



ARTIGO DE REVISÃO

# Implicações do efeito inespecífico induzido pela BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) nas recomendações de vacinas<sup>☆</sup>

Ekaterini Goudouris <sup>ID</sup> a,b,\* , Carolina Sanchez Aranda <sup>ID</sup> c , Dirceu Solé <sup>ID</sup> c

<sup>a</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Serviço de Alergia e Imunologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 14 de setembro de 2022; aceito em 29 de setembro de 2022

**PALAVRAS-CHAVE**

BCG;  
Câncer;  
Doenças autoimunes;  
Imunidade treinada;  
Proteção heteróloga

**Resumo**

**Objetivos:** Desde o início de sua utilização na prevenção da tuberculose (TB), em 1921, outros usos da BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) têm sido propostos, particularmente no tratamento de tumores malignos sólidos, de esclerose múltipla e outras doenças autoimunes. Seu impacto benéfico em outras infecções, por micobactérias não tuberculosas e por vírus, tem sido mais estudado nos últimos anos, principalmente após a introdução do conceito de imunidade treinada. Nosso objetivo foi rever as possíveis indicações da BCG e o racional imunológico para essas indicações. **Fonte dos dados:** Revisão não sistemática nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, com os seguintes termos de busca: “BCG” e “histórico”, “eficácia”, “uso”, “câncer”, “imunidade treinada”, “outras infecções”, “doenças autoimunes”.

**Síntese dos dados:** Há evidências epidemiológicas de que a BCG pode reduzir morbidade/mortalidade infantil geral além do que seria esperado pelo controle da TB. A BCG é capaz de promover imunidade cruzada com micobactérias não tuberculosas e outras bactérias. A BCG promove mudanças *in vitro* que aumentam a capacidade de resposta da imunidade inata a outras infecções, principalmente virais, por meio de mecanismos conhecidos como imunidade treinada. Efeitos no câncer, exceto no de bexiga, e em doenças autoimunes e alérgicas são discutíveis.

**Conclusões:** Apesar de evidências obtidas por estudos *in vitro*, de algumas evidências epidemiológicas e clínicas, ainda são necessárias evidências mais robustas de eficácia *in vivo* que justifiquem o emprego da BCG na prática clínica, além do previsto pelo Programa Nacional de Imunizações para a prevenção da TB e do tratamento do câncer de bexiga.

0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.09.002>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Goudouris E, Aranda CS, Solé D. Implications of the non-specific effect induced by *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccine on vaccine recommendations. J Pediatr (Rio J). 2023;99(S1):S22-S27.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [egoudouris@gmail.com](mailto:egoudouris@gmail.com) (E. Goudouris).

0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

Desde o início de sua utilização na prevenção da tuberculose (TB), em 1921, outros usos da BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) têm sido propostos no tratamento de tumores malignos sólidos e, mais recentemente, no tratamento de esclerose múltipla e outras doenças autoimunes. Seu impacto benéfico em outras infecções, por micobactérias não tuberculosas e por vírus, tem sido mais estudado nos últimos anos, principalmente após a introdução do conceito de imunidade treinada.<sup>1</sup> Esse conceito representa mudança de paradigma na imunologia e se refere à capacidade da imunidade inata de desenvolver memória, ainda que menos específica e duradoura que a da imunidade adaptativa.<sup>2</sup>

Nosso objetivo foi rever as possíveis indicações dessa vacina centenária e o racional imunológico para tais indicações. Realizamos uma revisão não sistemática sobre a utilização da vacina BCG e aqui a apresentamos em três partes: a) dados sobre a vacina em si, sua eficácia e resposta imunológica; b) imunidade treinada, conceito e ação da BCG; c) usos da BCG além da prevenção da TB. Utilizamos as bases de dados Pubmed, SciELO e Google Acadêmico, com os seguintes termos de busca: “BCG” e “histórico”, “eficácia”, “uso”, “câncer”, “imunidade treinada”, “outras infecções”, “doenças autoimunes”.

