

IOLANDA MARIA NOVADZKI

**ANÁLISE DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA
CONTRA SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA DURANTE
CAMPANHA DE VACINAÇÃO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, com área de concentração em Pediatria.

**Orientador:
Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho**

CURITIBA

2007

Novadzki, Iolanda Maria

Análise de Reações de Hipersensibilidade à Vacina Contra Sarampo, Caxumba e Rubéola Durante Campanha de Vacinação / Iolanda Maria Novadzki - Curitiba, 2007.

xii, 79 f.

Dissertação (Mestrado) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

1. Vacina contra Sarampo, Caxumba e Rubéola. 2. Eventos Adversos Pós-Vacinais. 3. Reações de Hipersensibilidade. 4. Anafilaxia.

I. Título

NLM – WC 580

*Dedico este trabalho a meu querido filho Pedro
e aos meus pais, Pelágia e Estanislau (in memoriam)*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho

Exemplo de profissionalismo e competência.

Minha gratidão pelo apoio e incentivo constantes recebidos durante a execução deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho neste estágio de minha formação acadêmica deveu-se direta ou indiretamente à participação de pessoas e instituições:

Aos pais e crianças, cujas participações tornaram possível este trabalho.

À Prof.^a Dr.^a Mônica Lima Cat, coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná, pelos ensinamentos recebidos.

Aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná, pelo companheirismo.

À Prof.^a Dr.^a Marizilda Martins, professora do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, pela amizade, compreensão e auxílio prestado em todas as etapas deste trabalho.

À Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações, na pessoa da Dr.^a Maria de Lourdes de Sousa Maia, pelo incentivo à pesquisa e apoio financeiro.

Ao Dr. José Evóide Moura Júnior, técnico responsável pelo sistema nacional de vigilância de eventos adversos pós-vacinais e à equipe do EPI_SUS:

Daniel Roberto Coradi de Freitas, Dr.^a Geraldine Madalosso e Gisele Cássia Barra Araújo, pela enorme contribuição prestada.

À Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, na pessoa da Diretora do Centro de Informações e Diagnósticos em Saúde e Departamento de Doenças Imunopreveníveis Sr.^a Inês Vian, ao serviço de transporte e em especial à Dr.^a Miriam Marques Woiski, Dr. Ronaldo Trevisan, Lúcia Bisetto, Nilce Haida, Márcia Gil Aldenucci, Beatriz Thiel Bastos, Anita Entres, Denise Polakoski, Marlene Ville e Kátia Terêncio, pela amizade e auxílio prestados.

À Prefeitura Municipal de Curitiba, na pessoa da Diretora do Centro de Epidemiologia Dr.^a Karin Regina Luhn, pelo importante apoio institucional, e em especial à Dr.^a Fides Sbardellotto e Elizabeth Ferraz, pela cooperação na coleta dos dados clínicos.

Aos funcionários do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, especialmente aos integrantes dos ambulatórios de Pediatria Preventiva: secretária Esther Regina Kohl, equipe da enfermagem (Dileta F. S. Pires, Ivonete Leonardi e Maria José Taborda da Silva) e ao técnico de laboratório Antonio Carlos de Andrade, pela pronta e valiosa colaboração.

A todos os bioquímicos e funcionários do Laboratório Frischmann Aisengart e do Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN-PR), em especial à Dr.^a Maria Emília Pelissari e à Dr.^a Márcia Prussak, pela realização dos exames laboratoriais.

À equipe de assessoria estatística, em especial: Deise S. da Silva, sob a orientação do Prof. Dr. Joel Maurício Corrêa da Rosa, do Departamento de Bioestatística do Setor de Ciências Exatas da Universidade Federal do Paraná.

À Dr.^a Vicenta Valdamina Aguilar Viana e à Dr.^a Ivete Hafemann, amigas que sempre acreditaram no meu trabalho.

À minha família, que com amor e compreensão esteve ao meu lado em todos os momentos.

*Se não houve frutos, valeu a beleza das flores,
Se não houve flores, valeu a sombra das folhas,
Se não houve folhas, valeu a intenção das sementes.*

Henfil

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE QUADROS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	3
1.1.1 Objetivo Geral	3
1.1.2 Objetivos Específicos	3
2 REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 VACINA CONTRA SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA	5
2.2 GELATINA	9
2.3 LEITE DE VACA	14
2.4 OVO	15
2.5 DEXTRANO	15
2.6 LÁTEX	16
2.7 CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO ATÓPICO	17
2.8 INVESTIGAÇÃO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE PÓS-VACINAIS	18
3 MÉTODOS	20
3.1 DELINEAMENTO	20
3.2 CASUÍSTICA	20
3.2.1 Critérios de Inclusão	20
3.2.2 Critérios de Exclusão	21
3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL	21
3.3.1 Dosagem de IgM e IgG para os Antígenos Vacinais Sarampo, Caxumba e Rubéola	22
3.3.2 Dosagem de IgE Total e Específicas (Leite de Vaca, Caseína, Clara de Ovo, Látex, <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	22

3.3.3 Testes Cutâneos	22
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
3.5 FONTE DE DADOS BIBLIOGRÁFICOS	24
4 RESULTADOS.....	25
4.1 CASUÍSTICA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	25
4.2 EXAMES LABORATORIAIS	28
4.3 TESTES CUTÂNEOS	30
5 DISCUSSÃO.....	33
6 CONCLUSÕES.....	38
7 RECOMENDAÇÕES FINAIS	39
REFERÊNCIAS	40
APÊNDICE 1 - RESUMO DOS CASOS COM REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE.....	47
APÊNDICE 2 - EXAMES SOROLÓGICOS/TESTES CUTÂNEOS (GRUPO CASO).....	49
APÊNDICE 3 - EXAMES SOROLÓGICOS/TESTES CUTÂNEOS (GRUPO CONTROLE)....	51
APÊNDICE 4 - ARTIGO PUBLICADO: REAÇÕES ADVERSAS À GELATINA EM IMUNOBIOLÓGICOS	54
ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS/UFPR	63
ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	65
ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO PARA INVESTIGAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS PARA A VACINA CONTRA SARAMPO, RUBÉOLA E CAXUMBA (SRC) - CURITIBA, SETEMBRO/2004	68
ANEXO 4 - FICHA DE INVESTIGAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS. COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES/ MINISTÉRIO DA SAÚDE.....	75
ANEXO 5 - RELATÓRIO DA CAMPANHA DE VACINAÇÃO 21/08/2004. PREFEITURA MUNICIPAL DE CURITIBA/SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE	78

LISTA DE TABELAS

1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS CASOS E CONTROLES - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004	26
2	FREQUÊNCIA RELATIVA DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS OBSERVADAS EM 22 CRIANÇAS APÓS A APLICAÇÃO DA VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004	27
3	NÍVEIS SÉRICOS (UI/ml) DE IgG PARA OS VÍRUS DO SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA NOS CASOS E CONTROLES - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004	29
4	FREQUÊNCIA DE POSITIVIDADE DA IgE ESPECÍFICA ($\geq 0,35$ KU/L) PARA CASEÍNA, CLARA DE OVO, LÁTEX, LEITE DE VACA E Dp, EM CASOS E CONTROLES - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004	30
5	TOTAL DE POSITIVIDADE DOS TESTES CUTÂNEOS POR PUNTURA COM α -LACTOALBUMINA, β -LACTOGLOBULINA, CASEÍNA, CLARA DE OVO, DEXTRANO 40, VACINA MORUPAR®, Dp, GELATINA E NEOMICINA EM CASOS E CONTROLES - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004	31
6	TOTAL DE POSITIVIDADE DOS TESTES CUTÂNEOS POR PUNTURA, ID PRECOCE E ID TARDIO COM A VACINA MORUPAR®, EM CASOS E CONTROLES - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004	32

LISTA DE QUADROS

1	VACINAS COM RESPECTIVAS CONCENTRAÇÕES DE GELATINA.....	9
2	TOTAL DE POSITIVIDADE PARA IgE ESPECÍFICA (KU/LI) OBSERVADA NO SORO DE CASOS E CONTROLES - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004	30

LISTA DE FIGURAS

1 CLASSIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS VACINAIS	1
2 FOTO DE CRIANÇA COM MANIFESTAÇÕES ALÉRGICAS APÓS A APLICAÇÃO DA VACINA MORUPAR® - PR, 2004	27
3 NÍVEIS SÉRICOS DE IgE TOTAL EM CASOS E CONTROLES (MEDIANA, 1° E 3° QUARTIS, MÁXIMO E MÍNIMO DO Log CONCENTRAÇÃO KU/L) - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004	29
4 FOTO ILUSTRATIVA DE TESTE CUTÂNEO POR PUNTURA POSITIVO PARA VACINA MORUPAR® E DEXTRANO 40, REALIZADO EM UM DOS CASOS DE REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BCG	- Vacina contra tuberculose (Bacilo Calmette-Guérin)
CDC	- <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DEVEP	- Departamento de Vigilância Epidemiológica
Dp	- <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
DTPa	- Vacina contra a difteria, tétano e pertussis acelular
EIE	- Enzimaimunoensaio
EPI_SUS	- Programa de Treinamento em Epidemiologia aplicado aos Serviços do SUS
HLA	- Antígeno Leucocitário Humano
ID	- Intradérmico
IgE	- Imunoglobulina E
IgG	- Imunoglobulina G
IgM	- Imunoglobulina M
IL-2	- Interleucina 2
IL-4	- Interleucina 4
IL-13	- Interleucina 13
INF	- Interferon
LACEN	- Laboratório Central do Estado
LM	- Leite Materno
m _g	- Média Geométrica
MMR	- <i>Measles, mumps, rubella</i>
MS	- Ministério da Saúde
PEESA	- Pan-encefalite esclerosante subaguda
PNI	- Programa Nacional de Imunizações
RNA _m	- Ácido ribonucleico mensageiro
SCR	- Sarampo, Caxumba e Rubéola
SESA	- Secretaria de Estado da Saúde
SVS	- Secretaria de Vigilância em Saúde
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
VAERS	- <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
VOP	- Vacina oral contra a poliomielite
VTV	- Vacina tríplice viral

RESUMO

Hipersensibilidade imediata à vacina contra o sarampo, caxumba e rubéola é um evento raro. Em 2004, durante Campanha Nacional de Vacinação, houve um aumento significativo de reações alérgicas após a utilização da vacina produzida na Itália (Morupar®, Chiron). O objetivo deste estudo foi identificar alérgenos e mecanismos envolvidos na reação de hipersensibilidade. Foram analisadas 22 crianças que apresentaram manifestações alérgicas, nas primeiras horas da aplicação vacinal, comparativamente a 66 crianças assintomáticas (controle). Foram realizados dosagem sérica de anticorpos para os vírus vacinais, IgE total, IgE específicas e testes cutâneos com a vacina e seus componentes: clara de ovo, caseína e neomicina. Também foi estudado a alergenicidade para outros produtos: gelatina bovina, leite de vaca, látex, dextrano e *Dermatophagoides pteronyssinus*. Considerando-se casos e controles, a resposta vacinal foi de 95,4% para sarampo e de 100% para caxumba e rubéola. O nível sérico de IgE total foi menor nos casos ($m_g = 25,6$ KU/L) do que em controles ($m_g = 77,8$ KU/L) ($p < 0,0001$). No soro das crianças que constituíram o grupo caso, não houve a detecção de IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* ($p < 0,001$). Quanto à positividade de IgE específica para clara de ovo, não houve diferença entre os grupos. Não houve detecção sérica de IgE específica para caseína e o teste cutâneo para neomicina foi negativo, tanto nos casos e controles. Os testes cutâneos positivos para a vacina (14/20) e dextrano (5/20) observados somente nos casos ($p < 0,01$), sugere reação de hipersensibilidade imediata, mediada por IgE, provavelmente por algum componente residual utilizado na fabricação da vacina, com possível reação cruzada ao dextrano. Conclui-se que a vacina é imunogênica, porém reatogênica mas sem relação com atopia.

Palavras-chave: Vacina contra sarampo, caxumba e rubéola; eventos adversos vacinais; reações de hipersensibilidade; anafilaxia.

ABSTRACT

Immediate hypersensitivity to the measles-mumps-rubella (MMR) vaccine is rare. However, during a national vaccination campaign in 2004, high incidence of allergic reactions to an MMR vaccine produced in Italy (Morupar®, Chiron) were reported. The aim of this study was to identify the allergens and mechanisms involved in the post-vaccination hypersensitivity reaction. A comparative analysis of 22 children who had allergic reactions in the first hours after the vaccine was administered and 66 asymptomatic children (control group) was carried out. Serum measurements were carried out for antibodies to the vaccine viruses and total IgE. Specific IgE and skin tests were performed with the vaccine and components: egg white, casein and neomycin. Other allergens were studied such as bovine gelatin, cow's milk, latex, dextran and *Dermatophagoides pteronyssinus*. Response to the vaccine was 95.4% for measles and 100% for mumps and rubella in the group as a whole. Geometric means of serum total IgE levels were lower in the cases (25.6 kU/L) than in controls (77.8 kU/L) ($p < 0.0001$). *Dermatophagoides pteronyssinus*-specific IgE was not detected in the cases ($p < 0.001$). Specific-IgE positivity to egg white was not difference in cases and controls. Casein-specific IgE was not detected, and the skin-prick test for neomycin was negative in all the subjects. The positive allergy skin test for the vaccine (14/20) and for dextran (5/20) observed only in the cases ($p < 0.01$) suggests an IgE-mediated immediate hypersensitivity reaction to some residual component used in the manufacture of the vaccine that may cross react with dextran. We conclude that the vaccine is immunogenic, but also reactogenic. However, this reactogenicity is not associated with atopy.

