**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA**

**CURSO DE MEDICINA**

A blue shield with a sun rays and a blue banner

Description automatically generated with medium confidence

**ANDRESSA KELLY RODRIGUES VIEIRA SILVA**

**E**

**JÚLIA LOPES BERNARDES**

**EFETIVIDADE DAS VACINAS NO CALENDÁRIO VACINAL BRASILEIRO:**

UMA ANÁLISE DO MECANISMO DE IMUNIZAÇÃO TREINADA

**Goiânia – GO**

**2024**

**ANDRESSA KELLY RODRIGUES VIEIRA SILVA**

**E**

**JÚLIA LOPES BERNARDES**

**EFETIVIDADE DAS VACINAS NO CALENDÁRIO VACINAL BRASILEIRO:**

UMA ANÁLISE DO MECANISMO DE IMUNIZAÇÃO TREINADA

Artigo apresentado no curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), como requisito para aprovação da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientador: Prof. Dr. Clayson Moura Gomes

**Goiânia – GO**

**2024**

**Resumo.** A presente revisão narrativa busca elucidar os mecanismos subjacentes à imunidade treinada conferida por vacinas administradas durante o primeiro ano de vida, conforme descrito no calendário de vacinação brasileiro. O conceito de imunidade treinada refere-se à reprogramação funcional de médio prazo das células imunes inatas, desencadeada por injúrias exógenas ou endógenas. A imunidade treinada é um mecanismo de adaptação a longo prazo das células imunes inatas, não um programa transcricional ou funcional específico. Vários estímulos, sendo um deles a administração de imunizantes, podem induzir diferentes perfis de imunidade treinada. A vacina correspondente ao bacilo de Calmette-Guérin (BCG) é a vacina com mais estudos a respeito da indução da imunidade treinada, no entanto, o presente artigo traz esse mecanismo de forma significativa em outras vacinas que compõem o primeiro ano de vida no Calendário Vacinal Brasilero. Uma busca abrangente na literatura foi realizada em diversas bases de dados, incluindo PubMed, ScieLO, o Ministério da Saúde (MS) e renomadas revistas de imunologia. Notavelmente, foram identificados efeitos heterólogos significativos, destacando a importância crítica da vacinação.

**Palavras chaves:** Imunidade treinada, BCG, Calendário Vacinal Brasileiro, primeiro ano de vida.

**Abstract.** This narrative review aims to elucidate the underlying mechanisms of trained immunity conferred by vaccines administered during the first year of life, as outlined in the Brazilian vaccination schedule. The concept of trained immunity refers to the medium-term functional reprogramming of innate immune cells triggered by exogenous or endogenous injuries. Trained immunity is a long-term adaptation mechanism of innate immune cells, rather than a specific transcriptional or functional program. Various stimuli, including the administration of immunizations, can induce different profiles of trained immunity. The vaccine corresponding to the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) is the vaccine with the most studies regarding the induction of trained immunity; however, this article highlights this mechanism significantly in other vaccines that are part of the first year of life in the Brazilian Vaccination Schedule. A comprehensive search of the literature was conducted across various databases, including PubMed, ScieLO, the Ministry of Health (MS), and renowned immunology journals. Notably, significant heterologous effects were identified, underscoring the critical importance of vaccination.

Keywords: Trained immunity, BCG, Brazilian Vaccination Schedule, first year of life.

**INTRODUÇÃO**

O conceito de imunidade treinada descreve a reprogramação funcional a médio prazo das células imunes inatas, que é evocada por injúrias exógenas ou endógenas e que leva a uma resposta alterada a um segundo desafio após o retorno a um estado não ativado. A resposta secundária ao estímulo inespecífico subsequente pode ser alterada de tal forma que as células respondam mais ou menos fortemente do que à resposta primária, conferindo respostas ajustadas ao contexto e ao tempo. É importante ressaltar que a imunidade treinada representa o conceito de adaptação a longo prazo das células imunitárias inatas e não um programa transcricional ou funcional específico: diferentes estímulos (por exemplo, β-glucano, Liposssacarídeo (LPS) ou o bacilo Calmette-Guérin (BCG) vacina) podem induzir diferentes programas de imunidade treinados (Valente et al., 2020).