## A vacina BCG

A vacina BCG é uma cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis* e foi utilizada pela primeira vez em 1921. É a única vacina licenciada para prevenir TB atualmente em uso,<sup>3</sup> com variações nas cepas utilizadas e nas práticas de vacinação entre os países que a utilizam.<sup>4</sup>

Para evitar o acúmulo de mudanças genéticas nas cepas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou, em 1966, a liofilização dos lotes-sementes utilizados no preparo de vacinas. Nesse cenário, a produção de cada lote começa a partir de um mesmo líofilo, e o produto é monoclonal.<sup>5</sup> As principais cepas utilizadas atualmente para produção de vacinas são a brasileira (Moreau/Rio de Janeiro), as dinamarquesas (Glaxo e Copenhagen - 1331), a japonesa (Tokyo - 172-1), a russa (Moscow - 368) e a búlgara (Sofia - SL222).<sup>6</sup>

No Brasil, a vacinação com BCG foi instituída em 1925, com o emprego da cepa BCG-Moreau, administrada por via oral até 1973 e, a partir daquele ano, por via intradérmica.<sup>5</sup> A vacina BCG Moreau-RJ fabricada pela Fundação Atauilpho de Paiva (FAP) foi a utilizada no Brasil até fevereiro de 2018, quando, por conta da interrupção de sua fabricação, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) precisou adquirir a vacina de outro laboratório produtor. A BCG comprada é fabricada pelo Serum Institute of India, conforme informações constantes em bula, utilizando a cepa BCG russa (Moscow-368), de mesma linhagem da vacina Moreau-RJ.<sup>7</sup>

## Eficácia da BCG

A eficácia protetora da vacina BCG contra a TB varia substancialmente entre os estudos e está associada à proteção contra a TB disseminada na infância (meningite e TB miliar), porém não previne satisfatoriamente a TB pulmonar ou sua transmis-

são.<sup>8</sup> Há uma gama de fatores que podem interferir em sua eficácia.<sup>9</sup> A ausência de infecção prévia por *M. tuberculosis* ou sensibilização por micobactérias não tuberculosas (MNNT), também chamadas micobactérias ambientais, está fortemente associada à maior eficácia da BCG contra a TB pulmonar e possivelmente contra a TB miliar e meníngea. Por outro lado, nas regiões tropicais, a infestação por helmintos, mais prevalente, foi sugerida como responsável por limitar a eficácia da vacina.<sup>9</sup>

A doença tuberculosa disseminada tem seu pico de incidência no primeiro ano de vida, motivo da recomendação da vacinação ao nascimento (ou no primeiro contato com os serviços de saúde) nos países onde a TB é endêmica.<sup>3</sup> Há poucas evidências de que a revacinação com a BCG ofereça aumento na eficácia ou na duração da proteção.<sup>6</sup> No entanto, indivíduos revacinados na idade adulta demonstraram que a revacinação com BCG aumentou significativamente as respostas do tipo Th1 e Th17 naqueles com ou sem contato prévio com *M. tuberculosis*.<sup>10</sup>

Estima-se que a BCG possa evitar mais de 17 mil mortes por TB nos primeiros 15 anos de vida.<sup>11</sup> Há, ainda, número crescente na literatura de autores que propõem benefícios não específicos da vacinação com BCG, incluindo redução na mortalidade infantil por todas as causas e proteção contra doenças infecciosas não relacionadas,<sup>12</sup> tópico a ser abordado mais adiante neste texto.

## Resposta imunológica à BCG

Os diferentes setores do sistema imunológico atuam na resposta aos agentes infecciosos; no entanto, as células e os componentes solúveis envolvidos prioritariamente variam de acordo com o tipo de microrganismo. As micobactérias são patógenos intracelulares e, nesse caso, a resposta imunitária se dá prioritariamente por fagocitose com destruição intracelular (imunidade inata) potencializada por linfócitos Th1 (imunidade adaptativa).<sup>13</sup> Em se tratando de vacina composta por micobactéria viva, a resposta à BCG se dá do mesmo modo.

A vacinação com BCG desencadeia a expressão de diferentes citocinas semelhantes às induzidas por infecção com *M. tuberculosis* ou *M. bovis* selvagem, bactérias que têm 99,95% de semelhança nas sequências genômicas.<sup>14</sup> No entanto, a resposta imunológica à vacina BCG apresenta algumas singularidades como a via de entrada diferente (intradérmica *versus* inalatória)<sup>14</sup> e as modificações genéticas ocorridas com a atenuação. A BCG não apresenta, por exemplo, um *locus* denominado ESX-1 que, embora ofereça atenuação suficiente em comparação com *M. bovis* ou *M. tuberculosis* para permitir seu uso como vacina, evita a ruptura fagossômica, o contato citosólico e a morte da célula hospedeira após a captação por células apresentadoras de antígenos. Diante disso, existem vários sistemas de detecção citosólica que são subutilizados pela vacina e que podem representar caminhos para a indução de respostas imunológicas com maior proteção.<sup>15</sup> Essas diferenças mostram efeito protetor induzível pela vacina BCG, ao contrário da resposta imunológica às micobactérias selvagens.<sup>8,16</sup>

