 2009).

A vacina de DNA se baseia na tecnologia do DNA recombinante, consistindo na transferência de um determinado gene (transgene) que irá codificar uma proteína com características imunológicas de interesse, e logo após será inserida em um vetor de expressão para células eucarióticas (WAINE; McMANUS, 1995). Essa tecnologia é capaz de permitir que sejam feitas modificações em sequências gênicas para uma melhor resposta imunológica, tais como incorporações de sequências imunoestimulatórias, sequências de genes que codificam interleucinas e genes virais que codificam proteínas que melhoram a propagação em células (KANO; VIDOTTO; VIDOTTO, 2007).

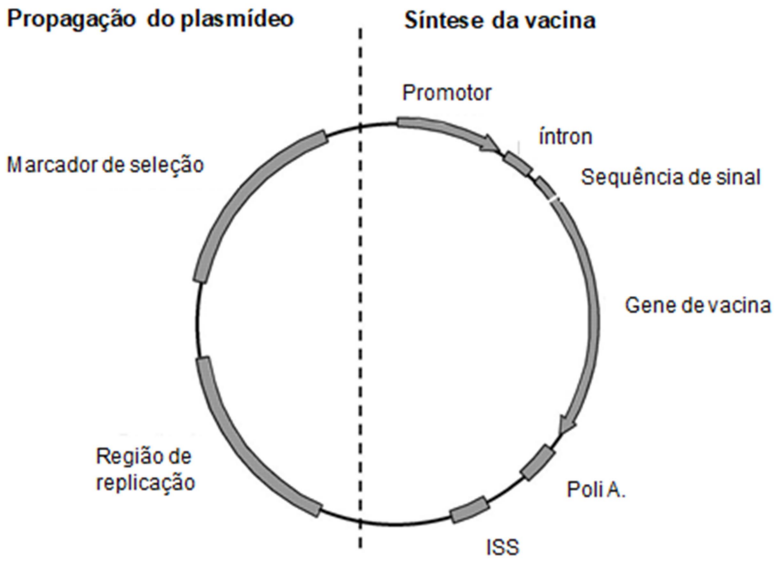
Figura 3 – Produção e administração de vacina gênica (simplificado)



Fonte: Scientific American, 1999

Os principais elementos que incorporam as vacinas de DNA são os vetores, que podem ser virais ou bacterianos. Vetores virais possuem uma propagação fácil e são muito eficazes na ativação da resposta imunológica, porém possuem um interesse limitado dependendo do gene, pois apresentam risco de mutagênese insercional por serem derivados de patógenos. Já os vetores bacterianos são os plasmídeos, utilizados e desenvolvidos para expressão in vitro de proteínas. Possuem uma maior segurança, estabilidade e uma capacidade genômica de 2 a 19 kilobases, podendo ainda serem transferidos para células musculares (KANO; VIDOTTO; VIDOTTO, 2007).

Figura 4 - Componentes do plasmídeo



(Adaptado de GLENTING;WESSELS, 2005)

A unidade de expressão eucariótica compreende uma região intensificadora / promotora, íntron, sequência de sinal, gene de vacina e um terminador transcricional (poli A). As sequências imunoestimulantes (ISS) adicionam adjuvanticidade e podem ser localizadas em ambas as unidades (GLENTING;WESSELS, 2005).

A expressão de um gene varia conforme o elemento regulatório e a característica do gene de interesse, podendo influenciar na expressão proteica sob a regulação do mesmo promotor. A unidade responsável pela propagação do plasmídeo no hospedeiro microbiano contém uma região de replicação (região que permite a manutenção de múltiplas cópias do plasmídeo e determina a gama de hospedeiros do mesmo) e um marcador de seleção (responsável pela garantia da herança estável dos plasmídeos durante o crescimento bacteriano), sendo os genes bacterianos de resistência aos antibióticos como a ampicilina e a kanamicina os mais utilizados (KANO; VIDOTTO; VIDOTTO, 2007; GLENTING; WESSLES, 2005).

Posteriormente à região do promotor de expressão há uma região de múltiplos sítios de clonagem, seguida do gene da sequência de poliadenilação (poliA), para proporcionar estabilidade à fita do RNA mensageiro (RNAm). A origem de replicação bacteriana é derivada da *Escherichia coli* ColE1 que está presente nos plasmídeos de clonagem da série pUC. Esta origem de replicação proporciona um

elevado número de cópias de plasmídeos, a qual permite a obtenção de grande quantidade de plasmídeos purificados (KANO; VIDOTTO; VIDOTTO, 2007).

Como a vacinação de DNA envolve a injeção de quantidades de miligramas de plasmídeo, as regiões de replicação com uma faixa estreita de hospedeiros podem reduzir a probabilidade de disseminação do plasmídeo para a flora do próprio paciente. Uma região de replicação dependente de fatores codificados cromossomicamente restringe a replicação a uma única cepa hospedeira. Além disso, a expressão descontrolada do gene da vacina pode induzir tolerância imunológica (GLENTING; WESSLES, 2005).

3.10.3.1 Exemplo de Vacinas de Terceira Geração: MPT83

A MTP83, ou Rv2873, é uma lipo-glicoproteína associada à parede celular de *M. tuberculosis* cuja função ainda é desconhecida pelo meio científico, mas se é sugerido desempenhe um papel na adesão e disseminação com base na análise de sequência. Tal proteína possui homólogos em cepas de *M. bovis*, que são as proteínas MPB83 e MBP70, ambas atuando como antígenos sero-dominantes durante a infecção por *M. bovis* em animais. A expressão desta proteína pode variar entre diferentes cepas de Bacilos Calmette-Guérin devido a uma mutação pontual no regulador positivo, denominado fator Sigma K ou SigK (KAO *et al.*, 2012).