Em contraste com as respostas imunes adaptativas, a reprogramação epigenética das vias transcricionais - em vez da recombinação genética - medeia a imunidade treinada. Foi comprovado que o fenótipo imunológico da imunidade treinada dura pelo menos 3 meses e até 1 ano, embora a proteção heteróloga contra infecções induzidas por vacinas vivas possa durar até 5 anos. No entanto, mesmo considerando isto, a imunidade treinada é geralmente reversível e tem vida mais curta do que a memória imunológica adaptativa específica do epítopo clássico.

A reprogramação epigenética através da modificação de histonas nos elementos reguladores de genes específicos tem sido relatada como um dos mecanismos associados à indução de imunidade treinada em humanos e camundongos. Essas modificações podem levar à expressão e/ou repressão de genes que estão relacionados ao aumento da proteção contra infecções secundárias após a vacinação, com melhor reconhecimento de patógenos e respostas inflamatórias mais rápidas.

O termo imunidade treinada, proposto de forma pioneira em 2011 por um imunologista romeno, Mihai G. Netea, foi trazido com a finalidade de caracterizar a memória imunológica gerada pelo sistema imune inato de mamíferos. Sendo assim, a imunidade treinada é a capacidade do sistema imune inato de responder de forma mais acentuada e eficiente quando um contato imune ocorre pela segunda vez no organismo, podendo ser desencadeado por um mesmo patógeno, ou um patógeno distinto.

É importante ressaltar que a imunidade treinada representa o conceito de adaptação a médio prazo das células imunitárias inatas e não um programa transicional ou funcional específico, logo, diferentes estímulos podem induzir diferentes programas de imunidade treinada. Portanto, é interessante ressaltar que a organização vacinal brasileira, uma vez comprida de acordo com o Calendário Vacinal, contribui para uma proteção imunológica significativa além da sua função alvo, por meio da chamada imunidade treinada (Netea *et al.*, 2020).

Analisando o calendário vacinal do Ministério da Saúde do Brasil, são 11 vacinas necessárias para serem administradas até um ano de idade. O primeiro ano de vida é composto pela administração das seguintes vacinas: BCG e Hepatite B no primeiro mês, DTP, Haemophilus Influenza B, Poliomielite, Rotavírus e pneumocócicas conjugadas no segundo mês; Meningocócica C no terceiro mês; Influenza no sexto; febre amarela no nono mês; e para completar os doze meses de vida, a vacina do tríplice viral nesse período. Calendário Vacinal representado por meio do quadro 1 (Brasil, 2024).

Uma extensa coleção de dados epidemiológicos argumenta que vacinas vivas, como a BCG, a do sarampo, a da varíola e a oral contra a poliomielite, têm efeitos protetores benéficos e inespecíficos contra outras infecções além das doenças-alvo. Posteriormente, ensaios de prova de princípio com a vacina BCG em adultos e crianças demonstraram que esta vacina induz ativação inespecífica de células imunes inatas. Curiosamente, tanto estudos epidemiológicos como imunológicos demonstraram que os efeitos da vacina podem durar meses, mas também podem ser modificados ou mesmo revertidos quando é administrada uma vacina não viva. Além disso, a vacinação BCG levou à proteção contra microrganismos em modelos de infecção humana controlada, como febre amarela ou malária, e isto foi associado a uma atividade pró-inflamatória aumentada de monócitos. Em segundo lugar, certas infecções, como a malária, induzem um estado de hiper responsividade que é funcionalmente equivalente à indução de imunidade treinada. Finalmente, há evidências de que a vacinação BCG pode induzir efeitos imunológicos antitumorais, levando à prevenção ou tratamento de doenças malignas, como câncer de bexiga, melanoma, leucemia e linfoma. Notavelmente, estes efeitos anticancerígenos do BCG parecem depender da sua capacidade de induzir imunidade treinada em monócitos e macrófagos (Nóvoa *et al.*, 2020).