A resposta imunológica inicial à BCG ocorre no local em que é aplicada. Após a inoculação intradérmica da vacina, os neutrófilos interagem com o bacilo e aumentam a expressão dos marcadores de adesão CD11b e CD18, FcγRs e III e a regulação positiva de citocinas (interleucina [IL]-1α, IL-1β, fator transformador de crescimento [TGF]-β, IL-8, ligante de quimocina [CCL2 e CCL3]), que recrutam monócitos e células dendríticas

(CD) para o local. Os macrófagos epidérmicos residentes e as CD epidérmicas interagem com o bacilo por vários receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) expressos em sua superfície, principalmente os receptores semelhantes ao *toll* (TLR) como o TLR2, TLR4 e o receptor do complemento 3 (CR3), que fagocita a micobactéria e inicia a resposta inata. A BCG restrita ao fagossomo das células hospedeiras induz o processamento de seus antígenos junto ao MHC de classe II.<sup>17,18</sup>

As CD epidérmicas migratórias infectadas por micobactérias migram do local da inoculação para os gânglios linfáticos de drenagem. À medida que as CD migram, elas sofrem maturação, com a regulação positiva das moléculas coestimulatórias (CD40, CD54, CD80 e CD86). Nos linfonodos, as CD liberam citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-6 e proteína ISG15, mas, principalmente, a IL-12p40. Essas citocinas estimulam as células TCD4+, TCD8+, T foliculares (Tfh), células T reguladoras (Treg) e linfócitos B a exercer suas respectivas funções.<sup>16</sup> O eixo IL-12-IFN- $\gamma$  (interferon gama) desempenha papel fundamental na resposta imunológica a patógenos intracelulares, tal como as micobactérias.<sup>16,18</sup>

As células TCD4+ se ligam ao MHC de classe II e se diferenciam em células efetoras Th1, Th2 ou Th17, a depender dos estímulos presentes em seu microambiente. Após a aplicação da BCG, as células TCD4+ se diferenciam principalmente em células Th1, estimuladas pela IL-12p40 com produção de IFN- $\gamma$ . Outras células TCD4+, em quantidade diminuta, se diferenciam em células Th17, estimuladas pela IL-6 e por TGF- $\beta$  e em células Th2, produtoras de IL-4.<sup>8</sup> As células TCD4+ diferenciadas em células Th17 parecem contribuir para a resposta granulomatosa na TB, estando envolvidas em infecções crônicas<sup>16</sup> e relacionadas com a proteção imunológica contra isolados clínicos mais virulentos de *M. tuberculosis*.<sup>8</sup> Entre os padrões fenotípicos das células TCD4+, as células T de memória central são mais propensas a produzir IL-2, e as células T efetoras, a produzir IFN- $\gamma$ .<sup>8</sup>

As células TCD8+ reconhecem peptídeos ligados ao MHC classe I das CD ou são ativadas diretamente pelas células TCD4+ pela expressão de CD40 ou IL-2, tornando-se linfócitos T citotóxicos maduros (CTLs) capazes de eliminar células infectadas via exocitose de grânulos e morte celular programada. Juntamente com as células TCD4+ diferenciadas, as CTLs migram para o local da inoculação e fornecem a estimulação necessária para a ativação das células inatas locais (macrófagos e CD).<sup>8</sup>

As células NK, quando estimuladas com BCG, produzem IL-22, perforina e granzima A, induzindo a lise de monócitos infectados por *M. tuberculosis* e o aprimoramento das funções efetoras de células TCD8+, desempenhando, portanto, papel também importante na proteção contra a TB.<sup>8</sup>

A resposta imunológica humoral no contexto da TB foi pouco estudada, o que pode subestimar sua importância.<sup>8</sup> Evidências recentes sugerem que os linfócitos B e os anticorpos podem desempenhar papel mais significativo do que antes se supunha.<sup>19</sup> Sabe-se que durante a TB ativa as respostas humorais são proeminentes e se postulou que pudessem estar envolvidas na imunopatologia. Entretanto, pesquisas apontam que anticorpos específicos podem limitar a disseminação de *M. tuberculosis* e ainda desenvolver um papel na prevenção da infecção. Alguns estudos sugerem que os anticorpos conferem proteção contra patógenos intracelulares pelo direcionamento da atividade antimicrobiana imunitária inata via opsonização e fagocitose mediada pelo “receptor Fc”. Esses receptores são encontrados em todas as células inatas e indi-

cam um papel dos anticorpos nas funções efetoras de controle da infecção, demonstrando que a imunidade humoral pode modular a patogênese da TB.<sup>19</sup> Dessa maneira, entende-se que a resposta humoral à vacinação com BCG é heterogênea e pode desempenhar papéis diferentes, dependendo do indivíduo e da população.<sup>8,19</sup>