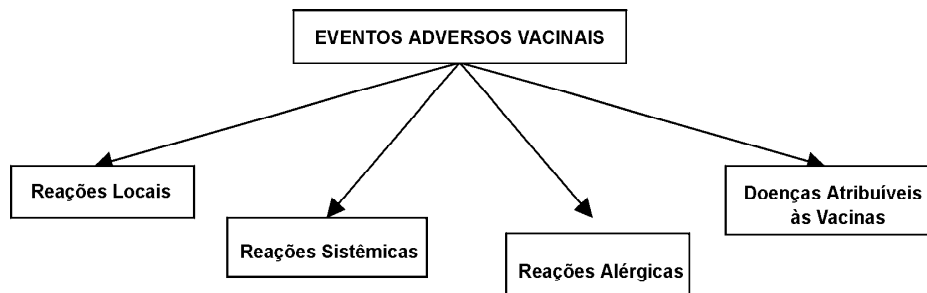
Keywords: measles-mumps-rubella vaccine; vaccine adverse events; hypersensitivity reaction; anaphylaxis.

1 INTRODUÇÃO

Vacinas em doses normalmente utilizadas para a proteção de doenças imunopreveníveis, podem estar associadas a reações nocivas e não intencionalmente produzidas no organismo humano, os eventos adversos.

Segundo Moylett e Hanson (2004), eventos adversos associados com a administração vacinal podem ser divididos em reações locais (dor, eritema e edema), sistêmicas (febre, linfadenopatia), alérgicas (reações mediadas por imunoglobulina E, por imunocomplexos ou reações de hipersensibilidade tardia), e doenças futuras potencialmente atribuíveis às vacinas (figura 1). Este último subgrupo inclui o risco de desenvolver encefalopatia associada à administração da vacina contra pertussis de células inteiras e a trombocitopenia associada à vacina que contém o componente do sarampo, entre outras.

FIGURA 1 - CLASSIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS VACINAIS



FONTE: Adaptado de Moylett e Hanson (2004)

As preparações vacinais apresentam, além da fração antigênica, outros constituintes para que se mantenham efetivas e estáveis. Entretanto, sabe-se que estes componentes também podem ser responsáveis por reações adversas de caráter alergênico, que podem ser classificadas em seis categorias, de acordo com o agente desencadeante da hipersensibilidade: devido ao antígeno vacinal, ao adjuvante, ao estabilizador, ao conservante, ao antibiótico ou ao meio de cultivo biológico (ESEVERRI, RANEA e MARIN, 2003).

Reações de hipersensibilidade constituem uma fração importante dos eventos adversos, tanto pelo potencial de morbimortalidade quanto pela decisão em dar continuidade ao esquema vacinal. A análise entre risco e benefício deve ser permanente, pois mesmo eventos adversos raros adquirem importância na medida que as doenças imunopreveníveis são controladas.

A notificação de eventos adversos pós-vacinais pelos profissionais de saúde é necessária, para desencadear a investigação com a finalidade de garantir a qualidade dos imunobiológicos utilizados e manter a credibilidade nos programas públicos de vacinação (FARHAT et al., 2000).

No Brasil, a notificação é passiva e o fluxo de informações segue os níveis hierárquicos do Sistema Único de Saúde, sendo registradas no Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinais (SI-EAPV) que é integrante do Programa Nacional de Imunizações (PNI) (MS, 1998).

A investigação de forma padronizada de eventos adversos dos imunobiológicos disponibilizados pelo PNI, e a notificação sistematizada asseguram ações da vigilância epidemiológica em resposta às demandas da comunidade.

A vacina contra o sarampo, caxumba e rubéola é considerada pouco reatogênica. Nos Estados Unidos, a incidência de reação anafilática é estimada em 0,5 caso por milhão de doses administradas (CDC, 1996).

Também considerada rara no Japão, na década de 1990 houve aumento na incidência da reação de hipersensibilidade pós-vacinal, que variou de 6,84 a 10,3 casos por milhão de doses de vacinas contendo gelatina, especificamente contra sarampo, caxumba e rubéola, contra varicela e contra encefalite japonesa (SAKAGUCHI et al., 2001b). Desde 1999, a retirada da gelatina ou a sua substituição por um produto hipoalergênico levou ao decréscimo do registro de reações alérgicas (NAKAYAMA e AIZAWA, 2000).

Em meados de 2004, no primeiro dia da Campanha Nacional de Seguimento contra o Sarampo, o PNI recebeu diversas notificações de reações de hipersensibilidade nos Estados em que foi utilizada a vacina contra o sarampo, caxumba e rubéola

(Morupar®), procedente do laboratório Chiron-Itália. Como resposta imediata das autoridades sanitárias, houve a suspensão preventiva deste produto distribuído no País (MS, 2004b).

O laudo analítico dos ensaios laboratoriais, emitido pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), foi satisfatório para os lotes utilizados da vacina Morupar® (MS, 2004b).

Sabe-se que todos os componentes vacinais tem a potencialidade de causar reação de hipersensibilidade. Na vacina contra o sarampo, caxumba e rubéola, a gelatina utilizada como estabilizador por alguns laboratórios, tem sido apontada como o principal agente causal da hipersensibilidade (POOL et al., 2002). Entretanto, a vacina Morupar® não possui gelatina, sugerindo que outros constituintes possam estar implicados na ocorrência dos eventos alérgicos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Identificar possíveis alérgenos e determinar mecanismos imunológicos da reação de hipersensibilidade associada à vacina contra o sarampo, caxumba e rubéola (Morupar®), ocorridos em crianças residentes no município de Curitiba, Estado do Paraná, que participaram da Campanha Nacional de Seguimento contra o Sarampo em 2004.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Conhecer os dados clínicos da população que apresentou manifestações alérgicas.
- Identificar fatores individuais associados à reação de hipersensibilidade pós-vacinal.

- Avaliar o perfil imunológico da população estudada em resposta aos antígenos vacinais do sarampo, caxumba e rubéola.
- Identificar constituintes da vacina Morupar® com possibilidade causal da reação de hipersensibilidade.
- Determinar os mecanismos imunológicos envolvidos.
- Testar outros agentes descritos em literatura, como desencadeantes de reações de hipersensibilidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 VACINA CONTRA SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA

A vacina combinada contra o sarampo, caxumba e rubéola (ou vacina tríplice viral) é uma preparação mista liofilizada das cepas de vírus atenuados de sarampo, caxumba e rubéola, além de estabilizadores e antibióticos, que variam de acordo com o fabricante. A via de administração é a subcutânea, geralmente na região deltóide.

Várias são as cepas virais que compõem as diversas combinações existentes da vacina:

- as linhagens utilizadas para o vírus do sarampo são Schwarz (atenuadas em ovos embrionados), Moraten e CAM 70 (atenuadas em células de embriões de galinha) e Edmonston-Zagreb (atenuadas em células diplóides humanas);
- para o vírus da caxumba são utilizadas três linhagens: Urabe AM9 (atenuadas em ovos embrionados), Jeryl Linn e Leningrad-Zagreb (ambas atenuadas em células de embriões de galinha) e;
- para o vírus da rubéola utiliza-se a linhagem Wistar RA 27/3, atenuada em células diplóides humanas (FARHAT et al., 2000).

No Brasil, a vacina tríplice viral (VTV) inicialmente utilizada em clínicas particulares de vacinação, foi introduzida no serviço público na década de 1990, no Estado de São Paulo e progressivamente implantada em todos o País (MS, 2003).

O esquema vacinal básico, de acordo com o atual Calendário Nacional de Vacinação, constitui-se de duas doses. A primeira é realizada a partir dos doze meses de idade, porque antes desta época pode haver interferência da resposta vacinal pela presença de anticorpos maternos ainda circulantes na criança. A segunda dose é preconizada entre os 4 a 6 anos de idade, cuja finalidade é obter imunidade naqueles que apresentaram baixa resposta após a vacinação primária (MS, 2004a).

Algumas variações podem ocorrer, dependente da situação epidemiológica local. Em surtos, epidemias e bloqueios, a vacina pode ser aplicada em todas as faixas etárias (MS, 2004a).

As contra-indicações ao uso da VTV são: anafilaxia após exposição anterior a qualquer dos componentes vacinais ou após a utilização anterior de dose vacinal, portadores de imunodeficiências congênitas ou adquiridas, pacientes sob tratamento imunossupressor (transplantados, em quimioterapia, ou uso de corticosteróides em doses elevadas) e gestantes, pelo risco teórico de dano ao feto (FARHAT et al., 2000).

De uma forma geral, a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) é muito segura e sua utilidade em saúde pública é indiscutível. O benefício de proteger contra a infecção pelo vírus do sarampo, da caxumba e da rubéola é infinitamente maior que a ocorrência de eventos adversos. Sabe-se que essas enfermidades podem deixar graves seqüelas como surdez, comprometimento cardíaco e, em algumas situações, levar até a morte (CDC, 1998).

As reações adversas observadas na vacina contra SCR têm a mesma incidência daquelas com a utilização de vacinas monovalentes contra essas mesmas doenças. Os eventos ocorrem em apenas 0,5 a 4% dos vacinados, geralmente são benignos, de curta duração e evolução favorável (CDC, 1998).

Manifestações sistêmicas, podem ocorrer pela replicação do vírus vacinal ou por reações de hipersensibilidade a algum dos constituintes da vacina. Manifestações locais são pouco freqüentes, tais como eritema, hiperestesia ou endureção no sítio de aplicação da vacina e de evolução benigna (FARHAT et al., 2000).

A ocorrência de febre alta, com temperatura maior ou igual a 39,5°C, observada em 5 a 15% dos primovacinados, entre o 5.º e 12.º dia após a aplicação vacinal está associada à replicação do vírus atenuado do sarampo (MORFIN et al., 2002). Crianças predispostas podem apresentar convulsão febril benigna (STREBEL, PAPANIA e HALSEY, 2004).

Manifestações catarrais e conjuntivite também podem ocorrer neste período, em 0,5 a 4% dos primovacinados e estão associados aos componentes do sarampo e rubéola (FARHAT et al., 2000).

Exantema de extensão variável ocorre em 5% dos primovacinados do 7.º ao 10.º dia, com duração de dois dias, e está associado aos componentes do sarampo e rubéola (FARHAT et al., 2000).

Linfonodomegalia, presente em menos de 1% dos primovacinados, assim como manifestações articulares (artrite e artralguas) são associados ao componente da rubéola e ocorrem entre uma a 3 semanas após a vacinação. Estas são mais freqüente em mulheres adultas (25%), mas podem também ocorrer em crianças em menor percentual (0,3%), possuem caráter transitório e autolimitado (PLOTKIN e REEF, 2004).

Parotidite de curso benigno e curta duração pode ocorrer em 0,7 a 1,4% dos primovacinados, entre o 10.º e 21.º dia e está associada ao vírus da caxumba. Baseado na plausibilidade biológica, pancreatite, orquite e ooforite podem ocorrer mais raramente e apresentam evolução benigna (PLOTKIN, 2004).

Foram descritos casos de púrpura trombocitopênica pós-vacinal após a aplicação de vacinas monovalentes contra sarampo ou contra a rubéola. O risco estimado desta intercorrência após a VTV é de 3 a 4 casos/100.000 doses. Geralmente ocorre entre 2 a 3 semanas após a vacinação e a evolução é benigna (STREBEL, PAPANIA e HALSEY, 2004).

A meningite asséptica relaciona-se ao componente da caxumba e pode ocorrer entre 11.º e 32.º dia, geralmente de evolução benigna. A incidência varia dependendo da cepa vacinal utilizada, sendo menor o risco associado à cepa Jeryl Lynn quando comparada com a cepa Urabe e Leningrad – Zagreb (PLOTKIN, 2004).

Reações mais graves que envolvem o sistema nervoso central, como encefalite e encefalopatia, surgem entre 15 e 30 dias após aplicação da vacina. São eventos raros, numa freqüência de 1 caso/2,5 milhões de primovacinados, relacionados ao

vírus do sarampo ou da caxumba, com risco semelhante ao da população não vacinada (CDC, 1996).

A pan-encefalite esclerosante subaguda (PEESA) é uma infecção do sistema nervoso central associada ao vírus do sarampo, que ocorre mais tardiamente. Não há dados epidemiológicos documentados comprobatórios do risco pelo vírus vacinal (CDC, 1998).

