

Resultados dos desfechos primários e secundários aos 6 meses do Estudo BRACE

Histórico

Logo após o início da pandemia de COVID-19, foi proposto que a vacina BCG poderia ser reaproveitada para reduzir o impacto da COVID-19. A hipótese era de que os efeitos imunomoduladores “[fora do alvo](#)” da vacina BCG poderiam reforçar a resposta imune ao SARS-CoV-2 para fornecer alguma proteção contra a doença.

O uso potencial da vacina BCG, para preencher a lacuna até que vacinas específicas se tornassem disponíveis para a COVID-19, foi apresentado na [Lancet](#) pelo diretor-geral da OMS, Tedros Ghebreyesus, juntamente com o pesquisador principal e líder do estudo BRACE, o [Prof. Nigel Curtis](#).

O estudo [BRACE](#) é reconhecido internacionalmente como o ensaio clínico definitivo da BCG contra COVID-19, em função de seu design robusto, grande amostra, medições de desfecho precisas, acompanhamento rigoroso e ativo dos participantes, testes abrangentes para COVID-19, taxa de retenção de quase 100% e análise detalhada.

O ensaio clínico BRACE

- BRACE (*BCG vaccination to Reduce the impAct of COVID-19 in hEalthcare workers / Vacinação da BCG para reduzir o impacto da COVID-19 em profissionais de saúde*) é um ensaio clínico controlado, randomizado, multicêntrico e internacional (ClinicalTrials.gov NCT04327206).
- O estudo foi iniciado em tempo recorde, em março de 2020, com recrutamento iniciado 3 semanas após sua concepção e design, tendo concluído todos os requisitos éticos, de governança e outros requisitos regulatórios.
- O estudo foi liderado pelo [Murdoch Children's Research Institute](#) e mais de 400 pesquisadores e funcionários de cinco países em todo o mundo, trabalharam no ensaio.
- *Participantes*: Entre março de 2020 e abril de 2021, cerca de 7.000 profissionais de saúde foram recrutados em 36 locais na Austrália, Holanda, Espanha, Reino Unido e Brasil.
- O estudo foi composto por duas etapas. Os desfechos da COVID-19 foram analisados apenas na segunda etapa, dado que a primeira etapa incluiu, exclusivamente, participantes na Austrália, durante um período em que houve exposição insignificante à COVID-19.
- *Intervenção & Controle*: a etapa 2 foi duplo-cega e controlada por placebo. Os participantes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber a vacina BCG-Denmark ou uma vacina placebo de soro fisiológico, independentemente do status de vacinação anterior com BCG.
- *Conclusões*: Os desfechos primários do estudo foram a incidência de *COVID-19 Sintomática* e a incidência de *COVID-19 Grave* durante os 6 meses após a randomização.
- A definição de COVID-19 Grave do estudo incluiu os "não ambulantes ou incapazes de trabalhar por 3 ou mais dias consecutivos". Essa definição difere daquela mais usada nos estudos de COVID-19, que geralmente inclui apenas internações e mortes.
- Os desfechos primários foram avaliados em cada participante durante um período anterior ao recebimento de qualquer vacina específica contra a COVID-19. As análises de sensibilidade incluíram uma em que se ignorava as vacinações contra COVID-19.

- Os participantes foram intensamente acompanhados por 12 meses. Solicitamos aos participantes que fornecessem informações detalhadas sobre todas as doenças durante o período de 12 meses de acompanhamento do estudo e que se submetessem a teste com swab respiratório usando PCR e/ou teste rápido de antígeno para COVID-19 a cada episódio de doença. Além disso, os participantes preencheram questionários a cada 3 meses, para que quaisquer dados faltantes fossem capturados.
- Amostras de sangue foram coletadas dos participantes no início do estudo e a cada 3 meses, para testar anticorpos contra SARS-CoV-2. Além do plasma, vários outros tipos de amostras (incluindo PBMC e RNA) foram armazenadas para estabelecer um extenso banco de recursos biológicos.
- O protocolo do estudo foi publicado na [BMJ Open](#) e o plano de análise estatística (SAP) publicado [online](#).
- O ensaio foi supervisionado por um Comitê de Orientação de Ensaio Clínico e um Conselho independente de Monitoramento de Segurança de Dados.
- O ensaio foi financiado pela Fundação Bill & Melinda Gates, pela Fundação Minderero e por vários outros doadores filantrópicos e órgãos governamentais (veja abaixo).

