



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Mónica Sofia Correia da Silva
A vacinação na tuberculose: o hoje e
o amanhã

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mónica Sofia Correia da Silva
A vacinação na tuberculose: o hoje e
o amanhã

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Medicina Comunitária

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dra. Maria João Sena Esteves

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Arquivos de Medicina

março, 2012

FMUP

Eu, Mónica Sofia Correia da Silva, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801096, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, ___/___/_____

Assinatura: _____

Nome: Mónica Sofia Correia da Silva

Endereço eletrónico: med06096@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 910761354

Número do Bilhete de Identidade: 12541142

Título da Dissertação/Monografia (cortar o que não interessa): A tuberculose na vacinação: o hoje e o amanhã

Orientador:

Doutora Maria João Sena Esteves

Ano de conclusão: 6º Ano

Designação da área do projeto:

Medicina Comunitária

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, ___/___/_____

Assinatura: _____

A vacinação na tuberculose: o hoje e o amanhã

Vaccination for tuberculosis: today and tomorrow.

Mónica Silva *, Maria João Sena Esteves**

Contribuição dos autores:

*Pesquisa bibliográfica e revisão da bibliografia, preparação e redação do artigo.

**Revisão crítica do conteúdo redigido no artigo.

Filiação Institucional: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Contactos dos autores:

Mónica Sofia Correia da Silva

med06096@med.up.pt

Departamento de Clínica Geral - FMUP

Rua Dr. Plácido Costa, 4200-319

Porto

Agradecimentos:

Aos autores Dr. Diane Ordway, Dr. Claus Aagaard, Dr. Owolabi Olumuyiwa, Dr. Mohammed Sarhan, Dr. Jaran Eriksen, Dr. Peter Small e Dr. Christine Stabell Benn pelo fornecimento dos seus artigos.

Contagem de palavras:

Resumo em Português: 147 palavras

Resumo em Inglês: 139 palavras

Texto Principal: 3970 palavras

Resumo

A tuberculose continua nos dias de hoje como um importante problema de saúde pública. A vacina *Bacillus Calmette-Guérin*, atualmente a única vacina licenciada no combate à tuberculose, apresenta eficácia comprovada na prevenção das formas mais graves de tuberculose na infância, apresentando raros efeitos adversos em indivíduos imunocompetentes. Já quanto à eficácia protetora nos adultos, os resultados de vários estudos são muito díspares. Perante esta limitação, associada à contraindicação desta vacina para administração em indivíduos imunodeprimidos, sendo esta uma população fortemente atingida, é urgente o desenvolvimento de estratégias de vacinação mais eficazes e seguras, para o controlo da atual epidemia. Nesse sentido, várias vacinas encontram-se atualmente em estudos pré-clínicos e clínicos.

Assim, perante a situação atual, os objetivos desta tese consistem em reconhecer a importância e limitações da vacinação para a tuberculose utilizada nos dias de hoje, e identificar novos estudos no campo da vacinação para a tuberculose.

Palavras-chave: *Tuberculosis, vaccines.*

Abstract

Nowadays, tuberculosis remains as an important problem of public health. The vaccine *Bacillus Calmette-Guérin*, currently the only licensed vaccine to combat tuberculosis, has proven effectiveness in preventing severe forms of tuberculosis in childhood, with rare adverse effects in immunocompetent individuals. As for protective efficacy in adults, the results of various studies are very different. In view of this limitation, associated with contraindication for administration of this vaccine in immunocompromised individuals, which is a population severely affected, it is urgent to develop vaccination strategies more effective and safe for controlling the current epidemic. To this end, several vaccines are currently in preclinical studies and clinical trials.

Thus, given the current situation, the objectives of this thesis are to recognize the importance and limitations of vaccination for tuberculosis used nowadays, and identify new studies in the field of vaccination for tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis, vaccines.

Índice

Lista de abreviaturas e siglas.....	5
Lista de quadros.....	6
Introdução.....	7
Métodos.....	9
Resultados.....	10
BCG.....	10
Eficácia.....	10
Segurança.....	12
Vias de administração.....	13
Idade.....	14
Revacinação.....	14
Suplementação com vitaminas.....	15
Candidatas a vacinas para a tuberculose.....	15
MVA85A.....	16
Conclusões.....	17
Referências bibliográficas.....	18
Quadros.....	24
Anexos.....	29

Lista de abreviaturas e siglas

BCG: *Bacillus Calmette-Guérin*

DTP: Difteria-tétano-tosse convulsa

ESAT-6 - *Early secretory antigen target-6*

INF- γ - Interferão gama

MNT: Micobactérias não tuberculosas

MT: *Mycobacterium tuberculosis*

OMS: Organização Mundial de Saúde

VIH: Vírus da imunodeficiência humana

Lista de quadros

Quadro I: Vacinas candidatas para a prevenção da tuberculose, atualmente em estudos clínicos

Introdução

Apesar dos avanços verificados nas últimas décadas, a tuberculose permanece como um importante problema de saúde pública. Estima-se que aproximadamente 1/3 da população mundial encontra-se infetada assintomaticamente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MT) [1], tendo sido estimado em 2010, 8,8 milhões de novos casos de doença, e aproximadamente 1.4 milhões de mortes, 25 % das quais associadas ao vírus da imunodeficiência humana (VIH). [2]

A taxa de incidência, de um modo geral, tem vindo a diminuir cerca de 1% por ano. Contudo, verificou-se um aumento absoluto, embora ligeiro, do número de casos infetados [3], tendo sido apontado o crescimento da população, como causa mais provável para a descida encontrada nas taxas de incidência. [4]

