

SÍNDROME PÓS-COVID E ASSINATURAS IMUNOLÓGICAS EM PACIENTES RANDOMIZADOS PARA VACINA INTRADÉRMICA DE BACILO CALMETTE-GUERIN (BCG) OU PLACEBO

Prof. Dr. LEONARDO OLIVEIRA REIS

Instituição Principal

Prof. Dr. Leonardo O. Reis
MD MSc PhD

Professor livre docente urologia
Produtividade pesquisa CNPQ
Uroscience

- **Marcio Chaim Bajgelman**

Laboratório Nacional de
Biociências (LnBio)/Centro
Nacional de Pesquisa em Energia
(CNPEM), Universidade Estadual
de Campinas, UNICAMP.

- **Kleber Gomes Franchini**

Laboratório Nacional de Biociências
(LnBio)/Centro Nacional de Pesquisa
em Energia (CNPEM), Universidade
Estadual de Campinas, UNICAMP.



UNICAMP



LNBio

- **Antônio Carlos Rosário Vallinoto**, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém -PA, Brasil
- **Ricardo Wagner Dias Portela**, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador - BA, Brasil
- **Fabíola Cardillo**, Fundação Instituto Oswaldo Cruz - Bahia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador - BA, Brasil
- **Washington Luiz Conrado dos Santos**, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador - BA, Brasil



- **Vasco Ariston de Carvalho Azevedo**, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - MG, Brasil
- **Liza Figueiredo Felicori Vilela**, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - MG, Brasil
- **Quoc-Dien Trinh**, Associate Professor of Surgery, Harvard Medical School, Urology

Centros de recrutamento

Edital 12/2021 – Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação (PDPG) –
Impactos da Pandemia



**Hospital Municipal de Paulínia, Paulínia
- SP, Brasil.**



**Centro de Saúde da Comunidade, CeCom
- UNICAMP, Campinas-SP, Brasil**

Review

BCG-induced protection: Effects on innate immune memory

Mihai G. Netea*, Reinout van Crevel*

Department of Internal Medicine
Nijmegen, The Netherlands

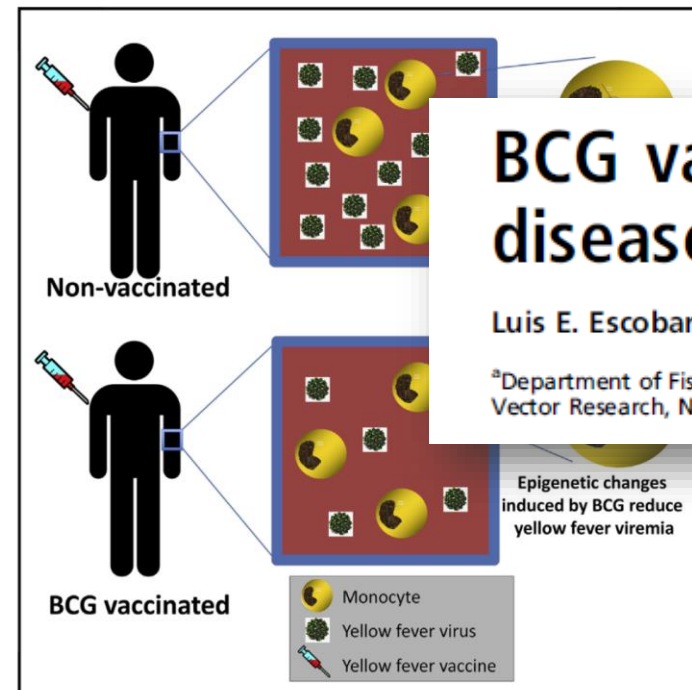
ARTICLE

Keywords:
BCG
Innate immune response
Trained immunity
Tuberculosis

Cell Host & Microbe

BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity

Graphical Abstract



Authors

Rob J.W. Arts,
Simone J.C.F.M. Moorlag,
Boris Novakovic, ...

BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Luis E. Escobar^{a,1}, Alvaro Molina-Cruz^b, and Carolina Barillas-Mury^{b,1}^aDepartment of Fish and Wildlife Conservation, Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, VA 24601; and ^bLaboratory of Malaria and Vector Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892

monocytes that correlates with protection against experimental viral infection. Reduction of viremia correlated with upregulation of non-specific IL-1 β production, and genetic polymorphisms in the IL-1 pathway affect the induction of trained immunity by BCG.

to da Pós-Graduação (PDPG) –
miação

inst tuberculosis
ts on mycobac-
its introduction
protection against
of certain malign-
ects on adaptive
tic mechanisms

Arts et al. Cell reports. 2016 Dec 6;17(10):2562-71

Arts,et al. (2018).Cell host & microbe 23(1), 89-100.

E105; Antonelli et al. PNAS. 2020 Jul 17.

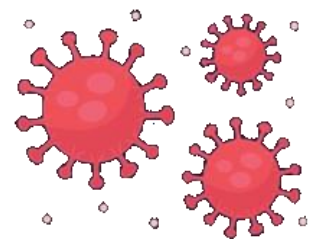
Netea MG, van Crevel R.Seminars in immunology. 2014; Vol.
26, No. 6, pp. 512-517. Academic Press.

Objetivos gerais

Edital 12/2021 – Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação (PDPG) –
Impactos da Pandemia

Identificar em pacientes convalescentes de COVID-19 vacinados com BCG ou placebo:

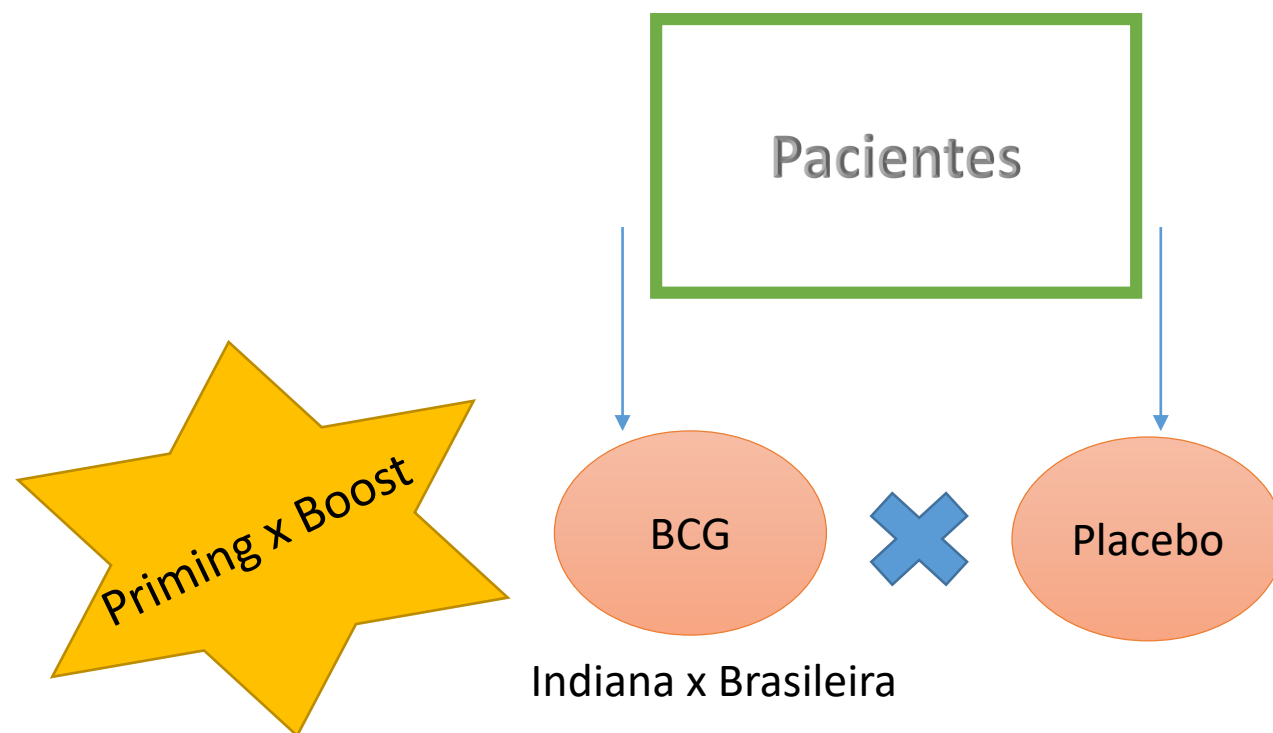
- Padrões/assinaturas imunológicas em resposta ao SARS-CoV-2
- Impacto do efeito terapêutico da vacina na síndrome Pós-COVID