Principais achados do ensaio clínico BRACE

Os resultados do estudo, baseados em aproximadamente 4.000 participantes da etapa 2, mostraram que **a vacinação da BCG não reduziu, e possivelmente aumentou, a incidência de COVID-19.**

- Dos 3.988 profissionais de saúde randomizados, 74% eram do sexo feminino. A idade mediana era de 42 anos, 20% tinham pelo menos uma comorbidade e 77% haviam recebido vacinação da BCG previamente.
- As principais análises foram realizadas em uma população com intenção de tratamento modificada que excluiu 15% de participantes que apresentavam evidências imunológicas ou microbiológicas de exposição prévia ao SARS-CoV-2. A taxa de retenção no ensaio foi de 98%.
- Nos primeiros seis meses após a randomização, 242 dos 3988 participantes tiveram um episódio de COVID-19. Uma maior proporção dos participantes randomizados para BCG apresentou episódio de COVID-19 em comparação àqueles randomizados para placebo (razão de risco ajustada 1,23; IC 95%, 0,96 a 1,59).
- O risco estimado de COVID-19 *sintomático* em 6 meses foi maior no grupo BCG (14,7%) que no grupo placebo (12,3%; diferença, 2,4%; IC 95%, 0,7 a 5,5%, p=0,13).
- O risco de COVID-19 *grave* em 6 meses, como definida neste ensaio clínico, também foi maior no grupo BCG (7,6%) que no grupo placebo (6,5%; diferença, 1,1%; IC 95%, -1,2% a 3,5%; p=0,34). Os participantes na categoria COVID-19 *grave* eram principalmente participantes que relataram doença relativamente moderada (ou seja, muito indispostos e incapazes de trabalhar por 3 ou mais dias consecutivos).
- O efeito da BCG na COVID-19 *grave*, como mais comumente definida por internação ou morte, não pôde ser avaliado devido à baixa ocorrência desses eventos (9 internações; 1 óbito).

- A diferença entre os grupos BCG e placebo não foi "estatisticamente significativa" tanto para a incidência de *COVID-19 Sintomática* quanto para a de *COVID-19 Grave* conforme a definição do estudo.
- **Os resultados sugerem a possibilidade de que a vacinação da BCG tenha aumentado a probabilidade de COVID-19 sintomática**, já que, na análise principal, bem como na análise de subgrupos pré-definidos, de sensibilidade e outras análises suplementares, o risco de um episódio de COVID-19 foi consistentemente maior em participantes vacinados com BCG em comparação com os participantes vacinados com placebo.
- Em participantes com mais de 60 anos de idade, a **duração dos episódios de COVID-19** foi menor no grupo BCG. Naqueles que receberam a BCG, os episódios foram mais longos naqueles com comorbidade e mais curtos naqueles sem comorbidade.
- A incidência de **infecção assintomática por SARS-CoV-2** foi muito baixa (1,3% total) para permitir uma avaliação significativa do efeito da BCG sobre este desfecho secundário.
- As análises de subgrupo não encontraram um efeito substancial sobre gênero ou vacinação da BCG prévia.
- Os eventos adversos (EA) locais esperados da BCG ocorreram em 70 (3,5%) participantes, incluindo 14 casos de abscessos no local de injeção. Eventos adversos graves (EAG) ocorreram em 29 participantes, todos não relacionados à intervenção, exceto um participante que foi internado por pouco tempo com abscesso no local da injeção da BCG.