Reações de hipersensibilidade do tipo anafiláticas à VTV são raras. Nos Estados Unidos, durante o período de 1991 a 1997, a anafilaxia foi estimada pelas notificações do VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*), em aproximadamente 1,8 casos/1.000.000 de doses distribuídas da VTV, dupla viral (sarampo e rubéola) e vacina contra o sarampo.

Inicialmente sugeriu-se que a anafilaxia fosse causada pela proteína do ovo contida na vacina, pois os vírus vacinais do sarampo e da caxumba são produzidos em cultura de tecido de fibroblastos de galinha. Entretanto, a quantidade de proteína contida na vacina é ínfima e insuficiente para causar alergia em indivíduos previamente sensibilizados ao ovo. Testes cutâneos com a VTV em alérgicos ao ovo não foram preditivos de futuras reações à vacinação (CDC, 1998).

Desde 2000, a Academia Americana de Pediatria preconiza o uso rotineiro da VTV, vacina contra o sarampo ou contra a caxumba em crianças alérgicas ao ovo sem a realização prévia de testes cutâneos (KELSO, CAPT e YUNGINGER, 2003).

A VTV contém traços de neomicina e o mecanismo imune descrito é mediado por células (hipersensibilidade tardia). Manifesta-se como dermatite de contato, dentro de 48 a 96 horas após a aplicação vacinal (GRABENSTEIN, 1997). Entretanto, há a descrição de um caso de hipersensibilidade tipo imediata à neomicina (KWITTKEN, ROSEN e SWEINBERG, 1993).

A gelatina, utilizada como estabilizador por alguns laboratórios fabricantes, é reconhecida como a principal causa de anafilaxia após a aplicação da VTV (POOL et al., 2002).

2.2 GELATINA

A gelatina é utilizada como potente estabilizador em muitas vacinas. Dentre as que estão licenciadas nos Estados Unidos, algumas possuem gelatina em maior concentração, como vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola; contra varicela; contra raiva; contra febre amarela; contra o vírus da encefalite japonesa e contra influenza. Baixa concentração de gelatina pode ser encontrada na vacina contra a difteria, tétano e pertussis acelular – DTPa (MADAAN e MADDOX, 2003).

No quadro 1 estão discriminadas as vacinas e suas respectivas concentrações crescentes de gelatina contidas nas respectivas embalagens, segundo as informações dos fabricantes.

QUADRO 1 - VACINAS COM RESPECTIVAS CONCENTRAÇÕES DE GELATINA

VACINA	CONCENTRAÇÃO GELATINA (mcg/dose)
DTPa (Tripedia, Aventis Pasteur)	28 mcg/0,5ml
Influenza (Fluzone, Aventis Pasteur)	250 mcg/0,5 ml
Encefalite Japonesa (JE-VAX, Aventis Pasteur)	500 mcg/1,0 ml
Febre Amarela (YF-VAX, Aventis Pasteur) ⁽¹⁾	7500 mcg/0,5 ml
Raiva (RabAvert, Chiron)	12000 mcg/1,0ml
Varicela (Varivax, Merck) ⁽¹⁾	12500 mcg/0,5ml
Sarampo, Caxumba, Rubéola (Attenuvax, Meruvax II., Mumpsvox, MMR II ⁽¹⁾ Merck)	14500mcg/0,5ml

FONTE: Plotkin (2004)

(1) Vacinas licenciadas nos EUA/2004.

A gelatina é um produto proteico obtido através do tratamento físico-químico do colágeno, principalmente de origem bovina e suína. O colágeno tipo I, considerado o mais importante do ponto de vista estrutural, é predominante em ossos, cartilagem e derme. Caracteriza-se por ser constituído por duas cadeias que se denominam alfa 1 e alfa 2, com seqüências de aminoácidos distintas (SAKAGUCHI et al., 1999a).

O componente com maior alergenicidade parece ser a cadeia do tipo alfa 2. Sakaguchi et al. observaram que crianças com anafilaxia após vacinas monovalentes contra sarampo, rubéola ou caxumba possuíam anticorpos IgE específicos para gelatina bovina que se ligavam em sítios localizados na cadeia alfa 2.

Além disso, observou-se a liberação de histamina por mastócitos sensibilizados especificamente por esta cadeia (SAKAGUCHI et al., 1999b).

Mais tarde, identificou-se o maior epitopo para IgE da cadeia alfa 2 do colágeno bovino tipo I em pacientes com alergia à gelatina. Acredita-se que o grau de anafilaxia causada por gelatina em vacinas poderá ser reduzido mediante a digestão enzimática dos sítios de ligação específicos para a IgE da cadeia alfa 2 do colágeno (KUMAGAI et al., 2000a; HORI et al., 2002).

Segundo o tempo de aparecimento das manifestações clínicas após a exposição ao produto, as reações de hipersensibilidade à gelatina podem ser definidas como imediatas (até 2 horas) e não imediatas (entre 2 a 48 horas) (SAKAGUCHI e INOUE, 2000b).

As reações IgE dependentes (tipo I) constituem o mecanismo mais importante nas reações de hipersensibilidade pela gelatina, em função da anafilaxia ser uma condição clínica com risco potencial de fatalidade.

Caracteriza-se pela rápida liberação de mediadores químicos dos mastócitos e basófilos, incluindo histamina, citocinas, fator ativador de plaquetas e produtos do ácido araquidônico resultante da interação do antígeno com anticorpos IgE específicos. A reação inicia-se em nível celular dentro de segundos após exposição ao antígeno, e manifestações locais ou sistêmicas podem ocorrer em minutos, geralmente na primeira hora, dependendo do grau de sensibilização (título de anticorpos IgE específicos) e da carga e rapidez com que o antígeno atinge a circulação.

Os achados clínicos são variados desde palidez, eritema difuso, urticária, angioedema, rinite, conjuntivite, sibilância, estridor laríngeo, hiperperistalse, hipotensão, arritmias cardíacas e até choque hipovolêmico. O óbito resulta da obstrução de vias aéreas causada por edema de laringe ou broncoespasmo ou ainda por colapso cardiovascular devido ao relaxamento e transudação de fluidos do espaço intravascular. Autópsia destes casos revela edema tissular difuso (MADAAN e MADDOX, 2003).

Em 1993, Kelso, Jones e Yunginger detectaram anticorpos da classe IgE específicos para a gelatina em uma jovem de 17 anos que fez uma reação anafilática após vacina MMR®.

Crianças com reações sistêmicas do tipo imediatas após a vacina contra a varicela e contra o vírus da encefalite japonesa, apresentaram IgE anti-gelatina (SAKAGUCHI et al., 1997a; SAKAGUCHI e INOUE, 1998).

É importante salientar que as vacinas e os alimentos podem conter gelatina bovina e suína. Dessa forma a gelatina contida nos alimentos e vacinas poderia ser a causa da sensibilização prévia nas crianças que desenvolvem reações alérgicas. Isso sugere a possibilidade de uma reação cruzada entre as diferentes fontes de gelatina (SAKAGUCHI, NAKAYAMA e INOUE, 1996).

Há reatividade cruzada entre gelatinas produzidas de diferentes espécies de mamíferos, provenientes do boi, porco, canguru, porquinho-da-índia, rato e camundongo, o que implica haver uma porção estrutural antigênica comum. A análise *in vitro* evidenciou que existem epitopos comuns de ligação para a IgE em gelatinas de diferentes origens animais e que a hidrólise da gelatina pode reduzir mas não abolir a atividade da IgE ligada aos epitopos (SAKAGUCHI et al., 1999a).

No entanto, parece não haver reatividade cruzada entre gelatinas de mamíferos e a derivada de peixe. Conclui-se que a gelatina derivada de peixe poderá ser uma alternativa para as gelatinas bovina ou suína, devido ao baixo risco de reação tipo anafilática (ANDRÉ, CAVAGNA e ANDRÉ, 2003).

Sakaguchi, Nakayama e Inoye (1996) publicaram um estudo de 26 crianças com anafilaxia após vacina, das quais sete tiveram manifestação alérgica após a ingestão de alimentos contendo gelatina. Em 24 das 26 crianças, os valores de anticorpos IgE específicos para gelatina variaram entre 1,2 a 250 UI/mL. Também foi analisada a atividade sérica das IgE específicas para a gelatina bovina e suína. Houve correlação entre os níveis de anticorpos antigelatina bovina e suína: das 26 crianças, 20 apresentavam quase o mesmo nível de IgE para ambos os tipos de gelatina,

quatro tinham níveis maiores de IgE específico para a gelatina bovina do que a suína, e somente duas não possuíam IgE para gelatina bovina e suína.

Observa-se o efeito *booster* de anticorpos IgE antigelatina em crianças previamente sensibilizadas por meio de vacinas e (ou) alimentos. Numa fase inicial o risco de reações sistêmicas à gelatina, tanto oral quanto parenteral, é baixo; entretanto, repetidas exposições à gelatina podem sensibilizar e progressivamente predispor a futuras e graves reações. Sabe-se que a imunidade mediada por células é crucial na patogênese destas reações, no entanto, o processo de sensibilização primária permanece desconhecido (SAKAGUCHI et al., 1997b; NAKAYAMA, AIZAWA e KUNO-SAKAI, 1999; SAKAGUCHI e INOUE, 2000a).

Uma relação entre a aplicação da vacina tríplice bacteriana acelular (DTPa) contendo gelatina, produção de anticorpos IgE anti-gelatina e reação subsequente à imunização com vacinas de vírus vivos também contendo gelatina, foi suspeitada inicialmente por Sakaguchi et al. (1997a).

Contudo, muitas questões quanto à sensibilização com a DTPa não estão definidas, pois a reação local (eritema, edema) pode não ser imuno-mediada: qual o mecanismo de sensibilização após a aplicação vacinal? Quais indivíduos com sensibilização estabelecida pela gelatina contida na DTPa desenvolverão IgE específica? Por quanto tempo manterão tal sensibilização? (KUMAGAI et al., 2000b).

O uso de DTPa livre de gelatina ou derivados modificados de gelatina em vacinas contra o sarampo, caxumba e rubéola têm diminuído a incidência de anafilaxia no Japão. Entretanto, cerca de 1/4 dos pacientes com anafilaxia após VTV tem tido reação de hipersensibilidade à gelatina e possuem um alto risco para anafilaxia com a exposição subsequente por produtos contendo gelatina (MADAAN e MADDOX, 2003).

Apesar da substituição de muitas vacinas por fórmulas livres de gelatina, esta ainda é encontrada em muitos alimentos infantis e medicamentos. Têm sido descritos casos de reação anafilática após o uso de supositórios de hidrato de cloral como sedativos na realização de exames complementares, os quais contêm gelatina

(231mg/dose). Diante disso, recomenda-se o uso de supositórios com a mesma precaução que as vacinas que contêm gelatina (SAKAGUCHI e INOUE, 2001; YAMADA et al., 2002).

A participação de linfócitos Th1 e Th2 foi investigada em reações imediatas e não imediatas, pela expressão de RNAm para IFN gama, IL-2, IL-4, e IL-13. Todos os pacientes exibiram resposta proliferativa de linfócitos à gelatina. No entanto, somente aqueles com reações imediatas expressaram RNAm às diferentes citocinas, indicando que respostas Th1 e Th2 específicas participam das reações imediatas à gelatina. É possível que resposta específica com IL-4 e IL-13 seja responsável pela produção de IgE específica (OHSAKI et al., 1999).

Não se sabe porque somente alguns indivíduos produzem anticorpos IgE para gelatina e tantos outros não desenvolvem sensibilidade após inoculação com vacina DPTa contendo gelatina. Para responder a esta questão e por que as reações são mais comuns no Japão, foi pesquisada a associação de fenótipos de reações com a frequência de HLA classe I e II. Houve associação entre HLA-DR9, próprio de orientais, em 56% de pacientes com IgE positiva à gelatina, comparativamente a 24% da população geral (KUMAGAI et al., 2001).

Em 41 crianças que tiveram reação sistêmica imediata a vacinas contendo gelatina, havia frequência aumentada de HLA-DRB1, inversamente associada à DQB1 e DPB1, ambos relacionados à resposta IgE à gelatina (SAKAGUSHI et al., 2002).

Além da reação do tipo anafilática, outro tipo de reação de hipersensibilidade foi descrita em indivíduos que receberam vacinas contendo gelatina, caracterizado por manifestações cutâneas generalizadas (*rash* leve/urticária/angioedema) ou localizadas no local da injeção (eritema, endureção) com início após algumas horas da vacinação (2 a 48 horas). Muitos desses pacientes com reações não imediatas não apresentaram anticorpos específicos IgE anti-gelatina.

Em 1997, Kumagai et al., investigaram a resposta imune celular e humoral à gelatina, analisando pacientes com reações imediatas e não imediatas após a inoculação de vacinas monovalentes contra o sarampo, caxumba, rubéola e varicela;

e concluíram que a resposta imunológica mediada por células tem um papel importante na patogênese das reações não imediatas e associa-se com a ativação de linfócitos T específicos para a gelatina.

