

# Efeitos não específicos das vacinas: revisão rápida dos estudos realizados nos países africanos de língua oficial portuguesa

*Non-specific effects of vaccines: a rapid review of studies conducted in Portuguese Speaking African Countries*

*Les effets non spécifiques des vaccines : une révision rapide des études réalisés aux pays africaines de langue officiel portugaise*

**Inês Fronteira**

Global Health and Tropical Medicine, Instituto de Higiene e Medicina Tropical,  
Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.  
ifronteira@ihmt.unl.pt

## Resumo

**Introdução:** Algumas vacinas parecem ter também efeitos para além daqueles nas doenças para as quais foram desenhadas, denominados de efeitos não específicos.

**Objetivo:** Identificar os estudos realizados nos PALOP sobre os efeitos não específicos das vacinas humanas e resumir os seus principais achados.

**Métodos:** Revisão rápida de estudos experimentais, coorte, caso-controlo e transversais indexados na Pubmed, Scopus ou LILACS sobre os i) efeitos não específicos de vacinas em ii) populações humanas de iii) Angola, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Guiné Equatorial, Moçambique e/ou São Tomé e Príncipe. Síntese qualitativa dos resultados.

**Resultados:** 421 estudos recuperados, colhidos dados sobre 67. Destes, 66 foram realizados na Guiné-Bissau, eram principalmente estudos de coorte e experimentais e incluíam mais frequentemente a vacina do sarampo, BCG, DTP e VOP. Os efeitos não específicos estudados incluíam maioritariamente a mortalidade e a morbilidade.

**Discussão:** Os efeitos não específicos das vacinas são um tema relevante para a saúde pública global.

**Palavras-chave:** Efeitos não específicos, vacinas, Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa, revisão rápida

## Abstract

**Introduction:** Some vaccines seem to have effects beyond those of targeted diseases. These are called non-specific effects.

**Objective:** To identify the studies conducted in PALOP on non-specific effects of human vaccines and summarize their main findings.

**Methods:** Rapid review of experimental, cohort, case-control and cross-sectional studies indexed in Pubmed, Scopus or LILACS on i) non-specific effects of vaccines in ii) human populations from iii) Angola, Cape Verde, Guinea-Bissau, Equatorial Guinea, Mozambique and/or São Tomé and Príncipe. Qualitative synthesis of results.

**Results:** 421 studies retrieved; data collected on 67. 66 of these were conducted in Guinea-Bissau, were mainly cohort and experimental studies and most commonly included measles vaccine, BCG, DTP and OPV. The non-specific effects studied included mostly mortality and morbidity.

**Discussion:** Non-specific effects of vaccines are a relevant issue for global public health.

**Keywords:** Non-specific effects, vaccines, Portuguese-speaking African countries, rapid review

## Résumé

**Introduction:** Certains vaccins semblent avoir des effets autres que ceux sur les maladies pour lesquelles ils ont été conçus, appelés effets non spécifiques.

**Objectif:** Identifier les études menées dans le cadre du PALOP sur les effets non spécifiques des vaccins humains et résumer leurs principaux résultats.

**Méthodes:** Revue rapide des études expérimentales, de cohorte, cas-témoins et transversales indexées dans Pubmed, Scopus ou LILACS sur i) les effets non spécifiques des vaccins dans ii) les populations humaines de iii) l'Angola, le Cap-Vert,

<https://doi.org/10.25761/anaisihmt.429>

la Guinée-Bissau, la Guinée équatoriale, le Mozambique et/ou São Tomé et Príncipe. Synthèse qualitative des résultats.

**Résultats:** 421 études retrouvées, données ont été colligées sur 67. 66 des 67 études ont été menées en Guinée-Bissau, étaient principalement des études de cohorte et expérimentales et portaient le plus souvent sur le vaccin contre la rougeole, le BCG, le DTP et le VOP. Les effets non spécifiques étudiés comprenaient surtout la mortalité et la morbidité.

**Discussion:** Les effets non spécifiques des vaccins sont une question importante pour la santé publique mondiale.

**Mots-clés:** Effets non spécifiques, vaccins, pays africains lusophones, revue rapide

## Introdução

Nas últimas décadas, as vacinas foram responsáveis pela redução na ocorrência de doenças infecciosas e na respetiva carga de morbilidade e de mortalidade associada em particular em crianças menores de 5 anos de idade.

Contudo, vários estudos têm demonstrado que algumas vacinas parecem ter também efeitos para além daqueles nas doenças para as quais foram desenhadas. Estes efeitos são denominados de efeitos não específicos (ou imunidade heteróloga) [1–5]. Entre as vacinas que têm sido descritas como tendo efeitos não específicos estão a vacina BCG, a vacina contra a poliomielite e a vacina contra o sarampo [6].

No geral, os efeitos não específicos das vacinas variam de acordo com: idade, sexo, tempo de administração, última vacina administrada, infeções e imunizações prévias e concorrentes, intervalo entre vacinas, fatores genéticos, sazonalidade e administração de agentes imunomoduladores [1].

O estudo dos efeitos não específicos das vacinas independentemente do seu benefício ou efeito deletério, deve continuar considerando a sua relevância para a saúde pública [5,7] em particular em países onde ainda existe possibilidade de melhorar a cobertura dos planos de imunização [8].

Este artigo tem como objetivo identificar os estudos realizados nos países africanos de língua oficial portuguesa (i.e., Angola, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Guiné Equatorial, Moçambique e São Tomé e Príncipe) sobre os efeitos não específicos das vacinas humanas e resumir os seus principais achados.

## Materiais e métodos

Realizou-se uma revisão rápida da literatura [9] seguindo as orientações gerais do Joanna Briggs Institute para revisões sistematizadas [10]. De modo a definir os critérios de elegibilidade, utilizou-se o modelo PICo (acrónimo em inglês para *Population, Interest phenomenon, Context*) [11] de formulação da questão orientadora da revisão: “Quais os estudos realizados nos países africanos

de língua oficial portuguesa sobre os ENE das vacinas e quais os seus principais achados?” (Quadro 1).

**Quadro 1:** Definição das componentes PICo

Componente	Definição aplicada à revisão
População	Seres humanos
Fenómeno de interesse	Efeitos não específicos das vacinas humanas
Contexto	Países africanos de língua oficial portuguesa (Angola, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Guiné Equatorial, Moçambique e São Tomé e Príncipe)

Para efeitos desta revisão, utilizou-se a definição epidemiológica de efeito não específico como um efeito que altera a resposta imune a organismos não relacionados e/ou efeitos cruzados no próprio indivíduo.

## Crítérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade para a seleção dos estudos foram: 1) abordar os efeitos não específicos de vacinas; 2) relativos a populações humanas; 3) realizados em Angola, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Guiné Equatorial, Moçambique e/ou São Tomé e Príncipe; e 4) ser estudo experimental, de coorte, caso controlo ou transversal. Os estudos foram excluídos se, apesar de se focarem em vacinas, não abordassem efeitos não específicos ou se não os apresentassem para os países considerados nesta revisão.

## Fontes de informação

Foram pesquisados, a 23 de junho de 2022, os estudos quantitativos (i.e., ensaios clínicos, estudos de coorte, caso-controlo e estudos transversais) publicados em português, inglês, francês, espanhol ou italiano, e indexados nas bases de dados PubMed, Scopus e LILACS. Não foi definido limite de tempo para a pesquisa nas bases de dados.

As estratégias de busca assim como as referências recuperadas por base de dados e expressão de pesquisa encontram-se detalhadas no Quadro 2.

**Quadro 2:** Estratégia de busca e referências recuperadas por base de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Referências recuperadas
Pubmed	"Vaccines"[Mesh] AND (("Angola"[Mesh]) OR ("Cabo Verde"[Mesh]) OR ("Guinea-Bissau"[Mesh]) OR ("Mozambique"[Mesh]) OR ("Equatorial Guinea"[Mesh]) OR ("Sao Tome and Principe"[Mesh])) Filters applied: Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Humans, English, French, Italian, Portuguese, Spanish.	99
Scopus*	TITLE-ABS-KEY (vaccines AND angola AND humans) AND (LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY, "Angola")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE, "sh")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "French") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "Italian"))	21
	TITLE-ABS-KEY (vaccines AND cabo AND verde AND humans) AND (LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY, "Angola")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE, "sh")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "French") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "Italian"))	0
	TITLE-ABS-KEY (vaccines AND cape AND verde AND humans) AND (LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY, "Angola")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE, "sh")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "French") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "Italian"))	7
	TITLE-ABS-KEY (vaccines AND cabo AND verde AND humans)	1
	TITLE-ABS-KEY (vaccines AND guinea AND bissau AND humans ) AND ( LIMIT-TO ( AFFILCOUNTRY , "Guinea-Bissau" ) OR LIMIT-TO ( AFFILCOUNTRY , "Guinea" )) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE , "le" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE , "sh" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE , "cp" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Guinea-Bissau" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ))	158
	TITLE-ABS-KEY (vaccines AND equatorial AND guinea AND humans) AND (LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY, "Equatorial Guinea") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY, "Guinea-Bissau")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Humans") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Equatorial Guinea"))	11
	TITLE-ABS-KEY (vaccines AND mozambique AND humans) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE, "cp") OR LIMIT-TO (DOCTYPE, "sh")) AND ( LIMIT-TO ( AFFILCOUNTRY , "Mozambique" ) OR LIMIT-TO ( AFFILCOUNTRY , "Guinea" ) OR LIMIT-TO ( AFFILCOUNTRY , "Angola" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Mozambique" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ))	136
	TITLE-ABS-KEY (vaccines AND sao AND tome AND humans)	12
LILACS	(Vacina) AND (Angola) AND (Humanos)	4
	(Vacina) AND (cabo verde) AND (Humanos)	0
	(Vacina) AND (guiné bissau) AND (Humanos)	158
	(Vacina) AND (guiné equatorial) AND (Humanos)	3
	(Vacina) AND (moçambique) AND (Humanos)	54
	(Vacina) AND (sao tomé e príncipe) AND (Humanos)	5

\* Os limites foram definidos após a pesquisa com TITLE-ABS-KEY (vaccines AND nome do país AND humanos)

## Seleção dos estudos

Após identificação das referências nas bases de dados, procedeu-se à sua importação para o software Rayyan [12] onde se identificaram e eliminaram as referências duplicadas, utilizando os recursos “detect duplicates” e “resolve duplicates”. Posteriormente, a autora aplicou os critérios de elegibilidade aos títulos e resumos das restantes referências. As referências que cumpriam todos os critérios de elegibilidade passaram à fase de leitura integral do texto, onde se voltaram a aplicar os critérios de elegibilidade e se procedeu à colheita de dados. Todos os artigos em que não foi possível aceder ao texto integral, através do sistema de informação da Universidade NOVA de Lisboa (B-on), foram excluídos.

