

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS

Mariana Gazzoni Sperotto

IMPACTO DA VACINAÇÃO PRÉVIA COM BCG NA RESPOSTA
ANTI-SPIKE IGG EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE IMUNIZADOS COM
DIFERENTES VACINAS CONTRA COVID-19

Campo Grande – MS

2023

MARIANA GAZZONI SPEROTTO

**IMPACTO DA VACINAÇÃO PRÉVIA COM BCG NA RESPOSTA ANTI-SPIKE IGG
EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE IMUNIZADOS COM DIFERENTES VACINAS
CONTRA COVID-19**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Mato
Grosso do Sul para obtenção do
título de Mestre no Programa de
Pós-Graduação em Doenças
Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Prof. Dr. Julio Croda
Coorientador: Dr. Marco A. M. Puga

Campo Grande – MS

2023



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS
MESTRADO

Aos quatro dias do mês de setembro do ano de dois mil e vinte e três, às oito horas e trinta minutos, na modalidade Videoconferência, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Julio Henrique Rosa Croda (UFMS), Ines Aparecida Tozetti (UFMS) e Sabrina Moreira dos Santos Weis (CDC), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: **MARIANA GAZZONI SPEROTTO**, CPF 06725177107, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Curso de Mestrado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "**IMPACTO DA VACINAÇÃO PRÉVIA COM BCG NA RESPOSTA ANTI-SPIKE IGG EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE IMUNIZADOS COM DIFERENTES VACINAS CONTRA COVID-19**" e orientação de Julio Henrique Rosa Croda. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Dissertação. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR(A)	AVALIAÇÃO
Dr. Julio Henrique Rosa Croda (Interno)	APROVADA
Dra. Ines Aparecida Tozetti (Interno)	
Dra. Sabrina Moreira dos Santos Weis (Externo)	APROVADA
Dra. Cacilda Tezelli Junqueira Padovani (Interno) (Suplente)	APROVADA
Dra. Karla Regina Warszawski de Oliveira (Externo) (Suplente)	

RESULTADO FINAL:

<input checked="" type="checkbox"/> Aprovação	<input type="checkbox"/> Reprovação
---	-------------------------------------

OBSERVAÇÕES:

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

NOTA
MÁXIMA
NO MEC

UFMS
É 10!!!



Documento assinado eletronicamente por **Cacilda Tezelli Junqueira Padovani, Professora do Magistério Superior**, em 04/09/2023, às 10:58, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

NOTA
MÁXIMA
NO MEC

UFMS
É 10!!!



Documento assinado eletronicamente por **Sabrina Moreira dos Santos Weis Torres, Usuário Externo**, em 04/09/2023, às 11:00, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

NOTA
MÁXIMA
NO MEC

UFMS
É 10!!!



Documento assinado eletronicamente por **Julio Henrique Rosa Croda, Professor do Magisterio Superior**, em 04/09/2023, às 11:29, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufms.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4328285** e o código CRC **A8BAF66C**.

COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Av Costa e Silva, s/nº - Cidade Universitária

Fone: (67) 3345-7370

CEP 79070-900 - Campo Grande - MS

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à equipe do Laboratório de Ensaio Clínico da FAMED em Campo Grande - MS, localizado na Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

Por fim, dedico aos meus pais que puderam me oferecer suporte ao longo da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço meu orientador Prof. Dr. Julio H. R. Croda pela oportunidade de ser sua aluna, trabalhando e aprendendo ao longo dos anos do mestrado, tendo contato com pessoas importantes do ramo da pesquisa. Como também aos Docentes do Programa de Pós-graduação, pelo ensinamento que obtive nos semestres e aulas incríveis. Também agradeço pela bolsa de mestrado proporcionada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Um agradecimento especial a Joyce Lencina, Paulo Cesar, Laís Alves, Fernanda Nogueira, Michele Ventura e Leandro Martin, que me ajudaram ao longo da caminhada, me acalmaram e me fizeram rir quando mais precisava. Aprendi muito com eles e não poderia deixar de citar o Marco Antonio Moreira Puga, meu coorientador, o qual pude conviver todos os dias da semana, que ajudou no meu crescimento profissional e pessoal.

Não poderia deixar de agradecer também aos meus familiares e amigos mais próximos, aqueles que estiveram perto nesses 2 anos de aprendizado. Amigas, amigos, meu namorado Vitor Lira, minha psicóloga Dulce, e meus pais foram meu suporte para continuar o trabalho e não desistir da minha paixão.

Obrigada a todos.

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2, com impacto global. Diversas pesquisas foram conduzidas em busca de vacinas para prevenir a infecção, das quais, a AstraZeneca, CoronaVac e BNT162b2 foram aplicadas no Brasil. A vacina Bacilo de Calmette e Guérin (BCG), utilizada contra a tuberculose, demonstrou em estudos proteger contra patógenos inespecíficos, ativando macrófagos, fagócitos e citocinas pró-inflamatória, possuindo atividade antiviral. Essa atividade antiviral inespecífica levou a um interesse em investigar se essa vacina poderia oferecer alguma proteção contra o SARS-CoV-2. Com isso, o objetivo do presente estudo foi quantificar a soroconversão e os níveis de anticorpos produzidos pelas vacinas disponíveis no mercado brasileiro, considerando a influência da vacinação com a BCG. Foram selecionados 874 trabalhadores da saúde com idade acima de 18 anos e divididos em grupos para as vacinas AZD1222 (n=592), CoronaVac (n=264) e Pfizer (n=18), cada um com subdivisão entre aqueles que receberam o placebo e aqueles que receberam a BCG. Realizou-se teste quantitativo e qualitativo de anti-spike IgG, utilizando um ensaio quimioluminescente de micropartículas imunológicas no soro coletado 28 dias após a vacinação. O grupo que recebeu a vacina Pfizer apresentou um número reduzido de participantes, e portanto, seus resultados foram excluídos da análise estatística. O estudo encontrou os níveis de anticorpos anti-spike IgG duas vezes mais elevados na vacina AZD1222 em comparação com a CoronaVac (geometric mean ratio (GMR) 2,58, 95% intervalo de confiança (IC)) com duas doses, e quando comparado duas doses da CoronaVac com uma dose de AZD1222, o resultado foi similar (GRM 0,99, 95% IC). A presença da BCG (grupo BCG n=435; placebo salina n=439) não induziu o aumento de anticorpos contra SARS-CoV-2 em ambos os grupos (AZD1222 p=0,38; CoronaVac p=0,76). Com isso, conclui-se que a presença da vacina BCG não aumentou a proteção mediada por anticorpos contra a COVID-19, e a vacina AZD1222 induziu duas vezes mais anticorpos que a CoronaVac.

Palavras-chave: Anticorpos. Doença pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV). Pessoal da Saúde. Vacinas. Vacina BCG.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, with a global impact. Several research studies have been conducted to find vaccines to prevent the infection, among which AstraZeneca, CoronaVac, and BNT162b2 have been administered in Brazil. The Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine, used against tuberculosis, has shown in studies to offer protection against non-specific pathogens, activating macrophages, phagocytes and pro-inflammatory cytokines, possessing antiviral activity. This non-specific antiviral activity led to an interest in investigating whether this vaccine could provide some protection against SARS-CoV-2. Therefore, the objective of this study was to quantify seroconversion and antibody levels produced by vaccines available in the Brazilian market, considering the influence of BCG vaccination. A total of 874 healthcare workers over 18 years of age were selected and divided into groups for the AZD1222 vaccine (n=592), CoronaVac (n=264), and Pfizer (n=18), each with subdivisions between those who received the placebo and those who received BCG. A quantitative and qualitative test of anti-spike IgG was performed using a chemiluminescent microparticle immunoassay on serum samples collected 28 days after vaccination. The group that received the Pfizer vaccine had a reduced number of participants, and therefore, their results were excluded from the statistical analysis. The study found that the levels of anti-spike IgG antibodies were two times higher in the AZD1222 vaccine compared to CoronaVac (geometric mean ratio (GMR) 2.58, 95% confidence interval (CI)) with two doses. When comparing two doses of CoronaVac with one dose of AZD1222, the result was similar (GMR 0.99, 95% CI). The presence of BCG (BCG group n=435; saline placebo n=439) did not induce an increase in antibodies against SARS-CoV-2 in both groups (AZD1222 p=0.38; CoronaVac p=0.76). Therefore, it is concluded that the presence of the BCG vaccine did not increase protection mediated by antibodies against COVID-19, and the AZD1222 vaccine induced twice as many antibodies as the CoronaVac vaccine.

Keywords: Antibodies. New Coronavirus Disease (2019-nCoV). Health Personnel. Vaccines. BCG Vaccine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Classificação filogenética do Coronavírus.....	14
Figura 2 — Estrutura do SARS-CoV-2.....	15
Figura 3 – Mutações na região RBD da proteína spike de diferentes variantes do SARS-CoV-2.....	17
Figura 4 — Defesa imunológica contra vírus.....	22
Figura 5 – Casos, óbitos e taxa de letalidade por covid-19 por semana epidemiológica (SE). Brasil, SE 9/2020 a SE 17/2023.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	Células Apresentadoras de Antígeno
BCG	Bacilo de Calmette e Guérin
COVID-19	Coronavírus 2019
CoVs	Coronavírus
E	Proteína Envelope
IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulina
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucinas
M	Proteína Membrana
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MHC	Complexo de Principal de Histocompatibilidade
N	Proteína Nucleocapsídeo
NK	Células <i>Natural Killer</i>
RBD	Domínio de Ligação ao Receptor
RNA _m	RNA mensageiro
S	Proteína Spike
S1	Subunidade 1
S2	Subunidade 2
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
Th	Linfócito T auxiliar
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VOC	Variantes de Preocupação
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA.....	13
2.1 CORONAVÍRUS.....	13
2.2 SARS-COV-2.....	14
2.2.1 Morfologia.....	14
2.2.2 Cepas encontradas no Brasil.....	16
2.2.2.1 VARIANTE ALFA.....	16
2.2.2.2 VARIANTE BETA.....	17
2.2.2.3 VARIANTE DELTA.....	18
2.2.2.4 VARIANTE GAMMA.....	18
2.2.2.5 VARIANTE ÔMICRON.....	18
2.2.3 Infecção pelo SARS-Cov-2.....	19
2.3 SISTEMA IMUNE.....	20
2.3.1 Imunidade inata.....	20
2.3.2 Imunidade adaptativa.....	21
2.4 DIAGNÓSTICO.....	23
2.5 PANDEMIA COVID-19 NO BRASIL.....	24
2.6 VACINAS.....	26
2.6.1 Vacina atenuada.....	26
2.6.2 Vacina inativada.....	27
2.6.3 Vacina de subunidade.....	27
2.6.4 Vacina conjugada.....	28
2.6.5 Toxoide.....	28
2.6.6 Vacina de RNAm.....	28
2.6.7 Vacina recombinante.....	29
2.7 VACINAS CONTRA A COVID-19.....	29
2.7.1 AZD1222 (AstraZeneca).....	30
2.7.2 CoronaVac.....	31
2.7.3. BNT162b2 (Pfizer).....	32
2.8 BCG.....	33
2.9 PROFISSIONAIS DA SAÚDE.....	34
3. OBJETIVOS.....	35
3.1. Gerais.....	35
3.2. Específicos.....	35
4. SEPARATA DO ARTIGO.....	36
5. CONCLUSÕES.....	56
6. REFERÊNCIAS.....	57
ANEXO A.....	60

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, ocorreram duas zoonoses causadas por coronavírus, ambas resultando em problemas respiratórios na população. No final de 2019, foi descoberto um novo coronavírus em Wuhan, China, chamado de Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (da sigla em inglês SARS-CoV-2 - *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), que causou vários sintomas, incluindo desconforto torácico, pneumonia, dispneia, infiltração pulmonar e febre (JACKSON et al., 2022).

A doença causada pelo SARS-CoV-2 foi denominada Coronavírus 2019 (da sigla em inglês COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) e, devido à sua alta taxa de transmissão e letalidade, em Janeiro de 2020 veio se tornar uma emergência de saúde pública (JACKSON et al., 2022).

O sistema imune é dividido em sistema imune inato e adaptativo (SUN et al., 2022). Os anticorpos fazem parte do sistema adaptativo e desempenham um papel defensivo contra patógenos gerando uma memória imunológica por anos, por meio das células B de memória e plasmócitos (CASTRO DOPICO et al., 2022).

Na resposta imune adaptativa, a infecção natural pelo SARS-CoV-2 ou através da imunização induz a resposta humoral, com produção de anticorpos específicos ao longo da infecção. Isso leva a um aumento de IgM entre o oitavo e o décimo segundo dia e IgG aproximadamente no décimo quarto dia da doença, permanecendo no organismo por meses, dependendo do indivíduo. Existe a possibilidade de que a intensidade da produção de IgG dependa da gravidade da doença, conforme demonstrado em um estudo que revelou níveis mais baixos de IgG em pacientes assintomáticos em comparação com os sintomáticos (BOECHAT et al., 2021).

Dentre as vacinas estudadas e aprovadas, algumas utilizam o mecanismo de imunização baseado em vírus inativado, como por exemplo a CoronaVac (Sinovac) e outras utilizam vetor de adenovírus de chimpanzé (ChAdOx1), como a AZD1222 (AstraZeneca-Oxford). O calendário de vacinação foi estabelecido em duas doses,

mas com intervalo de tempo diferente para cada vacina (BRASIL, 2022; TREGONING et al., 2021).

Ambas as vacinas demonstraram um aumento na resposta humoral contra SARS-CoV-2 e induziram a ativação de células T (SHARMA et al., 2020). A taxa de eficácia da CoronaVac é de aproximadamente 50-91%, enquanto a AstraZeneca apresenta uma taxa de eficácia de 55-81% (TREGONING et al., 2021).

Com a busca por uma imunização de reforço contra a COVID-19, estudos recentes têm avaliado a eficácia da vacina Bacilo de Calmette e Guérin (BCG). Essa vacina, caracterizada pela presença da cepa atenuada do *Mycobacterium bovis*, é utilizada contra a Tuberculose, mas estudos indicam sua proteção contra outros patógenos, como bactérias e vírus (MOHAPATRA; MISHRA; BEHERA, 2021; RIVAS et al., 2021). Desta forma, pesquisas têm investigado se a BCG pode elevar os níveis de anticorpos, aumentando assim a possível resposta imunológica contra o SARS-CoV-2, por meio da ativação de células Natural Killer, linfócitos T CD4+ e CD8+ (RIVAS et al., 2021).

Com isso, o objetivo do projeto foi analisar diferenças na produção de anticorpos IgG contra SARS-CoV-2 produzidos pela AstraZeneca e Sinovac em voluntários que receberam recentemente a BCG.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA

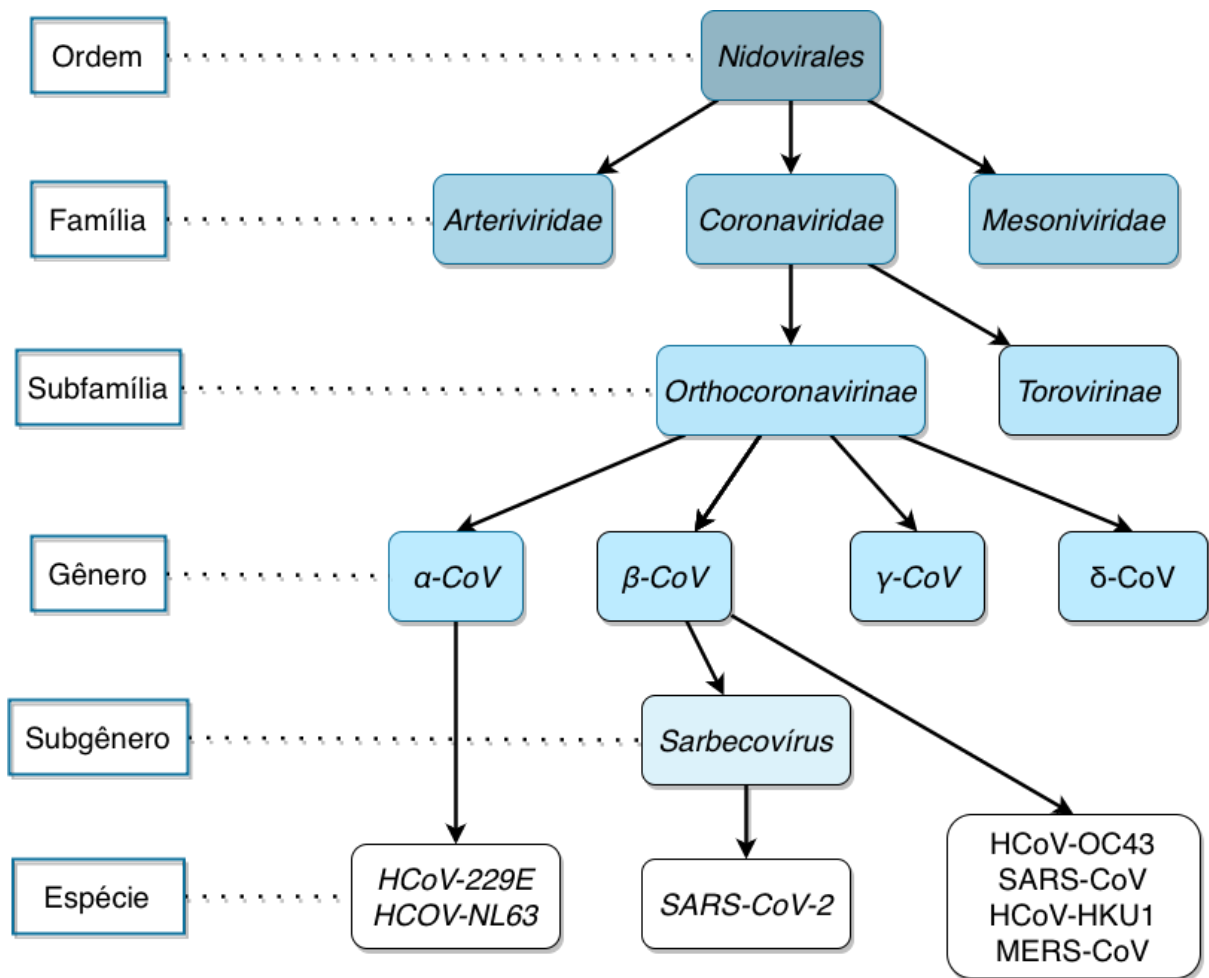
2.1 CORONAVÍRUS

No final da década de 1960, as infecções por Coronavírus (CoVs) eram consideradas doenças inofensivas para os seres humanos. No início do século XXI, ocorreu um surto do vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (da sigla em inglês SARS-CoV - *Severe acute respiratory syndrome*) na China em 2002. Com rápida disseminação mundial, resultou em uma taxa de letalidade de 10%, com maior concentração na Ásia. O morcego foi identificado como o reservatório natural do vírus, e o controle do surto só foi alcançado no segundo semestre de 2003 (ZHANG et al., 2020).

Quase uma década depois, em 2012, um novo vírus foi identificado em humanos, o Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (da sigla em inglês MERS-CoV - *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus*) (ZHANG et al., 2020). Esse surto foi caracterizado pela disseminação lenta do vírus, com fatalidade de aproximadamente 36%. Em 2019, o vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19 foi identificado na cidade de Wuhan, na China (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021; SINGH et al., 2021).

Os Coronavírus pertencem à ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirinae* e gêneros α -CoV, β -CoV, γ -CoV e δ -CoV (MALIK, 2020), conforme a Figura 1.

Figura 1 — Classificação filogenética do Coronavírus.



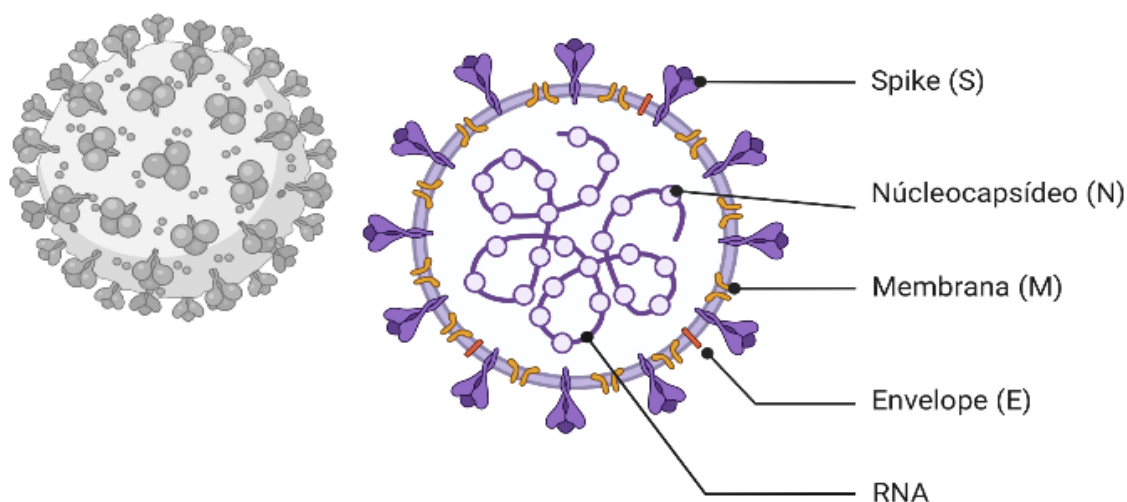
Fonte: Adaptado de MALIK, 2020.

