



Vacina COVID-19 em pacientes com urticária – Posicionamento do Departamento Científico de Urticária da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)

COVID-19 vaccine in patients with urticaria – Position statement of the Scientific Department of Urticaria of the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI)

Gabriela Andrade Coelho Dias¹, Leila Vieira Borges Trancoso Neves²,
Fernanda Lugão Campinhos³, Daniela Farah Teixeira Raeder⁴, Larissa Silva Brandão⁵,
Régis Albuquerque Campos⁶, Alfeu Tavares França⁷, Rozana F. Gonçalves⁸, Eli Mansour⁹,
Janaina Michele Lima Melo¹⁰, Dirlene Brandão de Almeida Salvador¹¹, Solange Oliveira Rodrigues Valle⁷,
Carolina Tavares de Alcântara¹², Rosana Câmara Agondi¹³, Luis Felipe Ensina⁵

RESUMO

Com o início do programa de vacinação contra a COVID-19 no Brasil, surgiu uma série de questionamentos relacionados ao uso dos imunizantes em pacientes com doenças imunoalérgicas. Neste documento, o Departamento Científico de Urticária da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) se posiciona revisando as principais dúvidas relacionadas à imunização para COVID-19 em pacientes com urticária.

Descritores: Urticária, omalizumabe, ciclosporina, COVID-19.

ABSTRACT

As the COVID-19 vaccination program started in Brazil, many questions have arisen regarding the use of vaccines in patients with immune-allergic diseases. In this document, the Scientific Department of Urticaria of the Brazilian Association of Allergy and Immunology takes a stand by reviewing the main queries regarding COVID-19 immunization in patients with urticaria.

Keywords: Urticaria, omalizumab, cyclosporine, COVID-19.

Introdução

A vacinação, uma das medidas preventivas mais eficazes de saúde pública, torna-se cada vez mais relevante à medida que a pandemia de COVID-19 avança de maneira devastadora em todo o mundo¹.

No Brasil, a pandemia atingiu níveis críticos em todos os estados, estabelecendo recordes diários nos registros de novos casos e no aumento do número de óbitos pela doença. Com insumos cada vez

1. Setor de Alergia e Imunologia - Policlínica Piquet Carneiro - UERJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgar Santos, UFBA - Salvador, BA, Brasil.
3. Centro de Referência em Asma, Alergia e Imunologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Vitória, ES, Brasil.
4. Unidade de Alergia e Imunologia do Hospital Regional da Asa Norte, Secretaria de Saúde do Distrito Federal - Brasília, DF, Brasil.
5. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP - São Paulo, SP, Brasil.
6. Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia e Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, UFBA - Salvador, Bahia, Brasil.
7. Departamento de Clínica Médica, Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
8. Clínica de Alergia e Imunologia Alergodagnóstico - Belo Horizonte, MG, Brasil.
9. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP - Campinas, SP, Brasil.
10. Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
11. Instituto de Alergia e Imunologia - Maceió, AL, Brasil.
12. DermAlergo Clínic - Belém, PA, Brasil.
13. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital as Clínicas da FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 19/03/2021, aceito em: 26/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):115-9.

mais escassos, hospitais sobrecarregados operando acima de sua capacidade máxima e profissionais da saúde exaustos após meses de batalha contra a doença, a imunização em massa da população contra a COVID-19 com vacinas altamente eficazes e seguras representa uma ferramenta fundamental e imprescindível para o controle da pandemia¹.

Com o início da vacinação no Brasil, questões relacionadas ao uso dos imunizantes em portadores de doenças imunoalérgicas, incluindo as urticárias, são frequentemente levantadas por parte de todos os envolvidos com estas doenças, sejam profissionais da saúde, pacientes ou familiares.

Diante deste contexto, o Departamento Científico de Urticária da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), se posiciona para fornecer uma compreensão atualizada sobre os desafios enfrentados pela comunidade de especialistas em alergia frente às principais dúvidas relacionadas à imunização para COVID-19 em pacientes com manifestações de urticária.

Ressalta-se que, por se tratar de um assunto novo e com limitada literatura científica, muitas das recomendações aqui apresentadas são baseadas na experiência clínica do grupo e, futuramente, novas recomendações poderão ocorrer à medida que nosso entendimento sobre as vacinas contra a COVID-19 evolua como consequência de novos conhecimentos científicos.