Em ensaios clínicos, a MPT83 é imunorreativa em testes de anticorpos em humanos e animais e fornece proteção como uma vacina de DNA combinada em camundongos e bovinos. Além disso, é uma importante proteína com capacidade de estimular células Th1 de *M. tuberculosis*, de induzir respostas positivas em doadores HLA-heterogêneos e de se ligar a moléculas HLA de forma desordenada. Ainda, os epítopos de células Th1 estão espalhados por toda a sequência da proteína. Essas características do MPT83 o tornam um interessante candidato para a inclusão em um coquetel de vacina contra a tuberculose (MUSTAFA, 2011).

3.10.3.2 Exemplo de Vacinas de Terceira Geração: DNA-hsp65

Desenvolvida pelo pesquisador Doutor Célio Lopes Silva da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP), uma das vacinas estudadas para o combate da TB é a vacina de DNA-hsp65. Trata-se de

uma vacina gênica constituída por um plasmídeo de DNA contendo o gene que codifica a proteína de choque térmico HSP 65 de micobactéria (SANTOS, 2016).

A proteína HSP 65 possui 65 kilodaltons (kDa) de peso molecular e é responsável pela manutenção do equilíbrio intracelular, uma vez que facilita o processamento de transporte de proteínas para a superfície celular, formando complexos MHC de classe I e II, e, assim, auxiliando na apresentação de antígenos aos linfócitos T (LIMA, 2007). Além disso, é uma das proteínas encontradas em filtrados de cultura de *M. tuberculosis*, produzida em grande quantidade pelo bacilo (SANTOS, 2016).

Proteínas de choque térmico ou *heat shock proteins* (HPS) desempenham variadas funções no funcionamento celular, como ligação a outras proteínas e transporte no retículo endoplasmático e citoplasma, atuando como chaperonas. Em geral, são produzidas em alta quantidade em situações de apoptose, infecções virais, inflamações e transplantes, além de serem descritas como fator de virulência de diversos organismos (PAULA, 2006).

Uma das principais características da vacina de DNA-hsp65 é a capacidade dela de produzir antígenos endógenos nas células transfectadas de animais, favorecendo o desenvolvimento de linfócitos T citotóxicos específicos para o antígeno, que por sua vez produzem IFN-γ e lisam os macrófagos infectados pelo *M. tuberculosis*. Com isso, a proteína se torna uma excelente candidata à vacina e promove uma proteção duradoura (SANTOS, 2016).

4. DISCUSSÃO

A tuberculose, doença causada pelo agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis*, ainda causa muita preocupação na saúde pública brasileira e mundial. De acordo com dados do ano de 2020 do Boletim Epidemiológico da Tuberculose, emitido em março de 2021 pelo Ministério da Saúde juntamente com a Secretaria de Vigilância em Saúde, o Brasil registrou 66.819 casos novos de TB, com um coeficiente de incidência de 31,6 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2021c).

Baseada na leitura e na busca feita na literatura sobre a vacina BCG pode-se inferir que 23 artigos abordam acerca da vacina e suas propriedades imunológicas, em que apresentam a atuação da vacina no sistema imune humano; 3 artigos sobre o histórico por trás da confecção da vacina, com informações relevantes; 6 artigos abordam sobre as legislações que envolvem a vacina BCG, sendo de órgãos como Anvisa, Ministério da Saúde, entre outros.

A respeito dos artigos que abordam as gerações das vacinas e a produção de novas contra a TB, além do que foi utilizado no decorrer desta pesquisa, é de interesse citarmos as principais informações dadas pelos estudos realizados e a pesquisa feita por outros autores em seus artigos.

Diniz e Ferreira (2010) relatam brevemente o histórico das gerações das vacinas e o uso, a importância e o impacto da biotecnologia empregada nestas, citando a *Mycobacterium bovis* (BCG) como integrante da primeira geração de vacinas por ser obtida de microrganismos não patogênicos, devido a atenuação, sendo derivados de outros hospedeiros.

Braz *et al.* (2014) citam como principal contribuição da biotecnologia no desenvolvimento de uma nova vacina contra a TB sendo feita a partir de patógenos atenuados bivalentes pela estratégica biotecnológica que envolve a manipulação genética para inserção de genes que codifiquem antígenos, porém não estão disponíveis para uso em humanos.

Santos *et al.* (2020) apresentam informações a respeito da BCG, de primeira geração, em que, em 1921, acreditava-se que esta vacina controlaria e até mesmo erradicaria a TB, relatando também que as vacinas de segunda geração são

consideradas seguras, mas que exigem alto custo de produção além de se mostrarem pouco imunogênicas quando administradas sozinhas.

Goméz e Neto (2005) enfocam que as vacinas de terceira geração têm mostrado mais eficiência em cobaias do que em humanos, devendo ser realizado ainda mais estudos a respeito da geração da imunidade protetora das vacinas de segunda e terceira geração.

Brandt *et al.* (2004) relatam experimentos com camundongos onde a vacina Mtb72F, de segunda geração, sendo administrada por coadministração com vacinação BCG melhorou significativamente a sobrevivência das cobaias em comparação com BCG sozinho, onde os animais apresentaram pulmões limpos com lesões granulomatosas mínimas e evidências consideráveis de cura da lesão, remodelação e restabelecimento das vias aéreas, podendo concluir que a vacina Mtb72F é uma candidata válida para avaliações de ensaios clínicos em humanos devendo ser administrada ao mesmo tempo ou logo após a BCG, ao invés de substituí-la.

Já Sheiky *et al.* (2004) em seus ensaios utilizando cobaias camundongos, chegaram à conclusão de que esta potencial vacina de segunda geração, a Mtb72F, apresentou um grande avanço para a realização de uma vacina segura e acessível contra TB, por apresentar o resposta imune de longa duração, prolongando a sobrevivência dos animais após o desafio de aerossol com *M. tuberculosis* virulento.