2.2 SARS-COV-2

2.2.1 Morfologia

Possui um diâmetro de 60 a 140 nm do envelope e sua proteína Spike (S) de 9 a 12 nm (Figura 2), o último representando a ligação do patógeno às células hospedeiras (ZHANG et al., 2020). Na família *Coronaviridae*, seu RNA é um dos maiores entre os vírus, de 27 a 32 kb (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021; HOSSEINI et al., 2020).

Figura 2 — Estrutura do SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado de YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021. Criada com BioRender.

O vírus SARS-CoV-2 possui 5 proteínas estruturais, demonstradas na Figura 2. A proteína do Envelope (E) é um peptídeo pequeno, que forma uma transmembrana hidrofóbica e uma cauda citoplasmática. Dentre as proteínas do patógeno, foi considerada a mais conservada entre elas, com maior semelhança nos gêneros CoVs. Outro aspecto ligado a proteína E, é sua participação na liberação de vírus maduros das células dos hospedeiros (KADAM et al., 2021).

Sendo uma glicoproteína, a membrana (M) é uma região bem conservada entre a família *Coronaviridae*. Participa da homeostase interna do vírus e sua forma esférica, por sua interação com as proteínas E e S. Além disso, essa região auxilia na patogênese, alterando a resposta inflamatória (KADAM et al., 2021; HADJ HASSINE, 2022).

Em seu interior está o nucleocapsídeo (N), formado pela proteína N, o qual possui grande importância na estrutura e função do vírus. Apresenta pequenas diferenças quando comparado a outros CoVs (KADAM et al., 2021), possivelmente para uma ligação mais eficiente ao RNA viral. Foi evidenciado seu envolvimento na interação entre vírus-hospedeiro, regulando ciclo celular como a apoptose, com fins de multiplicação viral (KADAM et al., 2021; HADJ HASSINE, 2022).

A proteína S desempenha o papel de receptor fundamental na entrada do vírus na célula-alvo (JACKSON et al., 2022; KADAM et al., 2021), e estabelece

ligação com a membrana celular de um órgão específico, como o pulmão. Diferente do SARS-CoV e MERS-CoV, estudos indicam que o SARS-CoV-2 utiliza apenas um único receptor (ZHANG et al., 2020).

Há duas subunidades da proteína S, sendo a S1 responsável pelo contato e a S2 pela fusão da membrana celular, presentes no Domínio de Ligação ao Receptor (da sigla em inglês RBD - *Receptor Binding Domain*) (BEYERSTEDT; CASARO; RANGEL, 2021; JACKSON et al., 2022; KADAM et al., 2021; HADJ HASSINE, 2022).

2.2.2 Cepas encontradas no Brasil

O SARS-CoV-2 por ser altamente transmissível apresenta uma taxa de mutação elevada em comparação a outros vírus, podendo ter como exemplo de maior transmissibilidade, o vírus da imunodeficiência humana e o da influenza. Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde (da sigla em inglês WHO - *World Health Organization*) monitorou as mudanças nas variantes e as classificou como Variantes de Interesse e Variantes de Preocupação (da sigla em inglês VOC - *Variants of Concern*) (SCOVINO et al., 2022).

As variantes de interesse, como a Lambda, são conhecidas por apresentarem alterações na transmissibilidade, capacidade de evasão do sistema imunológico, gravidade da doença, diagnóstico e resistência terapêutica. Além disso, causam surtos de transmissão comunitária em países com alta prevalência e incidência, o que tem impactos epidemiológicos e pode agravar a saúde pública (SCOVINO et al., 2022).

Além das características mencionadas, as VOC apresentam um aumento na transmissibilidade, virulência e sintomas da COVID-19, o que afeta diretamente a saúde pública, reduzindo a eficácia dos métodos de diagnóstico, vacinas e terapias disponíveis (SCOVINO et al., 2022).

2.2.2.1 VARIANTE ALFA

Documentada pela primeira vez no Reino Unido em setembro de 2020, a variante Alfa (B.1.1.7) apresenta mutações na proteína spike. Uma de suas mutações é a substituição da N501Y, que confere maior afinidade à Enzima

Conversora de Angiotensina 2 (da sigla em inglês ACE2 - *Angiotensin-Converting Enzyme 2*) e está associada a um aumento na transmissão. Essa mutação também pode ser encontrada em outras variantes (SCOVINO et al., 2022; TREGONING et al., 2021).

Outra mutação presente na variante Alfa é a E484K, que mantém a afinidade com o ACE2, porém está associada à resistência na ligação de anticorpos neutralizantes na proteína spike, especialmente em seu epítipo. Essas duas mutações podem ser visualizadas na Figura 4. (SCOVINO et al., 2022; TREGONING et al., 2021).

Figura 3 – Mutações na região RBD da proteína spike de diferentes variantes do SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptado de FERNANDES et al., 2022. Criado com BioRender.

2.2.2.2 VARIANTE BETA

Identificada na África do Sul, a variante Beta (B.1.351) possui oito mutações em sua proteína spike (SCOVINO et al., 2022). As mutações N501Y, E484K e K417N (TREGONING et al., 2021; SCOVINO et al., 2022) são conhecidas por alterar

os RBDs e escapar do reconhecimento de anticorpos (SCOVINO et al., 2022), conforme ilustrado na Figura 4.

2.2.2.3 VARIANTE DELTA

Desde sua descoberta na Índia, a variante Delta (B.1.617) demonstrou ter a maior taxa de transmissibilidade em comparação com as variantes Alfa, Beta e Gamma, além de apresentar uma carga viral mil vezes maior do que a cepa encontrada em Wuhan. Com a mutação D614G na proteína spike, essa variante tem uma afinidade elevada pelo receptor ACE2, o que também é observado nas variantes Alfa e Beta (SCOVINO et al., 2022). Além disso, ela possui mutações nas posições N501 e E484 (Figura 4).

Conseqüentemente, essa variante tem mostrado um aumento na clivagem das subunidades 1 e 2 da proteína spike e uma moderada capacidade de escapar de anticorpos específicos (JACKSON et al., 2022).

2.2.2.4 VARIANTE GAMMA

Identificada em viajantes provenientes do Brasil em janeiro de 2021, a variante Gamma (P.1; B.1.1.28.1) (TREGONING et al., 2021) possui 20 mutações em sua proteína spike, como as mencionadas anteriormente N501Y e E484K. No entanto, ela demonstra ser semelhante à cepa original de Wuhan (SCOVINO et al., 2022) (Figura 4).

Nesse contexto, no Brasil, verificou-se uma taxa de reinfecção significativa com a variante Gamma. Isso se deve à sua capacidade de evadir a resposta imunológica previamente adquirida com outras variantes, resultando em um aumento notável na incidência de casos e óbitos no país. Resultados de análises indicam que essa variante é de 1,7 a 2,4 vezes mais transmissível do que outras variantes (SCOVINO et al., 2022; TREGONING et al., 2021).

2.2.2.5 VARIANTE ÔMICRON

Detectada em novembro de 2021, a variante Ômicron (B.1.1.529) possui mais de 30 mutações em sua proteína spike, sendo 15 delas localizadas na região do

RBD, e compartilha as mutações K417, N501 e E484 presentes em outras variantes de preocupação (Figura 4).

Em relação aos sintomas, a variante Ômicron tem apresentado casos mais brandos em comparação com outras variantes. Além disso, sua capacidade de replicação é atenuada, possivelmente devido à ineficiência da enzima TMPRSS2, causada por uma mutação em sua cepa, o que resulta em uma diminuição no reconhecimento pelo hospedeiro (SCOVINO et al., 2022).

2.2.3 Infecção pelo SARS-Cov-2

A transmissão do vírus pode ocorrer por contato com objetos contaminados, indivíduos infectados (sendo humanos ou animais) e/ou através de gotículas do trato respiratório, sendo a principal via de transmissão por aerossol (MALIK, 2020). Contudo, investigações indicam a possibilidade da transmissão por via fecal-oral (ZHANG et al., 2020).

Com o objetivo de infectar a célula-alvo (células pulmonares, como células alveolares tipo II, epitélio do sistema respiratório, órgãos do sistema muscular, nervoso, digestório, urinário, entre outros), a proteína S1 do vírus se liga ao ACE2, uma enzima presente na membrana dessas células-alvo, que desempenha um papel no sistema renina-angiotensina-aldosterona (JACKSON et al., 2022; HOSSEINI et al., 2020).

A ligação da proteína viral ao receptor da ACE2 impede que a enzima exerça suas funções corretamente, causando um desequilíbrio no organismo (BEYERSTEDT; CASARO; RANGEL, 2021). Após a entrada na célula pulmonar, o RNA do vírus é liberado, dando início a uma cascata de replicação, tradução e, finalmente, novas partículas virais são liberadas no organismo por meio de exocitose (MALIK, 2020; BEYERSTEDT; CASARO; RANGEL, 2021; HOSSEINI et al., 2020).

O início da replicação viral é caracterizado pelo primeiro estágio da infecção, em que nos dois primeiros dias o indivíduo é assintomático, mas ainda contagioso. No segundo estágio, o vírus migra da cavidade nasal para a região inferior do trato respiratório, o que leva ao aumento da resposta imune e ao surgimento de manifestações clínicas. Apenas 20% dos infectados desenvolvem o terceiro estágio da doença, que pode progredir para pneumonia (HOSSEINI et al., 2020), síndrome do desconforto respiratório agudo e infecções bacterianas ou fúngicas do trato

respiratório. Quanto às manifestações clínicas mais comuns do segundo estágio, incluem tosse, falta de ar, alteração no olfato e/ou paladar, febre e mialgia. Esses sintomas ocorrem em aproximadamente 98% dos pacientes dentro de 12 dias após a exposição (LONG et al., 2022).

2.3 SISTEMA IMUNE

A resposta imune é composta por dois componentes principais: a resposta imune inata e a resposta imune adaptativa. A resposta imune inata é a primeira linha de defesa do nosso organismo e age de forma rápida e não específica (SUN et al., 2022). Ela envolve barreiras físicas, como a pele e as mucosas (MISTRY et al., 2022), além de células especializadas, como os macrófagos e as células natural killer, que são capazes de identificar e destruir patógenos invasores (MISTRY et al., 2022; SUN et al., 2022; PRIMORAC et al., 2022). Já a resposta imune adaptativa é mais específica e é ativada quando a resposta imune inata não consegue eliminar completamente o agente infeccioso. Nesse caso, células chamadas linfócitos B e T entram em ação, produzindo anticorpos e realizando uma resposta imune direcionada ao agente invasor específico (SUN et al., 2022).

2.3.1 Imunidade inata

Na detecção do vírus SARS-CoV-2, células da resposta imune inata, como neutrófilos, monócitos, macrófagos e células dendríticas, são ativadas. Essas células secretam citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL) 1, 6 e 8 e fator de necrose tumoral (da sigla em inglês TNF - *Tumor Necrosis Factor*), desencadeando uma reação que ativa as células *Natural Killer* (NK). As células NK são responsáveis por induzir a apoptose das células infectadas por meio da desgranulação (MISTRY et al., 2022; SUN et al., 2022).

Se a resposta imune for eficaz no início da infecção, ela controlará a doença. No entanto, um desequilíbrio na produção excessiva de citocinas pode levar à Síndrome de liberação de citocinas, também conhecida como “Tempestade de Citocinas”, que está associada a casos mais graves de COVID-19 (MISTRY et al., 2022; SUN et al., 2022).

No contexto da tempestade de citocinas, o sistema imunológico desempenha um papel importante. Na resposta imune inata, os macrófagos liberam citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-18, iniciando uma cascata de eventos. O excesso de IL-6 prejudica as células NK (SUN et al., 2022), reduzindo a produção de granzimas e perforinas (ZANZA et al., 2022).

Além disso, ocorre a formação de armadilhas extracelulares por neutrófilos e a liberação de citocinas pelas células endoteliais, o que pode levar a coagulopatias. Em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, observa-se um aumento nos níveis de várias citocinas, como IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-10, TNF- α , TNF- γ , fator estimulador de macrófagos, proteína quimioatrativa de macrófagos-1 e proteína 10 induzida por IFN- γ . No entanto, a produção de interferons é prejudicada nas células infectadas pelo vírus (ZANZA et al., 2022).

2.3.2 Imunidade adaptativa

Para o início do sistema imune adaptativo, são necessários componentes da imunidade inata a fim de estimular e preparar a resposta. O IFN do tipo I estimula as células apresentadoras de antígeno (da sigla em inglês APC - *Antigen Presenting Cells*), como macrófagos e células dendríticas, devido à presença do Complexo Principal de Histocompatibilidade (da sigla em inglês MHC - *Major Histocompatibility Complex*) classe II na superfície dessas células. Além disso, as células NK auxiliam no processo de apresentação do antígeno junto com as células dendríticas, por sua secreção de IFN- γ (PRIMORAC et al., 2022).

As APCs exercem uma função crucial na ativação e diferenciação de linfócitos T em várias subpopulações, incluindo CD4+, CD8+ e Treg, que são conhecidas, respectivamente, como células auxiliares, citotóxicas e reguladoras (MISTRY et al., 2022; PRIMORAC et al., 2022). Os linfócitos T CD8+ são responsáveis por eliminar células infectadas, enquanto os linfócitos T CD4+ contribuem para ativação de linfócitos T CD8+ e células B, produção de anticorpos, secreção de citocinas, e auxiliam na ativação e ação dos macrófagos (CASTRO DOPICO et al., 2021; SUN et al., 2022).

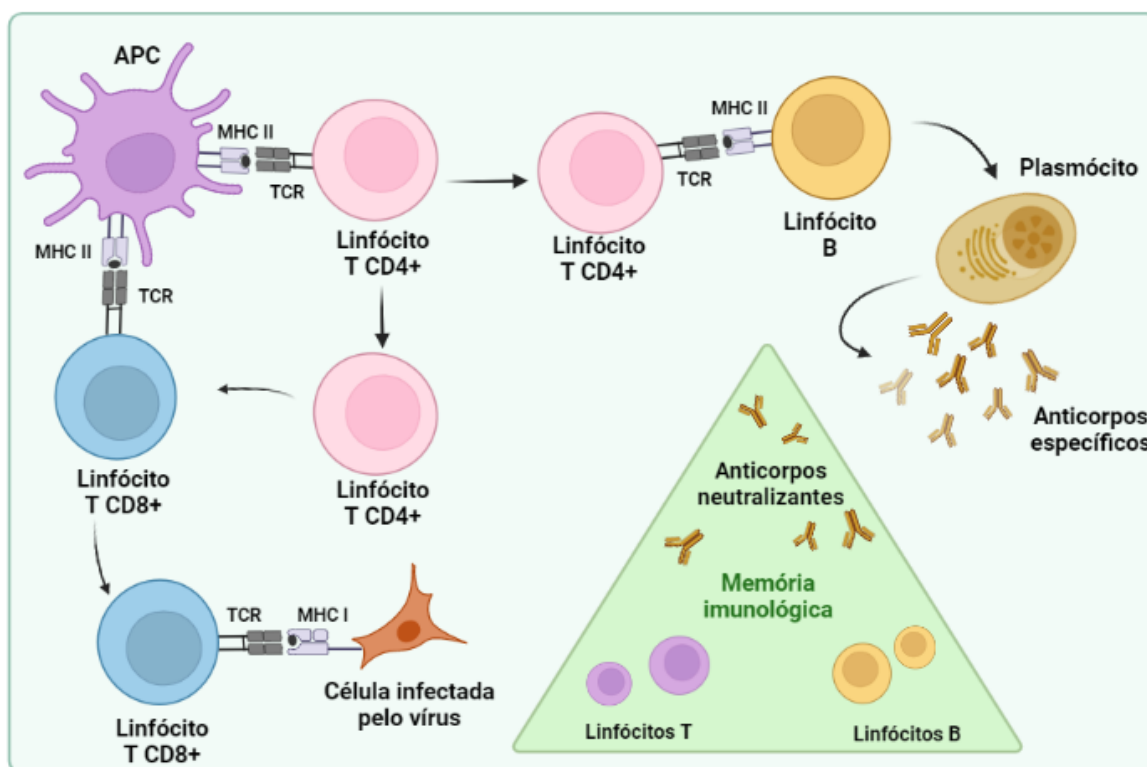
Células da imunidade adaptativa podem também auxiliar a inata, como o linfócito T auxiliar (da sigla em inglês Th - *T helper*) 1, que induz a ativação dos macrófagos por meio da produção elevada de IFN- γ , enquanto o Th17 se comunica

com os neutrófilos e pode contribuir na defesa contra microorganismos nas mucosas e em reações autoimunes (ZANZA et al., 2022).

As proteínas virais, como a Spike, membrana, nucleocapsídeo e outras não estruturais, são responsáveis pela ativação das células T em resposta ao SARS-CoV-2. Em pacientes com casos graves de COVID-19, observa-se uma redução de linfócitos T, principalmente CD4+, possivelmente devido à supressão do IFN do tipo I induzido pelo vírus ou outras citocinas (MISTRY et al., 2022).

No que diz respeito à imunidade humoral, os linfócitos B são ativados pelos linfócitos T CD4+ por meio do MHC de classe II, resultando na produção e secreção de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2, conforme demonstrado na Figura 3. Os anticorpos produzidos e encontrados em indivíduos infectados incluem Imunoglobulina (Ig) M, IgG e IgA, sendo o último em menor quantidade (MISTRY et al., 2022).

Figura 4 — Defesa imunológica contra vírus.



Fonte: Adaptado de MISTRY et al., 2022. Criado com Biorender.

A resposta mediada por anticorpos neutralizantes é crucial no combate ao vírus. A IgM pode ser detectada entre o oitavo e o décimo segundo dia de infecção, reduzindo-se ao longo das primeiras semanas. Após a presença inicial do IgM,

ocorre a troca de classe e os anticorpos IgG permanecem no organismo após a fase aguda da infecção, mantendo-se estáveis do décimo quarto dia da doença até meses a anos (BOECHAT et al., 2021).

Em casos de infecção natural pelo SARS-CoV-2, há relatos de anticorpos presentes no organismo dos infectados por mais de 8 meses após a doença. A diminuição desses anticorpos dependerá provavelmente do pico da resposta imune e das células envolvidas no processo. A ligação dos anticorpos ao SARS-CoV-2 depende da região de ligação ao receptor (RBD) localizada na proteína spike do vírus. (CASTRO DOPICO et al., 2021).

2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da COVID-19 é realizado por meio de técnicas moleculares consideradas padrão-ouro, que detectam ácidos nucleicos virais, além de outras técnicas disponíveis, como a pesquisa de antígenos (proteínas) e testes sorológicos para a presença de anticorpos específicos para SARS-CoV-2 (FERNANDES et al., 2022; PEELING et al., 2022).

Os testes direcionados à detecção do RNA viral são realizados com *swab* nasofaríngeo, apresentando uma maior sensibilidade de 97%. Outras amostras, como saliva, *swab* nasal e *swab* faríngeo, possuem sensibilidades de 85%, 86% e 68%, respectivamente. A PCR em tempo real deve ser realizada nos primeiros 4 dias de sintomas (FERNANDES et al., 2022), pela alta carga viral, mas em alguns casos pode ser detectado até 2 semanas após início dos sintomas. Possui vantagem em sua sensibilidade e especificidade, entretanto, o teste é mais caro que os outros, necessita de pessoas e equipamentos especializados, e seu resultado demora 24-48h para ser liberado (PEELING et al., 2022).

Há os testes rápidos para detecção de antígeno, sendo específicos para proteínas do patógeno (como a proteína S). Seu período de detecção é até 7 dias após início dos sintomas, dependendo da carga viral. Possui como vantagens a liberação rápida do resultado (15-20 minutos), pode ser realizado fora de laboratórios por pessoas com treinamento mínimo, e seu custo é menor para fabricação. Por outro lado, não possui sensibilidade muito alta, a realização do auto-teste pode não ser tão precisa quanto em laboratórios, além de, se o resultado

der negativo ainda é necessário a realização do teste molecular ou sorológico, de acordo com a suspeita clínica (PEELING et al., 2022).

A testagem sorológica não deve ser realizada no estágio inicial da infecção, uma vez que os anticorpos são produzidos no segundo estágio da resposta imunológica, com o IgG tendo seu pico aproximadamente duas semanas após a infecção. Estes testes têm como objetivo detectar anticorpos específicos para as proteínas S e N, buscando a detecção de anticorpos IgM e IgG específicos (FERNANDES et al., 2022). É um teste que seu resultado pode sair até 20 minutos após realização, em casos de testes rápidos, ou até 24 horas, em testes laboratoriais. Contudo, pode ter falsos positivos, por influência da vacinação prévia (PEELING et al., 2022).

No entanto, os níveis de anticorpos IgM e IgA tendem a diminuir conforme a carga viral diminui, sendo os anticorpos da classe IgG os mais relevantes para avaliar a resposta imunológica. Além disso, os testes sorológicos podem auxiliar no melhor entendimento do estado clínico do paciente (CASTRO DO PICO et al., 2021).

2.5 PANDEMIA COVID-19 NO BRASIL

Após o registro da primeira infecção por SARS-CoV-2 em dezembro de 2019, na China, a pandemia foi oficialmente reconhecida pela WHO em fevereiro de 2020. O primeiro caso confirmado no Brasil foi reportado em 25 de fevereiro de 2020, em São Paulo, e logo em seguida o país se tornou o mais afetado da América Latina, com maior número de casos e taxa de transmissão (SOTT; BENDER; BAUM, 2022).