Taniguchi et al. (1998), baseados em teste de proliferação de linfócito T e resposta à IL-2, relataram que 61 de 76 pacientes com reações não imediatas apresentaram resposta imune com células T específicas para gelatina. Por outro lado, nenhum de 14 controles apresentaram estes linfócitos T específicos. Além disso, células T de memória (CD4+, CD25+, CD45RO+) foram induzidas por co-cultura com gelatina nos pacientes com reações tipo não imediatas. A maioria dos pacientes com reação não anafilática à vacina contendo gelatina apresentaram resposta linfocitária *in vitro*.

Miyazawa et al. (1999) desenvolveram a técnica de ELISA para detectar IgG e IgG₄ específicas para gelatina no soro de crianças que apresentaram reações não imediatas a vacinas e sem IgE antigelatina. Entre 75 crianças, 29% tinham IgG e somente 8% IgG₄ anti-gelatina, sugerindo a possibilidade de participarem em algumas reações não imediatas à gelatina.

Trabalhos publicados de casos com manifestações cutâneas, ocorridas no período de 2 a 48 horas, após a aplicação de vacina contra varicela (SAKAGUCHI, MIYAZAWA e INOUE, 2000) e contra o vírus da encefalite japonesa (SAKAGUCHI, MIYAZAWA e INOUE, 2001), demonstraram a presença de IgG anti-gelatina. Sugere-se que o IgG₄ anti-gelatina participa como um anticorpo sensibilizante na patogênese das reações não imediatas à gelatina (SAKAGUCHI, MIYAZAWA e INOUE, 2001).

2.3 LEITE DE VACA

O leite de vaca é o primeiro alimento introduzido na alimentação infantil e apresenta um grande número de proteínas com potencial alergênico. Contém aproximadamente 3,5% de proteína, sendo 80% representada pelas caseínas e

20% pelas proteínas do soro: α -lactoalbumina, β -lactoglobulina e albumina sérica bovina (HOST, 2002).

O sistema imunológico imaturo dos neonatos e lactentes jovens favorece a sensibilização. A barreira intestinal é imatura e mais permeável aos antígenos além de haver produção diminuída de IgA secretória. A amamentação exclusiva ao seio durante pelo menos 6 meses, recomendada aos lactentes, traz muitos benefícios à saúde. Entretanto, a relação entre o aleitamento materno e o desenvolvimento de doenças alérgicas ainda não foi totalmente esclarecido (SEARS et al., 2002).

A alergia ao leite de vaca, pode ou não ser mediada por IgE (SAMPSON, 2004). Reações anafiláticas foram descritas em pessoas com história de alergia ao leite de vaca e que tiveram contato com alimentos que contém caseína. A possibilidade de anafilaxia deve ser considerada em pessoas expostas a produtos contendo caseína, previamente sensibilizadas ao leite de vaca (ISHIKAWA et al., 2002).

2.4 OVO

A clara do ovo de galinha apresenta vários constituintes proteicos que podem desencadear a alergia alimentar. A fração ovomucóide, uma glicoproteína termoresistente de 28 Kda, apresenta grande capacidade de ligação à IgE e maior risco de desencadear anafilaxia (SAMPSON, 2004).

2.5 DEXTRANO

Dextranos são polissacarídeos de altos pesos moleculares (40, 60 e 70 Kda), utilizados em produtos da área biomédica. Pode ser utilizado como estabilizante em algumas vacinas, e está raramente associado a reações de hipersensibilidade, com estimativas de incidência de 0,008 a 0,08% (LIEBERMAN et al., 2005).

Casos de urticária e angioedema foram descritos em pessoas que receberam vacina BCG contendo dextrano (RUDIN, AMACHER e BERGLUND, 1991; RUDIN et al., 1995).

Reações graves de hipersensibilidade ao dextrano foram relatados em neonatos que receberam a primeira dose de BCG, sugeridas pela presença de níveis elevados de anticorpos anti-dextrano (IgM/IgG) em soro materno e sangue de cordão, com baixos níveis séricos nas crianças (PONVERT e SCHEINMANN, 2003).

Há descrição de reações alérgicas graves, incluindo caso fatais quando utilizados como expansores plasmáticos (HERNÁNDEZ et al., 2002).

As reações resultam da formação de complexos imunes circulantes entre os anticorpos IgG anti-dextrano pré-existentes e a exposição ao dextrano injetado; ativação do sistema complemento pelos complexos imunes circulantes ou ativação de basófilos e mastócitos por fatores derivados do complemento (anafilotoxinas) (PONVERT e SCHEINMANN, 2003).

A produção de anticorpo IgG anti-dextrano pode ocorrer em indivíduos normais, induzida por reação cruzada a polissacarídeos presentes em bactérias, tais como: pneumococo, estreptococo, lactobacilos, etc. (HERNÁNDEZ et al., 2002).

2.6 LÁTEX

A borracha natural (*Hevea brasiliensis*), fonte do látex, possui antígenos que podem desencadear reação de hipersensibilidade mediada por IgE (TAYLOR e ERKEK, 2004).

Existe similaridade dos alérgenos de látex com determinados alimentos, como kiwi, banana, abacate, aipim entre outros. O quadro pode ser confundido com reações a alimentos, porque as manifestações podem ocorrer ao ingerir frutas e legumes (BERND et al., 2006).

O látex está presente em vários produtos, principalmente material médico-cirúrgico. A alergia ao látex é considerada a segunda maior causa de reação anafilática

durante procedimento cirúrgico. A frequência de reações anafiláticas ao látex tem diminuído, devido à substituição por outros produtos sintéticos (THONG e CHANG, 2004).

Crianças com espinha bífida ou anomalias congênitas submetidas a múltiplos procedimentos cirúrgicos, atópicos, profissionais da área de saúde apresentam maior risco à hipersensibilidade ao látex (TAYLOR e ERKEK, 2004).

Há um caso relatado de reação anafilática após vacina contra Hepatite B, atribuída ao látex em um paciente sensibilizado (LEAR e ENGLISH, 1995).

Atribui-se ao látex um risco teórico de reação de hipersensibilidade tipo imediata, pela possibilidade de este material constituir tampas de frascos das vacinas ou êmbolos de seringas (TAYLOR e ERKEK, 2004).

2.7 CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO ATÓPICO

Atopia é caracterizada pela propensão de se produzir anticorpos IgE em resposta a antígenos ambientais e desenvolver resposta de hipersensibilidade imediata (ABBAS, LICHTMAN e POBER, 2003).

Em crianças geneticamente predispostas, a sensibilização aos alérgenos domiciliares manifesta-se nos primeiros 3 anos de vida. Os principais alérgenos sensibilizantes são ácaros domiciliares, polens, fungos, baratas e epitélios de animais (CRIADO e WANDALSEN, 2001).

Os ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*, principais constituintes da poeira domiciliar em Curitiba, são os alérgenos que mais provocaram sensibilização e sintomas respiratórios nos pacientes atópicos (DUTRA, ROSÁRIO FILHO e ZAVADNIAK, 2001).

A exposição à alérgenos ambientais, principalmente na infância, influencia no desenvolvimento da sensibilização atópica e a exteriorização clínica de doenças. Acredita-se que o curso natural das manifestações de atopia se inicie com dermatite atópica e alergia alimentar, seguida de alergias respiratórias (asma e rinoconjuntivite).

Esta seqüência de eventos denomina-se marcha atópica e o mecanismo imunológico no desenvolvimento de doenças atópicas ainda não está esclarecido (WAHN, 2000).

Crianças com doenças atópicas tendem a ter uma maior prevalência de alergia alimentar. Cerca de 35% das crianças com dermatite atópica moderada a severa tem alergia alimentar mediada por IgE e cerca de 6% das crianças asmáticas podem ter broncoespasmo induzido por alimentos (SAMPSON, 2004).

A sensibilização atópica pode ser avaliada pela determinação sérica de IgE específica ou por testes cutâneos de leitura imediata com alérgenos (NASPITZ et al., 2004).

A determinação de anticorpos IgE específicos pode ser útil na confirmação diagnóstica da sensibilização a um determinado alérgeno, porém é importante salientar que a relevância clínica desta sensibilidade depende não somente de sua detecção, mas da correlação com dados clínicos (HAMILTON e ADKINSON, 2003).

2.8 INVESTIGAÇÃO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE PÓS-VACINAIS

Uma reação anafilática pós-vacinal é definida como provável, se dentro de 4 horas após a administração da vacina, houver sinais e (ou) sintomas de mais de um dos seguintes sistemas: dermatológico; respiratório; cardiovascular e gastrointestinal (MADAAN e MADDOX, 2003).

Na investigação de anafilaxia após a aplicação de vacinas, a determinação de anticorpos IgE específicos para componentes vacinais comuns pode ser usada como triagem de sensibilização. Se anticorpos IgE específicos não forem detectados no soro, testes cutâneos podem ser realizados na tentativa de se identificar o agente causal.

No caso de anafilaxia, recomenda-se aguardar no mínimo 20 a 30 dias para a avaliação da sensibilização alérgica através de testes cutâneos (BERND et al., 2006).

Um teste cutâneo por puntura positivo para a vacina deve ser avaliado também para os componentes vacinais individualmente. Se o teste cutâneo por puntura for negativo para a vacina, pode ser realizado o teste intradérmico (GRÜBER e NIGGEMANN, 2002).

A leitura tardia do teste intradérmico, realizada em 48 a 72 horas, pesquisa as reações de hipersensibilidade tardia dependentes da ativação de linfócitos T (DEMOLY, MICHEL e BOUSQUET, 1998).

3 MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO

Estudo descritivo, observacional, tipo caso-controle, mediante a assinatura do consentimento livre e esclarecido pelos pais ou responsáveis legais pela criança.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

3.2 CASUÍSTICA

A população de estudo foi selecionada por meio das fichas de investigação dos eventos adversos pós-vacinais do Ministério da Saúde (Modelo - Anexo 4) e de busca ativa pelo prontuário eletrônico do sistema municipal de saúde.

3.2.1 Critérios de Inclusão

O grupo caso foi constituído por crianças (maiores de 1 ano e menores de 5 anos de idade) que receberam a 2.^a dose da VTV Morupar®, lote 7401B, Validade: março/2005, no dia 21 de agosto de 2004, em Curitiba, e que apresentaram manifestação cutâneas (urticária e (ou) eritema e (ou) angioedema e (ou) prurido) associadas ou não à sintomatologia de um ou mais dos seguintes sistemas: respiratório (manifestações nasais ou oculares: congestão nasal, rinorréia, espirros, hiperemia conjuntival, prurido ocular, lacrimejamento, rouquidão, dispnéia, laringoespasma, broncoespasmo) e (ou) cardiovascular (hipotensão, síncope, perda da consciência, palpitação, palidez) e (ou) gastrointestinal (náuseas, vômitos, diarréia, dor abdominal, flatulência), no período de até quatro horas da aplicação vacinal, excluídas outras doenças coincidentes com o período vacinal.

O grupo controle foi constituído por crianças assintomáticas, moradoras na vizinhança de um caso confirmado, que receberam no dia 21 de agosto de 2004 a 2.^a dose da VTV Morupar®, lote 7401B.

3.2.2 Critérios de Exclusão

- Não preenchimento dos critérios acima descritos.
- Ausência de amostra de sangue coletada.
- Não assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL

As entrevistas domiciliares foram realizadas em torno de 5 a 6 semanas após a aplicação vacinal.

Os dados clínicos foram coletados por meio de instrumento elaborado com a colaboração da equipe do EPI_SUS (Anexo 3).

A coleta das amostras de sangue periférico foi realizada no próprio domicílio, sendo coletados cerca de 5ml de sangue sem anticoagulante, mantido sob refrigeração até a chegada ao Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN-PR) onde foram manipuladas. Após a retração do coágulo, o soro foi separado em duas alíquotas e congelado a -20°C para posterior análise laboratorial.

Os testes cutâneos foram agendados posteriormente, através de contato telefônico, com os responsáveis pelas crianças. Foram realizados no Hospital de Clínicas, no período de 4 a 7 meses após a aplicação vacinal, mediante assinatura de novo termo de consentimento livre e esclarecido.

O pesquisador recebeu treinamento prévio sobre os testes cutâneos, com a equipe do ambulatório de pneumologia e alergologia do Hospital de Clínicas (UFPR).

Os testes foram realizados em ambiente hospitalar, respeitando as normas preconizadas para testes alérgicos (DEMOLY, MICHEL e BOUSQUET, 1998).

Os dados obtidos foram armazenados em planilha eletrônica *Microsoft Excel*®.

3.3.1 Dosagem de IgM e IgG para os Antígenos Vacinais Sarampo, Caxumba e Rubéola

Realizadas pelo LACEN-PR, por meio do método enzimaimunoensaio (EIE – Behring®). A resposta vacinal foi considerada adequada quando os valores de IgG para o sarampo foram > 0,200 UI/ml; para a caxumba >1,1 UI/ml e para a rubéola >13 UI/ml.

3.3.2 Dosagem de IgE Total e Específicas (Leite de Vaca, Caseína, Clara de Ovo, Látex, *Dermatophagoides pteronyssinus*)

Realizadas pelo Laboratório Frischmann Aisengart: (Curitiba-PR) por meio do método Fluoroenzimaimunoensaio (IMUNOCAP-Pharmacia®).