Novos estudos sugerem que a proteção contra patógenos intracelulares não seja dependente apenas da resposta adaptativa celular, assim como a resposta a germes extracelulares não seja exclusivamente humoral. A necessidade de atuação de ambas, imunidade mediada por células e por anticorpos no desenvolvimento de uma resposta eficaz a patógenos, tanto intracelulares como extracelulares, é cada vez mais reconhecida, havendo uma cooperação sofisticada entre as respostas inatas e adaptativas. Os linfócitos B podem modular a resposta das células T via produção de citocinas e participar do *priming* das células T pela captura e apresentação de antígenos.<sup>20</sup>

De qualquer modo, ao contrário da maioria das vacinas atualmente disponíveis, cuja eficácia protetora é avaliada pela presença de anticorpos específicos, no caso da BCG, a imunidade protetora depende basicamente da indução de imunidade celular,<sup>21</sup> apesar de sua proteção ainda não ter sido atribuída a uma população definida de células de memória. É difícil diferenciar, particularmente em regiões endêmicas, se as células de memória de longa duração encontradas são decorrentes do histórico de vacinação com BCG ou da exposição frequente a micobactérias ambientais.<sup>8</sup>

Estudo recente realizado na África do Sul recrutou mais de 5.000 crianças vacinadas com BCG e as acompanhou por dois anos, o que tornou possível investigar mais diretamente os relatos de risco da doença. Nessa coorte, a proporção de células T polifuncionais em culturas estimuladas por BCG não foi associada a risco reduzido de desenvolvimento da TB ativa.<sup>22</sup>

A produção de IFN- $\gamma$  em resposta à estimulação do antígeno de *M. tuberculosis* tem sido considerada padrão-ouro da imunidade antimicobacteriana, mas em se tratando de vacina, refere-se à imunogenicidade e não necessariamente à eficácia protetora. A falta de marcadores imunológicos que servem como correlatos de proteção dificulta prever se a resposta imunológica induzida pela vacina resultará em proteção efetiva.<sup>23</sup>

## Imunidade treinada - conceito e ação da BCG

O sistema imunitário se compõe de ampla variedade de células e componentes solúveis que efetuam uma resposta a agentes externos imediata e com pouca especificidade, a imunidade inata, e uma resposta mais tardia, bastante específica e capaz de gerar memória de longo prazo, a imunidade adaptativa. Na segunda década do século XXI surgiu um novo paradigma sobre a capacidade da imunidade inata em desenvolver memória. Esse fenômeno foi cunhado como “imunidade treinada”, em 2011, por Netea e colaboradores, e consiste na capacidade de gerar resposta aumentada do sistema de imunidade inata a uma segunda infecção causada pelo mesmo microrganismo ou por um agente diferente (proteção cruzada ou heteróloga).<sup>2</sup>

Evidências iniciais dessa capacidade da imunidade inata de gerar memória foram obtidas a partir de estudos com plantas e invertebrados, que não têm a estrutura de resposta adaptativa (linfócitos T e B e anticorpos). Alguns estudos mais antigos demonstraram a capacidade de produzir proteção cruzada

independentemente da participação de células T e B em mamíferos - por exemplo, as pesquisas em que a aplicação de uma cepa de *Candida albicans* em ratos promoveu proteção contra outra cepa de *C. albicans*, assim como contra *Staphylococcus aureus*, mesmo em ratos sem timo.<sup>24,25</sup> Apesar de muito importantes na resposta imune inata, os neutrófilos são células de rápido *turnover* e, por isso, é pouco provável que sejam mais diretamente responsáveis pelo desenvolvimento da imunidade treinada. Mais recentemente, muitos estudos comprovaram a participação de células *natural killer* (NK) e macrófagos no desenvolvimento dessa memória, por meio da ação de diversas citocinas, particularmente IFN- $\gamma$  e quimiocina CXCR6.<sup>2</sup>

Os mecanismos exatos envolvidos na memória da imunidade inata não são conhecidos, mas há evidências atualmente de que a imunidade inata é modulada pela história de exposição individual a infecções, imunizações e metabólitos microbianos, que podem estimular ou prejudicar a resposta imunológica.<sup>26</sup> Estímulos à resposta inata, como agentes infecciosos ou vacinas, promovem alterações epigenéticas, em uma forma de reprogramação celular por acetilação ou metilação de histonas em genes específicos, modificando o perfil de transcrição de células NK e macrófagos, com mudanças em seus fenótipos funcionais e na expressão de moléculas de superfície celular, ativando PRRs e receptores de citocinas.<sup>18,26,27</sup> Há mudanças metabólicas, passando da fosforilação oxidativa para a glicólise aeróbica.<sup>1,27</sup> Essas alterações epigenéticas e metabólicas levam a uma resposta aprimorada por ocasião de uma infecção subsequente, pelo aumento da produção de citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ <sup>28</sup> e de espécies reativas de oxigênio,<sup>20</sup> promovendo resposta inflamatória mais rápida e aprimorando o reconhecimento dos antígenos.<sup>18,27</sup>