Nesse sentido, temos o Brasil como um cenário ideal para realizar um estudo sobre esse tema, tendo em vista seu extenso calendário vacinal, com o Programa Nacional de Imunização. Durante os 46 anos de história do PNI, é crescente sua importância na introdução de novas vacinas e na ampliação da cobertura vacinal do Brasil, bem como no investimento em sistemas de   informação capazes de sinalizar as potencialidades   e dificuldades do programa.  No período de 1994 a 2019, verificou-se que o PNI chegou a uma cobertura vacinal de 73,49% em média no território nacional, obtendo destaque a Região Centro-Oeste que, diante de todas as vacinas ofertadas, possui taxa de 77,13% de cobertura (Beltrão *et al*., 2020).

Assim, percebe-se a importância do atual estudo, cujo evidencia os efeitos positivos na imunidade que vão além de benefícios diretos de cada vacina. O assunto é de grande relevância aos profissionais de saúde, que saberão orientar de maneira correta e aos pais, que compreenderão a importância da vacinação de seus filhos. Além disso, terá um importante papel no debate do movimento antivacina, pois esclarecerá algumas verdades infundadas. E será, um estudo voltado principalmente ao cenário brasileiro, visto que são todas parte do Programa Nacional de Imunização (Quadro 01). Portanto, o objetivo do estudo está em estabelecer a influência das vacinas do primeiro ano de vida em outras doenças, por meio da imunidade treinada e como isso reforça ainda mais a importância e necessidade da vacinação.

**Quadro 1- Vacinas do Calendário Nacional para o primeiro ano de idade**

|  |  |
| --- | --- |
| **Vacina** | **Faixa Etária** |
| BCG | Ao nascer |
| Hepatite B | Ao nascer |
| Pentavalente (DTPa + Hib + VIP) | 2, 4 e 6 meses |
| Poliomielite | 2, 4 e 6 meses |
| Rotavírus | 2 e 4 meses |
| Pneumocócica 10-valente | 2 e 4 meses |
| Meningocócica C | 3 e 5 meses |
| Influenza | A partir de 6 meses (anualmente) |
| Febre Amarela | A partir de 9 meses |
| Tríplice Viral (SCR) | A partir de 12 meses |

**Fonte:** Brasil, 2024.

**METODOLOGIA**

O estudo é uma revisão narrativa da literatura que visa investigar e esclarecer a possibilidade de que as vacinas do calendário vacinal para crianças até 2 anos possam desenvolver uma imunidade treinada, além de reforçar os principais benefícios propostos originalmente.  Para a escolha dos artigos foram usados como descritores os nomes das vacinas associadas ao termo imunidade treinada com o uso do operador booleano "AND" em todas as pesquisas realizadas.

Foram selecionados textos publicados até o ano de 2023, em português e inglês, e que atendessem ao tema proposto. Não foram incluídos no presente estudo textos publicados antes do ano de 2010, aqueles que não atendem ao tema ou ainda os que não se encontravam no idioma português ou inglês. Após a análise dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para escolha do tema, foram selecionados os estudos pertinentes para a atual pesquisa.

No estudo os resultados foram separados em um tópico específico para cada vacina fornecida pelo Programa Nacional de Imunização (PNI), além de separar quais vacinas são administradas em cada mês de vida e detalhando quais são as recomendações de órgãos especializados.

**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Como o trabalho será publicado em revista científica os direitos autorais ficarão com o periódico.

**REFERÊNCIAS**

AMIRLAK, L., *et al*. Effectiveness of booster BCG vaccination in preventing COVID-19 infection. **Hum. Vaccines Immunother**, v. 17, n. 11, p. 3913-3915, nov. 2021.

ARAKI, T., *et al*. Analysis of factors associated with development of Bacille Calmette-Guérin inoculation site change in patients with Kawasaki disease. **J Int Med Res**, v. 46, n. 4, p. 1640 – 1648, abr. 2018.

ARAUJO, A. C. V. S. C. DE. Avaliação da proteção induzida pela imunidade treinada mediada pela cepa vacinal BCG contra a infecção pela bactéria patogênica Brucella abortus. **repositorio.ufmg.br**, ago. 2020.

ASPATWAR, A. *et al*. Tuberculosis vaccine BCG: the magical effect of the old vaccine in the fight against the COVID-19 pandemic. **International reviews of immunology**, v. 41, n. 2, p. 283-296, mai. 2021.

