

RELAÇÃO DA VACINAÇÃO POR BACILLUS CALMETTE-GUERIN COM PROTEÇÃO CONTRA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Mateus da Silva Matias Antunes¹

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo,
(mateusmatias08@gmail.com)

Resumo

Algumas vacinas como a *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) é capaz de aprimorar a resposta imune inata por longos períodos de tempo através do mecanismo de treinamento da imunidade inata contra patógenos não associados ao estímulo vacinal, gerado através de modificações epigenéticas em genes relacionados à imunidade. Acredita-se que este mecanismo seja capaz de gerar proteção contra a COVID-19. Sendo assim, este trabalho teve como objetivo revisar a relação da vacinação por BCG com a proteção contra COVID-19 no mundo. Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) utilizando como ferramenta de buscas o PubMed, entre junho e julho de 2021, buscando pelos termos “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “BCG” e “*trained immunity*”. Foram encontradas 54 publicações sendo utilizados 8 artigos para a elaboração deste trabalho. Os resultados da revisão bibliográfica indicaram que há correlação da vacinação por BCG com baixos índices de morbimortalidade por COVID-19 em diversos países e que a resposta imune inata robusta, promovida pelo mecanismo de treinamento, está associada com uma defesa eficaz contra infecções virais. Apesar de promissora, a vacinação por BCG não deve ser utilizada como tratamento ou profilaxia contra COVID-19, haja vista que faltam estudos clínicos que comprovem sua segurança e eficácia para essa finalidade. Ademais, o mecanismo de treinamento da imunidade inata representa uma técnica com grande potencial a ser explorado na imunologia.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Imunidade.

Área Temática: Inovações e Tecnologias no Enfrentamento à COVID-19.

Modalidade: Resumo expandido.

1 INTRODUÇÃO

No dia 31 de dezembro de 2019 foi relatado à Organização Mundial de Saúde (OMS) o primeiro caso de uma síndrome respiratória aguda grave, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. A nova síndrome causada pelo vírus “*Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2*” (SARS-CoV-2) ficou conhecida como doença causada por coronavírus 2019 (COVID-19) (ZHU *et al.*, 2020). Em 11 de março de 2020 a OMS declarou pandêmica a COVID-19 (WHO, 2020).

Desde então, esforços destinados à compreensão da biologia do vírus, sua relação com o hospedeiro, prospecção de novas drogas e vacinas tem sido empregados para conter a pandemia (OSTASZEWSK *et al.*, 2021; TARIGHI *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2021).

As vacinas constituem a principal estratégia para combater infecções contagiosas há mais de 200 anos, sendo eficientes para combater doenças causadas por infecções bacterianas como tuberculose, tétano e meningite ou infecções virais como poliomielite, sarampo, rubéola e caxumba (PLOTKIN, 2005).

O principal mecanismo pelo qual as vacinas agem é a estimulação de células da imunidade adquirida, como os linfócitos T e B, através do contato com epítomos oriundos de organismos patogênicos para gerar resposta imune celular e humoral que pode perpetuar por longos períodos de tempo através da manutenção de células de memórias (BROWNLEE, 2007). Entretanto, é conhecido que algumas vacinas, como a *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), são capazes de elicitar resposta imune duradoura em células da imunidade inata através do mecanismo de treinamento, que confere certa “memória imunológica” a essas células contra patógenos não correlatos ao primeiro estímulo provocado pela vacina (CIROVIC *et al.*, 2020).

Sendo assim, diversos pesquisadores no mundo têm pressuposto que a vacinação por BCG é capaz de gerar uma defesa inespecífica através do treinamento de monócitos, conferindo proteção ao novo coronavírus (REDELMAN-SIDI, 2020; LYU *et al.*, 2020; COVIÁN *et al.*, 2020).

Portanto, este trabalho tem como objetivo revisar a relação da vacinação por BCG com a proteção contra o SARS-CoV-2 promovida pelo mecanismo de treinamento nas células da imunidade inata, a fim de reunir dados que possam auxiliar na compreensão e debate do potencial profilático desta relação.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) utilizando como ferramenta de buscas o PubMed, entre junho e julho de 2021. Os termos utilizados para a busca foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) sendo eles “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “BCG” e “*trained immunity*”, utilizados separadamente ou combinados por meio do conector booleano “and”.

Foram adotados como critérios de inclusão estudos originais ou revisões de literatura relacionados à vacinação por BCG com a imunidade treinada e/ou COVID-19, trabalho disponibilizados na íntegra, trabalhos publicados entre 2016 a 2021, somente em língua inglesa. Foram excluídas as publicações sem aderência com a temática, textos em duplicidade e publicações como teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso.

Foram identificados 54 artigos, sendo 8 utilizados para a elaboração desta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diversos trabalhos relacionam a vacinação por BCG com a proteção contra COVID-19. Foi demonstrado que na Índia, o segundo país mais populosos do mundo, a taxa de mortalidade por COVID-19 era de apenas 2,2 a cada 100 mil habitantes em julho de 2020, número muito menor quando comparado com o terceiro país mais populoso, os Estados Unidos da América (EUA) cuja taxa de mortalidade alcançou 44,11 na mesma data. Os autores do estudo conjecturam diversas possibilidades à redução da mortalidade na Índia, sendo uma delas o mecanismo de treinamento da imunidade inata causada pela vacinação por BCG, haja vista que a administração de tal vacina é opcional nos EUA enquanto na Índia é uma prática obrigatória (CHINNASWAMY, 2020).