**BATTLE TRIAL**

***COVID-19: BCG As Therapeutic
Vaccine, Transmission Limitation, and
Immunoglobulin Enhancement
(BATTLE) – Capes Notice nº 11/2020***

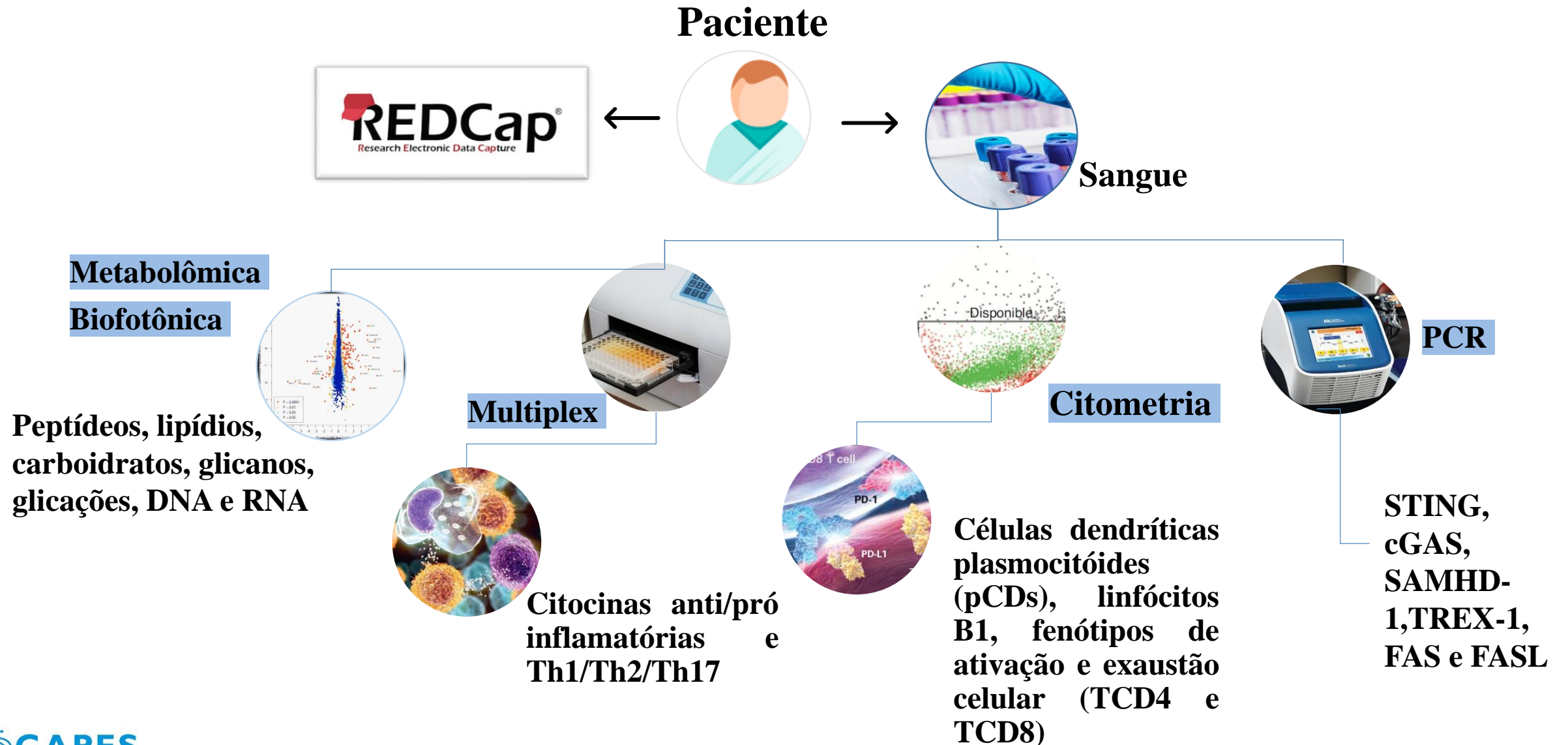
Objetivos específicos