Antecedentes e contexto dos achados do ensaio clínico

O ensaio clínico BRACE ressalta o poder e a crucial importância dos Ensaios Clínicos Randomizados (RCTs) para avaliar novas intervenções

- Estudos observacionais anteriores e pequenos ensaios clínicos de BCG para COVID-19 relataram resultados inconsistentes e contraditórios.
- Apesar disso, no início da pandemia, antes da avaliação de sua eficácia, houve "uso de pânico" da vacinação da BCG para proteger contra a COVID-19. Para evitar uma iminente escassez de BCG para prevenção da tuberculose em bebês, [a OMS enfatizou](#) que a BCG não deveria ser usada para proteger contra a COVID-19 fora dos ensaios clínicos, uma mensagem reiterada pelo Prof. Curtis na mídia durante o estudo.
- As conclusões do ensaio clínico BRACE destacam a necessidade de avaliação rigorosa por RCTs para intervenções novas ou reaproveitadas antes de implementação, mesmo para uso emergencial durante uma pandemia.

O ensaio clínico BRACE não foi capaz de testar o efeito da vacinação da BCG na COVID grave definida por internação ou morte

- É possível que o aumento de COVID-19 sintomática observada nos primeiros 6 meses nos participantes vacinados com BCG reflita uma resposta imune aumentada ao SARS-CoV-2 (uma vez que os sintomas refletem a resposta imune ao vírus). O ensaio não foi capaz de avaliar se isso leva a uma depuração viral mais eficiente e proteção contra a COVID-19 com risco de vida (caracterizada por internação ou morte), ou se uma resposta imune aumentada está associada a uma melhor proteção contra reinfecção subsequente. A menor duração dos episódios em participantes com mais de 60 anos de idade no grupo BCG é consistente com a possibilidade de depuração viral aumentada.

Os efeitos fora do alvo da BCG são influenciados por muitos fatores

- Estudos destacam que os efeitos fora do alvo da vacina BCG são influenciados pelo ambiente e outros fatores, incluindo idade e comorbidades dos participantes, doença alvo, cepa da BCG, número de doses e o intervalo entre a vacinação e a exposição ao patógeno.
- Os achados do estudo BRACE não devem ser extrapolados além do efeito da BCG-Denmark na COVID-19 em adultos. Relatórios recentes confirmam os efeitos benéficos "fora do alvo" da BCG em outras situações, particularmente em bebês em [ambientes de alta mortalidade](#), e pesquisas em andamento estão desvendando os [mecanismos imunológicos subjacentes](#).

O que vem a seguir?

Novas análises dos dados do estudo BRACE estão em andamento, incluindo o efeito da vacinação da BCG em outros desfechos medidos no estudo, tais como:

- Episódios de COVID-19 ao longo de 12 meses, incluindo desenvolvimento de infecções
- Respostas vacinais para COVID-19
- Febre e doenças respiratórias
- Recorrências do vírus herpes simplex (lesões herpéticas)
- Segurança da vacinação e [revacinação da BCG](#)

Além disso, uma série de projetos de laboratório estão em andamento, incluindo investigações sobre:

- A resposta imune específica e heteróloga à vacinação da BCG
- Biomarcadores para risco de COVID-19
- Fatores que influenciam as respostas vacinais para COVID-19

Financiamento do ensaio clínico BRACE

O ensaio clínico BRACE é apoiado por:

- Bill & Melinda Gates Foundation
- Minderoo Foundation
- Sarah and Lachlan Murdoch
- Royal Children's Hospital Foundation
- Health Services Union NSW
- Peter Sowerby Foundation
- SA Health
- Insurance Advisernet Foundation
- NAB Foundation
- Calvert-Jones Foundation
- Modara Pines Charitable Foundation
- UHG Foundation Pty Ltd
- Epworth Healthcare
- e doadores individuais

Prof. Nigel Curtis