



cism
centro de
investigação
em saúde de
manhiça

A vacina BCG para reduzir o absenteísmo não planeado devido à doença dos profissionais de saúde durante a pandemia da COVID-19. Um ensaio multicêntrico, aleatorizado e controlado (BCG-COVID-RCT)

Lídia Nhamússua (BSc)

Investigadora Júnior

Centro de Investigação em Saúde da Manhica

Maputo 17.07.23

www.cismmanhica.org

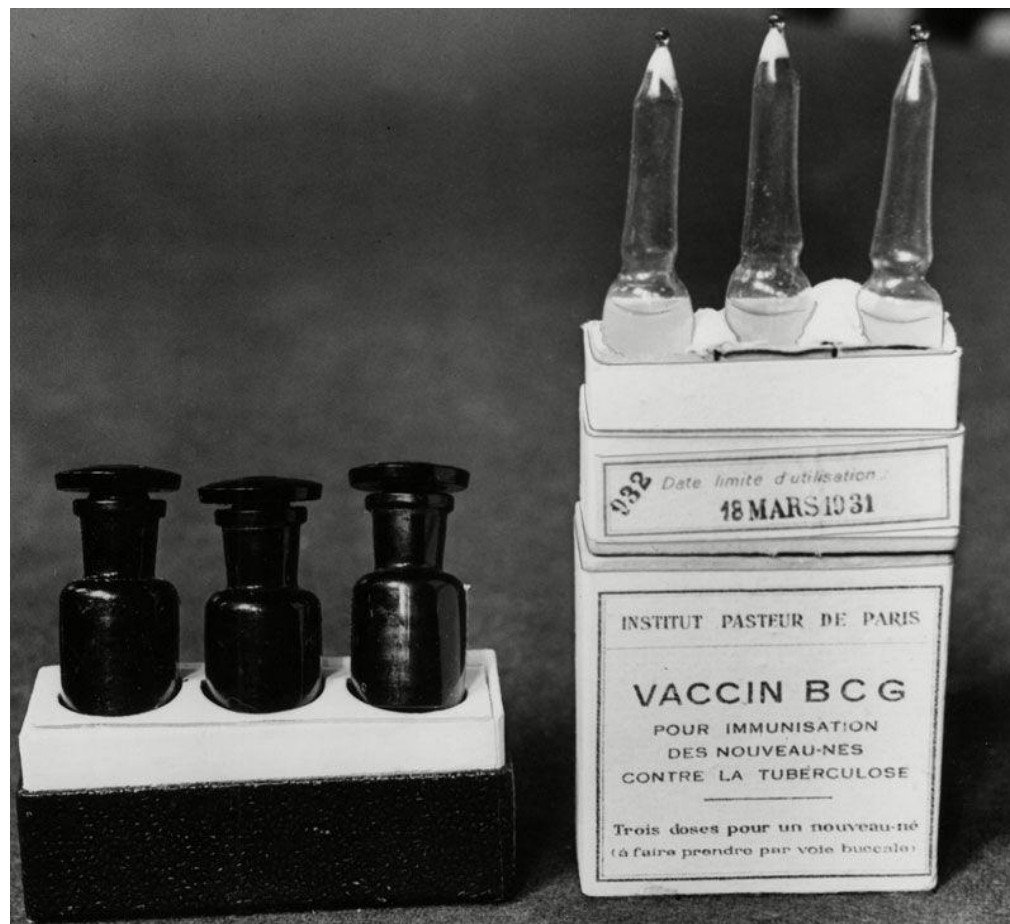
SUMÁRIO



- **Introdução**
 - Vacina BCG
 - Base da Pesquisa
 - Hipótese
- **Objectivos**
- **Métodos**
 - Locais de estudo
 - Desenho do estudo
 - Elegibilidade
 - Intervenção
 - Medidas dos Resultados
- **Resultados**
- **Conclusões**
- **Agradecimentos**