## Análise e síntese dos dados

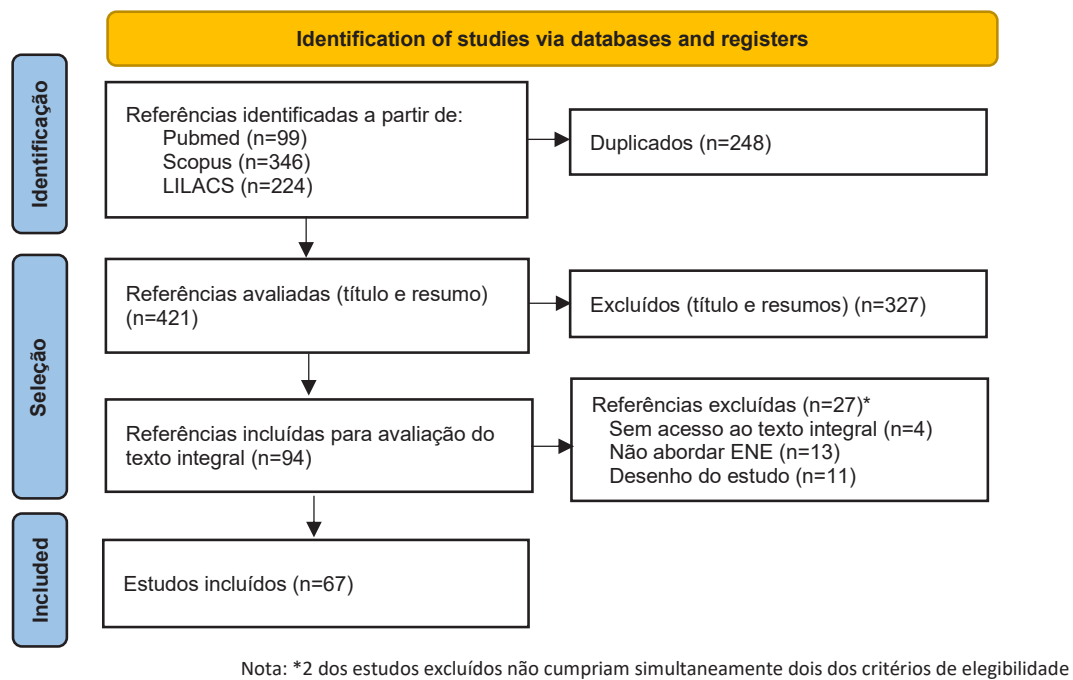
Nesta revisão rápida realizou-se uma síntese qualitativa dos dados através da metagregação dos efeitos não específicos por vacina e por tipo de estudo. Para tal, adaptou-se o instrumento de colheita de dados para os estudos quantitativos do Joanna Brigs Institute [10]. Foram

colhidos, pela autora, dados num formulário eletrónico desenvolvido em REDCap [13], sobre a(s) vacina(s) em estudo e os resultados. Os estudos incluídos não foram avaliados em relação à sua qualidade ou risco de vieses.

## Resultados

A busca nas diferentes bases de dados consideradas nesta revisão rápida devolveu 669 referências das quais 248 estavam duplicadas e foram por isso excluídas.

A aplicação dos critérios de elegibilidade aos títulos e resumos das restantes 421 revelou que 327 não cumpriam pelo um destes critérios pelo que foram excluídas. As restantes 94 referências passaram à fase de leitura integral do texto onde a aplicação dos critérios de elegibilidade levou à exclusão de mais 27 referências por não incluírem os efeitos não específicos das vacinas (n=13) e/ou não apresentarem os desenhos de estudo considerados (n=11) (Quadro 3). Não foi possível aceder ao texto integral de 4 estudos, motivo pelo qual estes foram, também, excluídos [15–18]. Foram, assim, incluídos 67 estudos nesta revisão rápida (Figura 1).



**Figura 1:** Diagrama de fluxo

No Quadro 3 estão os motivos de exclusão de cada um dos estudos considerados na fase de leitura integral.

Dos 67 estudos incluídos nesta revisão rápida, a grande maioria (n=66; 98%) tinham sido realizados total ou parcialmente na Guiné-Bissau e apenas um tinha sido realizado noutro país, nomeadamente em Moçambique [36].

O estudo realizado em Moçambique, e publicado em 2018, era um estudo de coorte sobre a vacina do rotavírus e reportava como efeito não específico desta vacina uma diminuição da proporção de internamentos em crianças até aos 59 meses de idade com diagnóstico de gastroenterite aguda, no Hospital Central de Maputo [36].

Todos os estudos realizados na Guiné-Bissau (n=66) tinham sido conduzidos total ou parcialmente pelo Projeto de Saúde do Bandim, com publicações desde 1993 até 2022 mas com alguns desses estudos a incluírem dados desde 1979 [37,38]. A maioria dos estudos tinha sido publicada a partir de 2016, inclusive.

Relativamente ao tipo de estudo, nenhum dos estudos incluídos era um estudo transversal. Apenas um dos estudos era um estudo caso controlo sendo os restantes estudos de coorte (n=37) ou estudos experimentais (n=28).

Os efeitos não específicos da vacina do sarampo eram os mais frequentemente estudados nos estudos guineenses: em 30 (45%) dos 66 estudos esta vacina era estudada isoladamente ou combinada com outras. Seguiu-se a vacina BCG (n=25; 39%), a vacina para a Difteria, Tétano e Pertussis (DTP) (n=16; 25%) e a vacina oral da poliomielite (VOP) (n=14; 21%) (Quadro 4).

Os efeitos não específicos apenas da vacina do sarampo foram estudados em 19 estudos diferentes, publicados entre 1993 e 2022, 13 eram experimentais e os restantes de coorte e incluíam a mortalidade geral, os internamentos hospitalares ou as consultas médicas por outras causas que não o sarampo e o desenvolvimento estatoponderal em crianças [14,39–56] (Ver Tabela 1).

**Quadro 3:** Estudos excluídos na fase de leitura integral por motivo de exclusão

Título do estudo	ENE das vacinas	População	País	Tipo
Early Vaccination With Bacille Calmette-Guérin-Denmark or BCG-Japan Versus BCG-Russia to Healthy Newborns in Guinea-Bissau: A Randomized Controlled Trial [19]	x			
Diphtheria-tetanus-pertussis vaccination administered after measles vaccine: increased female mortality? [20]				x
Both very low- and very high in vitro cytokine responses were associated with infant death in low-birth-weight children from Guinea Bissau [21]	x			
Campaigns with oral polio vaccine may lower mortality and create unexpected results [22]				x
Cost-effectiveness of new-generation oral cholera vaccines: a multisite analysis [23]	x			x
Health effects of utilising hospital contacts to provide measles vaccination to children 9-59 months-a randomised controlled trial in Guinea-Bissau [24]				x
Heterologous immunological effects of early BCG vaccination in low-birth-weight infants in Guinea-Bissau: a randomized-controlled trial [25]	x			
A randomized trial of an early measles vaccine at 4½ months of age in Guinea-Bissau: sex-differential immunological effects [26]	x			
Differences in female-male mortality after high-titre measles vaccine and association with subsequent vaccination with diphtheria-tetanus-pertussis and inactivated poliovirus: reanalysis of West African studies [27]				x
Long-term effects of smallpox vaccination on expression of the HIV-1 co-receptor CCR5 in women [28]	x			
BCG vaccination among West African infants is associated with less anergy to tuberculin and diphtheria-tetanus antigens [29]	x			
Long term impact of high titter Edmonston Zagreb measles vaccine on T lymphocyte subsets [30]	x			
Compartment models for vaccine effectiveness and non-specific effects for Tuberculosis [32]				x
Can earlier BCG vaccination reduce early infant mortality? Study protocol for a cluster randomised trial in Guinea-Bissau [33]				x
Out-of-sequence DTP and measles vaccinations and child mortality in Guinea-Bissau: a reanalysis [34]				x
Cost-effectiveness of providing measles vaccination to all children in Guinea-Bissau [35]	x			
Analysis of risk factors for infant mortality in the 1992-3 and 2002-3 birth cohorts in rural Guinea-Bissau.	x			x
Introduction of standard measles vaccination in an urban African community in 1979 and overall child survival: a reanalysis of data from a cohort study.				x
Sex differences in the effect of vaccines on the risk of hospitalization due to measles in Guinea-Bissau.	x			
Oral polio vaccination and low case fatality at the paediatric ward in Bissau, Guinea-Bissau.				x
Cell mediated immunity after measles in Guinea-Bissau: historical cohort study.	x			
Epidemiologia e caracterização molecular de rotavírus A em crianças menores de cinco anos com diarreia aguda, antes e depois da introdução da vacina em moçambique (2013-2018)	x			

**Quadro 4:** Distribuição dos estudos incluídos por tipo de estudo e vacina(s) estudadas)

	... - 2000 (n=5)	2001 – 2005 (n=10)	2006 – 2010 (n=8)	2011 – 2015 (n=16)	2016 – ... (n=26)	Total
<b>Tipo de estudo</b>						
Caso-controlo	0	1	0	0	0	1
Coorte	2	7	4	9	15	36
Experimental*	3	2	4	7	11	27
<b>Vacina estudada**</b>						
BCG	2	4	4	7	8	25
DTP	1	5	5	5	4	16
Sarampo	4	5	2	7	12	30
VOP	1	3	1	5	4	14
H1N1	0	0	0	0	1	1
Varíola	0	0	2	0	0	2
Hepatite B	0	1	0	0	0	1
Pentavalente	0	0	0	1	2	3
Febre Amarela	0	0	0	1	1	2

**Notas:** \* inclui experiências naturais; \*\* categorias não mutuamente exclusivas

Tabela 1 – Estudos incluídos que estudam apenas os efeitos não específicos da vacina do sarampo (n=18)

Título e referência	Tipo de estudo	Resultados
The mortality effects of disregarding the strategy to save doses of measles vaccine: a cluster-randomised trial in Guinea-Bissau [14]	Experimental	Vacinar todos em detrimento de uma vacinação restritiva com a vacina do sarampo não teve qualquer efeito sobre a mortalidade, internamentos hospitalares ou medidas estado-ponderais.
The effect of early measles vaccination on thymic size. A randomized study from Guinea-Bissau [45]	Experimental	Não se verificou associação entre a administração precoce de sarampo e o tamanho do timo.
The effect of early measles vaccination on morbidity and growth: A randomised trial from Guinea-Bissau [46]	Experimental	A administração de uma dose da vacina de sarampo antes dos 9 meses de idade não teve efeitos quer nas consultas médicas quer no crescimento das crianças entre os 4-6 meses de idade e os 9 meses. A vacina do sarampo tendia a estar associada a efeitos benéficos quando as crianças recebiam uma dose subsequente da vacina oral da poliomielite.
The effect of early measles vaccination at 4.5 months of age on growth at 9 and 24 months of age in a randomized trial in Guinea-Bissau [47]	Experimental	A vacinação precoce com a vacina do sarampo não estava associada a ganhos estatoponderais ou de circunferência do braço aos 9 meses de idade. No entanto, aos 24 meses de idade verificou-se que a vacinação precoce com a vacina do sarampo estava associada a maior ganho estatoponderal e circunferência do braço nas raparigas.
Survival of previously measles-vaccinated and measles-unvaccinated children in an emergency situation: An unplanned study [42]	Coorte	As crianças vacinadas contra o sarampo apresentavam uma menor mortalidade comparativamente às não vacinadas. Este efeito ocorria quando analisados os dados separadamente para as raparigas, mas não para os rapazes.
Reduction in Short-term Outpatient Consultations After a Campaign With Measles Vaccine in Children Aged 9-59 Months: Substudy Within a Cluster-Randomized Trial [48]	Experimental	A vacinação em massa com a vacina do sarampo parece reduzir o risco de consultas médicas (por motivos de doença) em crianças dos 9 aos 59 anos de idade.
Reduced childhood mortality after standard measles vaccination at 4-8 months compared with 9-11 months of age [39]	Experimental	As crianças vacinadas entre os 6 e os 8 meses de idade apresentavam menor mortalidade quando comparadas com as vacinadas entre os 9 e os 11 meses de idade.
Reduced All-cause Child Mortality After General Measles Vaccination Campaign in Rural Guinea-Bissau [49]	Coorte	A mortalidade geral diminuiu no ano da campanha de vacinação contra o sarampo, comparativamente aos dois anos anteriores. As crianças vacinadas durante a campanha tinham menor probabilidade de morte quando comparadas com as crianças não vacinadas. Este diferencial observava-se nas raparigas, quando analisadas isoladamente, mas não nos rapazes.
Randomized Trial of 2 Versus 1 Dose of Measles Vaccine: Effect on Hospital Admission of Children After 9 Months of Age [50]	Experimental	As crianças que receberam 2 doses da vacina do sarampo e que não foram suplementadas com vitamina A apresentavam uma redução de 34% nas admissões hospitalares após os 9 meses de idade, não se verificando resultado nas que tinham recebido o suplemento.
Non-specific effects of standard measles vaccine at 4.5 and 9 months of age on childhood mortality: Randomised controlled trial [43]	Experimental	Não foram encontradas diferenças de mortalidade em crianças vacinadas aos 9 meses com vacinas do sarampo de diferentes estirpes (Schwarz vs Edmonston-Zagreb). A vacinação precoce das crianças aos 4,5 meses de idade com a vacina do sarampo não estava associada a maior sobrevivência comparando com crianças vacinadas apenas aos 9 meses e independentemente da estirpe inoculada aos 9 meses.