Olsen *et al.* (2001) através de estudos realizados com camundongos concluíram que a vacina Ag85B-ESAT-6 é promissora devido a sua imunidade protetora de longo prazo ser eficiente e ter um nível de proteção alto contra a TB, tornando-a uma possível e eficaz substituta contra esta doença. Dietrich *et al.* (2005) reforça a eficácia da vacina Ag85B-ESAT-6 contra a Tuberculose, em que a partir de seus estudos feitos com cobaias, concluiu-se que uma eficácia protetora de uma vacina de subunidade baseada na fusão de ESAT-6 e Ag85B foi significativamente maior do que a de uma vacina baseada apenas em ESAT-6 ou Ag85B.

Kano, Vidotto e Vidotto (2007) abordam definições e explicações sobre o desenvolvimento das vacinas de DNA, dentre elas, afirmam que o uso para a vacina de DNA seria interessante aos indivíduos imunocomprometidos, onde a

administração da vacina BCG é contraindicada, e que estas vacinas de terceira geração influenciam no desenvolvimento do tipo de resposta imune dependendo de fatores como, por exemplo, o tipo de vetor e da localização do plasmídio utilizado.

Waine e McManus (1995) relatam como as vacinas de terceira geração, de modo geral, são eficazes, seguras e como estas podem ser utilizadas em inúmeras doenças, inclusive parasitárias e bacterianas. Glenting e Wessels (2005) abordam a vacinação com DNA de plasmídeo purificado, sendo a futura geração de vacinas, devido a confiança e seguranças destas devendo ser utilizado ferramentas de bioinformática para garantir a segurança das sequências de DNA sintéticas.

Kao *et al.* (2012) em um estudo realizado com camundongos, puderam concluir que a MPT83 é um antígeno protetor de células T reconhecido durante a infecção por *M. tuberculosis* humana e deve ser considerado para inclusão em futuras vacinas de subunidade contra TB. Mustafa (2011) em seu estudo realizado concluiu que a MPT83 é uma forte candidata para ser incluída em um coquetel de vacina contra a TB devido ao fato da proteína MPT30 ser uma importante estimuladora de células Th1 de *M. tuberculosis*.

Santos (2016) concluiu em seus testes em camundongos que a utilização da vacina de DNA-Hsp65 mostra-se promissora como agente profilático no combate a neuro-TB, reduzindo a inflamação no cérebro e pulmão em um grupo de cobaias e diminuindo a quantidade de bacilos no cérebro de outro grupo de camundongos. Paula (2006) concluiu que a vacina DNA-Hsp65, em seus experimentos utilizando cobaias, torna-se promissora em ser uma nova vacina contra a TB, porém, foram necessárias três doses de DNA para que a vacina DNA-Hsp65 tivesse efeito profilático ou terapêutico, e a obtenção de DNA requereu muitos gastos e, devido a isso, pode comprometer o avanço das pesquisas futuras e o possível emprego dela na população.

Lima (2007), no decorrer de sua pesquisa, relatou que a utilização da vacina de DNA Hsp-65 se apresentou eficaz no tratamento da TB, possuindo uma atividade terapêutica efetiva, onde a vacinação com DNA protege camundongos contra a infecção pela TB e estabelece uma resposta imune celular antígeno-específica.

Tabela 1 - Comparação das eficácias das vacinas de segunda e terceira geração contra a Tuberculose

Vacina	Eficácia
Mtb72F	Representou um grande avanço para a realização de uma vacina segura e acessível contra TB, por apresentar uma resposta imune de longa duração (SHEIKY *et al.*, 2004).
Ag85B-ESAT-6	Mostrou-se promissora devido a sua imunidade protetora de longo prazo ser eficiente e ter um nível de proteção alto contra a TB. Possui uma eficácia protetora significativamente maior do que a de uma vacina baseada apenas em ESAT-6 ou Ag85B (OLSEN *et al.,* 2001; DIETRICH *et al.,* 2005).
MPT83	Em estudos se mostrou imunorreativa em testes de anticorpos em humanos e animais e fornece proteção como uma vacina de DNA combinada em camundongos e bovinos, com capacidade de estimular células Th1 de *M. tuberculosis* (KAO *et al.,* 2012; MUSTAFA, 2011).
DNA-hsp65	Possui a capacidade de produzir antígenos endógenos nas células transfectadas de animais, favorecendo o desenvolvimento de linfócitos T citotóxicos específicos para o antígeno (SANTOS, 2016).

Alexander *et al.* (2006) estudaram a infecção dada pelo solo por *M. mungi,* patógeno que faz parre complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), em mungos a partir de diferentes técnicas, principalmente por marcadores moleculares (regiões de diferença denominados RDs) de diferentes complexos da *M. tuberculosis*, incluindo de *M. bovis* BCG, a fim de pesquisar a persistência ambiental destes, onde foi possível concluir que, as células mortas de *M. bovis* BCG não persistiram mais de 10 dias no solo infectado, dessa forma, não o torna um potencial e principal risco de meio de transmissão, quando se comparado a outros integrantes do MTC, ao ser humano nem a animais.

Teixeira, Abramo e Munk (2007) relatam que os métodos diagnósticos utilizados referente a infecção pelo *M. tuberculosis* são pouco específicos, assim como a BCG apresenta-se incapaz de conter a progressão da doença, sendo que uma vacina uniformemente efetiva ainda não foi desenvolvida, devendo haver um melhor entendimento de toda a patologia pela TB e, principalmente, estudos acerca dos mecanismos moleculares e celulares que regulam a interação parasito-hospedeiro.