Adicionalmente, um estudo realizado com crianças chinesas por Dong e colaboradores (2020) observou que crianças são menos acometidas de COVID-19 sintomática ou grave do que adultos, levantando questionamentos sobre o porquê deste fenômeno. Posteriormente, Cao e colaboradores (2020) sugeriram que o mecanismo de treinamento, induzido pela vacinação por BCG, pode ser o motivo de crianças apresentarem menos sintomas quando comparado a adultos, já que na China a imunização das crianças é obrigatória. Ademais, Miller e colaboradores (2020) demonstraram posteriormente que países que não possuem política de vacinação universal por BCG como EUA, Itália e Países Baixos, apresentaram as maiores taxas de morbimortalidade por COVID-19.

Além dos resultados em crianças, foi observado em uma pesquisa clínica que a vacinação com BCG se mostrou eficiente para prevenir infecções virais e todas infecções no trato respiratório de idosos, sem provocar nenhum efeito adverso. Foi demonstrado que os monócitos dos voluntários vacinados apresentavam modificações epigenéticas nos genes relacionados à produção de IL-6 e TNF- α , aumentando a produção dessas citocinas inflamatórias, importantes para o controle de infecções (GIAMARELLOS-BOURBOULIS *et al.*, 2020).

Em um estudo realizado em ratos por Channappanavar e colaboradores (2016) utilizando o primeiro coronavírus que emergiu em 2002, o SARS-CoV, foi demonstrado que o atraso na resposta da imunidade inata está relacionado com o aumento da lesão pulmonar e mortalidade pela infecção. De forma geral, uma resposta imune inata robusta permite a rápida depleção do vírus do organismo, prevenindo infecções sintomáticas e/ou reduzindo a gravidade da infecção (LAM; LANIER, 2017). Sob essa perspectiva, é possível que o mecanismo de treinamento seja uma estratégia que confira defesa adicional contra a COVID-19.

Apesar de se conhecer a segurança e a proteção não-específica promovida pela vacinação por BCG, é importante ressaltar que seu uso como tratamento ou profilaxia para COVID-19 não é recomendado, sendo necessário estudos clínicos controlados para comprovar sua eficácia e segurança como uma nova ferramenta a ser utilizada no enfrentamento à COVID-19 (MANTOVANI; NETEA, 2020).

4 CONCLUSÃO

Existem evidências de que a vacinação por BCG é capaz de treinar as células da imunidade inata contra patógenos não correlatos ao primeiro estímulo vacinal, sendo possível que essa defesa adicional também seja efetiva contra o SARS-CoV-2. Apesar dos indícios, seu uso não é recomendado como tratamento ou profilaxia contra COVID-19 devido à ausência de estudos clínicos que comprovem sua segurança e eficácia contra o novo coronavírus, entretanto o treinamento da imunidade inata pode se tornar uma ferramenta promissora contra o SARS-CoV-2 e outros organismos patogênicos conhecidos ou a serem descobertos em crises futuras.

REFERÊNCIAS

BROWNLEE, Jason. A review of the clonal selection theory of acquired immunity. **Complex Intelligent Systems Laboratory, Swinburne University of Technology**, Melbourne, Australia, 2007.

- CAO, Qing 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, 2020.
- CHANNAPPANAVAR, Rudragouda et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. **Cell host & microbe**, v. 19, n. 2, p. 181-193, 2016.
- CHINNASWAMY, Sreedhar. SARS-CoV-2 infection in India bucks the trend: Trained innate immunity?. **American Journal of Human Biology**, p. e23504, 2020.
- CIROVIC, Branko et al. BCG vaccination in humans elicits trained immunity via the hematopoietic progenitor compartment. **Cell host & microbe**, v. 28, n. 2, p. 322-334. e5, 2020.
- COVIÁN, Camila et al. Could BCG vaccination induce protective trained immunity for SARS-CoV-2?. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 970, 2020.
- DONG, Yuanyuan et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. **Pediatrics**, v. 145, n. 6, 2020
- GIAMARELLOS-BOURBOULIS, Evangelos 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.
- LAM, Viola C.; LANIER, Lewis L. NK cells in host responses to viral infections. **Current opinion in immunology**, v. 44, p. 43-51, 2017.
- LI, Yingzhu et al. A Comprehensive Review of the Global Efforts on COVID-19 Vaccine Development. **ACS Central Science**, v. 7, n. 4, p. 512-533, 2021.
- LYU, Jinglu et al. Reflection on lower rates of COVID-19 in children: Does childhood immunizations offer unexpected protection?. **Medical hypotheses**, v. 143, p. 109842, 2020.
- MANTOVANI, Alberto; NETEA, Mihai G. Trained innate immunity, epigenetics, and Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 11, p. 1078-1080, 2020.
- MILLER, Aaron et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced mortality for COVID-19. **MedRxiv**, 2020.
- OSTASZEWSKI, Marek et al. COVID-19 Disease Map, building a computational repository of SARS-CoV-2 virus-host interaction mechanisms. **Scientific data**, v. 7, n. 1, p. 1-4, 2020.
- PLOTKIN, Stanley A. Vaccines: past, present and future. **Nature medicine**, v. 11, n. 4, p. S5-S11, 2005.
- REDELMAN-SIDI, Gil. Could BCG be used to protect against COVID-19?. **Nature Reviews Urology**, v. 17, n. 6, p. 316-317, 2020.
- TARIGHI, Parastoo et al. A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment. **European Journal of Pharmacology**, p. 173890, 2021.



Congresso Nacional de Inovações em Saúde

doity.com.br/conais2021



Sociedade Cearense de Pesquisa e Inovações em Saúde

WHO – World Health Organization. WHO Director-Generals opening remarks at the mission briefing on COVID-19 - **26 February 2020**. Disponível em

<<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>.

ZHU, Na et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England journal of medicine**, v. 382, p. 727–733, 2020.