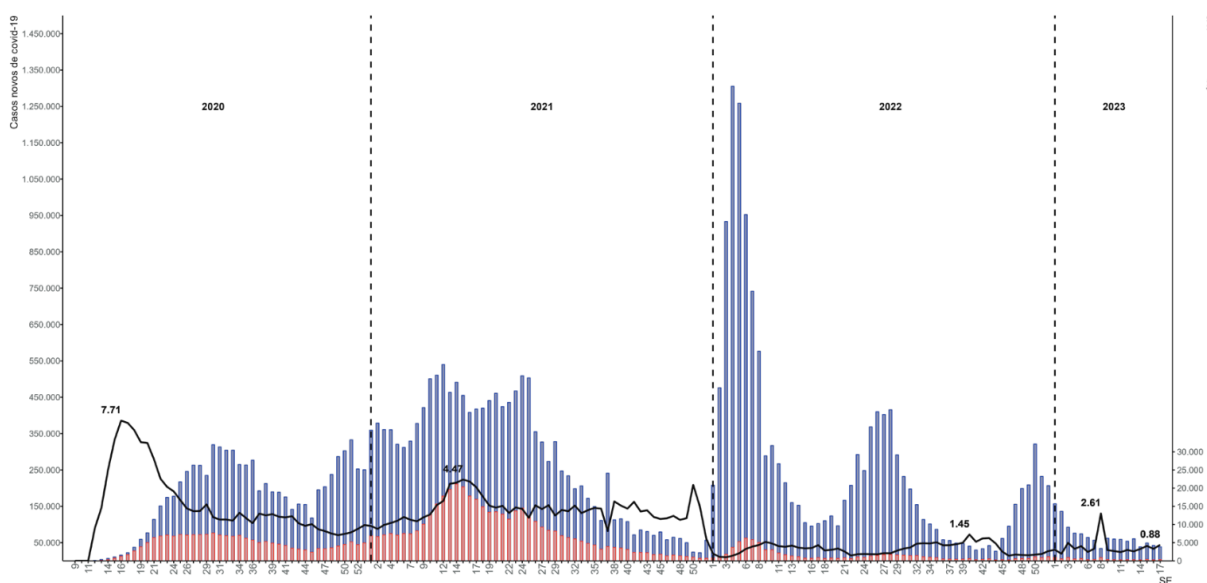
No ano de 2020, o Brasil registrou milhares de mortes causadas pela COVID-19. Foram confirmados 7.716.405 milhões de casos, sendo que 50,2% dos hospitalizados tinham acima de 60 anos de idade, e ocorreram 195.725 mil óbitos. Até o início de 2022, foram diagnosticados 23.909.175 casos e ocorreram 622.801 óbitos causados pelo SARS-CoV-2 no Brasil (BRASIL, 2022).

Indivíduos mais propensos ao agravamento da doença e/ou óbito pela COVID-19 participam dos grupos de risco. São eles: indivíduos com idade acima de 60 anos e aqueles que possuem doenças crônicas, como hipertensão, anemia falciforme, diabetes mellitus, doenças pulmonares, cardiovasculares, cerebrovasculares, renais graves ou Síndrome de Down (BRASIL, 2022; LONG et

al., 2022). Além disso, pessoas com histórico de transplante, câncer e/ou obesidade também estão incluídas nesses grupos de risco (LONG et al., 2022).

O fim da pandemia foi decretado em 5 de maio de 2023, pela WHO, embasado na redução significativa de internações e hospitalizações causadas pela doença, assim como no alto índice de imunização da população. Nesse ano, de fevereiro a abril, foram registrados 1.156.690 casos de infecção por SARS-CoV-2 no Brasil, com 7.980 óbitos relacionados à doença notificados ao Ministério da Saúde. Ao longo dos 4 anos, até abril de 2023, ocorreram 37.287.971 casos de COVID-19 no Brasil (BRASIL, 2023). Os dados estão representados na Figura 5, que mostra a distribuição dos casos (azul), óbitos (vermelho) e taxa de letalidade (preto).

Figura 5 – Casos, óbitos e taxa de letalidade por covid-19 por semana epidemiológica (SE). Brasil, SE 9/2020 a SE 17/2023.



Fonte: BRASIL, 2023

Além disso, sua incidência entre os anos foi desbalanceada, com sua taxa de incidência por 100 mil habitantes em 2020 sendo 3.652, em 2021 6.968, em 2022 6.682, e em 2023 até abril possuiu a taxa de 535,7. Até o último mês citado, o Ministério da Saúde conseguiu administrar 512.858.596 doses de vacina contra a COVID-19 (BRASIL, 2023).

2.6 VACINAS

A variação, um método de inoculação, foi introduzida na Europa em 1721, por Lady Mary Wortley Montagu após sua observação no Império Otomano. Esta técnica chamou a atenção do público nas colônias americanas, onde indivíduos escravizados da África Ocidental já a praticavam. Cotton Mather defendeu ativamente seu uso em resposta ao surto de varíola em Massachusetts, também em 1721. Em maio de 1796, foi demonstrada a primeira vacina do mundo, utilizando a varíola bovina, uma fonte viral menos perigosa (OMS, 2023).

Edward Jenner, um médico britânico do século XVIII, realizou um experimento no qual injetou material purulento infectado pela varíola bovina em um menino de 8 anos. O objetivo desse experimento era prevenir casos graves de varíola. A intenção era induzir a memória imunológica no organismo, de modo que quando o indivíduo entrasse em contato novamente com o patógeno, ele não apresentasse sintomas. Após alguns dias, o menino foi exposto a uma substância infectada pela varíola humana. Ao final do experimento, o menino estava vivo e não apresentava sinais de doença (OMS, 2023; HUSSEIN et al., 2015; JENNER, 1801).

Após muitos estudos resultantes da descoberta de Jenner, nos dias de hoje possui-se um acervo variado de tipos e classes de vacinas (HUSSEIN et al., 2015; BRISSE et al., 2020). O princípio fundamental da vacinação é expor o sistema imunológico do indivíduo a patógenos que estão mortos ou enfraquecidos ou a algumas partes estruturais do patógeno, assim o sistema imunológico desenvolve uma resposta contra o agente desconhecido e ao final, o organismo possui memória imunológica (MAJID et al., 2021).

2.6.1 Vacina atenuada

A técnica é comumente utilizada com vírus devido à facilidade de controle, mas também pode ser aplicada a bactérias. O mecanismo de enfraquecimento do patógeno ocorre por meio de sucessivas trocas em cultura celular. Após passar por várias culturas, o patógeno estará enfraquecido e incapaz de se replicar (HUSSEIN et al., 2015).

Nesse sentido, mesmo enfraquecido, o patógeno continua sendo reconhecido pelo sistema imunológico, conferindo proteção ao organismo contra possíveis

infecções, e essa proteção pode ser duradoura (MAJID et al., 2021; HUSSEIN et al., 2015). No entanto, uma desvantagem, embora rara, é a possibilidade de mutação para uma cepa mais virulenta (HUSSEIN et al., 2015). Alguns exemplos de vacinas atenuadas incluem a vacina contra varicela, influenza, tríplice viral (caxumba, rubéola e sarampo) e a vacina Bacilo de Calmette e Guérin (HUSSEIN et al., 2015; KONERU et al., 2021).

2.6.2 Vacina inativada

O patógeno é inativado por meio físico, como radiação, calor ou substâncias químicas. Ele será reconhecido pelo sistema imunológico, mas não causará doença no organismo (MAJID et al., 2021; BRASIL, 2022; HUSSEIN et al., 2015; HADJ HASSINE, 2022). Uma desvantagem desse método é o curto período de eficácia em comparação com outros métodos. Por essa razão, são utilizadas doses de reforço em algumas vacinas para melhorar sua eficácia (HUSSEIN et al., 2015; BRASIL, 2022; HADJ HASSINE, 2022).

As vacinas contra Hepatite A e Poliomielite pertencem ao grupo de vacinas inativadas (HUSSEIN et al., 2015; BRASIL, 2022).

2.6.3 Vacina de subunidade

Caracterizada pela presença de fragmentos do patógeno em vez de sua forma completa, os fragmentos são previamente selecionados, pois são apresentados às células do sistema imune (BRASIL, 2022; HUSSEIN et al., 2015; HADJ HASSINE, 2022).

Essas vacinas contêm proteínas purificadas, eliminando a necessidade de expressão de todos os componentes virais, o que proporciona vantagens em termos de escalabilidade e segurança em comparação com vacinas de patógenos inteiros. No entanto, elas geralmente exigem um maior número de doses e a adição de adjuvantes em sua composição, devido à sua menor imunogenicidade (BRISSE et al., 2020; MAJID et al., 2021; HADJ HASSINE, 2022).

Existem tentativas de aumentar a imunogenicidade dessas vacinas, como a vacina de partículas pseudovirais e a vacina de nanopartículas. A primeira busca imitar a estrutura autêntica do vírus, enquanto a segunda envolve a ligação química

de proteínas (antígeno) a moléculas transportadoras, visando aumentar a imunogenicidade e possivelmente evitar a degradação do antígeno (BRISSE et al., 2020).

2.6.4 Vacina conjugada

Esse grupo de vacina contém como componente principal a capa protetora encontrada em algumas bactérias, o que as torna mais resistentes. No entanto, apenas o exterior da bactéria não é suficiente para estimular uma resposta adequada do sistema imunológico. Por isso, utiliza-se uma proteína carreadora, que ajuda a promover uma proteção mais efetiva.

Um exemplo de vacina conjugada amplamente utilizada na população é aquela contra a bactéria pneumocócica, especialmente administrada em crianças (HUSSEIN et al., 2015).

2.6.5 Toxoide

As vacinas toxoides são um tipo específico de vacina projetada para proteger contra doenças causadas por toxinas produzidas por algumas bactérias. Essas toxinas podem ser extremamente prejudiciais para o organismo humano, causando sintomas graves e potencialmente fatais. Para prevenir esses sintomas, tais vacinas enfraquecem ou inativam as toxinas, tornando-as inofensivas, mas ainda reconhecíveis pelo sistema imunológico. Dessa forma, quando uma pessoa é vacinada com um toxoide, seu sistema imunológico aprende a reconhecer e combater a toxina se ela for encontrada no futuro. Um exemplo de vacina toxoide é a vacina contra o tétano, causado pela neurotoxina do *Clostridium tetani* (HUSSEIN et al., 2015).

2.6.6 Vacina de RNAm

A vacina de RNA mensageiro (RNAm) é considerada atrativa devido à sua biossegurança, baixo custo e facilidade de produção (BRISSE et al., 2020; HADJ HASSINE, 2022). O RNAm presente em sua composição é normalmente degradado no processo celular, o que permite regular sua imunogenicidade e tempo de vida,

umentando assim sua segurança. O mecanismo da vacina irá funcionar quando o RNAm do patógeno entra nas células, levando à produção de antígenos que serão reconhecidos pelos linfócitos, resultando na formação de memória imunológica (MAJID et al., 2021; HUSSEIN et al., 2015).

A instabilidade do RNAm era um problema, e várias abordagens foram feitas para aumentar sua estabilidade, como a modificação de nucleosídeos e tentativas de encapsulamento do RNA (BRISSE et al., 2020).

A vacina composta por RNAm possui algumas vantagens em comparação com outros tipos de vacinas, pois não apresenta o risco de infecção e/ou mutação, e sua produção é rápida. No entanto, requer armazenamento em temperaturas muito baixas (BRASIL, 2022; MAJID et al., 2021; HADJ HASSINE, 2022).

2.6.7 Vacina recombinante

Criadas há quase 40 anos com o objetivo de proteger contra a Hepatite B, as vacinas recombinantes são compostas por um vetor viral não patogênico e pelo código genético do patógeno-alvo. Isso permite a indução de imunidade específica contra um gene específico sem causar danos (BRISSE et al., 2020; HUSSEIN et al., 2015; BRASIL, 2022).

Nesse grupo de vacinas, não é necessário o uso de adjuvantes, pois elas são capazes de provocar uma resposta adaptativa robusta contra o patógeno. Existem alternativas de vetores virais que podem ser utilizados em sua formulação, como vetores defeituosos e/ou de ciclo único (BRISSE et al., 2020; HADJ HASSINE, 2022).

A presença de imunidade pré-existente ao vetor viral utilizado pode variar entre as populações e seus programas de vacinação. Além disso, as vacinas recombinantes podem ser produzidas a baixo custo e em curto período de tempo (HUSSEIN et al., 2015; BRASIL, 2022; HADJ HASSINE, 2022).

2.7 VACINAS CONTRA A COVID-19

A vacinação é o melhor método de prevenção e controle de doenças, inclusive a COVID-19. Portanto, diversos estudos foram conduzidos para

desenvolver novas vacinas contra o SARS-CoV-2 (TREGONING et al., 2021; FIOLET et al., 2022).

A proteção adquirida por meio da imunização está relacionada à produção de anticorpos neutralizantes, que têm como alvo a proteína spike. Portanto, as vacinas desenvolvidas para combater o SARS-CoV-2 contêm essa proteína como antígeno em sua composição (CASTRO DOPICO et al., 2021).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou vacinas para imunização da população. Entre elas estão a AZD1222, CoronaVac, Comirnaty e Janssen (BRASIL, 2022).

2.7.1 AZD1222 (AstraZeneca)

A vacina AZD1222, fabricada pela Universidade de Oxford em parceria com a empresa farmacêutica AstraZeneca, é caracterizada pela presença de um adenovírus de chimpanzé não replicante (ChAdOx1), que contém a proteína spike, e um adjuvante em sua composição viral. A dosagem administrada ao indivíduo é de 0.5 mL por via intramuscular, com um intervalo de 12 semanas entre as doses (HADJ HASSINE, 2022; FIOLET et al., 2022).

Essa vacina apresenta uma eficácia de 55% a 81% contra a infecção pelo SARS-CoV-2 (TREGONING et al., 2022; KIM et al., 2022), e uma efetividade de 87% a 94% na prevenção de hospitalizações e óbitos relacionados à COVID-19 (FIOLET et al., 2022). Em um estudo com participantes acima de 80 anos, foi observada uma efetividade de 89% após 14 dias da segunda dose da vacina AZD1222 (TREGONING et al., 2021).

Quanto aos eventos adversos graves relatados, foram incluídos problemas relacionados ao sistema cardiovascular, como miocardite, pericardite, trombocitopenia, trombose, casos de anafilaxia e síndrome de Guillain-Barré (FIOLET et al., 2022).

Em relação aos eventos adversos pós vacinação, aproximadamente 94% dos participantes em um estudo apresentaram pelo menos uma reação à vacina AZD1222. Entre essas reações, 82% dos participantes tiveram reações no local da injeção, como dor, endurecimento ou vermelhidão, além de reações sistêmicas como cefaléia, mialgia, mal-estar, febre, calafrios, dores nas articulações, tontura e distúrbios digestivos.(BARIN et al., 2022).

A Resposta imune provocada pela vacina AZD1222 é caracterizada por uma maior capacidade de neutralização, resposta de linfócitos T e aumento da reatogenicidade (BARIN et al., 2022; KIM et al., 2022). A soropositividade após a administração da vacina foi observada em 97% dos adultos e 90% dos idosos três meses após a segunda dose (BARIN et al., 2022). No estudo de KIM et al., 2022, seus níveis de anticorpos neutralizantes foram induzidos desde a primeira dose e permaneceram estáveis após a segunda dose (± 80 dias) pelos 6 meses analisados. No que diz respeito aos anticorpos anti-spike IgG, eles começaram a diminuir gradualmente após 110 dias da primeira dose da vacina, sendo que a quantidade encontrada no dia 180 pode ser comparada com a dos dias entre 40-60.

2.7.2 CoronaVac

A CoronaVac, desenvolvida pela companhia farmacêutica SinoVac na China (FONSECA et al., 2022), é uma vacina inativada utiliza cepas isoladas do CN2 do SARS-CoV-2, as quais são inativadas quimicamente por β -propilactona e contém adjuvante em sua composição (HADJ HASSINE, 2022). Cada dose da vacina é administrada em 0,5 mL por via intramuscular, com um intervalo de 28 dias entre as duas doses (FIOLET; et al., 2022; FONSECA et al., 2022).

Estudos realizados com a CoronaVac demonstraram eficácia contra casos sintomáticos variando de 50-91%, sendo de 50,7% e 78% em dois estudos no Brasil, 56,5% no Chile, 65% na Indonésia, e 91% na Turquia (TREGONING et al., 2021). Entre os eventos adversos graves reportados da vacinação, estão encefalopatia, anafilaxial, eventos tromboembólicos e síndrome de Guillain-Barré (FIOLET et al., 2022).

Em um estudo com 222 indivíduos vacinados com a CoronaVac, foram relatados menos eventos adversos pós-vacinação. Cerca de 50% dos participantes apresentaram pelo menos uma reação, sendo dor no local da injeção, cefaléia e mal-estar os mais comuns (BARIN et al., 2022).

Quando comparada à vacina AZD1222, a CoronaVac demonstrou menor produção de anticorpos neutralizantes, como o anti-spike IgG, resultando em uma soropositividade de 76% em adultos e 60% em idosos após três meses da imunização com duas doses (BARIN et al., 2022). Em Fonseca et al., 2022, foi observado a quantificação de anti-spike IgG até 6 meses após a segunda dose em

profissionais da saúde. Os anticorpos específicos foram estimulados após a aplicação da primeira dose e apresentaram uma taxa significativamente elevada na segunda dose, quase o dobro em comparação à anterior. Porém, observou-se uma diminuição em seus níveis após seis meses da conclusão do esquema vacinal.

2.7.3. BNT162b2 (Pfizer)

BNT162b2 foi desenvolvida pela BioNTech com o apoio da empresa farmacêutica Pfizer. O mRNA é envolto em nanopartículas lipídicas e codifica a proteína Spike completa (HADJ HASSINE, 2022; FIOLET et al., 2022). Isso é alterado após a adição de duas prolinas em uma das subunidades para estabilizar e melhorar sua imunogenicidade. A administração de seu esquema vacinal foi dividido em duas doses, cada uma com 0,3mL na região intramuscular, com intervalo de 21 dias entre cada imunização (HADJ HASSINE, 2022; FIOLET et al., 2022)

Os dados provenientes de ensaios clínicos de fase 3 mostraram capacidade de prevenir infecções sintomáticas pelo SARS-CoV-2 com eficácia de 82-100%. Já em casos graves, possui eficácia entre 75-95,7%. No meio de 2021, a efetividade contra infecções sintomáticas reduziu de 94,3% para 65,5% dentro de um mês. Entretanto, nos estudos analisados, nenhum caso de hospitalização foi mencionado, como também apenas 0,6% de eventos adversos (FIOLET et al., 2022).

Os eventos adversos pós-vacinação mais frequentes, foram reações no local da aplicação, como dor e endurecimento, mal-estar, cefaléia, mialgia e febre, com 77,4% dos participantes possuindo pelo menos uma reação (BARIN et al., 2022). Dentre os eventos adversos graves ocasionados pela vacinação com BNT162b2, podem ocorrer anafilaxia, linfadenopatia, miocardite, pericardite e infecção por Herpes Zóster (FIOLET et al., 2022).

Pode ser analisada a vantagem da vacina BNT162b2 quando comparada a vacina AZD1222, pois no estudo de BARIN et al., 2022, a BNT162b2 induziu maior títulos de anti-spike IgG ao RBD até três meses após a segunda dose quando comparada ao outro tipo de vacina, como também não apresentou a quantidade de eventos adversos que a AZD1222 apresentou. Isso pode ser explicado por conta de suas formulações.

2.8 BCG

A vacina BCG é caracterizada por ser uma vacina de bactéria atenuada, utilizando uma cepa proveniente da *Mycobacterium bovis* (RIVAS et al., 2021). Desenvolvida para prevenir a tuberculose, o imunizante está presente nos programas de vacinação de diversos países, incluindo o Brasil, Argentina, China, Chile, México, África do Sul, Egito, entre outros (KONERU et al., 2021).

Ao longo das décadas, estudos têm demonstrado que a vacina BCG pode conferir uma proteção imunológica contra outras doenças, especialmente infecções virais do trato respiratório, fenômeno conhecido como “Imunidade treinada”(MOHAPATRA et al., 2021; COVIÁN et al., 2019).

Caracterizada pelo aumento de uma resposta imunológica inespecífica, sua ação é mediada pelo sistema imunológico inato, principalmente por monócitos e células NK, além de ser independente de Linfócitos B e T. Na vacinação com BCG, monócitos circulantes e células NK são modificados para um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α (COVIÁN et al., 2019).

Para se tornar uma célula modificada pela BCG, ocorre uma alteração em suas histonas, em seus genes. Assim, quando o organismo entrar em contato com outro patógeno, terá um aumento da resposta imune. Podendo ocorrer em casos de vacinação após a BCG aplicada (COVIÁN et al., 2019).

Quando administrada antes da vacina contra a influenza, observou-se um aumento na resposta de anticorpos específicos para influenza A (H1N1) (MOHAPATRA et al., 2021). A vacina BCG demonstrou proteger a população idosa contra infecções do trato respiratório, como também reduziu a incidência em torno de 73% em adolescentes (MOHAPATRA et al., 2021; RIVAS et al., 2021). Além disso, auxiliou na proteção proporcionada pela vacina da febre amarela, ao elevar os níveis de IL-1 β induzido por ambas as vacinas (MOHAPATRA et al., 2021).

Devido à possível proteção imunológica conferida, a administração da vacina BCG em crianças e idosos demonstrou uma diminuição na taxa de mortalidade relacionada a diversas causas (RIVAS et al., 2022; DOS ANJOS et al., 2022; COVIÁN et al., 2019). Com isso, possuindo proteção contra outras doenças, foi sugerida a sua aplicação como reforço na vacinação contra a COVID-19 (DOS ANJOS et al., 2022).