AZNAR, M. A.; MOLINA, C.; TEIJEIRA, A., *et al*. Repurposing the yellow fever vaccine for intratumoral immunotherapy. **EMBO Mol Med**, v. 12, n. 1, p. 10375, jan. 2020.

BARBOSA, V. *et al*. Nível de imunidade contra a poliomielite em um grupo de crianças vacinadas de acordo com o calendário oficial de imunização (São Paulo, Brasil). **Revista de Saúde Pública**, v. 12, n. 3, p. 326–332, set. 1978.

BELTRÃO, R. P. L., *et al*. Perigo do movimento antivacina: análise epidemio-literária do movimento antivacinação no Brasil. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 6, p. 3088, abr. 2020.

BLOK, B. A., *et al*., Opposite effects of Vaccinia and modified Vaccinia Ankara on trained immunity. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis**, v. 38, n. 3, p. 449–456, mar. 2019.

BRASIL, 2021 a.  Governo de Santa Catarina. **Estudo preliminar indica que vacina tríplice viral diminui pela metade o risco de ter Covid-19 sintomática**. Disponível em: <https://www.sc.gov.br/noticias/temas/ciencia-e-tecnologia/estudo-preliminar-indica-que-vacina-triplice-viral-diminui-pela-metade-o-risco-de-ter-covid-19-sintomatica>. Acesso em: 01 ago. 2024.

BRASIL, 2021 b. Ministério da Saúde. **Estratégia Saúdeda Família**. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/ape/esf/>. Acesso em 03 de setembro de 2021.

BRASIL, 2022 a. **Brasil atinge 52% de cobertura vacinal contra a poliomielite; entenda a importância da vacinação**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/brasil-atinge-52-de-cobertura-vacinal-contra-a-poliomielite-entenda-a-importancia-da-vacinacao>. Acesso em: 02 ago. 2024.

BRASIL, 2022 b. **Vacina Pneumo 10 oferece imunidade importante contra doenças pulmonares**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/vacina-pneumo-10-oferece-imunidade-importante-contra-doencas-pulmonares>. Acesso em: 03 ago. 2024.

BRASIL, 2024 a. Ministério Da Saúde Secretaria De Vigilância Em Saúde E Ambiente. **Instrução Normativa Do Calendário Nacional De Vacinação 2024**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/publicacoes/instrucao-normativa-calendario-nacional-de-vacinacao-2024.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2024.

BRASIL, 2024 b. Ministério da Saúde. **01/7 – Dia da Vacina BCG | Biblioteca Virtual em Saúde MS.** Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/01-7-dia-da-vacina-bcg-4/>. Acesso em: 01 ago. 2024.

BRASIL, 2024 c. Ministério da Saúde. **Calendário de Vacinação**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/calendario>. Acesso em: 12 ago. 2024.

BRASIL, 2024 d. Ministério da Saúde. **Calendário de Vacinação**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/calendario>. Acesso em: 12 ago. 2024.

BRASIL, 2024 e. Pentavalente. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/p/pentavalente>. Acesso em: 02 ago. 2024.

BRASIL, 2024 f. **Vacinação: 22 estados têm aumento na cobertura da Tríplice Viral**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/maio/vacinacao-22-estados-tem-aumento-na-cobertura-da-triplice-viral#:~:text=A%20tr>. Acesso em: 28 set. 2024.

CARVALHO, M. F.; GILL, D. Rotavirus vaccine efficacy: current status and areas for improvement. **Hum Vaccin Immunother**, v. 15, n. 6, p. 1237-1250, set. 2018.

CHAKRABORTY, C.  *et al.* Ongoing Clinical Trials of Vaccines to Fight against COVID-19 Pandemic. **Immune Network**, v.  21, n.  1, p e5, jan. 2021.

CHENG, S. C., *et al*. Mtor- and Hif-1alpha-Mediated Aerobic Glycolysis as Metabolic Basis for Trained Immunity. Science, v. 345, p. 1250684, Sep 2014.

CHUMAKOV, K., *et al*., Can existing live vaccines prevent COVID-19? **Science**, v. 368, n. 6496, p. 1187–1188, jun. 2020.

CHUMAKOV, K., *et al.*, Old vaccines for new infections: Exploiting innate immunity to control COVID-19 and prevent future pandemics. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A**, v. 118, n. 21, p. e2101718118, mai. 2021.