Pesquisa com ratos com imunodeficiência combinada grave T-B-NK+ mostrou que os que receberam BCG foram protegidos contra *C. albicans*, sugerindo papel relevante das células NK na proteção conferida por essa vacina.<sup>18,29</sup>

Monócitos circulantes com maior capacidade de produzir citocinas inflamatórias e capacidade de proteger contra *S. aureus* e *C. albicans* foram identificados em adultos vacinados com BCG. Células NK com capacidade aumentada para secretar citocinas inflamatórias como IL-1 $\beta$  e IL-6 após estímulo com *M. tuberculosis*, *C. albicans* e *S. aureus* também foram detectados em adultos três meses após a aplicação da BCG.<sup>18,29</sup> Esses dados foram obtidos em células de humanos adultos, mas estudo mais recente confirmou o aumento na produção de citocinas inflamatórias também em lactentes um mês após a aplicação da BCG.<sup>29</sup>

Embora não seja claro se a memória da resposta inata tenha algum papel na proteção em longo prazo,<sup>20</sup> há evidências de modificação de histonas em promotores dos genes TNF $\alpha$ , IL-6 e TLR4 em monócitos de sangue periférico que duraram pelo menos três meses após a BCG. Essas alterações epigenéticas são mediadas pela sinalização do receptor NOD2 e resultaram em regulação positiva dos principais genes pró-inflamatórios.<sup>18,28</sup> Aparentemente essa reprogramação celular pode envolver células progenitoras da medula óssea, estimulando a mielopoiese e gerando células imunes treinadas com maior capacidade de responder a agentes infecciosos.<sup>18,27</sup>

Além dessa reprogramação epigenética, foi identificado o envolvimento de diferentes vias metabólicas celulares, como glicólise, glutaminólise e síntese de colesterol, que podem interferir nas modificações epigenéticas. Assim, a regulação epi-

genética está relacionada e é coordenada pela atividade metabólica celular.<sup>18,27</sup>

Demonstrou-se experimentalmente que a reprogramação de monócitos promovida pela BCG foi capaz de proteger contra o vírus vacinal da febre amarela.<sup>18</sup>

A resposta sorológica a vacinas tríplice bacteriana, tríplice viral, pneumocócica conjugada 13 valente, meningocócica B e contra pólio e *Hemophilus influenzae* foi comparada em um grupo de crianças que recebeu BCG no período neonatal e outro grupo que não a recebeu. Apesar de não se ter encontrado significância estatística, a resposta à difteria, ao tétano, ao sarampo, à caxumba e sorotipos de pneumococos foi maior no grupo de crianças que receberam BCG.<sup>30</sup>

Revisão sistemática realizada com o objetivo de avaliar os efeitos imunológicos não específicos produzidos pelas vacinas BCG, sarampo e tríplice bacteriana (TDP) em todas as causas de mortalidade demonstrou que as vacinas BCG e contra sarampo, mas não a TDP, foram capazes de reduzir a mortalidade geral mais do que seria esperado pela simples proteção contra as infecções a que se dirigem especificamente.<sup>31</sup> Por outro lado, outra revisão sistemática com o mesmo objetivo e publicada no mesmo ano concluiu que a heterogeneidade e a qualidade insuficiente dos estudos não permitiram obter evidências confiáveis de que haja, de fato, efeitos benéficos heterólogos clinicamente relevantes produzidos por essas vacinas.<sup>32</sup>

## Usos da vacina BCG além da prevenção de TB

O papel da BCG no tratamento do câncer de bexiga sem invasão do tecido muscular está bem estabelecido, e é uma indicação também tradicional dessa vacina.<sup>1,33</sup> Alterações genéticas das células tumorais, biologia do tumor, atividade de células T, neutrófilos, macrófagos, células NK e CD foram estudados em separado e se mostraram associados à resposta à terapia com BCG e desfechos do câncer; no entanto, não há ainda um modelo que permita prever a resposta à BCG intravesical.<sup>34</sup> Outras indicações da BCG que vêm sendo propostas e estudadas ao longo dos anos se referem ao tratamento e à prevenção de outras infecções, particularmente virais, como a COVID-19; de doenças autoimunes, como a esclerose múltipla e diabetes *mellitus* tipo I, e doenças alérgicas, como a asma; e de outras formas de tumores malignos sólidos como melanoma, câncer de próstata e de pulmão.<sup>1</sup>