Título e referência	Tipo de estudo	Resultados
Long-term survival in trial of medium-titre Edmonston-Zagreb measles vaccine in Guinea-Bissau: five-year follow-up. [40]	Experimental	Não se verificaram diferenças na mortalidade geral/ sobrevivência aos 5 anos de vida entre crianças vacinadas com a vacina do sarampo de média concentração e a vacina do sarampo normal.
Is early measles vaccination associated with stronger survival benefits than later measles vaccination? [51]	Coorte	As crianças vacinadas contra o sarampo tinham uma mortalidade menor quando comparadas com as não vacinadas.
Effects of the introduction of new vaccines in Guinea-Bissau on vaccine coverage, vaccine timeliness, and child survival: an observational study. [52]	Coorte	Quando comparadas com as crianças que não receberam a vacina do sarampo, as crianças vacinadas após os 12 meses de idade tinham menor risco de mortalidade por todas as causas.
Effect of early measles vaccine on pneumococcal colonization: A randomized trial from Guinea-Bissau. [53]	Coorte	A administração precoce da vacina do sarampo não estava relacionada com a densidade de colonização da nasofaringe por pneumococos em crianças aos 6.5 meses e aos 9 meses.
Effect of an Early Dose of Measles Vaccine on Morbidity Between 18 Weeks and 9 Months of Age: A Randomized, Controlled Trial in Guinea-Bissau. [54]	Experimental	As crianças que receberam uma dose precoce de vacina do sarampo (18 semanas) tinham menor risco de morbidade nos primeiros 9 meses de vida. O efeito benéfico da vacina precoce de sarampo tendia a ser mais forte nos rapazes e nas crianças mais novas.
Child mortality following standard, medium or high titre measles immunization in West Africa [41]	Experimental	Não se encontraram diferenças na mortalidade entre a primeira e a segunda dose nas crianças que receberam a vacina de baixa, média ou elevada concentração. As crianças que receberam a vacina de concentração elevada apresentavam maiores taxa de mortalidade geral quando comparados com as que receberam a vacina normal (baixa concentração).
A Two-Center Randomized Trial of an Additional Early Dose of Measles Vaccine: Effects on Mortality and Measles Antibody Levels [55]	Experimental	A administração de uma dose precoce da vacina de sarampo (antes dos 9 meses de idade) não teve efeito na mortalidade geral nos 3 primeiros anos de vida.
A randomized trial of a standard dose of Edmonston-Zagreb measles vaccine given at 4.5 months of age: effect on total hospital admissions. [44]	Experimental	As crianças vacinadas precocemente (4,5 meses) contra o sarampo apresentavam menor risco de admissão hospitalar até aos 9 meses de idade comparativamente com aquelas "não vacinadas" (i.e., vacinadas apenas aos 9 meses de idade). Este efeito verificava-se separadamente para as raparigas, mas não para os rapazes. Não se verificaram diferenças em termos da duração média do internamento. Dos internamentos, apenas 8% se deviam a admissões relacionadas com o sarampo. Os principais motivos de internamento eram a malária e a pneumonia/ infeções respiratórias.
A general measles vaccination campaign in urban Guinea-Bissau: Comparing child mortality among participants and non-participants. [56]	Coorte	As crianças vacinadas contra o sarampo na campanha de vacinação tinham menor probabilidade de morte em relação às crianças não vacinadas durante a campanha. Este efeito manteve-se apenas nas raparigas quando analisadas em separado.

Os efeitos não específicos da vacina BCG eram abordados exclusivamente em 18 estudos, publicados entre 2000 e 2022, dos quais 1 de caso controle, 10 de coorte e 11 experimentais [57–74]. Os efeitos estudados incluíam: atopia, crescimento, mortalidade/sobrevivência, morbidade e hospitalizações. Os estudos eram realizados maioritariamente em crianças. Alguns estudos utilizavam a cicatriz da BCG ou a prova tuberculínica como *proxys* à vacinação [59,73–77]. Alguns estudos procuravam efeitos nas crianças em função da presença de cicatriz de vacinação nas suas progenitoras [77,78] (Ver Tabela 2).

Três estudos, todos de coorte, incluíam apenas os efeitos da vacina DTP [79–81] em termos de mortalidade geral e letalidade na sequência de internamento hospitalar. Os resultados estão sumariamente descritos na Tabela 3.

Para além dos estudos já mencionados, outros estudos, em menor número, abordavam os efeitos não específicos de uma única vacina: um estudo de coorte analisava o efeito não específico mortalidade da vacina para o influenza H1N1 em crianças [82]; quatro estudos, dois experimentais e três de coorte, os efeitos da vacina oral da poliomielite em termos de mortalidade, internamentos e tamanho do timo [31, 83–86]; e um estudo de coorte media a relação entre presença de cicatriz da vacina da varíola em adultos e a sobrevida [38] (Ver Tabela 4).

Dezanove estudos (13 de coorte e 6 experimentais) focavam os efeitos não específicos de várias vacinas em simultâneo em termos de mortalidade/sobrevida, letalidade, ganhos estatoponderais ou atopia, entre outros. Para além disso, nestes estudos era frequente a análise das interações em termos de efeitos não específicos entre as diferentes vacinas, bem como dos melhores esquemas vacinais e sequência de imunização [15,87–104]. Os resultados destes estudos estão resumidos na Tabela 5.

**Tabela 2 – Estudos incluídos que estudam apenas os efeitos não específicos da vacina BCG (n=18)**

Título e referência	Tipo de estudo	Resultados
Acute lower respiratory tract infections and respiratory syncytial virus in infants in Guinea-Bissau: a beneficial effect of BCG vaccination for girls community based case-control study [57]	Caso-controlo	As crianças com menos de 5 anos de idade, com infeção respiratória aguda baixa, tinham menor chance de estarem vacinadas com a BCG ou de apresentarem uma cicatriz vacinal do que aquelas sem infeção respiratória.
BCG skin reactions by 2 months of age are associated with better survival in infancy: a prospective observational study from Guinea-Bissau [58]	Coorte	As crianças que apresentavam reação cutânea à vacina BCG apresentavam menor mortalidade entre os 2 e os 12 meses de vida, comparativamente àquelas sem reação cutânea. Quanto maior a reação maior o efeito benéfico na redução da mortalidade. A proteção era sobretudo contra morte por doenças infecciosas.
BCG vaccination scar associated with better childhood survival in Guinea-Bissau [59]	Coorte	As crianças com cicatriz de BCG apresentavam menor mortalidade nos primeiros 12 meses do que as não vacinadas. As crianças com cicatriz vacinal também apresentavam menor mortalidade por malária.
Development of BCG Scar and Subsequent Morbidity and Mortality in Rural Guinea-Bissau [112]	Coorte	As crianças vacinadas com BCG e com cicatriz vacinal apresentavam menor mortalidade nos 6 meses subsequentes e menor risco de internamento hospitalar nos primeiros 5 anos de vida quando comparadas com as crianças não vacinadas.
Different effects of BCG strains - A natural experiment evaluating the impact of the Danish and the Russian BCG strains on morbidity and scar formation in Guinea-Bissau [61]	Experimental	Não se encontraram diferenças no número de consultas médicas desde a vacinação com a BCG até aos 45 anos de idade entre crianças vacinadas com a BCG dinamarquesa e a BCG russa, mesmo após controlo de confundimentos.
Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau [62]	Coorte	As crianças vacinadas com BCG na primeira infância tinham menor probabilidade de serem atópicas no teste cutâneo aos 3.14 anos de idade do que as crianças não vacinadas.