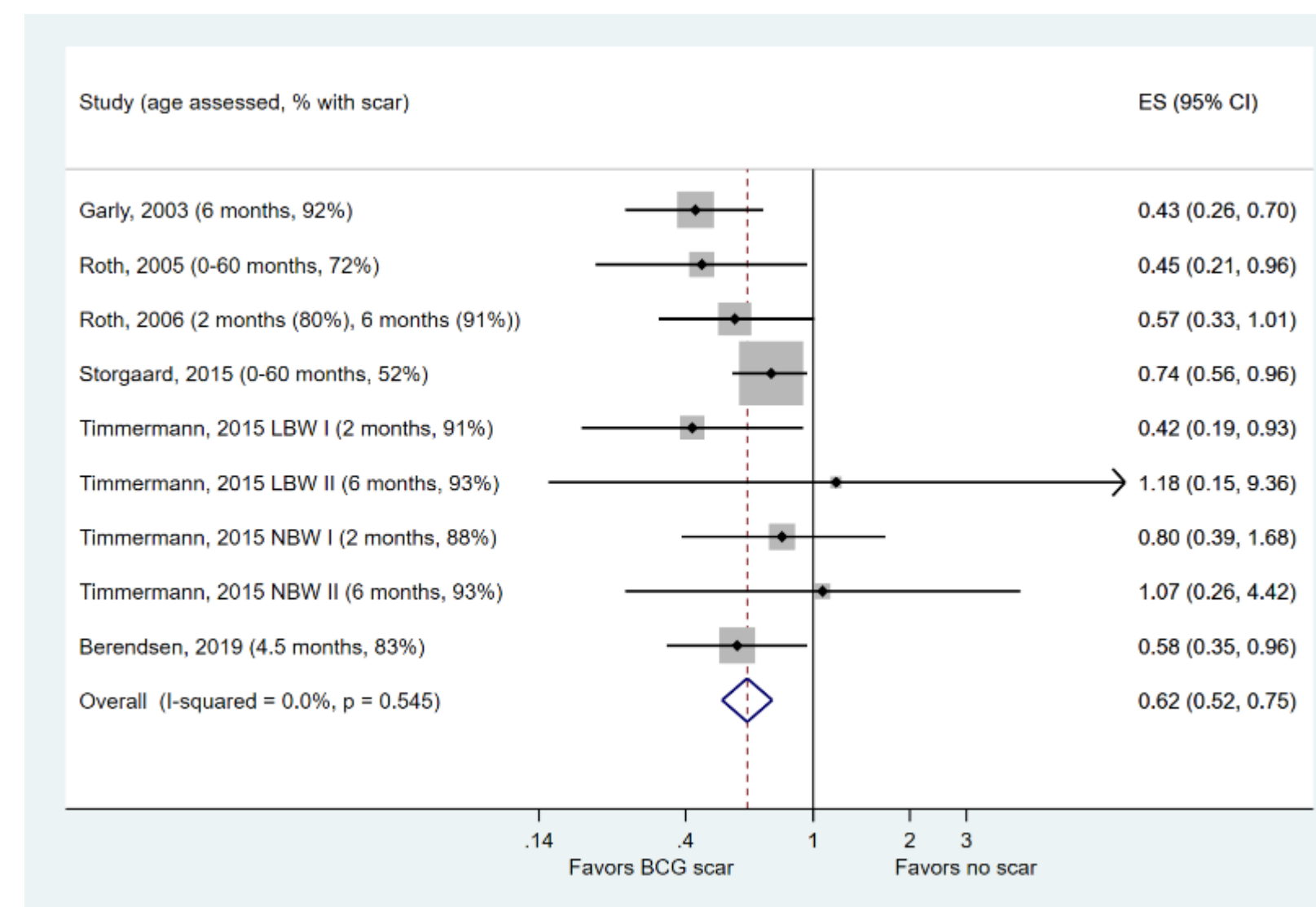
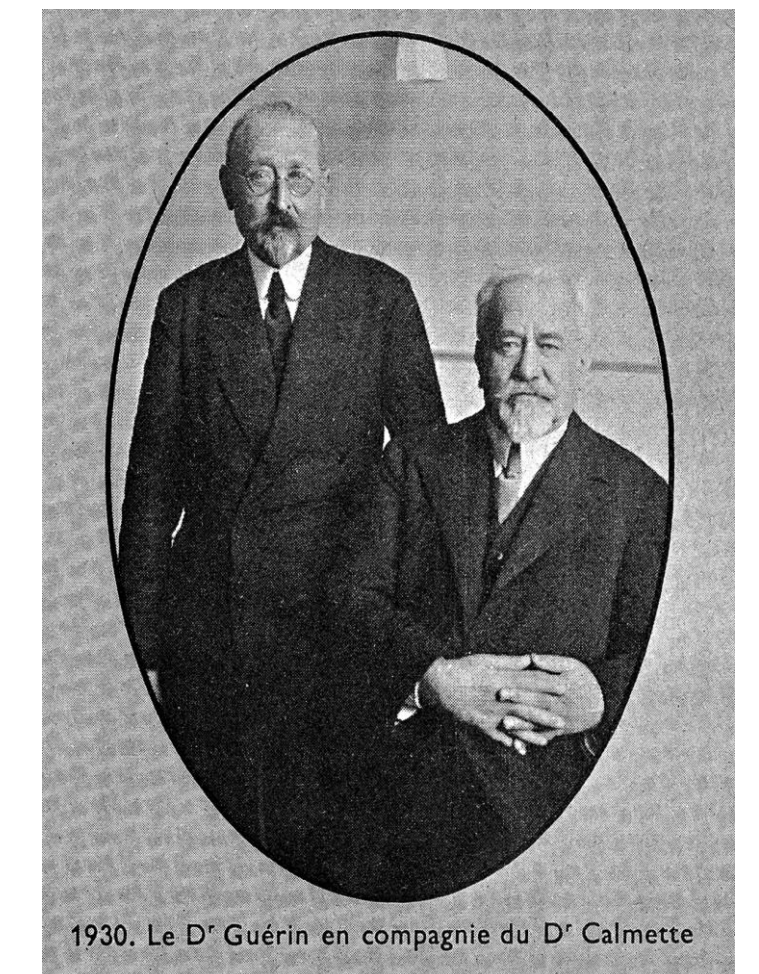
INTRODUÇÃO

BCG: A VACINA CONTINUA EFICAZ E SEGURA APÓS 100 ANOS DE UTILIZAÇÃO



Cicatriz típica é sinal de boa administração.

- Bacillus Calmette-Guérin (BCG) foi desenvolvida como vacina contra a Tuberculose em 1921.
- A OMS recomenda a administração em recém-nascidos até o sétimo dia após o nascimento em países endêmicos.