Os níveis de IgE específicas para os alérgenos foram considerados positivos quando $\geq 0,35$ KU/L.

3.3.3 Testes Cutâneos

Para os testes cutâneos foram empregados extratos alergênicos comerciais (IPI-ASAC® do Brasil): do *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), das frações proteicas do leite de vaca (alfalactoalbumina, betalactoglobulina, caseína) e da clara do ovo. Também foram utilizadas Solução de Rheomacrodex® (solução de dextrano PM 40.000 em glicose a 5%) e soluções manipuladas (Farmácia Magistral SA) de sulfato de neomicina (20mg/ml) e gelatina bovina (20mg/ml).

A vacina utilizada para os testes cutâneos foi do mesmo lote (7401B) utilizado na campanha de vacinação. Constitui-se de uma suspensão liofilizada composta de vírus vivo atenuado do sarampo, cepa Schwarz, cultivada em célula de embrião de galinha, vírus vivo atenuado de caxumba, cepa Urabe AM9, cultivado em células de embrião de galinha e vírus vivo atenuado da rubéola, cepa Wistar HA 27/3, cultivada

em células diplóides humanas e excipientes: sulfato de neomicina (10 micrograma/dose), hidrolisado de caseína (17,5mg/dose) e solução salina estabilizante até 0,5ml.

Como controle positivo utilizou-se solução de histamina (10mg/ml).

Testes cutâneos de leitura imediata foram realizados pela técnica de puntura com agulha descartável 0,38x13 (BD Plastipak®), na ausência do uso pelo investigado, de antihistamínicos e descongestionantes por pelo menos sete dias.

A ponta da agulha é introduzida na pele, num ângulo de 45°, o suficiente para permitir a introdução de uma quantidade mínima de material nas camadas superficiais. O procedimento foi realizado na região dorsal dos pacientes devido ao número dos materiais testados, com distância mínima de 3cm entre as soluções e leitura após 15 minutos dos diâmetros ortogonais das pápulas em milímetros. O teste foi considerado positivo quando houve a formação de pápula > 3mm de diâmetro médio.

Se o teste por puntura com a VTV Morupar® foi negativo, realizou-se a seguir o teste intradérmico, injetando-se 0,02ml da mesma vacina não diluída com seringa e agulha descartáveis 0,38x13 (BD Plastipak®), em face volar de antebraço.

Quando foi indicado o teste intradérmico com a vacina, esta foi injetada por profissionais da enfermagem experientes na utilização desta via. A leitura tardia do teste intradérmico foi acompanhada por técnico de laboratório capacitado na leitura de teste tuberculínico.

O teste intradérmico com a VTV Morupar® foi considerado positivo na leitura precoce, se houve a formação de pápula > 5mm de diâmetro após 15 minutos. Na leitura tardia, a presença de endureção > 5mm de diâmetro após 72 horas da aplicação definiu teste intradérmico positivo.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram transportados para o *softwares R®* e *Excel®*.

Os resultados de variáveis contínuas foram expressos com média e desvio padrão, mediana, média geométrica, distribuição de freqüências, variação e intervalo de confiança de 95%. Para avaliar possíveis diferenças entre variáveis contínuas de

distribuição simétrica foi aplicado o teste t de Student enquanto para a de distribuição assimétrica o teste de Mann Whitney.

Para estimar possíveis diferenças entre variáveis categóricas foram aplicados os testes qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para estimar a associação entre variáveis contínuas de distribuição assimétrica.

Para todos os testes foi considerado como nível de significância os valores de $p < 0,05$.

3.5 FONTE DE DADOS BIBLIOGRÁFICOS

- Periódicos indexados na base MEDLINE.
- Livros-texto.
- Informes Técnicos.

4 RESULTADOS

4.1 CASUÍSTICA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em Curitiba, no dia 21 de agosto 2004, foram aplicadas 61.319 doses da vacina Morupar® durante a Campanha de Vacinação contra o Sarampo.

Houve 42 notificações de casos suspeitos de eventos pós-vacinais com a vacina Morupar®, das quais 15 foram excluídas após investigação. Em 10 notificações foi referido febre associada à aplicação concomitante da vacina tríplice bacteriana (DTP) e em 5 foi diagnosticado doenças coincidentes ao período vacinal: amigdalite aguda (2) e exantema viral (3).

Dos 27 casos confirmados para reação de hipersensibilidade pós-vacinal, 22 preencheram os critérios de inclusão para fins de estudo. O grupo controle foi constituído por 66 crianças.

Todas as crianças participantes do estudo receberam uma dose oral de vacina contra a poliomielite (VOP), devido ter ocorrido concomitantemente a Campanha Nacional contra a Poliomielite.

Na tabela 1 estão discriminadas as características demográficas das crianças avaliadas.

A média de idade (meses) observada no grupo caso foi de $34,1 \pm 16,6$ (mediana = 35,5) e para o grupo controle de $37,1 \pm 14,1$ (mediana = 36,5).

Quanto ao gênero, no grupo caso 14 (63,6%) eram meninas e 8 (36,4%) eram meninos e o controle compôs-se de 32 (48,5%) meninas e 34 (51,5%) meninos.

O tempo médio de aleitamento foi de 3,5 meses para os casos e de 4 meses para os controles. Não se observou diferença estatisticamente significativa na correlação entre o tempo de aleitamento materno predominante entre os grupos.

Não houve associação com antecedentes pessoais e familiares para atopia (asma/rinite), reações prévias a medicamentos e (ou) alimentos.

Em ambos os grupos, não houve relato de reação alérgica prévia a outras vacinas.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS CASOS E CONTROLES - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004

CARACTERÍSTICAS	CASO n = 22	CONTROLE n = 66	p
Idade em meses (mediana e variação)	35,5 (13-57)	36,5 (13- 59)	
(média + DP)	34,1 ± 16,6	37,1 ± 14,1	NS ⁽¹⁾
Gênero M:F	8:14 (1:1,7)	34:32 (1,06:1)	NS ⁽²⁾
Antec. Atopia			
Pessoal	2	13	NS ⁽²⁾
Familiar	5	28	NS ⁽²⁾
LM predominante			
N.º crianças (%)	15 (68,2)	50 (75,8)	NS ⁽²⁾

NOTA: NS = não significativo.

(1) Teste t de Student.

(2) Teste exato de Fisher.

Não havia registro adequado nas cadernetas de vacinação das crianças estudadas, sobre VTV utilizada (laboratório produtor / lote) na 1.^a dose, aos 12 meses de idade.

O intervalo de tempo entre a aplicação da 1.^a e a 2.^a dose da VTV para os casos e controles foi, respectivamente de 20,5 ± 16,4 meses (mediana = 23,4) e 23,7 ± 13,2 meses (mediana = 20,6), sem diferença estatisticamente significativa.

As manifestações clínicas ocorreram no intervalo de zero até 2 horas da aplicação vacinal (mediana = 25 minutos), e estão apresentadas na tabela 2.

O intervalo de tempo de duração das manifestações foi de aproximadamente, 9 minutos a 96 horas. Considerando todos os grupos de manifestações, a sintomatologia cedeu em cerca de 3 horas (mediana).

TABELA 2 - FREQUÊNCIA RELATIVA DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS OBSERVADAS EM 22 CRIANÇAS APÓS A APLICAÇÃO DA VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	n ⁽¹⁾ (%)
Hiperemia Conjuntival	15 (68,2)
Urticária	13 (59,1)
Angioedema	9 (40,9)
Eritema	9 (40,9)
Prurido	9 (40,9)
Febre	6 (27,2)
Rouquidão	4 (18,2)
Vômitos	4 (18,2)
Diarréia	2 (9,1)
Sinais locais	2 (9,1)
Cianose	1 (4,5)
Síncope	1 (4,5)
Tosse	1 (4,5)

(1) Mais de uma manifestação clínica apresentada por criança.

Quanto à apresentação clínica de hipersensibilidade imediata, houve predomínio de hiperemia conjuntival e manifestações cutâneas, conforme ilustração da figura 2.

FIGURA 2 - FOTO DE CRIANÇA COM MANIFESTAÇÕES ALÉRGICAS APÓS A APLICAÇÃO DA VACINA MORUPAR® - PR, 2004



FONTE: Cortesia da SESA-PR

Quanto a outras manifestações, observou-se episódio único de febre em 6 casos (27,2%), com temperatura axilar entre 38°C a 39,9°C, que cedeu com o uso de antitérmico e não foi associada a outra causa aparente.

Reações no local da aplicação vacinal (eritema/enduração) foram relatados em dois casos, no primeiro dia da aplicação vacinal, de caráter autolimitado.

Dos 22 casos investigados, 18 (81,8%) receberam atendimento médico e 2 (9%) foram hospitalizadas. Todas crianças assistidas receberam antihistamínicos (via oral), corticosteróides (via oral) em três casos, adrenalina (via subcutânea) em dois casos e oxigenoterapia sob máscara em um caso.

4.2 EXAMES LABORATORIAIS

À exceção de uma criança do grupo caso que apresentou IgM reagente para a caxumba, não houve detecção de anticorpos IgM para sarampo, caxumba e rubéola nos demais soros analisados.

A variação quantitativa da dosagem sérica de IgG para sarampo e caxumba entre os grupos está demonstrada na tabela, e não se observou diferença estatisticamente significativa. Quanto à dosagem de IgG para a rubéola, o método laboratorial utilizado não quantificou a variação dos valores numéricos.

Os valores de IgG para caxumba e rubéola foram compatíveis com imunidade em todas as crianças analisadas (100%).

Os valores de anticorpos IgG para o sarampo variaram de 0,273 a 4,210UI/ml (mediana = 0,7) para o grupo caso e de 0,03 a 2,722 UI/ml (mediana = 0,6) para o controle.

Seis crianças do grupo controle não tiveram títulos de IgG compatíveis com valores indicativos de imunidade para o sarampo e foram convocadas para a coleta de segunda amostra. Destas, quatro mantiveram títulos de IgG para o sarampo abaixo dos níveis considerados adequados para o método utilizado.

A resposta vacinal com a Morupar® para o vírus do sarampo foi observada em 95,4% das crianças estudadas, sendo 100% no grupo caso e 93,9% nos controles.

TABELA 3 - NÍVEIS SÉRICOS (UI/ml) DE IgG PARA OS VÍRUS DO SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA NOS CASOS E CONTROLES - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004

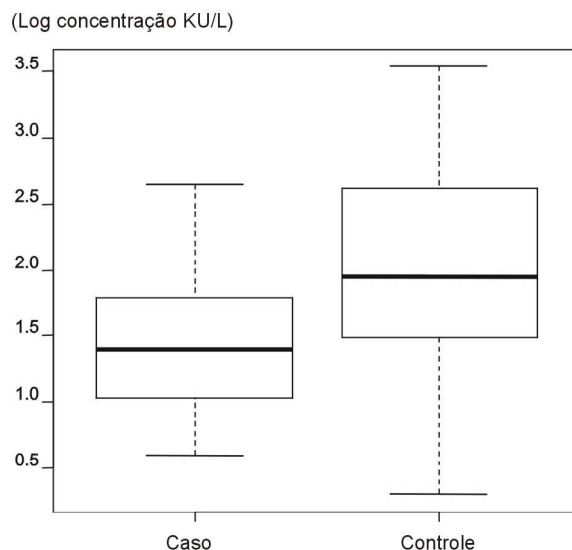
IgG (UI/ml)	CASO n = 22	CONTROLE n = 66	p
Vírus Sarampo			
Variação	0,273-4,210	0,030-2,722	
Mediana	0,7	0,6	NS ⁽¹⁾
Vírus Caxumba			
Variação	1,409-7,98	1,41-8,16	
Mediana	7,2	7,3	NS ⁽¹⁾
Vírus Rubéola	>13	>13	-

NOTA: NS = não significativo.

(1) Teste de Mann Whitney.

A amplitude dos valores séricos de IgE total observado no grupo caso foi de 3,98 a 446KU/L (média geométrica = 25,6) e no controle de < 2,0 a 3448KU/L (média geométrica = 77,8), com valor de $p < 0,0001$. Devido à grande variabilidade dos valores, para melhor visualizar, a representação gráfica foi feita em escala logarítmica (figura 3).

FIGURA 3 - NÍVEIS SÉRICOS DE IgE TOTAL EM CASOS E CONTROLES (MEDIANA, 1.º E 3.º QUARTIS, MÁXIMO E MÍNIMO DO Log CONCENTRAÇÃO KU/L) - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004



$p < 0,0001$ ⁽¹⁾

(1) Teste de Mann Whitney.

Legenda:

Log conc. (KU/L)	CASO n = 22	CONTROLE n = 66
Mínimo	0,60	0,30
1.º Quartil	1,05	1,54
Mediana	1,40	1,96
3.º Quartil	1,78	2,62
Máximo	2,65	3,54

O total de positividade para a IgE específica foi menor no grupo dos casos ($p = 0,002$) (quadro 2).