<b>Título e referência</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Resultados</b>
Early BCG Vaccination, Hospitalizations, and Hospital Deaths: Analysis of a Secondary Outcome in 3 Randomized Trials from Guinea-Bissau [63]	Experimental	A vacinação à nascença com BCG não estava associada à incidência de hospitalizações. No entanto, as crianças vacinadas à nascença tinham menor letalidade do que aquelas não vacinadas à nascença (no primeiro contacto com os serviços de saúde).
Early BCG vaccine to low-birth-weight infants and the effects on growth in the first year of life: A randomised controlled trial [64]	Experimental	Não se verificou efeito da administração precoce de BCG no crescimento no primeiro ano de vida entre crianças com baixo peso à nascença. A administração precoce de BCG tendia a ser mais benéfica aos 2 meses de idade para as raparigas em termos de peso e de circunferência do braço.
Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality Among Infants Weighing <2500 g: A Randomized Controlled Trial [65]	Experimental	A administração precoce de BCG a crianças de baixo peso estava associada a uma redução de 30% da mortalidade neonatal, sem diferenças significativas entre rapazes e raparigas. A administração precoce de BCG estava associada a uma redução de 43% nas mortes por doença infecciosa.
Effect of revaccination with BCG in early childhood on mortality: randomised trial in Guinea-Bissau [66]	Experimental	A revacinação de crianças após o reforço da vacina DTP aos 18 meses não teve efeito benéfico na mortalidade geral até aos 5 anos de vida nem nas admissões hospitalares.
Factors associated with birthweight and adverse pregnancy outcomes among children in rural Guinea-Bissau - a prospective observational study [67]	Coorte	Não se observou uma diferença significativa no peso à nascença ou no risco de baixo peso à nascença de acordo a presença/ausência de cicatriz de BCG. As mulheres com cicatriz de BCG tendiam a apresentar maior risco de complicações durante a gravidez.
Maternal BCG primes for enhanced health benefits in the newborn [68]	Coorte	Os recém nascidos do sexo masculino de mães com cicatriz de BCG tinham menor probabilidade de morrerem após admissão hospitalar durante as primeiras 6 semanas de vida, quando comparados com os recém nascidos cujas mães não apresentavam cicatriz de BCG. Este efeito era mais evidente para internamentos por doenças infecciosas, em particular no caso de sépsis.
Maternal Priming: Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Vaccine Scarring in Mothers Enhances the Survival of Their Child With a BCG Vaccine Scar [69]	Coorte	As crianças com cicatriz de BCG tinham uma redução de 41% na mortalidade quando comparadas com aquelas que não apresentavam cicatriz vacinal.
Neonatal BCG vaccination and child survival in TB-exposed and TB-unexposed children: a prospective cohort study [70]	Coorte	A administração neonatal de BCG estava associada a menor mortalidade em crianças expostas à TB e em crianças não expostas à TB resultando no HR de 0.54 (0.45 to 0.65). As crianças expostas à TB tinham maior mortalidade do que as não expostas caso não tivessem recebido a vacina BCG no período neonatal.
Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? [71]	Experimental	Não se encontrou efeito na mortalidade geral da vacinação precoce da BCG em relação à vacinação normal de crianças de baixo peso à nascença. Verificou-se um efeito benéfico na mortalidade neonatal nas crianças com baixo peso à nascença vacinadas precocemente com a BCG em relação às vacinadas normalmente.
Revaccination with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine does not reduce morbidity from malaria in African children [72]	Experimental	As crianças até 18 meses de idade revacinadas com BCG não apresentavam diferenças em relação às não revacinadas no que diz respeito à incidência de malária quer durante todo o seguimento, quer no mês imediatamente a seguir.
Tuberculin reaction and BCG scar: association with infant mortality [73]	Coorte	Nas crianças vacinadas com BCG, aquelas que apresentavam cicatriz da BCG ou cicatriz de BCG e teste tuberculínico positivo aos 2 meses de vida tinham maior probabilidade de sobreviver, em particular se tivessem nascido com baixo peso.
Tuberculin reaction, BCG scar, and lower female mortality [74]	Coorte	A presença de cicatriz de BCG ou de teste tuberculínico positivo em crianças estava associado a menor mortalidade nos primeiros 18 meses de vida.

**Tabela 3 – Estudos incluídos que estudam apenas os efeitos não específicos da vacina DTP (n=3)**

Título e referência	Tipo de estudo	Resultados
The introduction of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and child mortality in rural Guinea-Bissau: an observational study [81]	Coorte	As crianças com idades entre os 2 e os 8 meses que receberam a primeira dose da vacina DTP apresentavam maior mortalidade geral comparativamente às não vacinadas
Sex-differential effects of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine for the outcome of paediatric admissions? A hospital based observational study from Guinea-Bissau [80]	Coorte	As crianças entre as 6 semanas e os 8 meses internadas vacinadas com DTP tinham menor letalidade e menor mortalidade que as crianças não vacinadas. Esta diferença era significativa nas raparigas (no caso da mortalidade) mas não nos rapazes, quando analisados separadamente.
Retesting the hypothesis that early Diphtheria-Tetanus-Pertussis vaccination increases female mortality: An observational study within a randomised trial [79]	Coorte	Não se encontra associação entre a administração precoce da vacina DTP e a mortalidade geral.

**Tabela 4 – Estudos incluídos que estudam os efeitos não específicos apenas de uma vacina que não a BCG, DTP ou Sarampo**

Vacina	Título e referência	Tipo de estudo	Resultados
H1N1	Impact of H1N1 Influenza Vaccination on Child Morbidity in Guinea-Bissau [82]	Coorte	As crianças vacinadas contra o H1N1 tinham menor probabilidade de ter uma consulta médica quando comparadas com as não vacinadas.
VOP	National Immunization Campaigns With Oral Polio Vaccine May Reduce All-cause Mortality: An Analysis of 13 Years of Demographic Surveillance Data From an Urban African Area [31]	Coorte	Diminuição da mortalidade após campanhas de vacinação apenas com a vacina oral da poliomielite (em comparação com campanhas com outras vacinas ou com a vacina da polio combinada com outras)
	Childhood mortality after oral polio immunisation campaign in Guinea-Bissau [83]	Coorte	Não foram encontradas associações em crianças que receberam vacinas orais da poliomielite em campanhas de vacinação e aquelas que não as receberam. Contudo, as crianças vacinadas oralmente contra a pólio em campanhas de vacinação tinham menor risco de serem hospitalizadas.
	Does oral polio vaccine at birth affect the size of the thymus? Observations within a randomized trial [84]	Experimental	Não se encontraram diferenças no tamanho do timo entre crianças vacinadas e não vacinadas com a vacina oral da poliomielite às 2, 4 ou 6 semanas após a vacinação.
	Does oral polio vaccine have non-specific effects on all-cause mortality? Natural experiments within a randomised controlled trial of early measles vaccine [85]	Experimental	Verificou-se um efeito não específico benéfico em termos de mortalidade em crianças que fizeram uma dose precoce da vacina do sarampo se tivessem feito a vacina oral da pólio e a BCG antes.
	No effect of oral polio vaccine administered at birth on mortality and immune response to BCG. A natural experimente [86]	Coorte	Não se verificou associação entre a toma da vacina oral da poliomielite e aumento da mortalidade.
Variola	Vaccinia scars associated with improved survival among adults in rural Guinea-Bissau [38]	Coorte	Os indivíduos com cicatriz da varíola tinham maior sobrevivência comparados com os que não tinham vacina. Os resultados mantinham-se quando se comparavam indivíduos HIV + vs HIV - . Estas diferenças mantinham-se quando se analisam homens e mulheres separadamente.

**Tabela 5 – Estudos incluídos que estudam simultaneamente os efeitos não específicos de várias vacinas**

Título e referência	Tipo de estudo	Vacinas	Resultados
Co-administration of live measles and yellow fever vaccines and inactivated pentavalent vaccines is associated with increased mortality compared with measles and yellow fever vaccines only. An observational study from Guinea-Bissau [87]	Coorte	pentavalente DTP, pentavalente, vacina do sarampo, vacina da febre amarela	As crianças que recebem uma combinação de vacinas vivas e inativadas têm uma mortalidade três vezes superior às crianças que apenas recebem vacinas vivas. O efeito negativo da combinação de vacinas vivas e inativadas foi observado para o esquema pentavalente (DTWP+HepB+Hib) + vacina do sarampo + vacina da febre amarela comparativamente a vacina do sarampo + vacina da febre amarela. O efeito negativo de combinar vacinas vivas e vacinas inativadas não parece limitado apenas à vacina DTP e à vacina do sarampo.
Contrasting female-male mortality ratios after routine vaccinations with pentavalent vaccine versus measles and yellow fever vaccine. A cohort study from urban Guinea-Bissau [88]	Coorte	pentavalente, sarampo e febre amarela	A mortalidade em crianças do sexo feminino foi mais elevada do que nas do sexo masculino após administração da vacina Pentavalente. A mortalidade diminuiu mais para as raparigas do que para os rapazes após a administração da vacinação do sarampo e da febre amarela. Por conseguinte, a adição de Hib e hepatite B não alterou o efeito da mortalidade diferencial de sexo do DTP.
Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine administered simultaneously with measles vaccine is associated with increased morbidity and poor growth in girls. A randomised trial from Guinea-Bissau [89]	Experimental	Sarampo, DTP e VOP	Os rapazes vacinados com vacina do sarampo + DTP mais vacina oral da poliomielite tendiam a apresentar melhores ganhos estado-ponderais nos primeiros 12 meses de vida que as raparigas sujeitas ao mesmo esquema e comparativamente à vacinação com a vacina do sarampo e a vacinal oral da poliomielite.
Divergent female-male mortality ratios associated with different routine vaccinations among female-male twin pairs [90]	Coorte	Sarampo, BCG, DTP	Num estudo com gémeos de sexos diferentes, as raparigas vacinadas com a BCG tinham menor probabilidade de morrer que os rapazes, independentemente de terem recebido com última vacina a DTP. Este efeito desaparecia quando a última vacina a ser administrada era a do sarampo
DTP with or after measles vaccination is associated with increased in-hospital mortality in Guinea-Bissau [15]	Coorte	DTP e sarampo	A mortalidade após internamento hospitalar nas crianças vacinadas com DTP e a vacina do sarampo ou depois da vacina do sarampo era superior à das crianças que tinham recebido a vacina do sarampo em último lugar. O efeito era independente do número de doses.
Early diphtheria-tetanus-pertussis vaccination associated with higher female mortality and no difference in male mortality in a cohort of low birthweight children: an observational study within a randomised trial [91]	Coorte	DTP e BCG	A administração precoce com a vacina DTP estava associada a um aumento do risco de morte nas crianças do sexo feminino nos primeiros 6 meses de vida
Hepatitis B vaccination associated with higher female than male mortality in Guinea-Bissau: an observational study [92]	Experimental	Hepatite B, sarampo	As crianças vacinadas entre os 7.5 e os 12 meses com a vacina para a Hepatite B apresentavam maior mortalidade comparativamente àquelas não vacinadas. A diferença de mortalidade era particularmente evidente no caso das raparigas. A mortalidade era maior nas crianças entre os 9 e os 24 meses de idade vacinadas contra o sarampo e contra a hepatite B quando comparadas com aquelas vacinadas apenas contra o sarampo.

Título e referência	Tipo de estudo	Vacinas	Resultados
Non-live pentavalent vaccines after live measles vaccine may increase mortality [93]	Coorte	Pentavalente e Sarampo	De uma maneira geral, a sequência de administração da vacina Pentavalente e do sarampo não se revelou associada à mortalidade em crianças nos primeiros 5 anos de vida.
Oral polio vaccination and low case fatality at the paediatric ward in Bissau, Guinea-Bissau [94]	Experimental	DTP e VOP	Não se encontraram diferenças entre na letalidade em crianças com menos de 5 anos hospitalizadas vacinadas com a vacina oral da poliomielite e as vacinadas contra a poliomielite e com a primeira dose de DTP.
Reduced Mortality After Oral Polio Vaccination and Increased Mortality After Diphtheria-tetanus-pertussis Vaccination in Children in a Low-income Setting [95]	Coorte	DTP e VOP	As crianças vacinadas com DTP e/ou OPV tinham maior mortalidade até aos 3 anos de idade quando comparadas com as não vacinadas ou com as vacinadas apenas com a OPV
Routine vaccinations and child survival in a war situation with high mortality: effect of gender [96]	Coorte	DTP, sarampo e VOP	As crianças do sexo feminino, vacinadas com DTP e vacina oral da poliomielite tinham maior mortalidade (três primeiros meses da guerra de 1998) que as do sexo masculino. Não se observou diferencial de mortalidade em relação ao sexo nas crianças vacinadas com a vacina do sarampo. No entanto, quando consideradas todas as vacinas (DTP, OPV e sarampo, o rácio de mortalidade entre raparigas e rapazes invertia-se com os rapazes a apresentarem maior mortalidade
Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa [97]	Coorte	BCG, DTP, VOP, sarampo	As crianças com idades entre os 0 e os 6 meses de idade, vacinadas com a BCG quando comparadas às não vacinadas, apresentavam uma mortalidade geral menor nos primeiros 13 meses de vida. A administração de uma dose de DTP ou de uma dose da vacina oral da poliomielite aumentava a mortalidade geral nos primeiros 13 meses de vida das crianças de 1.5 aos 6 meses de idade. A mortalidade estava associada positivamente ao número de doses de vacinas DTP e OPV ou DTP administradas. As crianças vacinadas com a vacina do sarampo e com idade entre 7 a 13 meses tinham menor probabilidade de morte que as crianças não vacinadas contra o sarampo.
Routine vaccinations associated with divergent effects on female and male mortality at the paediatric ward in Bissau, Guinea-Bissau [98]	Coorte	BCG, DTP, sarampo	As crianças, em particular as do sexo feminino, vacinadas contra o sarampo apresentavam menos letalidade que as não vacinadas. As diferenças de mortalidade entre crianças vacinadas e crianças não vacinadas eram mais marcadas em crianças com pneumonia e diagnóstico presuntivo de malária. As crianças vacinadas com DTP, em particular as do sexo feminino, tinham menor letalidade que as não vacinadas com DTP, sendo que quanto maior o número de doses maior a redução da letalidade (só verificado nos rapazes).
Sex-differential effect on infant mortality of oral polio vaccine administered with BCG at birth in Guinea-Bissau. A natural experiment [99]	Experimental	BCG e OPV	As crianças vacinadas à nascença com OPV (para além da BCG) não apresentavam menor mortalidade geral do que as não vacinadas, à exceção das do sexo masculino em que se verificava redução da mortalidade no primeiro ano de vida. Não se encontrou relação entre hospitalização e vacinação com OPV.



