





Reativação de vacina BCG após imunização contra COVID-19: relato de caso

BCG vaccine reactivation after mRNA immunization against COVID-19: case report

José Paulo Ribeiro Júnior¹, Maria do Carmo Araújo Palmeira Queiroz¹, Arnoud de Lucena Flor², Clause Willdys Medeiros Dantas²

RESUMO

A vacina do Bacilo Calmette-Guérin (BCG) é uma vacina de patógeno vivo atenuado utilizada para a prevenção de formas graves da tuberculose. Um evento imunológico relacionado é a reativação da cicatriz, usualmente associada à doença de Kawasaki e ao uso de outros imunizantes. Objetivamos descrever nesse relato, o caso de uma mulher de 24 anos com reativação da cicatriz da vacina BCG após administração do imunizante de RNA-mensageiro (mRNA) contra COVID-19, BNT162b2. A fisiopatologia envolvida na reativação cicatricial da vacina BCG tem relação com as proteínas chaperonas. Ainda não existem casos relatados no Brasil de reativação da cicatriz BCG após vacinas de mRNA. Apesar disso, concluímos que não há evidências de que tal reação contraindique nova dose da vacina.

Palavras-chave: Vacina BCG; COVID-19; Efeitos adversos.

¹ Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Rio Grande do Norte, Brasil.

² Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Rio Grande do Norte, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Dr. Alexandre Moura
Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte
Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor Correspondente:

José Paulo Ribeiro Júnior
E-mail: josepaulojr@outlook.com

Conflito de Interesse:

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Recebido em: 18 Dezembro 2022

Aprovado em: 15 Abril 2023

Data de Publicação: 5 Outubro 2023.

DOI: 10.5935/2238-3182.2022e33405

ABSTRACT

The Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine is a live attenuated pathogen vaccine used to prevent severe types of tuberculosis. A related immunological event is its scar reactivation. It is usually associated with Kawasaki disease and the use of other immunizers. In this report, we aim to describe the case of a 24-year-old woman with BCG vaccine scar reactivation after administering a Messenger RNA (mRNA) vaccine against COVID-19, BNT162b2. The pathophysiology involved in the scarring reactivation of the BCG vaccine is related to the chaperone proteins. There are still no cases reported in Brazil of BCG scar reactivation after mRNA vaccines. Nevertheless, we conclude that there is no evidence that such a reaction contraindicates a new dose of the vaccine.

Keywords: BCG vaccine; COVID-19; Adverse effects.

INTRODUÇÃO

A vacina do bacilo Calmette-Guérin (BCG) é uma vacina de patógeno vivo atenuado utilizada para a prevenção de formas graves da tuberculose, como a tuberculose meníngea e a tuberculose miliar¹. Incluída no “Programa Nacional de Imunização” para todos os recém-nascidos, a vacina BCG é uma das mais utilizadas no Brasil. Observou-se uma cobertura vacinal de 90,6% da população brasileira entre 2006-2016¹. Utilizada há mais de 100 anos, a BCG é uma vacina comprovadamente eficaz e segura. Entretanto, os mecanismos imunológicos decorrentes do seu uso ainda não são completamente compreendidos². Após sua implementação, foram descritas imunização contra outras micobactérias, reduções em infecções virais de uma forma geral e uso na imunoterapia contra o câncer de bexiga^{2,3}.

Um mecanismo imunológico relacionado à BCG é a reativação da cicatriz residual no local da inoculação. Este fenômeno é usualmente associado à doença de Kawasaki (DK), infecções virais e administração de outros imunizantes^{4,5}. A explicação envolve as proteínas chaperonas HSP (*heat shock protein*), moléculas intracelulares e mitocondriais participantes da homeostase proteica das células⁶. As HSP estão envolvidas nos processos de enovelamento, transporte e montagem de proteínas intracelulares, evitando agregação ou conformações erradas. Em determinados casos de estresse celular, sua síntese é aumentada como resposta imunológica inata⁶.

