



Alergias e vacinas contra a COVID-19

Allergies and vaccines against COVID-19

Lorena de Castro Diniz^{1,2}, Pedro Giavina-Bianchi^{1,3}, Ekaterini Simões Goudouris^{1,4},
Carolina Cardoso de Mello Prando¹, Dewton de Moraes Vasconcelos^{1,5},
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho^{1,3}

RESUMO

As vacinas são reconhecidas como uma das conquistas do século passado de maior impacto em Saúde Pública, reduzindo de modo significativo a morbidade e mortalidade associadas a grande número de doenças infecciosas. No entanto, em casos raros, as vacinas podem causar doença ou eventos adversos pós-vacinação (EAPV). Os imunologistas clínicos e alergistas possuem um papel muito importante nesse momento em que mundialmente buscamos imunizar a população contra a COVID-19. Eles devem fornecer apoio aos indivíduos orientando sobre o diagnóstico e tratamento de EAPV, incluindo anafilaxia, e, ainda, apoiar e encorajar os pacientes a se vacinarem, mesmo após eventos adversos, desde que leves ou moderados.

Descritores: SARS-CoV-2, COVID-19, imunização, vacina, alergia, anafilaxia.

As doenças alérgicas atingem cerca de 30% da população mundial, afetando principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens. Formam um grupo complexo e heterogêneo de doenças cuja evolução quase sempre é crônica, o que obriga o constante cuidado e atenção, além de acompanhamento clínico prolongado.

As infecções estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade, inclusive em pacientes alérgicos, visto que tais condições induzem a disfunções do sistema imunológico, de graus variados

ABSTRACT

Vaccines are known as one of the achievements of the last century with greatest impact on public health, significantly reducing morbidity and mortality associated with a large number of infectious diseases. However, in rare cases, vaccines may cause disease or adverse events following immunization. Clinical immunologists and allergists have a very important role in the worldwide vaccination against COVID-19. They should provide support to individuals by advising on the diagnosis and treatment of adverse events following immunization, including anaphylaxis, and also support and encourage patients to be vaccinated, even after adverse events, as long as they are mild or moderate.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, immunization, vaccine, allergy, anaphylaxis.

para cada caso, sendo o tratamento baseado no uso de drogas potencialmente imunossupressoras. Além disso, a presença de comorbidades e as frequentes hospitalizações também contribuem para o aumento da suscetibilidade às infecções.

As vacinas são reconhecidas como uma das conquistas do século passado de maior impacto em Saúde Pública, reduzindo de modo significativo a morbidade e mortalidade associadas a grande número de doenças infecciosas. No entanto, em casos raros, as vacinas podem causar doença ou eventos adversos

1. Comissão COVID-19 da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI.
2. Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais - Goiânia, GO, Brasil.
3. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.
4. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da UFRJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Imunologista do Departamento de Dermatologia do HCFMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 02/03/2021, aceito em: 12/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):30-2.

pós-vacinação (EAPV). Em um estudo nacional publicado em 2005, de 157 casos de eventos adversos a vacinas, as reações de hipersensibilidade corresponderam a 13,4% dos casos de reações sistêmicas.

Orienta-se que o alergista/imunologista avalie a situação vacinal de seus pacientes e recomende as vacinas indicadas nos calendários de imunizações para as diferentes faixas etárias – sempre respeitando as contraindicações ou possíveis precauções e cuidados especiais. Além de contribuir para a indicação da imunização necessária, o alergista/imunologista também deve estar preparado para lidar com os eventos adversos relacionados às vacinas, de tal modo que possa estabelecer o diagnóstico com precisão e orientar adequadamente os pacientes.