Título e referência	Tipo de estudo	Vacinas	Resultados
The Effect of Oral Polio Vaccine at Birth on Infant Mortality: A Randomized Trial [100]	Experimental	BCG e OPV	As crianças vacinadas à nascença com BCG e a vacina oral da poliomielite apresentavam menor mortalidade geral que aquelas vacinadas apenas com a BCG, não existindo, contudo, diferenças entre sexos. Este efeito manteve-se quando se analisavam os dados nas 6 primeiras semanas de vida, antes das crianças receberem qualquer outra vacina do plano de imunização.
The Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis and Oral Polio Vaccine Among Young Infants in an Urban African Community: A Natural Experiment [101]	Experimental	DTP e VOP	As crianças dos 3 aos 5 meses de idade vacinadas com a DTP e a OPV tinham maior risco de morte até aos 3 meses subsequentes quando comparadas com aquelas que ainda não tinham recebido a DTP. O efeito manteve-se nas raparigas quando analisadas separadamente
Vaccination status and sequence of vaccinations as risk factors for hospitalisation among outpatients in a high mortality country [102]	Coorte	DTP, VOP e sarampo	Crianças com idades entre 1 semana e 3 meses que não receberam BCG tinham maior risco de hospitalização comparativamente às vacinadas. As crianças que seguiram o esquema vacinal da BCG e da vacina do sarampo recomendado apresentavam menor risco de hospitalização, o que não se verificava nas crianças que haviam recebido a vacina DTP
Vaccinia scars associated with better survival for adults. An observational study from Guinea-Bissau [103]	Coorte	Varíola, BCG	Os indivíduos com cicatriz da varíola tinham menor mortalidade que aqueles sem cicatriz de varíola, observando-se um aumento do efeito com o aumento do número de cicatrizes. O efeito manteve-se independentemente da presença de cicatriz de BCG. A presença de qualquer tipo de cicatriz (varíola ou BCG) apresentava um efeito protetor.
Vitamin A supplementation and BCG vaccination at birth may affect atopy in childhood: Long-term follow-up of a randomized controlled trial [104]	Coorte	BCG, DTP	A administração precoce da BCG não estava relacionada com atopia em crianças, comparativamente às vacinadas mais tardiamente. As crianças com cicatriz de BCG tinham maior probabilidade de atopia comparativamente às crianças sem cicatriz. A suplementação com vitamina A e administração precoce de BCG aumentavam a probabilidade de atopia. Embora o efeito se mantivesse com a administração tardia de BCG, a sua magnitude era menor.

## Discussão

Os efeitos não específicos das vacinas são um tema relevante para a saúde pública. Recentemente, a pandemia pelo SARS-CoV-2 veio realçar não só a importância das vacinas e da sua aceitabilidade, mas, também, a necessidade de se usarem tecnologias antigas para enfrentar novas doenças. A título de exemplo, vejam-se os inúmeros estudos experimentais, nomeadamente com vacinas vivas atenuadas como a BCG ou a vacinal oral contra a poliomielite que, quando ainda se investigava o desenvolvimento de uma vacina para o SARS-CoV-2, um pouco por todo o mundo foram sendo desenhados e implementados. Na base destes estudos estiveram as observações e algumas experiências com vacinas que descreveram efeitos para além daqueles relativos à doença-alvo [105–110].

Esta revisão rápida da literatura teve como objetivo identificar se são realizados estudos em Angola, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Guiné Equatorial, Moçambique e São Tomé e Príncipe sobre os efeitos não específicos das vacinas humanas, quais os estudos realizados e quais os seus principais achados.

A produção científica na área dos efeitos não específicos das vacinas nos países africanos de língua oficial portuguesa parece ser predominantemente oriunda da Guiné-Bissau onde a equipa afiliada ao projeto de Saúde do Bandim, à Universidade do Sul da Dinamarca e ao *Statens Serum Institut*, também da Dinamarca, tem vindo a desenvolver investigação nesta matéria e a publicá-la desde o início dos anos 90 do século passado. Os estudos, habitualmente estudos de coorte, muitas das vezes aninhados em estudos experimentais (ou análises mais específicas desses estudos) são realizados maioritariamente em Bissau, capital do país, ainda que alguns estudos incluam dados de outros países da África Ocidental como o Burkina Faso ou o Senegal [41,90], na capital do país e na maternidade do Hospital Cen-



tral Simão Mendes, o hospital de referência do país, em crianças e, por vezes, nas suas progenitoras. Estes estudos versam não sobre novas vacinas, mas sobre novos esquemas vacinais (e.g., administração precoce de uma dose de vacina do sarampo aos 4,5 meses de idade ou de um reforço da BCG aos 18 meses de idade) [65,79,91], administração concomitante de várias vacinas (e.g., pentavalente, BCG, sarampo, VOP, etc) [87,93], a administração com suplementos como a vitamina A [104] ou experiências naturais que ocorreram aquando da implementação do estudo (e.g., alteração na estirpe da vacina BCG administrada regularmente, conflito armado de 1998, campanhas de vacinação, ou quebra na cadeia de fornecimento de vacinas pelos serviços públicos de saúde) [56,61,94,96].

Os estudos realizados na Guiné-Bissau tendem a descrever o impacto em termos da mortalidade geral (excluindo acidentes) e/ou sobrevida, das hospitalizações e dos ganhos estatoponderais. De realçar ainda que a profícua produção científica resulta, também, da apresentação parcelar dos resultados dos diferentes ensaios clínicos que “aninham” estudos de coorte, subanálises ou reanálises.

Ainda em relação aos estudos realizados na Guiné-Bissau, há a realçar que a sua execução se tem mantido ao longo dos anos, tendo-se iniciado no início da década de 80 do século passado concomitantemente com a vigilância demográfica do Projeto de Saúde Bandim. À semelhança, a publicação dos estudos tem-se mantido estável com cerca de 2 a 3 artigos publicados por ano.

Nos restantes países, nomeadamente Moçambique e Angola, embora em menor quantidade, tem sido, igualmente, publicada investigação conduzida no seu território sobre vacinas ainda que esta não inclua os efeitos não específicos como objeto de estudo. A título de exemplo, e relembrando que estes estudos foram excluídos da presente revisão rápida, realça-se a frequência considerável de estudos sobre vacinas para o HIV, para a malária, para a cólera ou para o rotavírus [23,28,36,111].

Não foi objetivo desta revisão rápida discernir sobre as evidências existentes sobre os efeitos benéficos ou deletérios das vacinas para além da doença-alvo. Como tal, e apesar de, se apresentar um resumo dos principais resultados em termos de efeitos não específicos da vacina BCG, DTP e sarampo, da combinação destas três e ainda de outras vacinas, não se discutem estes resultados em termos quer da sua qualidade, quer da sua força de evidência, apenas se os mapeia.

A presente revisão rápida da literatura apresenta algumas limitações. A primeira relaciona-se com as bases de dados que foram selecionadas. Embora as três bases de dados utilizadas apresentem uma boa e complementar cobertura da literatura publicada, mesmo aquela em português (i.e., LILACS), a não inclusão de bases de dados relativas a projetos ou a literatura cinzenta e/ou não indexada excluiu, naturalmente, estudos potencialmente relevantes para o mapeamento que se objetivou realizar. Assim, os resultados aqui apresentados devem ser considerados incompletos e, como tal, interpretados com as devidas ressalvas.

A segunda limitação do estudo relaciona-se com o processo de seleção dos estudos, em particular para a fase de leitura do texto integral, realizado apenas pela autora e não independentemente e com ocultação por dois revisores como é recomendado [10]. Esta opção terá introduzido certamente algum enviesamento decorrente dos preconceitos da autora em relação ao que se entende por efeitos não específicos, um conceito ainda não consensual [1], mas também por esta conhecer e trabalhar com alguns dos investigadores nesta área e afiliados ao projeto de Saúde do Bandim.

A terceira limitação desta revisão rápida prende-se com apenas se considerarem os estudos cujo texto integral pudesse ser acedido através do sistema de informação da Universidade NOVA de Lisboa o que levou à exclusão de 4 estudos.

A restrição da pesquisa de estudos aos países africanos de língua portuguesa terá naturalmente excluído muitos estudos sobre efeitos específicos das vacinas não sendo, deste modo possível, cogitar sobre o peso da investigação produzida na Guiné-Bissau na massa de evidência global sobre este tema.

Por último, tratando-se de uma revisão rápida, sem veleidades de exaustividade na apresentação dos resultados ou discussões metodológicas, a informação aqui apresentada e discutida deve, acima de tudo, evidenciar que a Guiné-Bissau, mais do que qualquer outro país, tem produzido literatura importante e relevante sobre os efeitos não específicos das vacinais. Quais esses efeitos em pormenor, qual a magnitude dos efeitos e a direção dos mesmos (se benéfico, se deletério), entre muitas outras questões que certamente surgirão da leitura deste trabalho, devem ser explorados de outras formas, com a realização de revisões sistemáticas com possibilidade não desprezível de metanálise.

## Conclusões

A presente revisão rápida permitiu dar a conhecer parte da produção científica realizada nos países africanos de língua oficial portuguesa na área das vacinas e, em particular, no estudo dos efeitos não específicos dessas vacinas.

Do conjunto de países africanos de língua oficial portuguesa, a Guiné-Bissau é aquele responsável por mais de 98% da produção científica sobre o tema, realizando estudos experimentais, de coorte e de caso controlo (que tendem a ter valor elevado de prova científica pelo seu desenho). Ademais, o modelo que se advinha da profícua atividade científica, com claro aproveitamento de todos os dados gerados pelos ensaios clínicos onde se “aninham” estudos observacionais e experiências naturais, pode e deve ser encarado com interesse e

curiosidade pelos restantes países onde, agora, se iniciam iniciativas de criação de centros de investigação ou ainda há necessidade de fortalecer as estruturas de investigação científica. Contudo, é necessário garantir que a produção científica publicada seja participada pelos investigadores locais, garantindo justiça científica, mas, sobretudo, que são capacitados para, por si, continuarem as suas atividades de investigação.