2.9 PROFISSIONAIS DA SAÚDE

A pandemia trouxe consigo uma série de problemas para o sistema de saúde, levando em consideração as dificuldades enfrentadas pelos profissionais da saúde ao longo dos anos. Os mais afetados foram aqueles reconhecidos como “Linhas de Frente”, devido ao seu contato direto com pacientes infectados. Nesse contexto, podemos incluir enfermeiros, médicos, equipe laboratorial, organizações de pesquisa, educação e autoridades públicas, devido ao seu impacto na saúde da população (OȚELEA et al., 2022).

Durante as ondas da COVID-19, profissionais da saúde enfrentaram algumas complicações em seus locais de trabalho. Isso inclui longas horas de trabalho devido à diminuição do número de profissionais disponíveis em cada período, resultando em um aumento de turnos noturnos (OȚELEA et al., 2022). Além disso, esses profissionais tiveram contato frequente com indivíduos severamente doentes, tendo um grande impacto emocional, além do alto risco de infecção.

O risco de infecção pode ocorrer pela escassez de materiais, ou pela utilização inadequada dos equipamentos de proteção individual, já que em alguns locais sua quantidade foi limitada (OȚELEA et al., 2022; GALANIS et al., 2021). Com esse contexto, esse grupo da população está suscetível à infecção pela COVID-19 (GALANIS et al., 2021).

No ano de 2020, os Estados Unidos da América reportou seus pacientes acometidos pela COVID-19 como 11% sendo profissionais da saúde. Na Austrália, foi demonstrado que possuem 2,69 vezes mais chance de contrair o SARS-CoV-2 do que a população geral (GALANIS et al., 2021). Diante disso, vários estudos tiveram profissionais da saúde como público-alvo, por sua vulnerabilidade durante a pandemia (RIVAS et al., 2022).

3. OBJETIVOS

3.1. Gerais

- Avaliar a quantificação de IgG anti-spike em diferentes vacinas contra SARS-CoV-2 em profissionais da saúde previamente vacinados com BCG.

3.2. Específicos

- Analisar a soroconversão de vacinas contra SARS-CoV-2;
- Analisar a soroconversão contra SARS-CoV-2 nos subgrupos BCG e placebo;
- Quantificar e comparar a concentração de anti-spike IgG entre vacinas contra SARSCoV-2 e suas doses;
- Quantificar a concentração de IgG anti-spike nos subgrupos BCG e Placebo.

4. SEPARATA DO ARTIGO



OPEN ACCESS

EDITED BY

Ritthideach Yorsaeng,
Chulalongkorn University, Thailand

REVIEWED BY

Gagandeep Singh,
Icahn School of Medicine at Mount Sinai,
United States
Andre Bafica,
Federal University of Santa Catarina, Brazil

*CORRESPONDENCE

Julio Croda
✉ juliocroda@gmail.com

†These authors have contributed
equally to this work and share
first authorship

‡These authors have contributed
equally to this work and share
senior authorship

RECEIVED 24 February 2023

ACCEPTED 12 June 2023

PUBLISHED 03 July 2023

CITATION

Messina NL, Sperotto MG, Puga MAM,
da Silva PV, de Oliveira RD, Moore CL,
Pittet LF, Jamieson T, Dalcolmo M,
dos Santos G, Jardim B, Lacerda MVG,
Curtis N and Croda J (2023) Impact of
vaccine platform and BCG vaccination
on antibody responses to COVID-19
vaccination.

Front. Immunol. 14:1172851.

doi: 10.3389/fimmu.2023.1172851

COPYRIGHT

© 2023 Messina, Sperotto, Puga, da Silva,
de Oliveira, Moore, Pittet, Jamieson,
Dalcolmo, dos Santos, Jardim, Lacerda,
Curtis and Croda. This is an open-access
article distributed under the terms of the
[Creative Commons Attribution License
\(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that
the original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does not
comply with these terms.

Impact of vaccine platform and BCG vaccination on antibody responses to COVID-19 vaccination

Nicole L. Messina^{1,2†}, Mariana G. Sperotto^{3,4†},
Marco A. M. Puga^{3,4}, Patricia V. da Silva^{3,4},
Roberto D. de Oliveira^{5,6}, Cecilia L. Moore⁷, Laure F. Pittet^{1,2,8},
Tenaya Jamieson¹, Margareth Dalcolmo^{9,10},
Glauce dos Santos¹¹, Bruno Jardim¹², Marcus V. G. Lacerda¹²,
Nigel Curtis^{1,2,8‡} and Julio Croda^{3,4,13*‡}
on behalf of BRACE Trial Consortium Group

¹Infectious Diseases Group, Infection and Immunity Theme, Murdoch Children's Research Institute, Parkville, VIC, Australia, ²Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia, ³School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil, ⁴Oswaldo Cruz Foundation Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil, ⁵State University of Mato Grosso do Sul, Dourados-Mato Grosso do Sul, Brazil, ⁶Federal University of Grande Dourados, Dourados, Brazil, ⁷Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, Murdoch Children's Research Institute, Parkville, VIC, Australia, ⁸Infectious Diseases, The Royal Children's Hospital Melbourne, Parkville, VIC, Australia, ⁹Helio Fraga Reference Center, Oswaldo Cruz Foundation Ministry of Health, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, ¹⁰Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, ¹¹National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, ¹²Institute of Clinical Research Carlos Borborema, Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Amazonas, Brazil, ¹³Yale School of Public Health, New Haven, CT, United States

Multiple factors, including vaccine platform and prior vaccinations, influence vaccine responses. We compared antibody responses to CoronaVac (Sinovac) and ChAdOx1-S (AstraZeneca-Oxford) vaccination in 874 healthcare workers in Brazil. As participants were randomised to BCG vaccination or placebo in the preceding 0–6 months as part of the BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19 in healthcare workers (BRACE) trial, we also investigated the influence of recent BCG vaccination on antibody responses to these COVID-19 vaccines. Twenty-eight days after the second dose of each vaccine, ChAdOx1-S induced a stronger anti-spike IgG response than CoronaVac vaccination. Recent BCG vaccination did not impact IgG antibody responses to ChAdOx1-S or CoronaVac.

KEYWORDS

vaccine, COVID-19, antibody, ChAdOx1-S, CoronaVac, BCG

1 Introduction

SARS-CoV-2, the causative pathogen of COVID-19, spreads through the respiratory tract and contact, posing a significant challenge to the healthcare system due to the potential transmission *via* aerosol and droplets (1). The risk of infection is particularly high for healthcare workers, particularly those in urgent care settings, where infection control measures and personal protective equipment may be insufficient (2).

To combat the COVID-19 pandemic, vaccines based on different platforms were developed in parallel. Initially, these included replication deficient adenovirus, mRNA and whole-inactivated virus-based vaccines, with protein sub-unit vaccines being available later in the pandemic. Prior to the COVID-19 pandemic, mRNA and adenovirus-based vaccines had limited use in human and animal models and therefore differences in immune responses to these, and vaccines based on more established platforms (e.g. whole-inactivated, protein subunit) are under investigation.

Due to global demand and limited supply, access to vaccines was limited. Given the increased SARS-CoV-2 exposure in healthcare settings, healthcare workers (along with the elderly) were prioritized for access to COVID-19 vaccinations. In Brazil, the predominant COVID-19 vaccines used for primary vaccination have been ChAdOx1-S (AstraZeneca-Oxford, AZD1222), BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), and CoronaVac (Sinovac). ChAdOx1-S, a replication deficient adenovirus-based vaccine, and BNT162b2, an mRNA-based vaccine, induce both humoral and T cell responses to the SARS-CoV-2 spike protein and receptor binding domain (RBD) (3–5). In contrast, CoronaVac, which contains a whole inactivated virus (CN2 strain), primarily provokes a humoral response (6, 7). The primary series schedule for these COVID-19 vaccines is two doses (1, 8), with different intervals depending on the vaccine (9). All three vaccines protect against COVID-19, however reported efficacy is variable with 91–95% reported for BNT162b2 (10, 11), 70–81% for ChAdOx1-S (6, 10, 12) and 50–67% for CoronaVac (6, 10, 11).

Several factors influence the magnitude and persistence of immune responses to COVID-19 vaccines including prior SARS-CoV-2 infection, age and sex (13–16). The immunomodulatory effects of the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine include altering *in vitro* immune responses to SARS-CoV-2 and antibody response to unrelated vaccines, therefore BCG vaccination may also influence immune responses to COVID-19 vaccines (2, 17–23). This study aimed to compare ChAdOx1-S (AstraZeneca-Oxford) and CoronaVac (Sinovac) antibody responses and evaluate the impact of BCG vaccination on the vaccine responses.

2 Methods

2.1 Participants and sample collection

Participants were recruited as part of the ‘BRACE COVID-19-specific’ (BCOS) sub-study of the *BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19 in healthcare workers* (BRACE) trial (24)

(human research ethics committee approvals: Royal Children’s Hospital (RCH) approval no. 62586;

Brazilian National Commission of Ethics in Research (CONEP): approval no. 4.572.593). BRACE trial participants in Brazil (recruited from BRACE trial sites in Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro and Amazonas) were eligible for inclusion if: (i) they consented to be contacted for future ethically approved projects; (ii) had a post-vaccination serum sample taken 28 (\pm 2 days) after the first or second dose of a COVID-19 vaccine.

2.2 Vaccination and randomisation

Participants received COVID-19 vaccinations through the Brazilian healthcare system and as per guidelines from the Brazilian Ministry of Health, no treatment was provided for symptoms resulting from COVID-19 vaccination.

Prior to consent to this sub-study and COVID-19 vaccination, participants had been randomised at a 1:1 ratio to receive a 0.1 ml intradermal injection with BCG-Denmark (AJ Vaccines – Batch: 1198019D/119053A) or placebo (0.9% saline solution) as part of the BRACE trial. Eighteen participants consented to this sub-study received BNT162b2, and due to this low number were excluded from statistical analyses.

2.3 Sample collection

Serum samples were collected between 19th March 2021 and 10th September 2021. Peripheral blood was collected in serum tubes (BD Vacutainer SS II Advanced, United Kingdom, Cat #456010) at study visits 28 (\pm 2) days following the first (ChAdOx1-S, BNT162b2) or second (ChAdOx1-S, BNT162b2, CoronaVac) COVID-19 vaccine dose. The recommended 21-day window between the first and second dose of CoronaVac precluded assessment of antibody responses 28 days after the first dose of CoronaVac. Peripheral blood collected in serum tubes was centrifuged and serum samples were stored at -80°C prior to testing.

For plasma samples, peripheral blood was collected into lithium heparin tubes (Greiner BioOne – Austria, Cat #455084), at baseline, 3 months or 6-months after randomisation as part of the BRACE trial. Peripheral blood was centrifuged, and plasma samples were stored at -80°C . The participant’s most recent plasma sample available prior to COVID-19 vaccination was used in this study.

2.4 Antibody measurement

Plasma and serum samples were tested for antibodies against the spike receptor-binding domain of SARS-CoV-2 at Unidade de Apoio ao Diagnóstico do COVID-19 (UNADIG-RJ) using the SARS-CoV-2 IgG (Abbott, United States of America) chemiluminescent microparticle immunoassays (CMIA). Seroconversion was defined as a positive anti-SARS-CoV-2 spike antibody result in the post-vaccination sample following a negative anti-SARS-CoV-2 spike antibody result in the pre-vaccination sample. A positive anti-SARS-

CoV-2 spike antibody result was defined as per the manufacturer's defined cut-off. Researchers involved in sample processing, selection and testing were blinded to the participants randomisation group and were unaware of which COVID-19 vaccine they had received.

2.5 Interferon gamma release assay

Peripheral blood collected on the day of randomisation in the BRACE trial was used for IGRA to identify *Mycobacterium tuberculosis* infection. The QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) assay (Qiagen, Hilden, Germany) was done as per manufacturers instructions. Results of IGRA testing were assessed according to the manufacturer's criteria, using Qiagen software version 2.71.2.

2.6 Statistical analysis

For seroconversion analysis, 850 (99.3%) participants had a pre-vaccination plasma sample available for analysis. Differences in proportion were determined using the z-test for independent proportions.

For assessment of antibody concentrations, values below the lower limit of detection/extrapolation were assigned a value of half of the lowest detected/extrapolated value, values above the upper limit of detection/extrapolation were assigned a value of 1.5 times the highest detected/extrapolated value. Differences between COVID-19 vaccines were assessed using linear regression of log-transformed antibody data adjusted for region (Mato Grosso do Sul/Rio de Janeiro/Amazonas), age (<40 years; 40 to 59 years; ≥60 years), sex (male/female), presence of cardiovascular disease, diabetes, chronic respiratory disease, workplace COVID-19 direct contact at baseline (yes/no), SARS-CoV-2 PCR result at baseline (detected/not detected/not performed). Differences between randomisation groups were assessed using linear regression of log-transformed antibody data. Sensitivity analysis for differences between BCG- and placebo-vaccinated participants was done adjusting for time between most recent COVID-19 vaccination and blood collection (continuous), age (<40 years; 40 to 59 years; ≥60 years), sex (male/female) and region (Mato Grosso do Sul; Rio de Janeiro; Amazonas). Data analysis was done using Stata version 17.0 (StataCorp LLC, USA)

The authors declare that the data supporting the findings of this study are available within the paper and its supplementary information files.

3 Results

Of participants who consented to this sub-study, 874 completed COVID-19 vaccination courses before 9th August 2021 and provided post-vaccination blood samples (Figure 1). Blood samples were taken a median of 28 (IQR 27-29) days after the first (ChAdOx1-S, BNT162b2) and 28 (IQR 27-30) days after the second COVID-19 (ChAdOx1-S, BNT162b2 or CoronaVac) vaccination. The

demographics of participants are detailed in [Supplementary Tables 1, 2](#). The mean time between randomisation in the BRACE trial and the first and second doses of SARS-CoV-2 vaccines was 80 (standard deviation, SD, 25) days and 145 (SD 26) days, respectively ([Supplementary Table 2](#)). Only 4% of individuals in the BCG arm and 2% in the placebo arm had another vaccination between randomisation and the first dose of a COVID-19 vaccine. For both randomisation arms, 18% of participants received another vaccination between randomisation and the second dose of a COVID-19 vaccine. SARS-CoV-2 infection at the time of randomisation (as determined by respiratory swab SARS-CoV-2 PCR test) and *M. tuberculosis* infection (determined by IGRA), was similar between randomisation arms and between ChAdOx1-S and CoronaVac recipients ([Supplementary Tables 1, 2](#)).

3.1 Level of anti-spike IgG between COVID-19 vaccines

The concentration of anti-spike IgG antibodies induced by a single dose of ChAdOx1-S was similar to that induced by two doses of CoronaVac (adjusted geometric mean ratio (aGRM) 0.99, 95% CI 0.76-1.30) ([Table 1](#)). Anti-spike IgG antibody levels were more than two times greater following two doses of ChAdOx1-S than two doses of CoronaVac (aGMR 2.58, 95% CI 2.19-3.03).

3.2 Impact of recent BCG vaccination on level of anti-spike IgG

Prior to receiving COVID-19 vaccinations, participants were randomised to receive vaccination with BCG-Denmark (n=435) or saline placebo (n=439) as part of the BRACE trial ([24](#)). Amongst ChAdOx1-S and CoronaVac recipients, there was no difference in the anti-spike IgG seroconversion rate or geometric mean anti-spike IgG responses between BCG-vaccinated and placebo-vaccinated participants ([Table 2](#); [Supplementary Table 3, 4](#)). Adjustment for time between the most recent COVID-19 vaccination and post-vaccination blood collection, age, sex, and region did not impact these findings ([Supplementary Table 4](#)).

4 Discussion

4.1 Effect of COVID-19 vaccine platform

Our finding that ChAdOx1-S induced higher anti-spike IgG levels compared to CoronaVac may be explained by the fact that this vaccine is an attenuated virus vector, which activates a broader range of T cells and induces a stronger cytokine production ([3](#)), ultimately associated with a higher efficacy ([13](#)).

COVID-19 vaccines are a vital tool in protecting against the disease and particularly severe forms. Randomised control trials (RCTs) of ChAdOx1-S have reported an overall protective efficacy of 81% ([25](#)) against symptomatic COVID-19, with lower protection associated with COVID-19 caused by the variant of concerns ([26, 27](#)) Previous studies

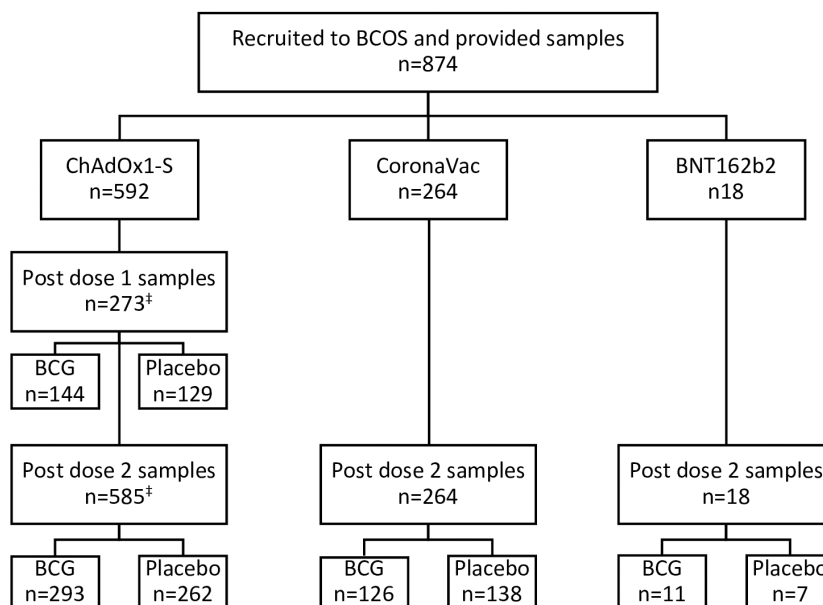


FIGURE 1

Participant flow chart. Participants in the BRACE COVID-19-Specific vaccine (BCOS) sub-study were a subset of participants from the BRACE trial. BRACE trial participants in Brazil who received (or were due to receive) two doses of COVID-19-specific vaccines prior to August 9th 2021 and provided at least 1 BCOS-post-vaccination serum sample were eligible for inclusion. Participants were randomised to BCG or placebo vaccination in the BRACE trial a mean of 80 (standard deviation 41 days) prior to their first COVID-19 vaccination. †266 participants were included for dose 1 and dose 2 of ChAdOx1-S.

have shown that levels of neutralizing antibodies correlate with vaccine efficacy (28).

Phase III RCTs of CoronaVac have reported protective efficacy varying between 51% in Brazil (29) and 84% in Turkey (30). More recently, a national cohort study on over 10 million persons in Chile reported an efficacy of 65.9% (31). The difference we observed in the anti-spike IgG responses is consistent with the observed higher protective efficacy of ChAdOx1-S against symptomatic COVID-19 than CoronaVac, and the observed magnitude is consistent with reported differences in neutralizing antibodies between these vaccines (32).

Used in an emergency, CoronaVac was approved for vaccination in healthcare workers due to direct contact with COVID-19 patients,

leading to higher SARS-CoV-2 exposure than the general population. In a recent cohort study of healthcare workers in Brazil, seropositivity for anti-spike IgG was 99.8% 30 days after the second dose of CoronaVac, and decreased to 97.9% six months after the second doses was 97.0-100% (33). Antibody positivity as well as antibody titre were higher in females compared to males, with this sex effect maintained across a range of ages.

Prior SARS-CoV-2 infection is associated with stronger responses to COVID-19 vaccines (14, 15, 34). In our study, workplace and household exposure, as well as study region were evenly distributed between the BCG and placebo groups but were unbalanced between participants with samples 28 days after the second dose of ChAdOx1-S and CoronaVac. Due to differences in

TABLE 1 Comparison of anti-spike IgG antibody concentration following ChAdOx1-S or CoronaVac vaccination among healthcare workers in Brazil.

	ChAdOx1-S (n=592)	CoronaVac (n=264)	aGMR* (95% CI)	P-value*
	1 st dose	2 nd dose		
No. of available samples	273	264	0.99 (0.76, 1.30)	0.97
Geometric mean (95% CI)	970.4 (789.6, 1192.6)	972.3 (869.4, 1087.4)		
	2 nd dose	2 nd dose		
No. of available samples	585	264	2.58 (2.19, 3.03)	<0.001
Geometric mean (95% CI)	2439.3 (2225.4, 2673.9)	972.30 (869.4, 1087.4)		

*Adjusted for region, age, sex, presence of cardiovascular disease, diabetes, chronic respiratory disease, workplace COVID-19 direct contact at baseline, SARS-CoV-2 PCR result at baseline 95% CI, 95% confidence interval; aGMR, adjusted geometric mean ratio; Ig, immunoglobulin; No., number

TABLE 2 Comparison of anti-spike IgG antibody concentration following ChAdOx1-S or CoronaVac vaccination among healthcare workers in Brazil by BCG randomisation group.