Apesar do principal componente de uma vacina ser o antígeno do agente infeccioso responsável por induzir a produção de anticorpos protetores, existem constituintes adicionais, chamados excipientes, que variam conforme o fabricante e o processo de fabricação do imunizante, havendo potencial para ocasionar eventos adversos. Esses componentes são adicionados à formulação da vacina, com o objetivo de desencadear uma resposta imunológica robusta, prevenir contaminação por bactérias ou ainda estabilizar a vacina para transporte/armazenamento. Dentre eles podemos citar: adjuvantes (ex.: hidróxido de alumínio); estabilizadores (ex.: gelatina); conservantes (ex.: timerosal); antibióticos (ex.: neomicina). Além disso, o meio de cultivo biológico (ex.: proteína do ovo) do patógeno durante o processo de produção da vacina também pode contribuir para reações alérgicas pós-vacinais.

Desse modo, a grande diversidade de possíveis alérgenos, aliada à variedade das técnicas de produção, de fabricantes e componentes, torna difícil a comparação dos estudos sobre alergia às vacinas e a determinação exata dos riscos de reações alérgicas. Fatores regionais também contribuem para isso, uma vez que os calendários de vacinação e a composição das vacinas variam nos diferentes países. Somado a isso, devemos levar em consideração as características genéticas populacionais, que podem predispor e influenciar na frequência dos eventos adversos.

A maioria dos pacientes tem indicação de receber as vacinas contra COVID-19, mas para isso é importante sabermos avaliar o risco da vacinação, de acordo com os constituintes de cada vacina já autorizada para uso. As vacinas contra o SARS-CoV-2 disponíveis até o momento, não contêm látex, gelatina, proteína do leite ou do ovo. Por essa razão,

os pacientes com diagnóstico de alergia alimentar não apresentam contraindicação para receber este imunizante.

Pacientes com história de reação anafilática a vacinas anteriores ou a medicamentos injetáveis, devem ser individualmente avaliados, com orientação de contraindicação, substituição ou vacinação em ambiente preparado para uma possível reação anafilática. Essa avaliação deve levar em conta a composição da vacina disponível para aplicação, uma vez que há várias sendo disponibilizadas mundialmente para a população.

Os excipientes são os principais agentes desencadeadores de respostas alérgicas mediadas por IgE e reações imediatas pós-vacinais. Nos últimos anos houve um esforço da indústria farmacêutica em reduzir o conteúdo de proteína do ovo e de gelatina na formulação de vacinas, e foi observada redução de reações alérgicas a esses componentes.

Para aumentar a solubilidade de medicamentos e vacinas à água, são comumente utilizados os componentes polissorbato e polietilenoglicol (PEG). O polissorbato já foi identificado como causa rara de reação alérgica pós-vacinal (1ª dose), e pode ter ocorrido devido a sensibilização prévia do paciente com polissorbato 80. Já o PEG não foi utilizado anteriormente na formulação de vacinas.

As vacinas de mRNA para COVID-19, tanto da farmacêutica Pfizer-BioNTech como Moderna, contêm PEG para estabilização da nanopartícula lipídica contendo o material genético viral. Porém, essa molécula difere em peso e estrutura molecular do PEG utilizado em medicamentos, cremes, lubrificantes e alimentos.

Por outro lado, as vacinas contra COVID-19 das farmacêuticas AstraZeneca e Johnson & Johnson, possuem polissorbato 80 em sua formulação. Essa molécula possui estrutura semelhante ao PEG, sendo um excipiente amplamente utilizado em vários produtos médicos, entre eles vitaminas, vacinas e medicamentos para o tratamento de câncer. Além disso, 70% dos agentes biológicos injetáveis e anticorpos monoclonais usados para tratamento possuem polissorbato (a maioria polissorbato 80) em sua composição.