A proteção da BCG contra outros agentes infecciosos habitualmente é explicada pela reatividade cruzada de linfócitos T (imunidade heteróloga), assim como pela imunidade treinada.<sup>29</sup>

A proteção contra micobactérias não tuberculosas, inclusive *M. leprae*, se dá pela presença de antígenos em comum, ainda que o uso da BCG na prevenção de infecção por essas bactérias intracelulares não seja preconizado. Em países onde a BCG não faz parte do calendário vacinal, as infecções respiratórias por micobactérias não tuberculosas são mais frequentes, principalmente em pacientes com fibrose cística e com bronquiectasias por outras etiologias.<sup>1</sup> A proteção contra *C. albicans* e outras bactérias como *S. pneumoniae* e *H. influenzae* possivelmente ocorre por proteção cruzada.<sup>35</sup>

Estudos epidemiológicos em diversos países demonstraram que a vacina BCG esteve associada à redução de morbidade e

mortalidade infantil além do que seria esperado pela proteção contra a TB. Certamente há um viés envolvido, uma vez que crianças vacinadas em geral são as mais saudáveis, mas em alguns estudos a redução da mortalidade foi de tal monta que não poderia ser explicado por esse viés.<sup>29</sup>

A proteção contra infecções do trato respiratório, mas não contra infecções do trato digestório ou urinário, sem efeitos adversos, foi identificada em indivíduos com mais de 65 anos de idade que receberam a BCG. Ação benéfica protetora contra infecções virais como H1N1, febre amarela, vírus sincicial respiratório, papilomavírus humano, metapneumovírus e herpes simples foi demonstrada em diversas publicações.<sup>35</sup> Em algumas dessas se evidenciou que os níveis de anticorpos contra o vírus estudado não diferiam entre o grupo que recebeu BCG e o grupo que recebeu placebo, indicando que o efeito benéfico apresentado se deu pela imunidade treinada.<sup>1</sup>

A ação da BCG na prevenção da infecção por SARS-CoV-2, assim como na redução de morbidade e mortalidade, tem sido estudada desde o início da pandemia de COVID-19. Os resultados até o momento são conflitantes e não permitem ter-se uma conclusão sobre sua utilidade no combate a essa infecção.<sup>36</sup> Muitos desses estudos comparam dados epidemiológicos entre países nos quais a BCG é feita de rotina e países que não a aplicam, falhando em considerar os múltiplos fatores que pode causar interferência nos dados, como acesso aos serviços de saúde, nível socioeconômico, faixa etária, densidade populacional, dentre outros.<sup>37</sup>

A ação imunomoduladora da BCG tem sido estudada em algumas doenças imunologicamente mediadas, autoimunes ou alérgicas. A aplicação de BCG intradérmica (ID) promoveu redução de lesões de desmielinização e menor desenvolvimento de novas lesões em pacientes com esclerose múltipla documentados por ressonância magnética, segundo estudos realizados a partir da última década do século XX. Além disso, se evidenciou redução de Th17 e aumento de Treg, com redução de células TCD45+ no líquor desses pacientes.<sup>18</sup> Não houve sucesso na prevenção da progressão do diabetes *mellitus* autoimune (DM tipo 1) em seres humanos com o uso de BCG no período neonatal ou administrado logo após o diagnóstico. No entanto, mais recentemente, evidenciaram-se efeitos metabólicos benéficos, com estabilização da hemoglobina glicada, assim como incremento do número e função de células Treg e incremento da apoptose de células T autorreativas em pacientes com DM tipo 1 que receberam BCG.<sup>1,18</sup> Resultados conflitantes foram obtidos em estudos que procuraram relacionar menor frequência de doenças atópicas, como asma, rinite e dermatite atópica, ou alergia alimentar em indivíduos que receberam BCG. Duas revisões sistemáticas, no entanto, revelaram efeito protetor da BCG contra asma.<sup>1</sup>

As pesquisas sobre o uso da BCG como forma de imunoterapia de tumores malignos tiveram origem na observação de menor incidência de câncer de bexiga em pacientes com TB, em 1928. Muitos estudos se seguiram com vários tipos de tumores, até a primeira publicação que demonstrou o sucesso da BCG intravesical em 1976.<sup>1</sup>