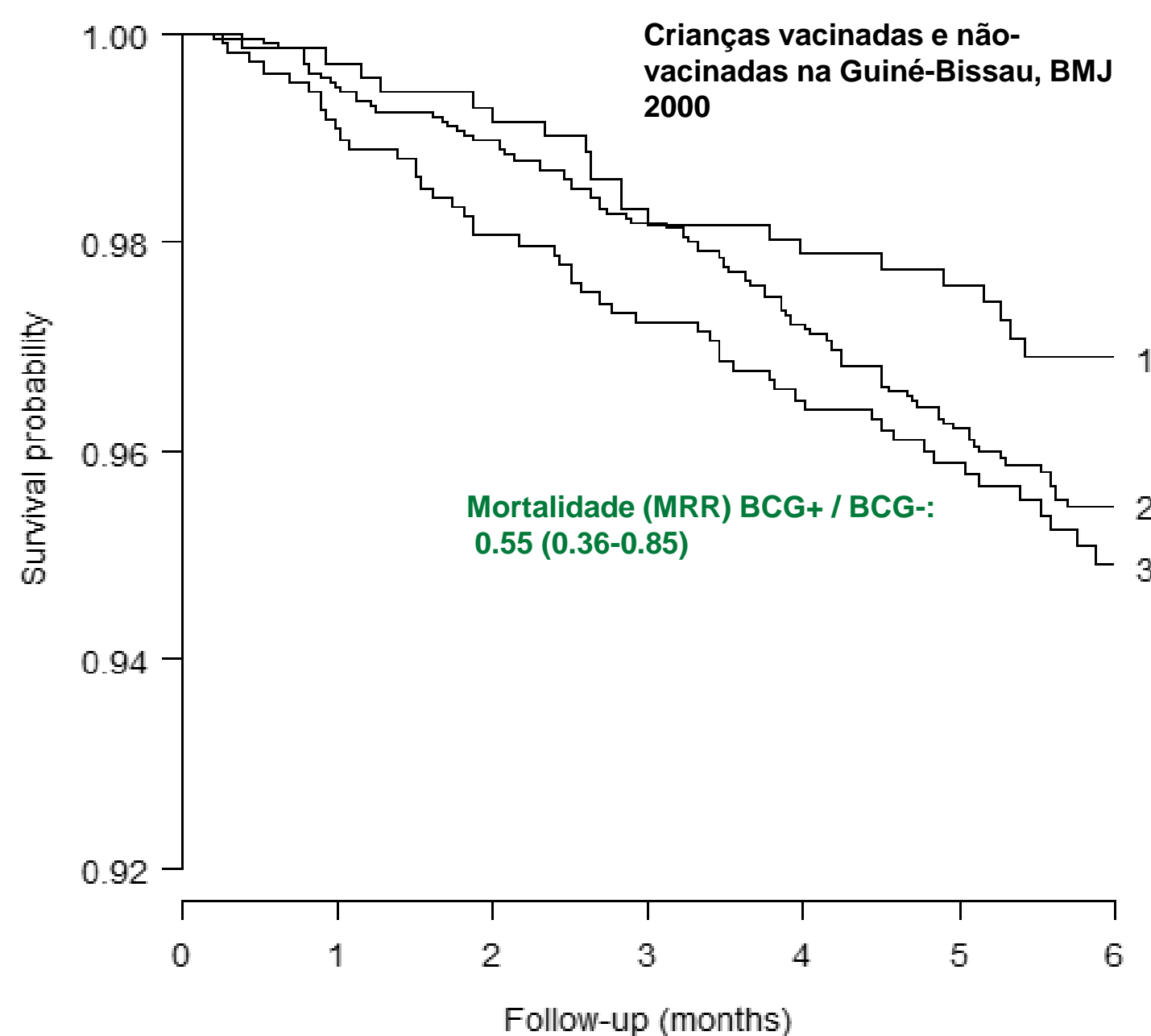


Benn et al, JIM 2020

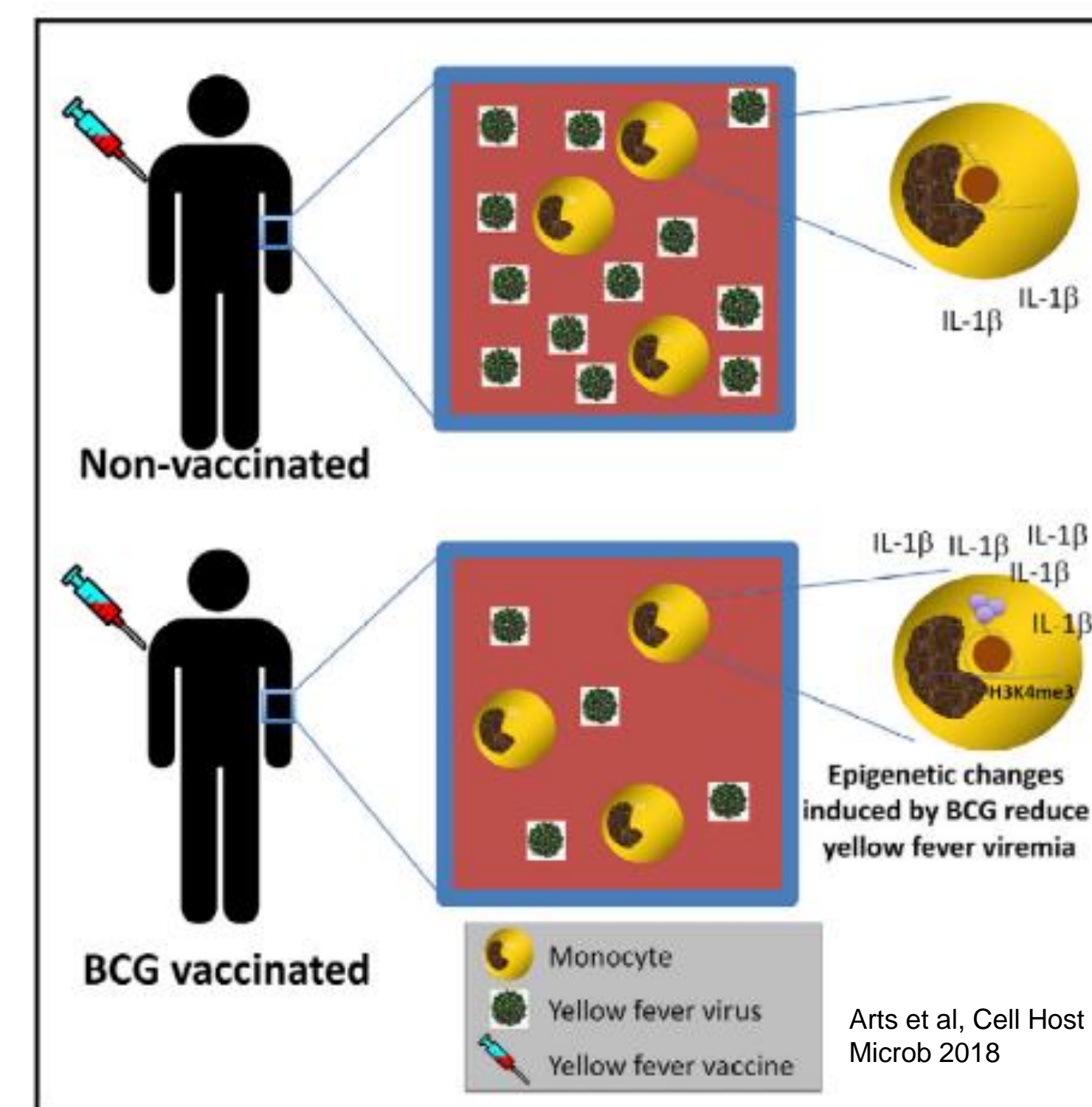
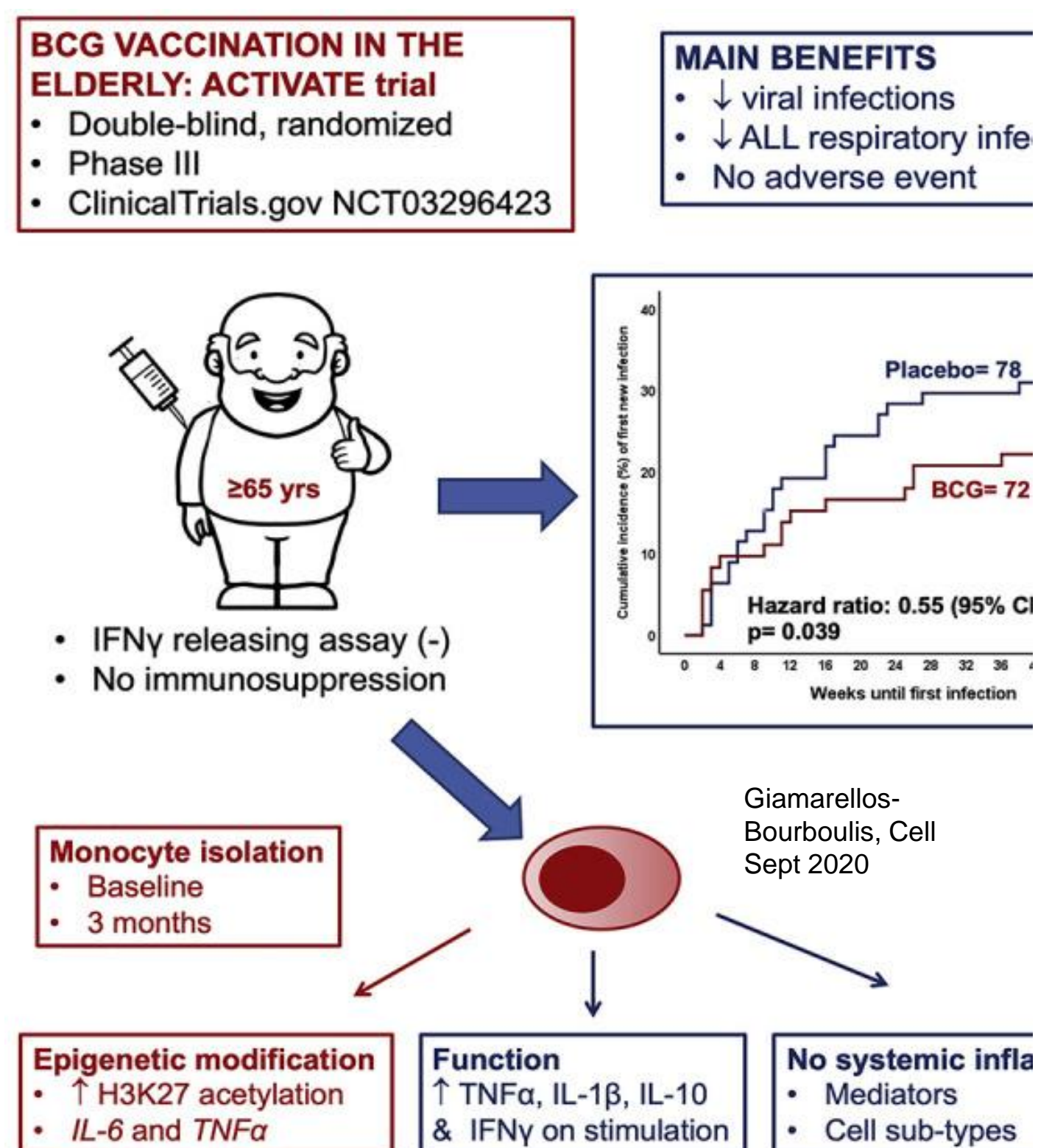
- Cicatriz associada à redução na mortalidade subsequente por várias doenças.

