

## **PERSPECTIVAS SOBRE VACINA BCG E COVID-19**

Com a nova doença viral COVID-19, que surgiu na China e foi decretada como pandemia pela OMS devido ao seu alastramento por todos os continentes de forma muito rápida, houve a necessidade de se buscar profilaxias, desenvolvimento de diagnósticos e tratamentos.

O desenvolvimento de novos fármacos é um processo demorado que não condiz com a atual situação frente ao SARS-CoV-2, sendo uma medida alternativa para o tratamento a utilização de fármacos que já estão no mercado e que possuem condições já pré-estabelecidas (como dose, reações adversas, interação medicamentosa etc.). Dessa forma, se faz necessária a busca crítica por medicamentos que auxiliem em alguma etapa da doença ou na prevenção.

No primeiro semestre de 2020, ressurgiu o interesse acadêmico e clínico pela vacina BCG, uma vacina constituída pela forma atenuada do *Bacillus Calmette-Guerin*, linhagem *Mycobacterium bovis*, utilizada para imunização contra a tuberculose (ANGELIDOU et al., 2020). Embora seja indicada para a prevenção da tuberculose em pessoas que ainda não tenham sido infectadas, como qualquer vacina, ela não protege 100% dos indivíduos. (*Food and Drug Administration*, 2020).

Alguns estudos mostram que a vacina protege contra a mortalidade infantil, independentemente da tuberculose. Relacionando essa proteção a efeitos não específicos ou heterólogos (MOORLAG et al., 2019).

A BCG apresenta a capacidade de induzir a imunidade heteróloga ou inespecífica no organismo. Através da reprogramação epigenética, que ocorre nas células do sistema imunológico, produzindo diferentes anticorpos relacionados ou não contra o patógeno; isso também mediante ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células NK, apresentando o efeito da imunidade inata de treinar e memorizar as respostas contra possíveis microrganismos patogênicos. (YAMAZAKI-NAKASHIMADA et al., 2020 e ANGELIDOU et al., 2020).

Moorlag e seus colaboradores (2019) realizaram uma revisão onde demonstram que tanto estudos em *in vitro* e *in vivo* quanto em ensaios clínicos com humanos, a BCG pode

gerar proteção contra infecções devido ao efeito imunológico inespecífico. Os autores sugerem, ainda, dois mecanismos possíveis contra as infecções virais. O primeiro seria a resposta heteróloga de linfócitos levando a respostas cruzadas de células T, aumentando a atividade de células T CD4+ e T CD8+ após exposição a uma infecção viral posterior; e a produção de anticorpos neutralizantes, que solucionaram, em parte, o efeito não específico da BCG, uma vez que esses achados estão envolvidos na resposta imunológica contra vírus. E o segundo mecanismo seria a memória imune inata treinada, que seria mediada por epigenética e religação metabólica, atuando principalmente em monócitos, macrófagos e células natural Killer (NK), promovendo o aumento de citocina pró-inflamatórias, principalmente IL-1b, que auxiliam no combate de infecções virais.

Redelman-Sidi e colaboradores (2014) avaliam a hipótese de que a ação da BCG sob as subpopulações de células CD4 (+) e CD8 (+), células NK (assassinas naturais), granulócitos, macrófagos e células dendríticas, tem potencial efeito para a aplicação na imunoterapia adjuvante em pacientes com câncer de bexiga não invasivo.

Green e colaboradores (2020) também analisaram, o possível mecanismo de ação da BCG, que estaria associada com a imunidade treinada e reprogramações epigenéticas. E observaram um estudo sobre imunidade inata a longo prazo, no qual se observou que em um modelo de camundongos a vacina gera uma reprogramação em progenitores multipotentes da medula óssea como também em células troncos hematopoéticas; sendo que essas reprogramações são enviadas para os monócitos e depois para os macrófagos que, conseqüentemente, conservaram a memória de exposição, protegendo contra possíveis patógenos.

As suas reações adversas locais podem incluir linfadenopatia axilar ou cervical moderada, endurecimento e subsequente formação de pústulas no local da injeção, podendo durar por até 3 meses; reações graves como ulceração no local da vacinação, linfadenite supurativa regional, que podem ocorrer em até 5 meses após a vacinação; e infecção disseminada por BCG, que pode aparecer de 4 meses a 2 anos após a vacinação (*Food and Drug Administration*, 2020).

Um estudo observacional envolvendo 86 pessoas que apresentaram sintomas de Covid-19 em 3 Hospitais Shenyang, China, entre 26/01/20 a 15/02/20, das quais 36 tiveram

resultado positivo para SARS-Cov-2, foi realizado a fim de se investigar se a tuberculose ativa ou latente poderia aumentar a suscetibilidade à Covid-19 e a gravidade da doença. Concluindo que embora o número de casos não seja suficiente para tirar um resultado sólido, parece que a doença Covid-19 progride mais rapidamente na presença de coinfeção por *Mycobacterium tuberculosis* (YU CHEN et al., 2020).