	Placebo (N=439)	BCG (N=435)	GMR (95% CI)	P-value
1st dose of ChAdOx1-S				
No. of available samples	129	144	1.01 (0.67, 1.52)	0.97
Geometric mean (95% CI)	965.8 (718.9, 1297.4)	974.5 (730.1, 1300.8)		
2nd dose of ChAdOx1-S				
No. of available samples	292	293	0.92 (0.77, 1.11)	0.38
Geometric mean (95% CI)	2540.8 (2254.3, 2863.8)	2342.2 (2037.7, 2692.2)		
2nd dose of CoronaVac				
No. of available samples	138	126	1.03 (0.83, 1.30)	0.76
Geometric mean (95% CI)	956.5 (819.7, 1116.2)	989.9 (841.1, 1165.1)		

95% CI, 95% confidence interval; GMR, geometric mean ratio; Ig, immunoglobulin; No., number.

SARS-CoV-2 prevalence across the regions over time, the risk of SARS-CoV-2 infections among participants will have varied between regions (35, 36). Higher workplace patient- and household-COVID-19 contact for participants who received CoronaVac, might also have influenced our findings.

4.2 Effect of recent BCG vaccination

Due to its beneficial off-target effects in protecting against unrelated infections (20, 37–39), BCG vaccination has been investigated for its potential to protect against COVID-19. Ecological studies have reported variable effects of BCG with some studies showing that countries with BCG vaccination programs had fewer COVID-19 cases, while others found effect of BCG vaccination (19). RCTs of BCG vaccination to protect against COVID-19 are ongoing, however thus far results have also been variable (40). One such study, the Dutch BCG-Corona study, found that BCG-Denmark vaccination did not reduce COVID-19 incidence, duration or severity in healthcare workers (2). This study did however report a transient effect of BCG vaccination on antibody responses to SARS-CoV-2. In the first three months after randomisation, participants in the BCG-vaccinated group had higher rates of seroconversion and anti-spike antibody titres compared to the placebo group, although this effect was not maintained at later time points (2). It remains unclear whether this was a direct effect of BCG vaccination on humoral responses to SARS-CoV-2 or an indirect effect such as being the result of differences in SARS-CoV-2 clearance and viral load.

Our findings, that recent BCG vaccination did not alter IgG responses to CoronaVac or ChAdOx1-S, are consistent with a study that reported the lack of an increase in B cell responses to SARS-CoV-2

in vitro in BCG-vaccinated participants compared to placebo controls (22). Similarly, a Polish phase III RCT also found that mycobacterial exposure (positive tuberculin skin test or those BCG-Moreau vaccination) did not affect anti-spike IgG responses to BNT162b2 compared to the placebo (41). BCG-induced trained immunity occurs rapidly and persists for at least 1 year following neonatal BCG vaccination (42–45), therefore it is unlikely that the lack of an observed effect of BCG is due to waning of its immunomodulatory effects in the months between randomisation and COVID-19 vaccinations. Although BCG vaccination did not impact antibody responses in this study, prior BCG vaccination may alter innate or T cell responses to COVID-19 vaccines and may be a viable adjuvant for novel COVID-19 vaccines (20, 37, 46, 47).

Prior mycobacterial exposure among placebo-vaccinated participants may have reduced the observed effects of recent BCG vaccination in our study. In animal models, exposure to environmental mycobacteria, such as *Mycobacterium avium*, can reduce BCG-induced protective immunity against TB (48, 49). However, these effects have been shown to be variable, depending on factors such as mycobacterium species and route of exposure (50). In human trials, stringent tuberculin testing and younger age at BCG vaccination, both of which reduce the likelihood of prior *M. tuberculosis* and environmental mycobacterial exposure, are also associated with greater BCG efficacy (51). The effects of environmental mycobacterial exposure on the off-target effects of BCG vaccination are unknown.

Being based in a high-tuberculosis (TB) prevalence setting, most study participants had received prior BCG vaccination, over 95% of which was more than 5 years prior, likely as part of routine infant BCG vaccination programmes. Infants whose mothers had also been BCG-vaccinated in the past have been reported to have stronger clinical and immunological off-target effects of BCG vaccination (44, 52, 53). BCG revaccination later in life may

provide limited additional effect (54–56). Therefore, the lack of an observed boosting effect of recent BCG vaccination may be attributable, at least in part, to prior mycobacterial exposure.

4.3 Limitations

The study's limitations include that participants were not randomised to the different COVID-19 vaccines, and there were some differences in baseline demographics between the groups. However, factors previously associated with antibody responses to COVID-19 vaccines, such as sex, age and comorbidities (13–16), were evenly distributed between the groups and we tried to account for the impact of any differences in demographics in the analysis. As the study was done in a high COVID-19 prevalence setting and pre-vaccination samples were taken up to six months before the post-COVID-19 vaccination samples, seroconversion and vaccine-induced antibody titres may have been overestimated due to COVID-19 infections between pre and post-vaccination sample collections. This may be due to measurement of SARS-CoV-2-induced antibody responses directly, as well as the increased antibody responses to COVID-19 vaccine among previously SARS-CoV-2-infected participants (14, 15, 34). Other factors that can influence antibody responses to COVID-19 vaccines, including participant health, self-administration of antipyretics, immune-stimulants and immune suppressants by participants was not recorded and therefore their potential impact on the effects of BCG or COVID-19 vaccine-induced antibody responses could not be determined (57, 58). As a sub-study of an RCT in healthcare workers, the participants included were predominantly females under 60 years of age. As sex and age are factors that influence vaccine responses (13–16), it is plausible that antibody titres in response to ChAdOx1-S and CoronaVac, and the effects of BCG may be different among different subgroups.

4.4 Conclusions

In conclusion, in healthcare workers in Brazil, vaccination with the adenovirus-based ChAdOx1-S vaccine induced greater anti-spike IgG responses than whole-inactivated virus CoronaVac vaccine, and recent BCG vaccination had no effect on anti-spike antibody vaccine responses.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary Material. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Royal Children's Hospital (RCH) (no. 62586) and Brazilian National Research Ethics Committee (no. CAAE 34101620.5.1001.0021). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

NM, NC, and JC conceived and designed the project. NM and NC acquired funding. NM, JC, MP, MD, TJ, PS, RO, MG, and BJ executed the study. CM, NM, NC, and LP developed the statistical analysis plan. CM completed the statistical analysis. NM, NC, CM, JC, MP contributed to interpretation of the data. MS, NM, and NC contributed to the writing of the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

The Murdoch Children's Research Institute (MCRI) leads the BRACE trial across 36 sites in five countries. It is supported by the Victorian Government's Operational Infrastructure Support Programme. The BRACE trial is supported by the Bill & Melinda Gates Foundation [INV-017302], the Minderoo Foundation [COV-001], Sarah and Lachlan Murdoch, the Royal Children's Hospital Foundation [2020-1263 BRACE Trial], Health Services Union NSW, the Peter Sowerby Foundation, SA Health, the Insurance Advisernet Foundation, the NAB Foundation, the Calvert-Jones Foundation, the Modara Pines Charitable Foundation, the UHG Foundation Pty Ltd, Epworth Healthcare and individual donors. NC is supported by a National Health and Medical Research Council (NHMRC) Investigator Grant [GNT1197117]. LP is supported by the Swiss National Science Foundation [Early Postdoc Mobility Grant, P2GEP3_178155]. MS is supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001. The funders were not involved in the study design, collection, analysis, interpretation of data, the writing of this article or the decision to submit it for publication.

Acknowledgments

The authors thank the Federal University of Mato Grosso do Sul and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for the location of the serology testing. We thank Ellie McDonald, Richard Hall, Grace Gell, Casey Goodall, and Veronica Abruzzo for their support, as well as the participants in the study.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations,

or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1172851/full#supplementary-material>

References

- Gordon C, Porteous D, Unsworth J. COVID-19 vaccines and vaccine administration. *Br J Nurs*. (2021) 30(6):344–9. doi: 10.12968/bjon.2021.30.6.344
- Claus J, Ten Doesschate T, Gumbs C, van Werkhoven CH, van der Vaart TW, Janssen AB, et al. BCG Vaccination of health care workers does not reduce SARS-CoV-2 infections nor infection severity or duration: a randomized placebo-controlled trial. *mBio* (2023) 14(2):e0035623. doi: 10.1128/mbio.00356-23
- Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, et al. T Cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med* (2021) 27(2):270–8. doi: 10.1038/s41591-020-01194-5
- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. (2021) 396(10267):1979–93. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1
- Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T(H)1 T cell responses. *Nature*. (2020) 586(7830):594–9. doi: 10.1038/s41586-020-2814-7
- Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: a review. *Rev Med Virol* (2022) 32(4):e2313. doi: 10.1002/rmv.2313
- Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* (2021) 21(2):181–92. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30843-4
- Hogan MJ, Pardi N. mRNA vaccines in the COVID-19 pandemic and beyond. *Annu Rev Med* (2022) 73:17–39. doi: 10.1146/annurev-med-042420-112725
- Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol* (2021) 21(10):626–36. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1
- Carneiro DC, Sousa JD, Monteiro-Cunha JP. The COVID-19 vaccine development: a pandemic paradigm. *Virus Res* (2021) 301:198454. doi: 10.1016/j.virusres.2021.198454
- Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* (2022) 114:252–60. doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.009
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, south Africa, and the UK. *Lancet*. (2021) 397(10269):99–111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1
- Barin B, Kasap U, Selcuk F, Volkan E, Uluckan O. Comparison of SARS-CoV-2 anti-spike receptor binding domain IgG antibody responses after CoronaVac, BNT162b2, ChAdOx1 COVID-19 vaccines, and a single booster dose: a prospective, longitudinal population-based study. *Lancet Microbe* (2022) 3(4):e274–e83. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00305-0
- Ebinger JE, Joung S, Liu Y, Wu M, Weber B, Claggett B, et al. Demographic and clinical characteristics associated with variations in antibody response to BNT162b2 COVID-19 vaccination among healthcare workers at an academic medical centre: a longitudinal cohort analysis. *BMJ Open* (2022) 12(5):e059994. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059994
- Romero-Ibarguengoitia ME, Gonzalez-Cantu A, Pozzi C, Levi R, Mollura M, Sarti R, et al. Analysis of immunization time, amplitude, and adverse events of seven different vaccines against SARS-CoV-2 across four different countries. *Front Immunol* (2022) 13:894277. doi: 10.3389/fimmu.2022.894277
- Uwamino Y, Kurafuji T, Sato Y, Tomita Y, Shibata A, Tanabe A, et al. Young age, female sex, and presence of systemic adverse reactions are associated with high post-vaccination antibody titer after two doses of BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccination: an observational study of 646 Japanese healthcare workers and university staff. *Vaccine*. (2022) 40(7):1019–25. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.01.002
- Netea MG, van der Meer JW, van Crevel R. BCG Vaccination in health care providers and the protection against COVID-19. *J Clin Invest*. (2021) 131(2):e145545. doi: 10.1172/JCI145545
- Rivas MN, Ebinger JE, Wu M, Sun N, Braun J, Sobhani K, et al. BCG Vaccination history associates with decreased SARS-CoV-2 seroprevalence across a diverse cohort of health care workers. *J Clin Invest* (2021) 131(2):e145157. doi: 10.1172/JCI145157
- Gonzalez-Perez M, Sanchez-Tarjuelo R, Shor B, Nistal-Villan E, Ochando J. The BCG vaccine for COVID-19: first verdict and future directions. *Front Immunol* (2021) 12:632478. doi: 10.3389/fimmu.2021.632478
- Messina NL, Zimmermann P, Curtis N. The impact of vaccines on heterologous adoptive immunity. *Clin Microbiol Infect* (2019) 25(12):1484–93. doi: 10.1016/j.cmi.2019.02.016
- Zimmermann P, Curtis N. The influence of BCG on vaccine responses - a systematic review. *Expert Rev Vaccines* (2018) 17(6):547–54. doi: 10.1080/14760584.2018.1483727
- Messina NL, Germano S, McElroy R, Rudraraju R, Bonnici R, Pittet LF, et al. Off-target effects of bacillus calmette-guerin vaccination on immune responses to SARS-CoV-2: implications for protection against severe COVID-19. *Clin Transl Immunol* (2022) 11(4):e1387. doi: 10.1002/cti2.1387
- Moorlag S, Taks E, Ten Doesschate T, van der Vaart TW, Janssen AB, Muller L, et al. Efficacy of BCG vaccination against respiratory tract infections in older adults during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Clin Infect Dis* (2022) 75(1):e938–e46. doi: 10.1093/cid/ciac182
- Pittet LF, Messina NL, Gardiner K, Orsini F, Abruzzo V, Bannister S, et al. BCG Vaccination to reduce the impact of COVID-19 in healthcare workers: protocol for a randomised controlled trial (BRACE trial). *BMJ Open* (2021) 11(10):e052101. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052101
- Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) covid-19 vaccine. *N Engl J Med* (2021) 385(25):2348–60. doi: 10.1056/NEJMoa2105290
- Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med* (2021) 384(20):1885–98. doi: 10.1056/NEJMoa2102214
- Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* (2021) 397(10282):1351–62. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00628-0
- Gilbert PB, Donis RO, Koup RA, Fong Y, Plotkin SA, Follmann D. A covid-19 milestone attained - a correlate of protection for vaccines. *N Engl J Med* (2022) 387(24):2203–6. doi: 10.1056/NEJMp2211314
- Hitchings MDT, Ranzani OT, Torres MSS, de Oliveira SB, Almiron M, Said R, et al. Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 gamma variant transmission in Manaus, Brazil: a test-negative case-control study. *Lancet Reg Health Am* (2021) 1:100025. doi: 10.1016/j.lana.2021.100025
- Tanriover MD, Doganay HL, Akova M, Guner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet*. (2021) 398(10296):213–22. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X
- Jara A, Undurraga EA, Gonzalez C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Engl J Med* (2021) 385(10):875–84. doi: 10.1056/NEJMoa2107715
- Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* (2021) 27(7):1205–11. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8

33. Fonseca MHG, de Souza TFG, de Carvalho Araujo FM, de Andrade LOM. Dynamics of antibody response to CoronaVac vaccine. *J Med Virol* (2022) 94(5):2139–48. doi: 10.1002/jmv.27604
34. Anichini G, Terrosi C, Gandolfo C, Gori Savellini G, Fabrizi S, Miceli GB, et al. SARS-CoV-2 antibody response in persons with past natural infection. *N Engl J Med* (2021) 385(1):90–2. doi: 10.1056/NEJMc2103825
35. Castro MC, Kim S, Barberia L, Ribeiro AF, Gurzenda S, Ribeiro KB, et al. Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. *Science*. (2021) 372(6544):821–6. doi: 10.1126/science.abh1558
36. Giovanetti M, Slavov SN, Fonseca V, Wilkinson E, Tegally H, Patane JSL, et al. Genomic epidemiology of the SARS-CoV-2 epidemic in Brazil. *Nat Microbiol* (2022) 7(9):1490–500. doi: 10.1038/s41564-022-01191-z
37. Arts RJW, Moorlag S, Novakovic B, Li Y, Wang SY, Oosting M, et al. BCG Vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microbe* (2018) 23(1):89–100 e5. doi: 10.1016/j.chom.2017.12.010
38. Goodridge HS, Ahmed SS, Curtis N, Kollmann TR, Levy O, Netea MG, et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Nat Rev Immunol* (2016) 16(6):392–400. doi: 10.1038/nri.2016.43
39. Trunk G, Davidovic M, Bohlius J. Non-specific effects of bacillus calmette-guerin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Vaccines (Basel)*. (2023) 11(1):121. doi: 10.3390/vaccines11010121
40. Wen J, Liu Q, Tang D, He JQ. Efficacy of BCG vaccination against COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med* (2023) 12(3):1154. doi: 10.3390/jcm12031154
41. Zapolnik P, Kmiecik W, Nowakowska A, Krzych LJ, Szymanski H, Stopyra L, et al. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial evaluating the impact of BCG re-vaccination on the incidence and severity of SARS-CoV-2 infections among symptomatic healthcare professionals during the COVID-19 pandemic in Poland—evaluation of antibody concentrations. *Vaccines (Basel)* (2022) 11(1):75. doi: 10.3390/vaccines11010075
42. Bannister S, Kim B, Dominguez-Andres J, Kilic G, Ansell BRE, Neeland MR, et al. Neonatal BCG vaccination is associated with a long-term DNA methylation signature in circulating monocytes. *Sci Adv* (2022) 8(31):eabn4002. doi: 10.1126/sciadv.abn4002
43. Freyne B, Donath S, Germano S, Gardiner K, Casalaz D, Robins-Browne RM, et al. Neonatal BCG vaccination influences cytokine responses to toll-like receptor ligands and heterologous antigens. *J Infect Dis* (2018) 217(11):1798–808. doi: 10.1093/infdis/jiy069
44. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Binn CS, Joosten LA, Jacobs C, et al. Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity. *J Innate Immun* (2014) 6(2):152–8. doi: 10.1159/000355628
45. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Iffrim DC, Saeed S, et al. Bacille calmette-guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. (2012) 109(43):17537–42. doi: 10.1073/pnas.1202870109
46. Counoupas C, Johansen MD, Stella AO, Nguyen DH, Ferguson AL, Aggarwal A, et al. A single dose, BCG-adjuvanted COVID-19 vaccine provides sterilising immunity against SARS-CoV-2 infection. *NPJ Vaccines* (2021) 6(1):143. doi: 10.1038/s41541-021-00406-4
47. Mambelli F, Marinho FV, Andrade JM, de Araujo A, Abuna RPF, Fabri VMR, et al. Recombinant bacillus calmette-guerin expressing SARS-CoV-2 chimeric protein protects K18-hACE2 mice against viral challenge. *J Immunol* (2023). 210(12):1925–1937 doi: 10.4049/jimmunol.2200731
48. Brandt L, Feino Cunha J, Weinreich Olsen A, Chilima B, Hirsch P, Appelberg R, et al. Failure of the mycobacterium bovis BCG vaccine: some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis. *Infect Immun* (2002) 70(2):672–8. doi: 10.1128/IAI.70.2.672-678.2002
49. Poyntz HC, Stylianou E, Griffiths KL, Marsay L, Checkley AM, McShane H. Non-tuberculous mycobacteria have diverse effects on BCG efficacy against mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. (2014) 94(3):226–37. doi: 10.1016/j.tube.2013.12.006
50. Shah JA, Lindestam Arlehamn CS, Horne DJ, Sette A, Hawn TR. Nontuberculous mycobacteria and heterologous immunity to tuberculosis. *J Infect Dis* (2019) 220(7):1091–8. doi: 10.1093/infdis/jiz285
51. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* (2014) 58(4):470–80. doi: 10.1093/cid/cit790
52. Kjaergaard J, Birk NM, Nissen TN, Thostesen LM, Pihl GT, Benn CS, et al. Nonspecific effect of BCG vaccination at birth on early childhood infections: a randomized, clinical multicenter trial. *Pediatr Res* (2016) 80(5):681–5. doi: 10.1038/pr.2016.142
53. Freyne B, Messina NL, Donath S, Germano S, Bonnici R, Gardiner K, et al. Neonatal BCG vaccination reduces interferon- γ responsiveness to heterologous pathogens in infants from a randomized controlled trial. *J Infect Dis* (2020) 221(12):1999–2009. doi: 10.1093/infdis/jiaa030
54. Debisarun PA, Kilic G, de Bree LCJ, Pennings LJ, van Ingen J, Benn CS, et al. The impact of BCG dose and revaccination on trained immunity. *Clin Immunol* (2023) 246:109208. doi: 10.1016/j.clim.2022.109208
55. Glynn JR, Dube A, Fielding K, Crampin AC, Karonga Prevention Trial G, Kanjala C, et al. The effect of BCG revaccination on all-cause mortality beyond infancy: 30-year follow-up of a population-based, double-blind, randomised placebo-controlled trial in Malawi. *Lancet Infect Dis* (2021) 21(11):1590–7. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30994-4
56. 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* (2010) 340:c671. doi: 10.1136/bmj.c671
57. Jolliffe DA, Faustini SE, Holt H, Perdek N, Maltby S, Talaei M, et al. Determinants of antibody responses to SARS-CoV-2 vaccines: population-based longitudinal study (COVIDENCE UK). *Vaccines (Basel)* (2022) 10(10):1601. doi: 10.3390/vaccines10101601
58. Kung YA, Huang SY, Huang CG, Liu KT, Huang PN, Yu KY, et al. Factors influencing neutralizing antibody titers elicited by coronavirus disease 2019 vaccines. *Microbes Infect* (2023) 25(1–2):105044. doi: 10.1016/j.micinf.2022.105044

Supplementary Material

Impact of vaccine platform and BCG vaccination on antibody responses to COVID-19 vaccination

Nicole L Messina^{1,2*}, Mariana G Sperotto^{3,4*}, Marco A M Puga^{3,4}, Patricia V Silva^{3,4}, Roberto Oliveira⁵, Cecilia L Moore⁶, Laure F Pittet^{1,2,7}, Tenaya Jamieson¹, Margaret Dalcolmo^{8,9}, Glauce Santos¹⁰, Bruno Jardim¹¹, Marcus Lacerda¹¹, Nigel Curtis^{1,2,7†}, Julio Croda^{3,4,12†*} on behalf of the BRACE Trial Consortium.