Em Portugal, a incidência tem vindo a diminuir, tendo-se assistido a um decréscimo em 2011, relativamente ao ano anterior de 9,6%. Com uma taxa de incidência de 21/100 000 habitantes, relativa ao ano 2011, Portugal mantém-se entre os países de incidência intermédia, aproximando-se, contudo, do limite que define os países com baixa incidência, 20/100 000. [5]

As pessoas infetadas com MT estão distribuídas por todo o mundo, no entanto, é na Ásia (59%) e África (26%) que se encontram as prevalências mais altas. A taxa de incidência de tuberculose é particularmente alta em países com alta prevalência de VIH, tendo-se verificado 82% dos casos de infeção com tuberculose em indivíduos VIH positivo, na África. [2] Outros fatores têm vindo a contribuir para a evolução global da tuberculose: situações económicas desfavoráveis [6] como um menor acesso a cuidados de saúde, sobrelotação, desnutrição bem como o consumo abusivo de drogas, tabaco e álcool, e a diabetes mellitus. [7] A utilização de imunossupressores tais como corticosteroides e mais recentemente, os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa, no tratamento de doenças reumatológicas, também parecem estar relacionados com um maior risco desta infeção. [8]

A vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), atualmente a única vacina para a tuberculose disponível, foi descoberta por *Albert Calmette*, um bacteriologista e *Camille Guérin*, em 1921, tendo sido testada em humanos, inicialmente por via oral. [9] Em 1948, na Polónia, iniciou-se a primeira campanha de imunização em massa, e em 1974 começou a fazer parte do programa de vacinação, onde permanece até hoje, sendo recomendada atualmente, a sua administração a todos os recém-nascidos,

no primeiro mês de vida, em países com alta incidência da doença, e em crianças com particular risco de exposição à tuberculose, em países de baixa incidência. [1] Em 2010, estimou-se uma cobertura em 156 dos 193 estados membro da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 90%, tendo sido mais alta no Pacífico ocidental (97%), e mais baixa na África (85%). [10]

Apesar da eficácia variável na proteção da tuberculose pulmonar em adultos, a BCG oferece proteção contra as formas mais graves e fatais da doença. Graças a esta, milhares de vidas foram salvas, sendo por isso considerada como uma importante medida, no controlo da tuberculose, em zonas endémicas. [1] Pelo insucesso na prevenção primária e, principalmente na prevenção da reativação da infeção pulmonar latente, sendo esta última, a principal fonte de transmissão na comunidade, o impacto desta vacina na transmissão do MT acaba por ser limitado. [1] Desta forma, a descoberta de novas vacinas e estratégias de vacinação mais eficazes e seguras seriam fundamentais para a realização dos objetivos da *Stop TB Partnerships* de eliminar a tuberculose como um problema de saúde pública em 2050, reduzindo a incidência da tuberculose para menos de 1 por milhão de habitantes. [3] Nesse sentido, numerosos estudos são realizados anualmente na procura de uma vacina ideal.

Os cuidados de saúde primários desempenham um papel fundamental no controlo da tuberculose, numa primeira fase, através das ações de vacinação, de acordo com a política de vacinação de cada país. Assim, torna-se imprescindível que o médico de família acompanhe os avanços no campo da medicina preventiva. Assim, os objetivos desta tese consistem em reconhecer a importância e limitações da vacinação para a tuberculose utilizada nos dias de hoje, e identificar novos estudos no campo da vacinação para a tuberculose.

Métodos

Entre 19 de dezembro e 19 de janeiro de 2012, foi realizada uma pesquisa bibliográfica, na *Pubmed*, na qual foram utilizadas as palavras-chave *tuberculosis* e *vaccines*. A pesquisa foi limitada às línguas portuguesa e inglesa, e ao período compreendido entre janeiro de 2007 a janeiro 2012.

A pesquisa efetuada resultou na identificação de um total de 1070 publicações. Numa primeira abordagem, foram lidos os títulos e os resumos das publicações encontradas, com o intuito de selecionar as publicações que abordavam a vacinação no combate da tuberculose, tanto a atual, como as candidatas em ensaios clínicos, tendo-se reduzido para um total de 153 publicações. Numa segunda etapa, foi realizada a leitura integral dos artigos. Nesta etapa, foram excluídos as publicações, em que não foi possível obter o acesso ao artigo integral, e incluídas publicações utilizadas como referência em alguns dos 153 artigos acima nomeados. Por fim, a pesquisa foi completada com a consulta dos *sites* da OMS, da Direção Geral de Saúde e Medicina Geral e Familiar.

No final da pesquisa foram utilizados 64 artigos.

Resultados

BCG

Eficácia

Inúmeros estudos têm sido realizados no sentido de avaliar a eficácia desta vacina na prevenção da doença, tendo-se encontrado 70 a 80% de eficácia contra as formas graves de tuberculose na infância, especialmente contra a meningite. [11, 12] Já na prevenção da tuberculose pulmonar em adultos, a eficácia varia bastante. Estudos mostraram valores entre zero a 80%, [13, 14] verificando-se taxas de eficácia elevadas na América do Norte e norte da Europa, e baixa ou mesmo nula nas áreas tropicais. *Hart* e colaboradores ao compararem taxas de doença em indivíduos vacinados e não vacinados, estimaram uma proteção aos 10-15 anos após a vacinação na idade escolar de cerca de 59% [15] *Sterne* e colaboradores, numa revisão quantitativa encontraram uma média global de 14% de eficácia na proteção contra a tuberculose aos 10 anos. [16] *Aronson* e colaboradores, num estudo mais recente na América do Norte demonstraram uma proteção global contra a tuberculose de 52% aos 40-50 anos. [17] Já *Barreto* e colaboradores, num estudo realizado no Brasil, encontraram uma eficácia global de 37%, 15- 20 anos após a vacinação com BCG em recém-nascidos. [18]

