



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva
Mestrado em Saúde Comunitária



KLEYDSON BONFIM ANDRADE

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA VACINA BCG NA MORTALIDADE GERAL E POR
CAUSAS ESPECÍFICAS**

Salvador
2015



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva
Mestrado em Saúde Comunitária



**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA VACINA BCG NA MORTALIDADE GERAL E POR
CAUSAS ESPECÍFICAS**

KLEYDSON BONFIM ANDRADE

Dissertação desenvolvida como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Comunitária, pelo Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia.

Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Susan Martins Pereira

Salvador

2015

KLEYDSON BONFIM ANDRADE

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA VACINA BCG NA MORTALIDADE POR CAUSAS
ESPECÍFICAS**

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Susan Martins Pereira – Orientadora

Instituto de Saúde Coletiva – Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA)

Prof. Dr. Maurício de Lima Barreto

Instituto de Saúde Coletiva – Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA)

Prof^a. Dr^a. Laura Cunha Rodrigues

London School of Hygiene and Tropical Medicine – United Kingdom (LSHTM/UK)

Salvador

2015

DEDICATÓRIA

*À minha mãe, Elisabete, e aos meus irmãos,
pilares, portos-seguro.*

*À minha tia-mãe, Maria Elísia,
exemplo de força, coragem, determinação e vontade de viver,
que sempre se fará presente em meu coração e em minha essência.
Saudades eternas.*

AGRADECIMENTOS

À minha Orientadora, Professora Susan Martins Pereira, idealizadora dessa dissertação e cujos conselhos culminaram nesse trabalho. Obrigado por acreditar em meu potencial e por me permitir te ter como inspiração e exemplo profissional.

Aos Professores Mauricio Barreto e Laura Rodrigues, por, juntamente a minha orientadora, me permitirem dar continuidade ao REVAC-BCG; pelas importantes contribuições durante o Exame de Qualificação, e por aceitarem o convite para compor a banca do Exame de Defesa.

Ao Professor Delsuc, pelas horas dedicadas a compartilhar os conhecimentos nas ferramentas de *linkage*.

À equipe de estatísticos do Instituto de Saúde Coletiva, Professores Carlos Teles, Rosemeire Fiaccone e Leila Amorim, pelas orientações estatísticas importantíssimas na condução das análises deste estudo.

Aos colegas do Programa Integrado de Epidemiologia e Avaliação de Impactos na Saúde das Populações, pelas ricas sessões científicas e discussões, corroborando para a formação de novos bons epidemiologistas. E às intensas e constantes troca de conhecimentos durante os cafés e na sala de estudantes. O auxílio mútuo foi/é muito enriquecedor à todos nós.

À minha mãe e irmãos, e aos familiares, em especial, Tia Neide, por sempre acreditarem e me incentivarem. Vocês me motivam a querer sempre dar o melhor de mim. Orgulhar vocês é um combustível incessante e prazeroso.

À todos os amigos (sem listar para não ser injusto), pelo apoio constante, em todos os momentos, e pelas horas de lazer, importantes pausas durante a árdua caminhada do mestrado. Vocês amenizaram minha caminhada. Foi mais fácil pois pude contar com vocês.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

Abreviatura	Significado
AM	Amazonas
BA	Bahia
BCG	Bacilo Calmette-Guerin
GEE	<i>Generalized Estimating Equations</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC95%	Intervalo de Confiana a 95%
IL	Interleucina
INFa	Intrferon alfa
INFy	Intrferon gama
OR	<i>Odds Ratio</i>
RJ	Rio de Janeiro
RR	Risco Relativo
RTM	Razo da Taxa de Mortalidade
SIM	Sistema de Informao em Mortalidade
VE	Efetividade Vacinal
ZI	Zonas de Informao

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 – Características individuais da população em estudo, nos grupos intervenção e controle. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.....	49
TABELA 2 – Número de óbitos, Taxa de Mortalidade e Razão de Mortalidade nos grupos intervenção e controle, de 1999 a 2014. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.....	50
TABELA 3 – Características individuais das crianças que receberam a 1ª dose de BCG neonatal. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.....	51
TABELA 4 – Número de óbitos, Taxa de Mortalidade e Razão de Mortalidade das crianças que receberam 1ª dose de BCG neonatal, de 1999 a 2014. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.....	52
TABELA 5 – Regressão Logística com Equações de Estimação Generalizadas, bruta e ajustada, para Efetividade Vacinal da 1ª dose de BCG neonatal na mortalidade por todas as causas, Salvador-BA e Manaus-AM, 2015	53
TABELA 6 – Características individuais das crianças que receberam a 1ª dose de BCG em idade escolar, nos grupos intervenção e controle. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.....	54
TABELA 7 – Número de óbitos ⁵ , Taxa de Mortalidade ⁵ e Razão de Mortalidade das crianças que receberam 1ª dose de BCG em idade escolar, nos grupos intervenção e controle, de 1999 a 2014. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.....	55
TABELA 8 – Regressão Logística com Equações de Estimação Generalizadas, bruta e ajustada, para Efetividade Vacinal da BCG, 1ª dose em idade escolar, na mortalidade por todas as causas, Salvador e Manaus, 2015.....	56

TABELA 9 – Regressão Logística com Equações de Estimação Generalizadas, bruta e ajustada, para Efetividade Vacinal da 1ª dose de BCG neonatal e em idade escolar, na mortalidade por causas externa, Salvador e Manaus, 2015.....57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama de Linkage.....32

Figura 2 – Diagrama de seguimento das crianças.....33

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgar Santos, REVAC-BCG.....	58
Anexo 2 – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva.....	59
Anexo 3 – Termo de Compromisso de Sigilo e Confidencialidade.....	62

APÊNDICES

Apêndice 1 - Características individuais das crianças nos grupos intervenção e controle nas cidades de Salvador e Manaus, 1998.....	63
Apêndice 2 - Óbitos (n) nos grupos com leitura de zero e uma cicatriz vacinal, de 1999 a 2014 ¹ , por capítulo CID-10 e por causa-base. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.....	64
Apêndice 3 - Óbitos (n) nos grupos intervenção e controle (1ª dose em idade escolar), de 1999 a 2014 ¹ , por capítulo CID-10 e por causa-base. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.....	65
Apêndice 4 - Estimções não-paramétricas da Análise de Sobrevivência – 1ª dose neonatal.....	66
Apêndice 5 - Estimções não-paramétricas da Análise de Sobrevivência – 1ª dose na infância.....	69

SUMÁRIO

Dedicatória

Agradecimentos

Lista de Siglas e Abreviações

Índice de Tabelas

Índice de Figuras

Índice de Anexos

Índice de Apêndices

Resumo

Abstract

1. Introdução.....	15
2. Revisão da Literatura.....	17
2.1 BCG no mundo.....	17
2.2 BCG no Brasil.....	18
2.3 Mecanismos imunológicos da vacina BCG.....	19
2.4 Efetividade da vacina BCG na morbidade por tuberculose.....	20
2.5 Efetividade da vacina BCG na mortalidade.....	21
3. Metodologia.....	23
3.1 Desenho de estudo.....	23
3.2 Local do estudo.....	23
3.3 População do estudo.....	23
3.4 Tamanho da amostra.....	24
3.5 Seleção, randomização e pareamento das escolas.....	24
3.6 Intervenção.....	26
3.7 Banco de dados.....	28
3.8 Vinculação dos óbitos ao banco de dados.....	28
3.9 Plano de análise.....	34
3.10 Questões éticas.....	35

4. Resultados	36
4.1 Efeito da 1ª dose da vacina BCG neonatal.....	37
4.2 Efeito da 2ª dose da vacina BCG na infância na mortalidade geral....	38
4.4 Análise de sobrevida	39
5. Discussão	40
Referências	42
Tabelas	49
Anexos	58
Apêndices	63

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA VACINA BCG NA MORTALIDADE GERAL E POR CAUSAS ESPECÍFICAS

RESUMO

Vários estudos demonstram efeito protetor da vacina BCG, 1 dose ao nascer, contra tuberculose, variando de 70-86%. Outros estudos demonstram efeitos inespecíficos da BCG, 1ª dose, na redução em 17% da mortalidade geral, com efeitos maiores no período neonatal. Objetivou-se com esse estudo, verificar o efeito da vacina BCG, 1ª dose neonatal e na infância, na mortalidade geral, nas cidades de Salvador-BA e Manaus-AM. Trata-se de um ensaio comunitário controlado e randomizado, sem placebo, acontecido entre 1996-1998 (REVAC-BCG). Escolas públicas de Salvador e Manaus com crianças de 7-14anos foram randomizadas para vacinação com BCG (2ª dose). Os registros compuseram um banco de dados com 354.406 crianças. Utilizando o *software* ReCLink III, foi realizado o *linkage* probabilístico com todos os óbitos registrados no Sistema de Informação em Mortalidade, ocorridos nas duas capitais entre os anos de 1997 e 2014. Para a comparação entre os grupos (intervenção e controle), foi feita a estatística descritiva, incluindo o cálculo da Taxa de Mortalidade e a Razão da Taxa de Mortalidade. Para a estimativa da Efetividade Vacinal, foi utilizada a Regressão Logística com GEE, e para Análise de Sobrevida, foram calculadas as estimações não-paramétricas de Kaplan-Meier. Foi observada uma distribuição semelhante das variáveis (sexo, faixa etária e status socioeconômico) entre os grupos intervenção e controle, tanto no grupo de análise da primeira dose neonatal quanto na primeira dose na infância. Os achados apontam para um efeito protetor da vacinação por BCG neonatal na mortalidade geral de 25%, e da vacinação por 1ª dose de BCG na infância de 10%. Este é o primeiro estudo no Brasil que buscou avaliar o efeito de vacinas na mortalidade e, corroborando com outros estudos, os resultados demonstram que a vacina BCG neonatal é uma medida eficaz na redução de óbitos.

EVALUATION OF VACCINE BCG EFICACY IN OVERALL AND SPECIFIC CAUSES MORTALITY

ABSTRACT

Several studies have shown protective efficacy of BCG vaccine at birth against tuberculosis ranging from 70-86%. Other studies have shown nonspecific effects of BCG, 1st dose, decreasing in 17% of overall mortality with greatest effects in the neonatal period. The objective of this study was evaluate the efficacy of the BCG vaccine, 1st neonatal and infancy dose, in the overall mortality in the cities of Salvador-BA and Manaus-AM. It is a controlled randomized community trial without placebo that happened between 1996-1998 (REVAC-BCG). Public schools in Salvador and Manaus with children aged 7-14 were randomized to BCG vaccination (2nd dose). Records made up a database with 354,406 children. Using RecLink III, was performed the probabilistic linkage with all deaths recorded in the Sistema de Informação em Mortalidade, occurred in the both capitals between 1997 and 2014. Descriptive statistics was made to comparison between groups (intervention and control), and was calculated the mortality rate and the mortality rate ratio. To estimate the Vaccine Efficacy, the logistic regression was used with GEE, and survival analysis was made calculating the non-parametric estimates of Kaplan-Meier. A similar distribution of variables (gender, age and socioeconomic status) was observed between the intervention and control groups in both first neonatal dose and first dose on infancy. The findings point to a BCG vaccine protective effect in the neonatal dose of 25%, and the infancy dose of 10%. This is the first study in Brazil to evaluate the effect of vaccine on mortality, and the results demonstrate that neonatal BCG vaccine is an effective measure in the reduction of mortality.

1. Introdução

A vacina BCG (*Bacilo Calmette-Guérin*) é utilizada no Brasil e no Mundo como importante estratégia de redução da incidência de formas graves de tuberculose. Na maioria dos países, a indicação é uma dose ao nascer, na inserção inferior do deltóide, no membro superior direito, pela via intradérmica. Alguns países (principalmente os de baixa incidência) não recomendam a vacinação com BCG, visto a variação da proteção nos diferentes locais, e a baixa eficácia conferida pela vacina, demonstrado em alguns estudos. Em países de alta incidência, a vacina, quando administrada em dose única, possui efeito protetor, principalmente contra as formas graves de tuberculose (meningite e miliar) entre menores de dois anos. Vários estudos tem demonstrado que a vacinação com BCG, uma dose ao nascer, possui efeito protetor contra o desenvolvimento de tuberculose, em torno de 70%. Quando estratificado por forma clínica (meningite tuberculosa e tuberculose miliar), a proteção varia de 75 a 86%. (PEREIRA, 2007; ZODPEY, 2007; FAVOROV, 2012; AABY, 2012; TSENG, 2011; RODRIGUES, 1993)

Quanto à revacinação (duas ou mais doses), estudos evidenciam uma baixa eficácia na proteção conferida pela vacina BCG contra o desenvolvimento de tuberculose. (BARRETO, 2011; RODRIGUES, 2005; FINE, 1992)

Na última década, estudos internacionais tem demonstrado os efeitos inespecíficos de várias vacinas sobre a taxa de mortalidade geral. Estudos observacionais demonstraram um aumento na taxa de mortalidade após vacinação de crianças com DTP (KRISTENSEN I, 2000), ao tempo que ensaios clínicos randomizados conduzidos em diversos países tem demonstrado que a vacinação com BCG e contra Sarampo tem reduzido a razão da taxa de mortalidade geral. (SHANN, 2013). Outros estudos tem demonstrado que a vacinação por BCG reduz a mortalidade infantil, com efeitos maiores no período neonatal. Hirve (2012) afirma que o efeito protetor da BCG sobre a mortalidade é sinérgico à outras ações voltadas à redução na mortalidade, ao tempo que aponta para a necessidade de ensaios clínicos randomizados que busquem avaliar a força dessa associação. (AABY, 2013; HIRVE, 2012; ROTH, 2010)

Poucos estudos recentes estabelecem uma associação entre a vacinação com BCG e a redução na mortalidade geral, ao tempo que não foram encontrados estudos recentes que estabeleçam essa relação com mortalidade por causas

específicas. No Brasil, não há estudos que estabeleçam essa associação, tornando necessária a avaliação do papel do BCG na mortalidade geral e por causas específicas. Desta forma, este trabalho objetivou verificar a existência de associação entre a vacinação com BCG, 1ª dose, e a mortalidade geral e mortalidade por causas específicas.

