



Triagem neonatal

Esclarecimento do Departamento Científico de Alergia e Imunologia da Sociedade Mineira de Pediatria: Como fica a vacinação com BCG após a implementação da triagem neonatal para imunodeficiência Combinada Grave?

Introdução:

A triagem neonatal para Imunodeficiência Combinada Grave pelo método de detecção de TRECs foi implementada em Minas Gerais em janeiro de 2024. Esse exame tem por objetivo detectar precocemente pacientes com Imunodeficiência Combinada Grave, condição genética causada por mutações em mais de 20 genes que regem a diferenciação e proliferação de linfócitos maduros derivados de células tronco hematopoéticas na medula óssea e que compromete a produção de linfócitos T e pode comprometer linfócitos B e NK a depender da alteração genética associada. Pacientes com imunodeficiência combinada grave, SCID, cursam com importante comprometimento da imunidade, são vulneráveis a infecções de todos os tipos de patógenos, principalmente oportunistas como candidíase local ou disseminada, *Pneumocystis jirovecii* e eventos adversos graves à vacina BCG e outras vacinas de vírus vivos atenuados. O tratamento curativo estabelecido e disponível no Brasil é o Transplante de Medula Óssea. Nesse contexto, discutiremos a oportunidade de postergar a vacina BCG até o resultado do exame da triagem neonatal.

Triagem Neonatal:

A triagem neonatal ou teste do pezinho, em Minas Gerais, é realizada pelo Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico - NUPAD, um órgão complementar à UFMG. O NUPAD é responsável pela triagem neonatal de aproximadamente 95% dos recém-nascidos em MG. A triagem para SCID é realizada através da dosagem de TREC por RT-PCR. TRECs são um subproduto da recombinação dos genes que codificam os receptores de superfície celular para antígeno, que são responsáveis pelo reconhecimento de moléculas mantidas pelos principais complexos de histocompatibilidade na superfície da célula apresentadora de antígeno. Os fragmentos de DNA excisados dos genes TCR que não são destinados a fazer parte do locus TCR maduro são unidos em suas extremidade para formar os TRECs circulares. Os TRECs são estáveis e são mantidos após as divisões celulares; e podem ser detectados por uma reação em cadeia da polimerase quantitativa. A ausência de TRECs sugere incapacidade de produzir células

T. O sangue periférico dos recém nascidos com linfopenia apresentarão TREC's muito baixo ou indetectáveis. Os RN que fazem a TN através do NUPAD colhem o papel filtro no local de origem entre o 4o e 7o dia de vida. Em geral, os exames demoram até 3 dias para chegar ao centro onde são analisados e os resultados ficam disponíveis em até 72 horas. A análise do exame é feita a partir da contagem relativa de TREC's por linfócitos identificados na amostra, o valor de referência estabelecido pelo NUPAD é 100 TRECs/linfócitos. Nas crianças com amostras alteradas é realizada coleta e análise de nova amostra. Pacientes com duas amostras alteradas são encaminhados imediatamente ao ambulatório de triagem neonatal de Linfopenias do Hospital das Clínicas vinculado ao NUPAD.

Vacina BCG:

A vacina BCG intradérmica (ID) é constituída de bacilos vivos atenuados de *Mycobacterium bovis* (Bacilos de Calmette-Guérin), aplicada em dose única ao nascimento, em todos os lactentes. Na rotina dos serviços públicos, a vacina é disponibilizada para crianças até 4 anos, 11 meses e 29 dias. A BCG oferece proteção contra a tuberculose pulmonar, que varia entre 0 e 80% na maioria dos estudos. No entanto, seu maior benefício é descrito na prevenção de formas graves da doença como a meningite tuberculosa e a tuberculose miliar, em que se observa proteção entre 72-100%. No Brasil, embora se observe um aumento do número de casos de tuberculose pulmonar, as formas graves da doença têm sido raras. Em 2022, foram registrados 1158 casos de tuberculose meníngea e miliar em menores de 15 anos de idade, sendo 278 (24%) em menores de 4 anos. O coeficiente de incidência da Tuberculose miliar nessa faixa etária foi de 0,3 para cada 100.000 habitantes e para a tuberculose meníngea de cerca de 0,15 para cada 100.000 habitantes em 2022. No entanto, é importante observar que a incidência da tuberculose ocorre de forma heterogênea no país.

Com mais de 4 bilhões de doses aplicadas, a vacina viva atenuada contra o bacilo *M. bovis* Calmette-Guérin (BCG) tem sido parte dos esforços para controlar a tuberculose e continua sendo uma das vacinas atuais mais amplamente utilizadas em todo o mundo. A BCG, assim como outras vacinas vivas atenuadas, é absolutamente contraindicada em pacientes com SCID. No entanto, como geralmente é administrada ao nascimento, os pacientes com SCID, na maioria dos países que utilizam BCG, são vacinados antes do diagnóstico do erro inato de imunidade.