Indivíduos com história prévia de alergia a componentes/excipientes vacinais devem ser avaliados individualmente por especialista

Reações de hipersensibilidade, como urticária/anafilaxia, são frequentemente atribuídas aos componentes inativos ou excipientes das vacinas, incluindo a proteína do ovo, gelatina, formaldeído, timerosal ou neomicina. Sua utilização tem fins específicos, como estimular uma maior resposta imune, prevenir contaminações bacterianas ou estabilizar a potência da vacina durante seu transporte e armazenamento. Outros excipientes, como polietilenoglicol (PEG) e polissorbato, são usados para melhorar a hidrossolubilidade de medicamentos e vacinas^{2,3}.

O PEG, também conhecido como macrogol, é um polímero hidrofílico frequentemente utilizado como excipiente em medicamentos, cosméticos e produtos alimentícios, mas nunca foi usado anteriormente em uma vacina. Há escassa literatura sobre reações

alérgicas ao PEG que, embora crescente, tem mecanismos pouco compreendidos, podendo envolver reações IgE e não IgE mediadas⁴. Relatos de anafilaxia ao PEG têm sido documentados na literatura, principalmente para PEG com maior peso molecular e em altas concentrações, presente em soluções de preparo intestinal ou formulações de esteroides de depósito⁵.

Os valores preditivos positivos e negativos dos testes cutâneos para PEG na avaliação de potencial alergia às vacinas de COVID-19 não foram padronizados e sua validade não está bem estabelecida⁵, mas mostraram utilidade na avaliação de indivíduos com história de anafilaxia para PEG. No entanto, os testes cutâneos dependem de concentrações não irritantes da droga envolvida que são úteis quando positivas, mas não descartam alergia quando negativas. As vacinas de mRNA de COVID-19 da Pfizer/BioNTec e da Moderna contêm o PEG como excipiente, com o objetivo de estabilizar a nanopartícula lipídica que contém o mRNA. Nestes casos, o PEG é o único componente que pode ser testado usando técnicas de teste de punção e intradérmico^{2,4}.

Vale salientar que, até o momento, a natureza e a causa das reações às vacinas Pfizer/BioNTech e Moderna permanecem obscuras, não havendo confirmação de reações IgE mediadas ao PEG como responsáveis pelas reações⁶.

O polissorbato 80, que é estruturalmente semelhante ao PEG, contém domínios de poliéter e apresenta reatividade clínica cruzada com o PEG, é o excipiente dos imunizantes de vetores virais da Fiocruz/Oxford/AstraZeneca, Janssen/Johnson & Johnson e Sputnik V^{2,6}. Este excipiente pode ser a causa alergênica de vários relatos de reações alérgicas em pacientes que receberam vacinas, esteroides e quimioterápicos. O polissorbato constitui o excipiente em 70% dos agentes biológicos injetáveis e anticorpos monoclonais⁷.

A vacina de vírus inativado do Instituto Butantan (CoronaVac) não utiliza nenhum dos dois excipientes descritos, apenas o hidróxido de alumínio e o hidrogenofosfato de sódio^{8,9}.

Diante do exposto e, em acordo com as recomendações do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), indivíduos com histórico de reação alérgica conhecida (diagnosticada) ao PEG ou polissorbato não devem ser imunizados com as com a vacina da Pfizer/BioNTech, Moderna e Fiocruz/Oxford/AstraZeneca^{3,5}.

Nestes casos, considera-se como uma opção razoável e segura a ser compartilhada com o paciente a administração da vacina de COVID-19 utilizando protocolos de administração graduada, seguido por um período mínimo de observação de 30 minutos⁷.

Indivíduos com uma reação a uma vacina ou terapia injetável que contém vários componentes, sendo um deles o PEG ou o polissorbato, mas não se sabe ao certo qual componente desencadeou a reação alérgica imediata, devem permanecer em observação por 30 minutos. Contudo, o adiamento da vacinação e/ou uma avaliação com alergista pode ser considerado^{2,6,10}.

A presença de urticária e/ou angioedema como reação alérgica a alguma vacina deve ser avaliada com cautela pelo especialista para definição da melhor conduta, e os pacientes deverão permanecer em observação por 30 minutos após a aplicação do imunizante^{2,10}.

É importante ressaltar que qualquer abordagem de triagem populacional para sensibilização a excipientes não é justificada, não tem validade, e não é necessária antes da vacinação com COVID-19².