2. Revisão da literatura

2.1 BCG no mundo

Entre 1900 e 1919, Camille Calmette e Albert Guérin trabalharam no desenvolvimento de uma vacina contra a tuberculose, no Instituto Pasteur, em Lille, na França. Utilizando uma cepa de *Mycobacterium bovis* (isolada por Nocard em 1908) em meio de cultura de glicerina, batata e bile bovina, Calmette e Guérin realizaram 231 passagens neste meio de cultura, e após 13 anos, conseguiram finalmente isolar uma cepa atenuada de *M. bovis* incapaz provocar o desenvolvimento de tuberculose quando injetada em porcos, coelhos, gados ou cavalos. À essa vacina, chamaram de BCG (Bacilo Calmette-Guérin). (PEREIRA, 2007; LUCA, 2013; BARRETO, 2006)

Em 1921, a BCG começou a ser utilizada em humanos. Primeiramente, Calmette optou pela administração oral, uma vez que considerava o trato gastrointestinal uma via natural para a infecção pelo *M. tuberculosis*, e tendo visto que a administração parenteral (cutânea e subcutânea) causava reações de pele, levando os pais das crianças a rejeitarem a vacina. A partir de então, a produção em série da BCG oral foi iniciada, e até 1928, mais de 114.000 crianças foram vacinadas sem reações adversas graves. (LUCA, 2013)

Historicamente, a BCG foi administrada por via oral. A Suécia foi o primeiro país a testar o uso da BCG por via intradérmica. Hoje, ela é administrada por via intradérmica por quatro motivos: vacinação por via oral requer uma dose muito superior à dose parenteral, aumentando o custo da vacinação; a dificuldade em se precisar a efetividade vacinal, visto que a vacina é inativada em nível estomacal; a imun conversão é maior quando a administração se dá por via parenteral; e há casos registrados de linfadenopatia cervical pós-administração da BCG oral. No mundo, o último país a descontinuar o uso da BCG oral foi o Brasil, que migrou para a via intradérmica em 1973. (KAUFMANN, 2003)

Desde o início do uso em humanos (1921), a cobertura vacinal com BCG cresceu vertiginosamente, e em 2011, a cobertura mundial variou entre 80 e 97%. (WHO, 2012)

Atualmente, o calendário de vacinação por BCG no mundo difere entre os países, de acordo com políticas e programas nacionais de vacinação, recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) e incidência de tuberculose. A recomendação da OMS é a administração de uma dose ao nascer, e é utilizada na maioria dos países, principalmente os em desenvolvimento. Alguns países africanos e na América Central possuem rotina de vacinação de dose única na infância ou adolescência, ao tempo que a maioria dos países desenvolvidos não recomenda vacinação em massa, sendo a vacinação exclusiva para grupos de risco. Quanto a revacinação, poucos países na Ásia Ocidental recomendam dose de reforço. (ZWERLING, 2015; KAUFMANN, 2003).

O Programa Nacional de Imunização/Ministério da Saúde do Brasil recomenda a administração de uma dose da vacina, 0,5ml, ao nascer, na inserção inferior do músculo deltóide, no membro superior direito, pela via intradérmica. (BRASIL, 2012)

2.2 BCG no Brasil

A BCG foi trazida para o Brasil em 1925 pelo pesquisador uruguaio Julio Elvio Moreau, e cedida ao professor Arlindo Assis, renomado pesquisador em vacinas contra tuberculose no país, e reconhecido nacional e internacionalmente como um grande defensor da vacinação com BCG oral. A partir de 1927, Arlindo Assis iniciou a pesquisa experimental com a BCG, inicialmente em animais, e anos depois, iniciou a vacinação em humanos. Iniciando pelo Rio de Janeiro - RJ, rapidamente a vacinação se difundiu pelo país. Em 1972, o processo de liofilização foi introduzido na produção da BCG, processo o qual utiliza a desidratação para preservar princípios ativos e bactérias, congelando e retirando a água, por sublimação. Esse processo permitiu o desenvolvimento da BCG para administração intradérmica, utilizada desde 1973 até os dias atuais. (BARRETO, 2006; FAP, 2014)

Hoje, a vacina BCG é produzida no Brasil pela Fundação Ataulpho de Paiva, a qual produz, em média, 15 milhões de doses ao ano, e atende em 100% à demanda nacional. A BCG brasileira é desenvolvida a partir da cepa *Moreau* - RJ, uma das mais imunogênicas e com menor índice de reação quando comparada às demais cepas utilizadas em outras partes do mundo. (BARRETO, 2006; FAP, 2014)

Em 1994, visto o aumento na incidência de tuberculose entre adultos jovens, o declínio do efeito protetor da BCG com o passar do tempo, e a falta de conhecimento científico sobre o grau de proteção da dose adicional de BCG, o Ministério da Saúde adotou a revacinação (segunda dose) da BCG em crianças com idade escolar, em todo o país. Mais tarde, em 2006, baseado nos resultados do ensaio comunitário randomizado, sem placebo, realizado em duas capitais brasileiras (Salvador - BA e Manaus - AM), o qual objetivou avaliar a eficácia da segunda dose da vacina BCG em escolares no Brasil (denominado REVAC-BCG), o Ministério da Saúde resolve por suspender a recomendação da revacinação por BCG em idade escolar. (BRASIL, 1994; STERNE, 1998; BARRETO, 2002)

2.3 Mecanismos imunológicos da vacina BCG

A cepa do *M. bovis* que compõe a BCG sofreu mutação genética, visando reduzir a virulência e manter a capacidade de induzir resposta imunológica quando introduzida no organismo do indivíduo. Além das mutações intencionais, a manutenção e a passagem das cepas nos meios de cultura dos diversos laboratórios ao redor do mundo induziram outras mutações, alterando o poder imunizante da BCG nos diferentes países. Hoje, é possível afirmar que não há duas cepas de BCG que sejam inteiramente idênticas geneticamente. (ROSEMBERG, 2001)

Devido ao fato de o processo imunitário da infecção pelo *M. tuberculosis* se apresentar, em alguns casos, de forma antagônica, com ativação simultânea do complexo de hipersensibilidade e do complexo imunitário, a proteção da tuberculose pulmonar pela BCG se torna limitada, ao tempo que a proteção contra as formas graves é maior. (RODRIGUES, 1993; ROSEMBERG, 2001)

Ainda, o maior poder protetor da BCG é atingido quando a vacinação é feita em organismos não expostos à micobactérias previamente. A vacinação com BCG não aumenta qualitativa nem quantitativamente o mecanismo imunitário nos indivíduos já infectados com *M. tuberculosis*. Para tal, seriam necessárias vacinas com poder imunológico ampliado, à exemplo das novas vacinas em teste: a BCG recombinante e as vacinas DNA.

Mesmo com todas as alterações genéticas sofridas pelas cepas na produção da vacina, está comprovado que a vacinação com BCG promove uma grande indução da imunidade celular, com um forte recrutamento de células CD4, CD8, Th1, Th2, macrófagos e monocitárias em geral, bem como a indução à produção de citocinas (IL1,IL2,IL4,IL12, INF γ e TNF α), as quais, além de atuarem na proteção contra infecções por Micobactérias, desempenham outras atividades no organismo. Também são ativadas as células B, que apesar de não atuar no mecanismo imunitário específico da tuberculose, pode explicar, em partes, os efeitos inespecíficos da BCG sobre outras doenças. Assim, além de ser utilizada na profilaxia primária contra tuberculose e suas formas graves, a BCG é empregada em outras situações clínicas, visando prevenção e/ou tratamento de outras doenças. Nesse tópico, abordaremos os usos da BCG em contactantes intradomiciliares de pacientes com Hanseníase, tratamento do Câncer de Bexiga e na Doença de Chron. (ROSEMBERG, 2001)

2.4 Efetividade da vacina BCG na morbidade por tuberculose

Vários estudos nacionais e internacionais tem buscado avaliar o efeito que a vacinação com BCG, possui no desenvolvimento de tuberculose pulmonar. Os achados são contrastantes, e oscilam de 0 à 80% de proteção. Contudo, os estudos que buscam avaliar sua eficácia estratificando quanto à forma clínica (meningite e miliar) convergem para altos valores de proteção. (MANGTANI, 2014; FAVOROV, 2012; AABY, 2011; TSENG, 2011; PEREIRA, 2007; ZODPEY, 2007; BARRETO, 2006; ROSEMBERG, 2001; COLDITZ, 1994; RODRIGUES, 1993)

Estudos clássicos de meta-análise sobre a eficácia da BCG reportam proteção da BCG contra tuberculose pulmonar em torno de 50%. Quanto às formas graves de tuberculose (meningite e miliar), a eficácia da vacina BCG varia de 64% à 86%. (COLDITZ, 1994; RODRIGUES, 1993)

À essa diferença quanto à proteção conferida pela BCG contra as formas clínicas da tuberculose, são atribuídas algumas características dos estudos e populações estudadas, à saber: características biológicas (faixa etária, estado nutricional, coinfeções vigentes, aspectos genéticos) dos casos e controles, fonte e processo de seleção dos controles (quanto estudo de caso-controle), tamanho da

amostra, variabilidade biológica das cepas nas vacinas utilizadas e exposição à micobactérias ambientais. (BARRETO, 2006)

A distância do local em estudo à da linha do equador, e a idade de vacinação/rigor na aplicação do teste tuberculínico explicaram a maioria da diferença no efeito nos estudos com BCG. Sendo assim, a eficácia da BCG aumenta quanto maior for a latitude onde o estudo foi conduzido, quando é dada na infância ou na idade escolar, e em estudos que utilizaram o teste tuberculínico para triar os participantes já sensíveis à micobactéria. (MANGTANI, 2014)

Quanto ao tempo de duração da proteção da BCG contra tuberculose, a literatura relata proteção durando de 15-20 anos, até 50-60 anos (ARONSON, 2004; BARRETO, 2005)

Quanto à revacinação (duas ou mais doses), estudos evidenciam uma baixa eficácia na proteção conferida pela vacina BCG contra o desenvolvimento de tuberculose (RR 0.97, IC95% 0.76 – 1.28), fato que levou, no Brasil, à suspensão da recomendação de administração da dose de reforço em idade escolar. (BARRETO, 2011; RODRIGUES, 2005; FINE, 1992)

2.5 Efetividade da vacina BCG na mortalidade geral

Em uma meta-análise realizada por Colditz (1994), a análise de sete estudos que apresentaram mortes por tuberculose, foi encontrado um efeito protetor da vacina BCG contra a mortalidade por tuberculose de 71% (RR 0,29, IC95% 0.16 – 0.53). A literatura endossa o efeito da vacina BCG na morbidade por tuberculose (pulmonar, meningite e miliar), recomendando sua administração. Assim sendo, é esperado então que a vacinação com BCG tenha algum efeito sobre a mortalidade, tanto por tuberculose quanto por outras causas, visto os fatores imunológicos que envolvem a vacina. (COLDITZ, 1994)

Na última década, tem sido demonstrado os efeitos inespecíficos de várias vacinas sobre a taxa de mortalidade geral. Ensaios clínicos randomizados conduzidos em diversos países tem demonstrado que a vacinação com BCG e contra Sarampo tem reduzido a razão da taxa de mortalidade geral. (SHANN, 2013)

Quanto à associação entre vacinação por BCG e mortalidade infantil, Aaby (2013) encontrou uma redução de 17% (RTM 0.83, IC95% 0.63 – 1.08) na

mortalidade infantil, com efeitos maiores sobre o período neonatal (45%, RTM 0.55 IC95% 0.34 – 0.89). Este efeito da BCG tem sido considerado sinérgico à outras ações voltadas à redução na mortalidade, sendo necessário ensaios clínicos randomizados que busquem avaliar a força dessa associação. (AABY, 2011; HIRVE, 2012; ROTH, 2010)

Poucos estudos recentes estabelecem uma associação entre a vacinação com BCG e a redução na mortalidade geral, ao tempo que não foram encontrados estudos recentes que estabeleçam essa relação com mortalidade por causas específicas. No Brasil, não há estudos que estabeleçam essa associação, tornando necessária a avaliação do papel do BCG na mortalidade geral e por causas específicas. Dessa forma, tendo em vista a realização do Ensaio Comunitário Randomizado nas capitais brasileiras de Salvador e Manaus, no ano de 1998, o qual avaliou o efeito da vacinação com BCG, 1ª e 2ª dose, na incidência de tuberculose, tem-se a oportunidade de avaliar o efeito da vacinação (1ª dose) na mortalidade.

3. Metodologia

3.1 Desenho do Estudo

Este estudo é um desdobramento de um ensaio comunitário, controlado e randomizado, sem placebo, desenvolvido em escolas públicas das cidades de Salvador-BA e Manaus-AM (REVAC-BCG) (BARRETO, 2002).

O ensaio comunitário foi feito em colaboração entre a Universidade Federal da Bahia e a *London School of Hygiene and Tropical Medicine*, com o apoio do Programa Nacional de Controle da Tuberculose e do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde e Educação, e de Sociedades Brasileiras Médico-Científicas.