Edital 12/2021 – Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação (PDPG) –
Impactos da Pandemia



Objetivos específicos

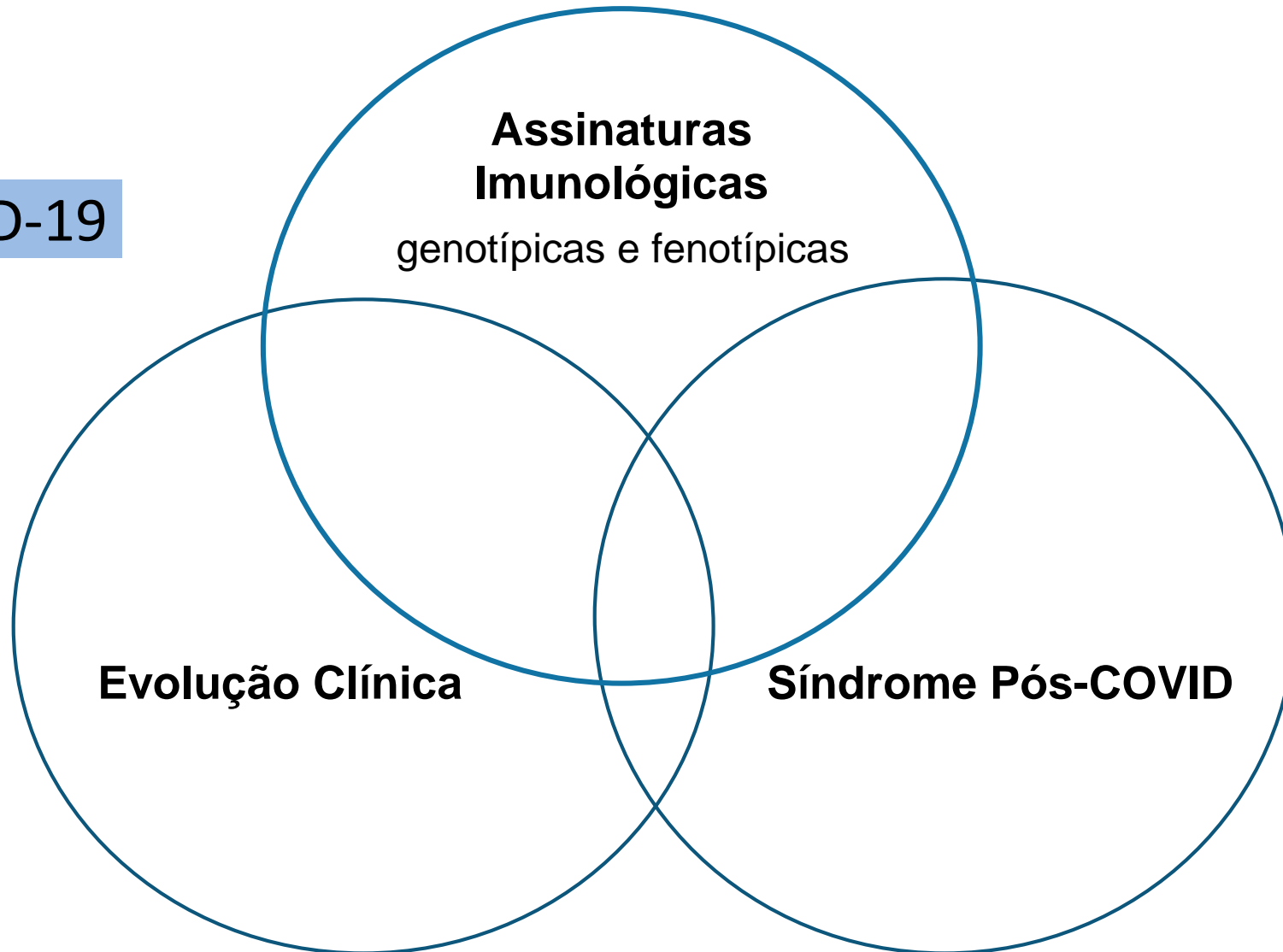
Edital 12/2021 – Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação (PDPG) –
Impactos da Pandemia