Bassat, Moncunill e Dobaño (2020) mostraram a relação da vacina BCG com a malária entre os neonatos, onde a BCG apresentou uma melhora imunológica dos efeitos provocados pela malária gestacional nessas crianças. Observaram também que as crianças vacinadas no período endêmico para doenças infecciosas tiveram menos complicações em relação a essas doenças em função do efeito inespecífico que a BCG provoca no sistema imunológico.

Já na relação Covid-19 e as crianças, Cao et al. (2020) levantaram a possível hipótese do porquê de as crianças não serem tão afetadas pela SARS-COV-2; seria o uso de algumas vacinas na infância como, por exemplo, a vacina BCG aplicada normalmente em recém nascidos e que é capaz de induzir a preparação da imunidade inata.

A relação positiva entre a vacina BCG e a possível prevenção da Covid-19 tem sido explorada em estudos epidemiológicos transversais que avaliam os dados relacionados à Covid-19 em países que têm políticas de vacinação mais abrangentes, em comparação a países com menor cobertura vacinal. Entretanto, essas comparações são complexas devido às grandes diferenças entre países, como *status* socioeconômico, estrutura demográfica (ambiente rural *versus* urbano), início da pandemia no país, número de testes para o diagnóstico e critérios para testagem e estratégias nacionais de controle para limitar a disseminação da Covid-19

No estudo transversal desenvolvido por Miller e seus colaboradores (2020), foram analisados dados de todos os países do mundo, correlacionando a possível política de vacinação da BCG com a morbidade e mortalidade causada pela Covid-19 pelo mundo. Observando que países onde existe política de vacinação possuem menor taxa de mortalidade do que países que nunca tiveram. Ainda foi observado o aumento da letalidade do covid-19 com o avanço da idade, sendo observado que países que tiveram uma política de vacinação anterior tiveram resultados significativos entre o ano que se iniciou a

vacinação e a taxa de letalidade, observando assim que em países que começaram a vacinação mais cedo teria uma maior fração da população idosa protegida. Concluindo que a correlação entre o início da vacinação universal com BCG e a proteção contra COVID-19 sugere que a BCG possa conferir proteção duradoura contra a atual cepa de coronavírus. No entanto, não está claro se os autores levaram em consideração a fase da pandemia da Covid-19 em cada país, sendo que o artigo foi publicado no final do mês de março, quando alguns países apresentados no artigo (Estados Unidos, Itália e Japão) estavam em fases diferentes da pandemia, o que afeta diretamente a comparação de dados como morte por milhão de habitante.

Como complemento, Dayal e Gupta (2020) observaram se os países que possuíam uma política de revacinação no passado tinham vantagem devido à sustentação da proteção oferecida pela vacina BCG. Para isso, compararam a taxa de mortalidade por casos em países com alta incidência de casos e em países que possuíam a revacinação. Verificando, então, diferença significativa entre os dois grupos, 5,2% e 0,6% ( $p < 0,0001$ ), entre os grupos com alta taxa de casos e o grupo da revacinação respectivamente. Nesse artigo, os autores avaliaram os dados da Covid-19 no período de 29 de janeiro a 5 de maio de 2020. No entanto, também não está claro se os autores consideraram a possibilidade de os países avaliados estarem em fases diferentes da doença.

Klinger e seus colaboradores (2020) analisaram uma possível associação entre a extensão e disseminação da Covid-19 e a administração da vacina BCG. O estudo levou em conta países com população maior que 3 milhões e 3 mortes por milhão (MPM) de habitantes até o dia 17 de abril (data de análise), totalizando 55 países e cobrindo 62,9% da população mundial. Eles levaram em consideração o número de mortes por milhão de habitantes, número de casos por milhão de habitantes e casos hospitalizados graves e críticos; os anos de administração da BCG e variáveis como idade mediana da população, fatores socioeconômicos e prevalência de doenças crônicas. Eles observaram uma forte correlação negativa entre os anos de administração da vacina BCG e número de morte por milhão, ou seja, quanto mais tempo o país possui a vacinação, menor a quantidade de mortes pela Covid-19; e de pacientes em condições críticas ou graves. Já para o número de casos por milhão de habitantes, houve uma correlação negativa, porém mais fraca em relação ao MPM. Isso pode ser devido à política que os países adotam para confirmação da

Covid-19. Entretanto, em análise multivariável, observaram que variáveis individuais como fatores econômicos, tamanho e hábitos populacionais e comorbidades podem estar interligadas, gerando fatores de confusão; e validam, significativamente, a importância da BCG. Como no artigo anterior, os autores avaliaram os dados da Covid-19 no período maior, de 19 de janeiro a 21 de maio de 2020. No entanto, também não está claro se os autores consideraram a possibilidade de os países avaliados estarem em fases diferentes da doença.