* **Correspondence:** Corresponding Author: juliocroda@gmail.com

Contents

BRACE TRIAL CONSORTIUM GROUP	3
Supplementary Table 1. Baseline characteristics by SARS-CoV-2 vaccination and sample availability	8
Supplementary Table 2. Baseline characteristics by BCG or placebo vaccination arm (n=874)	9
Supplementary Table 3. Comparison of the proportion of participants with seroconversion in anti-spike IgG following ChAdOx1-S and CoronaVac vaccination	10
Supplementary Table 4. Comparison of anti-spike IgG antibody concentration following ChAdOx1-S and CoronaVac vaccination in healthcare workers taking part in the BRACE trial in Brazil – Sensitivity analysis	11

1 BRACE TRIAL CONSORTIUM GROUP

Australia (Victoria)

MCRI Central Team: **Prof Nigel Curtis**, Prof Andrew Davidson, Kaya Gardiner, A/Prof Amanda Gwee, Tenaya Jamieson, Dr Nicole Messina, Thilanka Morawakage, Dr Susan Perlen, A/Prof Kirsten Perrett, Dr Laure Pittet, Amber Sastry, Jia Wei Teo;

Biostatisticians: **Francesca Orsini**, Prof Katherine Lee, Dr Cecilia Moore, Suzanna Vidmar;

Data Team: **Dr Laure Pittet**, Rashida Ali, Ross Dunn, Peta Edler, Grace Gell, Casey Goodall, Richard Hall, Ann Krastev, Dr Nathan La, Dr Ellie McDonald, Nick McPhate, Thao Nguyen, Jack Ren, Luke Stevens;

Laboratory Core Team: **Dr Nicole Messina**, Ahmed Alamrousi, Rhian Bonnici, Dr Thanh Dang, Susie Germano, Jenny Hua, Rebecca McElroy, Monica Razmovska, Scott Reddiex, Xiaofang Wang;

Laboratory Scientists: Jeremy Anderson, Kristy Azzopardi, Vicki Bennett- Wood, Anna Czajko, Nadia Mazarakis, Conor McCafferty, Frances Oppedisano, Belinda Ortika, Casey Pell, Leena Spry, Ryan Toh, Sunitha Velagapudi, Amanda Vlahos, Ashleigh Wee-Hee; Biobanking: **Pedro Ramos**, Karina De La Cruz, Dinusha Gamage, Anushka Karunanayake, Isabella Mezzetti, Dr Benjamin Ong, Ronita Singh, Enoshini Sooriyarachchi;

Serology testing (VIDRL): **Dr Suellen Nicholson**, Natalie Cain, Rianne Brizuela Han Huang, Theo Karapanagiotidis;

Study Visit and Phone Call Team: **Veronica Abruzzo**, Morgan Bealing, Patricia Bimboese, Kirsty Bowes, Emma Burrell, Dr Joyce Chan, Jac Cushnahan, Hannah Elborough, Olivia Elkington, Kieran Fahey, Monique Fernandez, Catherine Flynn, Sarah Fowler, Marie Gentile Andrit, Bojana Gladanac, Catherine Hammond, Norine Ma, Sam Macalister, Emmah Milojevic, Jesutofunmi Mojeed, Jill Nguyen, Liz O'Donnell, Nadia Olivier, Isabelle Ooi, Stephanie Reynolds, Lisa Shen, Barb Sherry, Judith Spotswood, Jamie Wedderburn, Angela Younes;

Pharmacy Team: **Donna Legge**, Jason Bell, Jo Cheah, Annie Cobbledick, Kee Lim;

Immunisation Team: **Sonja Elia**, Lynne Addlem, Anna Bourke, Clare Brophy, Nadine Henare, Narelle Jenkins, Francesca Machingaifa, Skye Miller, Kirsten Mitchell, Sigrid Pitkin, Kate Wall;

Safety and Quality Monitoring Team: **Dr Paola Villanueva**, A/Prof Nigel Crawford, Dr Laure Pittet, Dr Wendy Norton;

Epworth Healthcare: **Dr Niki Tan**, Thilakavathi Chengodu, Diane Dawson, Victoria Gordon;

Monash Health: **Tony Korman**, Jess O'Bryan, Veronica Abruzzo;

MCRI Start-up Support Team: Sophie Agius, Dr Samantha Bannister, Jess Bucholz, Alison Burns, Beatriz Camesella, Prof John Carlin, Marianna Ciaverella, Maxwell Curtis, Stephanie Firth, Dr Christina Guo, Matthew Hannan, Erin Hill, Sri Joshi, Katherine Lieschke, Megan Mathers, Sasha Odoi, Ashleigh Rak, Dr Chris Richards, Leah Steve, Carolyn Stewart, Dr Eva Sudbury, Helen Thomson, Emma Watts, Fiona Williams, Angela Young;

Legal: **Penny Glenn**, Andrew Kaynes, Amandine Philippart De Floy App Development: Sandy Buchanan, Thijs Sondag, Ivy Xie;

Media and Communications: **Harriet Edmund**, Bridie Byrne, Tom Keeble, Belle Ngien, Fran Noonan, Michelle Wearing-Smith;

Orygen Volunteers: Alison Clarke, Pemma Davies, Oliver Eastwood, Alric Ellinghaus, Rachid Ghieh, Zahra Hilton, Emma Jennings, Athina Kakkos, Iris Liang, Katie Nicol, Sally O'Callaghan, Helen Osman, Gowri Rajaram, Sophia Ratcliffe, Victoria Rayner, Ashleigh Salmon, Angela Scheppokat, Aimee Stevens, Rebekah Street, Nicholas Toogood.

Australia (New South Wales)

Westmead Children's Hospital: A/Prof Nick Wood, Twinkle Bahaduri, Therese Baulman, Jennifer Byrne, Candace Carter, Mary Corbett, Aiken Dao, Maria Desylva, Dr Andrew Dunn, Evangeline Gardiner, Rosemary Joyce, Dr Rama Kandasamy, Prof Craig Munns, Lisa Pelayo, Dr Ketaki Sharma, Katrina Sterling, Caitlin Uren; Westmead Hospital: Clinton Colaco, A/Prof Mark Douglas, Kate Hamilton; Sydney Children's Hospital: Dr Adam Bartlett, Dr Brendan McMullan, Dr Pamela Palasanthiran, Dr Phoebe Williams; Prince of Wales Hospital: Dr Justin Beardsley, Nikki Bergant,

Renier Lagunday, Dr Kristen Overton, Prof Jeffrey Post; St Vincent's Hospital Sydney: Dr Yasmeen Al-Hindawi, Sarah Barney, A/Prof Anthony Byrne, Lee Mead, Marshall Plit.

Australia (South Australia)

SAHMRI: **Prof. David Lynn**, Saoirse Benson, Dr Stephen Blake, Rochelle Botten, Tee Yee Chern, Georgina Eden, Liddy Griffith, Jane James, Dr Miriam Lynn, Angela Markow, Domenic Sacca, Dr Natalie Stevens, Prof. Steve Wesselingh; Royal Adelaide Hospital: Catriona Doran, Dr Simone Barry, Dr Alice Sawka; Women's and Children's Hospital: Dr Sue Evans, Louise Goodchild, Christine Heath, Meredith Krieg, Prof. Helen Marshall, Mark McMillan, Mary Walker.

Australia (Western Australia)

Perth Children's Hospital/Telethon Kids Institute: **Prof Peter Richmond**, Nelly Amenyogbe, Christina Anthony, Annabelle Arnold, Beth Arrowsmith, Rym Ben-Othman, Sharon Clark, Jemma Dunnill, Nat Eiffler, Krist Ewe, Carolyn Finucane, Lorraine Flynn, Camille Gibson, Lucy Hartnell, Elysia Hollams, Heidi Hutton, Lance Jarvis, Jane Jones, Jan Jones, Karen Jones, Jennifer Kent, Prof Tobias Kollmann, Debbie Lalich, Wenna Lee, Rachel Lim, Sonia McAlister, Fiona McDonald, Andrea Meehan, Asma Minhaj, Lisa Montgomery, Melissa O'Donnell, Jaslyn Ong, Joanne Ong, Kimberley Parkin, Gladys Perez, Catherine Power, Shadie Rezazadeh, Holly Richmond, Sally Rogers, Nikki Schultz, Margaret Shave, Patrycja Skut, Lisa Stiglmeier, Alexandra Truelove, Dr Ushma Wadia, Rachael Wallace, Justin Waring; Fiona Stanley Hospital: Michelle England, Erin Latkovic, A/Prof Laurens Manning; Sir Charles Gardiner: Dr Susan Herrmann, Prof Michaela Lucas.

Brazil (Manaus)

Manaus: **Dr Marcus Lacerda**, Paulo Henrique Andrade, Fabiane Bianca Barbosa, Dayanne Barros, Larissa Brasil, Ana Greyce Capella, Ramon Castro, Erlane Costa, Dilcimar de Souza, Maianne Dias, José Dias, Klenilson Ferreira, Paula Figueiredo, Thamires Freitas, Ana Carolina Furtado, Larissa Gama, Vanessa Godinho, Cintia Gouy, Daniele Hinojosa, Dr Bruno Jardim, Dr Tyane Jardim, Joel Junior, Augustto Lima, Bernardo Maia, Adriana Marins, Kelry Mazurega, Tercilene Medeiros, Rosangela Melo, Marinete Moraes, Elizandra Nascimento, Juliana Neves, Maria Gabriela Oliveira, Thais Oliveira, Ingrid Oliveira, Arthur Otsuka, Rayssa Paes, Handerson Pereira, Gabrielle Pereira, Christiane Prado, Evelyn Queiroz, Laleyska Rodrigues, Bebeto Rodrigues, Dr Vanderson Sampaio, Anna Gabriela Santos, Daniel Santos, Tilza Santos, Evelyn Santos, Ariandra Sartim, Ana Beatriz Silva, Juliana Silva, Emanuelle Silva, Mariana Simão, Caroline Soares, Antonny Sousa, Alexandre Trindade, Dr Fernando Val, Adria Vasconcelos, Helene Vasconcelos.

Brazil (Mato Grosso do Sul)

Mato Grosso Do Sul: **Prof Julio Croda**, Carolinne Abreu, Katya Martinez Almeida, Camila Bitencourt de Andrade, Jhenyfer Thalyta Campos Angelo, Ghislaine Gonçalves de Araújo Arcanjo, Bianca Maria Silva Menezes Arruda, Wellyngthon Espindola Ayala, Adelita Agripina Refosco Barbosa, Felipe Zampieri Vieira Batista, Fabiani de Moraes Batista, Miriam de Jesus Costa, Dr Mariana Garcia Croda, Lais Alves da Cruz, Roberta Carolina Pereira Diogo, Rodrigo Cezar Dutra Escobar, Iara Rodrigues Fernandes, Leticia Ramires Figueiredo, Leandro Galdino Cavalcanti Gonçalves, Sarita Lahdo, Joyce dos Santos Lencina, Guilherme Teodoro de Lima, Larissa Santos Matos, Bruna Tayara Leopoldina Meireles, Debora Quadros Moreira, Lilian Batista Silva Muranaka, Adriely de Oliveira, Karla Regina Warszawski de Oliveira, Matheus Vieira de Oliveira, Prof Roberto Dias de Oliveira, Andrea Antonia Souza de Almeida dos Reis Pereira, Marco Puga, Caroliny Veron Ramos, Thaynara Haynara Souza da Rosa, Karla Lopes dos Santos, Claudinalva Ribeiro dos Santos, Dyenyffer Stéffany Leopoldina dos Santos, Karina Marques Santos, Paulo César Pereira da Silva, Paulo Victor Rocha da Silva, Débora dos Santos Silva, Patricia Vieira da Silva, Bruno Freitas da Rosa Soares, Mariana Gazzoni Sperotto, Mariana Mayumi Tadokoro, Daniel Tsuha, Hugo Miguel Ramos Vieira, Fernanda Nogueira Martins.

Brazil (Rio de Janeiro)

Rio de Janeiro: **Prof Margareth Maria Pretti Dalcolmo**, Cíntia Maria Lopes Alves da Paixão, Gabriela Corrêa E Castro, Simone Silva Collopy, Renato da Costa Silva, Samyra Almeida da Silveira, Alda Maria Da-Cruz, Alessandra Maria da Silva Passos de Carvalho, Rita de Cássia Batista, Maria Luciana Silva De Freitas, Aline Gerhardt de Oliveira Ferreira, Ana Paula Conceição de Souza, Paola Cerbino Doblás, Ayla Alcoforado da Silva dos Santos, Vanessa Cristine de Moraes dos Santos, Glauce Dos Santos, Dayane Alves dos Santos Gomes, Anderson Lage Fortunato, Adriano Gomes-Silva, Monique Pinto Gonçalves, Paulo Leandro Garcia Meireles Junior, Estela Martins da Costa Carvalho, Fernando do Couto Motta, Ligia Maria Olivo de Mendonça, Girlene dos Santos Pandine, Rosa Maria Plácido Pereira, Ivan Ramos Maia, Jorge Luiz da Rocha, João Victor Paiva Romano, Erica Fernandes da Silva, Marilda Agudo Mendonça Teixeira de Siqueira, Ágatha Cristinne Prudêncio Soares.

The Netherlands

UMC Utrecht: **Prof Marc Bonten**, Sandra Franch Arroyo, A/Prof Cristina Prat Aymerich, Henny Ophorst-den Besten, Anna Boon, Karin M Brakke, Axel Janssen, Marijke A.H. Koopmans, Toos Lemmens, Titia Leurink, Engelen Septer-Bijleveld, Kimberly Stadhouders, Dr Darren Troeman, Marije van der Waal, Marjoleine van Opdorp, Nicolette van Sluis, Beatrijs Wolters; **Amphia Hospital:** Prof Jan Kluytmans, Jannie Romme, Dr Wouter van den Bijllaardt, Linda van Mook, Dr M.M.L (Miranda) van Rijen; **Rijnstate Hospital:** P. M. G. Filius, Jet Gisolf, Frances Greven, Danique Huijbens, Dr Robert Jan Hassing, R. C. Pon, Lieke Preijers, J. H. van Leusen, Harald Verheij; **Noord West Ziekenhuis:** Dr Wim Boersma, Evelien Brans, Paul Kloeg, Kitty Molenaar-Groot, Nhat Khanh Nguyen, Dr Nienke Paternotte, Anke Rol, Lida Stoooper; **Radboud UMC:** Helga Dijkstra, Esther Eggenhuizen, Lucas Huijs, Dr Simone Moorlag, Prof Mihai Netea, Eva Pranger, Dr Esther Taks, Dr

Supplementary Material

Jaap ten Oever, Rob ter Heine; St Antonius Hospital: Kitty Blauwendraat, Dr Bob Meek, Isil Erkaya, Houda Harbech, Dr Nienke Roescher, Rifka Peeters, Menno te Riele, Carmen Zhou.

Spain

Mutua Terrassa University Hospital: Dr Esther Calbo, Cristina Badia Marti, Emma Triviño Palomares, Tomás Perez Porcuna; University Hospital Germans Trias I Pujol: Anabel Barriocanal, Ana Maria Barriocanal, Irma Casas, Jose Dominguez, Maria Esteve, Alicia Lacomá, Irene Latorre, Gemma Molina, Barbara Molina, Dr Antoni Rosell, Sandra Vidal; Hospital Virgen Macarena: Lydia Barrera, Natalia Bustos, Ines Portillo Calderón, David Gutierrez Campos, Jose Manuel Carretero, Angel Dominguez Castellano, Renato Compagnone, Encarnacion Ramirez de Arellano, Almudena de la Serna, Maria Dolores del Toro Lopez, Marie-Alix Clement Espindola, Ana Belen Martin Gutierrez, Alvaro Pascual Hernandez, Virginia Palomo Jiménez, Elisa Moreno, Nicolas Navarrete, Teresa Rodriguez Paño, Prof Jesús Rodríguez-Baño, Enriqueta Tristán, Maria Jose Rios Villegas; University Hospital Cruces: Atsegiñe Canga Garces, Erika Castro Amo, Raquel Coya Guerrero, Dr. Josune Goikoetxea, Leticia Jorge, Cristina Perez; Marqués de Valdecilla University Hospital: Dr María Carmen Fariñas Álvarez, Manuel Gutierrez Cuadra, Dr Francisco Arnaiz de las Revillas Almajano, Pilar Bohedo Garcia, Dr Teresa Giménez Poderos, Claudia González Rico, Blanca Sanchez, Olga Valero, Noelia Vega.

United Kingdom

University of Exeter/Exeter Clinical Trials Unit: **Prof John Campbell**, Anna Barnes, Dr Helen Catterick, Tim Cranston, Phoebe Dawe, Emily Fletcher, Liam Fouracre, Dr Alison Gifford, John Kirkwood, Dr Christopher Martin, Dr Amy McAndrew, Marcus Mitchell, Georgina Newman, Dr Abby O'Connell, Jakob Onysk, Lynne Quinn, Dr Shelley Rhodes, Samuel Stone, Dr Lorrie Symons, Harry Tripp, Prof Adilia Warris, Darcy Watkins, Bethany Whale; St Leonard's Practice: Dr Alex Harding, Gemma Lockhart, Dr Kate Sidaway-Lee; Ide Lane Surgery: Dr John Campbell, Dr Sam Hilton, Sarah Manton, Dr Daniel Webber-Rookes, Rachel Winder; Travel Clinic: James Moore; Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust: Freya Bateman, Dr Michael Gibbons, Dr Bridget Knight, Julie Moss, Dr Sarah Statton, Josephine Studham; Teign Estuary Medical Group/Glendevon Medical Practice: Lydia Hall, Will Moyle, Dr Tamsin Venton

2 Supplementary Table 1. Baseline characteristics by SARS-CoV-2 vaccination and sample availability

Characteristic		ChAdOx1-S Dose 1	ChAdOx1-S Dose 2	CoronaVac Dose 2
		(n=273 ^a)	(n=585 ^a)	(n=264)
Region	Mato Grosso do Sul	78 (28.6%)	287 (49.1%)	132 (50.0%)
	Rio de Janeiro	194 (71.1%)	292 (49.9%)	77 (29.2%)
	Amazonas	1 (0.4%)	6 (1.0%)	55 (20.8%)
Age, years	18 to 40	119 (43.6%)	252 (43.1%)	118 (44.7%)
	40 to 59	144 (52.7%)	297 (50.8%)	129 (48.9%)
	≥60	10 (3.7%)	36 (6.2%)	17 (6.4%)
Sex	Male	81 (29.7%)	167 (28.5%)	57 (21.6%)
	Female	192 (70.3%)	418 (71.5%)	207 (78.4%)
Prior^b vaccination with BCG	No	12 (4.4%)	24 (4.1%)	12 (4.5%)
	<1 year ago	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
	1-5 years ago	1 (0.4%)	7 (1.2%)	0 (0.0%)
	>5 years ago	260 (95.2%)	553 (94.5%)	252 (95.5%)
Cardiovascular disease		49 (17.9%)	108 (18.5%)	44 (16.7%)
Diabetes		12 (4.4%)	32 (5.5%)	14 (5.3%)
Chronic respiratory disease		16 (5.9%)	29 (5.0%)	10 (3.8%)
Workplace COVID-19 direct contact (≥15 min exposure)		83 (30.4%)	242 (41.4%)	139 (52.7%)
Household COVID-19 contact		33 (12.1%)	51 (8.7%)	31 (11.7%)
SARS-CoV-2 PCR result	Not detectable	267 (97.8%)	571 (97.6%)	259 (98.1%)
	Detectable	6 (2.2%)	14 (2.4%)	4 (1.5%)
	Not performed	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
IGRA result^c	Negative	238 (87.2%)	519 (88.7%)	233 (88.3%)
	Positive	35 (12.8%)	65 (11.1%)	31 (11.7%)
	Missing	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)

^a 266 participants are included in both groups, ^b prior to randomisation in the BRACE trial, ^c at randomisation in the BRACE trial

3 Supplementary Table 2. Baseline characteristics by BCG or placebo vaccination arm (n=874)

Characteristic		BCG (N=435)	Placebo (N=439)
Region	Mato Grosso do Sul	208 (47.8%)	216 (49.2%)
	Rio de Janeiro	191 (43.9%)	196 (44.6%)
	Amazonas	36 (8.3%)	27 (6.2%)
Age, years	<40	190 (43.7%)	191 (43.5%)
	40 to 59	220 (50.6%)	220 (50.1%)
	≥60	25 (5.7%)	28 (6.4%)
Sex	Male	126 (29.0%)	108 (24.6%)
	Female	309 (71.0%)	331 (75.4%)
Prior^a vaccination with BCG	No	20 (4.6%)	17 (3.9%)
	<1 year ago	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	1-5 years ago	3 (0.7%)	4 (0.9%)
	>5 years ago	412 (94.7%)	417 (95.0%)
Cardiovascular disease		71 (16.3%)	85 (19.4%)
Diabetes		23 (5.3%)	25 (5.7%)
Chronic respiratory disease		22 (5.1%)	18 (4.1%)
Workplace COVID-19 direct contact (≥15 min exposure)		190 (43.7%)	199 (45.3%)
Household COVID-19 contact		44 (10.1%)	44 (10.0%)
SARS-CoV-2 PCR result	Not detectable	425 (97.7%)	430 (97.9%)
	Detectable	9 (2.1%)	9 (2.1%)
	Not performed	1 (0.2%)	0 (0.0%)
IGRA result^b	Negative	386 (88.9%)	387 (88.2%)
	Positive	48 (11.1%)	52 (11.8%)
	Missing	1 (0.2%)	0 (0.0%)
Time (days) between	Randomization and first dose, Mean (SD)	80 (41)	79 (41)
	Randomization and second dose, Mean (SD)	147 (49)	143 (49)
	First and second COVID-19 vaccine dose, Mean (SD)	67 (25)	64 (26)
Other Vaccine	Between randomization and first dose	17 (3.9%)	7 (1.6%)
	Between randomization and second dose	81 (18.6%)	78 (17.8%)

All figures are N(%) unless otherwise indicated.