3.2 Local do estudo

Este estudo foi realizado em dois locais: a cidade de Salvador, capital do Estado da Bahia, e a cidade de Manaus, capital do Estado do Amazonas. Foi iniciado em Salvador em junho de 1996. Naquele ano, a cidade tinha uma população de 2,2 milhões de habitantes. Em 2013, a população estimada para Salvador-BA é de aproximadamente 2,9 milhões de habitantes. Em Manaus, o trabalho de campo começou em agosto de 1998, quando a população era de 1,2 milhões de habitantes. Em 2013, a população estimada para Manaus-AM é de aproximadamente 1,9 milhões de habitantes. (IBGE, 2013)

3.3 População do estudo

A população do estudo foi constituída de todas as crianças matriculadas em escolas públicas estaduais nas cidades de Salvador-BA e Manaus-AM, nos anos de 1996 e 1998, respectivamente, nascidos entre os anos de 1981 a 1991 (Salvador-BA) e 1982 e 1992 (Manaus-AM).

Foram critérios de exclusão, em ambas as cidades: ser uma escola privada; localizada na área rural das cidades; ser uma escola para crianças com necessidades especiais; estar fechada para renovação do prédio durante a implementação do estudo, ou ter menos que 50 alunos. Estas exclusões foram feitas por razões logísticas ou éticas e precederam a randomização. Todas as crianças saudáveis foram consideradas elegíveis. Informações sobre a identificação das crianças foi coletada nas escolas e duplamente digitadas no banco de dados do estudo.

3.4 Tamanho da Amostra

A amostra utilizada neste estudo foi proveniente do REVAC-BCG, ensaio comunitário randomizado que buscou avaliar o efeito da 2ª dose da vacina BCG na incidência de tuberculose, e não na mortalidade (geral e/ou causas específicas).

O tamanho da amostra para o estudo REVAC-BCG foi calculado com base na taxa média de notificação para todas as formas de tuberculose em Salvador e Manaus na faixa etária de 7-19 anos. Adotou-se um poder de 80%, alfa de 5%, proteção observada de 30%, e grupos intervenção e controle do mesmo tamanho. Foram considerados ainda dois fatores adicionais: a randomização por conglomerados pareados e a validação dos casos. Como a tuberculose é uma doença rara, esperava-se, em média, um número bem abaixo de um caso por escola. Assim, para atender aos objetivos esperados pelo estudo REVAC-BCG, os grupos de intervenção e controle deveriam conter 300.000 crianças, 150.000 crianças em cada. (BARRETO, 2002)

3.5 Seleção, Randomização e Pareamento das escolas

As Secretarias de Educação das duas cidades foram parceiras ativas no estudo e ajudaram a organizar reuniões com os diretores de escolas para discutir o projeto. Listas de todas as escolas estaduais, com endereços e o respectivo número de alunos foram obtidas. As escolas foram vinculadas à informação do censo, com base no endereço da escola, possibilitando que informações geográficas,

demográficas e de saúde fossem então utilizadas para classificar as escolas em estratos. Pares de escolas foram identificados dentro dos estratos, considerando-se números mais similares de alunos, para fazer com que o número de alunos alocados em cada braço fosse similar. Em cada par, uma escola era alocada ao acaso (usando-se números de randomização gerados por computador) para o grupo vacinação e a outra para o grupo controle. Escolas sem um par foram alocadas ao acaso.

Para definir os estratos, utilizou-se informação diferente em Salvador e Manaus, usando-se os dados que estivessem disponíveis e refletindo o fato de que o estudo estava avaliando a eficácia da BCG contra tuberculose e lepra em Manaus mas somente contra tuberculose em Salvador (BARRETO, 2002). Dessa maneira, as escolas foram pareadas de acordo às variáveis associadas à incidência da tuberculose, para que elas fossem similares quanto à incidência.

Em Salvador, os estratos foram definidos de acordo com os dados das zonas de informação do censo (ZI), abrangendo em média 30.000 pessoas. Observou-se que nas ZI's havia uma associação entre as taxas de notificação de tuberculose e a proporção de casas com renda mensal inferior a cinco salários mínimos. As ZI's foram agrupadas em quatro estratos, usando-se a proporção de casas com renda mensal inferior a cinco salários mínimos: 0-25%, 26-50%, 51-75% e acima de 76%. As escolas foram vinculadas a uma ZI, a partir do endereço da escola e alocadas a um dos quatro estratos com base na ZI à qual estavam pertenciam.

Em Manaus, onde o estudo inclui um componente para estimar a eficácia da BCG contra a lepra, as escolas foram vinculadas à áreas administrativas de 20.000 habitantes em média, que tinham dados sobre a incidência de tuberculose e lepra disponíveis. Estas áreas estão classificadas em quatro estratos de acordo com a alta ou baixa incidência de tuberculose e lepra. Um quinto estrato foi criado para as áreas com informações incompletas sobre a incidência de tuberculose, lepra ou ambas. As áreas administrativas foram agrupadas em cinco regiões administrativas. Dentro de cada estrato, as escolas foram agrupadas por região administrativa. Cada escola foi pareada a outra escola no mesmo estrato e região, baseando-se na similaridade de número de estudantes matriculados (para fazer com que o número total das crianças da escola em cada grupo de alocação fosse similar).

3.6 A intervenção

A intervenção foi realizada nas seguintes fases: recrutamento; verificação da situação da vacinação prévia; vacinação BCG do grupo intervenção e levantamento dos eventos adversos neste grupo. O recrutamento e as atividades de vacinação iniciaram em setembro de 1996 em Salvador, sendo interrompidas durante os feriados do Natal. Reiniciou em fevereiro de 1997 e terminou em junho de 1997. Em Manaus, o trabalho de campo foi iniciado e concluído durante o segundo semestre de 1998.

O recrutamento foi realizado por cadastradores que visitavam cada escola e coletavam os seguintes dados de cada aluno matriculado: nome completo, data de nascimento, sexo, endereço, número da sala de aula e do aluno, turno, e nome completo da mãe. Essa atividade foi feita sem contato com os estudantes, transcrevendo dados dos registros escolares para um formulário padrão. Nas escolas alocadas para vacinação, um pacote de informações foi dado às crianças para levar a seus pais, contendo: um folheto com informação sobre o estudo e sobre o que fazer no caso de reações adversas; uma solicitação para informação sobre vacinação BCG prévia; e uma solicitação para a criança trazer o seu cartão de vacinação (se ainda disponível) para ser examinado pela equipe do estudo. Um formulário também foi fornecido para ser assinado pelos pais/responsáveis que desejassem retirar as crianças do estudo.

A informação sobre BCG prévia foi obtida de três fontes: 1) o formulário preenchido pelos pais sobre história de BCG; 2) o cartão de vacinação da criança; e 3) a leitura da cicatriz pela equipe do estudo. Informação das duas primeiras fontes foi coletada em um formulário padrão somente para crianças em escolas alocadas para vacinação. Nos dois tipos de escola realizou-se a leitura da cicatriz vacinal de BCG, através do exame da área deltóide do membro superior direito. Nas escolas do grupo controle, a equipe do estudo verificava a presença de cicatriz de BCG em todas as crianças presentes na escola no dia da visita.

Para estimar a confiabilidade da leitura da cicatriz, dois verificadores diferentes examinaram uma amostra de crianças de forma cega. Nas escolas alocadas para vacinar, a equipe de vacinação realizavam a leitura da cicatriz em todas as crianças presentes no dia da visita para vacinar. Após ler a cicatriz, eles coletavam a informação sobre BCG prévia a partir do formulário dos pais e do cartão

de vacinação, quando as crianças traziam o formulário ou o cartão. Foi observado, nessa avaliação, alta concordância entre a dupla de avaliadores ($Kappa = 0,81$), alta sensibilidade (96,6%) e alta especificidade (71,1%), tendo como padrão outro a informação trazida no cartão de vacinas. (PEREIRA, 2003)

Para a vacinação, o estudo contratou sete equipes de vacinação em Salvador e quatro equipes em Manaus, cada uma com uma enfermeira, quatro auxiliares de enfermagem e quatro entrevistadores. Não foram vacinadas as crianças com leitura de duas cicatrizes ou cicatriz duvidosa, as crianças cujos pais solicitaram a sua retirada do estudo, e as crianças que recusaram a ser vacinadas. Além disso, as crianças ausentes no dia da visita (por qualquer razão) não foram vacinadas.

A vacinação com BCG foi feita por auxiliares de enfermagem treinadas, através de injeção intradérmica na região inferior do deltóide do membro superior direito. Em crianças com uma cicatriz aplicou-se a vacina abaixo da mesma. Não foram vacinadas as crianças com leitura de duas cicatrizes ou cicatriz duvidosa, as crianças cujos pais solicitaram a sua retirada do estudo, e as crianças que recusaram a ser vacinadas. Além disso, as crianças ausentes no dia da visita (por qualquer razão) não foram vacinadas.

As vacinas foram estocadas em condições adequadas, em um serviço centralizado para o estoque de vacinas na Secretaria de Saúde do Estado e enviadas para a sede da campanha quando solicitado. Foram mantidas refrigeradas e com verificação da temperatura regularmente. A vacina usada foi a BCG liofilizada produzida pela Fundação Ataufo de Paiva (Rio de Janeiro, Brasil), cepa Moreau. Esta é a vacina ainda utilizada pelo Programa Nacional de Imunização Brasileiro, em frascos multidoses (cada frasco contém dez doses). Contudo, para esse estudo, frasco contendo 50 doses foi especialmente produzido.

O estudo não estabeleceu um sistema ativo de acompanhamento de eventos adversos, uma vez que revacinar com BCG era uma recomendação oficial e não se usou placebo. No entanto, buscou-se melhorar o levantamento passivo desses eventos na rotina dos serviços de saúde. Uma carta contendo informação sobre os eventos adversos da BCG foi distribuída para todas as crianças no dia da vacinação, estimulando os pais a levar as suas crianças para o serviço de saúde, caso, nas semanas seguintes à vacinação, elas tivessem um evento adverso consistente com uma reação à vacinação com BCG. Membros da família, professores e funcionários

dos serviços de saúde foram incentivados a contactar os investigadores diretamente ou por telefone para notificar tais casos. (BARRETO, 2006)

3.7 Banco de dados

Para o presente estudo, quatro bancos de dados foram utilizados. O primeiro banco, do REVAC-BCG Manaus contém o registro de 156.331 crianças, e o segundo, REVAC-BCG Salvador, com 198.075 crianças. Isto correspondeu, na época do estudo, a 54% de todas as crianças em idade escolar em Salvador e 69% de todas as crianças em idade escolar em Manaus. As crianças que ficaram fora deste estudo são àquelas que não estavam registradas em uma escola (exemplo: crianças de rua, crianças sem teto) ou estavam registradas em escolas não incluídas no estudo (critérios de exclusão).

Os outros dois bancos de dados foram oriundos dos registros do Sistema de Informação em Mortalidade (SIM/DATASUS), o qual contém dados nominais de todos os óbitos registrados, por todas as causas, nas cidades de Salvador-BA e Manaus-AM, no período compreendido entre 1997 e 2013. Esses bancos somente foram solicitados após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética do Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia. O banco de óbitos de Salvador-BA conta com 26.445 registros na faixa etária de 6 a 32 anos (nascidos entre anos de 1981 a 1991), e o banco de óbitos de Manaus-AM conta com 16.260 registros na faixa etária entre 6 e 30 anos (nascidos entre 1982 e 1992).

Ao analisarmos as faixas etárias de inclusão no estudo, ano por ano de seguimento, o município de Salvador-BA registrou 10.855 óbitos por todas as causas, e Manaus-AM registrou 5.919 óbitos. À faixa etária de inclusão dos registros de óbitos nesses bancos, foram acrescentadas de um ano para mais e um ano para menos, visto as possibilidades de erros de digitação e/ou de cálculo de idade.

3.8 Vinculação dos óbitos ao banco de dados

Para o processo de vinculação dos bancos de dados, foi utilizado o *software* RecLink III. Devido ao fato de os bancos a serem linkados não conterem um

identificado unívoco (variável idêntica nos bancos, o que permitiria um *linkage* exato), o *linkage* determinístico fora inviabilizado. Dessa forma, tendo por base variáveis comuns nos bancos, optou-se pelo *linkage* probabilístico, o qual trabalha com as probabilidades de concordância entre as variáveis selecionadas para o pareamento (MACHADO *et al*, 2008).

Os bancos do REVAC e do SIM foram convertidos para o formato padrão de utilização do software, e padronizados de acordo com as recomendações do programa a fim de se verificar quais variáveis compunham os bancos, bem como seus formatos, tamanhos e conteúdos, além da definição daquelas variáveis que seriam utilizadas nos processos de pareamento e blocagem.