QUADRO 2 - TOTAL DE POSITIVIDADE PARA IgE ESPECÍFICA (KU/L) OBSERVADA NO SORO DE CASOS E CONTROLES - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004

IgE ESPECÍFICA (KU/L)	CASO n = 22	CONTROLE n = 66	TOTAL
$\geq 0,35^{(1)}$	6	43	49
$< 0,35$	16	23	39

NOTA: $p = 0,002^{(1)}$.

(1) Teste exato de Fisher.

Não houve a detecção de IgE específica para a caseína nos 2 grupos (caso e controle). Houve positividade da IgE específica para a clara de ovo somente em 1 caso (4,5%) comparativamente a 9 controles (13,6%), para o látex em 1 caso (4,5%) e 2 controles (3%); para leite de vaca, em 4 casos (18,1%) e 9 controles (13,6%) e para Dp não detectável em nenhum caso para 23 (34,8%) de positividade no grupo controle. A análise estatística evidenciou que a frequência de IgE específica para o Dp foi maior nos controles ($p < 0,001$) (tabela 4).

TABELA 4 - FREQUÊNCIA DE POSITIVIDADE DA IgE ESPECÍFICA ($\geq 0,35$ KU/L) PARA CASEÍNA, CLARA DE OVO, LÁTEX, LEITE DE VACA E Dp, EM CASOS E CONTROLES - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004

IgE ESPECÍFICA ($\geq 0,35$ KU/L)	CASO n = 22 (100%)	CONTROLE n = 66 (100%)	p
Caseína	0	0	-
Clara de Ovo	1 (4,54%)	9 (13,63%)	NS ⁽¹⁾
Látex	1 (4,54%)	2 (3,03%)	NS ⁽¹⁾
Leite de Vaca	4 (18,18%)	9 (13,63%)	NS ⁽¹⁾
Dp	0	23 (34,80%)	$< 0,001^{(1)}$

(1) Teste exato de Fisher.

4.3 TESTES CUTÂNEOS

Vinte crianças do grupo caso foram submetidas ao teste por puntura (2 recusas), enquanto das 66 crianças do grupo controle, 41 realizaram o teste cutâneo (3 recusas e 22 não localizadas).

Os resultados positivos do teste por puntura para proteínas do leite de vaca, clara de ovo, neomicina, gelatina, Dp, vacina Morupar® e dextrano 40 estão apresentadas na tabela 5.

TABELA 5 - TOTAL DE POSITIVIDADE DOS TESTES CUTÂNEOS POR PUNTURA COM α -LACTOALBUMINA, β -LACTOGLOBULINA, CASEÍNA, CLARA DE OVO, DEXTRANO 40, VACINA MORUPAR®, Dp, GELATINA E NEOMICINA EM CASOS E CONTROLES - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004

ALÉRGENOS TESTADOS	CASO n = 20	CONTROLE n = 41	p
α -lactoalbumina	1	1	NS ⁽¹⁾
β -lactoglobulina	3	0	0,03 ⁽¹⁾
Caseína	1	0	NS ⁽¹⁾
Clara Ovo	1	1	NS ⁽¹⁾
Dextrano 40	5	0	0,0026⁽¹⁾
Morupar®	5	0	0,0026⁽¹⁾
Dp	1	12	0,04 ⁽¹⁾
Gelatina	1	1	NS ⁽¹⁾
Neomicina	0	0	-

NOTA: NS = não significativo.

(1) Teste exato de Fisher.

O teste por puntura foi positivo para o dextrano 40 no grupo caso com significância estatística ($p = 0,0026$).

O teste por puntura com a vacina Morupar® foi positivo em 5 crianças do grupo caso e foi negativo em todas as crianças testadas do grupo controle ($p = 0,0026$).

De 5 crianças do grupo caso que apresentaram teste por puntura positivo à vacina Morupar®, 3 tiveram teste positivo ao dextrano 40 (figura 4).

Duas crianças do grupo caso com teste por puntura positivo ao dextrano 40, apresentaram teste negativo com a vacina Morupar®.

FIGURA 4 - FOTO ILUSTRATIVA DE TESTE CUTÂNEO POR PUNTURA POSITIVO PARA VACINA MORUPAR® E DEXTRANO 40, REALIZADO EM UM DOS CASOS DE REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004



FONTE: Pesquisa de campo
OBS.: Histamina = controle positivo.

Nas crianças cujo teste por puntura foi negativo para a vacina Morupar®, procedeu-se ao teste intradérmico (ID) com a mesma vacina. Este foi realizado em 14 crianças do grupo caso (1 recusa) e em 41 do grupo controle.

Na leitura precoce, o teste foi positivo em 9 crianças do grupo caso ($p < 0,001$). Na leitura tardia, não houve a presença de endureção em todas as crianças testadas. Nenhuma criança do grupo controle apresentou teste ID positivo para a vacina Morupar® (tabela 6).

TABELA 6 - TOTAL DE POSITIVIDADE DOS TESTES CUTÂNEOS POR PUNTURA, ID PRECOCE E ID TARDIO COM A VACINA MORUPAR®, EM CASOS E CONTROLES - ESTUDO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À VACINA MORUPAR® - CURITIBA, 2004

TESTES CUTÂNEOS	CASO	CONTROLE	p
Puntura	5 (n = 20)	0 (n = 41)	0,0026⁽¹⁾
ID precoce	9 (n = 14)	0 (n = 41)	< 0,001⁽¹⁾
ID tardio	0	0	-

NOTA: ID = Intradérmico.

(1) Teste exato de Fisher.

5 DISCUSSÃO

No período de 2000 a 2003, a taxa de notificação de eventos alérgicos, no Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinais, foi de 0,95 casos/100.000 doses distribuídas da VTV Morupar® (MS, 2004b).

Na Campanha Nacional de Seguimento contra o Sarampo de 2004, a taxa de notificação de eventos alérgicos com a Morupar® foi de 11,56 casos/100.000 doses aplicadas, sendo choque anafilático registrado em 3,2% dos casos (MS, 2004b).

No município de Curitiba observou-se uma taxa de notificação de 44 casos/100.000 doses aplicadas da vacina Morupar®, durante a Campanha de 2004, foi observada uma taxa de eventos alérgicos quatro vezes superior à taxa nacional. Fatores como o uso de diferentes lotes vacinais de vacina Morupar®, falta de uniformidade na definição do evento ou a subnotificação podem ter contribuído para esta diferença.

Esta elevada taxa de incidência de eventos alérgicos associada à vacina Morupar® observada no Brasil não pode ser comparada com taxas notificadas em outros países. As razões devem-se à diferença na composição das vacinas utilizadas, além da variabilidade de critérios para o diagnóstico de anafilaxia.

Todas as crianças, após a aplicação da vacina Morupar®, apresentaram manifestações dermatológicas precoces associadas ou não a outros sistemas, o que sugere anafilaxia. Considerando-se que a anafilaxia é definida como doença de início agudo (minutos a várias horas) com envolvimento da pele, tecido mucoso ou ambos, associado a um ou mais sistemas, em cerca de 80% dos casos (SAMPSON et al., 2006).

Sakaguchi, Nakayama e Inouye (1996) estudaram 26 crianças que apresentaram anafilaxia na primeira hora após vacina viral atenuada (20 contra o sarampo, 5 contra a caxumba e 1 contra a rubéola), destas 9 desenvolveram anafilaxia grave com manifestações cutâneas: urticária ou angioedema associado à obstrução de vias aéreas ou choque anafilático (hipotensão e colapso vascular), 10 tiveram anafilaxia

leve (urticária sistêmica e (ou) respiração ruidosa e tosse e (ou) outros sintomas e 7 tiveram somente urticária.

O diagnóstico de anafilaxia é essencialmente clínico, independente do mecanismo imunológico que desencadeou tal condição. Portanto, o quadro anafilático é uma emergência médica e recomenda-se que os profissionais de saúde sejam treinados e habilitados para lidar com situações de reanimação e que haja disponibilidade dos materiais e equipamentos necessários (MONERET-VAUTRIN et al., 2005).

No presente estudo, o fácil acesso aos serviços de saúde e a abordagem clínica precoce pode ter influenciado para a evolução favorável dos casos. Não foi constatado nenhum caso compatível com choque anafilático, após a aplicação da vacina Morupar®.

Não há evidências de que a administração de vacina contra sarampo, caxumba e rubéola aumente o risco de eventos adversos entre aqueles que já são imunes a estas doenças como resultado de doença natural ou vacinação prévia (CDC, 1998).

Le Baron et al. (2006) realizaram o seguimento de 1.800 crianças que receberam a 2.^a dose da VTV e demonstraram que eventos adversos sistêmicos pós-vacinais são infreqüentes e não houve casos de reações alérgicas.

Em Curitiba (2004), as crianças estudadas apresentaram reações alérgicas após a aplicação da 2.^a dose da VTV, provavelmente devido à Campanha de Vacinação atingir a população de faixa etária que já poderia ter recebido a 1.^a dose da VTV.

A febre como evento adverso pós-vacinal é definida, segundo o grupo de trabalho da *Brighton Collaboration*, como a elevação endógena da temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ independente do sítio anatômico, idade, condições ambientais e aparelho utilizado para mensuração (TAPIAINEN e HEININGER, 2005).

No presente trabalho, em 6 crianças (27,2%) foi observado pico febril único, concomitantemente às primeiras manifestações alérgicas. Este evento sistêmico não está relacionado à viremia que ocorre 7 a 12 dias após o uso da VTV,

em 6 a 7% dos vacinados, que apresentam febre decorrente da replicação do vírus vacinal do sarampo (MORFIN et al., 2002).

A hipótese é de que outro mecanismo esteja envolvido, não relacionado à anafilaxia. Supõe-se que a ativação do sistema imunológico, mediante pirógenos exógenos e endógenos, atue no hipotálamo através de mediadores químicos humorais desencadeando a febre (GELFAND e DINARELLO, 2006).

Resultados sorológicos demonstraram que a revacinação contra o vírus do sarampo, caxumba e rubéola é necessária para que se atinja os não vacinados, os não respondedores ou aqueles que apresentaram baixa resposta após a vacinação primária (TISCHER e GERIKE, 2000).

Enfatiza-se a necessidade da vigilância epidemiológica para o controle do sarampo. A Campanha de 2004 que teve por objetivo vacinar crianças suscetíveis ao vírus do sarampo (MS, 2004a), atingiu a meta no município de Curitiba, pois verificou-se resposta vacinal de 100% nos casos e 93,9% nos controles. As reações alérgicas apresentadas não interferiram na imunogenicidade da vacina Morupar®.

A dificuldade em se interpretar a dispersão dos valores para os níveis séricos de IgE total já havia sido documentada em literatura, similarmente aos achados deste trabalho.

A dosagem sérica de IgE total tem baixa especificidade, e portanto não é recomendada como *screening* de doenças alérgicas, pois várias situações clínicas podem cursar com elevação dos níveis séricos de IgE total. Em estudo prospectivo foi observado a elevação dos níveis com o avançar da idade, com grande dispersão dos valores obtidos, sem que fosse possível estabelecer um padrão nacional para a IgE total (MANCINI, SOLÉ e NASPITZ, 1996).

O diagnóstico da sensibilização a um determinado alérgeno pode ser realizado através da determinação de anticorpos IgE específicos. A sensibilização a alérgenos inaláveis e alimentares em crianças brasileiras atópicas, pela determinação de IgE total e específica no Projeto Alergia (PROAL), obteve um índice de positividade

de IgE específicas maior nos atópicos, sem contudo apresentar significado clínico (NASPITZ et al., 2004).

Observou-se a frequência de 37,5% de IgE específica para Dp em um estudo da prevalência de doença atópica respiratória em crianças e adolescentes portadores de DM tipo I, na sua maioria procedentes da região de Curitiba (MALUCELLI et al., 2003).

Nas crianças de Curitiba avaliadas neste trabalho, a frequência de positividade da IgE específica observada para alérgenos alimentares (leite de vaca, clara de ovo) e alérgeno inalante (Dp) foi superior no grupo controle, sobretudo para o Dp (34,8%). Pode-se supor que a reação de hipersensibilidade à vacina não parece estar relacionada com atopia.

A pesquisa de IgE específica ao látex foi realizada pelo risco teórico de anafilaxia a este produto, que pode estar presente em materiais descartáveis. A distribuição de positividade da IgE específica para o látex foi baixa e similar em casos e controles.

A anafilaxia à VOP é descrita como rara, e deve-se à sensibilização prévia aos antibióticos constituintes da vacina (CDC, 1997). Tanto a VTV e a VOP utilizadas no município de Curitiba, durante a Campanha de Vacinação de 2004, possuem traços de neomicina na sua formulação. Devido ao uso concomitante da VOP e VTV, pesquisou-se a sensibilização a este antibiótico através do teste cutâneo por punção que foi negativo em todas as crianças testadas.

Sabe-se que a reatividade cutânea imediata ao dextrano é de significado clínico desconhecido, devido ao mecanismo das reações ser mediado por complexos imunes (LIEBERMAN et al., 2005).