Existem variadas hipóteses para a disparidade encontrada na eficácia desta vacina. Uma das hipóteses é uma variação na estirpe da BCG [19] . Embora todas as estirpes sejam originadas a partir da estirpe isolada do *Mycobacterium bovis* original, as subseqüentes passagens por diferentes condições laboratoriais tem levado a uma variedade nas novas estirpes da vacina, expressando diferenças fenotípicas, assim como genéticas entre elas, [20] Consequentemente originam respostas imunitárias distintas. Contudo, são necessários mais estudos, para verificar se essas diferenças poderão interferir com a eficácia protetora da vacina em humanos. [21] Outros estudos associam as diferenças de eficácia à infecção crônica por helmintos. Esta parece diminuir a eficácia da BCG ao favorecer o desenvolvimento da resposta com células T *helper* tipo 2 (TH2) e na seqüência disso, enfraquecer a polarização com células T *helper* tipo 1 (TH1) que é induzida pela vacina. As infecções com helmintos também parecem induzir células T reguladoras, que produzem citocinas inibitórias tais como fator de transformação do crescimento beta. Estas vão suprimir as citocinas pró-inflamatórias, podendo ter impacto na resposta individual não só à vacinação, como também à capacidade de resistir às infecções.

[22] Outra hipótese em questão, é o meio de cultura em que a vacina é desenvolvida. A maioria dos laboratórios que preparam a BCG para administração em humanos, utilizam um meio de cultura líquido, o meio *Sauton*. Já o meio de cultura mais comumente utilizado nos estudos é o meio *Middlebrook 7H9*. Curiosamente foi demonstrado no rato, respostas imunes distintas consoante o meio em que a vacina era desenvolvida. [23] Nesse sentido, *Venkataswamy* e colaboradores, em 2011, procuraram alguma influência, causada pelo meio, na eficácia protetora da vacina. Resultados mostraram que apesar do rato desenvolver uma resposta imune mais robusta no meio *Sauton*, observou-se que um rato imunizado com a vacina desenvolvida no meio *Middlebrook 7H9* mostrava um melhor controlo da infeção nos pulmões, concluindo por fim que a vacina desenvolvida no meio *Middlebrook 7H9* poderia apresentar melhor eficácia contra a infeção com MT em modelos animais, e potencialmente em humanos. Quanto à segurança, não se verificaram diferenças entre os dois meios.[24] Todavia, a hipótese mais defendida, como explicação para a diferença de eficácia encontrada, é a infeção prévia com micobactérias não tuberculosas (MNT), comum em países em desenvolvimento. Existem duas hipóteses que tentam explicar o mecanismo pelo qual as MNT interferem com a eficácia da BCG. Num lado, temos um efeito máscara, no qual a BCG não pode aumentar ainda mais o nível de imunidade induzida por MNT. Noutro a existência de uma imunidade pré-existente, levaria a uma inibição na capacidade de replicação da BCG, e como consequência uma limitação da sua eficácia. [25]

A par destes estudos, têm sido identificados benefícios noutras doenças, incluindo na lepra [26], asma [27], pneumonia infantil,[28] e na mortalidade global. *Aaby* e colaboradores, realizaram um estudo randomizado, com recém-nascidos com baixo peso, que poderiam receber BCG ao nascimento, ou mais tarde, de acordo com o programa de imunização (média de 7,7 semanas), de forma a estudar se a administração ao nascimento da BCG poderia reduzir a mortalidade. Os efeitos foram verificados apenas no primeiro mês, antes dos controlos receberem a BCG e todas as crianças receberem a vacina da difteria-tétano-tosse convulsa (DTP). Neste período, encontrou-se uma redução de 45% na mortalidade, tendo-se verificado menos mortes por sépsis, e infeção respiratória aguda e nenhuma por tuberculose, que já é rara neste período. Embora se tenha verificado este resultado positivo nas primeiras 4 semanas, o mesmo não foi encontrado após esta idade. [29]

Segurança

Tendo em conta a via de administração mais utilizada, a via intradérmica, as complicações da vacinação com BCG mais frequentes são reações locais *minor*, como eritema, endurecimento, sensibilidade, muitas vezes seguidas de ulceração no local da injeção, que após alguns meses, se converte numa pequena cicatriz. A ulceração local ou linfadenite regional são raras, ocorrendo em menos de 1/1000 indivíduos. Já a doença disseminada fatal é estimada em 0,19 a 1,56 por milhão de vacinas administradas, ocorrendo na grande maioria das vezes em indivíduos imunodeprimidos. [1]

Devido à elevada taxa de doença disseminada em crianças VIH positivo, a OMS reviu as suas recomendações, sendo atualmente contraindicada a imunização com a vacina BCG, em indivíduos com alterações de imunidade, (VIH sintomática, suspeita ou conhecimento de imunodeficiência congénita, leucemia, linfoma ou doença maligna generalizada), em doentes com tratamento com imunossuppressores (como corticosteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos, radiação) e na gravidez. [1]