BASE DA PESQUISA: EFEITOS NÃO-ESPECÍFICOS DA BCG

- BCG oferece ampla proteção contra doenças infecciosas além da TB
- Estudos clínicos demonstram que a vacinação com BCG está associada à redução de infecções respiratórias-Efeitos benéficos adicionais (efeitos não-específicos) da BCG



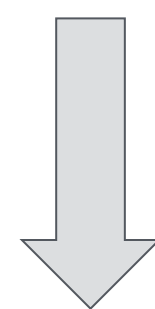
Kristensen et al, BMJ 2000



HIPÓTESE

BCG reduz o absentismo não planeado devido à doenças nos Profissionais de Saúde (PS)

- A emergência e rápida disseminação da pandemia da COVID-19 e seu significativo impacto na saúde que desafiava a capacidade hospitalar disponível- agravada pelo absentismo dos profissionais de saúde (PS)- chamou atenção urgente pela busca de soluções eficazes e prontamente disponíveis para mitigar os danos.



Vacinas pré-existentes: BCG?

Science Contents ▾ News ▾ Careers ▾ Journals ▾

SHARE PERSPECTIVE | VIEWPOINT: COVID-19

Can existing live vaccines prevent COVID-19?

Konstantin Chumakov^{1,2}, Christine S. Benn³, Peter Aaby⁴, Shyamasundaran Kottilil⁵, Robert Gallo^{2,5}
+ See all authors and affiliations

Science 12 Jun 2020:
Vol. 368, Issue 6496, pp. 1187-1188
DOI: 10.1126/science.abc4262

Article Info & Metrics eLetters

Cell Reports Medicine

ARTICLE | ONLINE NOW, 100073

Safety and COVID-19 Symptoms in Individuals Recently Vaccinated with BCG: a Retrospective Cohort Study

Simone J.C.F.M. Moorlag¹² • Rosanne C. van Deuren¹² • Cornelis H. van Werkhoven • ... Marc Bonten • Reinout van Crevel • Mihai G. Netea¹³ ✉ • Show all authors • Show footnotes

Open Access • Published: August 05, 2020 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100073>

OBJECTIVOS

OBJECTIVOS

Primário

- Testar se a vacinação com BCG pode reduzir o absenteísmo não planeado em profissionais de saúde (PS) devido à doenças infecciosas, incluindo a COVID-19.

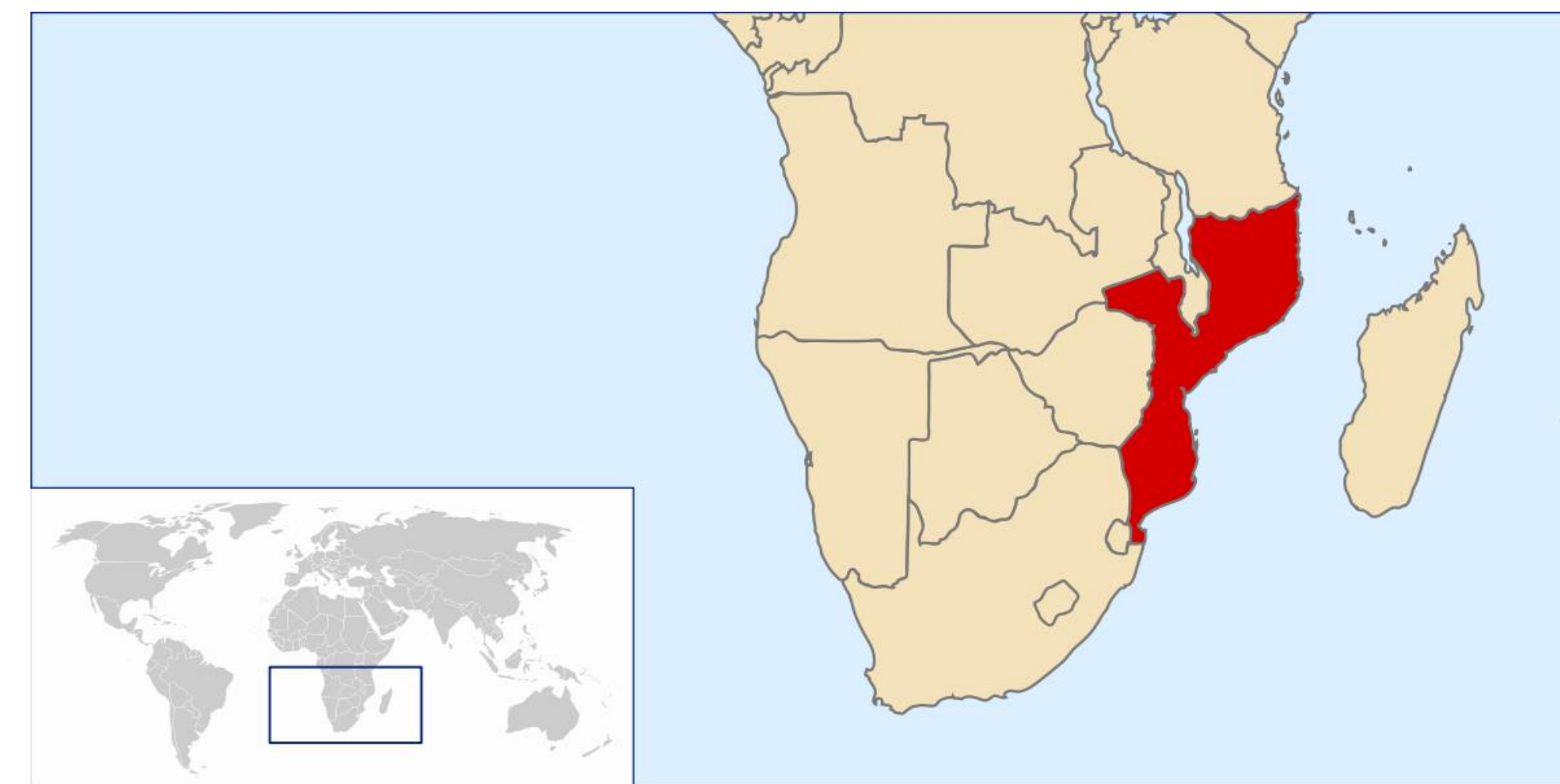
Secundários

- Reduzir o número de PS que desenvolve a COVID-19
- Reduzir o número de internamentos hospitalares devido à doença nos PS durante a pandemia
- Melhorar a capacidade de investigação clínica em Cabo Verde, Guiné-Bissau e Moçambique

