

ANAFILAXIA TARDIA CAUSADA PELA VACINA RECOMBINANTE (Covishield®) APÓS 09 DIAS DA APLICAÇÃO DA VACINA INATIVADA DE SARS-CoV-2 (Coronovac®).

LATE ANAPHYLAXIS CAUSED BY RECOMBINANT VACCINE (Covishield®) AFTER 09 DAYS OF APPLICATION OF SARS-COV-2 INACTIVATED VACCINE (Coronovac®).



Flumignan, H. Izidoro, MD ¹

Zetola Flumignan, H. Viviane, MD PHD ²

[Instituto Flumignano de Medicina](#) – Curitiba e Rio de Janeiro - Brasil ³

Palavras chaves: Alergias a vacinas do COVID19; choque anafilático vacina COVID19; alergia a vacina covid19, anafilaxia tardia pelas vacinas do COVID19.
Key words: Allergies to COVID19 vaccines; anaphylactic shock vaccine COVID19; COVID19 vaccine allergy, late anaphylaxis by COVID19 vaccines.

INTRODUÇÃO:

O SARS-CoV-2 é um coronavírus identificado pela primeira vez em seres humanos em dezembro de 2019 sendo que OMS – Organização Mundial da Saúde declarou o COVID19 como pandemia global em 11/03/2020¹.

Diante disto centenas de times globais iniciaram uma corrida desesperada para o desenvolvimento de uma vacina sendo que as duas primeiras a conquistar prestígios científicos foram a vacina Covishield® ChAdOx1nCoV-19 desenvolvida pela *Oxford University* em parceria com a farmacêutica AstraZeneca® do Reino Unido e a vacina inativada Coronovac® de SARS-CoV-2 desenvolvida pela empresa Sinovac® Life Sciences Co., LTD, da China. Depois vieram outras.

A emergência diante da pandemia fez com as duas vacinas fossem desenvolvidas por tecnologias diferentes com eficácia diferentes e desconhecimento de suas ações à longo prazo, de seus efeitos colaterais e inteirações medicamentosas.

As duas citadas vacinas foram as primeiras a serem aprovadas por diversas agências reguladoras mundiais sob critérios emergenciais.

O caso clínico ora apresentado tem a finalidade de contribuir sobre relevantes aspectos

desconhecidos até hoje, incluindo as inteirações medicamentosas entre as duas citadas vacinas quando administradas numa mesma pessoa.

ABSTRAT:

The clinical case presented showed important late anaphylaxis caused by the recombinant vaccine Covishield® after 09 days of application of the inactivated vaccine Coronovac® when administered in the same person, showing a potential risk of fatality.

The importance of public health systems strictly controls the type of vaccine technology that has been administered to each person in order to prevent unwarned or forgotten people from being at risk of anaphylaxis in the doses of vaccine boosters for COVID19 is increasing.

Also, in the present case, covidvaccination19, with two different technologies, did not amplify the serological response of the IGG.

1- Médico especialista em medicina preventiva - Diretor do Instituto Flumignano de Medicina – Rio de Janeiro – RJ – Brasil.

2- Médica especialista em neurologia. Diretora do Instituto Flumignano de Medicina – Curitiba – PR – Brasil.

3- Núcleo de Pesquisas Médicas do Instituto Flumignano de Medicina – Rio de Janeiro e Curitiba – Brasil. www.medicina.flumignano.com

Contato para correspondências: izidoro@flumignano.com

TECNOLOGIA VACINA ChAdOx1nCoV-19 (Covishield®)²:

Desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a farmacêutica AstraZeneca, cada frasco-ampola contém 10 doses de vacina covid-19 (recombinante). Cada dose de 0,5 mL contém 5×10^{10} partículas virais (pv) de vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína SARS-CoV-2 Spike (S). Produzido em células renais embrionárias humanas (HEK) 293 geneticamente modificadas. Esse produto contém organismos geneticamente modificados (OGMs). Excipientes: L-Histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, polissorbato 80, etanol, sacarose, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado (EDTA) e água para injetáveis. Envasadas pela Bio-Manguinhos FIOCRUZ.