Em relação ao VIH, mais concretamente, as recomendações existentes, é que não seja administrada BCG a recém-nascidos expostos a VIH, mas apenas quando seja comprovado que estes não estejam infetados. O que na prática, em países com recursos escassos, nem sempre é fácil. Nesse sentido, foram criadas medidas de forma a facilitar a decisão em vacinar ou não crianças em risco de estar infetadas com VIH. Assim, é aconselhado a administração com BCG em recém-nascidos, nos quais não se sabe se a mãe se encontra infetada com VIH, sendo neste caso, os benefícios maiores que os riscos. Quando não se sabe se o recém-nascido se encontra infetado com VIH, tendo a mãe diagnóstico de infeção, a decisão torna-se mais difícil. Se este não apresentar sinais ou sintomas sugestivos de infeção os benefícios normalmente superam os riscos, sendo aconselhado a vacinação. No caso de se identificar algum sinal ou sintoma sugestivo de infeção por VIH, os riscos superam os benefícios, não sendo aconselhado a imunização com BCG. Por fim, crianças com diagnóstico de infeção com VIH não devem ser imunizadas com BCG.[30]

Vias de administração

A OMS recomenda a administração intradérmica, preferencialmente no braço, na região deltoide, embora também seja utilizada a administração percutânea. [1] É o caso do Japão e da África do Sul, sendo estes os únicos países, com uma grande cobertura de vacinação com BCG que, desde de 2000, utilizam a via percutânea.[31] *Davids* e colaboradores ao compararem a via intradérmica com a via percutânea, verificaram uma maior resposta antigénio específica após a vacinação percutânea, prevendo uma possível alteração na eficácia da vacina. [32] Mais tarde, *Hawkridge* e colaboradores, realizaram um estudo randomizado, com o objetivo de comparar a incidência da tuberculose em crianças vacinadas com a BCG pela via percutânea com a via intradérmica. No final do estudo, verificaram equivalência entre as estas duas vias de administração, tanto em termos de segurança como eficácia. [31]

Outras vias de administração têm sido estudadas, no sentido de melhorar a vacinação da BCG, como é o caso das vias: oral e intranasal. No Brasil a BCG oral foi administrada a adultos como uma segunda dose, após uma primeira administração intradérmica na infância ou adolescência. Resultados mostraram uma boa tolerabilidade e uma amplificação do interferão gama (INF- γ) específico dos antigénios micobacterianos, após a vacinação com BCG oral. [33] Já *Clark* e colaboradores, ao compararem a BCG *Moreau* oral com a BCG *Danish* percutânea, encontraram equivalência estatisticamente significativa na proteção, avaliada pela sobrevivência às 30 semanas pós estudo e pela carga bacteriana nos pulmões e baço. [34]

Sable e colaboradores, ao compararem a via intranasal com a percutânea, concluíram que não havia melhoria na eficácia da administração intranasal versus a percutânea, apesar de terem encontrado um maior número de linfócitos T nos pulmões, INF- γ e interleucina 4 (IL-4)[35], ao contrário do que se verificou em estudos anteriores. [36, 37]

Diferentes estudos mostram eficácias semelhantes entre as várias vias de administração, [38, 39] sendo a favor da hipótese da via de administração ter importância *minor* na eficácia da vacina.

Idade

A OMS recomenda que as crianças devam ser vacinadas ao nascimento ou até às 40 semanas em recém-nascidos pré-termo, mas não se sabe a idade ótima para a vacinação. [1]

Kagina e colaboradores, num estudo controlado randomizado, na África do Sul verificaram que um atraso na administração até às 10 semanas de idade estava associado a um aumento do INF- γ , fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina 2 (IL-2), específicos, produzidos pelas células CD4+ em relação a crianças que receberam no primeiro dia. [40] Estes três elementos juntos parecem ser importantes para a proteção contra patógenos intracelulares, tais como o MT. [41] Estes resultados são a favor da hipótese que uma alteração na idade de administração, poderia alterar a eficácia da vacina. No entanto mais estudos são necessários para melhor compreensão deste item. [42]

Revacinação

A OMS não recomenda a revacinação com BCG, no entanto existem vários países que continuam a revacinar os adolescentes. *Roth* e colaboradores, num estudo randomizado, na Guiné-Bissau, não encontraram efeito benéfico da revacinação aos 18 meses, na mortalidade global. Contudo, houve um período durante o estudo, em que se teve de interromper a pesquisa, por aumento estatisticamente significativo da mortalidade, apenas no grupo das crianças revacinadas. Ao tentar perceber a causa deste aumento, percebeu-se que este poderia estar associado com uma campanha de suplementação com vitamina A ou ferro (não tendo sido possível avaliar estes dois fatores isoladamente); ou com uma campanha de atualização de vacinas em atraso, tendo-se encontrado uma diminuição na mortalidade, quando a DTP tinha sido administrada antes da segunda dose de BCG, e um aumento quando era tomada depois, sendo o momento da toma da DTP (antes ou depois da BCG) estatisticamente significativo na mortalidade. Quanto aos efeitos adversos, não se verificaram efeitos *major*, tendo-se verificado 5,3 % de crianças com uma reação local maior que 10 mm, não persistindo após seis meses. [43]. *Rodrigues* e colaboradores, num estudo *cluster* randomizado, em escolas de duas cidades brasileiras, não encontraram evidência estatisticamente significativa da eficácia da revacinação nas crianças em idades escolar (7 aos 14 anos). Mais tarde, *Barreto* e colaboradores, seguiram estas crianças por um tempo adicional de quatro anos. No final, verificaram uma eficácia protetora

estatisticamente significativa, apenas na cidade de Salvador. Quando analisadas as duas cidades em conjunto, a eficácia deixava de ser estatisticamente significativa. [44]

Suplementação com vitaminas

A OMS recomenda a administração de vitamina A, aos 6 meses de idade. Esta recomendação é baseada em vários estudos realizados, que mostram uma redução na generalidade da mortalidade em cerca de 30%, associada à suplementação com vitamina A. [45] No entanto quanto à administração simultânea com as vacinas de rotina, não se sabe se existe também essa redução na mortalidade, daí a existência de vários estudos na procura dessa resposta.