COMSTOCK, G. W. The International tuberculosis campaign: a pioneering venture in mass vaccination and research. **Clin Infect Dis**, v. 19, n. 3, p. 528–40, set. 1994.

COSTA CLEMENS, S. A. *et al*. The role of a genetically stable, novel oral type 2 poliovirus vaccine in the poliomyelitis endgame. **Revista Panamericana De Salud Publica = Pan American Journal of Public Health**, v. 47, p. e99, 2023

CRUZ, M. C.; CAMARGOS, P.; NASCIMENTO-CARVALHO, C. M. Impact of meningococcal C conjugate vaccine on incidence of invasive meningococcal disease in an 18-year time series in Brazil and in distinct Brazilian regions. **Trop Med Int Health**, v. 27, n. 3, p. 280–289, jan. 2022.

DHIMAM, R. *et al*. IL-22 produced by human NK cells inhibits growth of Mycobacterium tuberculosis by enhancing phagolysosomal fusion. **Journal of immunology**, v. 183, n. 10, p. 6639-45, nov. 2009.

DOS SANTOS, J. C., *et al*. Non-specific effects of BCG in protozoal infections: tegumentary leishmaniasis and malaria. **Clin Microbiol Infect**, v. 25, n. 12, p. 1479-1483, dec. 2019.

DOS SANTOS, J.C. *et al*. Non-specific effects of BCG in protozoal infections: tegumentary leishmaniasis and malaria. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 12, p. 1479 – 1483, dez. 2019.

FERGUSON N. M., *et al*., Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. **Imperial College**, London, UK, 2020.

FOX JP. **Modos de acción de las vacunas antipoliomielíticas en relación com la immunidad resultante**. In: Simpósio Internacional sobre el control de La Poliomyelitis. Washington: Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica 1985; 484: 77-82.

GARLY, MAY-LILL, *et al*. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa. A non-specific beneficial effect of BCG? **Vaccine**, v. 21, n. 21-22, p. 2782-90, jun. 2003.

GARRIDO-GARCÍA, L. M., *et al*. Reaction of the BCG scar in the acute phase of Kawasaki Disease in Mexican children. **Pediatr Infect Dis J**, v. 36, n. 10, p. 237– 241, out. 2017.

HIGGINS, J. P. T. *et al*. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. **BMJ**, v. 355, p. 5170, out. 2016

HUPERT, NATHANIEL *et al*. Heterologous vaccination interventions to reduce pandemic morbidity and mortality: Modeling the US winter 2020 COVID-19 wave. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,** v. 119, n. 3, p. e2025448119, jan. 2022.

IBARRA, C., *et al*. BCG-induced cytokine release in bladder cancer cells is regulated by Ca2+ signaling. **Mol Oncol**, v. 13, n. 2, p. 202–211, fev. 2019.

KANDASAMY, R., *et al*. Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. **BMJ**, v. 355, p. i5225, out. 2016.

KANDEIL, A. *et al*. Common childhood vaccines do not elicit a cross-reactive antibody response against SARS-CoV-2. **PloS one**, v. 15, n. 10, p. 0241471, out. 2020.

KANNAN, SAATHVIK R et al. “Omicron SARS-CoV-2 variant: Unique features and their impact on pre-existing antibodies.” *Journal of autoimmunity* vol. 126 (2022): 102779. doi:10.1016/j.jaut.2021.102779

KAPOULA, G. V. *et al* . Influenza and Pneumococcal Vaccination and the Risk of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Diagnostics**, v. 12, n. 12, p. 3086, dez. 2022.

KAPOULA, G. V.; VENNOU, K. E.; BAGOS, P. G. Influenza and Pneumococcal Vaccination and the Risk of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Diagnostics**, v. 12, n. 12, p. 3086, dez. 2022

KAWASAKI, T. Two cases with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome possibly induced by vaccinia or measles vaccination. **Jpn J Pediatr**, v. 23, p. 657-662, 1970.

KHATTAK, Z. E.; ANJUM, F. **Haemophilus influenzae Infection**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562176/>. Acesso em: 20 ago. 2024.

KLEINNIJENHUIS, J. *et al*. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, n. 43, p. 17537-42, out. 2012.