^a prior to randomisation in the BRACE trial, ^b at randomisation in the BRACE trial

4 Supplementary Table 3. Comparison of the proportion of participants with seroconversion in anti-spike IgG following ChAdOx1-S and CoronaVac vaccination

	First dose		Risk difference (95% CI)	P-value	Second dose		Risk difference (95% CI)	P-value	
	Placebo N (%)	BCG N (%)			Placebo N (%)	BCG N (%)			
ChAdOx1-S	No seroconversion	5 (4.6%)	3 (2.5%)	2.1% (-2.8, 7.0)	0.390	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0.0% (-1.1, 1.1)	0.998
	Seroconversion	103 (95.4%)	116 (97.5%)			248 (99.6%)	247 (99.6%)		
	Missing	186	179			45	50		
	- No pre-vaccination sample	1	1			1	1		
	- No post-vaccination sample	165 ^a	154 ^a			2	5		
	- Positive pre-vaccination sample	20	24			42	44		
	CoronaVac	No seroconversion	-			-	1 (1%)		
Seroconversion		-	-	106 (99%)	86 (100%)				
Missing		-	-	31	40				
- No pre-vaccination sample		-	-	1	2				
- No post-vaccination sample		-	-	-	-				
- Positive pre-vaccination sample		-	-	30	38				

^aIncludes the 254 participants who had their first ChAdOx1-S dose more than 26 days prior to start of BCOS sample collection in their region.

Supplementary Table 4. Comparison of anti-spike IgG antibody concentration following ChAdOx1-S and CoronaVac vaccination in healthcare workers taking part in the BRACE trial in Brazil – Sensitivity analysis

Vaccination	Dose	Placebo (N=439)	BCG (N=435)	aGMR (95% CI)	P-value*	
1st dose						
ChAdOx1-S	No. of available samples	129	144			
	Geometric mean (95% CI)	181.0 (1.16, 28202.4)	176.4 (1.2, 26948.7)	0.97 (0.64, 1.48)	0.903	
	2nd dose					
	No. of available samples	292	293			
CoronaVac	Geometric mean (95% CI)	6121.3 (899.0, 41679.9)	5617.6 (823.8, 38308.3)	0.92 (0.76, 1.10)	0.360	
	2nd dose					
CoronaVac	No. of available samples	138	126			
	Geometric mean (95% CI)	1034.1 (386.9, 2763.8)	1079.78 (402.6, 2895.8)	1.04 (0.83, 1.32)	0.715	

*Adjusted for time between most recent COVID-19 vaccination and blood collection, age, sex, and region

95% CI, 95% Confidence interval; aGMR, adjusted Geometric Mean Ratio; Ig, Immunoglobulin; No., Number

5. CONCLUSÕES

Com esses resultados, pode-se concluir que a soroconversão entre os grupos de voluntários que receberam BCG ou placebo não foi significativamente diferente.

A quantificação de anti-spike IgG entre vacinas contra COVID-19 demonstrou ser o dobro no grupo AstraZeneca quando comparado a CoronaVac, evidenciando resultados similares entre primeira dose de AZD1222 e segunda dose de CoronaVac.

A vacinação com BCG nos grupos de vacinas contra COVID-19 neste estudo não aumentou a produção de anti-spike IgG na proteção contra SARS-CoV-2 em trabalhadores da saúde no Brasil.

Diante do exposto, as vacinas contra o SARS-CoV-2 utilizadas no estudo contribuem para a imunização da população brasileira, independentemente de suas diferenças, visto que ambas demonstraram capacidade de produzir anticorpos IgG contra a COVID-19. A vacinação prévia com BCG não gera uma resposta humoral adicional, e, portanto, não é indicada para intensificar a defesa contra o SARS-CoV-2. No entanto, novos estudos devem ser conduzidos, especialmente em crianças sem histórico de vacinação com BCG, a fim de verificar se nesse grupo etário há uma proteção adicional.

6. REFERÊNCIAS

BARIN, B. et al. Comparison of SARS-CoV-2 anti-spike receptor binding domain IgG antibody responses after CoronaVac, BNT162b2, ChAdOx1 COVID-19 vaccines, and a single booster dose: a prospective, longitudinal population-based study. **The Lancet Microbe**, v. 3, n. 4, p. e274–e283, abr. 2022.

BEYERSTEDT, S.; CASARO, E. B.; RANGEL, É. B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 5, p. 905–919, maio 2021.

BOECHAT, J. L. et al. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – Current perspectives. **Pulmonology**, v. 27, n. 5, p. 423–437, set. 2021.

BRASIL. Ministério da saúde. **Boletim Epidemiológico Especial: COVID-19**, Brasília, v.1, Jun. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br>>

BRISSE, M. et al. Emerging Concepts and Technologies in Vaccine Development. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 583077, 30 set. 2020.

CASTRO DOPICO, X. et al. Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination. **Journal of Internal Medicine**, v. 291, n. 1, p. 32–50, jan. 2022.

COVIÁN, C. et al. BCG-Induced Cross-Protection and Development of Trained Immunity: Implication for Vaccine Design. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 2806, 29 nov. 2019.

DOS 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, p. 841868, 22 mar. 2022.

FERNANDES, Q. et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. **Annals of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 524–540, 31 dez. 2022.

FIOLET, T. et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 28, n. 2, p. 202–221, fev. 2022.

HADJ HASSINE, I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. **Reviews in Medical Virology**, v. 32, n. 4, jul. 2022.

HAJJ HUSSEIN, I. et al. Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health. **Frontiers in Public Health**, v. 3, 26 nov. 2015.

JACKSON, C. B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 1, p. 3–20, jan. 2022.

JENNER, E. On the Origin of the Vaccine Inoculation. **Medical and Physical Journal**, v. 28, p. 505–508, 5 jun. 1801.

KADAM, S. B. et al. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. **Journal of Basic Microbiology**, v. 61, n. 3, p. 180–202, mar. 2021.

KIM, D.-I. et al. Immunogenicity and Durability of Antibody Responses to Homologous and Heterologous Vaccinations with BNT162b2 and ChAdOx1 Vaccines for COVID-19. **Vaccines**, v. 10, n. 11, p. 1864, 4 nov. 2022.

KONERU, G. et al. BCG Vaccine-Induced Trained Immunity and COVID-19: Protective or Bystander? **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 14, p. 1169–1184, mar. 2021.

LONG, B. et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 54, p. 46–57, abr. 2022.

MAJID, S. et al. COVID-19: Diagnostics, Therapeutic Advances, and Vaccine Development. **Current Clinical Microbiology Reports**, v. 8, n. 3, p. 152–166, 15 fev. 2021.

MALIK, Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. **The Malaysian Journal of Pathology**, v. 42, n. 1, p. 3–11, abr. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plano Nacional de Operacionalização da vacinação contra a COVID-19**. Brasília, 2022. v. 12. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contra-covid-19.pdf/>

MISTRY, P. et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 809244, 3 jan. 2022.

MOHAPATRA, P. R.; MISHRA, B.; BEHERA, B. BCG vaccination induced protection from COVID-19. **Indian Journal of Tuberculosis**, v. 68, n. 1, p. 119–124, jan. 2021.

OMS. Organização Mundial da Saúde. The only human disease to be eradicated so far. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-smallpox-vaccination?topicsurvey=ht7j2q\)&gclid=CjwKCAjw6p-oBhAYEiwAgg2Pgn_W0v5_WFA-R4P9YABHUfxj-TqDZCaWEa01d5RtXLyXI7ffpa-QwhoCLHEQAvD_BwE](https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-smallpox-vaccination?topicsurvey=ht7j2q)&gclid=CjwKCAjw6p-oBhAYEiwAgg2Pgn_W0v5_WFA-R4P9YABHUfxj-TqDZCaWEa01d5RtXLyXI7ffpa-QwhoCLHEQAvD_BwE)

OȚELEA, M. R. et al. Exhaustion in Healthcare Workers after the First Three Waves of the COVID-19 Pandemic. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 14, p. 8871, 21 jul. 2022.

PEELING, R. W. et al. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. **The Lancet**, v. 399, n. 10326, p. 757–768, fev. 2022.

PRIMORAC, D. et al. Adaptive Immune Responses and Immunity to SARS-CoV-2. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 848582, 4 maio 2022.

RIVAS, M. N. et al. BCG vaccination history associates with decreased SARS-CoV-2 seroprevalence across a diverse cohort of health care workers. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 2, p. e145157, 19 jan. 2021.

SCOVINO, A. M. et al. SARS-CoV-2's Variants of Concern: A Brief Characterization. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 834098, 26 jul. 2022.

SINGH, J. et al. Evolutionary trajectory of SARS-CoV-2 and emerging variants. **Virology Journal**, v. 18, n. 1, p. 166, 13 ago. 2021.

SOTT, M. K.; BENDER, M. S.; DA SILVA BAUM, K. Covid-19 Outbreak in Brazil: Health, Social, Political, and Economic Implications. **International Journal of Health Services**, v. 52, n. 4, p. 442–454, out. 2022.

SUN, Y. et al. Immune response induced by novel coronavirus infection. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 988604, 25 out. 2022.

TANG, G.; LIU, Z.; CHEN, D. Human coronaviruses: Origin, host and receptor. **Journal of Clinical Virology**, v. 155, p. 105246, out. 2022.

TREGONING, J. S. et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 10, p. 626–636, out. 2021.

YESUDHAS, D.; SRIVASTAVA, A.; GROMIHA, M. M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, v. 49, n. 2, p. 199–213, abr. 2021.

ZANZA, C. et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. **Medicina**, v. 58, n. 2, p. 144, 18 jan. 2022.

ZHANG, X.-Y. et al. Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 99, dez. 2020.

ANEXO A

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde.

Pesquisador: JULIO HENRIQUE ROSA CRODA

Área Temática: Genética Humana:

(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro;);

Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 16

CAAE: 34101620.5.1001.0021

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Murdoch Children's Research Institute

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.705.113

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas sobre o Projeto de Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1956615_E10.pdf de 04/10/2022) e do Projeto Detalhado.

INTRODUÇÃO

Nos últimos meses, a síndrome respiratória aguda grave, causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2) emergiu como um novo patógeno humano. Sem imunidade pré-existente contra esse vírus, presume-se suscetibilidade universal entre os seres humanos. Os trabalhadores de saúde estão na linha de frente de novos surtos de doenças infecciosas como essa. Devido ao contato com os pacientes e à produção de aerossóis durante alguns procedimentos médicos, eles estão mais expostos e com maior risco potencial de contrair patógenos humanos recém-emergidos. As estratégias atuais para proteger os trabalhadores de saúde dependem do uso (e fornecimento sustentado) de equipamentos de proteção individual. O absenteísmo do trabalhador de saúde

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

devido à infecção pelo patógeno em questão ou doença causada por outro agente e com sintomas semelhantes, aumenta a pressão já exercida sobre o sistema de saúde. Intervenções profiláticas para proteção contra patógenos emergentes são necessárias, principalmente para trabalhadores de saúde. A vacina da tuberculose (TB), Bacillus Calmette-Guérin (BCG), tem efeitos benéficos (além do inicial de proteger contra as formas graves de TB) e demonstrou proteger contra infecções não relacionadas à tuberculose¹. Isto é proposto como resultado do aumento mediado pelo BCG das respostas imunes precoces. Como tal, a vacinação com BCG representa uma potencial intervenção profilática para fornecer proteção contra patógenos emergentes como o SARS-CoV-2. O objetivo deste estudo é determinar se, nos trabalhadores de saúde, o BCG pode reduzir a incidência e a gravidade da doença causada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2. Desde o surgimento da doença do coronavírus 19 (COVID-19) na China em dezembro de 2019, já ocorreram mais de 8 milhões casos da doença do coronavírus (COVID-19) e cerca de 436 mil mortes em todo o mundo². O agente causador do COVID-19, um novo coronavírus (SARS-CoV-2) síndrome respiratória aguda grave-coronavírus 2, já se espalhou para 108 países (incluindo mais de 200 casos na Austrália) e prevê-se que até 60% da população global possa ser infectada³. Após o SARS em 2002⁴ e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012⁵, O SARS-CoV-2 é o terceiro coronavírus a saltar de animais para humanos e emergir como um patógeno humano grave em menos de 20 anos. Em aproximadamente 80% dos casos, a COVID-19 resulta em doença leve a moderada com sintomas semelhantes a doenças respiratórias comuns, como a influenza, com febre na maioria dos casos (87,9%), seguida de tosse seca (67,7%), fadiga (38,1%) e produção de escarro (33,4%)⁶. Em 14% dos casos, o SARS-CoV-2 causa doença grave que requer suplementação de oxigênio e/ou ventilação mecânica, com outros 6% sendo casos críticos que apresentam insuficiência respiratória, choque séptico e/ou falência de órgãos. Existem esforços mundiais para reduzir o pico da infecção por SARS-CoV-2, a fim de ter recursos hospitalares suficientes. No entanto, sem vacinas ou intervenções preventivas disponíveis para proteção contra a COVID-19, as estratégias atuais se baseiam em medidas de controle convencionais, incluindo restrições de viagens, quarentenas e práticas de higiene aprimoradas. A sobreposição de sintomas de COVID-19 com doenças respiratórias comuns dificulta o rastreamento da infecção por SARS-CoV-2 com o diagnóstico baseado na confirmação microbiológica da infecção por SARS-CoV-2. Além disso, recomenda-se que os trabalhadores de saúde com sintomas respiratórios comuns sejam testados quanto à infecção por SARS-CoV-2 antes de voltar ao trabalho. A perda desses trabalhadores de saúde com infecções respiratórias não relacionadas ao COVID-19 devido a requisitos de quarentena coloca mais pressão no sistema de saúde durante esse período crítico. Os

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

resultados deste estudo estabelecerão se, em futuros novos surtos de doenças, a vacinação com BCG poderá ser implementada como uma intervenção precoce para proteger os trabalhadores de saúde e grupos de alto risco.

HIPÓTESE

O BCG, uma vacina administrada anualmente a mais de 120 milhões de crianças para proteger contra a TB, representa uma potencial intervenção profilática para a prevenção da doença de COVID-19. Além de proteger contra a tuberculose, o BCG tem efeitos benéficos fora do alvo (também denominados "heterólogos" ou "não específicos") que protegem contra infecções não relacionadas em crianças e adultos. Os efeitos benéficos fora do alvo do BCG foram estudados mais extensivamente em crianças. Uma meta-análise da Organização Mundial da Saúde (OMS), com 12 estudos em ambientes de alta mortalidade, concluiu que a vacinação com BCG reduz a mortalidade por todas as causas em crianças com menos de 5 anos de idade em 30-53%. Essa proteção é evidente poucos dias após a vacinação, sendo atribuída à redução de mortes por outras infecções que não a TB, particularmente infecções do trato respiratório e sepse. Dois grandes estudos de coorte em crianças também descobriram que o BCG reduz infecções não-TB. O primeiro, um estudo retrospectivo de 25 anos com mais de 150.000 crianças de 33 países, relatou que crianças vacinadas com BCG tinham um risco até 37% menor de infecções agudas do trato respiratório inferior. O segundo, um estudo de hospitalizações pediátricas na Espanha, descobriu que crianças vacinadas com BCG tinham um risco 41% menor de infecção respiratória grave e 53% menor risco de sepse não relacionada à TB. Em adultos, em um modelo de desafio humano, a vacinação prévia com BCG reduziu a viremia em mais de 70% e melhorou as respostas imunes antivirais ao vírus da vacina contra a febre amarela. Notavelmente, o vírus da febre amarela é um vírus de RNA de fita única, de sentido positivo, como o SARS-CoV-2. Consistente com a proteção mediada por BCG contra infecções, em dois ensaios clínicos randomizados em adultos, a vacinação com BCG reduziu a incidência de infecções respiratórias agudas do trato superior em 70-80%. Vários estudos também mostraram que o BCG pode reduzir os sintomas da infecção pelo vírus do papiloma humano e adultos com infecção pelo vírus do herpes simples. Uma infinidade de estudos em modelos animais também demonstrou que o BCG protege contra doenças e mortalidade causadas por uma ampla variedade de infecções bacterianas, fúngicas, protozoárias e virais, incluindo infecções por vírus de RNA de fita simples e sentido positivo. Os efeitos benéficos fora do alvo do BCG são propostos como resultado de alterações induzidas pelo BCG nas respostas imunes. Nos adultos, a vacinação com BCG aumenta as respostas imunes a patógenos não relacionados, um

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

efeito que é mantido por pelo menos um ano após a vacinação 21. A vacinação com BCG também aumenta as respostas de anticorpos a várias vacinas, incluindo a vacina contra influenza22-24. Assim, além de proteger contra infecções virais, o BCG fornece proteção adicional, aumentando a eficácia de outras vacinas. Portanto, ao impulsionar o sistema imunológico, a vacinação com BCG pode fornecer proteção precoce contra novos patógenos humanos, reduzindo assim sua disseminação e gravidade. Isso será particularmente benéfico entre os trabalhadores de saúde e os grupos de alto risco para os quais o adoecimento teria maior impacto. Este estudo determinará se a vacinação com BCG reduz a incidência e gravidade do COVID-19, mas também se a vacinação com BCG reduz outras doenças respiratórias nos trabalhadores de saúde. No caso do COVID-19, onde os sintomas se sobrepõem a doenças respiratórias comuns e os testes de diagnóstico atualmente levam vários dias, a prevenção de doenças respiratórias não-COVID-19 também reduzirá a tensão no sistema de saúde causada pelo surto. Isso é particularmente importante no Brasil e em outros países do hemisfério sul, pois é esperado que o pico do surto ocorra durante a estação da gripe no inverno.

METODOLOGIA

7.244 trabalhadores de saúde adultos da Austrália (Victoria, Austrália Ocidental, Austrália do Sul, Nova Gales do Sul), Europa e Brasil (Campo Grande/MS e Riio de Janeiro/RJ) estarão envolvidos no estudo, além de 2.834 recrutados em estágio anterior deste estudo. Os participantes serão randomizados na proporção 1:1 resultando em 5.039 por grupo. Os locais envolvidos neste estudo incluem o RCH, Monash Health, Epworth Healthcare, Perth Children's Hospital, Fiona Stanley Hospital, Sir Charles Gairdner Hospital, Royal Adelaide Hospital, A Faculdade de Medicina da UFMS, Unidades de Saúde do Estaduais de Campo Grande/MS e Unidades de Saúde da Prefeitura Municipal de Campo Grande/MS. O recrutamento e o acompanhamento podem ocorrer no local onde o participante trabalha ou em locais identificados centralmente supervisionados pelos investigadores locais. Serão formados 2 grupos: Grupo intervenção: vacina BCG Dinamarca, 0,1mL, via intradérmica, na região da inserção distal do músculo deltóide no úmero. Grupo controle: 0,1 ml de cloreto de sódio a 0,9% via intradérmica, na região da inserção distal do músculo deltóide no úmero. Os participantes serão acompanhados, por contato telefônico e visita domiciliar ou no local de recrutamento, durante 13 meses desde a randomização até o final do seguimento.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Idade maior ou igual a 18 anos. Trabalhador de saúde, definido como qualquer pessoa que

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

trabalhe em um ambiente de assistência médica ou tenha contato pessoal com os pacientes. Fornecer um TCLE assinado e datado e ter uma amostra de sangue coletada antes da randomização.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Febre ou infecção cutânea generalizada (sempre que possível, a randomização pode ser adiada até ser eliminada). Resistência enfraquecida a infecções devido a uma doença no/do sistema imunológico. Receber tratamento médico que afeta a resposta imune ou outra terapia imunossupressora no último ano. Pessoas com imunodeficiências celulares congênitas, incluindo deficiências específicas da via interferon-gama. Pessoas com doenças malignas envolvendo medula óssea ou sistemas linfóides. Pessoas com qualquer doença subjacente grave (como malignidade). Infecção pelo HIV conhecida ou suspeita, mesmo que assintomáticas ou com função imunológica normal. Pessoas com doenças cutâneas ativas, como eczema, dermatite ou psoríase, no ou próximo ao local da vacinação. Grávida. Outra vacina viva administrada no mês anterior à randomização. Reação anafilática conhecida a qualquer ingrediente presente na vacina BCG. TB prévia. Recebendo tratamento de longo prazo (mais de 1 mês) com isoniazida, rifampicina ou quinolona, pois esses antibióticos têm atividade contra Mycobacterium bovis. Reação adversa prévia à vacina BCG (reação local significativa (abscesso) ou linfadenite supurativa). Vacina BCG administrada no último ano. Já teve um resultado positivo no teste SARS-CoV-2 (PCR positivo de uma amostra respiratória ou diagnóstico positivo por antígeno SARS-CoV-2, a partir de um teste aprovado pela autoridade local de saúde pública). Já fez parte deste estudo, recrutado em um local diferente. Participação em outro estudo de prevenção COVID-19. Ter recebido, anteriormente, uma vacina específica para COVID-19.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS PRIMÁRIOS

1. Determinar se a vacinação com BCG (Intervenção) em comparação com o placebo (Comparador) reduz a incidência da COVID-19 sintomática (Desfecho) medida ao longo dos 6 meses seguintes à randomização (Tempo) nos trabalhadores de saúde (Participantes).
2. Determinar se a vacinação com BCG (Intervenção) em comparação com o placebo (Comparador) reduz a incidência de COVID-19 grave (Morte relacionada à COVID-19, hospitalização ou doença grave não hospitalizada, definida como “não ambulante” por 3 dias consecutivos OU Incapaz de trabalhar por 3 dias consecutivos) (Desfecho) medida ao longo dos 6 meses seguintes à randomização (Tempo) nos trabalhadores de saúde (Participantes).