Antes de se proceder com o *linkage* definitivo, foi sorteado uma amostra aleatória de cada um dos bancos, através do software *FoxPro25*, a fim de se gerar a matriz de pareamento e se definirem os parâmetros de pareamento. Para os bancos do REVAC (Salvador e Manaus), a amostra constituiu-se de 5.000 crianças de cada banco, e para os bancos do SIM (Salvador e Manaus), a amostra sorteada foi de 2.000 crianças oriundas de cada banco. Após as exclusões das repetições, cada amostra ficou assim representada:

	Salvador	Manaus
REVAC	4.931	4.924
SIM	1.922	1.904

Com tais amostras, utilizando-se a opção “Relaciona” do RecLink III, foram geradas as matrizes de pareamento, as quais calcularam os parâmetros elencados abaixo (CAMARGO JR E COELI, 2007):

Parâmetros estimados para Manaus:

Probabilidade do campo concordar dado que é um par: 0.999549

Probabilidade do campo concordar dado que é um não par: 5.33705e-006

Limiar inferior (na escala do escore): -23.6784

Limiar superior (na escala do escore): 30.8836

Parâmetros estimados para Salvador:

Probabilidade do campo concordar dado que é um par: 0.998452

Probabilidade do campo concordar dado que é um não par: 2.62921e-005

Limiar inferior (na escala do escore): -20.9834

Limiar superior (na escala do escore): 18.1581

Com base nos manuais do *software*, na literatura específica, e em testes empíricos realizados na amostra do banco próprio, definiu-se como variáveis de pareamento o nome da criança e a data de nascimento. No pareamento pelo nome da criança, a função *soudex* foi utilizada a fim de minimizar o custo operacional com o pareamento e reduzir a perda de pares verdadeiros. Já o campo data de nascimento foi pareado pelo método de caractere, o qual faz comparações de sequências de dígitos (ignorando separadores), comparando pares de dígitos na mesma posição (COELI e CAMARGO JR, 2002; CAMARGO JR E COELI, 2007)

A próxima etapa foi a definição das variáveis de Blocagem (*blocking*). Esse processo consiste em elencar variáveis que possam dividir o banco de dados em blocos mutuamente exclusivos, a fim de que o programa só faça comparação entre pares pertencentes a um mesmo bloco, visando otimizar o processo de Blocagem. Para esse processo, foram definidas as variáveis PBLOCO, UBLOCO e sexo. PBLOCO e UBLOCO são, respectivamente, os códigos fonéticos (*soundex*) do primeiro e do último nome do indivíduo. Esse código é constituído de quatro dígitos, em que o primeiro é a primeira letra do nome a ser codificado, e os outros três são uma sequência numérica que visa reduzir erros, suprimindo vogais e substituindo consoantes com sons semelhantes (COELI e CAMARGO JR, 2002; CAMARGO JR E COELI, 2007).

Após a incorporação dos parâmetros de pareamento ao arquivo de padronização, e após a definição e padronização das variáveis de pareamento de blocagem, o *linkage* foi realizado. Neste processo, os campos que são previamente definidos para pareamento são utilizados conjuntamente para o cálculo de um score, o qual traduz o grau de concordância entre os registros de cada par formado (COUTINHO E COELI, 2006; CAMARGO JR E COELI, 2007).

No *linkage* entre o REVAC-Salvador e o SIM-Salvador, foram gerados 1.358.098 possíveis pares, e no *linkage* entre o REVAC-Manaus e o SIM-Manaus, foram gerados 354.086 possíveis pares. Em ambos, os escores variaram entre

-6.8772841335 e 10.693486957. De forma empírica, após análises manuais realizadas nos *linkages* entre as amostras supracitadas, foram definidos como pontos de corte para os verdadeiros pares, pares duvidosos e falsos pares os seguintes scores:

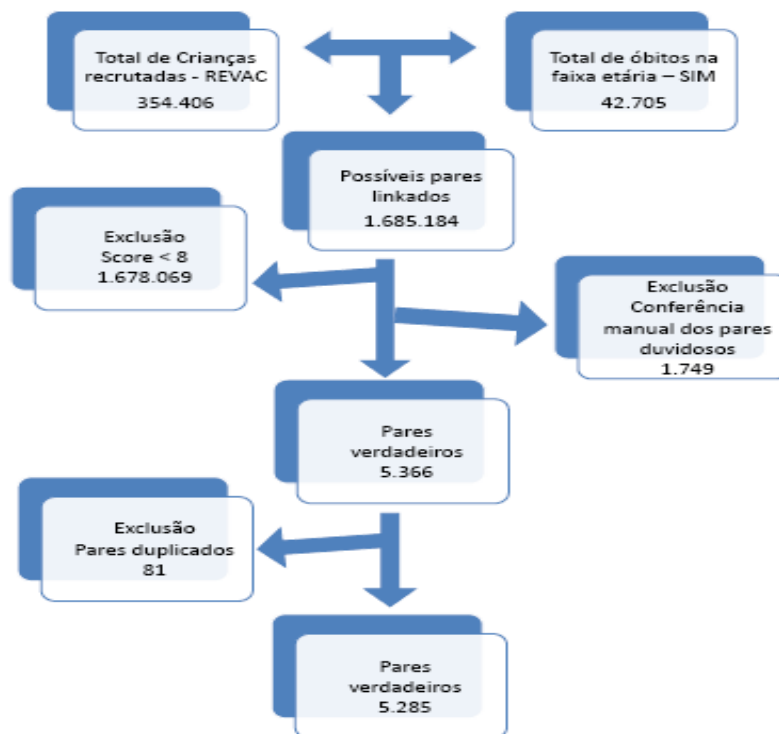
Pontuação	Classificação
Maior que dez	Par Verdadeiro
Entre oito e dez	Par duvidoso
Menor que oito	Falso par

Após essa classificação, os registros classificados como pares verdadeiros foram armazenados em um banco final; os registros classificados como falsos pares foram descartados; e os registros classificados como pares duvidosos foram levados para conferência manual. Na conferência manual, foram verificadas as variáveis “nome da criança”, “nome da mãe” e “data de nascimento” e “sexo”, a fim de se recategorizar esses pares como verdadeiros ou falsos.

Após a conferência manual, foi feita uma verificação de duplicidade no banco de pares verdadeiros, de modo a identificar, através do número da Declaração de Óbito, os registros de óbitos vinculados a mais de uma criança no REVAC, e através do número de identificação da criança (número de cadastro da criança no banco do REVAC, único para cada criança), os registros de crianças do REVAC vinculados a mais de um óbito. Ao final dessa conferência, o número de pares verdadeiros no linkage probabilístico para o município de Salvador foi de 3.355, e no município de Manaus foi de 1.932, totalizando 5.287 óbitos na população em estudo, em ambas as cidades.

Ao analisarmos as faixas etárias incluídas no estudo, ano a ano de seguimento, o município de Salvador-BA registrou 10.855 óbitos por todas as causas. Foram linkados 3.355 óbitos, o que corresponde a 31,9%. Já Manaus-AM, analisando-se as faixas etárias, ano a ano, registrou 5.919 óbitos, dentre os quais 1.932 (32,6%) foram linkados ao REVAC.

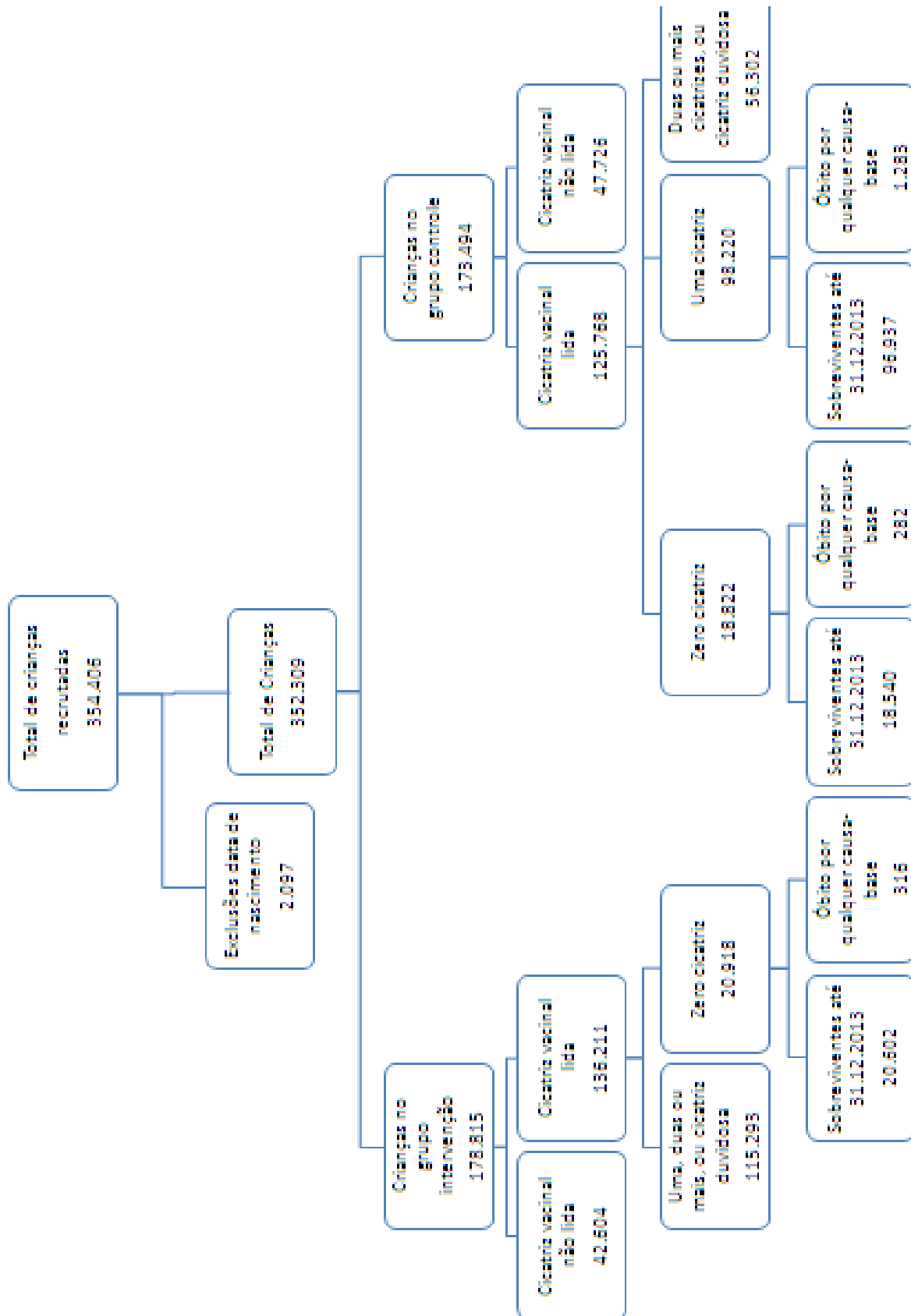
Figura 1 – Diagrama de Linkage.



A partir da número de identificação da criança no banco, foi realizado o merge entre o arquivo de pares verdadeiros e o banco original do REVAC, a fim de se iniciarem as análises.

Dessa forma, a população final do estudo, distribuída de acordo com a alocação da escola para intervenção ou controle, leitura de cicatriz vacinal, e segregação entre óbitos e não-óbitos, ficou conforme fluxograma abaixo.

Fig. 2 – Diagrama de seguimento das crianças.



3.9 Plano de Análise

Inicialmente foi realizada a descrição das crianças cadastradas no REVAC, entre os grupos com e sem intervenção, incluindo-se a composição por sexo, idade, grupo sócio econômico. Posteriormente, foi realizada a descrição dos óbitos segundo faixa etária, sexo, situação vacinal, grupo socioeconômico e capítulo da CID-10. Ainda, foram calculadas as taxas de mortalidade (óbitos/pessoa-tempo) e as Razões de Mortalidade (taxa de mortalidade no grupo intervenção/taxa de mortalidade no grupo controle).

Foram realizadas as mesmas descrições das crianças cadastradas e dos óbitos de acordo dose da vacina que foi administrada (1ª dose neonatal e 1ª dose na infância), a fim de se conhecer melhor os grupos independentemente, visto que estes seriam analisados separadamente.

Após a composição dos grupos de análise (óbitos com intervenção e óbitos sem intervenção), foi avaliado o efeito protetor da vacinação com BCG, por dose.

Os óbitos, classificados no banco do SIM de acordo causa-base, foram categorizados por capítulo da Classificação Internacional de Doenças, 10º Revisão (CID-10), variando de 1 a 20. Uma nova variável “status” foi criada, para segregar os óbitos dos não-óbitos durante as análises de efetividade. Como medida de redução do viés de seleção, óbitos por causas externas (sem relação de causalidade e/ou plausibilidade biológica com vacinação prévia por BCG) contribuíram na análise no que tange ao tempo de seguimento, mas não foram incorporados às análises de efetividade vacinal.

A eficácia vacinal (VE) foi estimada através da fórmula “ $VE = 1 - RR$ ”, onde RR é o Risco Relativo. Dado que óbito é um evento raro, em substituição ao RR, será considerada a *Odds Ratio* proveniente da Regressão Logística com GEE, com Intervalo de Confiança de 95%.

Por não cumprir aos pressupostos da Regressão de Poisson, a Regressão de Logística com GEE (*generalized estimating equations*) foi utilizada para estimar o efeito da vacinação, ajustando-se pelas variáveis individuais (sexo, idade e grupo socioeconômico). Para as Regressões, os pressupostos e resíduos foram testados e obedecidos. (KLEINBAUM, 2010)

Foi realizada ainda a estimação não paramétrica da Análise de Sobrevivência, através das curvas de Kaplan-Meier, para as variáveis em estudo, buscando verificar

a diferença de risco de ocorrência do óbito entre vacinados e não vacinados durante o período de seguimento. (KLEINBAUM, 2008)

3.10 Questões éticas

Conforme Resoluções 196/96 e 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, e em respeito aos preceitos de justiça, equidade, autonomia, beneficência e não maleficência, o ensaio comunitário, controlado e randomizado, envolvendo seres humanos (REVAC-BCG) foi submetido à apreciação de dois comitês de ética, os quais o aprovaram: Hospital Universitário da Universidade Federal da Bahia, Brasil; e Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres, Universidade de Londres, Reino Unido. (ANEXO 1)

Para a solicitação dos bancos de dados nominais do Sistema de Informação sobre Mortalidade junto ao Ministério da Saúde do Brasil, o presente projeto foi submetido à apreciação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva, da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA), e aprovado sob o parecer nº 711.764/2014. (ANEXO 2)

4. Resultados

Nos grupos alocados para intervenção e controle, podemos perceber uma distribuição semelhante das variáveis individuais (faixa etária, sexo, situação vacinal e grupo socioeconômico). Um total de 133.238 (51,84%) crianças foram randomicamente alocadas para o grupo intervenção. A média de idade deste grupo foi de 8,78 anos, com concentração maior na faixa etária de 11-12 anos (30,25%). A maioria pertencia ao sexo feminino (51,72%), ao grupo socioeconômico de menor renda (52,74%), e possuíam leitura de uma cicatriz vacinal (78,57%). (TABELA 1).