Atualmente, não existe evidência na melhoria da resposta imune e aumento da eficácia do BCG, com a suplementação com vitamina A. *Benn* e colaboradores, num estudo realizado na Guiné-Bissau, que pretendia testar a suplementação de vitamina A ao nascimento, juntamente com a BCG, não encontrou evidência de interação entre ambos. [46] Já no estudo de *Roth* e colaboradores, acima referido, os resultados encontrados sugerem que a revacinação com BCG, quando combinada com vitamina A pode estar associada a um aumento da mortalidade. [43]

Candidatas a vacinas para a tuberculose

Dados os benefícios da atual vacina na proteção contra doença disseminada na infância, algumas das novas vacinas passam por incorporar a BCG, modificando-a geneticamente de forma a criar uma vacina mais imunogénica. Neste caso em particular, as vacinas iriam substituir a vacina atual, sendo administradas logo ao nascimento.[47]

Outra abordagem passa pelo desenvolvimento de subunidades de vacinas *booster*, desenhadas para serem administradas após a vacinação com a BCG. Estas últimas podem ser administradas na infância, logo após a vacinação com a BCG, ou mais tarde, durante a adolescência, quando o efeito protetor da BCG começa a diminuir. As *booster* foram ainda desenvolvidas baseadas em duas abordagens. Uma incluía a utilização de vacinas proteicas, necessitando de adjuvantes para induzir altos níveis de imunidade celular. A alternativa foi a utilização de vetores virais recombinantes, uma vez que os vírus por si só, já produziam uma forte imunidade celular. [47]

As vacinas candidatas para a prevenção da tuberculose, atualmente em estudos clínicos encontram-se resumidas no quadro I. [48-58]

Das vacinas atualmente em investigação, a MVA85A encontra-se numa das fases mais avançadas dos estudos clínicos, [2] daí ser abordada com mais detalhe.

MVA85A

A MVA85A é uma estirpe recombinante atenuada do vírus *vaccinia Ankara* modificado expressando o antígeno 85A do MT. Em estudos pré-clínicos, resultados sugerem melhoria da proteção induzida pela BCG em ratos, porcos, primatas não humanos e gado. [59, 60] [61] Posteriormente, estudos de segurança realizados, inicialmente em indivíduos com teste da tuberculina negativo, e posteriormente em indivíduos vacinados com a BCG, revelaram aumento dos níveis de INF- γ antígeno específico. [62] Relativamente ao tempo para ser administrada em relação com a BCG, não parece haver diferenças na resposta quando administrada um mês ou muitos anos após a BCG. [63] Numa fase seguinte, foram realizados estudos em países com tuberculose endêmica, como a Gâmbia, posteriormente África do Sul, e mais recentemente Senegal. Os estudos realizados na Gâmbia e África do Sul mostraram resultados sobreponíveis, demonstrando segurança e imunogenicidade, embora este último parâmetro tenha sido comparável na população não previamente vacinada com BCG e na população vacinada. [64, 65] Mais recentemente, um estudo em crianças da Gâmbia, avaliou o efeito da coadministração desta vacina em crianças previamente vacinadas com a BCG, com as de rotina aconselhadas pela *Expanded Programme on Immunization*. Os resultados mostraram uma diminuição do INF- γ , AG85A específico, sendo este um indicador utilizado para avaliar a imunogenicidade desta vacina. [66] Perante este resultado, mais estudos são necessários, a fim de avaliar uma possível interferência entre vacinas, podendo ser necessário uma nova planificação.

Conclusão

Os cuidados de saúde primários desempenham um papel fundamental no controlo da tuberculose, numa primeira fase, através das ações de vacinação, e posteriormente com ações de rastreio, diagnóstico precoce e controlo da adesão ao tratamento, em cooperação com os cuidados de saúde secundários. Para tal, é importante a atualização pelo médico de família sobre investigações no campo da medicina preventiva.

Variados estudos mostram a importância da atual vacina para a tuberculose, como medida de controlo, principalmente no que respeita à eficácia na proteção nas formas mais graves da doença. [11, 12] Contudo, a contra-indicação do seu uso em indivíduos imunodeprimidos, uma das populações mais fortemente atingidas, [30] e a grande variabilidade de eficácia na proteção em adultos, [14] levanta a questão da urgência na descoberta de uma nova vacina, mais segura e/ou mais eficaz.

Nos últimos anos têm vindo a surgir candidatas, umas ainda em estudos com modelos animais, outras já em ensaios clínicos. Apesar do avanço neste campo, ainda se espera alguns anos, antes destas poderem ser colocadas em prática. Também, numerosos estudos têm surgido, procurando estratégias que possam vir a melhorar a eficácia da BCG.

Apesar dos avanços já encontrados, a tuberculose permanece um importante problema de saúde pública. Assim, é fundamental continuar as investigações, não só no campo da vacinação, como também na busca de outras medidas de controlo que possam melhorar o atual panorama.