MÉTODOS

LOCAIS DE ESTUDO

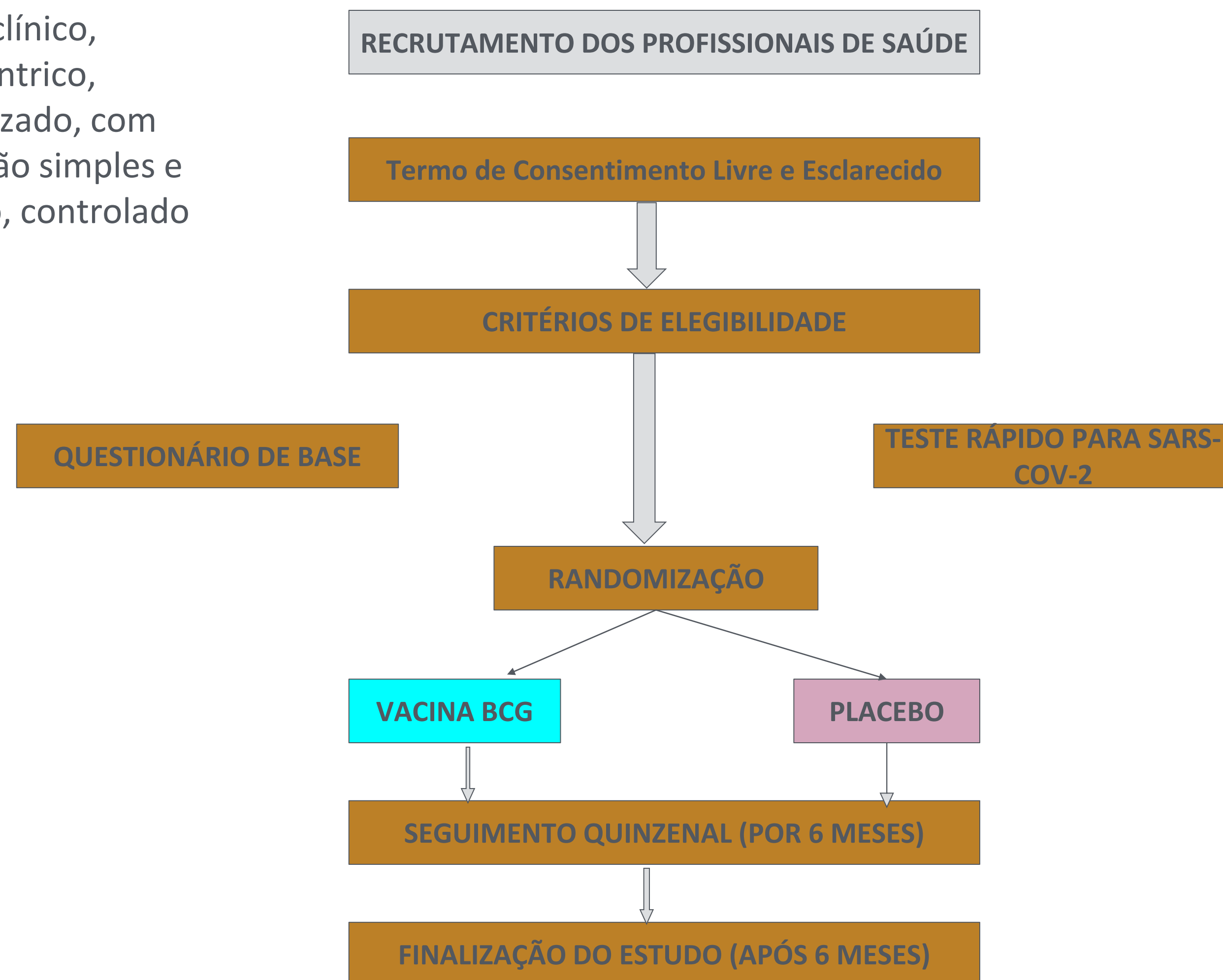
- Moçambique(MZ): Hospital Distrital da Manhiça (HDM) e periferias, e Hospital Geral Mavalane (HGM) pelo Centro de Investigação em Saúde de Manhiça de Abril à Dezembro 2021.



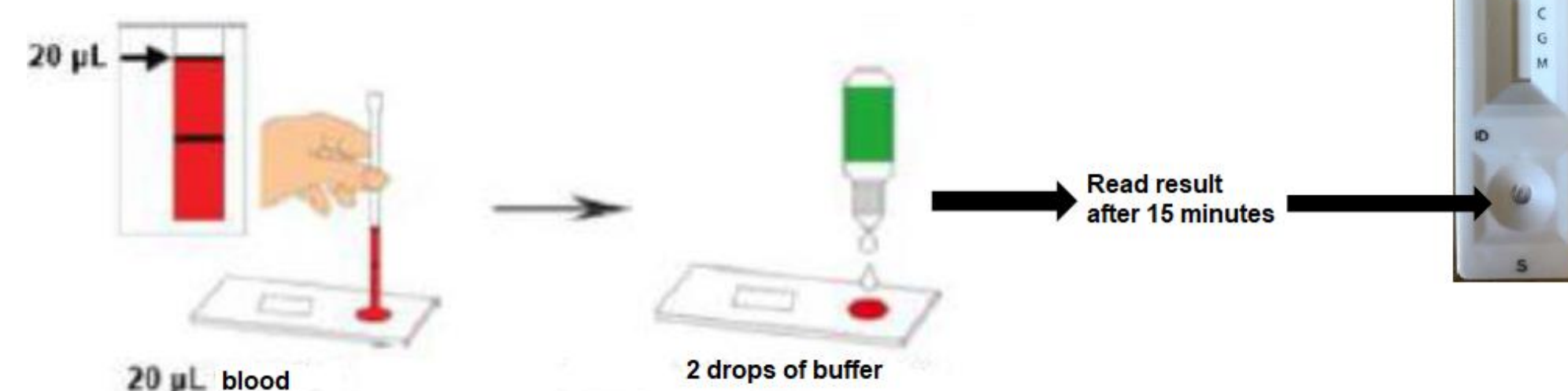
- Guiné-Bissau(GB): Simão Mendes National Hospital, Hospital de Tuberculose Raoul Follereau e US (Bandim, Belém, Cuntum, Antula, Djogoló) pelo Projecto Bandim em Dezembro de 2020 à Dezembro 2021.