No grupo controle, com 123.794 (48,16%) crianças, a média de idade foi 8,72 anos e também houve uma maior concentração na faixa etária de 11-12 anos (29,94%). A maioria também pertencia ao sexo feminino (51,51%), ao grupo socioeconômico de menor renda (55,43%), e com leitura de uma cicatriz vacinal (79,34%). (TABELA 1).

Durante o período de seguimento, e após as exclusões para as análises, permaneceram no banco de dados, na faixa das crianças em estudo, 3.477 óbitos por todas as causas, sendo 1.828 no grupo intervenção e 1.649 no grupo controle. Houve um número semelhante de óbitos por faixa etária, sexo, situação vacinal e grupo socioeconômico, entre os grupos intervenção e controle, com um número maior de óbitos no grupo intervenção. (TABELA 2).

Quanto à taxa de mortalidade, percebemos valores muito próximos entre os grupos intervenção e controle. A sobreposição dos Intervalos de Confiança a 95% mostra que há semelhança entre os grupos quanto ao risco de se morrer, independentemente do sexo, situação vacinal, faixa etária e situação socioeconômica, exceto nesta última, no estrato de 51 até 75% das casas com renda < 5 salários mínimos, o risco de morrer foi maior no grupo controle do que no grupo intervenção. (TABELA 2).

4.1 Efeito da 1ª dose da vacina BCG neonatal mortalidade geral

Em relação ao efeito da vacinação neonatal, percebemos uma semelhança na composição dos grupos quanto às variáveis sexo, faixa etária e estrato socioeconômico. 98.220 (83,92%) crianças apresentaram uma cicatriz da vacina BCG, sendo este grupo considerado “grupo intervenção”. A média de idade deste grupo foi de 8,72 anos, com concentração maior na faixa etária de 11-12 anos (30,15%). A maioria pertencia ao sexo feminino (51,28%) e ao grupo socioeconômico de menor renda (55,38%) (TABELA 3).

Nas crianças que não apresentaram leitura de cicatriz vacinal, o qual foi considerado “grupo controle”, com 18.822 (16,08%) crianças, a média de idade foi 8,75 anos, houve uma maior concentração na faixa etária de 13-14 anos (36,69%). A maioria também pertencia ao sexo feminino (52,87%) e ao grupo socioeconômico de menor renda (57,03%) (TABELA 3).

Durante o período de seguimento, foram registrados 126 óbitos por todas as causas, sendo 62 (49,21%) no grupo intervenção e 64 (50,79%) no grupo controle. Observou-se um equilíbrio na distribuição de óbitos por faixa etária, sexo, idade do óbito e grupo socioeconômico, entre os grupos intervenção e controle. (TABELA 4).

Quanto à taxa de mortalidade, percebemos valores menores no grupo intervenção (uma cicatriz – TM - 15,12) quando comparados ao grupo controle (zero cicatriz – TM – 20,99), resultando em uma Razão de Mortalidade de 0,72, o que representa uma redução do risco de vir a óbito no grupo que recebeu uma dose de BCG neonatal, quando comparado à quem não recebeu. A sobreposição dos Intervalos de Confiança a 95% mostra haver semelhança entre os grupos quanto ao risco de se morrer, independentemente do sexo, faixa etária e situação socioeconômica, com exceção da faixa etária de 7 a 8 anos e no estrato socioeconômico de menor renda, quando a administração de BCG neonatal mostrou ser uma medida eficaz na proteção contra mortalidade geral.

Não foi possível calcular esses indicadores nas faixas etárias de ocorrência dos óbitos, pois foram poucos óbitos nas faixas etárias mais jovens, e o número de sobreviventes foi muito alto, o que inflacionou o coeficiente. (TABELA 4).

Foram estimadas as *Odds Ratio* da associação entre 1ª dose da vacina BCG e mortalidade geral através da Regressão Logística com Equações de Estimção Generalizadas (*GEE*). A vacina com BCG neonatal apresentou proteção de 28%

(OR bruta 0,72, IC95% 0,54-0,95) contra a mortalidade geral. Quando ajustada para os confundidores clássicos da mortalidade (sexo, idade e condição socioeconômica), a proteção reduz para 25%, mas sem perder a significância estatística (OR ajustada 0,75, IC95% 0,57 - 1,00). (TABELA 5).

4.2 Efeito da 1ª dose da vacina BCG na infância na mortalidade geral

Quanto analisado o efeito da 1ª dose da vacina BCG na infância, percebemos novamente um equilíbrio na composição dos grupos quanto às variáveis sexo, faixa etária e estrato socioeconômico. 20.918 (52,64%) crianças receberam uma dose da vacina (grupo intervenção). A média de idade deste grupo foi de 8,81 anos, com concentração maior na faixa etária de 13-14 anos (37,91%). A maioria pertencia ao sexo feminino (53,66%) e ao grupo socioeconômico de menor renda (60,02%) (TABELA 6).

No grupo controle, com 18.822 (47,36%) crianças, a média de idade foi 8,76 anos e também houve uma maior concentração na faixa etária de 13-14 anos (36,69%). A maioria também pertencia ao sexo feminino (52,87%) e ao grupo socioeconômico de menor renda (57,03%) (TABELA 6).

Durante o período de seguimento, foram registrados nesse grupo 123 óbitos por todas as causas, sendo 62 no grupo intervenção e 61 no grupo controle. Observou-se um equilíbrio na distribuição de óbitos por faixa etária, sexo, idade do óbito e grupo socioeconômico, entre os grupos intervenção e controle. (TABELA 7).

Quanto à taxa de mortalidade, percebemos valores semelhantes entre os grupos intervenção e controle, com uma tendência à redução do risco de vir a óbito no grupo intervenção, quando comparado com o controle. A sobreposição dos Intervalos de Confiança a 95% mostra haver semelhança entre os grupos quanto ao risco de se morrer, independentemente do sexo, faixa etária e situação socioeconômica. Não foi possível calcular esses indicadores nas faixas etárias de ocorrência dos óbitos, pois foram poucos óbitos nas faixas etárias mais jovens, e o número de sobreviventes foi muito alto, o que inflacionou o coeficiente. (TABELA 7).

Foram estimadas as *Odds Ratio* da associação entre 1ª dose da vacina BCG e mortalidade geral através da Regressão Logística com Equações de Estimação Generalizadas (*GEE*). Devido ao número de óbitos neste grupo ter sido pequeno,

não foi possível capturar o efeito real da associação entre vacina com BCG, uma dose, e a chance de morrer (por todas as causas). A estimativa pontual sugere uma redução de 10% (*OR* ajustada 0,90, IC95% 0,63 – 1,29) na chance de vir a óbito no grupo intervenção, quando comparado ao grupo controle, mas não há significância estatística. (TABELA 8).

4.3 Análise de sobrevida

Foram geradas as estimações não paramétricas da função de sobrevivência, através das curvas de Kaplan-Meier, tanto para a avaliação da dose de BCG neonatal quanto para a dose de BCG na infância, e percebemos que não houve diferença de risco de morte entre os indivíduos dos grupos intervenção e controle, nem por sexo, faixa etária e/ou grupo socioeconômico, durante o período de seguimento. (APÊNDICES 4 e 5)

Assim sendo, por infringir o pressuposto da proporcionalidade do risco, não foi possível estimar a *hazard ratio*, através da Regressão de Cox.

5. Discussão

Achados desse Ensaio Comunitário Randomizado (ECR), duplo-cego, sem placebo, desenvolvido em duas capitais brasileiras, mostram haver um efeito protetor de 28% da vacina BCG, dose neonatal, na redução da mortalidade geral. Esse efeito passa a 25% após ajuste pelos confundidores clássicos da mortalidade (sexo, idade e estrato socioeconômico). Devido a sucessão de eventos relacionados ao adoecimento, é esperado que ao se reduzir morbidade, se reduza mortalidade, visto os fatores imunológicos que envolvem a vacinação. Contudo, poucos estudos na literatura pesquisada tem relacionado a utilização de vacinas à redução da mortalidade.

Nas últimas décadas, estudos tem demonstrado os efeitos inespecíficos de várias vacinas sobre a taxa de mortalidade geral e na mortalidade infantil. Aaby (2011) encontrou uma redução de 17% (RTM 0.83, IC95% 0.63 – 1.08) na mortalidade infantil, com efeitos maiores sobre o período neonatal (45%, RTM 0.55 IC95% 0.34 – 0.89). Nankabirwa (2015) encontrou uma redução de 53% (HR 0,47, IC95% 0,14 – 1,53) no risco de morte pós-neonatal e de 74% (HR 0,26, IC95% 0,14 – 0,48) em crianças de 1 a 5 anos. (AABY, 2011; HIRVE, 2012; ROTH, 2010; SHANN, 2013; NANKABIRWA, 2015).

Outros achados desse ECR mostram haver uma tendência de efeito protetor de 11% da 1ª dose da vacina BCG na infância na redução da mortalidade geral. Esse efeito se reduz à 10% após ajuste pelos confundidores clássicos da mortalidade (sexo, idade e estrato socioeconômico).

Ensaio Clínicos Randomizados conduzidos nos Estados Unidos e no Reino Unido nas décadas de 40 e 50, com populações cujo tempo de seguimento e idade se assemelham a este estudo, demonstraram efeito protetor da vacinação com BCG, 1ª dose, variando de -4% à 53%, embora nenhum deles tenha encontrado significância estatística. Shann (2010), em uma revisão, sumarizou os achados desses estudos, culminando em uma redução de 25% (RTM 0,75, IC95% 0,59-0,94) na taxa de mortalidade por diversas doenças, excluindo-se tuberculose e acidentes. (SHANN, 2010)

Como mecanismo de controle das análises, a fim de verificar se essas associações tendem à realidade, criamos um grupo com os óbitos por “Causas Externas”, e também os comparamos às crianças que continuaram vivas. É esperado que vacinação por BCG não tenha associação com óbitos por causas externas, e, conforme esperado, não foi encontrado efeito da vacinação por BCG neonatal e nem na infância, na mortalidade neste grupo. (OR: 0,88 – IC95% 0,77 – 1,03; e 1,05 – IC95% 0,87 – 1,27, respectivamente). (TABELA 9).

Uma limitação desse estudo se refere ao uso de dados secundários (Sistema de Informação em Mortalidade). Os vieses de sub-registro e sobnotificação impactam diretamente na qualidade do dado a ser analisado. Contudo, com o aprimoramento das ferramentas epidemiológicas, tem sido cada vez constante o uso de dados secundários em pesquisas, uma vez que estes possuem baixo custo em sua utilização. Somado a isso, o Brasil já possui um bom conjunto de Sistemas de Informação cujos dados populacionais e de morbimortalidade são interesses constantes de pesquisa. (ALMEIDA-FILHO E BARRETO, 2011)

O uso desses sistemas de informação para pesquisa tem fomentado o crescimento vertiginoso do relacionamento probabilístico de bancos de dados. Sendo probabilístico, o processo é sujeito a erros (falsos positivos – pares linkados que não correspondem entre si; e falsos negativos – pares que deveriam ser linkados e não o foram). À época do estudo REVAC-BCG, 54 e 69% das crianças nas cidades de Salvador e Manaus, respectivamente, foram cadastradas. Logo, esperaríamos linkar um percentual semelhante dos óbitos ocorridos nas faixas etárias estudadas, em cada cidade. Conseguimos linkar, neste processo, aproximadamente 70% dos óbitos esperados para as faixas etárias. Considerando que, para o ano de 2010, o IBGE estimou o percentual de migração entre municípios brasileiros em 36,88%, podemos considerar que nesse estudo, o *linkage* probabilístico foi exitoso na captação dos óbitos em crianças cadastradas no REVAC. Assim, o método do relacionamento probabilístico de registros se apresentou como uma ferramenta potencialmente útil para a avaliação de desfechos em saúde. (COUTINHO e COELI, 2006; IBGE, 2010)

Este é o primeiro estudo no Brasil que buscou avaliar o efeito inespecífico de vacinas na mortalidade geral, e cujos resultados demonstram que a vacina BCG neonatal é uma medida eficaz na redução de óbitos. Análises posteriores, com maior número de óbitos, devem ser realizadas, a fim de endossar tais achados.

Referências

Almeida-Filho NM, Barreto ML. *Epidemiologia & Saúde: fundamentos, métodos, aplicações*. Guanabara Koogan, 2011.

Aaby P, Roth A, Rayn H, Napirna BM, Rodrigues A, Lisse IM, Stensballe L, Diness BR, Lausch KR, Lund N, Biering-Sorensen S. Randomized Trial of BCG Vaccination at Birth to Low-Birth-Weight Children: Beneficial Nonspecific Effects in the Neonatal Period?. *Journal of Infection Disease*. 2011;204

Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American indians and Alaska Natives: a 60 year follow up study. *JAMA*. 2004;291:2086-91.

Barreto ML, Cunha SS, Pereira SM, Genser B, Hijjar MA, et al. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 9: 1171–1173. 2005.

Barreto ML, Cunha SS, Pereira SM, Genser B, Hijjar MA, Ichihara MY, et al. Neonatal protects children and young adults against all forms of tuberculosis in Brazil. *Int J Tuber Lung Dis*. 2005;19:1171-3.

Barreto ML, Pereira SM, Ferreira AA. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *J Pediatr (Rio de Janeiro)*;82(3) 2006.

Barreto ML, Pereira SM, Pilger D, Cruz AA, Cunha SS, Sant'Anna C, Ichihara MY, Genser B, Rodrigues LC. Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of Tuberculosis in school-aged children in Brazil: Second report of the BCG-REVAC cluster-randomised Trial. *Vaccine*. 29:4875– 4877, 2011.