Referências bibliográficas

1. *BCG vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec*, 2004. **79**(4): p. 27-38.
2. WHO, *Global Tuberculosis Control*, 2011, WHO: Geneva, Switzerland.
3. WHO, *The Global Plan to Stop TB 2011-2015*, 2010, WHO: Geneva, Switzerland.
4. *International Data Base World Population: 1950-2050*. 26/03/2012]; Available from: <http://www.census.gov/population/international/data/idb/worldpopgraph.php>.
5. *Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose: Ponto da situação epidemiológica e de desempenho*, 2012, Direção Geral de Saúde.
6. Lonnroth, K., et al., *Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development*. *Lancet*, 2010. **375**(9728): p. 1814-29.
7. Stevenson, C.R., et al., *Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence*. *BMC Public Health*, 2007. **7**: p. 234.
8. Wallis, R.S., *Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks*. *Lancet Infect Dis*, 2008. **8**(10): p. 601-11.
9. Oettinger, T., et al., *Development of the Mycobacterium bovis BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree*. *Tuber Lung Dis*, 1999. **79**(4): p. 243-50.
10. *Global routine vaccination coverage, 2010*. *Wkly Epidemiol Rec*, 2011. **86**(46): p. 509-13.
11. Colditz, G.A., et al., *The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature*. *Pediatrics*, 1995. **96**(1 Pt 1): p. 29-35.
12. Trunz, B.B., P. Fine, and C. Dye, *Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness*. *Lancet*, 2006. **367**(9517): p. 1173-80.
13. Fine, P.E., *Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity*. *Lancet*, 1995. **346**(8986): p. 1339-45.
14. Colditz, G.A., et al., *Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature*. *JAMA*, 1994. **271**(9): p. 698-702.

15. Hart, P.D. and I. Sutherland, *BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life*. Br Med J, 1977. **2**(6082): p. 293-5.
16. Russell, D.G., C.E. Barry, and J.L. Flynn, *Tuberculosis: What We Don't Know Can, and Does, Hurt Us*. Science, 2010. **328**(5980): p. 852-856.
17. Aronson, N.E., et al., *Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study*. JAMA, 2004. **291**(17): p. 2086-91.
18. Barreto, M.L., et al., *Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil*. Int J Tuberc Lung Dis, 2005. **9**(10): p. 1171-3.
19. Behr, M.A., et al., *Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray*. Science, 1999. **284**(5419): p. 1520-3.
20. Behr, M.A., *BCG--different strains, different vaccines?* Lancet Infect Dis, 2002. **2**(2): p. 86-92.
21. Ritz, N., et al., *Influence of BCG vaccine strain on the immune response and protection against tuberculosis*. FEMS Microbiol Rev, 2008. **32**(5): p. 821-41.
22. Elias, D., et al., *Poor immunogenicity of BCG in helminth infected population is associated with increased in vitro TGF-beta production*. Vaccine, 2008. **26**(31): p. 3897-902.
23. Petricevich, V.L., et al., *A single strain of Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin (BCG) grown in two different media evokes distinct humoral immune responses in mice*. Braz J Med Biol Res, 2001. **34**(1): p. 81-92.
24. Venkataswamy, M.M., et al., *In vitro culture medium influences the vaccine efficacy of Mycobacterium bovis BCG*. Vaccine, 2012. **30**(6): p. 1038-49.
25. Brandt, L., et al., *Failure of the Mycobacterium bovis BCG vaccine: some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis*. Infect Immun, 2002. **70**(2): p. 672-8.
26. !!! INVALID CITATION !!!
27. El-Zein, M., et al., *Does BCG vaccination protect against the development of childhood asthma? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies*. Int J Epidemiol, 2010. **39**(2): p. 469-86.

28. Niobey, F.M.L., et al., *Fatores de risco para morte por pneumonia em menores de um ano em uma região metropolitana do sudeste do Brasil: um estudo tipo caso-controle*. Revista de Saúde Pública, 1992. **26**: p. 229-238.
29. Aaby, P., et al., *Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period?* J Infect Dis, 2011. **204**(2): p. 245-52.
30. *Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection*. Wkly Epidemiol Rec, 2007. **82**(21): p. 193-6.
31. Hawkridge, A., et al., *Efficacy of percutaneous versus intradermal BCG in the prevention of tuberculosis in South African infants: randomised trial*. BMJ, 2008. **337**: p. a2052.
32. Davids, V., et al., *The effect of bacille Calmette-Guerin vaccine strain and route of administration on induced immune responses in vaccinated infants*. J Infect Dis, 2006. **193**(4): p. 531-6.
33. Cosgrove, C.A., et al., *Boosting of cellular immunity against Mycobacterium tuberculosis and modulation of skin cytokine responses in healthy human volunteers by Mycobacterium bovis BCG substrain Moreau Rio de Janeiro oral vaccine*. Infect Immun, 2006. **74**(4): p. 2449-52.
34. Clark, S.O., et al., *Oral delivery of BCG Moreau Rio de Janeiro gives equivalent protection against tuberculosis but with reduced pathology compared to parenteral BCG Danish vaccination*. Vaccine, 2010. **28**(43): p. 7109-16.
35. Sable, S.B., et al., *Cellular immune responses to nine Mycobacterium tuberculosis vaccine candidates following intranasal vaccination*. PLoS One, 2011. **6**(7): p. e22718.
36. Chen, L., et al., *Single intranasal mucosal Mycobacterium bovis BCG vaccination confers improved protection compared to subcutaneous vaccination against pulmonary tuberculosis*. Infect Immun, 2004. **72**(1): p. 238-46.
37. Giri, P.K., I. Verma, and G.K. Khuller, *Protective efficacy of intranasal vaccination with Mycobacterium bovis BCG against airway Mycobacterium tuberculosis challenge in mice*. J Infect, 2006. **53**(5): p. 350-6.