Sable *et al.* (2007) concluíram que há a complexidade da resposta antimicobacteriana do hospedeiro, a falta de correlatos da resposta imune protetora e marcadores substitutos para avaliar a eficácia protetora de formulações experimentais, dessa forma, tanto a antigenicidade quanto a imunogenicidade de uma molécula precisam ser levadas em consideração para um projeto bem sucedido de uma vacina contra a TB, devendo ser uma prioridade de pesquisa o desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura, sendo uma substituta ou como forma de melhorar a vacina BCG.

Nota-se que há uma diversidade de artigos e estudos envolvendo a vacina BCG, uma vez que a mesma tem muito tempo que está em uso – completa 100 anos neste ano de 2021 (ENSP; FIOCRUZ, 2021) – dentro e fora do país. É possível notar ainda grande quantidade de artigos na literatura nacional e internacional a respeito da produção de novas vacinas e dos métodos que são aplicados nessa confecção, indicando um grande avanço na área biotecnológica acerca de novas vacinas, principalmente as de terceira geração. Além disso, há diversos artigos a respeito dos aspectos da vacina e suas propriedades imunológicas, mostrando seus efeitos e eficácia no organismo humano, uma vez que é ainda único meio profilático contra a TB.

Desde o seu uso, é inestimável quantos bilhões de doses já foram administradas mundialmente, garantido a proteção das formas mais graves da TB a todos os indivíduos vacinados, independente da cepa vacinal utilizada. Só mensalmente, o Governo Federal distribui cerca de 1 milhão de doses da BCG para todos os estados brasileiros (BRASIL, 2021a).

A vacina BCG continua sendo o único método eficaz e profilático contra tuberculose e de diversas outras doenças, mesmo não apresentando eficácia na proteção de indivíduos que já se apresentam infectados pela TB, não impedindo a recidiva da TB, além de não poder ser administrada em determinados grupos (BRASIL, 2019a; RIBEIRO, 2014).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe a necessidade de novos estudos para a confecção e elaboração de novas vacinas para o combate a TB que acompanhem a chegada de novas tecnologias na área biotecnológica, devendo haver investimentos nos estudos em relação ao desenvolvimento de novas vacinas para esta doença, sendo garantida a qualidade e a proteção dos indivíduos, independente da faixa etária e histórico de saúde, tendo também a capacidade de não causar alterações em métodos diagnósticos para a TB e, principalmente, seguir as regulamentações da ANVISA.

Como foi demonstrado no decorrer do artigo, no Brasil e no mundo já estão sendo utilizados métodos mais sofisticados na busca de novas vacinas para combate a TB, principalmente em metodologias voltadas para DNA recombinante e fusão de proteínas encontradas em micobactérias, como a DNA-hsp65, que foi estudada no Brasil, e a Ag85B. Além disso, técnicas de atenuação de microrganismos vivos ou utilização de partes do mesmo e técnicas como *Heat Shock Protein* ainda não são descartadas, sendo utilizadas como alvos de estudo.

Mesmo diante da queda significativa da cobertura vacinal nestes últimos anos no Brasil, essa situação pode ser revertida pelo Ministério da Saúde através de novas estratégias para a ampliação das coberturas vacinais, utilizando-se de diferentes meios e métodos para a mobilização da população a fim de amplificar o alcance das mensagens para que haja novamente um aumento da cobertura vacinal, tanto referente a vacina BCG para a doença Tuberculose, quanto de tantas outras vacinas oferecidas pelo SUS.

Atualmente, é possível perceber o negacionismo referente a todas as vacinas disponíveis, principalmente contra o COVID-19. Devido tal situação, deve-se haver um controle e organização por parte de todas as esferas governamentais do Brasil para que, independentemente da doença, haja uma conscientização da população

brasileira a respeito da importância da ciência, cabendo aos cidadãos cobrarem tal posicionamento e investimento do governo.

O Brasil, por muitos anos, foi um país exemplar em questão de imunização da população brasileira pela vacina, não só contra a doença TB. Dado as lacunas da vacina BCG, cabe a uma nova vacina ser realizada com uma tecnologia atual que forneça uma proteção maior contra a TB, levando em consideração métodos mais eficazes e com menor custo de produção, se atendo às novas tecnologias existentes e novas estratégias para conscientização da população, para que, deste modo, haja um aumento da cobertura vacinal do país, fazendo com que o percentual de imunizados aumente e o número de casos de infectados pela TB diminua consideravelmente.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, Kathleen A. *et al*. Emerging Tuberculosis Pathogen Hijacks Social Communication Behavior in the Group-Living Banded Mongoose (Mungos mungo). **Mbio**, v. 7, n. 3, p. 1-13, 6 jul. 2016. American Society for Microbiology. http://dx.doi.org/10.1128/mbio.00281-16. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/302922128_Emerging_Tuberculosis_Pathogen_Hijacks_Social_Communication_Behavior_in_the_Group-Living_Banded_Mongoose_Mungos_mungo. Acesso em: 27 out. 2021.

BAKHRU, Pearl *et al*. BCG vaccine mediated reduction in the MHC-II expression of macrophages and dendritic cells is reversed by activation of Toll-like receptors 7 and 9. **Cellular Immunology.** Belo, p. 53-61. jan. 2014. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4096037/. Acesso em: 11 dez. 21.

BARRETO, Mauricio L.; PEREIRA, Susan M.; FERREIRA, Arlan A. Vacina BCG: eficácia e indicações da vacinação e da revacinação. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 3, p. 45-54, jul. 2006. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: https://www.scielo.br/j/jped/a/TCg8DMtnxLMtRfRvFb5QxZs/?lang=pt. Acesso em: 29 ago. 2021.

BARRETO, Mauricio L.; PEREIRA, Susan M.; FERREIRA, Arlan A.. Vacina BCG: eficácia e indicações da vacinação e da revacinação. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 82, n. 3, p. 45-54, jul. 2006. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572006000400006. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jped/a/TCg8DMtnxLMtRfRvFb5QxZs/?lang=pt. Acesso em: 14 set. 2021.