Contudo a associação de dados clínicos com os testes cutâneos alérgicos positivos à vacina Morupar® e ao dextrano 40, observado somente nos casos, sugere a presença de anticorpos IgE específicos ao antígeno introduzido na pele. Há também a possibilidade de reação cruzada de algum componente residual da vacina ao dextrano 40 com liberação de mediadores químicos por ação direta em mastócitos.

Por não ter sido realizado um estudo duplo-cego de casos e controles, é possível um viés na interpretação dos testes cutâneos positivos ao dextrano 40 e à vacina Morupar®.

6 CONCLUSÕES

- Crianças residentes no município de Curitiba, maiores de 1 ano e menores de 5 anos, que receberam a 2ª dose da VTV, procedente do laboratório Chiron (Morupar®) apresentaram reações do tipo anafiláticas, na proporção de 44 casos/100.000 doses aplicadas.
- Fatores como tempo de aleitamento materno predominante, antecedentes pessoais e familiares para atopia, reações prévias a medicamentos, vacinas e/ou alimentos não foram associados às reações de hipersensibilidade apresentadas.
- A reação de hipersensibilidade imediata não interferiu na resposta vacinal.
- Os constituintes da vacina Morupar®: ovo, caseína e neomicina, não foram relacionados com as reações anafiláticas.
- Os testes cutâneos positivos à vacina Morupar®, evidenciado somente nos casos sugerem reação de hipersensibilidade imediata, mediada por IgE, por provável componente residual utilizado na fabricação da vacina que apresentou reação cruzada ao dextrano 40.
- Não foram observadas alergia ao leite de vaca, gelatina e látex na população estudada.
- A sensibilização ao Dp evidenciada somente nos controles, sugere que atopia não esteve relacionada à reação de hipersensibilidade após a vacina Morupar®.

7 RECOMENDAÇÕES FINAIS

- A vigilância de eventos adversos pós-vacinais deve estar inserida nas atividades dos profissionais de saúde para garantir a qualidade dos imunobiológicos utilizados.
- Protocolos para avaliação e atendimento de anafilaxia após a aplicação de vacinas são necessários para normatizar diagnóstico e tratamento desta condição clínica.
- Testes cutâneos alérgicos com vacina e componentes vacinais são recomendados na investigação de reações de hipersensibilidade pós-vacinais.

REFERÊNCIAS

ANDRÉ, F.; CAVAGNA, S.; ANDRÉ, C. Gelatin prepared from tuna skin: A risk factor for fish allergy or sensitization? **International Archives of Allergy and Immunology**, v.130, p.17-24, 2003.

BERND, L.A.G.; SOLÉ, D.; PASTORINO, A.C.; PRADO, E.A.; CASTRO, F.F.M.; RIZZO, M.C.V.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; AUN, W.T. Anafilaxia: guia prático para o manejo. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.29, p.189-195, 2006.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, United States, v.45, p.1-35, 1996.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Poliomyelitis Prevention in the United States: Introduction of a Sequential Vaccination Schedule of Inactivated Poliovirus Vaccine Followed by Oral Poliovirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **Morbidity and Mortality Weekly Report**, United States, v.46, p.1-25, 1997.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Measles, Mumps, and Rubella – Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **Morbidity and Mortality Weekly Report**, United States, v.47, p.1-57, 1998.

CRIADO, R.F.J.C.; WANDALSEN, N.F. Fatores ambientais em alergia. In: GRUMACH, A.S. **Alergia e imunologia na infância e na adolescência**. São Paulo: Ateneu, 2001. p.13-22.

DEMOLY, P.; MICHEL, F.P.; BOUSQUET, J.B. In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. In: MIDDLETON, E.; ELLIS, E.F.; YUNGINGER, J.W. et al. **Allergy: principles and practice**. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998. p.430-439.

DUTRA, B.M.R.S.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; ZAVADNIAK, A.F. Alérgenos inaláveis em Curitiba: uma revisão de sua relevância clínica. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.24, p.189-195, 2001.

ESEVERRI, J.L.; RANEA, S.; MARIN, A. Reacciones adversas a vacunas. **Allergology et Immunopathology**, v.31, p.125-138, 2003.

FARHAT, C.K.; CARVALHO, E.S.; WECKX, L.Y.; CARVALHO, L.H.F.R.; SUCCI, R.C.M. **Imunizações: fundamentos e prática**. 4.ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu, 2000. 635p.

GELFAND, J.A.; DINARELLO, C.A. Febre e Hipertermia. In: KASPER, D.L.; BRAUNWALD, E.; FAUCY, A.; HAUSER, S.L.; LONGO, D.L.; JAMESON, J.L. **Harrison medicina interna**. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill Interamericana do Brasil, 2006. p.112-116.

GEORGITIS, J.W.; FASANO, M.B. Allergenic Components of Vaccines and Avoidance of Vaccination- Related Adverse Events. **Current Allergy Reports**, v.1, p.11-17, 2001.

GRABENSTEIN, J.D. Immunologic Pharmacopeia: Hypersensitivities to Vaccine Components. **Hospital Pharmacy**, v.32, p.77-87, 1997.

GRÜBER, C.; NIGGEMANN, B. A practical approach to immunization in atopic children. **Allergy**, v.57, p.472-479, 2002.

HAMILTON, R.G.; ADKINSON, F. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.111, p.S 687-701, 2003.

HERNÁNDEZ, D.; ROJAS, F.; ESCRIBANO, M.C.; ARRIAGA, F.; CUELLAR, J.; MOLINS, J.; BARBER, L. Fatal dextran-induced allergic anaphylaxis. **Allergy**, v.57, p.862, 2002.

HORI, H.; HATTORI, S.; INOYE, S.; KIMURA, A.; IRIE, S.; MIYAZAWA, H.; SAKAGUCHI, M. Analysis of the major epitope of the $\alpha 2$ chain of bovine type I collagen in children with bovine gelatin allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.110, p.652-657, 2002.

HOST, A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v.89, p.S 33-37, 2002.

ISHIKAWA, T.; KOHNO, M.; OSUNA, H.; IKEZAWA, Z. Father and child with milk allergy and positive reactions to latex gloves on prick and use testing. **Contact Dermatitis**, v.47, p.110-112, 2002.

KELSO, J.M.; JONES, R.T.; YUNGINGER, J.W. Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.91, p.867- 872, 1993.

KELSO, M.J.; CAPT, M.C.; YUNGINGER, W.J. Immunization of egg-allergic individuals with egg or chicken-derived vaccines. In: Poland G.A Vaccines in the 21 st Century. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v.23, p.635-648, 2003.

KUMAGAI, T.; YAMANAKA, T.; WATAYA, Y.; UMETSU, A.; KAWAMURA, N.; IKEDA, K.; FURUKAWA, H.; KIMURA, K.; CHIBA, S.; SAITO, S.; SUGAWARA, N.; KURIMOTO, F.; SAKAGUCHIO, M.; INOUE, S. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.100, p.130-134, 1997.

KUMAGAI, T.; NAKAYAMA, T.; KAMADA, M.; IGARASHI, C.; YURI, K.; FURUKAWA, H.; WAGATUMA, K.; TSUTSUMI, H.; CHIBA, S.; KOJIMA, H.; SAITO, A.; OKUI, T.; YANO, S. The lymphoproliferative response to enzymatically digested gelatin in subjects with gelatin hypersensitivity. **Clinical and Experimental Allergy**, v.30, p.430-435, 2000a.

KUMAGAI, T.; OZAKI, T.; KAMADA, M.; IGARASHI, C.; YURI, K.; FURUKAWA, H.; WAGATUMA, K.; CHIBA, S.; SATO, M.; KOJIMA, H.; SAITO, A.; OKUI, T.; YANO, S. Gelatin-containing diphtheria-tetanus-pertussis(DTP) vaccine causes sensitization to gelatin in the recipients. **Vaccine**, v.18, p.1555-1556, 2000b.

KUMAGAI, T.; YAMANATA, T.; WATAYA, Y.; SAITO, A.; OKUI, T.; YANO, S.; TSUTSUMI, H.; CHIBA, S.; WAKISAKA, A. A strong association between HLA-DR 9 and gelatin allergy in the Japanese population. **Vaccine**, v.19, p.3273-3276, 2001.

- KWITTKEN, P.L.; ROSEN, S.; SWEINBERG, S.K. MMR vaccine and neomycin (letter). **American Journal Disease Children**, v.147, p.128-129, 1993.
- LE BARON, C.W.; BI, D.; SULLIVAN, B.J.; BECK, C.; GARGIULLO, P. Evaluation of potentially common adverse events associated with the first and second doses of measles-mumps-rubella vaccine. **Pediatrics**, v.118, p.1422-1430, 2006.
- LEAR, J.T.; ENGLISH, J.S. Anaphylaxis after hepatitis B vaccination. **Lancet**, v.345, p.1249, 1995.
- LIEBERMAN, P.; KEMP, S. F.; OPPENHEIMER, J.; LANG, D.M.; BERNSTEIN, L.; NICKLAS, R.A.; ANDERSON, J.A.; BERNSTEIN, D.I.; BERNSTEIN, J.A.; FINK, J.N.; GREENBERG, P.A.; LEDFORD, D.K.; LI, J.; SHEFFER, A L.; SOLENSKY, R.; WOLF, B. L.; BLESSING-MOORE, J.; KHAN. D.A.; LEE, R.E.; PORTNOY, J.M.; SCHULLER, D.E.; SPECTOR, S.L.; TILLES, S.A. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115, p.S483- 523, 2005.
- MADAAN, A.; MADDOX, D.E. Vaccine allergy: diagnosis and management. In: Poland G.A Vaccines in the 21 st Century. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v.23, p.555-588, 2003.
- MALUCELLI, M.; ROSARIO, N.A.; RIEDI, C.A.; RIBEIRO, M.B. Frequency of IgE-mediated respiratory diseases in type 1 diabetes mellitus - **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.113, p.S302-303, 2003.
- MANCINI, I.; SOLÉ, D.; NASPITZ, C.K. Níveis séricos de IgE total em crianças brasileiras normais no primeiro ano de vida. **Jornal de Pediatria**, v.72, p.98-102, 1996.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Imunizações. **Manual de Eventos Adversos Após a Vacinação**. Brasília, 1998. 102p.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Imunizações 30 Anos**. Brasília, 2003. 208p.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Imunizações. **Campanha Nacional de Vacinação contra Poliomielite e Sarampo. Segunda etapa 21 de agosto a 03 de setembro**. Brasília, 2004a. [Informe Técnico]
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Imunizações. **Eventos adversos pós-vacinais na campanha de seguimento contra sarampo no Brasil em 2004**. Brasília, 2004b. [Nota Técnica n.97/04].
- MIYAZAWA, H.; SAITOH, S.; KUMAGAI, T.; YAMANAKA, T.; YASUDA, S.; TSUNETSUGU-YOKOTA, Y.T.; INOUYE, S.; SAKAGUCHI, M. Specific IgG to gelatin in children with systemic immediate- and nonimmediate-type reactions to measles, mumps and rubella vaccines. **Vaccine**, v.17, p.2176-2180, 1999.
- MONERET-VAUTRIN, D.A.; MORISSET, M.; FLABBEE, J.; BEAUDOUIN, E.; KANNY, G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. **Allergy**, v.60, p.443-451, 2005.

MORFIN, F.; BEGUIN, A.; LINA, B.; THOUVENOT, D. Detection of measles vaccine in the throat of a vaccinated child. **Vaccine**, v.20, p.1541-1543, 2002.

MOYLETT, E.H.; HANSON, C. Mechanistic actions of the risks and adverse events associated with vaccine administration. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.114, p.1010-1012, 2004.

NAKAYAMA, T.; AIZAWA, C. Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.106, p.591-592, 2000.

NAKAYAMA, T.; AIZAWA, C.; KUNO-SAKAI, H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.103, p.321-325, 1999.

NASPITZ, C.K.; SOLÉ, D.; JACOB, C.A.; SARINHO, E.; SOARES, F.J.P.; DANTAS, V.; MALLOZI, M.C.; WANDALSEN, N.F.; BORGES, W.; ROCHA FILHO, W.; GRUPO PROAL. Sensibilização a alérgenos inalantes e alimentares em crianças brasileiras e atópicas, pela determinação *in vitro* de IgE total e específica – Projeto Alergia (PROAL). **Jornal de Pediatria**, v.80, p.203-210, 2004.

OHSAKI, M.; TSUTSUMI, H.; KUMAGAI, T.; YAMANAKA, T.; WATAYA, Y.; FURUKAWA, H.; KOJIMA, H.; SAITO, A.; YANO, S.; CHIBA, S. The relevance of Th1 and Th2 cells in immediate and nonimmediate reactions to gelatin-containing vaccine. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.103, p.276-281, 1999.

PLOTKIN, S.A. Mumps Vaccine. In: PLOTKIN, S.A.; ORENSTEIN, W.A. **Vaccines**. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2004. p.441-469.

PLOTKIN, S.A.; REEF, S. Rubella Vaccine. In: PLOTKIN, S.A.; ORENSTEIN, W.A. **Vaccines**. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2004. p.707-743.

PONVERT, C.; SCHEINMANN, P. Vaccine allergy and pseudo-allergy. **European Journal of Dermatology**, v.13, p.1-10, 2003.

