

# **Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata**

Ana Paula Junqueira-Kipnis<sup>1</sup>; André Kipnis<sup>1</sup>; Laura Raniere Borges dos Anjos<sup>1</sup>; Lília Cristina de Souza Barbosa<sup>1</sup>; Adeliane Castro da Costa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-Goiás; <sup>2</sup>Faculdade Estácio de Sá, Goiânia-Goiás.

e-mail do autor principal: ana\_kipnis@ufg.br

## **INTRODUÇÃO**

Em 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou uma pandemia de SARS-CoV-2 (COVID-19) devido aos inúmeros casos de síndrome respiratória aguda grave, em todo o mundo (WHO, 2020). O vírus SARS-CoV-2 demonstrou com alto potencial patogênico e de virulência devido a geração de novas variantes (SAXENA et al., 2021). Essa doença causou alta morbidade e mortalidade mundial, e ocasionou um problema de saúde pública com impacto socioeconômico que se estende até os dias atuais (CASCELLA et al., 2021; OECD, 2021). Ainda não há medidas profiláticas farmacológicas efetivas e na época, aconteceu uma corrida mundial para o desenvolvimento de vacinas contra esta doença (CASCELLA et al., 2021), que apesar destes esforços, existiram países que vivenciaram a aquisição de imunizantes contra COVID-19 abaixo da demanda (OECD, 2021). A vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) composta por *Mycobacterium bovis* atenuado, tem sido utilizada há mais de 100 anos em crianças e recém-nascidos com o objetivo de prevenir a tuberculose infantil disseminada e meningite (KHATEEB & ZHANG, 2021). Previamente, a vacina BCG já havia sido associada a redução de mortalidade infantil por todas as causas, sobretudo devido a imunidade não específica (imunidade treinada) contra infecções virais do trato respiratório (AABY et al., 2011; ABDALLAH & BEHR, 2017; BIERING-SORENSEN et al., 2018). Este mesmo efeito não específico gerado pela BCG foi atribuído à imunidade contra infecções virais do trato respiratório identificada em idosos (STENSBALLE et al., 2005). A imunidade treinada apontada nestes estudos foi associada a uma reprogramação epigenética, transcricional e funcional de células imunes inatas, como monócitos, macrófagos e células natural killer (NK), que aumentam potencialmente a produção de citocinas (NETEA et al., 2016; NETEA et al., 2020). Vários ensaios clínicos que visavam avaliar a correlação entre a imunidade treinada gerada pela vacina BCG e o desenvolvimento de COVID-19 começaram a ser realizados em diversos países. Este estudo visou realizar um ensaio clínico randomizando para a revacinação com BCG nos profissionais de saúde de Goiânia-Goiás, a fim de avaliar a sua eficácia na prevenção contra COVID-19.

## OBJETIVOS

- Recrutar profissionais da saúde de Goiânia, Goiás, para participar de um ensaio clínico randomizado, unicêntrico, com dois braços: grupo controle não vacinado e grupo revacinado com BCG, com cegamento para os pesquisadores envolvidos na pesquisa.
- Avaliar a eficácia e segurança da revacinação com BCG para prevenir COVID-19, reduzir sintomas ou a hospitalização e melhorar a resposta imune inata.

## METODOLOGIA

Este estudo foi um ensaio clínico de fase II unicêntrico, paralelo, randomizado, realizado entre profissionais de saúde sem infecção prévia por COVID-19, realizado na Universidade Federal de Goiás (UFG), Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, de Goiânia-Goiás, entre o período de 20 de agosto de 2020 e 31 de agosto de 2021. Os profissionais de saúde foram recrutados no Hospital das Clínicas (HC/UFG), no Hospital Estadual Geral de Goiânia Dr. Alberto Rassi (HGG) e por meio do preenchimento de formulário de recrutamento online de forma independente. O protocolo do estudo, os critérios de inclusão e exclusão dos participantes e a randomização constam detalhados por Junqueira-Kipnis et al. (2020). Os participantes voluntários tiveram amostras de sangue coletadas no 1º (dia da inclusão) e 15º dias após a inclusão no estudo e foram acompanhados por até 180 dias por telemedicina pela equipe de médicos do HC/UFG que participaram do estudo.

A resposta imune inata após a revacinação com BCG foi avaliada em citometria de fluxo utilizando o sangue total heparinizado foi retirado dos participantes no 1º dia e 15º-20º dias após a inclusão no projeto.