KLEINNIJENHUIS, J. *et al*. BCG-induced trained immunity in NK cells: Role for non-specific protection to infection. **Clinical immunology**, v. 155, n. 2, p. 213-9, dez. 2014.

KLEINNIJENHUIS, J., *et al*. Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity. ***Journal of innate immunity*** vol. 6, n. 2, p. 152-8, out. 2013.

LAMB, D. J.; EALES, L. J.; FERNS, G. A. Immunization with bacillus Calmette-Guerin vaccine increases aortic atherosclerosis in the cholesterol-fed rabbit. **Atherosclerosis**, v. 143, n. 1,p. 105–113, mar. 1999.

LI, Q., *et al*. Modeling the impact of mass influenza vaccination and public health interventions on COVID-19 epidemics with limited detection capability. **Math. Biosci**, v. 325, p. 108378, jul. 2020.

LUGOSI, L. Theoretical and methodological aspects of BCG vaccine from the discovery of Calmette and Guérin to molecular biology. A review. **Tuber Lung Dis**, v. 73, n. 5, p. 252 – 261, out. 1992.

MAKAROVA, E. *et al*. Vaccine and COVID-19: Measles Protein   Homology   May   Contribute   to   Cross-Reactivity   or   to   Complement Activation Protection. **MBio,** v.  12, n. 1, p. e03447-20, fev. 2021.

MINA, MICHAEL J., *et al*. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. **Science**, vol. 348, n. 6235, p. 694-9, mai. 2015.

MORALES, A., *et al*. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. **J Urol**, v. 116, n. 2, p. 180 – 183, ago. 1976.

MOSADDEGHI, P., et al. Harnessing the non-specific immunogenic effects of available vaccines to combat COVID-19. **Hum. Vaccines Immunother**, v. 17, n. 6, p. 1650–1661, jun. 2021

NAKAMURA, A., *et al*. Construction and evaluation of a self-replicative RNA vaccine against SARS-CoV-2 using yellow fever virus replicon. **PLoS One**, v. 17, n. 10, p. 0274829, out. 2022.

NETEA, M. G. *et al*. Defining trained immunity and its role in health and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 375–388, mar. 2020.

NETEA, M. G. *et al*. Trained immunity: a memory for innate host defense. **Cell host & microbe**, v. 9, n. 5, p. 355-61, mai. 2011.

NÓVOA, T. D’AVILA *et al*. Cobertura vacinal do programa nacional de imunizações (PNI). **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 7863–7873, 2020.

OMS, 2021.  **Organização Mundial de Saúde. Sarampo**.  Disponível em:  <https://www.paho.org/pt/topicos/sarampo>. Acesso em: 04 de setembro de 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS), Pneumonia em Crianças [2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>. Acesso em: 02 ago. 2024.

PARIKH, SYDEL R. *et al*. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. **Journal of Infection**, v. 81, n. 4, p. 483 – 498, out. 2020.

PASQUALE, S. *et al*. COVID-19 in low- and middle-income countries (LMICs): A narrative review from prevention to vaccination strategy. **Vaccines (Basel)**, v. 9, n. 12, p. 1477, dez. 2021.

PATTYN, J., *et al*. Hepatitis B Vaccines. **J Infect Dis**,v. 224, p. S343-S351, out. 2021.

PEREIRA, S. M., *et al*. Sensitivity and specificity of BCG scar reading in Brazil. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 5, n. 11, p. 1067 – 1070, nov. 2001.

POLLARD, A. J. *et al*. Non-specific effects of vaccines: plausible and potentially important, but implications uncertain. **Archives of Disease in Childhood**, v. 102, n. 11, p. 1077–1081, nov. 2017.

RITZ, N. *et al*. Influence of BCG vaccine strain on the immune response and protection against tuberculosis. **FEMS microbiology reviews**, v. 32, n. 5, p. 821-841, ago. 2008.

ROZOT, V., *et al*. Multidimensional analyses reveal modulation of adaptive and innate immune subsets by tuberculosis vaccines. **Commun Biol**, v. 3, n. 1, p. 563, out. 2020.