POOL, V.; BRAUN, M.; KELSO, J.M.; MOOTREY, G.; CHEN, R.; YUNGINGER, J.W.; JACBSON, R.M.; GARGIULLO, P.M.; VAERS TEAM. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. **Pediatrics**, v.110, p.1-9, 2002.

RUDIN, C.; AMACHER, A.; BERGLUND, A. Anaphylactoid reaction associated with BCG vaccination. **Lancet**, v.337, p.337, 1991.

RUDIN, C.; GÜNTARD, J.; HALTER, C.; STAEHELIN, J.; BERGLUND, A. Anaphylactoid reaction to BCG vaccine containing high molecular weight dextran. **European Journal of Pediatrics**, v.154, p.941-42, 1995.

SAKAGUCHI, M.; INOUE, S. Two patterns of systemic immediate-type reactions to Japanese encephalitis vaccines. **Vaccine**, v.16, p.68-69, 1998.

SAKAGUCHI, M.; INOUE, S. IgE sensitization to gelatin: the probable role of gelatin-containing diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccines. **Vaccine**, v.18, p.2055-58, 2000a.

SAKAGUCHI, M.; INOUE, S. Systemic Allergic Reactions to Gelatin Included in Vaccines as a Stabilizer. **Japanese Journal Infectious Diseases**, v.53, p.89-195, 2000b.

SAKAGUCHI, M.; INOUE, S. Anaphylaxis to gelatin-containing rectal suppositories. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.108, p.1033-1034, 2001.

SAKAGUCHI, M.; MIYAZAWA, H.; INOUE, S. Sensitization to gelatin in children with systemic non-immediate-type reactions to varicella vaccines. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v.84, p.341-344, 2000.

SAKAGUCHI, M.; MIYAZAWA, H.; INOUE, S. Specific IgE and IgG to gelatin in children with systemic cutaneous reactions to Japanese encephalitis vaccines. **Allergy**, v.56, p.536-539, 2001.

SAKAGUCHI, M.; NAKAYAMA, T.; INOUE, S. Food Allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions including anaphylaxis to vaccines. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.98, p.1058-1061, 1996.

SAKAGUCHI, M.; YAMANAKA, T.; IKEDA, K.; SANO, Y.; FUJITA, H.; MIURA, T.; INOUE, S. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.99, p.263-264, 1997a.

SAKAGUCHI, M.; YOSHIDA, T.; ASAHI, T.; AOKI, T.; MIYATANI, Y.; INOUE, S. Development of IgE antibody to gelatin in children with systemic immediate-type reactions to vaccines. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.99, p.720-721, 1997b.

SAKAGUCHI, M.; HORI, H.; EBIHARA, T.; IRIE, S.; YANAGIDA, M.; INOUE, S. Reactivity of the immunoglobulin E in bovine gelatin-sensitive children to gelatins from various animals. **Immunology**, v.96, p.286-290, 1999a.

SAKAGUCHI, M.; HORI, H.; HATTORI, S.; IRIE, S.; IMAI, A.; YANAGIDA, M.; MIYAZAWA, H.; TODA, M.; INOUE, S. IgE reactivity to $\alpha 1$ and α chains of bovine type I collagen in children with bovine gelatin allergy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.104, p.695-699, 1999b.

SAKAGUCHI, M.; NAKASHIMA, K.; TAKAHASHI, H.; NAKAYAMA, T.; FUJITA, H.; INOUE, S. Anaphylaxis to Japanese encephalitis vaccine. **Immunology Allergy European Journal**, v.56, p.804-805, 2001a.

SAKAGUCHI, M.; NAKAYAMA, T.; FUJITA, H.; TODA, M.; INOUE, S. Minimum estimated incidence in Japan of anaphylaxis to live virus vaccine including gelatin. **Vaccine**, v.19, p.431-436, 2001b.

SAKAGUCHI, M.; NAKAYAMA, T.; KAKU, H.; TANIGUCHI, K.; SAITO, S.; KIMURA, A.; INOUE, S. Analysis of HLA in children with gelatin allergy. **Tissue Antigens**, v.59, p.412-416, 2002.

SAMPSON, H.A. Update on food allergy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.113, p.805-819, 2004.

SAMPSON, H.A.; MUÑOZ-FURLONG, A.; CAMPBELL, R.L.; ADKINSON, N.F.; BOCK, A.; BRANUM, A.; BROWN, S.G.A.; CAMARGO, C.A.; CYDULKA, R.; GALLI, S.; GIDUDU, J.; GRUCHALLA, R.S.; HARLOR, A.D.; HEPNER, D.L.; LEWIS, L.M.; LIEBERMAN, P.L.; METCALFE, D.D.; CONNOR, R.O.; MURARO, A.; RUDMAN, A.; SCHMITT, C.; SCHERRER, D.; SIMONS, E.R.; THOMAS, S.; WOOD, J.P.; DECKER, W.W. Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary Report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.117, p.391-397, 2006.

SEARS, M.R.; GREEN, J.M.; WILLAN, A.R.; TAYLOR, D.R.; FLANNERY, E.M.; COWAN, J.O.; HERBISON, G.P.; PULTON R. Long-term relation between breastfeeding and the development of atopy and asthma in children and young adults: A longitudinal study. **Lancet**, v.360, p.901-907, 2002.

STREBEL, P.M.; PAPANIA, M.J.; HALSEY, N.A. Measles Vaccine. In: PLOTKIN, S.A.; ORENSTEIN, W.A. **Vaccines**. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2004. p.389-440.

TANIGUCHI, K.; FUJISAWA, T.; IHARA, T.; KAMIYA, H. Gelatin-induced T-cell activation in children with nonanaphylactic-type reactions to vaccines containing gelatin. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.102, p.1028-1032, 1998.

TAPIAINEN, T.; HEININGER, U. Fever following immunization. **Expert Review of Vaccines**, v.4, p.419-427, 2005.

TAYLOR, J.S.; ERKEK, E. Latttex allergy: diagnosis and management. **Dermatologic Therapy**, v.7, p.289-301, 2004.

THONG, Y.H., CHANG, Y. Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v.92, p.619-628, 2004.

TISCHER, A.; GERIKE, E. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. **Vaccine**, v.18, p.1382-1392, 2000.

YAMADA, A.; OHSHIMA, Y.; TSUKAHARA, H.; HIRAOKA, M.; KIMURA, I.; KAWAMITSU, T.; KIMURA, K.; MAYUMI, M. Two cases of anaphylactic reaction to gelatin induced by a choral hydrate suppository. **Pediatrics International**, v.44, p.87-89, 2002.

YLITARO, L.; MÄKINEN-KILJUNEN, S.; TURJANMAA, K.; PALOSUO, T.; REUNALA, T. Cow's milk casein, a hidden allergen in natural rubber latex gloves. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.104, p.177-180, 1999.

WAHN, U. What drives the allergic march? **Allergy**, v.55, p.591-599, 2000.

APÊNDICES

APÊNDICE 1
RESUMO DOS CASOS COM REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

RESUMO DOS CASOS COM REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE APÓS VACINA TRÍPLICE VIRAL (VACINA MORUPAR®, CHIRON)

N.º	ID (m)	GÊN.	IN. (h)	DUR. (h)	SINTOMATOLOGIA	TRATAMENTO
1	40	F	0,16	1,50	Eritema, hiperemia conjuntival, rouquidão, vômitos, reação local	Antihistamínico
2	23	F	0,66	1,50	Eritema	Antihistamínico
3	43	M	0,33	2,00	Eritema, febre (39°C)	Antihistamínico/Antitérmico
4	34	F	0,25	12,00	Eritema, prurido, febre (39,9°C), reação local	Antihistamínico/Antitérmico
5	14	F	1,00	2,00	Urticária, hiperemia conjuntival	Antihistamínico
6	55	F	0,66	24,00	Urticária, angioedema, hiperemia conjuntival	Antihistamínico/Corticóide
7	54	F	0,50	4,00	Urticária, hiperemia conjuntival	Não
8	57	M	1,50	2,00	Eritema, prurido, hiperemia conjuntival	Antihistamínico/Corticóide
9	54	F	0,33	8,00	Urticária, hiperemia conjuntival, febre (39°C)	Antihistamínico/Antitérmico
10	37	F	0,50	1,00	Urticária, rouquidão	Antihistamínico
11	41	M	0,33	5,00	Urticária, angioedema, prurido, hiperemia conjuntival, vômitos, diarreia	Antihistamínico
12	16	M	2,00	96,00	Urticária, angioedema, hiperemia conjuntival	Antihistamínico
13	32	M	2,00	96,00	Urticária, angioedema, hiperemia conjuntival, prurido, febre (38,5°C)	Antihistamínico/Adrenalina/Corticóide/Antitérmico
14	20	M	0,50	1,00	Eritema, prurido, vômitos	Não
15	55	F	0,25	0,75	Urticária, hiperemia conjuntival, febre (38°C)	Antihistamínico
16	13	F	0,25	24,00	Urticária, angioedema, prurido	Antihistamínico
17	52	F	1,00	3,00	Eritema, prurido, hiperemia conjuntival	Não
18	15	M	0,33	15,00	Urticária, prurido, angioedema, hiperemia conjuntival, rouquidão, febre (38°C)	Antihistamínico
19	20	F	0,00	3,00	Urticária, angioedema, hiperemia conjuntival	Antihistamínico/Adrenalina
20	13	F	0,50	3,00	Eritema, angioedema, hiperemia conjuntival, vômito, diarreia	Antihistamínico/Antitérmico
21	14	F	0,00	72,00	Urticária, angioedema, hiperemia conjuntival, síncope, rouquidão, cianose, tosse	Antihistamínico/Oxigênio
22	49	M	0,08	0,16	Eritema, prurido	Não

NOTA: ID (m) = Idade (meses), GÊN (M/F) = Gênero (masculino/ feminino), IN (h) = Tempo de início dos sintomas (horas), DUR (h) = Tempo de duração dos sintomas (horas).

APÊNDICE 2
EXAMES SOROLÓGICOS/TESTES CUTÂNEOS (GRUPO CASO)

N.º CASO	IgG VÍRUS VACINAIS			IgE TOTAL E ESPECÍFICAS (KU/L)						TESTES CUTÂNEOS +	
	Sarampo	Caxumba	Rubéola	Total	Leite	Látex	Ovo	Dp	Caseína	Puntura	ID
1	0,977	7,570	>13	12,400	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	VTV	NR
2	0,593	4,160	>13	4,190	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35		
3	0,328	1,409	>13	52,900	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35		8mm
4	0,325	7,480	>13	52,900	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	Dextrano	15mm
5	0,705	2,020	>13	11,800	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35		5mm
6	0,851	7,680	>13	21,900	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35		
7	0,273	4,640	>13	55,100	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35		5mm
8	0,439	7,720	>13	39,100	<0,35	0,52	<0,35	<0,35	<0,35	Dextrano	8mm
9	0,530	7,900	>13	61,200	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35		5mm
10	0,813	7,870	>13	16,100	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	VTV/Dext. ⁽¹⁾	NR
11	1,194	6,800	>13	3,980	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	VTV	NR
12	0,287	6,910	>13	247,000	1,08	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35		5mm
13	0,279	6,150	>13	446,000	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35		
14	4,210	4,052	>13	119,000	1,44	<0,35	2,43	<0,35	<0,35		
15	0,667	7,270	>13	6,340	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	VTV/Dext.	NR
16	1,097	6,590	>13	65,900	0,87	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	Betalacto	8mm
17	1,547	7,570	>13	5,710	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	VTV/Dext.	NR
18	1,703	7,490	>13	10,900	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35		
19	1,618	7,190	>13	28,100	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35		NR
20	1,246	7,290	>13	11,900	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	NR	NR
21	0,479	6,890	>13	4,370	4,08	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	Betalacto	5mm
22	0,319	7,980	>13	61,100	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35	NR	NR

NOTA: ID = Intradérmico, VTV = Vacina tríplice viral, NR = teste não realizado, Dext = dextrano, Betalacto = betalactoglobulina.

(1) Ovo/Alfaloalbumina/Betalactoglobulina/Caseína/Gelatina.

APÊNDICE 3
EXAMES SOROLÓGICOS/TESTES CUTÂNEOS (GRUPO CONTROLE)

APÊNDICE 4
ARTIGO PUBLICADO
REAÇÕES ADVERSAS À GELATINA EM IMUNOBIOLOGICOS

1

4

5

7

ANEXOS

ANEXO 1
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM
SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS/UFPR

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ANEXO 3
QUESTIONÁRIO PARA INVESTIGAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS PARA A
VACINA CONTRA SARAMPO, RUBÉOLA E CAXUMBA (SRC) - CURITIBA,
SETEMBRO/2004

ANEXO 4

**FICHA DE INVESTIGAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS.
COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE
IMUNIZAÇÕES/MINISTÉRIO DA SAÚDE**

ANEXO 5

**RELATÓRIO DA CAMPANHA DE VACINAÇÃO 21/08/2004. PREFEITURA
MUNICIPAL DE CURITIBA/SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE**