38. Abolhassani, M., et al., *Mycobacterium bovis BCG induces similar immune responses and protection by rectal and parenteral immunization routes*. *Infect Immun*, 2000. **68**(10): p. 5657-62.
39. Palendira, U., et al., *Lymphocyte recruitment and protective efficacy against pulmonary mycobacterial infection are independent of the route of prior Mycobacterium bovis BCG immunization*. *Infect Immun*, 2002. **70**(3): p. 1410-6.
40. Kagina, B.M., et al., *Delaying BCG vaccination from birth to 10 weeks of age may result in an enhanced memory CD4 T cell response*. *Vaccine*, 2009. **27**(40): p. 5488-95.
41. Forbes, E.K., et al., *Multifunctional, high-level cytokine-producing Th1 cells in the lung, but not spleen, correlate with protection against Mycobacterium tuberculosis aerosol challenge in mice*. *J Immunol*, 2008. **181**(7): p. 4955-64.
42. Hanekom, W.A., et al., *Tuberculosis research update*. *Trop Med Int Health*, 2010. **15**(8): p. 981-9.
43. Roth, A.E., et al., *Effect of revaccination with BCG in early childhood on mortality: randomised trial in Guinea-Bissau*. *BMJ*, 2010. **340**: p. c671.
44. Barreto, M.L., et al., *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*, 2011. **29**(31): p. 4875-7.
45. Fawzi, W.W., et al., *Vitamin A supplementation and child mortality. A meta-analysis*. *JAMA*, 1993. **269**(7): p. 898-903.
46. Benn, C.S., *Combining vitamin A and vaccines: convenience or conflict?* *Dan Med J*, 2012. **59**(1): p. B4378.
47. McShane, H., *Tuberculosis vaccines: beyond bacille Calmette-Guerin*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2011. **366**(1579): p. 2782-9.
48. von Reyn, C.F., et al., *Prevention of tuberculosis in Bacille Calmette-Guerin-primed, HIV-infected adults boosted with an inactivated whole-cell mycobacterial vaccine*. *AIDS*, 2010. **24**(5): p. 675-85.

49. Abel, B., et al., *The novel tuberculosis vaccine, AERAS-402, induces robust and polyfunctional CD4+ and CD8+ T cells in adults.* Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**(12): p. 1407-17.
50. Von Eschen, K., et al., *The candidate tuberculosis vaccine Mtb72F/AS02A: Tolerability and immunogenicity in humans.* Hum Vaccin, 2009. **5**(7): p. 475-82.
51. Vilaplana, C., et al., *Double-blind, randomized, placebo-controlled Phase I Clinical Trial of the therapeutical antituberculous vaccine RUTI.* Vaccine, 2010. **28**(4): p. 1106-16.
52. Grode, L., et al., *Increased vaccine efficacy against tuberculosis of recombinant Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin mutants that secrete listeriolysin.* J Clin Invest, 2005. **115**(9): p. 2472-9.
53. van Dissel, J.T., et al., *Ag85B-ESAT-6 adjuvanted with IC31 promotes strong and long-lived Mycobacterium tuberculosis specific T cell responses in naive human volunteers.* Vaccine, 2010. **28**(20): p. 3571-81.
54. Wang, J., et al., *Single mucosal, but not parenteral, immunization with recombinant adenoviral-based vaccine provides potent protection from pulmonary tuberculosis.* J Immunol, 2004. **173**(10): p. 6357-65.
55. Skeiky, Y.A., et al., *Non-clinical efficacy and safety of HyVac4:IC31 vaccine administered in a BCG prime-boost regimen.* Vaccine, 2010. **28**(4): p. 1084-93.
56. Sun, R., et al., *Novel recombinant BCG expressing perfringolysin O and the over-expression of key immunodominant antigens; pre-clinical characterization, safety and protection against challenge with Mycobacterium tuberculosis.* Vaccine, 2009. **27**(33): p. 4412-23.
57. Hoft, D.F., et al., *A new recombinant bacille Calmette-Guerin vaccine safely induces significantly enhanced tuberculosis-specific immunity in human volunteers.* J Infect Dis, 2008. **198**(10): p. 1491-501.
58. *Tuberculosis vaccine candidates - 2011* in 2011, Stop TB tuberculosis.
59. Vordermeier, H.M., et al., *Viral booster vaccines improve Mycobacterium bovis BCG-induced protection against bovine tuberculosis.* Infect Immun, 2009. **77**(8): p. 3364-73.

60. Williams, A., et al., *Boosting with poxviruses enhances Mycobacterium bovis BCG efficacy against tuberculosis in guinea pigs*. *Infect Immun*, 2005. **73**(6): p. 3814-6.
61. Verreck, F.A., et al., *MVA.85A boosting of BCG and an attenuated, *phoP* deficient *M. tuberculosis* vaccine both show protective efficacy against tuberculosis in rhesus macaques*. *PLoS One*, 2009. **4**(4): p. e5264.
62. McShane, H., et al., *Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing antigen 85A boosts BCG-primed and naturally acquired antimycobacterial immunity in humans*. *Nat Med*, 2004. **10**(11): p. 1240-4.
63. Pathan, A.A., et al., *Boosting BCG with recombinant modified vaccinia ankara expressing antigen 85A: different boosting intervals and implications for efficacy trials*. *PLoS One*, 2007. **2**(10): p. e1052.
64. Brookes, R.H., et al., *Safety and immunogenicity of the candidate tuberculosis vaccine MVA85A in West Africa*. *PLoS One*, 2008. **3**(8): p. e2921.
65. Hawkrige, T., et al., *Safety and immunogenicity of a new tuberculosis vaccine, MVA85A, in healthy adults in South Africa*. *J Infect Dis*, 2008. **198**(4): p. 544-52.
66. Ota, M.O., et al., *Immunogenicity of the tuberculosis vaccine MVA85A is reduced by coadministration with EPI vaccines in a randomized controlled trial in Gambian infants*. *Sci Transl Med*, 2011. **3**(88): p. 88ra56.