BRANDT, *et al..* O efeito protetor da vacina Mycobacterium bovis BCG é aumentado pela co-administração com a poliproteína de fusão de 72 quilodalton do Mycobacterium tuberculosis Mtb72F em porquinhos-da-índia infectados com M. tuberculosis. **Infect Immun**. 2004; 72 (11): 6622-6632. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15501795/. Acesso em: 26 set. 2021. Mbt72f

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. DIRETORIA DE AUTORIZAÇÃO E REGISTRO SANITÁRIOS. GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS. RESOLUÇÃO-RE N° 3.403, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2016. **Diário Oficial da União**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=93&data=21/12/2016. Acesso em: 13 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **VOTO Nº 053/2021/SEI/DIRE1/ANVISA**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021b. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/votos/2021/copy2_of_rop-11.2021/item-5-1-2-1-voto-53-2021-dire1.pdf. Acesso em: 13 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RESOLUÇÃO RDC Nº 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html. Acesso em: 13 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico – Tuberculose**, Mar. 2021c. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021_24.03. Acesso em: 24 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações/Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis/Secretaria de Vigilância em Saúde. **Instrução Normativa Referente ao Calendário Nacional de Vacinação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/abril/24/Site-Instrucao-Normativa-Calendario-.pdf. Acesso em: 15 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional De Medicamentos Essenciais**: Rename / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010a. 250 p.: il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rename_2010.pdf. Acesso em: 29 ago.2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 217 p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf. Acesso em: 29 ago.2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (org.). **Programa Nacional de Imunizações**: 30 anos. 30 anos. 2003. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livro_30_anos_pni.pdf. Acesso em: 28 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 29 ago. 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Endêmicas. Área Técnica de Pneumologia Sanitária. **Programa Nacional de Controle da Tuberculose**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 217 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ProgramaTB.pdf. Acesso em: 29 ago.2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica**. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_pos-vacinacao.pdf. Acesso em: 15 set. 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil**/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_vigilancia_infeccao_latente_mycobacterium_tuberculosis_brasil.pdf. Acesso em: 16 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica**: protocolo de enfermagem / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tratamento_diretamente_observado_tuberculose.pdf. Acesso em: 16 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicas_aplicacao_leitura_prova_tuberculinica.pdf. Acesso em: 16 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. – 4. ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/julho/07/manual_eventos-_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf. Acesso em: 13 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria em Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa de Imunizações**. Nota Informativa N° 10/2019-CGPNI/DEVIT/SVS/MS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nota-informativa-10-2019-cgpni.pdf. Acesso em: 16 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Coberturas Vacinais no ano da pandemia**. Brasília: Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações- Cgpni, 2020. Disponível em: https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-temporarias/externas/56a-legislatura/enfrentamento-pandemia-covid-19/apresentacoes-em-eventos/FrancieliFontana.pdf. Acesso em 29 ago. 2021

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **LEI Nº 9.782, DE 26 DE JANEIRO DE 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Portal da Legislação. Brasília, 2019. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm. Acesso em: 13 set. 2021.

BRASIL. **Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011**. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Brasília: Presidência da República - Casa Civil, [2007]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7508.htm. Acesso em: 29 set. 2021.

BRAZ, Luana Camilla Cordeiro *et al.*. CONTRIBUIÇÕES DA BIOTECNOLOGIA NO DESENVOLVIMENTO E PRODUÇÃO DE VACINAS DE PRIMEIRA, SEGUNDA E TERCEIRA GERAÇÕES. **Revista Saúde e Ciência On Line**, Campina Grande, v. 3, n. 3, p. 189-206. 2014. Disponível em: https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/324/319. Acesso em: 26 set. 2021.

BRICKS, Lucia F.. Vacina BCG: via percutânea ou intradérmica?. **Jornal de Pediatria.** Rio de Janeiro, p. 93-98. 2004. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jped/a/QwzTQygfH95zyzB3prxkVtJ/?lang=pt&format=pdf. Acesso em: 11 dez. 2021.

BUNDE, Tiffany Thurow. **Mycobacterium bovis BCG como imunobiológico**: aplicações e interações imunológicas bacilo-hospedeiro. 2021. 70 f. TCC (Graduação) - Curso de Biotecnologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2021. Disponível em: http://www2.ufpel.edu.br/prg/sisbi/bibct/acervo/biotecnologia/2021/tiffany_thurow_bunde_2021.pdf. Acesso em: 14 set. 2021.

CALMETTE, Albert. **La vaccination préventive de la tuberculose par le B.C.G. (Bacille Calmette-Guérin)**. 1928. 64 f. Département Sciences Et Techniques, Bibliothèque Nationale de France, Paris, 1928. Disponível em: https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k54537102/f10.item#. Acesso em: 16 set. 2021.

CALMETTE; Albert; GUÉRIN, Jean-Marie Camille. Contribution à l'étude de la vaccination des bóvides contre la tuberculose par les voies digestives. In: **Annales de l'Institut Pasteur**, v. XXI, p. 525-532, 1907.

CAMBAU, E.; DRANCOURT, M. Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 196-201, mar. 2014. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14608569#bib18. Acesso em: 17 out. 2021.

CAMPOS, Hisbello S.. DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE. **Pulmão Rj**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 92-99, maio 2006b. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-

content/themes/_sopterj_redesign_2017/_educacao_continuada/curso_tuberculose_3.pdf. Acesso em: 24 out. 2021.

CAMPOS, Hisbello S.. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. **Pulmão Rj**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 29-35, mar. 2006a. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2006/n_01/01.pdf. Acesso em: 29 ago. 2021.