Há vários relatos de anafilaxia em pacientes que receberam produtos biológicos contendo polissorbato, embora haja limitação *in vivo* e *in vitro* para apoiar isso, e a sensibilização isolada por meio de polissorbatos parece rara e menos comum do que por meio de PEG, que possui peso molecular mais alto. Com

base nessas informações, alergistas têm levantado a hipótese de que as reações alérgicas imediatas à vacinação contra a COVID-19, com as vacinas acima descritas, ocorrem devido a sensibilização prévia com PEG ou polissorbato, podendo haver ainda, resposta de reação cruzada entre essas moléculas. PEG 3350 (ex.: Miralax), polissorbato 80 (ex.: colírios lubrificantes, vacina Pevnar[®]) ou polissorbato 20 (vacina contra Hepatite A ou Twinrix[®]) podem, em teoria, ser testados usando técnicas como o *prick test* ou teste intradérmico. Dessa forma, o teste cutâneo pode contribuir na tomada de decisão sobre a vacinação contra a COVID-19 em pacientes com história de reação alérgica imediata grave a vacinas ou constituintes.

Até o momento, no Brasil, além da vacina da AstraZeneca, há também a Coronavac[®] (Sinovac-Instituto Butantan) liberada para uso emergencial. A Coronavac[®] é baseada no vírus SARS-CoV-2 inativado e tem como excipientes: hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio, água para injetáveis e hidróxido de sódio para ajuste de pH. Não há a adição de conservantes em sua composição. O hidróxido de alumínio atua como adjuvante, ou seja, contribui para potencializar o efeito da vacina, fazendo com que esta gere uma resposta imune mais forte, rápida e duradoura. Atualmente, várias vacinas disponíveis (ex.: tétano, difteria, coqueluche, hepatites A e B, meningite B, HPV, *Streptococcus pneumoniae*) utilizam sais de alumínio como adjuvantes em sua formulação.

Durante os ensaios clínicos, a hipersensibilidade alérgica ou imediata aos componentes da formulação foi relatada como sendo uma reação adversa incomum ($> 1/1000$ e $\leq 1/100$). De toda forma, segundo orientações do fabricante, a Coronavac[®] deve ser usada com cautela em pacientes com histórico de reação alérgica prévia a outras vacinas ou a algum destes componentes. Deve haver disponibilidade de adrenalina na unidade de vacinação, e os pacientes devem permanecer em observação por 30 minutos após a imunização.

Mediante todos os fatores descritos acima, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) propôs um questionário a ser aplicado aos pacientes antes da administração de vacinas contra a COVID-19. São

quatro perguntas que visam responder (1) história de alergia grave a algum medicamento injetável (IV, IM ou SC); (2) história de reação alérgica vacinal grave; (3) história de reação alérgica a algum outro alérgeno (ex.: venenos, alimentos, látex); e (4) história de reação alérgica imediata ou grave a PEG, polissorbatos ou polioxil 35 óleo castor (ex.: paclitaxel), presentes em medicações injetáveis ou vacinas.

Por fim, os alergistas possuem um papel muito importante nesse momento em que mundialmente buscamos imunizar a população contra a COVID-19. Eles devem fornecer apoio aos indivíduos orientando sobre o diagnóstico e tratamento dos EAPV, incluindo anafilaxia, e, ainda, apoiar e encorajar os pacientes a se vacinarem, mesmo após eventos adversos, desde que leves ou moderados.

Referências

1. Andersen DV, Jørgensen IM. MMR vaccination of children with egg allergy is safe. *Dan Med J*. 2013;60(2):A4573. PMID: 23461988.
2. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1423-37. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.047.
3. Institute for Vaccine Safety. Excipients in Vaccines per 0.5 mL dose [site na internet]. Disponível em: <https://vaccinesafety.edu/components-excipients.htm>. Acessado em: 21/12/2020.
4. Instituto Butantan. Bulas [site na internet]. Disponível em: <https://vacinacovid.butantan.gov.br/bulas>. Acessado em: 18/02/2021.
5. MD Saúde. Vacinas com alumínio são perigosas? [site na internet]. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/doencas-infecciosas/vacinas-aluminio/>. Acessado em: 18/02/2021.
6. Nakayama T, Aizawa C. Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:591-2. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2000.108433>.
7. Stone CA Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(12):2694-706. doi: 10.1111/bcp.14112.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho
E-mail: ana.marinho@hc.fm.usp.br