Estudos que procuram associar o uso da BCG a menor incidência de diferentes tipos de câncer, sólidos e hematológicos, realizados desde a década de 1970, revelaram resultados conflitantes. O uso da BCG por escarificação ou via ID produziu respostas menos significativas do que sua aplicação

intralesional para tratamento de melanoma estágio III, que produziu uma resposta completa limitada a 19% dos casos. No caso do câncer de próstata, estudos demonstraram melhor sobrevida de pacientes tratados com BCG ID ou via intraprostática, mas revelando pior qualidade de vida. Estudos com aplicação de BCG ID ou intrapleural para tratamento de câncer pulmonar de pequenas células não apontaram impacto positivo na sobrevida.<sup>1</sup>

Não se pode deixar de mencionar os riscos que a BCG, uma vacina de microrganismo vivo, impõe a pacientes que têm alguns erros inatos da imunidade, particularmente imunodeficiência combinada grave, doença granulomatosa crônica e defeitos com suscetibilidade mendeliana a micobactérias. Há ainda relatos de fenômenos autoimunes após a BCG, tal como pode ocorrer com a TB, como artrite após BCG intravesical para câncer de bexiga.<sup>12</sup> O papel da resposta aumentada da imunidade inata produzido pela imunidade treinada no desenvolvimento ou manutenção de doenças autoimunes ou inflamatórias ainda é controverso.<sup>38</sup>

## Conclusões

A discussão sobre a proteção heteróloga promovida pela BCG, muito provavelmente pelo estímulo à imunidade treinada, traz o grande benefício de apontar para a possível relevância das imunizações ativas na proteção cruzada contra diversas infecções.

A importância da BCG na prevenção da TB e no tratamento do câncer de bexiga sem invasão muscular já estão plenamente estabelecidos.

Considerando a centralidade da resposta imunológica no controle de infecções por diversos tipos de microrganismos, assim como no controle de manifestações autoimunes e de células cancerígenas, a capacidade da BCG de estimular epigenética e metabolicamente as respostas imunes inata e adaptativa está no cerne do racional imunológico para seu uso para além das indicações tradicionais. No entanto, apesar de muitas evidências obtidas por meio de estudos *in vitro*, e de algumas evidências epidemiológicas indiretas e clínicas diretas, ainda são necessárias evidências mais robustas de sua eficácia *in vivo* que justifiquem seu emprego na prática clínica, além do previsto pelo PNI e no tratamento do câncer de bexiga.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Singh AK, Netea MG, Bishai WR. BCG turns 100: its nontraditional uses against viruses, cancer, and immunologic diseases. *J Clin Invest.* 2021;131:e148291.
2. Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe.* 2011;9:355-61.
3. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 - Recommendations. *Vaccine.* 2018;36:3408-10.