CAMPOS, Hisbello S.. Tratamento da tuberculose. **Pulmão Rj**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 16, p. 21-31, mar. 2007. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_educacao_continuada/curso_tuberculose_6.pdf. Acesso em: 29 set. 2021.

CAMPOS, Kelly Regina Silva. **As Contribuições De Albert Calmette para o Desenvolvimento da Vacina Contra a Tuberculose - BCG (1905 - 1933)**: o estudo de um episódio histórico e o ensino de ciências. 2017. 108 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Educação Para Ciência, Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Bauru, 2017. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/handle/11449/150683. Acesso em: 29 ago. 2021.

CARR, J. H. Digitally-colorized, scanning electron microscopic image depicted a Mycobacterium tuberculosis bacteria. Public Health Image Library, CDC, 2006. Disponível em: https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=9997. Acesso em: 27 out. 2021.

COSTA, Marco Antonio F. da; COSTA, Maria de Fátima Barrozo da (org.). **BIOSSEGURANÇA DE OGM: (uma visão integrada).** Rio de Janeiro: Publit, 2009. 384 p. Disponível em: https://www2.uepg.br/propesp/wp-content/uploads/sites/41/2021/03/BIOSSEGURANCA-DE-OGM.pdf#page=220. Acesso em: 12 dez. 2021.

CRUZ, Silvestre Prata da. **Meningite Tuberculosa a propósito de um Caso Clínico**. 2008. 58 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2008. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/778. Acesso em: 28 set. 2021.

DIETRICH, Jes *et al*. Exchanging ESAT6 with TB10.4 in an Ag85B Fusion Molecule-Based Tuberculosis Subunit Vaccine: efficient protection and esat6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy. **The Journal of Immunology**, [S.L.], v. 174, n. 10, p. 6332-6339, 5 maio 2005. The American Association of Immunologists. Disponível em: https://www.jimmunol.org/content/174/10/6332.full. Acesso em: 30 set. 2021.

DINIZ, Mariana de Oliveira; FERREIRA, Luís Carlos de Souza. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. **Estudos Avançados**, [S.L.], v. 24, n. 70, p. 19-30, 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/j/ea/a/zkfCDkm6tCH3cCzKghrRsCG/?lang=pt. Acesso em: 26 set. 2021.

FREITAS, Joana Vanessa Capelo. **Vacinação contra a Tuberculose**: será o fim do bcg na europa. 2017. 37 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Clínica Universitária

de Doenças Infeciosas, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/handle/10451/31711. Acesso em: 29 ago. 2021.

FUNDAÇÃO ATAUPHO DE PAIVA (Rio de Janeiro). **Bula Profissional Vacina BCG**. Disponível em: http://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/bula-profissional-vacina-bcg/. Acesso em: 13 set. 2021.

GLENTING, Jacob; WESSELS, Stephen. Ensuring safety of DNA vaccines. **Microbial Cell Factories**, [S.L.], v. 4, n. 1, 6 set. 2005. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1186/1475-2859-4-26#citeas. Acesso em: 03 out. 2021.

GÓMEZ, Lina Andrea; CONDINO NETO, Antonio. O que há de novo em vacinas contra tuberculose? **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.**, Campinas, v. 29, n. 1, p. 9-13, dez. 2005. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/imageBank/pdf/v29n1a03.pdf. Acesso em: 26 set. 2021.

GONÇALVES, Helen. A tuberculose ao longo dos tempos. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, Rio Grande do Sul, v. 2, n. 7, p. 305-327, out. 2000. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: https://www.scielo.br/j/hcsm/a/SCkjg9j5vBY7WhnyXK7pjgB/?format=html&lang=pt#. Acesso em: 29 set. 2021.

HEWINSON, R. G.; MICHELL, S. LI.; RUSSELL, W. P.; MCADAM, R. A.; JACOBS JUNIOR, W. R. Molecular Characterization of MPT83 a Seroreactive Antigen of Mycobacterium tuberculosis with Homology to MPT70. **Scandinavian Journal of Immunology**, [S.L.], v. 43, n. 5, p. 490-499, maio 1996. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-3083.1996.d01-78.x. Acesso em: 01 out. 2021.

HIJJAR, Miguel Aiub; GERHARDT, Germano; TEIXEIRA, Gilmário M; PROCÓPIO, Maria José. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 50-57, set. 2007. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: https://www.scielo.br/j/rsp/a/hQdTLVHssMBb86tdQMPhhWR/?lang=pt. Acesso em: 03 out. 2021.

JÚNIOR, Abadio de Oliveira da Costa. **Produção de Vacina BCG Recombinante Expressando Proteína de Fusão CMX e Avaliação da Indução de Células B de Memória.** 2014. 115 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014. Disponível em: https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/7180. Acesso em: 29 ago. 2021.

JUNQUEIRA-KIPNIS, Ana Paula *et al*. BCG revaccination of health workers in Brazil to improve innate immune responses against COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**, Goiânia, v. 21, n. 1, p. 1-3, 26 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04822-0. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106170/. Acesso em: 14 set. 2021.

KANO, Flora Satiko; VIDOTTO, Odilon; VIDOTTO, Marilda Carlos. Vacina de DNA: aspectos gerais e sua aplicação na medicina humana e veterinária. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 28, n. 4, p. 709-726, nov. 2007. Disponível em: https://www.redalyc.org/pdf/4457/445744086025.pdf. Acesso em: 03 out. 2021.

KAO, Fan F.; MAHMUDA, Sultana; PINTO, Rachel; TRICCAS, James A.; WEST, Nicholas P.; BRITTON, Warwick J. The Secreted Lipoprotein, MPT83, of Mycobacterium tuberculosis Is Recognized during Human Tuberculosis and Stimulates Protective Immunity in Mice. **Plos One**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. e34991, 2 maio 2012. Public Library of Science (PLoS). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034991. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0034991. Acesso em: 01 out. 2021.