TECNOLOGIA VACINA INATIVADA DE SARS-CoV-2 (Coronavac®)³:

Desenvolvida pela empresa Sinovac Life Sciences Co., LTD (China); envasada pelo Instituto Butantan (IB) do Brasil. Cada dose de 0,5 mL de suspensão injetável contém 600 SU do antígeno do vírus inativado SARSCoV-2. Excipientes: hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio, água para injetáveis e hidróxido de sódio para ajuste de pH. Este produto não contém conservantes.

CASO CLÍNICO:

Paciente NLM, sexo feminino, 62 anos, IMC 26 kg/m², assistente social, brasileira, moradora da cidade do Rio de Janeiro, com comorbidades de hipotireoidismo de Hashimoto, hipertensão arterial e dislipidemia em tratamentos médicos adequados, foi vacinada com o antígeno do vírus inativado SARSCoV-2 (Coronavac®) no dia 20-jan-2021 às 14h em seu ambiente de trabalho, um hospital geriátrico, apresentando moderada dor no sítio da aplicação do braço direito, automedicada por 4 dias com adesivo contendo salicilato de etilenoglicol + levomentol + acetato de racealfatocoferol + cânfora (Salonsip®), cuja farmacologia está indicada para analgesia e inflamação, de uso tópico, venda livre, obtendo melhora completa dos sinais e sintomas ao final deste período. Não ocorreu qualquer efeito colateral sistêmico.

Nove dias após, portanto no dia 29-jan-2021, por deliberação própria, a paciente, submeteu-se a dose da vacina recombinante Covishield® ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) no Posto de Saúde Público, no mesmo braço direito onde foi aplicado a vacina atenuada.

Quatro dias após, portanto, no dia 03-fev-2021, em torno das 19h, apresentou súbito e duradouro rubor, calor e dor no sítio vacinal do braço direito e simultâneo rubor e calor em face. (Figura 01)

No sítio vacinal por auto deliberação aplicou imediatamente compressas frias e automedicou-se com 2 comprimidos de maleato de dexclorfeniramina 6mg (Polaramine® Reptabs de 6mg), mais prednisolona 20mg (Predsim®) e após 5 horas ingeriu mais cloridrato de fexofenadina 180mg (Allegra®) sem melhoras da reação inflamatória, sendo que nos próximos três dias, até o dia 06-fev-2021, manteve a dose da prednisona de 20mg de 12/12h, fexofenadina 180mg e dexclorfeniramina de 8/8h quando os citados sinais e sintomas desapareceram por completo.

A paciente informou ao médico no 04-fev-2021 sobre tais reações que então solicitou exames complementares que foram realizados no dia 05-fev-2021, portanto, durante o período da anafilaxia, 15 dias após a vacina atenuada e 6 dias após a vacina recombinante e foi acompanhada por exames de sangue por mais 40 dias após a vacinação recombinante Covishield®.



Figura 1- BRAÇO COM HIPER REAÇÃO IMUNOLÓGICA QUATRO DIAS APÓS A APLICAÇÃO DA VACINA RECOMBINANTE ADMINISTRADA NOVE DEPOIS DA VACINA INATIVADA.

EVOLUÇÃO LABORATORIAL

Os exames de laboratórios do dia 05-fev-2021 durante a anafilaxia e 07 dias após a aplicação da vacina recombinante mostraram importante leucocitose com predomínio de neutrófilos não mais encontrada no exame laboratorial do dia 10-março-2021, portanto, 40 dias após a vacinação da recombinante.

Isto analisado, de fato ocorreu uma forte reação anafilática tardia, iniciada subitamente após 04 dias da vacina recombinante, que se manteve ativa por mais 04 dias mesmo sob uso de doses elevadas de corticóides e antiestamínicos.

O estudo laboratorial evolutivo também demonstrou resposta das IGM COVID19 no dia 05-fev-2021 que corresponde ao dia 16 da vacina Coronavac® e dia 07 da vacina Covishield®, porém não sustentado das semanas seguintes conforme visto nas dosagens do dia 10-março-2021. Não foi observado resposta IGG COVID19 em qualquer momento no curso evolutivo deste estudo.

No que se refere a evolução do CD4 e CD8, as relações se mostraram anormais tanto nas dosagens de 7 e 33 dias após a anafilaxia causada pela vacina recombinante, sendo que primeiramente mostrou-se redução do CD8 e depois elevação do CD4.