DESENHO DO ESTUDO

Ensaio clínico,
multicêntrico,
aleatorizado, com
ocultação simples e
placebo, controlado



CTK Point-of-Care(POC) IgG/IgM



ELEGIBILIDADE

CrITÉrios de incluso

- Ser profissional de saúde (médico, enfermeiro ou outro) a trabalhar num dos hospitais onde decorria o estudo
- Idade ≥ 18 anos

CrITÉrios de excluso

- Alergia conhecida a (componentes da) BCG ou a acontecimentos adversos graves a administrao anterior da BCG
- Infeco conhecida anterior, ativa ou latente por *Mycobacterium tuberculosis*
- Febre (>38 C) nas últimas 24 horas
- Suspeita de infeo viral ou bacteriana ativa
- Sujeitos gravemente imunocomprometidos
- Infeco pelo HIV auto-reportada
- Gravidez
- Contraindicaes para vacinas vivas atenuadas
- No ter telemvel.

INTERVENÇÃO



Enfermeiro aplicando BCG/Placebo à um participante

- Volume: **0,1 ml** (dose padrão) de *Mycobacterium bovis* BCG
- Apresentação: **estirpe dinamarquesa 1331**, 2-8 × 10⁵ cf e diluente
- Comparador: **Placebo** 0,1 ml de solução salina (NaCl 0,9%)
- Via de administração: injeção **intradérmica**.

DEFINIÇÃO DOS RESULTADOS

Primários

Diferença entre o grupo **BCG vs Placebo** em relação ao número de **dias de absenteísmo** não planejado devido à doenças.

Secundários

Dias de absenteísmo não planejado devido à **COVID-19** e incidência acumulada de **internamentos hospitalares** devido à doenças (menos acidentes).

Absentismo não planejado- ausência ao trabalho devido à outras causas que não férias, licença parental e outras licenças previstas, assistência à família (incluindo licença de luto) e quarentena.

Os internamentos hospitalares- permanência num hospital por pelo menos uma noite ou mais por razões médicas.

RESULTADOS

FLUXOGRAMA DO BCG-COVID-RCT

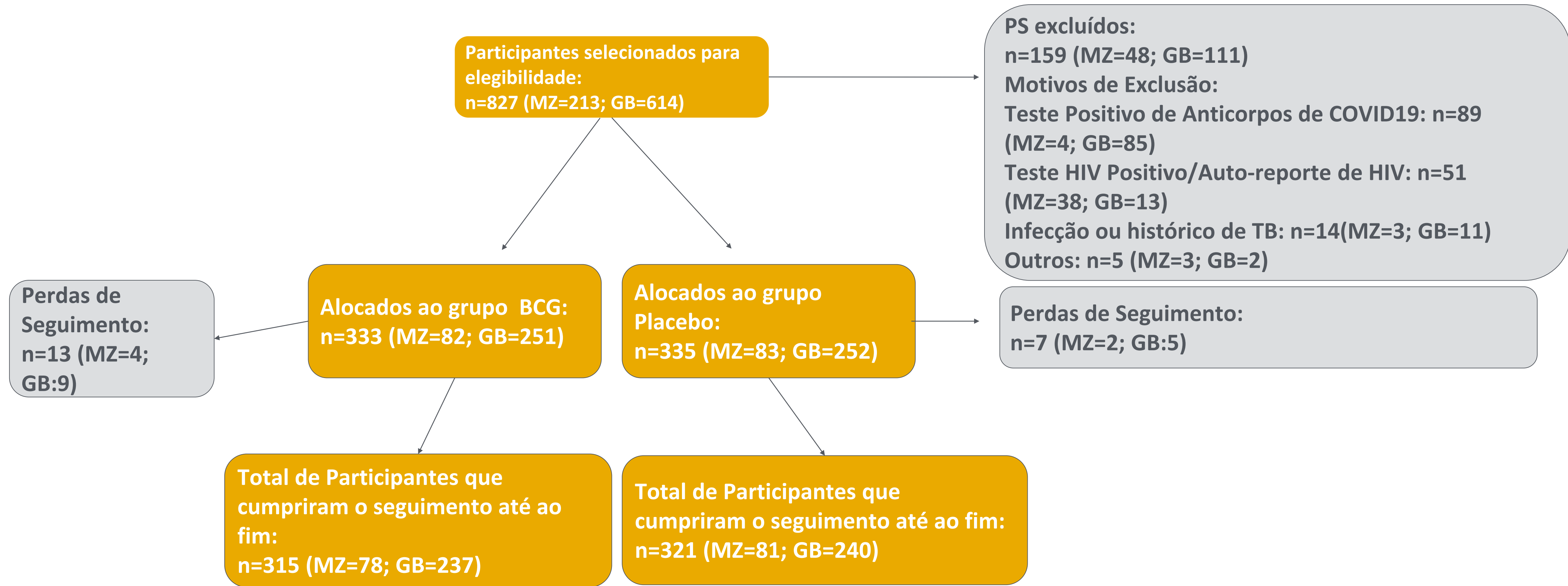


Fig 3: Fluxograma do ensaio clínico

PERFIL DOS PS RECRUTADOS NO BCG-COVID-RCT

Tabela 1: Características principais dos profissionais de saúde de Moçambique e Guiné-Bissau incluídos no ensaio, 2020-2022.



	Moçambique		Guiné-Bissau	
	BCG (n=82)	Placebo (n=83)	BCG (n=251)	Placebo (n=252)
Fatores demográficos				
Sexo, % masculino (n/N)	29 (24/82)	29 (24/83)	49 (123/251)	50 (126/252)
Idade, média (IQR)	35 (26-41)	33 (24-38)	35 (28-40)	34 (27-39)
Profissão				
Médicos, % (n/N)	1 (1/82)	2 (2/83)	7 (18/251)	7 (17/252)
Enfermeiros, % (n/N)	17 (14/82)	16 (13/83)	29 (74/251)	31 (77/252)
Outros, % (n/N)	82 (67/82)	82 (68/83)	63 (159/251)	63 (158/252)
Departamento Hospitalar				
Emergência, % (n/N)	11 (9/82)	7 (6/83)	4 (10/251)	4 (11/252)
Medicina, % (n/N)	4 (3/82)	2 (2/83)	13 (32/251)	10 (24/252)
Cirurgia, % (n/N)	2 (2/82)	2 (2/83)	2 (4/251)	2 (5/252)
Consultas, % (n/N)	7 (6/82)	8 (7/83)	4 (9/251)	3 (8/252)
Maternidade, % (n/N)	17 (14/82)	11 (9/83)	12 (30/251)	11 (27/252)
Pediatria, % (n/N)	16 (13/82)	20 (17/83)	21 (52/251)	26 (65/252)
Outros, % (n/N)	43 (35/82)	48 (40/83)	45 (114/251)	44 (112/252)
Cicatriz de BCG, %(n/N)	87 (71/82)	84 (70/83)	76 (192/251)	75 (188/252)
Vacinado p/ COVID-19, %(n/N)	73 (60/82)	69 (57/83)	57 (65/114)	61 (68/111)

EFEITO DA BCG NO ABSENTEÍSMO NÃO PLANEJADO ENTRE PS DURANTE A COVID-19

Tabela 2. O efeito da vacina BCG sobre o número de dias com absenteísmo por doença durante a pandemia de COVID-19 (2020-2022).