4. Smith KC, Orme IM, Starke JR. Tuberculosis vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P (eds.). *Vaccines*. 7th ed. London: WB Saunders; 2018. p.1095-113.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. [Acesso em 28 ago. 2013] Disponível em: <[https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/programa\\_nacional\\_imunizacoes\\_pni40.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacoes_pni40.pdf)>.
6. Cernuschi T, Malvolti S, Nickels E, Friede M. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine: A global assessment of demand and supply balance. *Vaccine*. 2018;36:498-506.
7. Abdallah AM, Behr MA. Evolution and Strain Variation in BCG. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1019:155-69.
8. Dockrell HM, Smith SG. What Have We Learnt about BCG Vaccination in the Last 20 Years? *Front Immunol*. 2017;8:1134.
9. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;58:470-80.
10. Rakshit S, Ahmed A, Adiga V, Sundararaj BK, Sahoo PN, Kenneth J, et al. BCG revaccination boosts adaptive polyfunctional Th1/Th17 and innate effectors in IGRA+ and IGRA- Indian adults. *JCI Insight*. 2019;4:e130540.
11. Harris RC, Dodd PJ, White RG. The potential impact of BCG vaccine supply shortages on global paediatric tuberculosis mortality. *BMC Med*. 2016;14:138.
12. Yamazaki-Nakashimada MA, Unzueta A, Berenise Gámez-González L, González-Saldaña N, Sorensen RU. BCG: a vaccine with multiple faces. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16:1841-50.
13. Reece ST, Kaufmann SH. Host defenses to Intracellular Bacteria. In: Rich RR, Fleisher TA, Schroeder HW, Weyand CM, Corry DB, Puck JM (eds.). *Clinical Immunology: Principles and Practice*. 6th ed. India: Elsevier; 2023. p. 331-46.
14. Moliva JI, Turner J, Torrelles JB. Immune Responses to Bacillus Calmette-Guérin Vaccination: Why Do They Fail to Protect against Mycobacterium tuberculosis? *Front Immunol*. 2017;8:407.
15. Gröschel MI, Sayes F, Simeone R, Majlessi L, Brosch R. ESX secretion systems: mycobacterial evolution to counter host immunity. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:677-91.
16. Zhang X, Li S, Luo Y, Chen Y, Cheng S, Zhang G, et al. Mycobacterium bovis and BCG induce different patterns of cytokine and chemokine production in dendritic cells and differentiation patterns in CD4+ T cells. *Microbiology (Reading)*. 2013;159:366-79.
17. Nieuwenhuizen NE, Kaufmann SHE. Next-Generation Vaccines Based on Bacille Calmette-Guérin. *Front Immunol*. 2018;9:121.
18. Covián C, Fernández-Fierro A, Retamal-Díaz A, Díaz FE, Vasquez AE, Lay MK, et al. BCG-Induced Cross-Protection and Development of Trained Immunity: Implication for Vaccine Design. *Front Immunol*. 2019;10:2806.
19. Tanner R, Villarreal-Ramos B, Vordermeier HM, McShane H. The Humoral Immune Response to BCG Vaccination. *Front Immunol*. 2019;10:1317.
20. Schorey JS, Schlesinger LS. Innate Immune Responses to Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016;4.
21. Nunes-Santos CJ, Rosenzweig SD. Bacille Calmette-Guerin Complications in Newly Described Primary Immunodeficiency Diseases: 2010-2017. *Front Immunol*. 2018;9:1423.
22. Kagina BM, Abel B, Scriba TJ, Hughes EJ, Keyser A, Soares A, et al. Specific T cell frequency and cytokine expression profile do not correlate with protection against tuberculosis after bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1073-9.
23. Fatima S, Kumari A, Das G, Dwivedi VP. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. *Life Sci*. 2020;252:117594.
24. Bistoni F, Verducci G, Perito S, Vecchiarelli A, Puccetti P, Marconi P, Cassone A. Immunomodulation by a low-virulence, agerminative variant of *Candida albicans*. Further evidence for macrophage activation as one of the effector mechanisms of nonspecific anti-infectious protection. *J Med Vet Mycol*. 1988;26:285-99.
25. Bistoni F, Vecchiarelli A, Cenci E, Puccetti P, Marconi P, Cassone A. Evidence for macrophage-mediated protection against lethal *Candida albicans* infection. *Infect Immun*. 1986;51:668-74.
26. Tomalka JA, Suthar MS, Diamond MS, Sekaly RP. Innate antiviral immunity: how prior exposures can guide future responses. *Trends Immunol*. 2022;43:696-705.
27. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divan-gahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:375-88.
28. Joosten SA, van Meijgaarden KE, Arend SM, Prins C, Oftung F, Korsvold GE, et al. Mycobacterial growth inhibition is associated with trained innate immunity. *J Clin Invest*. 2018;128:1837-51.
29. Jensen KJ, Benn CS, van Crevel R. Unravelling the nature of non-specific effects of vaccines-A challenge for innate immunologists. *Semin Immunol*. 2016;28:377-83.
30. Zimmermann P, Donath S, Perrett KP, Messina NL, Ritz N, Netea MG, et al. The influence of neonatal Bacille Calmette-Guérin (BCG) immunisation on heterologous vaccine responses in infants. *Vaccine*. 2019;37:3735-44.
31. Higgins JP, Soares-Weiser K, López-López JA, Kakourou A, Chaplin K, Christensen H, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016;355:i5170.
32. Kandasamy R, Voysey M, McQuaid F, de Nie K, Ryan R, Orr O, et al. Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. *BMJ*. 2016;355:i5225.
33. Guallar-Garrido S, Julián E. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Therapy for Bladder Cancer: An Update. *Immunotargets Ther*. 2020;9:1-11.
34. Sfakianos JP, Salome B, Daza J, Farkas A, Bhardwaj N, Horowitz A. Bacillus Calmette-Guerin (BCG): Its fight against pathogens and cancer. *Urol Oncol*. 2021;39:121-9.
35. Soto JA, Gálvez NM, Andrade CA, Ramírez MA, Riedel CA, Kaler-gis AM, et al. BCG vaccination induces cross-protective immunity against pathogenic microorganisms. *Trends Immunol*. 2022;43:322-35.
36. O'Neill LA, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020;20:335-7.
37. Sarinho E, Goudouris E, Solé D. BCG vaccine: Worrying proposal for COVID-19. *Vaccine*. 2021;39:460-2.
38. Funes SC, Rios M, Fernández-Fierro A, Di Genaro MS, Kaler-gis AM. Trained Immunity Contribution to Autoimmune and Inflammatory Disorders. *Front Immunol*. 2022;13:868343.