Barreto ML, Rodrigues LC, Cunha SS, Pereira SM, Hijjar MA, Ichihara MY, Brito SC, Dourado I. Design of the Brazilian BCG-REVAC trial against tuberculosis: a large, simple randomized community trial to evaluate the impact on tuberculosis of BCG revaccination at school age. *Controlled Clinical Trial*, 2002: 23:540-553

BRASIL. Informe técnico para atualização do esquema vacinal. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Ministério da Saúde. Brasília-DF. 2012.

BRASIL. Portaria n 3.125: Aprova as diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da Hanseníase. Ministério da Saúde. Brasília-DF. 2010.

Buchillet D, Gazin P. A situação da tuberculose na população indígena do alto rio Negro (Estado do Amazonas, Brasil). *Cad Saude Publ* 1998;**14**(1):181-185.

Camargo Jr KR, Coeli CM. Relacionamento Probabilístico de Registros: Recklink III. *Tutorial*. Rio de Janeiro, 2007.

Coeli CM, Camargo Jr KR. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. *Rev. Bras. Epidemiol.*. Vol. 5, nº0, 2002.

Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*; 271:698–702. 1994.

Coutinho ESF, Almeida-Filho N, Mari JJ. Fatores de risco para morbidade psiquiátrica menor: resultados de um estudo transversal em três áreas urbanas no Brasil. *Revista de Psiquiatria Clínica* 2002; **26**(5).

Coutinho ESF, Coeli CM. Acurácia da metodologia de relacionamento probabilístico de registros para identificação de óbitos em estudos de sobrevivência. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro, 22(10):2249-2253, out, 2006.

Cunha SS, Alexander N, Barreto ML, Pereira ES, Dourado I, et al. BCG Revaccination Does Not Protect Against Leprosy in the Brazilian Amazon: A Cluster Randomised Trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2(2). 2008.

Cunha SS, Rodrigues LC, Duppre NC. Current strategy for leprosy control in Brazil: time to pursue alternative preventive strategies? *Rev Panam Salud Publica* 16: 362–365. 2004.

Cunha SS, Rodrigues LC, Pedrosa V, Dourado IM, Barreto ML, Pereira SM. Neonatal BCG protection against leprosy: a study in Manaus, Brazilian Amazon. *Lepr Rev*. 2004;**75**:357-66.

Escobar A, Coimbra C, Camacho L, Portela M. Tuberculose em populações indígenas de Rondônia, Amazônia, Brasil. *Cad Saude Publica* 2001;**17**(2):285-298.

FAP. Fundação Ataúpho de Paiva. Disponível em: <http://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br>, acesso em 2014.

Favorov M, Ali M, Tursunbayeva A, Aitmagambetova I, Kilgore P, Ismailov S, Chorba T. Comparative Tuberculosis (TB) Prevention Effectiveness in Children of Bacillus Calmette-Gue´rin (BCG) Vaccines from Different Sources, Kazakhstan. *Plos One*. Vol 7, , March 2012,

Fine P, Ponnighaus JM, Sterne JAC, Wilson RJ, Msosa E, Gruer PJK, Jenkins PA, Lucas SB, Liomba NG, Bliss L. Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. *The Lancet*. Vol 339, March 14, 1992.

Hino P, Villa TCS, Cunha TN, Santos CB. Padrões de tuberculose e sua associação à condição de vida no município de Ribeirão Preto. *Ciência e Saúde Coletiva*; 2011, 16(12): 4795-4802.

Hirve S, Bavdekara A, Juvekara S, Benn CS, Nielsen J, Aaby P. Non-specific and sex-differential effects of vaccinations on child survival in rural western India. *Vaccine*, vol 30:7300–7308, 2012

Hokerberg YHM, Duchiate MP, Barcellos C. Organização e qualidade da assistência à saúde dos índios Kaigáng, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2001;17(2):261-272.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br>, acesso em dezembro de 2013.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Proporção de migrantes segundo informação do lugar de nascimento. 2010. Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br>, acesso em abril de 2015.

Jansen K, Mondin TC, Ores LC, Souza LDM, Konradt CE, Pinheiro RT, Silva RA. Transtornos mentais comuns e qualidade de vida em jovens: uma amostra populacional de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2011; 27(3):440-448.

Kaufmann, Stefan H.E. & Hahn, Helmut – Mycobacteria and TB. Basel, Karger. Issues in Infectious Diseases. 156p. 2003.

Kelekci S, Karabel M, Karabel D, Hamidi C, Hosoglu S, Gurkan MF, Tas MA. Bacillus Calmette–Guérin is a preventive factor in mortality of childhood tuberculous meningitis. *International Journal of Infectious Diseases*. 21, 2014

Kleinbaum DG, Kupper LL, Nizam A, Muller KE. Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods. Duxbury, forth edition. 2008.

Kleinbaum DG, Klein M. Logistic Regression: A self-learning text. Springer, 2010.

Kristensen I, Aaby P, Jensen H., 2000. Routine vaccinations and child survival follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ*. 2000; 321:1435-1438.

Luca, Simona A., Mihaescu, Traian A.B., History of BCG Vaccine. *MAEDICA: a Journal of Clinical Medicine*. 8(1): 53-58, 2013.

Machado JP, Silveira DP, Santos IS, Piovesan MF, Albuquerque C. Aplicação da metodologia de relacionamento probabilístico de base de dados para a identificação de óbitos em estudos epidemiológicos. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2008;11(1):43-54.

Madbouly, K. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for bladder cancer: What is known? What is not? What is next? *Urol Ann.* 5(2):108–109. 2013.

Magro, F. Correia L, Lago P, Macedo G, Peixe P, Portela F, Dias JA, Barros L, Belo T, Caldeira P, Cerqueira R, Chagas C, Correia M, Ferreira A, Freire P, Gonçalves AR, Gonçalves R, Herculano R, Lopes S, Santos PM, Machado A, Morna H, Pimentel R, Ramos J, Reis J, Rodrigues S, Rosa I, Salgado M, Vasconcelos H, Vieira AI. Decisões clínicas na doença de Crohn. *J Port Gastrenterol.* 19(2):71-88. 2012.

Mangtani, P, Abubakar, I, Ariti, C, Beynon, R, Pimpin, L, Fine, Pem, Rodrigues, L, Smith, PG, Lipman, M, Whiting, PF, Sterne, JA. Protection by BCG Vaccine Against Tuberculosis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *CID*, 2014.

Maragno L, Goldbaum M, Gianini RJ, Novaes HMD, César CLG. Prevalência de transtornos mentais comuns em populações atendidas pelo Programa de Saúde da Família (QUALIS) no município de São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2006; 22(8):1639-1648.

Meyer, JP, Persad, R, Gillatt, DA. Use of bacille Calmette-Guérin in superficial bladder cancer. *Postgrad Med J.* 78:449–454. 2002.

Ministério da Saúde do Brasil. *Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica.* Brasília/MS; 2008.

Ministerio de Saude [Brazil]. Programa Nacional de Controle da Tuberculosis: diretrizes para elaboracao do plano de ação emergencial. FUNASA, Brasília, 1994.

Nankabirwa V, Tumwine JK, Mugaba PM, Tylleskar T, Sommerfelt H. Child survival and BCG vaccination: a community based prospective cohort study in Uganda. *BMC Public Health.* 15:175, 2015.

Pereira SM, Bierrenbach AL, Dourado I, Barreto ML, Ichiara MY, Hijjar MA, Rodrigues LC. Sensibilidade e especificidade da leitura da cicatriz vacinal do BCG. *Ver Saúde Pública,* 2003;37(2):254-9.

Pereira SM, Dantas OMS, Ximenes R, Barreto ML; Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação. *Rev Saúde Pública* 2007;41(Supl. 1):59-66

Pinheiro, RO, Dalcomo, MP. Tuberculose e TBMR: mecanismos imunológicos e novas ferramentas de controle da doença. *R. Eletr. de Com. Inf. Inov. Saúde*. Rio de Janeiro, v.2, n.1, p.97-104, jan.-jun. 2008.

Pompeo, ACL, Carrerette, FB, Glina, S, Ortiz, V, Ferreira, U, Fonseca, CEC. Câncer de bexiga – estadiamento e tratamento. *Rev Assoc Med Bras*. 54(3): 189-201. 2008.

Queiroga RPF, Sá LD, Nogueira JA, Lima VER, Pinheiro PGOD, Braga JU. Distribuição espacial da tuberculose e a relação com condições de vida na área urbana do município de Campina Grande – 2004 a 2007. *Ver. Bras. Epidemiologia*, 2012; 15(1): 222-232.

Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*; 22:1154–8. 1993.

Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*. 2005;366:1290-5.

Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara Y, Brito SC, Hiijar MA, Dourado I, Cruz AA, Sant´Anna C, Bierrenbach AL, Barreto ML. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised Trial *Lancet* 2005; 366: 1290–95

Rodrigues, LC, Kerr-Pontes, LRS, Frietas, MVC, Barreto, ML. Long lasting BCG protection against leprosy. *Vaccine*. n. 25. 2007

Rosemberg, J. Mecanismo imunitário da tuberculose: Síntese e atualização. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, 9(1); 2001.

Roth AE, Benn CS, Ravn H, Rodrigues A, Lisse IM, Yazdanbakhsh M, Whittle H, Aaby P. Effect of revaccination with BCG in early childhood on mortality: randomised trial in Guinea-Bissau. *BMJ*, 340, 2010

Rua, ED, Blacarce, N, Drut, R. Early Bacille de Calmette-Guérin Vaccination and Crohn´s Disease: Possible Relationship? *Pediatric and Developmental Pathology*. 3, 501-502. 2000.

Sanjoh O, Welaga P, Debpuur C, Zandoh C, Gyaase S, Poma MA, Mutua MK, Hanifi SMMA, Martins C, Nebie E, Kagoné M, Emina JBO, Aaby P. The non-specific effects of vaccines and other childhood interventions: the contribution of INDEPTH Health and Demographic Surveillance Systems. *International Journal of Epidemiology*, Vol 43, N 3, 2014.

Setia MS, Steinmaus C, Ho CS, Rutherford GW. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 6: 162–170. 2006.

Shann F. The non-specific effects of vaccines. *Arch Dis Child*. 2010, 95; 662-667.

Shann, F. Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality on children. *Clinical therapeutics*, 32(2). 2013

Shann F. The heterologous (non-specific) effects of vaccines: implications for policy in high-mortality countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 109:5-8,. 2015.

Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumor-recurrence in high-risk superficial bladder cancer: A meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*. 93:485–90. 2004.

Souza, MVN, Vasconcelos, TRA. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Scielo* [periódico na Internet]. 2005 Fev [acessado 2009 set]. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/qn/v28n4/25117.pdf>,

Sterne AJ, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(3):200–207.

The World Health Organization. Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *CSoc Sci Med* 1995;41:1403-1409.

Tseng CL, Oxlade O, Menzies D, Aspler A, Schwartzman K. Cost-effectiveness of novel vaccines for tuberculosis control: a decision analysis study *BMC Public Health* 2011, 11:55

Vicentin G, Santo AH, Carvalho MS. Mortalidade por tuberculose e indicadores sociais no município do Rio de Janeiro. *Ciência e Saúde Coletiva*; 2002, 7(2): 253-263.

WHO, 2011. Global Routine Vaccination Coverage. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Vol. 61(43) Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, CDC. 2012.

World Health Organization. World Health Statistics 2013. Disponível em <HTTP://www.who.int>; World Health Organization, Switzerland, 2013

Zodpey SP, Ambadekar NN, Thakur A. Effectiveness of Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in the prevention of leprosy: a population-based case-control study in Yavatmal District, India. *Public Health*. 2005;119:209-16.

Zodpey SP, Shrikhande SN, Kulkarni SW, Maldhure BR. Scar size effectiveness of Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in the prevention of tuberculosis and leprosy: A case-control study. *Indian Journal of Public Health*, Vol 51 n° 3 July-September, 2007

Zwerling A, Behr M, Verma A, Brewer T, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas. Disponível em: <http://www.bcgatlas.org>, acessado em abril de 2015.

TABELA 1 – Características individuais da população em estudo, nos grupos intervenção e controle. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.

Características individuais	Grupo de alocação	
	Intervenção	Controle
Número de crianças	133.238 (51,84)	123.794 (48,16)
Média de idade no início do seguimento (DP¹)	8,78 (0,78)	8,72 (0,81)
Faixa etária no início do seguimento		
7 - 8 anos	20.025 (15,03)	20.157 (16,28)
9 - 10 anos	34.293 (25,74)	31.323 (25,30)
11 - 12 anos	40.300 (30,25)	37.063 (29,94)
13 - 14 anos	38.620 (28,99)	35.251 (28,48)
Sexo		
Homens	64.323 (48,28)	60.033 (48,49)
Mulheres	68.915 (51,72)	63.761 (51,51)
Situação vacinal		
Sem cicatriz	20.918 (15,70)	18.822 (15,20)
Uma cicatriz	104.685 (78,57)	98.220 (79,34)
Duas cicatrizes	7.635 (7,73)	6.752 (5,45)
Situação socioeconômica²		
0 - 25	2.296 (2,96)	2.022 (3,36)
26 - 50	7.828 (10,10)	7.049 (11,71)
51 - 75	26.512 (34,20)	17.764 (29,50)
76 - HI	40.878 (52,74)	33.373 (55,43)

¹ DP - Desvio Padrão

² Somente para Salvador

TABELA 2 – Número de óbitos, Taxa de Mortalidade e Razão de Mortalidade nos grupos intervenção e controle, de 1999 a 2014¹. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.