Objetivos específicos

Edital 12/2021 – Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação (PDPG) –
Impactos da Pandemia

COVID-19



Cronograma de execução e apresentação de resultados

SEMINÁRIO MARCO ZERO

Edital 12/2021 – Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação (PDPG) – Impactos da Pandemia

Atividades	2022						2023/2024						2025						2026
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1
Coleta material complementar																			
Transferência material biológico																			
Coleta Dados																			
Testes Diagnósticos																			
Análise dados/ Redação e publicação																			

**Symptoms that predict positive COVID-19 testing and hospitalization: an analysis of 9,000
patients**

*Mehrsa Jalalizadeh; Patricia A. F. Leme; Keini Buosi; Franciele A. V. Dionato; Cristiane F.
Giacomelli; Luciana S.B. Dal Col; Karen L. Ferrari; Ana Carolina Pagliarone; Lucas M. Gon;
Douglas F.O. Cezar; Akbar A. Esfahani; Leonardo O. Reis.*

UroScience, School of Medical Sciences, University of Campinas, UNICAMP and Pontifical
Catholic University of Campinas, PUC-Campinas, Brazil.

RUNNING TITLE: Predicting positive COVID-19 testing and hospitalization

**Time-analysis of COVID-19 dispersion among health care workers and the general
population**

*Patricia A. F. Leme; Mehrsa Jalalizadeh; Franciele A. V. Dionato; Keini Buosi; Luciana S.B.
Dal Col; Cristiane F. Giacomelli; Karen L. Ferrari; Ana Carolina Pagliarone; Lucas M. Gon;
Cristiane L. Maia; Akbar A. Esfahani; Leonardo O. Reis.*

UroScience, School of Medical Sciences, University of Campinas, UNICAMP and Pontifical
Catholic University of Campinas, PUC-Campinas, Brazil.

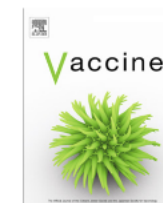
RUNNING TITLE: COVID-19 pandemic among health care workers



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



BCG vaccine safety in COVID-19 convalescent adults: BATTLE a randomized controlled trial



Franciele A.V. Dionato^{a,1}, Mehrsa Jalalizadeh^{a,1}, Keini Buosi^a, Marília B. Visacri^b, Luciana S.B. Dal Col^a,
Cristiane F. Giacomelli^a, Patricia A.F. Leme^a, Cristiane L. Maia^a, Patricia Moriel^b, Leonardo O. Reis^{a,c,*}

^aUroScience, School of Medical Sciences, University of Campinas, UNICAMP, and the Pontifical Catholic University of Campinas, PUC-Campinas, Brazil

^bDepartment of Pharmacology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas (SP), Brazil

^cCenter of Life Sciences, Pontifical Catholic University of Campinas, PUC-Campinas, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 March 2022

Received in revised form 4 June 2022

Accepted 12 June 2022

Available online 20 June 2022

Keywords:

BCG vaccine

COVID-19

SARS-CoV-2

BCG Lesion

ABSTRACT

Introduction: The safety of BCG revaccination is uncertain and there is no data on its use in patients with COVID-19.