## Aprovação da Comissão de Ética

O estudo não carece de parecer da comissão de ética.

Este trabalho é financiado por fundos nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., no âmbito do projeto EXPL/SAU-EPI/0067/2021.

## Bibliografia:

- [1] Shann F. The non-specific effects of vaccines. *Arch Dis Child* [Internet]. setembro de 2010;95(9):662. Disponível em: <http://adc.bmj.com/content/95/9/662.abstract>
- [2] Higgins JPT, 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*. 13 de outubro de 2016;355:i5170.
- [3] Kjørsgaard J. Bacillus Calmette-Guérin vaccination at birth: Effects on early childhood infections, growth, and development. *Dan Med J*. novembro de 2016;63(11).
- [4] de Bree LCJ, Koeken VACM, Joosten LAB, Aaby P, Benn CS, van Crevel R, et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol*. 2018;39:35–43.
- [5] Aaby P, Rodrigues A, Biai S, Martins C, Veirum JE, Benn CS, et al. Vaccines and unexpected observations: flaws or cause for concern? *Vaccine* [Internet]. 13 de março de 2005 [citado 24 de junho de 2022];23(19):2407–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X04008904>
- [6] Roth A, Garly ML, Jensen H, Nielsen J, Aaby P. Bacillus Calmette-Guérin vaccination and infant mortality. *Expert Rev Vaccines*. abril de 2006;5(2):277–93.
- [7] WHO | Immunization Agenda 2030: A Global Strategy to Leave No One Behind [Internet]. WHO. [citado 19 de fevereiro de 2020]. Disponível em: [http://www.who.int/immunization/immunization\\_agenda\\_2030/en/](http://www.who.int/immunization/immunization_agenda_2030/en/)
- [8] Immunization [Internet]. WHO | Regional Office for Africa. [citado 24 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.afro.who.int/health-topics/immunization>
- [9] Garritty, C, Gartlehner, G, Kamel, C, Nussbaumer-Streit, B, Stevens, A, Hamel, C, et al. Cochrane Rapid Reviews: Interim Guidance from the Cochrane Rapid Reviews Methods Group [Internet]. 2020 [citado 23 de junho de 2022]. Disponível em: [http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org/rapidreviews/files/uploads/cochrane\\_rr\\_-\\_guidance-23mar2020-final.pdf](http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org/rapidreviews/files/uploads/cochrane_rr_-_guidance-23mar2020-final.pdf)
- [10] Aromataris E, Munn Z, editores. *JBI Manual for Evidence Synthesis - JBI Global Wiki* [Internet]. JBI; 2020 [citado 9 de março de 2022]. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>.
- [11] Sousa LMMS, Marques JM, Firmino CF, Frade F, Valentim OS, Antunes AV. Modelos de formulação da questão de investigação na Prática Baseada na Evidência. maio de 2018 [citado 28 de março de 2022]; Disponível em: <http://repositorio-cientifico.essatla.pt/handle/20.500.12253/1287>
- [12] Rayyan – Intelligent Systematic Review [Internet]. [citado 4 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.rayyan.ai/>
- [13] Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)-a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. abril de 2009;42(2):377–81.
- [14] Byberg, S, Aaby, P, Rodrigues, A, Stabell Benn, C, Fisker, AB. The mortality effects of disregarding the strategy to save doses of measles vaccine: a cluster-randomised trial in Guinea-Bissau. *BMJ global health* [Internet]. maio de 2021;6(5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941513/>
- [15] Aaby P, Biai S, Veirum JE, Sodemann M, Lisse I, Garly ML, et al. DTP with or after measles vaccination is associated with increased in-hospital mortality in Guinea-Bissau. *Vaccine* [Internet]. 2007;25(7):1265–9. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-17092614>
- [16] Roth A, Jensen H, Garly ML, Djana Q, Martins, CL, Sodemann M, et al. Low birth weight infants and Calmette-Guérin bacillus vaccination at birth: community study from Guinea-Bissau. *The Pediatric infectious disease journal* [Internet]. junho de 2004;23(6):544–50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15194836/>
- [17] Aaby P, Bukh J, Lisse IM, Smits AJ. Measles vaccination and reduction in child mortality: a community study from Guinea-Bissau. *J Infect* [Internet]. 1984;8(1):13–21. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-6699411>
- [18] Aaby P, Knudsen K, Whittle H, Lisse IM, Thaarup J, Poulsen A, et al. Long-term survival after Edmonston-Zagreb measles vaccination in Guinea-Bissau: increased female mortality rate. *The Journal of pediatrics* [Internet]. junho de 1993;122(6):904–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8501567/>
- [19] Schaltz-Buchholzer F, Bjerregaard-Andersen M, Øland CB, Golding C, Stjernholm EB, Monteiro I, et al. Early Vaccination With Bacille Calmette-Guérin-Denmark or BCG-Japan Versus BCG-Russia to Healthy Newborns in Guinea-Bissau: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 5 de novembro de 2020;71(8):1883–93.
- [20] Benn CS, Aaby P. Diphtheria-tetanus-pertussis vaccination administered after measles vaccine: increased female mortality? *The Pediatric infectious disease journal* [Internet]. outubro de 2012;31(10):1095–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22683672/>
- [21] Andersen A, Jensen KJ, Erikstrup C, Ravn H, Fisker AB, Lisse IM, et al. Both very low- and very high in vitro cytokine responses were associated with infant death in low-birth-weight children from Guinea Bissau. *PLoS One*. 2014;9(4):e93562.
- [22] Benn CS, Jacobsen LH, Fisker AB, Rodrigues A, Sartono E, Lund N, et al. Campaigns with oral polio vaccine may lower mortality and create unexpected results. *Vaccine* [Internet]. fevereiro de 2017;35(8):1113–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139347/>
- [23] Jeuland M, Cook J, Poulos C, Clemens J, Whittington D. Cost-effectiveness of new-generation oral cholera vaccines: a multisite analysis. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* [Internet]. setembro de 2009;12(6):899–908. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19824189/>