Com o início da pandemia do COVID-19, duas vacinas de RNA-mensageiro (mRNA) foram disponibilizadas em caráter emergencial para frear o impacto da pandemia. Neste relato, reportamos o primeiro caso publicado no Brasil de reativação da cicatriz da vacina BCG após administração de imunizante de mRNA.

RELATO DE CASO

Relatamos o caso de uma mulher de 24 anos, estudante de medicina, previamente hígida, portadora de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), em uso de escitalopram e metilfenidato, sem outras comorbidades sistêmicas ou cutâneas. Informou ter pais saudáveis e irmã com tireoidite de Hashimoto. Tomou duas doses de vacina de vírus inativado contra à COVID-19, sem qualquer tipo de reação vacinal. No dia seguinte após a terceira dose da vacinação, com imunizante de RNA mensageiro (mRNA) da fabricante Pfizer/BioNTech, evoluiu com discreto prurido, edema, eritema e calor na região da cicatriz da vacina BCG tomada ao nascimento (Figura 1). Não apresentou febre, adenomegalia ou outros sintomas. Negou episódios semelhantes após uso de outros imunizantes, incluindo a vacina contra influenza tomada no mesmo ano. O quadro não necessitou de tratamento e teve resolução espontânea completa após 7 dias.

DISCUSSÃO

A fisiopatologia envolvida na reativação cicatricial da vacina BCG ainda é discutida na literatura. Um dos mecanismos propostos envolve reações imunomediadas, através do cruzamento de epítopos do *Mycobacterium Bovis* com as proteínas chaperonas HSP. A reação cruzada entre as HSP 63 e HSP 65 produzidas em sangue periférico com antígenos do *M. bovis* ainda presentes na cicatriz, explica a reativação da BCG na DK⁴. Nessa doença, o estresse celular produz as chaperonas correspondentes, com a posterior reação cutânea. Outro mecanismo já relatado é a reação inflamatória da cicatriz contra as partículas do *M. bovis* quiescentes da vacina após situações de imunossupressão, havendo o risco de disseminação sistêmica².



Figura 1. Reativação da vacina BCG após vacinação contra COVID-19.

Tais como os fenômenos imunológicos envolvendo a BCG, a COVID-19 também possui mecanismos inflamatórios ainda em processo de esclarecimento. A própria BCG foi estudada durante a pandemia como possível fator protetor contra a doença⁷. As cascatas inflamatórias originadas da COVID-19 são múltiplas, gerando manifestações que vão além do acometimento das vias respiratórias. Isso inclui uma desordem inflamatória grave com características semelhantes à DK que afeta crianças e adolescentes, a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P)⁸.

Ainda não existem casos publicados no Brasil de reativação da cicatriz de BCG com vacina de RNA mensageiro (Pfizer/BioNTech). Essas vacinas diferem das outras por não utilizarem vetores virais ou mesmo vírus atenuados, mas um mRNA sintético que estimula a produção e expressão endógena da proteína S do SARS-CoV-2, responsável pela ligação do vírus à superfície de células humanas. Culmina no desenvolvimento de anticorpos contra o vírus, mesmo sem exposição viral prévia⁹.

Em 2021, um estudo dinamarquês que buscava avaliar a resposta da BCG contra a COVID-19, submeteu profissionais de saúde a uma nova dose. Após o surgimento das vacinas específicas contra à COVID-19 foram evidenciados dois casos de sintomatologia na cicatriz nova da BCG aplicada durante o estudo, sem sintomas na cicatriz antiga tomada após o nascimento⁵. Outro caso, relatado no Brasil, descreveu reativação após a primeira dose de vacina de vetor viral

(AstraZeneca/Oxford) em uma paciente jovem, portadora de urticária crônica e história de doença autoimune na família. Esta foi tratada com corticoterapia tópica até resolução do caso⁴. Neste trabalho, a paciente não apresentava nenhuma comorbidade autoimune ou autoinflamatória diagnosticada, com relato apenas de tireoidite de Hashimoto em parente de primeiro grau.