KOZAKEVICH, Gabriel Vilella; SILVA, Rosemeri Maurici da. **TUBERCULOSE: REVISÃO DE LITERATURA**. Arquivos Catarinenses de Medicina, [S.l.], v. 44, n. 4, p. 34-47, set. 2016. ISSN 18064280. Disponível em: http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/46/42. Acesso em: 29 ago. 2021.

LIMA, Edna Porfírio de. **Estudo Clínico, Morfológico e Imuno-Histoquímico de Série de Casos de Tuberculose Pleural e Ganglionar**. 2011. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém, 2011. Disponível em: http://repositorio.ufpa.br/jspui/bitstream/2011/3903/1/Dissertacao_EstudoClinicoMorfologico.pdf. Acesso em: 17 out. 2021.

LIMA, Fanny Dantas de. **Fase 1 do estudo da aplicação da vacina de DNA HSP 65 (Heat Shock Protein) do Mycobacterium leprae no tratamento de formas avançadas de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço**. 2007. 120 f. Tese (Doutorado) - Curso de Alergia e Imunopatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5146/tde-04062007-095208/pt-br.php. Acesso em: 03 out. 2021.

MUSTAFA, Abu S. Comparative Evaluation of MPT83 (Rv2873) for T Helper-1 Cell Reactivity and Identification of HLA-Promiscuous Peptides in Mycobacterium bovis BCG-Vaccinated Healthy Subjects. **Clinical and Vaccine Immunology**, [S.L.], v. 18, n. 10, p. 1752-1759, out. 2011. American Society for Microbiology. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CVI.05260-11. Acesso em: 01 out. 2021.

NOGUEIRA, Antônio Francisco *et al*. Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos. **Revista Brasileira de Farmácia**, Niterói, v. 93, n. 1, p. 3-9, fev. 2012. Disponível em: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/62358296/Tuberculose_uma_abordagem_geral_dos_principios_aspectos20200313-127179-1n0lenz-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1635088260&Signature=ApsJyLKxXtlaX4I07LNyQJR7YqWwxSJ8d5LxCC-iUfRaqQhzYxmu~P8ah0OxlF2vKn3bZBRCZompEQeaQGQsANhqueeixbj04Z9us9cHrEBce0s8tyF5PQ45M6J47V2rgL2rLknxwht2Df4Kob6d7oGKqCM0yEhBUTSiEAOkAtz4z7W3r4uxQRT~Ck7IVec0Usr-OJOdPaN9i-

Gwt4FFQSKq3SckoTk3VjNpu9O3brP4XyYjLPVlLIJgr3ao2bI0VJ5CQStuZiAV1jxMLa HxSBPyxldm2mPTBUAd5zzMQaHIz2wM6kz0Fwe~V1lOCYUswbI4NQENR3SnDHA HVsG1TA__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA. Acesso em: 17 out. 2021.

NÓVOA, Thaís D'Avila *et al*. Cobertura vacinal do programa nacional de imunizações (PNI). **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 7863-7873, 2020. Brazilian Journal of Health Review. http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n4-053. Disponível em: https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/12969. Acesso em: 29 set. 2021.

OLIVEIRA, Daniel Marques de. ***Mycobacterium Tuberculosis* e a resistência do bacilo de Koch**. 2013. 53 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5525/1/PPG_19627.pdf. Acesso em: 17 out. 41

OLSEN, Anja Weinreich; VAN PINXTEREN, Laurens A. H.; OKKELS, Limei Meng; RASMUSSEN, Peter Birk; ANDERSEN, Peter. Protection of Mice with a Tuberculosis Subunit Vaccine Based on a Fusion Protein of Antigen 85B and ESAT-6. **Infection and Immunity**, [S.L.], v. 69, n. 5, p. 2773-2778, maio 2001. American Society for Microbiology. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/IAI.69.5.2773-2778.2001. Acesso em: 30 set. 2021.

PAULA, Lúcia de. **Comparação de Diferentes Sistemas de Liberação da Vacina DNA-Hsp65 na Indução de Proteção Contra Tuberculose em Cobaias**. 2006. 121 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biociências Aplicadas À Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-17052007-101538/pt-br.php. Acesso em: 03 out. 2021.

PEREIRA, Susan M *et al*. Sensibilidade e especificidade da leitura da cicatriz vacinal do BCG. **Revista de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 2, p. 254-259, abr. 2003. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102003000200015. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rsp/a/8b4rgjzhPqWBP8PD4TYTBKg/?format=html. Acesso em: 16 set. 2021.

PEREIRA, Susan M *et al*. Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação. **Rev Saúde Pública**, S.l, v. 41, n. 1, p. 59-66, mar. 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rsp/a/dq74ymmcvvjhknpXJkLwzGn/?format=pdf. Acesso em: 28 set. 2021.

PILLER, Raquel V. B.. Epidemiologia da Tuberculose. **Pulmão Rj**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 21, p. 4-9, 2012. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/02.pdf. Acesso em: 29 set. 2021.

PINHO, Liliana *et al*. Tuberculose miliar no século XXI: a propósito de um caso clínico. **Nascer e Crescer**: revista de pediatria do centro hospitalar do porto, Porto, v. 23, n. 2, p. 151-154, 2014. Disponível em:

https://revistas.rcaap.pt/nascercrescer/article/view/8696/6250. Acesso em: 28 set. 2021.

PIO, Jorge E. Tuberculose e Biossegurança. **Pulmão Rj**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 65-67, 2012. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/15.pdf. Acesso em: 24 out. 2021.

REHM, Jacquelina Gonçalves. **Vacinas para a prevenção da Tuberculose: a luta contra a Peste Branca**. 2010. 42 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010. Disponível em: https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/70091/000777573.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 15 set. 2021.