Características individuais	Grupo de alocação				RM ⁴
	Intervenção		Controle		
	Óbito (n)	Mortalidade ³ (IC 95%)	Óbito (n)	Mortalidade ³ (IC 95%)	
Número de crianças	1828	86,52 (82,64-90,58)	1649	85,03 (81,02-89,24)	1,02
Faixa etária no início do seguimento					
7 - 8 anos	302	95,90 (85,67-107,35)	287	91,01 (81,07-102,17)	1,05
9 - 10 anos	471	86,83 (79,33-95,04)	447	90,99 (82,93-99,83)	0,95
11 - 12 anos	582	90,94 (83,84-98,64)	494	84,89 (77,73-92,72)	1,07
13 - 14 anos	473	76,85 (70,23-84,10)	421	76,44 (69,48-84,11)	1,01
Sexo					
Homens	1519	149,37 (142,05-157,08)	1392	148,46 (140,86-156,46)	1,01
Mulheres	309	28,20 (25,22-31,52)	257	25,66 (22,71-28,99)	1,10
Situação vacinal					
Sem cicatriz	316	95,30 (85,35-106,41)	282	95,47 (84,96-107,30)	1,00
Uma cicatriz	1406	84,67 (80,36-89,21)	1283	83,44 (79,00-88,14)	1,01
Duas cicatrizes	106	87,87 (72,64-106,30)	84	78,98 (63,77-97,81)	1,11
Situação socioeconômica²					
0 - 25	28	74,20 (51,23-107,47)	24	72,20 (48,39-107,72)	1,03
26 - 50	92	71,48 (58,27-87,69)	85	73,35 (59,30-90,72)	0,97
51 - 75	388	88,64 (80,25-97,91)	327	112,13 (100,61-124,96)	0,79
76 - HI	649	95,97 (88,86-103,64)	538	98,15 (90,19-106,80)	0,98

¹ Salvador, até 2013. Dados de 2014 apenas para Manaus.

² Somente para Salvador

³ Por 100.000/pessoas-ano.

⁴ Taxa de Mortalidade no grupo Intervenção / Taxa de Mortalidade no grupo controle.

TABELA 3 – Características individuais das crianças que receberam a 1ª dose de BCG neonatal. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.

Características individuais	Número de cicatrizes vacinais	
	Uma cicatriz	Nenhuma cicatriz
Número de crianças	98.220 (83,92)	18.822 (16,08)
Média de idade no início do seguimento (DP¹)	8,72 (0,82)	8,75 (0,81)
Faixa etária no início do seguimento		
7 - 8 anos	16.167 (14,46)	2.190 (11,64)
9 - 10 anos	25.276 (25,73)	3.945 (20,96)
11 - 12 anos	29.615 (30,15)	5.782 (30,72)
13 - 14 anos	27.162 (27,65)	6.905 (36,69)
Sexo		
Homens	47.849 (48,72)	8.871 (47,13)
Mulheres	50.371 (51,28)	9.951 (52,87)
Situação socioeconômica²		
0 - 25	1.630 (3,47)	259 (2,70)
26 - 50	5.652 (12,03)	976 (10,16)
51 - 75	13.682 (29,12)	2.892 (30,11)
76 - HI	26.016 (55,38)	5.477 (57,03)

¹ DP - Desvio Padrão

² Somente para Salvador

³ Foram excluídos dessa análise, óbitos por causas externas.

TABELA 4 – Número de óbitos⁵, Taxa de Mortalidade⁵ e Razão de Mortalidade⁵ das crianças que receberam a 1ª dose de BCG neonatal, de 1999 a 2014¹. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.

Características individuais	Número de cicatrizes vacinais				
	Uma cicatriz		Zero cicatriz		RM ⁴
	Óbito (n)	Mortalidade ³ (IC 95%)	Óbito (n)	Mortalidade ³ (IC 95%)	
Número de crianças	230	15,12 (13,29 – 17,21)	61	20,99 (16,33 – 26,97)	0,72
Faixa etária no início do seguimento					
7 - 8 anos	16	6,33 (3,88 – 10,34)	7	20,29 (9,67 – 42,56)	0,31
9 - 10 anos	57	14,40 (11,11 – 18,66)	12	19,31 (10,96 – 33,99)	0,75
11 - 12 anos	77	16,58 (13,26 – 20,72)	17	18,68 (11,61 – 30,05)	0,89
13 - 14 anos	80	19,63 (15,76 – 24,43)	25	24,27 (16,40 – 35,91)	0,81
Sexo					
Homens	120	16,24 (13,58 – 19,42)	34	22,09 (15,78 – 30,91)	0,74
Mulheres	110	14,07 (11,67 – 16,96)	27	19,75 (13,54 – 28,79)	0,71
Situação socioeconômica²					
0 - 25	6	22,39 (10,05 – 49,83)	0	0	-
26 - 50	13	13,99 (8,12 – 24,09)	4	24,95 (9,36 – 66,48)	0,56
51 - 75	36	16,03 (11,56 – 22,22)	12	25,28 (14,36 – 44,51)	0,63
76 - HI	54	12,64 (9,68 – 16,50)	22	24,46 (16,11 – 37,15)	0,52

¹ Salvador, até 2013. Dados de 2014 apenas para Manaus.

² Somente para Salvador

³ Por 100.000/pessoas-ano.

⁴ Taxa de Mortalidade no grupo Intervenção / Taxa de Mortalidade no grupo controle.

⁵ Foram excluídos dessa análise, óbitos por causas externas.

TABELA 5 – Regressão Logística com Equações de Estimação Generalizadas, bruta e ajustada, para Efetividade Vacinal da 1ª dose de BCG neonatal na mortalidade por todas as causas³, Salvador e Manaus, 2015.

Variáveis	OR ¹ _{bruta}	IC 95%	OR ¹ _{ajustada}	IC 95%
Grupo				
Uma dose	0,72	0,54 – 0,95	0,75	0,57 – 1,00
Zero dose	1	-	1	-
Sexo				
Homens	1,09	0,86 – 1,37	1,10	0,87 – 1,38
Mulheres	1	-	1	-
Idade				
7 - 8 anos	1	-	1	-
9 - 10 anos	1,87	1,16 – 3,02	1,88	1,16 – 3,01
11 - 12 anos	2,10	1,33 – 3,33	2,10	1,32 – 3,33
13 - 14 anos	2,53	1,60 – 3,99	2,53	1,60 – 4,00
Situação socioeconômica²				
0 - 25	1	-	1	-
26 - 50	0,81	0,30 – 2,15	0,84	0,32 – 2,22
51 - 75	0,90	0,37 – 2,19	0,99	0,41 – 2,41
76 - HI	0,74	0,31 – 1,78	0,83	0,35 – 1,98

¹ Odds Ratio.

² Somente para Salvador.

³ Foram excluídos dessa análise, óbitos por causas externas.

TABELA 6 – Características individuais das crianças que receberam a 1ª dose de BCG em idade escolar, nos grupos intervenção e controle. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.

Características individuais	Grupo de alocação	
	Intervenção	Controle
Número de crianças	20.918 (52,64)	18.822 (47,36)
Média de idade no início do seguimento (DP¹)	8,81 (0,79)	8,76 (0,81)
Faixa etária no início do seguimento		
7 - 8 anos	2.224 (10,63)	2.190 (11,64)
9 - 10 anos	4.346 (20,78)	3.945 (20,96)
11 - 12 anos	6.418 (30,68)	5.782 (30,72)
13 - 14 anos	7.930 (37,91)	6.905 (36,69)
Sexo		
Homens	9.694 (46,34)	8.871 (47,13)
Mulheres	11.224 (53,66)	9.951 (52,87)
Situação socioeconômica²		
0 - 25	257 (2,12)	259 (2,70)
26 - 50	1.078 (8,89)	976 (10,16)
51 - 75	3.514 (28,97)	2.892 (30,11)
76 - HI	7.279 (60,02)	5.477 (57,03)

¹ DP - Desvio Padrão

² Somente para Salvador

TABELA 7 – Número de óbitos⁵, Taxa de Mortalidade⁵ e Razão de Mortalidade⁵ das crianças que receberam 1ª dose de BCG em idade escolar, nos grupos intervenção e controle, de 1999 a 2014¹. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.

Características individuais	Grupo de alocação				RM ⁴
	Intervenção		Controle		
	Óbito (n)	Mortalidade ³ (IC 95%)	Óbito (n)	Mortalidade ³ (IC 95%)	
Número de crianças	62	18,96 (14,78 – 24,31)	61	20,99 (16,33 – 26,97)	0,90
Faixa etária no início do seguimento					
7 - 8 anos	9	25,67 (13,38 – 49,34)	7	20,29 (9,67 – 42,56)	1,26
9 - 10 anos	10	14,52 (7,81 – 26,99)	12	19,30 (10,96 – 33,99)	0,75
11 - 12 anos	20	19,66 (12,68 – 30,47)	17	18,68 (11,61 – 30,05)	1,05
13 - 14 anos	23	18,95 (12,59 – 28,51)	25	24,29 (16,40 – 35,91)	0,78
Sexo					
Homens	33	21,86 (15,54 – 30,74)	27	19,74 (13,54 – 28,79)	1,11
Mulheres	29	16,47 (11,44 – 23,70)	34	22,09 (15,78 – 30,91)	0,74
Situação socioeconômica²					
0 - 25	1	23,65 (3,33 – 167,88)	0	0	-
26 - 50	3	16,97 (5,47 – 52,61)	4	24,95 (9,36 – 66,48)	0,68
51 - 75	9	15,59 (8,11 – 29,96)	12	25,28 (14,36 – 44,51)	0,62
76 - HI	22	18,35 (12,08 – 27,87)	22	24,46 (16,11 – 37,15)	0,75

¹ Salvador, até 2013. Dados de 2014 apenas para Manaus.

² Somente para Salvador

³ Por 100.000/pessoas-ano.

⁴ Taxa de Mortalidade no grupo Intervenção / Taxa de Mortalidade no grupo controle.

⁵ Foram excluídos dessa análise, óbitos por causas externas.

TABELA 8 – Regressão Logística com Equações de Estimação Generalizadas, bruta e ajustada, para Efetividade Vacinal da BCG, 1ª dose em idade escolar, na mortalidade por todas as causas³, Salvador e Manaus, 2015.

Variáveis	<i>OR</i> ¹ _{bruta}	IC 95%	<i>OR</i> ¹ _{ajustada}	IC 95%
Grupo				
Intervenção	0,91	0,64 – 1,30	0,90	0,63 – 1,29
Controle	1	-	1	-
Sexo				
Homens	1,09	0,76 – 1,55	1,09	0,76 – 1,55
Mulheres	1	-	1	-
Idade				
7 - 8 anos	1	-	1	-
9 - 10 anos	0,73	0,38 – 1,39	0,73	0,38 – 1,39
11 - 12 anos	0,84	0,46 – 1,51	0,84	0,47 – 1,51
13 - 14 anos	0,93	0,53 – 1,65	0,95	0,54 – 1,67
Situação socioeconômica²				
0 - 25	1	-	1	-
26 - 50	1,82	0,21 – 15,41	1,82	0,22 – 15,33
51 - 75	1,76	0,23 – 13,63	1,78	0,23 – 13,76
76 - HI	1,85	0,24 – 13,99	1,88	0,25 – 14,16

¹ Odds Ratio.

² Somente para Salvador.

³ Foram excluídos dessa análise, óbitos por causas externas.

TABELA 9 – Regressão Logística com Equações de Estimação Generalizadas, bruta e ajustada⁴, para Efetividade Vacinal da 1ª dose de BCG neonatal e em idade escolar, na mortalidade por causas externas³, Salvador e Manaus, 2015.

Dose	OR¹_{bruta}	IC 95%	OR¹_{ajustada}	IC 95%
Neonatal	0,83	0,80 – 1,07	0,88	0,77 – 1,03
Idade escolar	1,03	0,85 – 1,25	1,05	0,87 – 1,27

¹ *Odds Ratio.*

² Somente para Salvador.

³ Foram excluídos dessa análise, óbitos por causas externas.

⁴ Ajustado por sexo, idade e estrato socioeconômico.

ANEXOS

Apêndices

Apêndice 1

Características individuais das crianças nos grupos intervenção e controle nas cidades de Salvador e Manaus, 1998.

Características individuais	Salvador		Manaus	
	Intervenção	Controle	Intervenção	Controle
	n	(%)	n	(%)
Número de crianças	77.514	(56,28)	55.724	(46,71)
Média idade início do seguimento (DP*)	8.78	(0,82)	8.78	(0,74)
Faixa etária início do seguimento				
7 - 8 anos	10.012	(12,92)	10.013	(17,97)
9 - 10 anos	18.905	(24,39)	15.388	(27,61)
11 - 12 anos	24.230	(31,26)	16.070	(28,84)
13 - 14 anos	24.367	(31,44)	14.253	(25,58)
Sexo				
Homens	37.186	(47,97)	27.137	(48,70)
Mulheres	40.328	(52,03)	28.587	(51,30)
Situação vacinal				
Sem cicatriz	12.128	(15,65)	8.790	(15,77)
Uma cicatriz	61.220	(78,98)	43.465	(78,00)
Duas cicatrizes	4.166	(5,37)	3.469	(6,23)
Revacinadas	78.838	(99,18)	47.959	(99,41)
Situação socioeconômica				
0 - 25	2.296	(2,96)	-	-
26 - 50	7.828	(10,10)	-	-
51 - 75	26.512	(34,20)	-	-
76 - HI	40.878	(52,74)	-	-

* DP - Desvio Padrão

Apêndice 2

Óbitos (n) nos grupos com leitura de zero e uma cicatriz vacinal, de 1999 a 2014¹, por capítulo CID-10 e por causa-base. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.