Foram publicados, ainda em 2021, dois relatos de caso de reativação da cicatriz de BCG em pacientes previamente hígidos por vacina de mRNA. Um deles relata duas profissionais de saúde, de Porto Rico e do México, que fizeram a reação cicatricial após a segunda dose da vacina de mRNA (Pfizer/BNT162b2 e Moderna/Cambridge, respectivamente), melhorando com tratamento sintomático¹⁰. O outro relata duas pacientes com reativação após vacinas de mRNA (Pfizer/BNT162b2 e Moderna/Cambridge), sendo a da Pfizer após a primeira dose e a da Moderna após a dose de reforço. Em ambos os casos, o edema e eritema da BCG se resolveram espontaneamente após 7 dias, sem tratamento específico¹¹. A história natural dos casos da literatura é similar ao apresentado neste estudo, todos com resolução espontânea e sem fatores agravantes.

Vacinas contra COVID-19 ainda se encontram em estudos fases 3 e 4, logo, novos efeitos adversos e elucidações de seus fenômenos ainda podem surgir. O conhecimento dessa possível reação e de diagnósticos causadores, como a DK, é de importante valia para profissionais de saúde. Destacamos ainda que não há evidências de que tal reação contraindique nova dose da vacina.

COPYRIGHT

Copyright© 2021 Ribeiro et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT) descrita abaixo: Conceptualização, Investigação, Metodologia, Escrita – rascunho original & Escrita – análise e edição: Ribeiro JP. Investigação & Escrita – rascunho original: Flor AF; Dantas CWM. Supervisão & Escrita – análise e edição: Queiroz MCAP.

REFERÊNCIAS

1. Arroyo LH, Ramos ACV, Yamamura M, Weiller TH, Crispim JA, Cartagena-Ramos D, et al. Áreas com queda da cobertura vacinal para BCG, poliomielite e tríplice viral no Brasil (2006-2016): mapas da heterogeneidade regional. *Cad Saúde Pública*. 2020;36(4):e00015619.
2. Dockrell HM, Smith SG. What have we learnt about BCG vaccination in the last 20 years? *Front Immunol*. 2017;13:8.

3. Moorlag SJCFM, Arts RJW, Van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Dez;25(12):1473-8.
4. Angulski LFRB, Almeida ALM, Tonami CA, Neto JO. Reativação da BCG após vacina contra COVID-19: relato de caso. *Arq Asma Alergia Imunol.* 2021;5(4):422-5.
5. Mohamed L, Madsen AMR, Scholtz-Buchholzer F, Ostefeld A, Netea MG, Benn CS, et al. Reactivation of BCG vaccination scars after vaccination with mRNA-Covid-vaccines: two case reports. *BMC Infect Dis.* 2021;21:1264.
6. Nishimura LS. Expressão e caracterização estrutural da chaperona Hsp70 mitocondrial de *Leishmania braziliensis* [dissertação]. São Carlos: Universidade de São Paulo (USP)/ Instituto de Química de São Carlos; 2017.
7. Anjos LRB, Costa AC, Cardoso ARO, Guimarães RA, Rodrigues RL, Ribeiro KM, et al. Efficacy and safety of BCG revaccination with *M. bovis* BCG Moscow to prevent COVID-19 infection in health care workers: a randomized phase II clinical trial. *Front Immunol.* 2022 Mar;13:841868.
8. Oviedo N, Carvalho G. COVID-19 em pediatria: o muito que ainda não se sabe! *Gazeta Médica.* 2020 Abr/Jun;7(2).
9. Fang E, Liu X, Li M, Zhang Z, Song L, Zhu B, et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Signal Transduction Targeted Ther.* 2022;7:94.
10. Lopatynsky-Reyes EZ, Acosta-Lazo H, Ulloa-Gutierrez R, Ávila-Aguero ML, Chacon-Cruz E. BCG scar local skin inflammation as a novel reaction following mRNA COVID-19 vaccines in two international healthcare workers. *Cureus.* 2021;13(4):e14453.
11. Lim DWT, Ng DHL, Low JGH. Bacillus Calmette-Guérin scar flare after an mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Can Med Assoc J.* 2021 Ago;193(30):1178-8.