Methods: COVID-19 convalescent adults confirmed by SARS-CoV-2 RT-PCR in South-America were 1:1 randomized in the first 14 days of symptoms to BCG intradermal vaccine or placebo and evaluated for adverse events on days 7, 14, 21, and beyond 40 days. Clinical Trial Registration: NCT04369794.

Results: 151 placebo and 148 BCG patients were included in the final analysis, with an average age of 40.7 years. No severe adverse event to BCG was reported. On day 7, 130 (87.8%) of the BCG recipients had local reaction, average size of 10.6 ± 6.4 mm, compared to only 2 (1.3%) placebos. Lesions gradually shrunk in size (mean 10.5 mm, 9.7 mm, and 6.8 mm at 14, 21, and beyond 40 days, respectively). The number of symptoms in any of the visits was not different between groups, and anosmia resolved earlier (25.7% vs 27.1%, $p = 0.1$; OR = 1.70, 1.01, 0.68, 0.63) in the BCG group.



Original Article

doi: 10.1111/joim.13523

Randomized clinical trial of BCG vaccine in patients with convalescent COVID-19: Clinical evolution, adverse events, and humoral immune response

■ Mehrsa Jalalizadeh¹, Keini Buosi¹, Franciele A. V. Dionato¹, Luciana S. B. Dal Col¹, Cristiane F. Giacomelli¹, Karen L. Ferrari¹, Ana Carolina Pagliarone¹, Patrícia A. F. Leme¹, Cristiane L. Maia¹, Reza Yadollahvandmiandoab¹, Quoc-Dien Trinh², Kleber G. Franchini³, Marcio C. Bajgelman³ & Leonardo O. Reis^{1,4} 

From the ¹Department of UroScience, School of Medical Sciences, State University of Campinas—UNICAMP, Campinas, Brazil; ²Brigham and Women's Center for Surgery and Public Health, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ³Brazilian Center for Research in Energy and Materials, CNPEM, Brazilian Biosciences National Laboratory—LNBio, Campinas, Brazil; and ⁴Center for Life Sciences, Pontifical Catholic University of Campinas, Campinas, Brazil

Abstract. Jalalizadeh M, Buosi K, Dionato FAV, Dal Col LSB, Giacomelli CF, Ferrari KL, et al. Randomized clinical trial of BCG vaccine in patients

the 6-week follow-up visit than placebo (anosmia: 83.1% vs. 68.7% healed, $p = 0.043$, number needed to treat [NNT] = 6.9; anosmia: 81.2%

- Redução de **ageusia** e **anosmia** em mais de 20% no grupo BCG
- Grupo BCG foi menos propenso a apresentar mialgia (5% vs 14%, $p = 0.0377$) e artralgia (1% vs 8,5%, $p = 0.0206$)
- Menor produção de IgG em indivíduos com histórico de vacinação com BCG
- Redução da afinidade de IgG calculada pela razão neutralização/IgG no grupo BCG
- Provável predomínio de resposta imune celular reforçada pela redução tanto de IgG anti-SARS-CoV-2 quanto de sintomas nesses indivíduos

Resultados esperados:

- Conhecer o impacto da infecção por SARS-CoV-2 no sistema imune a médio e longo prazo principalmente na presença de síndrome Pós COVID ou sequelas
- Expandir conhecimento da segurança e impacto do BCG:
 - 1) na incidência de sequelas e síndrome Pós-COVID;
 - 2) no padrão de resposta imune inata e adaptativa de pacientes que desenvolveram síndrome Pós-COVID em comparação com aqueles com resolução completa.

Conclusão

Edital 12/2021 – Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação (PDPG) –
Impactos da Pandemia

Projeção de Futuro:

- Contribuir para o entendimento de consequências de médio e longo prazo da COVID-19
- Avaliação terapêutica promissora do BCG (baixo custo, disponível e seguro com décadas de experiência prévia) com potencial prevenção e minimização de danos de médio e longo prazo
- Fornecer evidências científicas para orientar desenhos de estudos futuros, políticas públicas e medidas de enfrentamento.

Obrigado