Os dados sóciodemográficos obtidos durante a inclusão, o acompanhamento via telemedicina e a avaliação da resposta imune através da citometria do sangue total coletados dos participantes foram estatisticamente analisados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura 1 resume o recrutamento, a inclusão e exclusão e os grupos de indivíduos vacinados e não-revacinados no ensaio clínico. Foram recrutados 592 profissionais de saúde, sendo que 454 foram considerados inelegíveis por não atenderem os critérios de inclusão (n = 141), recusarem a participar espontaneamente (n = 294) ou outros motivos (n = 19). Os 138 profissionais de saúde considerados elegíveis, foram randomizados (grupo revacinado = 68; grupo não revacinado = 70). No grupo revacinado, 64 participantes foram considerados para análise. Os outros quatro (04) participantes foram excluídos após constatação de informações falsas sobre o status de COVID-19 no dia da inclusão (n = 02) ou por estarem trabalhando de forma remota durante a pandemia (n = 02). No grupo não-revacinado, três participantes foram

excluídos, após constatação de informações falsas sobre o status de COVID-19 no dia da inclusão (n = 01), trabalho remoto (n = 01) e revacinado por conta própria (n = 01).



Figura 1 - Representação do número de indivíduos recrutados, incluídos e excluídos e do grupo de vacinados e não-revacinados no estudo.

Dentre os participantes (figura 2), havia profissionais de saúde de equipe administrativa (9,9%), equipe de enfermagem (36,6%), odontólogos (6,9%), equipe de laboratório (9,2%), nutricionistas (3,1%), agentes comunitários de saúde (n = 4,6%), enfermeiros (13,7%), médicos (7,6%) e outros profissionais de saúde (8,4%). Não foram identificadas diferenças sociodemográficas e clínicas, entre uso de medicamentos, valores laboratoriais basais ou presença de cicatriz de vacinação prévia com BCG entre os grupos revacinado ou não revacinado.

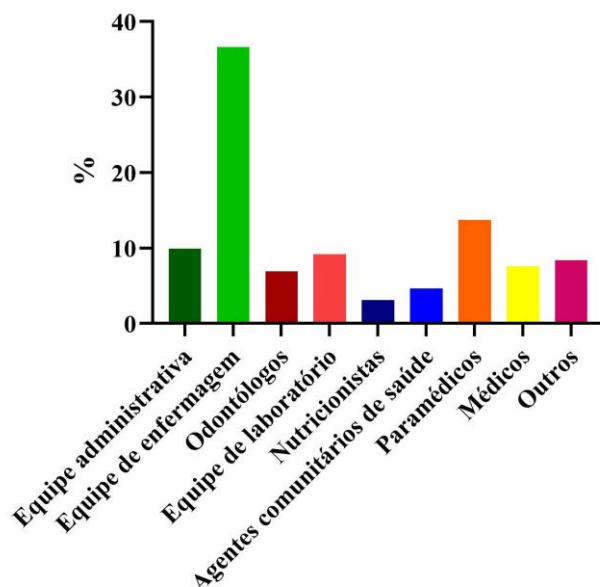


Figura 2 - Porcentagem dos profissionais da saúde incluídos no ensaio clínico, quanto às

funções exercidas.

A incidência de COVID-19 foi menor nos indivíduos voluntários do ensaio que foram revacinados com a BCG, entretanto não foi observado diferença significativa entre os grupos revacinados e não-revacinados. A primeira vacina contra COVID-19 foi desenvolvida e disponibilizada no Brasil aos profissionais da saúde em janeiro de 2021, durante o acompanhamento por telemedicina dos indivíduos deste ensaio clínico. Sendo assim, os participantes independentemente se foram revacinados com BCG ou não, foram divididos em dois subgrupos: (I) não censurados para vacinação contra COVID-19, onde foram acompanhados do dia da inclusão no ensaio (dia 1) até os 180 dias e (II) censurados para vacinação contra COVID-19, em que foram monitorados do dia 1 aos 15º dias após a vacinação contra COVID-19. Quanto aos censurados para a vacinação contra COVID-19, independente do fabricante da vacina, observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos de indivíduos não-revacinados e revacinados com BCG, bem como entre os subgrupos com ou sem censura para a vacinação contra COVID-19.

Neste ensaio, 31 homens foram incluídos (20 foram revacinados e 11 não-revacinados), onde cinco deles se infectaram com COVID-19, destes, 04 indivíduos estavam no grupo de revacinados. Por outro lado, das 100 mulheres avaliadas, 14 delas foram infectadas por COVID-19 e a maioria delas estavam no grupo não-revacinadas. Apesar disso, também não houveram diferenças significativas entre os dois sexos dos indivíduos incluídos no ensaio quanto à revacinação com BCG e infecção por COVID-19. Ao comparar os profissionais de saúde que tiveram COVID-19 sintomático, os sintomas entre os indivíduos dos grupos revacinados e não-revacinados não houve diferenças significativas. Dentre os sintomas relatados pelos participantes do ensaio, foram agrupados em sistêmicos, vias respiratórias altas, respiratórios, gastrointestinais, neurológicos e síndrome gripal (tabela 1).