ANALITOS			VALORES DE REFERÊNCIA
	5910046169 10/03/2021	5910044564 05/02/2021	
Eritrócitos	4,30	4,37	3,90 a 5,00 milhões/mm3
Hemoglobina	13,5	13,2	12,0 a 15,5 g/dL
Hematócrito	38,1	39,5	35,0 a 45,0 %
Hemoglobina Corpuscular Média	31,4	30,2	26,0 a 34,0 pg
VCM	88,6	90,4	82,0 a 98,0 fL
Concentração de Hemoglobina Corpuscular	35,4	33,4	31,0 a 36,0 g/dL
RDW	14,6	14,1	11,9 a 15,5 %
Leucócitos	10.070	19.800⁽¹⁾	3.500 a 10.500/mm3
Neutrófilos	6.170	16.650⁽¹⁾	1.700 a 7.000/mm3
Eosinófilos	220	0⁽¹⁾	50 a 500/mm3
Basófilos	90	20	0 a 300/mm3
Linfócitos	2.680	2.400	900 a 2.900/mm3
Monócitos	910⁽¹⁾	730	300 a 900/mm3
Plaquetas	329.000	334.000	150.000 a 450.000/mm3
Volume plaquetário médio	11,6	11,6	9,2 a 12,6 fL

ANALITOS			VALORES DE REFERÊNCIA
	5910046169 10/03/2021	5910044564 05/02/2021	
Covid 19, Anticorpos Totais, Eletroquim-Índic	0,1	0,1	inferior a 0,6
Covid 19, Anticorpos Totais, Eletroquimiolumi	não reagente	não reagente	Não reagente
Covid 19, Anticorpos IgG, Quimiolumin.-Índice	0,1	0,1	inferior a 0,6 UA/mL
Covid 19, Anticorpos IgG, Quimioluminescência	não reagente	não reagente	Não reagente
Covid 19, Anticorpos IgM, Quimiolumin.-Índice	0,6	5,6⁽¹⁾	inferior a 0,8 UA/mL
Covid 19, Anticorpos IgM, Quimioluminescência	não reagente	Reagente	Não reagente

ANALITOS			VALORES DE REFERÊNCIA
	5910046169 10/03/2021	5910044564 05/02/2021	
Linfócitos T CD4+	1.601⁽¹⁾	1.070	507 a 1496/mm3
Linfócitos T CD8+	323	296⁽¹⁾	303 a 1008/mm3
Relação CD4+/CD8+	4,9⁽¹⁾	3,6⁽¹⁾	0,9 a 2,6/mm3

LINHA DO TEMPO – 49 dias de estudo –

Dia 01	(20/01/21)	Aplicação da Coronavac® Reação local moderada. Tratamento medicamentoso local por 4 dias.
Dia 09	(29/01/21)	Aplicação da Covishield® Sem reação imediata.
Dia 14	(03/02/21)	Início da anafilaxia. Reação anafilática sistêmica tardia com eritema e dor no sítio da aplicação com simultâneo rubor e calor de face. Início de elevadas doses de medicamentos anti-histamínicos e corticosteroides, via oral, em média de 18mg/dia de dexclorfeniramina; 180mg/dia de fexofenadina e 40 mg/dia de prednisona, ministrados por 4 dias.
Dia 16	(05/02/21)	Primeiro exame laboratorial Leucocitose de 19.800/mm ³ com neutrofilia de 16.650/mm ³ . IGM Covid19 (+) (5,6 UA/ml) IGM Covid19 (-) (0,1 UA/ml) Ainda em uso de elevadas doses de medicamentos orais de anti-histamínicos e corticosteroides.
Dia 17	(06/02/21)	Término dos sinais e sintomas da anafilaxia Interrupção da medicação anti-histamínica e corticosteroides.
Dia 49	(10/03/21)	Segundo exame laboratorial Normalidade leucocitária. IGM Covid19 (-) (0,6 UA/ml) IGG Covid19 (-) (0,1 UA/ml)

COMENTÁRIOS:

No dia 17 de fevereiro de 2021 as citadas vacinas foram aprovadas no Brasil pela agência regulatória ANVISA, em critério emergencial.