Absentéismo (por qualquer motivo)	Taxa de absenteísmo por 1000 dias de trabalho (dias de ausência/total de dias de trabalho)				Risco Relativo de BCG vs Placebo (Intervalo de Confiança-95%)		
	Moçambique		Guiné-Bissau		Moçambique	Guiné-Bissau	Combinada
	BCG (n=82)	Placebo (n=83)	BCG (n=251)	Placebo (n=252)			
	26 (274/10467)	24 (250/10465)	18 (458/26074)	14 (351/25933)			
Sexo							
Masculino	27 (82 / 2999)	19 (59 / 3127)	15 (215 / 13936)	10 (135 / 13794)	1.51 (0.17-5.92)	1.52 (0.57-3.26)	1.49 (0.63-3.08)
Feminino	26 (192 / 7468)	26 (191 / 7338)	20 (243 / 12138)	18 (216 / 12139)	1.05 (0.36-2.44)	1.26 (0.59-2.35)	1.17 (0.64-1.96)
Cicatriz de BCG							
Sim	29 (266 / 9050)	24 (210 / 8836)	18 (356 / 19954)	13 (249 / 19136)	1.33 (0.52-2.89)	1.61 (0.83-2.75)	1.55 (0.94-2.44)
Não	6 (8 / 1417)	25 (40 / 1629)	17 (102 / 6120)	15 (102 / 6797)	-	1.30 (0.25-4.47)	0.95 (0.25-2.58)
Profissão							
Médicos	114 (15 / 132)	0 (0 / 262)	10 (17 / 1640)	4 (7 / 1566)	-	3.20 (0.05-17.0)	10.3 (0.06-36.2)
Enfermeiros	23 (41 / 1769)	38 (62 / 1643)	22 (153 / 7093)	15 (103 / 6988)	-	1.87 (0.57-4.63)	1.61 (0.57-3.70)
Outros	25 (218 / 8566)	22 (188 / 8560)	17 (288 / 17341)	14 (241 / 17379)	1.20 (0.47-2.48)	1.20 (0.58-2.20)	1.16 (0.64-1.93)
Idade							
< 45 anos	19 (162 / 8458)	26 (224 / 8704)	20 (432 / 21997)	13 (299 / 22377)	0.74 (0.31-1.68)	1.58 (0.85-2.70)	1.32 (0.77-2.05)
>= 45 anos	56 (112 / 2009)	15 (26 / 1761)	6 (26 / 4077)	15 (52 / 3556)	12.1 (0.11-45.5)	0.53 (0.04-1.88)	0.89 (0.16-2.91)
Inclusões antes e depois da Introdução das vacinas COVID-19							
Antes	-	-	15 (211 / 13886)	12 (173 / 13878)	-	1.16 (0.48-2.31)	1.15 (0.52-2.19)
Depois	26 (274 / 10467)	24 (250 / 10465)	20 (247 / 12188)	15 (178 / 12055)	1.21 (0.52-2.46)	1.99 (0.80-4.32)	1.46 (0.80-2.51)

INCIDÊNCIA DA COVID-19 E NÚMERO DE INTERNAMENTOS HOSPITALARES NOS PS

Tabela 3. Incidência de Covid19 nos PS durante a pandemia de COVID-19 (2020-2022): Excluídos, os PS que já apresentavam anticorpos positivos contra COVID-19 no momento da inclusão ou que haviam sido vacinados contra COVID-19

	Incidência de COVID-19, % positivos (número de positivos/total de participantes)				Risco Relativo de BCG vs Placebo (Intervalo de Confiança-95%)		
	Moçambique		Guiné-Bissau		Moçambique	Guiné-Bissau	Combinada
	BCG (n=17)	Placebo (n=24)	BCG (n=167)	Placebo (n=156)			
Geral	35 (6/17)	8 (2/24)	23 (38/167)	22 (34/156)	4.79 (0.92-24.9)	1.05 (0.70-1.58)	1.19 (0.80-1.75)

Tabela 4. Taxa de Internamentos Hospitalares por várias causas durante a pandemia de COVID-19 (2020-2022).

	Taxa de episódios (taxa de incidência por 1000 dias/total de dias)				Proporção de BCG vs Placebo (Intervalo de Confiança-95%)		
	Moçambique		Guiné-Bissau		Moçambique	Guiné-Bissau	Combinada
	BCG (n=82)	Placebo (n=83)	BCG (n=251)	Placebo (n=252)			
Internamentos por todas as causas, taxa de internamento (número de internamentos/total de dias)							
Geral	0.14 (2/14742)	0.27 (4/14995)	0.02 (1/45332)	0.04 (2/45405)	0.51 (0.09-2.77)	0.51 (0.05-5.59)	0.51 (0.13-2.03)