SAAD, M., ELSALAMONY, R. Measles vaccines may provide partial protection against COVID-19. **International Journal of Cancer and Biomedical Research**, v. 4, p. 15-19, 2020.

SHIRAKAWA, T. *et al*. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. **Science**, v. 275, n. 5296, p. 77–79, jan. 1997.

SIRECI, G.; DIELI, F.; SALERNO, A. T cells recognize an immunodominant epitope of heat shock protein 65 in Kawasakidisease. **Mol Med**, v. 6, n. 7, p. 581– 590, jul. 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÃO (Sbim), 2023. **Vacinas pneumocócicas conjugadas - Família SBIm**. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacinas-pneumococicas-conjugadas>. Acesso em: 02 ago. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÃO (Sbim), **Calendário de Vacinação Sbim Criança** [2024]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-crianca.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÃO (Sbim), Vacina gripe (influenza) — trivalente ou quadrivalente [2023]. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-gripe-influenza>. Acesso em: 01 ago. 2024.

STENSBALLE, L. G., *et al*. BCG vaccination at birth and early childhood hospitalisation: a randomised clinical multicentre trial. **Arch Dis Child**, v. 102, n. 3, p. 224 – 231, mar. 2017.

TAGLIABUE, A. *et al*. 100 Years of BCG Immunization: Past, Present, and Future. **Vaccines**, v. 10, n. 10, p. 1743, out. 2022.

TANNER, R. *et al*. The Humoral Immune Response to BCG Vaccination. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 1317, jun. 2019.

TRAN, V. *et al*. BCG Vaccines. **Microbiology spectrum**, v. 2, n. 1, fev. 2014.

TSENG, H. C., *et al*. Bull’s eye dermatoscopy pattern at bacillus Calmette-Guérin inoculation site correlates with systemic involvements in patients with Kawasaki disease. **J Dermatol**, v. 43, n. 9, p. 1044 – 1050, set. 2016.

UEHARA, R., *et al*. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the bacille Calmette-Guérin inoculation site. **Pediatr Infect Dis J**, v. 29, n. 5, p.430 – 433, mai. 2010.

VALENTE, A. *et al*. UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. **Avaliação da proteção mediada pela Imunidade Treinada induzida pela cepa vacinal BCG contra a infecção pela bactéria patogênica Brucella abortus**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/34759/1/PPGBQ\_disserta%c3%a7%c3%a3o\_anacarolinavalente.pdf>. Acesso em: 28

VERANI, J. F. DE S.; LAENDER, F. Poliomyelitis eradication in four stages. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00145720, nov. 2020.

VICENTE SANTOS, ANA C., *et al*. Yellow fever vaccine protects mice against Zika virus infection. **PLoS neglected tropical diseases**, vol. 15, n. 11, p. 9907, nov. 2021.

WHO, 2024. **GPEI-OPV Cessation**. Disponível em: <https://polioeradication.org/polio-today/preparing-for-a-polio-free-world/opv-cessation/>. Acesso em: 02 ago. 2024.

WHO. **Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization Session 1 Report from the Department of Immunization, Vaccines, and Biologicals**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2023/march-2023/sage_march_2023_meeting_highlights.pdf>. Acesso em: 1 ago. 2024.

XING, Q. S., et al. Precautions are Needed for COVID-19 Patients with Coinfection of Common Respiratory Pathogens. ***medRxiv***, v. 2, n. 29, p. 20027698, mar. 2020.

YAMAZAKI-NAKASHIMADA, M. A. *et al*. BCG: a vaccine with multiple faces. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 16, n. 8, p. 1841–1850, jan. 2020.

YANG, J., *et al*. Insights into local tumor microenvironment immune factors associated with regression of cutaneous melanoma metastases by Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin. **Front Oncol**, v. 7, p. 61, abr. 2017.

ZHAO, H.; ZHOU, X.; ZHOU, Y. H. Hepatitis B vaccine development and implementation. **Hum Vaccin Immunother**, v. 16, n. 7, p. 1533-1544, mar. 2020.

ZIMMERMANN, P.; FINN, A.; CURTIS, N. Does BCG vaccination protect against nontuberculous mycobacterial infection? A systematic review and meta-analysis. **J Infect Dis**, v. 218, n. 5, p. 679–87, jul. 2018.