A prevalência de complicações da BCG na população em geral pode variar amplamente, dependendo do país de notificação e da cepa vacinal utilizada. No entanto, há relatos de que 1 em cada 2.500 vacinados apresenta complicações localizadas da BCG e 1 em cada 100.000 desenvolve complicações disseminadas. Quando focada exclusivamente em pacientes diagnosticados com SCID a prevalência de complicações da BCG foi estimada como sendo maior do que na população em geral. A experiência cumulativa de 28 centros em 17 países da África, Américas, Ásia e Europa confirma que as complicações da BCG são mais prevalentes em pacientes com SCID do que na população em geral mostrando que um em cada dois pacientes com SCID vacinados com BCG desenvolveu manifestações associadas à vacina, dois terços na forma de complicações disseminadas (um aumento aproximado de 33.000 vezes em comparação com a população em geral) e o outro terço na forma de complicações localizadas (um aumento aproximado de 400 vezes). Duas variáveis individuais se correlacionaram significativamente com esse aumento na prevalência de complicações da BCG: o número total de células T no momento do diagnóstico da SCID e a idade do paciente no momento da vacinação com BCG. A idade na vacinação com BCG apareceu como um forte preditor para o desenvolvimento de complicações de BCG, com pacientes vacinados no primeiro mês de vida tendo um risco substancialmente maior, o que por sua vez também foi associado a um aumento na taxa de mortalidade devido a complicações associadas à vacina.

Vacina BCG X SCID:

No cenário atual brasileiro, no momento em que os recém nascidos são vacinados com a BCG, não foi ainda estabelecido o diagnóstico de Imunodeficiência combinada grave, o que torna essa população sujeita a risco aumentado de complicações associadas à vacina com piora importante do prognóstico pré e pós transplante de medula óssea. Estudo multicêntrico realizado no Brasil, que reuniu 70 pacientes com diagnóstico de SCID nascidos entre 1996 e 2011, mostrou que 85% deles receberam a vacina BCG, e 65% desses tiveram complicações relacionadas à vacina, sendo que 74,3% apresentaram infecção disseminada. Vale ressaltar que, na maioria desses pacientes, o diagnóstico foi tardio (1). Um estudo mais recente, também publicado no Brasil, revelou que 87% dos pacientes diagnosticados com SCID que foram vacinados apresentaram complicações, sendo que em 75% dos casos, essa foi a primeira complicação, e a maioria (86%) apresentou disseminação da infecção (2).

Estudo multicêntrico internacional, envolvendo 17 países, mostrou que 88% dos recém-nascidos com SCID receberam a vacina BCG, e 51% deles desenvolveram complicações, sendo 17% localizadas e 34% disseminadas. Entre os pacientes com lesões disseminadas, ocorreram: envolvimento de linfonodos extrarregionais em 67,5%, pele em 66,5%, pulmonar em 55,45%, hepático em 15%, medula óssea em 14%, baço e ossos em 13%. Apenas 1% dos pacientes com doença disseminada apresentaram hemocultura positiva para *M. bovis*. A maioria dos pacientes só apresentou sintomas após os 4 meses, com o maior número de apresentações ocorrendo entre 4 e 6 meses (3).

As complicações da vacinação com BCG são bem descritas, tanto no período que antecede o transplante de medula óssea (TMO) (4) quanto no pós-transplante (5). Esses estudos demonstram que em um cenário ideal a vacina de BCG deveria ser evitada em pacientes com SCID.

Dessa forma, até que formas mais seguras e eficientes de vacinas anti-tuberculose se tornem disponíveis, atrasar a vacinação com BCG pode ter impacto favorável nessa população altamente vulnerável. No entanto, duas grandes desvantagens podem ser previstas no atraso da vacinação com BCG: a "oportunidade perdida" de vacinar os pacientes após o nascimento com base no conceito de que haverá um declínio associado na cobertura e o risco potencial muito baixo de doenças preveníveis com BCG durante os intervalos "desprotegidos". A decisão quanto a postergação ou não da aplicação da vacina BCG na população geral para após o resultado do TREC na triagem neonatal, deve ser individualizada reconhecendo a vulnerabilidade socioeconômica da família e a capacidade de seguimento próximo do recém nascido. Diante da possibilidade de atraso da vacina com o intuito de proteger e melhorar o prognóstico dos indivíduos com diagnóstico de SCID, sugerimos a aplicação da vacina BCG imediatamente após resultado do TREC normal no Teste do Pezinho e acompanhamento próximo do recém nascido.

Referências

- Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):184-91. PMID: 25011356.
- Botaro MH, Maria E Silva J, Jamra SRA, et al. BCG vaccination in children with severe combined immunodeficiency in a tertiary center: evaluation of complications and risks. *J Pediatr (Rio J)*. 2025 Mar-Apr;101(2):224-230. doi: 10.1016/j.jped.2024.09.008.
- Marciano BE, Huang CY, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):1134-41. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028.
- Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, et al. Primary Immunodeficiency Diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Vaccine-Derived Complications: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Apr;8(4):1371-1386. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.038.
- NaserEddin A, Dinur-Schejter Y, Shadur B, et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Vaccine-associated Complications in Immunodeficient Patients Following Stem Cell Transplantation. *J Clin Immunol*. 2021 Jan;41(1):147-162. doi: 10.1007/s10875-020-00892-6.
- (http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf)
- Boletim Epidemiológico. Tuberculose em crianças e adolescentes. 2024. Ministério da Saúde do Brasil. Número especial. Setembro 2024. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies. Marciano BE, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. PMID: 24679470