Quadro I: Vacinas candidatas para a prevenção da tuberculose, atualmente em estudos clínicos

Fase	Nome	Mecanismo de ação	Tipo de vacina	Indicações	População alvo	Resultados
III	<i>Mycobacterium vaccae</i> [48,58]	Micobactéria não tuberculosa, inativada inteira	Micobactéria inativada	<i>Booster</i> Pós-infecção Imunoterapia	Adultos infetados com vírus da imunodeficiência humana, pré vacinados com BCG*	Fase III completa. <i>Reyn</i> e colaboradores num estudo em indivíduos infetados com vírus da imunodeficiência humana encontraram eficácia estatisticamente significativa na prevenção da tuberculose com diagnóstico definitivo. Não foram encontradas alterações na contagem de células CD4+ ou na carga viral, ou reações adversas estatisticamente significativas.
I Ib	MVA85A [58-66]	<i>Vaccinia Ankara</i> modificada com expressão do antígeno do <i>Mycobacterium</i>	Vetores virais	<i>Booster</i> Pós-infecção Imunoterapia	Adolescentes e crianças pré vacinados com BCG*; Adultos infetados com vírus da	---

		<i>tuberculosis: 85A.</i>			imunodeficiência humana	
	Aeras 402 [49,58]	Adenovírus serótipo 35 com expressão dos antígenos do <i>Mycobacterium tuberculosis: 85A, 85B, e TB10.4.</i>	Vetores virais	<i>Booster</i>	Crianças pré vacinadas com BCG*; Crianças e adultos.	<i>Abel</i> e colaboradores verificaram que esta vacina apresentava tolerabilidade aceitável e imunogenicidade em adultos saudáveis.
II	M72+AS01 [50,58]	Fusão proteica de dois antígenos do <i>Mycobacterium tuberculosis: Rv1196 e Rv0125, com um adjuvante (AS01).</i>	Proteínas de fusão recombinantes	<i>Booster</i> Pós-infecção	Adolescentes/Adultos Crianças	<i>Von Eschen</i> e colaboradores verificaram que esta vacina apresentava tolerabilidade aceitável e imunogenicidade em adultos saudáveis.
	RUTI [51,58]	Fragmentos da <i>Mycobacterium</i>	Micobactéria inativada	<i>Booster</i> Pós-infecção	Adultos infetados com vírus da	<i>Vilaplana</i> e colaboradores verificaram que esta vacina apresentava tolerabilidade

		<i>tuberculosis</i>		Imunoterapia	imunodeficiência humana	aceitável em humanos.
	VPM 1002 [52,58]	Expressão da listeriolisina, em associação com a deleção da urease C.	BCG* Recombinante (vacinas vivas atenuadas)	<i>Primer</i> <i>Booster</i>	---	<i>Grode</i> e colaboradores verificaram uma melhor proteção desta vacina em relação à BCG*, em modelos murinos, e uma maior segurança, em ratos com imunodeficiência.
	Hybrid 1 + IC-31 [53,58]	Fusão proteica de dois antígenos do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : ESAT-6 e 85B, com um adjuvante (IC-31).	Proteínas de fusão recombinantes	<i>Primer</i> <i>Booster</i> Pós-infecção	Adolescentes; Adultos	<i>Dissel</i> e colaboradores verificaram que a vacina apresentava tolerabilidade aceitável em humanos.
I	AdAg85A [54,58]	Adenovirus serótipo 5 com expressão do antígeno do <i>Mycobacterium</i>	Vetores virais	<i>Primer</i> <i>Booster</i> Pós-infecção	Crianças; Adolescentes; Indivíduos infetados com vírus da	<i>Wang</i> e colaboradores verificaram que a administração nasal desta vacina oferecia uma resposta imune mais robusta que a BCG* percutânea, em modelos murinos.

		<i>tuberculosis</i> : 85A.			imunodeficiência humana	
Hybrid 1 + CAF01[58]	Fusão proteica de dois antígenos do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : ESAT-6 e 85B, com um adjuvante (CAF01).	Proteínas de fusão recombinantes	<i>Primer</i> <i>Booster</i> Imunoterapia	Adolescentes; Adultos	---	
Hyvac 4 + IC-31[55,58]	Fusão proteica de dois antígenos do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : 85 B e TB10.4, com um adjuvante (IC-31).	Proteínas de fusão recombinantes	<i>Booster</i>	Crianças	<i>Skeiky</i> e colaboradores verificaram em modelos animais (porco) pré vacinados com BCG*, que esta vacina ao ser utilizada como <i>booster</i> , amplificava a imunogenicidade, aumentando a proteção oferecida pela BCG*.	
Aeras 422 [56,58]	Expressão da perfringolisina O em	BCG* Recombinante	<i>Primer</i>	Crianças	<i>Sun</i> e colaboradores verificaram uma maior segurança que a BCG* em ratos	

		associação com o aumento de expressão de vários antígenos do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : tais como o 85A, 85B e Rv3407.	(vacinas vivas atenuadas)			com imunodeficiência.
rBCG30 [57,58]	Aumento de expressão do antígeno do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : 85 B.	BCG* Recombinante (vacinas vivas)	<i>Booster</i> Pós-infecção	Recém-nascidos Adolescentes Adultos	Fase I completa. <i>Hoft</i> e colaboradores verificaram que esta vacina apresentava tolerabilidade aceitável, e imunogenicidade em humanos.	
<i>Mycobacterium smegmatis</i> [58]	Micobactéria inativada inteira	Micobactéria inativada	<i>Booster</i> Pós-infecção Imunoterapia	---	Fase I completa	

*BCG: *Bacillus Calmette-Guérin*

Anexos

Normas para apresentação de artigos à revista: Arquivos de Medicina.

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $p < 0,0001$.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word[®], formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.