Causa do óbito	Número de cicatrizes	
	Uma cicatriz Óbito (n)	Zero cicatrizes Óbito (n)
Capítulo da CID-10		
Doenças infecciosas e parasitárias	50	11
Neoplasias	49	16
Doenças hematopoiéticas e imunitárias	7	1
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	7	1
Doenças do sistema nervoso	10	2
Doenças dos olhos e anexos	0	0
Doenças do aparelho circulatório	27	9
Doenças do aparelho respiratório	24	5
Doenças do aparelho digestivo	10	1
Doenças da pele e tecido subcutâneo	3	1
Doenças osteomusculares e do tecido conjuntivo	5	3
Doenças do aparelho geniturinário	2	2
Gravidez, parto e puerpério	9	3
Malformação congênita e anomalias cromossômicas	2	0
Causas mal definidas	25	6
Causas externas	1.043	218
Causa específica		
Tuberculose	4	0
Doença de chagas	0	0
Pneumonia	9	0
Alergias	1	0
HIV	29	3

¹ Salvador, até 2013. Dados de 2014 apenas para Manaus.

Apêndice 3

Óbitos (n) nos grupos intervenção e controle (1ª dose em idade escolar), de 1999 a 2014¹, por capítulo CID-10 e por causa-base. Salvador-BA e Manaus-AM, 2015.

Causa do óbito	Grupo de alocação	
	Intervenção	Controle
	Óbito (n)	Óbito (n)
Capítulo da CID-10		
Doenças infecciosas e parasitárias	14	11
Neoplasias	7	16
Doenças hematopoiéticas e imunitárias	3	1
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	2	4
Doenças do sistema nervoso	1	2
Doenças dos olhos e anexos	0	0
Doenças do aparelho circulatório	5	9
Doenças do aparelho respiratório	3	5
Doenças do aparelho digestivo	1	1
Doenças da pele e tecido subcutâneo	0	1
Doenças osteomusculares e do tecido conjuntivo	3	3
Doenças do aparelho geniturinário	1	2
Gravidez, parto e puerpério	5	3
Malformação congênita e anomalias cromossômicas	0	0
Causas mal definidas	17	6
Causas externas	253	218
Causa específica		
Tuberculose	2	2
Doença de chagas	0	0
Pneumonia	1	1
Alergias	0	1
HIV	8	5

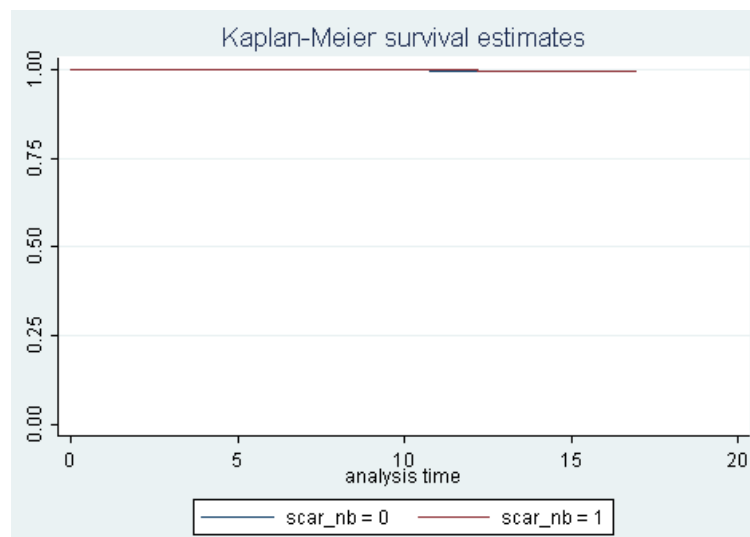
¹ Salvador, até 2013. Dados de 2014 apenas para Manaus.

Apêndice 4

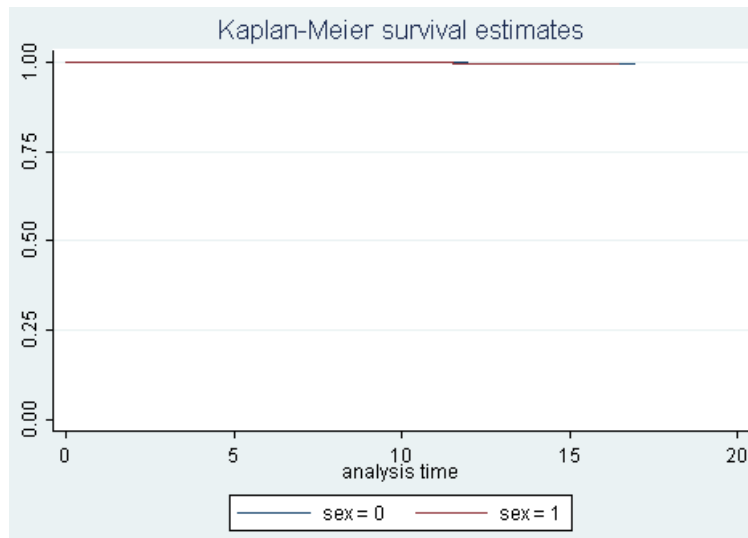
Estimações não-paramétricas da Análise de Sobrevivência – 1ª dose neonatal

Para a verificação do pressuposto de proporcionalidade do risco, foram feitos os gráficos de estimação de sobrevivência de Kaplan-Meier para cada variável a ser inserida no modelo. Para que o pressuposto tenha sido respeitado, a curva de sobrevivência deve estar decrescendo, e as linhas representativas de cada substrato devem estar paralelas entre si. O cruzamento e/ou a sobreposição das linhas indicam quebra do pressuposto, demonstrando que não há diferença no risco de apresentação do desfecho, no decorrer do tempo, entre os estratos da variável em análise.

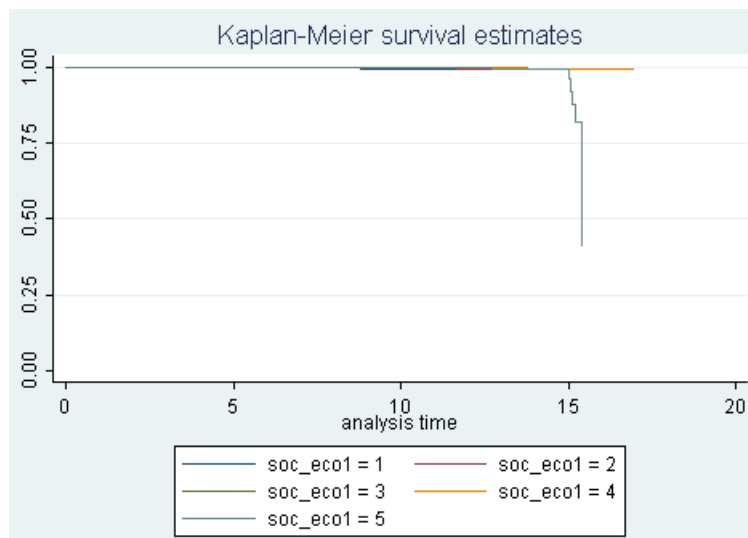
Estimação de sobrevivência de Kaplan-Meier para a variável Número de cicatrizes (0 = zero cicatrizes, 1 = uma cicatriz).



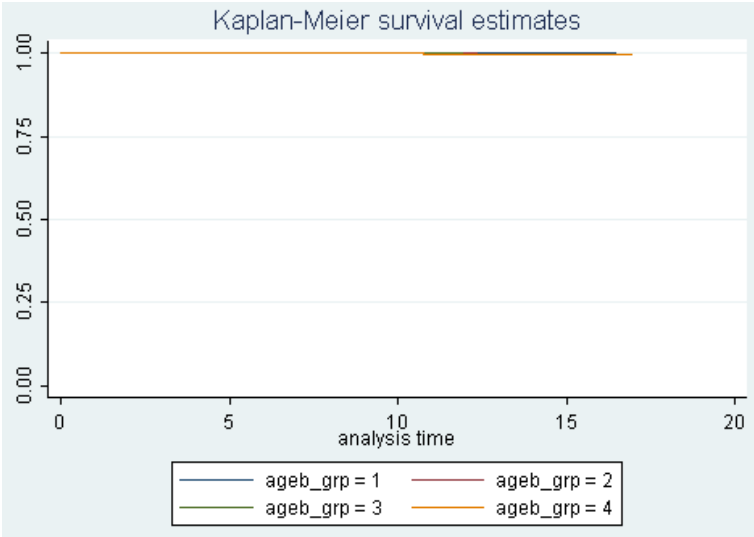
Estimação de sobrevivência de Kaplan-Meier para a variável sexo (1 = masculino, 2 = feminino).



Estimação de sobrevivência de Kaplan-Meier para a variável Status Socioeconômico (1 = até 25% das casas com renda < 5 salários mínimos, 2 = de 26 a 50% das casas com renda < 5 salários mínimos , 3 = de 51 até 75% das casas com renda < 5 salários mínimos, 4 = mais de 76% das casas com renda < 5 salários mínimos , 5 = Manaus).



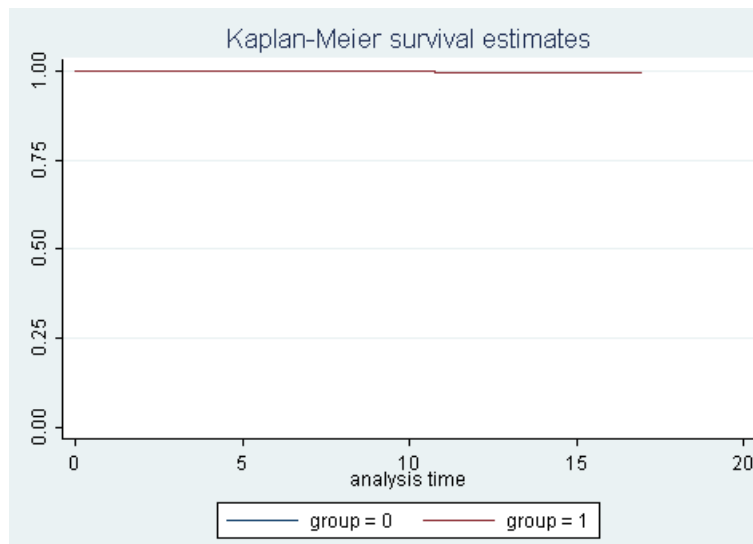
Estimação de sobrevivência de Kaplan-Meier para a variável Faixa etária no início do seguimento (1 = de sete a oito anos, 2 = de nove a dez anos , 3 = de onze a doze anos, 4 = de treze a quatorze anos).



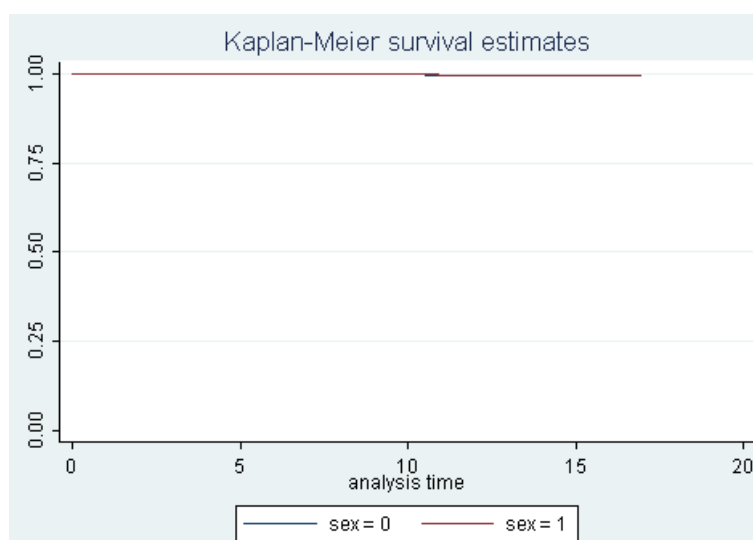
Apêndice 5

Estimações não-paramétricas da Análise de Sobrevivência – 1ª dose na escola

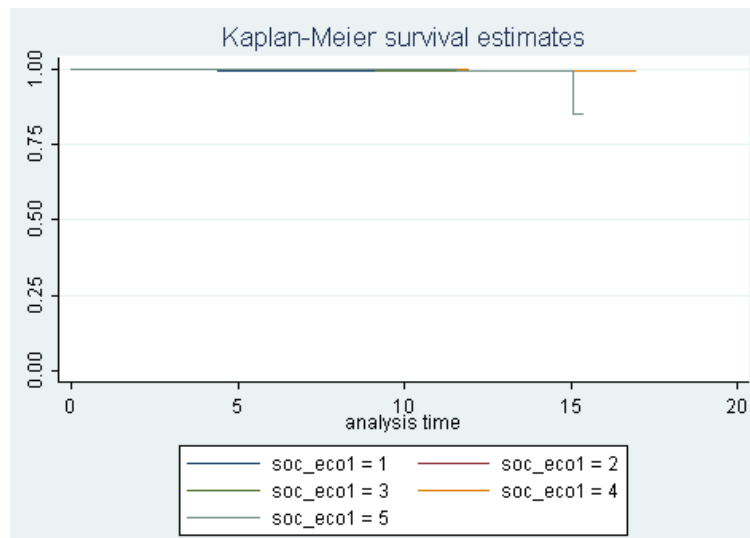
Estimação de sobrevivência de Kaplan-Meier para a variável grupo (0 = controle, 1 = intervenção).



Estimação de sobrevivência de Kaplan-Meier para a variável sexo (1 = masculino, 2 = feminino).



Estimação de sobrevivência de Kaplan-Meier para a variável Status Socioeconômico (1 = até 25% das casas com renda < 5 salários mínimos, 2 = de 26 a 50% das casas com renda < 5 salários mínimos , 3 = de 51 até 75% das casas com renda < 5 salários mínimos, 4 = mais de 76% das casas com renda < 5 salários mínimos , 5 = Manaus).



Estimação de sobrevivência de Kaplan-Meier para a variável Faixa etária no início do seguimento (1 = de sete a oito anos, 2 = de nove a dez anos , 3 = de onze a doze anos, 4 = de treze a quatorze anos).