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

3. Determinar se a vacinação com BCG (Intervenção) em comparação com o placebo (Comparador) reduz a incidência da COVID-19 sintomática (Desfecho) medida ao longo dos 12 meses seguintes à randomização (Tempo) nos trabalhadores de saúde (Participantes).
4. Determinar se a vacinação com BCG (Intervenção) em comparação com o placebo (Comparador) reduz a incidência de COVID-19 grave (doença grave não hospitalizada, hospitalização ou óbito) (Desfecho) medida ao longo dos 12 meses seguintes à randomização (Tempo) nos trabalhadores de saúde (Participantes).
5. Determinar se a vacinação com BCG (Intervenção) em comparação com o placebo (Comparador) prolonga o tempo para o primeiro episódio de COVID-19 (Desfecho) medida aos 6 e 12 meses seguintes à randomização (Tempo) nos trabalhadores de saúde (Participantes).
6. Determinar se a vacinação com BCG (Intervenção) em comparação com o placebo (Comparador) reduz a gravidade da COVID-19 (Desfecho) medida aos 6 e 12 meses seguintes à randomização (Tempo) nos trabalhadores de saúde (Participantes).
7. Determinar se a vacinação com BCG (Intervenção) em relação ao placebo (Comparador) reduz a taxa e a gravidade da doença (febre ou pelo menos um sinal ou sintoma de doença respiratória) medida aos 12 meses seguintes à randomização (Tempo) nos trabalhadores de saúde (Participantes).
8. Determinar se a vacinação com BCG (Intervenção) em relação ao placebo (Comparador) reduz o absenteísmo (dias de ausência no trabalho) medido aos 6 e 12 meses seguintes à randomização (Tempo) nos trabalhadores de saúde (Participantes).
9. Avaliar a segurança da vacinação com BCG em trabalhadores de saúde adultos. Análises exploratórias planejadas
10. Determinar em um subgrupo de adultos com herpes labial recorrente se a vacinação BCG em comparação com o placebo reduz as recorrências de herpes simples (como herpes labial).
11. Determinar as alterações induzidas pela vacinação BCG no sistema imunológico que estão associadas à proteção de profissionais de saúde contra doenças infecciosas não tuberculosas, incluindo COVID-19.
12. Determinar e comparar as alterações no sistema imunológico induzidas pela vacinação de profissionais de saúde.
13. Identificar fatores (por exemplo, idade; sexo; condições crônicas como diabetes e doenças cardiovasculares; tabagismo; asma; vacinação anterior com BCG; genética; outras vacinas,

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

incluindo vacina específica para COVID-19 aprovadas para uso; TB latente; fatores imunológicos/moleculares) que influenciam as respostas imunes e o risco de infecção e doença por COVID-19.

14. Identificar biomarcadores para o diagnóstico de infecção por tuberculose (exclusivo para o Brasil).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Este estudo envolve risco mínimo para os participantes. Os trabalhadores de saúde randomizados para receber a vacina BCG terão riscos potenciais conhecidos associados à vacinação com BCG. Esses riscos são levemente aumentados para os trabalhadores de saúde que já receberam a vacina BCG (revacinação), em comparação com os trabalhadores que receberão a vacina pela primeira vez. Existem riscos mínimos conhecidos adicionais para todos os trabalhadores de saúde: coleta de sangue e de swabs respiratórios. Riscos da vacinação com BCGRe ações (comuns) esperadas à vacinação com BCG 25:

- Um pequeno inchaço, vermelhidão e sensibilidade (medindo 0,5-1,5 cm de diâmetro) no local da injeção aparecem dentro de 1-2 semanas após a administração. Essa lesão local evolui para uma pequena úlcera. A úlcera cura após várias semanas ou meses, geralmente resultando em uma pequena cicatriz plana.
- Linfonodos levemente inchados na axila em até 10% dos vacinados e geralmente desaparecem espontaneamente. Efeitos secundários pouco frequentes da vacinação com BCG (até 1 em 100)25,29-31:
- Úlcera grande, abscesso no local da injeção
- Cicatriz quelóide no local da injeção
- Inchaço dos gânglios linfáticos na axila com mais de 1 cm de diâmetro Efeitos secundários raros (até 1 em 1000):
- Inflamação significativa dos linfonodos na axila, às vezes com úlceras supuradas e, possivelmente abscesso
- Pode ocorrer infecção com as bactérias da vacina. A infecção pode se espalhar por todo o corpo, incluindo os ossos (osteomielite)
- Reação alérgica ou anafilaxia (por exemplo: vermelhidão da face e pescoço, inchaço da face, garganta ou pescoço, erupção cutânea, dificuldades respiratórias e colapso)
- Desmaios, convulsões e convulsões (raros entre os pacientes que recebem injeções) Efeitos colaterais muito raros (1 a 4 casos por milhão de pessoas vacinadas25):

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

• A infecção disseminada por BCG foi relatada raramente após a vacinação com BCG, principalmente em indivíduos imunocomprometidos (excluídos do estudo). Riscos relacionados à injeção de placebo. Às vezes, uma injeção pode causar dor ou ser desconfortável. O NaCl (cloreto de sódio) a 0,9% é uma solução salina inerte que não causa nenhum grau de reação local. A injeção de placebo será administrada por uma enfermeira treinada em imunização. Riscos relacionados à coleta de amostras de sangue. Às vezes, fazer um exame de sangue pode causar alguma dor ou ser desconfortável. Ocasionalmente, uma pequena quantidade de hematomas pode ocorrer na pele onde o sangue foi coletado. Membros treinados da equipe de pesquisa coletarão as amostras de sangue dos participantes. Riscos relacionados à coleta de swab respiratório. Ter um cotonete inserido nas vias aéreas superiores às vezes pode ser desconfortável. Membros treinados da equipe de pesquisa coletarão os swabs respiratórios dos participantes.

BENEFÍCIOS

Na maior parte do mundo, o BCG é administrado a bebês e crianças que vivem ou viajam para áreas endêmicas de TB. Nos adultos, sua eficácia é variável e provavelmente tem pouco efeito em adultos que vivem em locais de baixa prevalência (como Austrália, Reino Unido, Espanha ou Holanda), pois o risco de TB é muito baixo. O BCG também protege contra infecções por micobactérias não-TB (por exemplo, hanseníase, úlcera de Buruli), mas também são raras na Austrália e na Europa. No entanto, o BCG também induz efeitos benéficos fora do alvo e, portanto, a vacinação com BCG pode reduzir a doença de COVID-19 e outras infecções respiratórias nos participantes do estudo. Além do benefício direto que isso proporcionaria aos participantes pela redução da doença, isso também beneficiaria os serviços de saúde nos quais eles trabalham, reduzindo a necessidade de estar ausentes (quarentena ou doença relacionada aos sintomas) e, assim, permitindo-lhes continuar trabalhando e apoiando o sistema de saúde durante esse período de intensa demanda.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

EMENDA 9

Justificativa: A emenda é referente à atualização dos seguintes documentos:

1. Quanto ao documento intitulado “BRACE_Protocolo_v12_17mai2022_versao_limpa.docx” (versão 12 de 17 de maio de 2022).
- Adequação da redação dos objetivos (primários e secundários), desfechos e descrição dos locais

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

de estudo, para refletir as alterações realizadas nas seções 3.1.1, 3.1.2, 3.2 e 4.1.

- Inclusão do Murdoch Children's Research Institute (MCRI) como parte interessada, acréscimo realizado a pedido do patrocinador.
- Retirada do tempo "6 meses" da análise proposta no objetivo secundário 7, haja visto que esta análise será realizada de acordo com o objetivo secundário 6, portanto estava redundante no texto. (Seção 3.1.2 Objetivos secundários, página 24).
- Correção das semanas de seguimento pós-randomização, haja vista que a inclusão e randomização foi considerada como Semana 0 (S0). (Seção 7.2 Cronograma de atividades, página 42).
- Onde lia-se "Para reação local à injeção: diário de vacinação (diariamente nas duas primeiras semanas após a randomização)", passa-se a ler "Para reação local à injeção: diário de vacinação (diariamente nas duas primeiras semanas após a administração do produto investigacional)". (Seção 7.3)

2. Quanto ao documento Dispensa do consentimento, intitulado "Dispensa_reconsentimento_TCLE_v4_1.pdf".

Justifico tal solicitação com base no encerramento de seguimento de todos os participantes recrutados no projeto supracitado (por gentileza, verificar o documento "Relatorio_parcial_4.pdf", submetido na PB em 19 de julho de 2022, as 17:05:17 – ainda em processo de análise documental), desta forma, não existem mais visitas programadas, o que inviabiliza a aplicação da nova versão do TCLE solicitada por este CEP.

Foi submetido o documento "Relatorio_parcial_4.pdf" como forma de responder a pendência elencada pelo CEP em relação a necessidade de consentimento.

Lista de centros de pesquisa e respectivos pesquisadores responsáveis.

1. Fundação Oswaldo Cruz (Pesquisador Responsável: Margareth Maria Pretti Dalcolmo)
2. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM (Pesquisador Responsável: Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda)
3. Associação Beneficente de Campo Grande (Pesquisador Responsável: Luiz Alberto H Kanamura)
4. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro - SMS/RJ (Pesquisador Responsável: Ana Beatriz Bush Araújo)
5. Secretaria de Saúde (Pesquisador Responsável: Geraldo Resende Pereira)

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

6. Secretaria de Estado da Saúde – SUSAM (Pesquisador Responsável: Marcellus José Barroso Campêlo)
7. Caixa de Assistência dos Servidores do Estado de Mato Grosso do Sul (Pesquisador Responsável: Alessandro Depier)
8. Fundação Serviços de Saúde de Mato Grosso do Sul-Saúde-MS (Pesquisador Responsável: Rosana Leite de Melo)
9. Hospital de Olhos do Pantanal Ltda. (Pesquisador Responsável: Roberto Paione Gasparini)
10. Município de Campo Grande (Pesquisador Responsável: Manoel Roberto dos Santos)
11. Fundação Universidade Federal da Grande Dourados/UFGD-MS (Pesquisador Responsável: Simone Siomionatto).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

1. Essa comissão entende a justificativa da submissão do relatório parcial conforme documento intitulado "Carta_resposta_pendencia_documental.pdf", no entanto, recomenda-se que tal documento seja enviado para apreciação ética à CONEP por meio de NOTIFICAÇÃO. Por este fato, solicita-se sua submissão, na Plataforma Brasil, como uma notificação ao protocolo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos na emenda proposta.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1956615_E10.pdf	04/10/2022 14:30:11		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador	Carta_resposta_pendencia_documental.pdf	04/10/2022 14:29:16	Roberto Dias de Oliveira	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

Responsável	Carta_resposta_pendencia_documental.pdf	04/10/2022 14:29:16	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Relatorio_parcial_4.pdf	18/08/2022 10:31:25	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_resposta_parecer_5578526.pdf	18/08/2022 10:29:37	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_reconsentimento_TCLE_v4_1.pdf	18/08/2022 10:29:04	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v4_1_15ago2022_alteracoes_controladas.docx	18/08/2022 10:28:51	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_resposta_parecer_5491608.pdf	07/07/2022 10:20:33	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_de_submissao_EMENDA_10.pdf	30/05/2022 17:14:10	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v12_17mai2022_ver_sao_limpa.docx	30/05/2022 17:13:44	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v12_17mai2022_controlado_alteracao.docx	30/05/2022 17:13:32	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_patrocinador_versao_12_traducao.docx	27/05/2022 16:34:42	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_patrocinador_versao_12_ingles.pdf	27/05/2022 16:34:30	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_de_submissao_EMENDA_9.pdf	22/11/2021 08:55:31	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v11_2_11nov2021_versao_limpa.docx	22/11/2021 08:54:40	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v11_2_11nov2021_alteracao_controlada.docx	22/11/2021 08:54:26	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_subestudo_SARS_COV_2_v1_17nov2021.docx	22/11/2021 08:54:01	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Carta_do_patrocinador_versao_11_2_PORTUGUES.pdf	22/11/2021 08:51:45	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Carta_do_patrocinador_versao_11_2_INGLES.pdf	22/11/2021 08:51:34	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v4_05out2021_tr.docx	05/10/2021 09:41:27	Roberto Dias de Oliveira	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

Ausência	TCLE_v4_05out2021_tr.docx	05/10/2021 09:41:27	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v4_05out2021_limpa.docx	05/10/2021 09:41:01	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_resposta_parecer_5004111_CONEP.pdf	05/10/2021 09:40:32	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_de_submissao_EMENDA_8.pdf	15/09/2021 09:40:57	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Carta_do_patrocinador.pdf	15/09/2021 09:39:55	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v11_1_14set2021_versao_limpa.docx	15/09/2021 09:39:05	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v11_1_14set2021_alteracao_controlada.docx	15/09/2021 09:38:54	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adicional_15Set2021.docx	15/09/2021 09:38:38	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_LPCS.pdf	15/09/2021 09:38:22	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v11_04jun2021_versao_limpa.docx	15/06/2021 09:17:19	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v11_04jun2021_alteracoes_controladas.docx	15/06/2021 09:17:08	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Aprovacao_v11_pais_de_origem_04jun2021_traducao.docx	15/06/2021 09:16:41	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Aprovacao_v11_pais_de_origem_04jun2021_original.pdf	15/06/2021 09:16:21	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Submissao_EMENDA_7_CEP.pdf	15/06/2021 09:16:06	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_Submissao_EMENDA_6_CEP.pdf	11/03/2021 10:51:56	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v10_3_09vmar2021_versao_limpa.docx	11/03/2021 10:51:25	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v10_3_09vmar2021_controle_alteracoes.docx	11/03/2021 10:51:12	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_do_Patrocinador_portugues.pdf	11/03/2021 10:50:49	Roberto Dias de Oliveira	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

Declaração do Patrocinador	Declaracao_do_Patrocinador_ingles.pdf	11/03/2021 10:50:34	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	BRACE_informacoes_participante_pesquisa.docx	12/02/2021 05:56:36	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_Submissao_EMENDA_5_CEP.pdf	11/02/2021 20:01:03	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_subestudo_v1_11Fev2021.docx	11/02/2021 20:00:13	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v10_2_11fev2021_versao_limpa.docx	11/02/2021 19:59:54	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v10_2_11fev2021_alteracao_controlada.docx	11/02/2021 19:59:37	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Aprovacao_v10_2_pais_de_origem_09fev2021_traducao.docx	09/02/2021 10:40:55	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Aprovacao_v10_2_pais_de_origem_09fev2021_original.pdf	09/02/2021 10:40:44	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_Submissao_EMENDA_4_CEP.pdf	14/01/2021 06:27:41	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Nota_explicativa_populacao_de_estudo_traducao.pdf	14/01/2021 06:27:19	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Nota_explicativa_populacao_de_estudo_original.pdf	14/01/2021 06:27:09	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Nota_explicativa_uso_de_vacina_covid_especifica_traducao.pdf	14/01/2021 06:26:58	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Nota_explicativa_uso_de_vacina_covid_especifica_original.pdf	14/01/2021 06:26:49	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v10_1_08jan2021_versao_limpa.docx	14/01/2021 06:26:32	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v10_1_08jan2021_alteracoes_controladas.docx	14/01/2021 06:26:20	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Hospital_dos_Ohos_do_Pantanal.pdf	13/01/2021 16:44:10	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Aprovacao_v10_1_pais_de_origem_04jan2021_traducao.docx	13/01/2021 16:43:42	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Aprovacao_v10_1_pais_de_origem_04jan2021_original.pdf	13/01/2021 16:43:24	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Submissao_EMENDA_3_CEP.pdf	28/12/2020 12:16:18	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e	Anuencia_FMT.pdf	28/12/2020 12:16:04	Roberto Dias de Oliveira	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

Infraestrutura	Anuencia_FMT.pdf	28/12/2020 12:16:04	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v9_1_3_22dez2020_ portugues_versao_limpa.docx	23/12/2020 12:34:13	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_amostra_biologica_FMT.pdf	23/12/2020 12:34:02	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Secretaria_Estado_Saude_A mazonas.pdf	23/12/2020 12:20:50	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v1_Manaus_21Dec2020.docx	23/12/2020 12:20:34	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v9_1_3_22dez2020_ portugues_alteracoes_controladas.docx	23/12/2020 12:20:16	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Santa_Casa.jpeg	12/11/2020 19:47:36	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v9_1_2_11nov2020_ portugues_versao_limpa.docx	12/11/2020 16:52:39	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v9_1_2_11nov2020_ portugues_alteracoes_controladas.docx	12/11/2020 16:52:29	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Secretaria_Municipal_Saude_ RJ.pdf	12/11/2020 16:52:12	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Submissao_EMENDA_2_CEP.pdf	12/11/2020 16:51:56	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_Submissao_EMENDA_1_CEP.pdf	01/10/2020 17:55:27	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	62586_14_Approval_Ethics_22092020_ portugues.docx	01/10/2020 17:52:37	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	62586_14_Approval_Ethics_22092020.p df	01/10/2020 17:51:35	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_HRMS.pdf	01/10/2020 17:43:37	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_v3_01out20.pdf	01/10/2020 17:43:20	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v9_1_1_30set2020_ portugues_limpa.docx	01/10/2020 17:23:35	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_v9_1_1_30set2020_ portugues_alteracoes_controladas.docx	01/10/2020 17:23:25	Roberto Dias de Oliveira	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	BRACE_TCLE_v3_30SET2020_portugues_alteracoes_controladas.docx	01/10/2020 17:10:43	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	BRACE_TCLE_v3_30SET2020_portugues_limpa.docx	01/10/2020 17:10:34	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_infraestrutura_anuencia_CRPHF.pdf	01/10/2020 12:59:05	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_CASSEMS.pdf	01/10/2020 12:58:48	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_FIOCRUZ.pdf	01/10/2020 12:57:36	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_laboratorio_lipmed_IOC_CRPHF.pdf	01/10/2020 12:57:19	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_laboratorio_virologia_CRPHF.pdf	01/10/2020 12:56:42	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Parecer_4131839.pdf	10/07/2020 20:41:07	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	BRACE_TCLE_v2_10JUL2020_portugues_versao_limpa.docx	10/07/2020 20:40:44	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	BRACE_TCLE_v2_10JUL2020_portugues_alteracoes_controladas.docx	10/07/2020 20:40:36	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BRACE_Protocolo_portugues.docx	24/06/2020 14:41:39	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	BRACE_TCLE_v1_15JUN2020_portugues.docx	24/06/2020 11:32:02	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Aceito
Declaração do Patrocinador	BRACE_Brazil_Declaracao_recursos_financeiros.pdf	24/06/2020 10:14:56	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	BRACE_Brazil_Declaracao_recursos_financeiros_English.pdf	24/06/2020 10:14:47	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	BRACE_Brazil_Declaracao_Patrocinador_Investigador_JC.pdf	24/06/2020 10:14:39	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do	BRACE_Brazil_Declaracao_Patrocinad	24/06/2020	Roberto Dias de	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

Patrocinador	or_Investigador_JC_English.pdf	10:14:30	Oliveira	Aceito
Outros	15_BRACE_statusdoparticipante.docx	21/06/2020 18:40:25	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	14_BRACE_desviosprotocolo.docx	21/06/2020 18:40:16	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	13_BRACE_EA_SAE.docx	21/06/2020 18:40:07	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	12_BRACE_diariodevacinacao.docx	21/06/2020 18:39:57	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	10_BRACE_vacinacao.docx	21/06/2020 18:39:41	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	09_BRACE_coleta.docx	21/06/2020 18:39:32	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	08_BRACE_randomizacao.docx	21/06/2020 18:39:23	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	07_BRACE_visitaclinica.docx	21/06/2020 18:39:14	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	05_BRACE_acompanhamento.docx	21/06/2020 18:39:03	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	04_BRACE_historico_herpes.docx	21/06/2020 18:38:54	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	03_BRACE_localtrabalho.docx	21/06/2020 18:38:40	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	02_BRACE_contato_pesquisabase.docx	21/06/2020 18:38:30	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	01_BRACE_consentimento.docx	21/06/2020 18:38:16	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	19/06/2020 20:27:58	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	Website_Text_v2_290420_portugues.docx	19/06/2020 20:23:51	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	BCG_QandA_combined_v4_25May2020_portugues.docx	19/06/2020 20:22:53	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	62586_Approval_Ethics_27032020_portugues.docx	19/06/2020 20:19:45	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	62586_Approval_Ethics_27032020.pdf	19/06/2020 20:19:18	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	62586_Approval_Ethics_03062020.pdf	19/06/2020 20:18:34	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Outros	62586_Approval_Ethics_03062020_portugues.docx	19/06/2020 20:18:23	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	BRACE_Brazil_Aprovacao_no_pais_de_origem_English.pdf	19/06/2020 20:14:58	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	BRACE_Brazil_Aprovacao_no_pais_de_origem.pdf	19/06/2020 20:14:43	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_delineamento_estudo.pdf	19/06/2020 20:13:18	Roberto Dias de Oliveira	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.113

Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_material_biologico.pdf	19/06/2020 20:12:45	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Infraestrutura_LAC.pdf	19/06/2020 20:12:04	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_LAC.pdf	19/06/2020 20:11:00	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_dados_coletados.pdf	19/06/2020 20:10:03	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_SESAU.pdf	19/06/2020 20:08:12	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_SES.pdf	19/06/2020 20:07:53	Roberto Dias de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_FAMED.pdf	19/06/2020 20:07:35	Roberto Dias de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 17 de Outubro de 2022

Assinado por:
Laís Alves de Souza Bonilha
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br