Com estudos insuficientes, ambas as vacinas, Coronavac® e a Covishield®, foram aprovadas sem o conhecimento das interações medicamentosas intervacinais pois a emergência pandêmica não possibilitou aos ensaios clínicos de fase 3 o tempo hábil para estas observações, ficando este aspecto transferido para os estudos observacionais após a sua comercialização.

Diante disto, a população não foi alertada quanto aos potenciais riscos anafiláticos caso ocorresse uma imunização da mesma pessoa com vacinas de diferentes tecnologias.

O termo “anafilaxia tardia” neste estudo é fundamentado pelos importantes efeitos locais e sistêmicos, com repercussões hematológicas e imunológicas de grande porte que ocorreram 07 dias após a aplicação da vacina Covishield®.

DISCUSSÃO

A paciente não foi acometida pelo COVID19 comunitário antes ou durante todo o período do estudo.

Temos que considerar que a reação pós vacinal da Coronavac® no sítio da inoculação no braço do direito foi intensa pois necessitou recursos medicamentosos anti-inflamatórios locais por 4 dias, até ocorrer a remissão do quadro local.

Após 09 dias a paciente foi vacinada com a vacina Covishield® com o sistema imunológico já previamente sensibilizado pela vacina Coronavac®.

De extremo interesse foi o intervalo de 4 dias se dar início do processo anafilático após a aplicação da vacina Covishield®, que iniciou de forma abrupta com sintomas e sinais locais e sistêmicos com resposta hematológica intensa caracterizada por importante leucocitose e neutrofilia.

Tais intensos sintomas demandaram a paciente automedicar-se com elevadas e simultâneas doses de três antialérgicos, em média de 18mg/dia de

dexclorfeniramina; 180mg/dia de fexofenadina e 40 mg/dia de prednisona, todos por 4 dias, quando o quadro hiper-reactivo apresentou remissão, sem sequelas reconhecidas.

Tais características de anafilaxia tardia são incomuns e podem ser justificadas pela nova tecnologia de vacinação recombinante genética da Covishield© que além de inédita possui muitos aspectos desconhecidos que não tiveram tempo para serem investigados devido o carácter emergencial de seu uso.

LIMITAÇÕES

O presente trabalho foi realizado no cenário clínico da pandemia sem o aprofundamento minuciosos das dosagens de outros elementos séricos que pudessem fundamentar os mecanismos desta anafilaxia atípica.

Este estudo proporciona a clara necessidade de prosseguirmos com outras investigações mais pormenorizadas.

CONCLUSÃO

O caso clínico apresentado mostrou importante anafilaxia tardia causada pela vacina recombinante Covishield® após 09 dias da aplicação da vacina inativada Coronovac® quando administrada numa mesma pessoa, mostrando potencial risco de fatalidade.

Amplia-se a importância dos sistemas de saúde públicos controlar com rigor o tipo da tecnologia vacinal que foi administrada em cada pessoa a fim de impedir que pessoas desavisadas ou esquecidas venham correr risco de anafilaxias nas doses de reforços vacinais para o COVID19.

Também, no caso ora apresentado, a vacinação do COVID19, com duas tecnologias diferentes, não ampliou a resposta sorológica da IGG.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesse dos autores e da instituição onde trabalham, sendo que presente trabalho realizado com recursos próprios.

REFERÊNCIAS

- 1 – OMS – Organização Mundial da Saúde – pesquisa realizada em 15/03/2021 – <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- 2 – Bula da vacina Covishield – pesquisa realizada no site da ANVISA no dia 16 de março de 2021: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/bulas-saiba-mais-sobre-as-vacinas-autorizadas-para-uso-emergencial/bula-vacina-covid-19-recombinante_vps_001_21-01-2021.pdf
- 3- Bula da vacina Coronavac – pesquisa em site no dia 16 de março de 2021: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/bulas-saiba-mais-sobre-as-vacinas-autorizadas-para-uso-emergencial/2021-01-18-bula-profissional-da-saude_clean.pdf
- 4- Diretrizes em foco - Anafilaxia: diagnóstico. Autoria Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia - Sociedade Brasileira de Anestesiologia - REV ASSOC MED BRAS. 2013; 59(1):7-13