RIBEIRO, Olga Maria Fernandes Borges. **O Uso de Nanopartículas de Quitosano, Revestidas com Alginato como Adjuvante do Antigénio da Hepatite B na Vacinação Através das Mucosas Oral e Nasal**. 2007. 247 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2007. Disponível em: https://eg.uc.pt/bitstream/10316/315/1/Tesedoutoramento_Olga%20BorgesRibeiro.pdf. Acesso em: 26 set. 2021.

ROCH, Thatyany Gama da *et al*. VACINAS RECOMBINANTE BCG PARA PREVENÇÃO DE TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS HIV+. **Revista Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás** - RRS-FESGO, Goiás, v. 2, n. 3, p. 153-160, out. 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/336567640_VACINAS_RECOMBINANTE_BCG_PARA_PREVENCAO_DE_TUBERCULOSE_EM_INDIVIDUOS_HIV_BCG_RECOMBINANT_VACCINES_FOR_TUBERCULOSIS_PREVENTION_IN_HIV_INDIVIDUALS. Acesso em: 29 ago. 2021.

ROSEMBERG, José. Mecanismo imunitário da tuberculose síntese e atualização. **Bol. Pneumol. Sanit.**, Rio de Janeiro , v. 9, n. 1, p. 35-59, jun. 2001. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X2001000100005&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 12 dez. 2021.

SABLE, Suraj B.; KALRA, Mamta; VERMA, Indu; KHULLER, G.K. Tuberculosis subunit vaccine design: the conflict of antigenicity and immunogenicity. **Clinical Immunology**, Atlanta, v. 122, n. 3, p. 239-251, mar. 2007. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521661606009168?via%3Dihub. Acesso em: 26 set. 2021.

SANTOS, J. G. C, *et al.* TUBERCULOSE: ASPECTOS GERAIS E DESENVOLVIMENTO DE NOVAS VACINAS. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, [S. l.], v. 15, n. 3, p. 82–92, 2020. Disponível em: https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/2573. Acesso em: 16 set. 2021.

SANTOS, José Gilmar Costa. **Avaliação da Ação Profilática da Vacina de DNA-hsp65 na Neurotuberculose Experimental**. 2016. 61 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia Parasitária, Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária,

Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2016. Disponível em: https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/9805/2/JOSE_GILMAR_COSTA_SANTOS.pdf. Acesso em: 03 out. 2021.

SIQUEIRA, Helio R. de. Enfoque Clínico da Tuberculose Pulmonar. **Pulmão Rj**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 15-18, 2012. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/04.pdf. Acesso em: 29 set. 2021.

SIQUEIRA, Rubens Camargo; ORÉFICE, Fernando. The potential of the IGRA (Interferon Gamma Release Assay) test for the diagnosis of ocular tuberculosis. Review and comparative analysis with the tuberculosis skin testFelipe. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 3, p. 202-209, jan. 2019. Revista Brasileira de Oftalmologia. http://dx.doi.org/10.5935/0034-7280.20190130. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbof/a/Tc7GK3K6rk3RyjNC8hD5fCQ/?lang=pt. Acesso em: 16 set. 2021.

SKEIKY, Yasir A. W. *et al*. Differential Immune Responses and Protective Efficacy Induced by Components of a Tuberculosis Polyprotein Vaccine, Mtb72F, Delivered as Naked DNA or Recombinant Protein. **The Journal of Immunology**, [S.L.], v. 172, n. 12, p. 7618-7628, 8 jun. 2004. The American Association of Immunologists. Disponível em: https://www.jimmunol.org/content/172/12/7618.long. Acesso em: 26 set. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (São Paulo). **Nota Informativa da Sociedade Brasileira de Pediatria em Relação à Revacinação com BCG em Crianças na Ausência De Cicatriz Pós-Vacinação**. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Nota_Informativa_Vacina_BCG_Para_SBP_ARPCRK-MS.pdf. Acesso em: 16 set. 2021.

SOUZA, Marcus Vinícius Nora de; VASCONCELOS, Thatyana Rocha Alves. FÁRMACOS NO COMBATE À TUBERCULOSE: PASSADO, PRESENTE E FUTURO. **Quim. Nova**, S.l, v. 28, n. 4, p. 678-682, fev. 2005. Disponível em: https://www.scielo.br/j/qn/a/6QZRwvrRDb4qLX3zjzQyJRB/?lang=pt&format=pdf. Acesso em: 29 set. 2021.

TEIXEIRA, Henrique Couto; ABRAMO, Clarice; MUNK, Martin Emilio. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Juiz de Fora, v. 33, n. 3, p. 323-334, jun. 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/hbjsYDSvkFknPFDkf7JsdsS/?lang=pt. Acesso em: 26 set. 2021.

WAINE, G.J.; MCMANUS, D.P. Nucleic acids: vaccines of the future. **Parasitology Today**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 113-116, mar. 1995. Elsevier BV. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0169475895801723?casa_token=iPu-V9rHS2EAAAAA:FdcorMIZ8RMX6vUhfux8w9ZKafNNqwD_mPVnDC3twEUlrlCnvlyB16I-POrRppUjzqpmOeReOc-a. Acesso em: 01 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Programme**. 2021a. Disponível em: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data. Acesso em: 24 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tuberculosis profile: Global**. 2021b. Disponível em: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&lan=%22EN%22&entity_type=%22group%22&group_code=%22global%22. Acesso em: 24 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO model list of essential medicines**. 2019. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06. Acesso em: 28 ago. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **BCG vaccines: WHO position paper.2018**. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260307/WER9308-73-96.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 16 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological record**. 2004. Disponível em: https://www.who.int/wer/2004/en/wer7904.pdf?ua=1. Acesso em: 7 set. 2021.