- [24] Fisker AB, Martins JSD, Jensen AM, Martins C, Aaby P, Thysen SM. Health effects of utilising hospital contacts to provide measles vaccination to children 9-59 months-a randomised controlled trial in Guinea-Bissau. *Trials* [Internet]. abril de 2022;23(1):349. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461287/>
- [25] Jensen KJ, Larsen N, Biering-Sorensen S, Andersen A, Eriksen HB, Monteiro I, et al. Heterologous immunological effects of early BCG vaccination in low-birth-weight infants in Guinea-Bissau: a randomized-controlled trial. *The Journal of infectious diseases* [Internet]. março de 2015;211(6):956-67. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25210141/>
- [26] Jensen KJ, Sondergaard M, Andersen A, Sartono E, Martins C, Garly ML, et al. A randomized trial of an early measles vaccine at 4½ months of age in Guinea-Bissau: sex-differential immunological effects. *PLoS one* [Internet]. 2014;9(5):e97536. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24835247/>
- [27] Aaby P, Jensen H, Samb B, Cisse B, Sodemann M, Jakobsen M, et al. Differences in female-male mortality after high-titre measles vaccine and association with subsequent vaccination with diphtheria-tetanus-pertussis and inactivated poliovirus: reanalysis of West African studies. *Lancet (London, England)* [Internet]. junho de 2003;361(9376):2183-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12842371/>
- [28] Beck KB, Honge BL, Olesen JS, Petersen MS, Jespersen S, Wejse C, et al. Long-term effects of smallpox vaccination on expression of the HIV-1 co-receptor CCR5 in women. *PLoS ONE* [Internet]. 2018;13(11). Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85056532435&doi=10.1371%2fjournal.pone.0207259&partnerID=40&md5=ed81290753746a0f4618a6877e61e3c8>
- [29] Garly ML, Balé C, Martins CL, Baldé MA, Hedegaard KL, Whittle HC, et al. BCG vaccination among West African infants is associated with less energy to tuberculin and diphtheria-tetanus antigens. *Vaccine* [Internet]. 2001;20(3):468-74. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0035851353&doi=10.1016%2fS0264-410X%2801%2900339-5&partnerID=40&md5=3bedf17820a0f6e6097cc74d4184ca56>
- [30] Lisse IM, Aaby P, Knudsen K, Whittle H, Andersen H. Long term impact of high titer edmonston-zagreb measles vaccine on T lymphocyte subsets. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 1994;13(2):109-12. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0028036310&doi=10.1097%2f0006454-199402000-00006&partnerID=40&md5=ed6f6f6e252e2ba49efefb04b2c3e56>
- [31] Andersen A, Fisker AB, Nielsen S, Rodrigues A, Benn CS, Aaby P. National Immunization Campaigns With Oral Polio Vaccine May Reduce All-cause Mortality: An Analysis of 13 Years of Demographic Surveillance Data From an Urban African Area. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021;72(10):e596-603. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1351>
- [32] Treibert S, Brunner H, Ehrhardt MX. Compartment models for vaccine effectiveness and non-specific effects for Tuberculosis. *Math Biosci Eng* [Internet]. 2019;16(6):7250-98. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3934/mbe.2019364>
- [33] Thysen SM, Jensen AKG, Rodrigues A, Borges I da S, Aaby P, Benn C, et al. Can earlier BCG vaccination reduce early infant mortality? Study protocol for a cluster randomised trial in Guinea-Bissau. *BMJ Open* [Internet]. 2019;9(9):e025724-e025724. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025724>
- [34] Thysen SM, Rodrigues A, Aaby P, Fisker AB. Out-of-sequence DTP and measles vaccinations and child mortality in Guinea-Bissau: a reanalysis. *BMJ Open* [Internet]. 2019;9(9):e024893-e024893. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024893>
- [35] Byberg S, Fisker AB, Thysen SM, Rodrigues A, Enemark U, Aaby P, et al. Cost-effectiveness of providing measles vaccination to all children in Guinea-Bissau. *Glob Health Action* [Internet]. 2017;10(1):1329968-1329968. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1080/16549716.2017.1329968>
- [36] de Deus N, Chiláulé JJ, Cassocera M, Bambo M, Langa JS, Siteo E, et al. Early impact of rotavirus vaccination in children less than five years of age in Mozambique. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(47):7205-9. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85034439447&doi=10.1016%2fj.vaccine.2017.10.060&partnerID=40&md5=2bd085d9cde31a20b0a9047089196c8f>
- [37] Aaby P, Gustafson P, Roth A, Rodrigues A, Fernandes M, Sodemann M, et al. Vaccinia scars associated with better survival for adults. An observational study from Guinea-Bissau. *Vaccine*. 17 de julho de 2006;24(29-30):5718-25.
- [38] Jensen ML, Dave S, Schim van der Loeff M, da Costa C, Vincent T, Leligdowicz A, et al. Vaccinia scars associated with improved survival among adults in rural Guinea-Bissau. *PLoS One*. 20 de dezembro de 2006;1:e101.
- [39] Aaby P, Andersen M, Sodemann M, Jakobsen M, Gomes J, Fernandes M. Reduced childhood mortality after standard measles vaccination at 4-8 months compared with 9-11 months of age. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. novembro de 1993;307(6915):1308-11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8257884/>
- [40] Aaby P, Lisse IM, Whittle H, Knudsen K, Thaarup J, Poulsen A, et al. Long-term survival in trial of medium-titre Edmonston-Zagreb measles vaccine in Guinea-Bissau: five-year follow-up. *Epidemiology and Infection* [Internet]. abril de 1994;112(2):413-20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8150016/>
- [41] Knudsen KM, Aaby P, Whittle H, Rowe M, Samb B, Simondon F, et al. Child mortality following standard, medium or high titre measles immunization in West Africa. *International journal of epidemiology* [Internet]. junho de 1996;25(3):665-73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8671571/>
- [42] Aaby P, Garly ML, Balé C, Martins C, Jensen H, Lisse I, et al. Survival of previously measles-vaccinated and measles-unvaccinated children in an emergency situation: An unplanned study. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2003;22(9):798-805. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0141570961&doi=10.1097%2f01.inf.0000083821.33187.b5&partnerID=40&md5=4f2921ef9b31704b9e9aabcfdb89c1ba>
- [43] Aaby P, Martins CL, Garly ML, Balé C, Andersen A, Rodrigues A, et al. Non-specific effects of standard measles vaccine at 4.5 and 9 months of age on childhood mortality: Randomised controlled trial. *BMJ (Online)* [Internet]. 2010;341(7785):1262. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-78649996830&doi=10.1136%2fbmj.c6495&partnerID=40&md5=81d856d95160c50be69a3528a61c826f>
- [44] Martins CL, Benn CS, Andersen A, Balé C, Schantz-Buchholzer F, Do VA, et al. A randomized trial of a standard dose of Edmonston-Zagreb measles vaccine given at 4.5 months of age: effect on total hospital admissions. *The Journal of infectious diseases* [Internet]. junho de 2014;209(11):1731-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24436454/>
- [45] Christensen LD, Eriksen HB, Biering-Sorensen S, Balé C, Do VA, Andersen A, et al. The effect of early measles vaccination on thymic size. A randomized study from Guinea-Bissau. *Vaccine* [Internet]. março de 2014;32(15):1641-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24522160/>
- [46] Steiniche MM, Thysen SM, Jensen AKG, Rodrigues A, Martins C, Meyrowitsch DW, et al. The effect of early measles vaccination on morbidity and growth: A randomized trial from Guinea-Bissau. *Vaccine* [Internet]. março de 2020;38(11):2487-94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061387/>
- [47] Rasmussen SM, Biering-Sorensen S, Byberg S, Andersen A, Bjerregaard-Andersen M, Rodrigues A, et al. The effect of early measles vaccination at 4.5 months of age on growth at 9 and 24 months of age in a randomized trial in Guinea-Bissau. *BMC pediatrics* [Internet]. dezembro de 2016;16(1):199. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27912735/>
- [48] Varma A, Aaby P, Thysen SM, Jensen AKG, Fisker AB. Reduction in Short-term Outpatient Consultations After a Campaign With Measles Vaccine in Children Aged 9-59 Months: Substudy Within a Cluster-Randomized Trial. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* [Internet]. novembro de 2020;9(5):535-43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897359/>
- [49] Fisker AB, Rodrigues A, Martins C, Ravn H, Byberg S, Thysen S, et al. Reduced All-cause Child Mortality After General Measles Vaccination Campaign in Rural Guinea-Bissau. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2015;34(12):1369-76. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000896>
- [50] Brønd M, Martins CL, Byberg S, Benn CS, Whittle H, Garly ML, et al. Randomized Trial of 2 Versus 1 Dose of Measles Vaccine: Effect on Hospital Admission of Children After 9 Months of Age. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* [Internet]. agosto de 2018;7(3):226-33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992261/>
- [51] Hansen JS, Thysen SM, Rodrigues A, Martins C, Fisker AB. Is early measles vaccination associated with stronger survival benefits than later measles vaccination? *BMC Public Health* [Internet]. 2018;18(1):984-984. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1186/s12889-018-5866-y>
- [52] Fisker AB, Hornshøj L, Rodrigues A, Balde I, Fernandes M, Benn CS, et al. Effects of the introduction of new vaccines in Guinea-Bissau on vaccine coverage, vaccine timeliness, and child survival: an observational study. *The Lancet Global Health* [Internet]. agosto de 2014;2(8):e478-87. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103521/>
- [53] Hansen NS, Byberg S, Hervig Jacobsen L, Bjerregaard-Andersen M, Jensen AKG, Martins C, et al. Effect of early measles vaccine on pneumococcal colonization: A randomized trial from Guinea-Bissau. *PLoS one* [Internet]. 2017;12(5):e0177547. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28545041/>
- [54] Do VA, Biering-Sorensen S, Fisker AB, Balé C, Rasmussen SM, Christensen LD, et al. Effect of an Early Dose of Measles Vaccine on Morbidity Between 18 Weeks and 9 Months of Age: A Randomized, Controlled Trial in Guinea-Bissau. *The Journal of infectious diseases* [Internet]. abril de 2017;215(8):1188-96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28077730/>
- [55] Fisker AB, Nebie E, Schoeps A, Martins C, Rodrigues A, Zakane A, et al. A Two-Center Randomized Trial of an Additional Early Dose of Measles Vaccine: Effects on Mortality and Measles Antibody Levels. *Clinical infectious diseases* :

an official publication of the Infectious Diseases Society of America [Internet]. maio de 2018;66(10):1573–80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29177407/>

[56] Byberg S, Thysen SM, Rodrigues A, Martins C, Cabral C, Careme M, et al. A general measles vaccination campaign in urban Guinea-Bissau: Comparing child mortality among participants and non-participants. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(1):33–9. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.049>

[57] Stensballe LG, Nante E, Jensen IP, Kofoed PE, Poulsen A, Jensen H, et al. Acute lower respiratory tract infections and respiratory syncytial virus in infants in Guinea-Bissau: a beneficial effect of BCG vaccination for girls community based case-control study. *Vaccine* [Internet]. 2005;23(10):1251–7. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15652667>

[58] Schaltz-Buchholzer F, Berendsen M, Roth A, Jensen KJ, Bjerregaard-Andersen M, Kjær Sørensen M, et al. BCG skin reactions by 2 months of age are associated with better survival in infancy: a prospective observational study from Guinea-Bissau. *BMJ Global Health* [Internet]. setembro de 2020;5(9). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978212/>

[59] Roth A, Gustafson P, Nhaga A, Djana Q, Poulsen A, Garly ML, et al. BCG vaccination scar associated with better childhood survival in Guinea-Bissau. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2005;34(3):540–7. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15659474>

[60] Storgaard L, Rodrigues A, Martins C, Nielsen BU, Ravn H, Benn CS, et al. Development of BCG Scar and Subsequent Morbidity and Mortality in Rural Guinea-Bissau. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015;61(6):950–9. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/civ452>

[61] Frankel H, Byberg S, Bjerregaard-Andersen M, Martins CL, Aaby P, Benn CS, et al. Different effects of BCG strains - A natural experiment evaluating the impact of the Danish and the Russian BCG strains on morbidity and scar formation in Guinea-Bissau. *Vaccine* [Internet]. agosto de 2016;34(38):4586–93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491688/>

[62] Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2000;30(5):644–50. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-10792355>

[63] Schaltz-Buchholzer F, Biering-Sørensen S, Lund N, Monteiro I, Umbasse P, Fisker AB, et al. Early BCG Vaccination, Hospitalizations, and Hospital Deaths: Analysis of a Secondary Outcome in 3 Randomized Trials from Guinea-Bissau. *J Infect Dis* [Internet]. 2019;219(4):624–32. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy544>

[64] Biering-Sørensen S, Andersen A, Ravn H, Monterio I, Aaby P, Benn CS. Early BCG vaccine to low-birth-weight infants and the effects on growth in the first year of life: A randomised controlled trial. *BMC Pediatrics* [Internet]. 2015;15(1). Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84942475377&doi=10.1186%2Fs12887-015-0452-2&partnerID=40&md5=fca862efb998d30f732b6f8821bf468>

[65] Biering-Sørensen S, Aaby P, Lund N, Monteiro I, Jensen KJ, Eriksen HB, et al. Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality Among Infants Weighing <2500 g: A Randomized Controlled Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. outubro de 2017;65(7):1183–90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29579158/>

[66] Roth AE, Benn CS, Ravn H, Rodrigues A, Lisse IM, Yazdanbakhsh M, et al. Effect of revaccination with BCG in early childhood on mortality: randomised trial in Guinea-Bissau. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. março de 2010;340:c671. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20231251/>

[67] Stjernholm AD, Thysen SM, Borges IDS, Fisker AB. Factors associated with birthweight and adverse pregnancy outcomes among children in rural Guinea-Bissau - a prospective observational study. *BMC public health* [Internet]. junho de 2021;21(1):1164. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34140010/>

[68] Schaltz-Buchholzer F, Bjerregaard Øland C, Berendsen M, Bjerregaard-Andersen M, Stjernholm EB, Golding CN, et al. Maternal BCG primes for enhanced health benefits in the newborn. *Journal of Infection* [Internet]. 2022;84(3):321–8. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85123284774&doi=10.1016%2Fj.jinf.2021.12.028&partnerID=40&md5=126fa186efa8c990daa61f6599ee2233>

[69] Berendsen MLT, Øland CB, Bles P, Jensen AKG, Kofoed PE, Whittle H, et al. Maternal Priming: Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Vaccine Scarring in Mothers Enhances the Survival of Their Child With a BCG Vaccine Scar. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* [Internet]. abril de 2020;9(2):166–72. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715451/>

[70] Thysen SM, Benn CS, Gomes VF, Rudolf F, Wejse C, Roth A, et al. Neonatal BCG vaccination and child survival in TB-exposed and TB-unexposed children: a prospective cohort study. *BMJ open* [Internet]. fevereiro de 2020;10(2):e035595. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114478/>

[71] Aaby P, Roth A, Ravn H, Napirna BM, Rodrigues A, Lisse IM, et al. Random-

ized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *The Journal of infectious diseases* [Internet]. julho de 2011;204(2):245–52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21673035/>

[72] Rodrigues A, Schellenberg JA, Roth A, Benn CS, Aaby P, Greenwood B. Revaccination with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine does not reduce morbidity from malaria in African children. *Tropical medicine & international health : TM & IH* [Internet]. fevereiro de 2007;12(2):224–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17300629/>

[73] Timmermann CA, Biering-Sørensen S, Aaby P, Fisker AB, Monteiro I, Rodrigues A, et al. Tuberculin reaction and BCG scar: association with infant mortality. *Tropical medicine & international health : TM & IH* [Internet]. dezembro de 2015;20(12):1733–44. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26426863/>

[74] Roth A, Sodemann M, Jensen H, Poulsen A, Gustafson P, Wejse C, et al. Tuberculin reaction, BCG scar, and lower female mortality. *Epidemiology* [Internet]. 2006;17(5):562–8. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-16878042>

[75] Roth A, Sodemann M, Jensen H, Poulsen A, Gustafson P, Wejse C, et al. Tuberculin reaction, BCG scar, and lower female mortality. *Epidemiology*. setembro de 2006;17(5):562–8.