Indivíduos com história pessoal de urticária aguda como manifestação de alergia ao látex ou alergia alimentar devem ser imunizados normalmente

Todos os imunizantes contra a COVID-19 atualmente comercializados, incluindo as vacinas disponíveis atualmente no Brasil (Coronavac e Fiocruz/Oxford/AstraZeneca), não são formuladas com qualquer alimento, medicamento ou látex. Por conseguinte, não há nenhuma contraindicação ou prevenção à vacinação para indivíduos alérgicos ao látex, ovo e gelatina^{2,3}.

Indivíduos com história de hipersensibilidade imediata (urticária e/ou angioedema) por medicamentos/insetos/alérgenos ambientais devem ser imunizados normalmente

Não há evidências claras de que a história pregressa de anafilaxia, alergia a medicamentos, alergia alimentar, alergia a venenos de insetos, asma, rinite alérgica ou história familiar produza um risco incremental de reação adversa de qualquer tipo à vacinação contra COVID-19^{6,7}.

Este fato levanta questões sobre o valor da necessidade de observação mais longa de pacientes com anafilaxia "potencial" anterior para culpados que não estão presentes nas vacinas contra COVID-19, particularmente se a observação mais prolongada reduzir a implementação ampla da vacinação, com redução nas taxas de adesão à imunização. Portanto, nesses indivíduos, as vacinas disponíveis podem ser administradas sem quaisquer precauções especiais⁷.

Urticária aguda

Pacientes com urticária aguda em atividade devem aguardar a resolução do quadro para imunização para COVID

Existe um baixo risco de reações alérgicas associadas a vacinas. Eventos adversos observados durante os estudos clínicos com os imunizantes foram, em sua maioria, leves a moderados e transitórios, independente da tecnologia empregada na vacina. Os mais frequentemente relatados foram: reação no local de aplicação da injeção, febre baixa, mialgia, cefaleia, náusea e fadiga. Estas reações não contraindicam receber a mesma vacina futuramente, uma vez que não representam risco para eventos alérgicos^{2,4}.

Também são possíveis reações alérgicas agudas localizadas no local da injeção, como a urticária e o angioedema, mas o risco de reações alérgicas sistêmicas, incluindo anafilaxia, é considerado extremamente raro⁴.

A urticária também pode estar presente durante o curso da infecção por SARS-CoV-2. Neste caso, se houver febre associada ou contato prévio com infectado, é altamente recomendável considerar teste diagnóstico para SARS-CoV-2¹⁰.

A urticária aguda em atividade pode levar a uma interpretação equivocada de uma reação adversa à vacina, impactando diretamente futuras imunizações. Portanto, indivíduos com urticária aguda em atividade deverão aguardar de duas a três semanas (tempo médio de duração da urticária aguda) para realizar a imunização para a COVID-19¹⁰.

Urticária crônica

Pacientes com urticária crônica controlada devem receber a vacina normalmente

Não existe, até o momento, nenhuma evidência de que pacientes portadores de urticária crônica tenham um risco aumentado de COVID-19 grave. De acordo

com o conhecimento atual, o tratamento com anti-histamínicos e imunobiológicos como omalizumabe, não representam um fator de risco adicional. Não é indicado a suspensão ou modificação da posologia das medicações de pacientes em tratamento, uma vez que o controle adequado da doença é imprescindível para que se proceda com a vacinação normalmente⁷.

Assim sendo, desde que a doença esteja controlada, deve-se proceder com a imunização normalmente. Neste grupo, não houve nenhuma evidência da necessidade de manter o paciente em observação após a vacinação¹¹, exceto naqueles que apresentam exacerbação da doença de base após a primeira dose do imunizante, devendo permanecer em observação por 30 minutos após a aplicação da segunda dose^{3,10}.

Omalizumabe

Indivíduos em uso de omalizumabe podem ser imunizados para COVID-19

Como as vacinas atualmente aprovadas e disponíveis no Brasil não contêm vírus vivo ou atenuado, que possam se reproduzir, não existe a possibilidade de infecções geradas pela própria vacina, independente do uso de qualquer medicamento. Bem como, o anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe), não possui atividade imunossupressora, não sendo reportado até o momento, maior risco de reações à vacinas durante o uso do omalizumabe¹².