Madan e colaboradores (2020), por meio de um estudo transversal retrospectivo, analisaram os dados disponíveis sobre incidência de tuberculose e cobertura BCG (de acordo com a Organização Mundial de Saúde) e incidência da Covid-19 de 174 países e as taxas de mortalidade por casos. De acordo com os autores, os países com alta incidência de tuberculose apresentaram menor casos de mortalidade pela Covid-19 do que os países com baixa incidência da doença. Da mesma forma, países com alta cobertura da BCG tiveram menor incidência da Covid-19, sugerindo alguns mecanismos de proteção em áreas endêmicas para tuberculose. No entanto, os autores destacam que essas análises tem várias limitações como: os países estão em diferentes estágios da doença e pode ser prematuro inferir o efeito da endemicidade da tuberculose na incidência da Covid-19; as estratégias de controle para conter a transmissão da infecção também variam significativamente entre os países; as diferenças ecológicas e as diferentes estratégias de teste entre países não puderam ser explicadas nesta análise.

Fica evidente que, apesar de existir a hipótese da relação negativa entre a vacinação com BCG e a incidência ou mortalidade da Covid-19, ainda são necessários ensaios clínicos randomizados para obter-se dados mais sólidos. Visto isso, uma equipe de pesquisadores está desenvolvendo um estudo controlado randomizado de fase III de dois grupos, aberto, em que até 4170 profissionais de saúde serão incluídos para determinar se a vacinação com BCG reduz a incidência e a gravidade da Covid-19 durante a pandemia de 2020, onde os participantes serão acompanhados por 12 meses (NIH - U. S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2020).

Se forem apresentados, de fato, dados científicos que comprovem que a vacina BCG apresenta efeitos benéficos para indivíduos portadores da Covid-19, várias questões deverão ser apreciadas, como: Quanto tempo dura a imunidade “heteróloga” gerada pelo

**Grupo de Estudo de Evidências Científicas em COVID-19 – UEM**  
Composto por Profissionais da Universidade Estadual de Maringá e Outras Instituições de Ensino do Estado do Paraná

BCG após a vacinação? Qual é o momento ideal para vacinar indivíduos durante a pandemia da Covid-19? Como será o uso (dose, formas e quantidades de aplicação, fase da doença)?

### REFERÊNCIAS:

ANGELIDOU, A. et al. BCG as a Case Study for Precision Vaccine Development: Lessons From Vaccine Heterogeneity, Trained Immunity, and Immune Ontogeny. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 332, 2020. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00332.

BASSAT, Q.; MONCUNILL, G.; DOBAÑO, C. Making sense of emerging evidence on the non-specific effects of the BCG vaccine on malaria risk and neonatal mortality. **BMJ Global Health**. 2020. DOI:10.1136/bmjgh-2020-002301

CAO, Q. et al. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 119, n. 3, p. 670-673, 2020. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.

DAYAL, D.; GUPTA, S. Connecting BCG Vaccination and COVID-19: Additional Data. **MedRxiv**. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.07.20053272.

ESCOBAR, L. E.; MOLINA-CRUZ, A.; BARILLAS-MURY, C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 2020. DOI: 10.1073/pnas.2008410117.

Food and Drug Administration (FDA). BCG vaccine Package Insert. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/78331/download>> Acesso em: 13 de Abril de 2020.

GREEN, C. M. et al. COVID-19: A model correlating BCG vaccination to protection from mortality implicates trained immunity. **MedRxiv**. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.10.20060905.

KLINGER, D. et al. Significantly Improved COVID-19 Outcomes in Countries with Higher BCG Vaccination Coverage: A Multivariable Analysis. **MedRxiv**. 2020 DOI: 10.1101/2020.04.23.20077123doi.

MADAN, M. et al. TB infection and BCG vaccination: Are we protected from COVID-19? **Public Health**, v. 185, p. 91-92, 2020. DOI: 10.1016/j.puhe.2020.05.042.

MILLER, A. et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. **MedRxiv**. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.24.20042937.

MOORLAG, S. J. C. F. M. et al. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, p.1473-1478, 2019. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.04.020.

NIH - U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206?cond=COVID-19&draw=14>> Acesso em: 11 de Abril de 2020.

REDELMAN-SIDI, G.; GLICKMAN, M. S.; BOCHNER, B. H. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective. **Nature Reviews Urology**, v. 11, p. 153-162, 2014. DOI: 10.1038/nrurol.2014.15.

REDELMAN-SIDI G. Could BCG be used to protect against COVID-19? **Nature Reviews Urology**. v. 17, n. 6, p.316-317, 2020. DOI: 10.1038/s41585-020-0325-9.

YAMAZAKI-NAKASHIMADA, M. A. *et al.* BCG: a vaccine with multiple faces. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**. p. 1-10, 2020. DOI: 10.1080/21645515.2019.1706930.

YU CHEN, M. D. et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. **MedRxiv**. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.10.20033795.

Os autores informam que devido às crescentes atualizações sobre o tema COVID-19, este texto poderá ser atualizado e substituído no site.

Maringá, 23 julho 2020