[76] Schaltz-Buchholzer F, Berendsen M, Roth A, Jensen KJ, Bjerregaard-Andersen M, Sørensen MK, et al. BCG skin reactions by 2 months of age are associated with better survival in infancy: a prospective observational study from Guinea-Bissau. *BMJ Global Health* [Internet]. 1 de setembro de 2020 [citado 11 de março de 2022];5(9):e002993. Disponível em: <https://gh.bmj.com/content/5/9/e002993>

[77] Berendsen MLT, Øland CB, Bles P, Jensen AKG, Kofoed PE, Whittle H, et al. Maternal Priming: Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Vaccine Scarring in Mothers Enhances the Survival of Their Child With a BCG Vaccine Scar. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 30 de abril de 2020;9(2):166–72.

[78] Schaltz-Buchholzer F, Bjerregaard Øland C, Berendsen M, Bjerregaard-Andersen M, Stjernholm EB, Golding CN, et al. Maternal BCG primes for enhanced health benefits in the newborn. *J Infect*. março de 2022;84(3):321–8.

[79] Sørensen MK, Schaltz-Buchholzer F, Jensen AM, Nielsen S, Monteiro I, Aaby P, et al. Retesting the hypothesis that early Diphtheria-Tetanus-Pertussis vaccination increases female mortality: An observational study within a randomised trial. *Vaccine* [Internet]. 2022;40(11):1606–16. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85109011586&doi=10.1016%2Fj.vaccine.2021.06.008&partnerID=40&md5=0f849f90dc076144c21770bb9eca124>

[80] Andersen A, Bjerregaard-Andersen M, Rodrigues A, Umbasse P, Fisker AB. Sex-differential effects of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine for the outcome of paediatric admissions? A hospital based observational study from Guinea-Bissau. *Vaccine* [Internet]. dezembro de 2017;35(50):7018–25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29107347/>

[81] Aaby P, Jensen H, Gomes J, Fernandes M, Lisse IM. The introduction of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and child mortality in rural Guinea-Bissau: an observational study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2004;33(2):374–80. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15082643>

[82] Hansen OB, Rodrigues A, Martins C, Rieckmann A, Benn CS, Aaby P, et al. Impact of H1N1 Influenza Vaccination on Child Morbidity in Guinea-Bissau. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2019;65(5):446–56. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmy075>

[83] Aaby P, Hedegaard K, Sodemann M, Nhante E, Veirum JE, Jakobsen M, et al. Childhood mortality after oral polio immunisation campaign in Guinea-Bissau. *Vaccine* [Internet]. fevereiro de 2005;23(14):1746–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705481/>

[84] Eriksen HB, Lund N, Biering-Sørensen S, Correia C, Barbosa A, Andersen A, et al. Does oral polio vaccine at birth affect the size of the thymus? Observations within a randomized trial. *Vaccine* [Internet]. maio de 2014;32(26):3293–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726247/>

[85] Aaby P, Andersen A, Martins CL, Fisker AB, Rodrigues A, Whittle HC, et al. Does oral polio vaccine have non-specific effects on all-cause mortality? Natural experiments within a randomised controlled trial of early measles vaccine. *BMJ open* [Internet]. dezembro de 2016;6(12):e013335. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28011813/>

[86] Lund N, Andersen A, Monteiro I, Aaby P, Benn CS. No effect of oral polio vaccine administered at birth on mortality and immune response to BCG. A natural experiment. *Vaccine* [Internet]. outubro de 2012;30(47):6694–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22959984/>

[87] Fisker AB, Ravn H, Rodrigues A, Østergaard MD, Bale C, Benn CS, et al. Co-administration of live measles and yellow fever vaccines and inactivated pentavalent vaccines is associated with increased mortality compared with measles and yellow fever vaccines only. An observational study from Guinea-Bissau. *Vaccine* [Internet]. janeiro de 2014;32(5):598–605. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24325827/>

[88] Fisker AB, Biering-Sørensen S, Lund N, Djana Q, Rodrigues A, Martins CL,



- et al. Contrasting female-male mortality ratios after routine vaccinations with pentavalent vaccine versus measles and yellow fever vaccine. A cohort study from urban Guinea-Bissau. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(38):4551–7. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.07.034>
- [89] Agergaard J, Nante E, Poulstrup G, Nielsen J, Flanagan KL, Østergaard L, et al. Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine administered simultaneously with measles vaccine is associated with increased morbidity and poor growth in girls. A randomised trial from Guinea-Bissau. *Vaccine* [Internet]. janeiro de 2011;29(3):487–500. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21093496/>
- [90] Aaby P, Jensen H, Rodrigues A, Garly ML, Benn CS, Lisse IM, et al. Divergent female-male mortality ratios associated with different routine vaccinations among female-male twin pairs. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2004;33(2):367–73. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15082642>
- [91] Aaby P, Ravn H, Roth A, Rodrigues A, Lisse IM, Diness BR, et al. Early diphtheria-tetanus-pertussis vaccination associated with higher female mortality and no difference in male mortality in a cohort of low birthweight children: an observational study within a randomised trial. *Arch Dis Child* [Internet]. 2012;97(8):685–91. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-300646>
- [92] Garly ML, Jensen H, Martins CL, Balé C, Baldé MA, Lisse IM, et al. Hepatitis B vaccination associated with higher female than male mortality in Guinea-Bissau: an observational study. *The Pediatric infectious disease journal* [Internet]. dezembro de 2004;23(12):1086–92. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15626943/>
- [93] Fisker AB, Thysen SM. Non-live pentavalent vaccines after live measles vaccine may increase mortality. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(41):6039–42. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85052835230&doi=10.1016%2fj.vaccine.2018.08.083&partnerID=40&md5=dac62716468f67d3e829c70a5ea5e1e7>
- [94] Aaby P, Rodrigues A, Biai S, Martins C, Veirum JE, Benn CS, et al. Oral polio vaccination and low case fatality at the paediatric ward in Bissau, Guinea-Bissau. *Vaccine* [Internet]. 2004;22(23):3014–7. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15297050>
- [95] Øland CB, Mogensen SW, Rodrigues A, Benn CS, Aaby P. Reduced Mortality After Oral Polio Vaccination and Increased Mortality After Diphtheria-tetanus-pertussis Vaccination in Children in a Low-income Setting. *Clinical Therapeutics* [Internet]. 2021;43(1):172–184.e7. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85097156666&doi=10.1016%2fj.clinthera.2020.11.010&partnerID=40&md5=c7d2ca76a23907bd1f2f7c43ff957>
- [96] Aaby P, Jensen H, Garly ML, Balé C, Martins C, Lisse I. Routine vaccinations and child survival in a war situation with high mortality: effect of gender. *Vaccine* [Internet]. 2002;21(1):15–20. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-12443658>
- [97] Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ* [Internet]. 2000;321(7274):1435–8. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-11110734>
- [98] Veirum JE, Sodemann M, Biai S, Jakobsen M, Garly ML, Hedegaard K, et al. Routine vaccinations associated with divergent effects on female and male mortality at the paediatric ward in Bissau, Guinea-Bissau. *Vaccine* [Internet]. janeiro de 2005;23(9):1197–204. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15629363/>
- [99] Benn CS, Fisker AB, Rodrigues A, Ravn H, Sartono E, Whittle H, et al. Sex-differential effect on infant mortality of oral polio vaccine administered with BCG at birth in Guinea-Bissau. A natural experiment. *PloS one* [Internet]. 2008;3(12):e4056. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19112511/>
- [100] Lund N, Andersen A, Hansen AS, Jepsen FS, Barbosa A, Biering-Sørensen S, et al. The Effect of Oral Polio Vaccine at Birth on Infant Mortality: A Randomized Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. novembro de 2015;61(10):1504–11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26219694/>
- [101] Mogensen SW, Andersen A, Rodrigues A, Benn CS, Aaby P. The Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis and Oral Polio Vaccine Among Young Infants in an Urban African Community: A Natural Experiment. *EBioMedicine* [Internet]. 2017;17:192–8. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.041>
- [102] Biai S, Rodrigues A, Nielsen J, Sodemann M, Aaby P. Vaccination status and sequence of vaccinations as risk factors for hospitalisation among outpatients in a high mortality country. *Vaccine* [Internet]. 2011;29(20):3662–9. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.03.016>
- [103] Aaby P, Gustafson P, Roth A, Rodrigues A, Fernandes M, Sodemann M, et al. Vaccinia scars associated with better survival for adults. An observational study from Guinea-Bissau. *Vaccine* [Internet]. 2006;24(29):5718–25. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-16720061>
- [104] Kiraly N, Benn CS, Biering-Sørensen S, Rodrigues A, Jensen KJ, Ravn H, et al. Vitamin A supplementation and BCG vaccination at birth may affect atopy in childhood: Long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2013;68(9):1168–76. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84884989516&doi=10.1111%2fall.12216&partnerID=40&md5=00661a25f15cedcadbf540552d374616>
- [105] Chumakov K, Benn CS, Aaby P, Kottilil S, Gallo R. Can existing live vaccines prevent COVID-19? *Science*. 12 de junho de 2020;368(6496):1187–8.
- [106] Chumakov K, Avidan MS, Benn CS, Bertozzi SM, Blatt L, Chang AY, 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*. 25 de maio de 2021;118(21):e2101718118.
- [107] Redelman-Sidi G. Could BCG be used to protect against COVID-19? *Nat Rev Urol* [Internet]. junho de 2020 [citado 28 de junho de 2022];17(6):316–9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41585-020-0325-9>
- [108] Gonzalez-Perez M, Sanchez-Tarjuelo R, Shor B, Nistal-Villan E, Ochando J. The BCG Vaccine for COVID-19: First Verdict and Future Directions. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 [citado 28 de junho de 2022];12. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.632478>
- [109] Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19 - The Lancet [Internet]. [citado 28 de junho de 2022]. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31025-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31025-4/fulltext)
- [110] Mohapatra PR, Mishra B, Behera B. BCG vaccination induced protection from COVID-19. *Indian Journal of Tuberculosis* [Internet]. 1 de janeiro de 2021 [citado 28 de junho de 2022];68(1):119–24. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0019570720301323>
- [111] Langa J. Epidemiologia e caracterização molecular de rotavírus A em crianças menores de cinco anos com diarreia aguda, antes e depois da introdução da vacina em moçambique (2013-2018) [Internet] [PhD]. [Brasil]: Instituto Oswaldo Cruz; 2019. Disponível em: [https://acervos.icict.fiocruz.br/man/doutorado\\_bibmang/jeronimo\\_langa\\_ioc\\_dout\\_2019.pdf](https://acervos.icict.fiocruz.br/man/doutorado_bibmang/jeronimo_langa_ioc_dout_2019.pdf)
- [112] Storgaard L, Rodrigues A, Martins C, Nielsen BU, Ravn H, Benn CS, et al. Development of BCG Scar and Subsequent Morbidity and Mortality in Rural Guinea-Bissau. *Clin Infect Dis*. 15 de setembro de 2015;61(6):950–9.

## Conflitos de interesse:

A autora declara que não existem conflitos de interesse relacionados com o presente artigo.