FORTALECIMENTO DA CAPACIDADE DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA: CABO VERDE

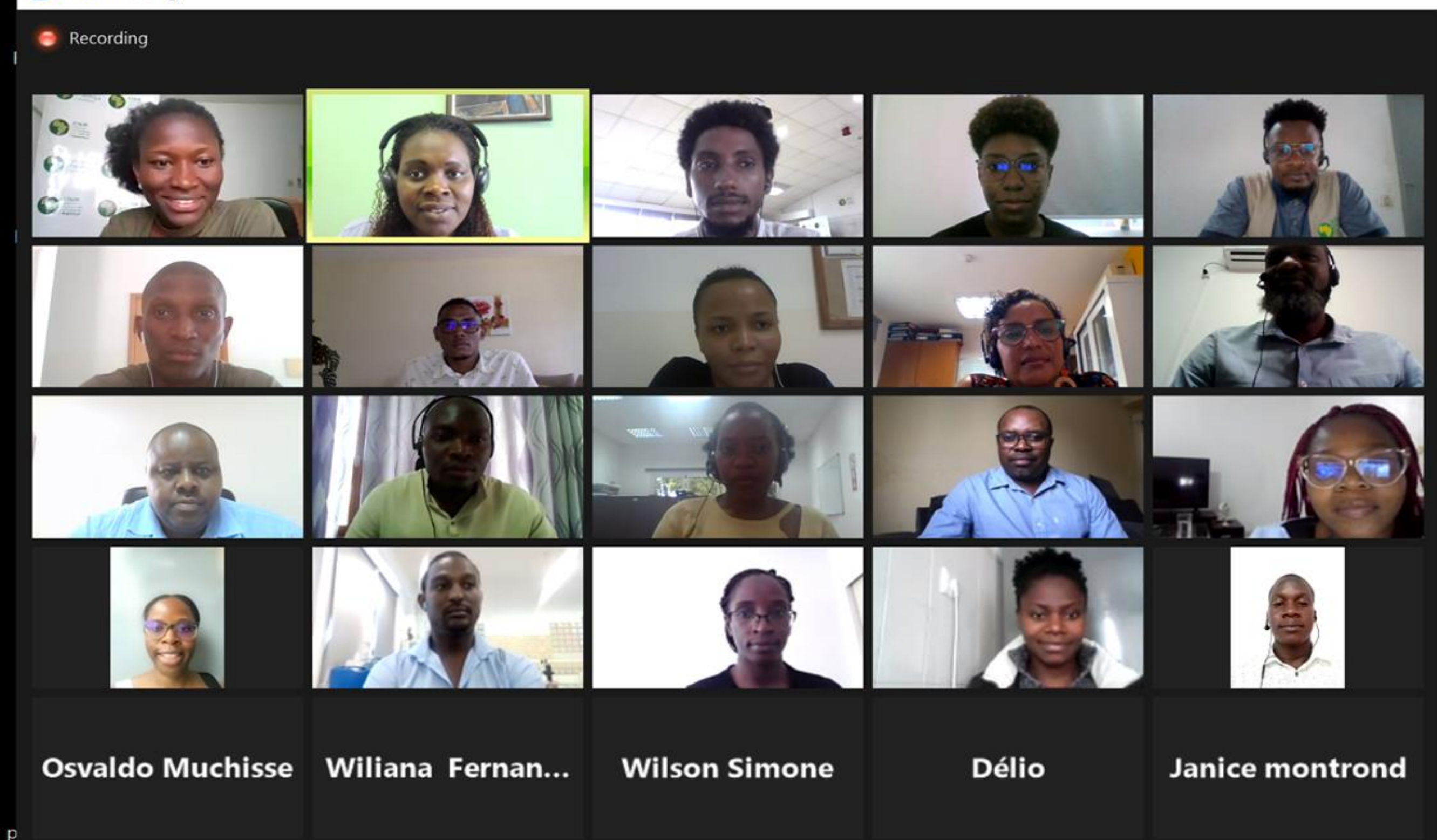
- Não aprovação do protocolo em Cabo-Verde
- Necessidade de adaptação do protocolo original para um estudo de 2 países
- Cabo Verde: estudo observacional visando estudar os fatores associados à transmissão e dinâmica da Infecção por SARS-CoV-2 entre os PS.
- O Ministério da Saúde de Cabo Verde criou um Grupo de Trabalho Nacional sobre Legislação da Investigação Clínica (Despacho n.º2/2021) para coordenar e acompanhar o processo de elaboração e implementação de um quadro legal no campo de pesquisa biomédica, ensaios clínicos e pesquisa em saúde pública.



FORTALECIMENTO DA CAPACIDADE DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Zoom Meeting

Recording



Participants (25)

Find a participant

- Teresa Machai Macete, CIS... (Me)
- LN Lidia Nhamussua (Host)
- A Acalia
- AN Agostinho Neves
- CM Carla Malay
- D Délio
- EM Elisabete M. Barros
- EC Emencio Chiposse
- GXirinda
- H Herlander
- I inhambongo

Invite Mute Me Reclaim Host

Meeting Chat

- Treino virtual de **Introdução ao RedCap** (*Research Electronic Data Capture platform*)
- 21 -23 Dezembro de 2022
- Participantes: 43 (20♀)
- Instituições Acadêmicas e de Pesquisa
- Facilitador: Khalid Bapu, CISM (gestor de dados)
- Moderado conjuntamente pelos departamentos de Formação e Centro de Dados do CISM.



CONCLUSÕES

A BCG NÃO PODE REDUZIR O ABSENTISMO NOS PS EM MZ E GB (RR=1,19)

- Nenhuma proteção contra infecções por COVID-19 foi observada na análise combinada, HR=1,19 (0,80-1,75).
- A BCG mostrou tendência a reduzir o risco de doença grave em termos de risco de internamentos hospitalares. Tendência a proteção sobre hospitalização, HR=0,51 (0,13-2,03) na análise combinada.
- Embora o BCG-COVID-RCT não tenha sido implementado em Cabo Verde, a situação levantou à consciência política e científica sobre a necessidade urgente de desenvolver quadros institucionais e legais para a investigação clínica em Cabo Verde.

AGRADECIMENTOS

PS DAS US/INSTITUIÇÕES PARCEIRAS:



DESDE 1902



INSTITUTO DE HIGIENE E
**MEDICINA
TROPICAL**
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

FACULDADE DE
MEDICINA
FUNDADA EM 1963

UNIVERSIDADE DE
CABO VERDE
uni

SDU
UNIVERSITY OF
SOUTHERN DENMARK

E D C T P

Projecto patrocinado pela:
Parceria Europeia e de Países em Desenvolvimento para Ensaios Clínicos (EDCTP)



INTERESSADO EM PARTICIPAR?

O combate ao novo Coronavírus não para!

Todos os voluntários passarão por exames para verificar sobre o seu estado de saúde antes de tomar a vacina.

Metade dos participantes do estudo receberá a vacina BCG e a outra, soro fisiológico (placebo). Vamos acompanhá-lo durante seis meses por chamadas telefónicas de quinze em quinze dias.

TOMOU A VACINA CONTRA COVID-19. SERÁ QUE PODE PARTICIPAR?

Durante os 100 anos de utilização da vacina BCG, não foi registada nenhuma interação negativa entre esta e qualquer outra vacina, mas pelo contrário, a BCG tem mostrado ser responsável por induzir uma proteção mais ampla contra várias doenças respiratórias, bem como por reforçar o efeito imunológico de outras vacinas.

Estudo BCG para melhorar a saúde dos profissionais de saúde

***QUEM PODE PARTICIPAR?**

- Profissional de saúde (médico, enfermeiro, técnico de medicina, auxiliar de limpeza, farmacêutico, RH ou outro) que trabalham num dos hospitais onde decorre o estudo;
- Ter idade ≥18 anos.

***QUEM NÃO PODE PARTICIPAR?**

- Pessoas com Infecção conhecida por tuberculose
- Mulheres grávidas

Contamos consigo!







Panfleto usado nas reuniões de mobilização aos PS



Encontro de Disseminação de Resultados: Setembro de 2022, Cidade da Praia-Cabo Verde



cism
centro de
investigação
em saúde de
manhica

www.cismmanhica.org



Ministério da Saúde



cooperación
española



INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE
MOÇAMBIQUE



UNIVERSIDADE
EDUARDO
MONDLANE



ISGlobal