Até o momento não há qualquer indício da necessidade de interrupção do tratamento com omalizumabe para a utilização das vacinas atualmente disponibilizadas. Recomenda-se, apenas, um intervalo mínimo de uma semana entre a aplicação do omalizumabe e a imunização contra a COVID-19. Vacinação com indicação de uso imediato pode ser realizada a qualquer momento¹⁴.

Ciclosporina

Indivíduos em uso de imunossupressores como a ciclosporina podem receber a vacinação para COVID-19

Atualmente, não há dados suficientes para determinar o momento ideal da imunização para COVID-19 entre as pessoas que estão em planejamento para iniciar terapias imunossupressoras³.

Embora não haja evidências claras para fazer uma recomendação e, com base em estudos com metotrexato, onde a interrupção temporária por duas

semanas melhorou ligeiramente a imunogenicidade da vacina contra influenza em paciente com artrite reumatoide, pode-se considerar a possibilidade de pausar o imunossupressor durante a vacinação, normalmente a partir do dia da imunização até uma semana após para a ciclosporina, para possivelmente melhorar as chances ou resposta apropriada à vacinação. Alternativamente, a menor dose possível pode ser considerada (ex. 2,5 mg/kg/dia de ciclosporina)^{3,13}.

As vacinas de COVID-19 devem ser oferecidas a pacientes recebendo terapia imunossupressora se o benefício for considerado superior a quaisquer riscos potenciais da vacinação, visto que os imunocomprometidos apresentam alto risco de COVID-19 grave e devem ser considerados prioritários na imunização^{6,13}.

Entretanto, ainda não se sabe como estes indivíduos irão tolerar ou responder às vacinas COVID-19, uma vez que ainda não existem dados disponíveis nestes grupos e podem ter uma resposta imunológica diminuída à vacina¹³.

Atualmente, a Sociedade Europeia de Imunodeficiência e a Liga Europeia de Reumatologia recomendam que pacientes com imunodeficiência primária e imunocomprometidos recebam as vacinas de COVID-19, desde que não sejam vacinas com vírus vivos⁶.

Considerações finais

Está claro que o alergista terá um papel essencial no esforço da vacinação do COVID-19. Conforme os números de vacinação aumentam, o número absoluto de reações adversas também aumentará, o que fornecerá oportunidades para refinar nossas estratégias para maximizar a eficácia e segurança em um nível individual e populacional^{2,7}.

O desenvolvimento de abordagens sistemáticas e baseadas em evidências para a segurança da vacinação também será crucial, e as abordagens se cruzarão com nosso conhecimento sobre a eficácia da vacina e a necessidade de revacinação^{2,7}.

Referências

1. WHO. COVID-19 Clinical management: living guidance. Geneva: World Health Organization; 2021 [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. Acessado em: 30/03/2021.

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.* 2020;9(4):1423-37.
3. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the World Allergy Organization anaphylaxis committee. *World Allergy Organ J.* 2021;14(2):100517.
4. Giavina-Bianchi P, Kalil J. May polyethylene glycol be the cause of anaphylaxis to mRNA COVID-19 vaccines? *World Allergy Organ J.* 2021;100532.
5. Greenhawt M, Abrams EM, Oppenheimer J, Leek TKV, Mack DP, Singer AG, et al. The COVID-19 Pandemic in 2021: Avoiding Overdiagnosis of Anaphylaxis Risk While Safely Vaccinating the World. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1438-41.
6. Leek TKV, Chan ES, Connors L, Derfalvi B, Ellis AK, Upton JEM, et al. COVID-19 vaccine testing & administration guidance for allergists/immunologists from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI). *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):29.
7. Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, Velissaris D, Petalas K, Brinia A, et al. Allergic Reactions to Current Available COVID-19 Vaccinations: Pathophysiology, Causality, and Therapeutic Considerations. *Vaccines (Basel).* 2021;9(3):221.
8. Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):104.
9. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol.* 2021;222:108634.
10. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy.* 2021; Epub ahead of print.
11. CDC COVID-19 Response Team: Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(2):46-51.
12. Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, et al. COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know. *World Allergy Organ J.* 2020;13(5):100126.
13. Thyssen JP, Vestergaard C, Barbarot S, de Bruin-Weller M, Bieber T, Taieb A, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis: position on vaccination of adult patients with atopic dermatitis against COVID-19 (SARS-CoV-2) being treated with systemic medication and biologics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021: 10.1111/jdv.17167.

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

Correspondência:
Luis Felipe Ensina
E-mail: 100alergia@gmail.com