Tabela 1 - Sinais e sintomas relatados pelos participantes dos ensaio que foram infectados por COVID-19

<b>Sinais</b>	<b>Sintomas relatados pelos participantes do ensaio clínico</b>
Sistêmicos	Sudorese noturna, febre, mialgia, fadiga e artralgia
Vias respiratórias altas	Dor de garganta, coriza e congestão nasal
Respiratório baixo	tosse e dispneia

Gastrointestinais                      náuseas, vômitos e diarreia

Neurológicos                              cefaleia, anosmia e ageusia

---

A revacinação com BCG Moscow mostrou-se segura e sua eficácia variou de 30,0% (IC 95,0%: -79,0 a 72,0%) a 31,0% (IC 95,0%: -75,0 a 74,0%). Além disso, *Mycobacterium bovis* BCG Moscow não induziu a ativação de células NK em 15-20 dias após a revacinação. A revacinação com BCG, embora segura, não foi eficaz na prevenção ou redução da gravidade da COVID-19.

## CONCLUSÕES

A revacinação de adultos com BCG Moscow é segura, mas induziu a ativação de NK e não foi capaz de proteger os profissionais de saúde contra COVID-19.

## AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) pelo financiamento nº [401.206/2020-3; 303.671/2019-0; 314.366/2020-2]. Ao Programa Brasileiro de Imunizações, do Ministério da Saúde, pela doação das vacinas BCG. À toda equipe do Laboratório Margarida Dobbler Komma, do IPTSP/UFG, pelo auxílio técnico nas coletas de sangue e exames de hemogramas dos participantes voluntários do projeto. Ao apoio da equipe do Hospital das Clínicas (HC/UFG) e do Hospital Estadual Geral de Goiânia Dr. Alberto Rassi (HGG) para o recrutamento e participação dos voluntários do projeto. E a todos os alunos de graduação, pós-graduação e profissionais que auxiliaram na divulgação do projeto nas mídias sociais, no recrutamento e na inclusão dos participantes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AABY, P. et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *The Journal of infectious diseases*. V. 204, n. 2, p.245-252. Epub 2011/06/16, 2011.

ABDALLAH, A.M.; BEHR, M.A. Evolution and Strain Variation in BCG. *Advances in experimental medicine and biology*. V. 1019, p. 1019:155-69. Epub 2017/11/09, 2017.

ANJOS, L.R.B. et al. Efficacy and safety of BCG revaccination with *M. bovis* BCG Moscow to prevent COVID-19 infection in health care workers: a randomized phase II clinical trial. *Frontiers in Immunology*. V. 13, março, 2022.

BIERING-SORENSEN, S. et al. Small randomized trial among low-birth-weight children receiving bacillus Calmette-Guérin vaccination at first health center contact. *The Pediatric infectious disease journal*. V. 31, n. 3, p.

306-308. Epub 2011/12/23, 2012.

BIERING-SORENSEN S. et al. Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality Among Infants Weighing <2500 G: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis: Off Publ Infect Dis Soc America* V. 65, n. 7, p. 1183–90, 2017.

CASCELLA, M. et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). Treasure Island (FL). 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.

GIAMARELLOS-BOURNOULIS, E.J. et al. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell*. V. 183, n. 2, p. 315-323.e9, 2020.

JUNQUEIRA-KIPNIS, A.P. et al. BCG Revaccination of health workers in Brazil to improve innate immune responses against COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. V. 21, n. 1, p. 881, 2020.

KHATEEB, J.; LI, Y.; ZHANG, H. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern and potential intervention approaches. *Critical care*. V. 25, n. 1, p. 244, 2021.

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

NETEA, M.G. et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*. V. 352, n. 6284, p. :aaf1098, 2016.

OECD. Organisation for Economic Cooperation and Development. Access to COVID-19 vaccines: Global approaches in a global crisis. 2021 [cited (2021) September 9]. Available from: [www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/access-to-covid-19-vaccines-global-approaches-in-a-global-crisis-c6a18370/](http://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/access-to-covid-19-vaccines-global-approaches-in-a-global-crisis-c6a18370/).

SAXENA, S.K. et al. Characterization of the Novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Variant of Concern and Its Global Perspective. *J Med Virol*. V. 94, p. 1738–1744, 2021.

STENSBALLE, L.G. 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*. V. 23, n. 10, p. 1251-1257. Epub 2005/01/18, 2005.

WARDHANA, E.A. et al. The Efficacy of Bacillus Calmette-Guerin Vaccinations for the Prevention of Acute Upper Respiratory Tract Infection in the Elderly. *Acta Med Indonesiana*. V. 43, n. 3, p. 185–90, 2011.

WHO. World Health Organization. Timeline: WHO's COVID-19 response. 2020. [cited 2021 September 9, 2021]. Available from: [www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline—covid-19](http://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline—covid-19).