

Iolanda Maria Novadzki

Nelson Rosario Filho

Anafilaxia associada à vacina contra sarampo, caxumba e rubéola

Anaphylaxis associated with the vaccine against measles, mumps and rubella

RESUMO

Estudo do tipo caso-controle cujo objetivo foi descrever os casos e as causas de anafilaxia associada à vacina contra sarampo, caxumba e rubéola. Foram estudados 22 casos notificados em crianças de Curitiba, PR, durante Campanha Nacional de Vacinação de 2004, que apresentaram manifestações mucocutâneas. Para o controle, foram selecionadas 66 crianças vizinhas dos casos, que não apresentaram sintomatologia após a aplicação vacinal. Foram realizadas dosagens séricas de anticorpos para os antígenos vacinais, IgE total e específicas para diversos alérgenos, e testes cutâneos. A resposta vacinal foi adequada, a dosagem de IgE específica e os testes cutâneos mostraram que os alérgenos potenciais constituintes da vacina e a atopia não foram relacionados às reações anafiláticas. Os testes cutâneos com a vacina e o dextrano foram positivos somente nos casos, sugerindo sensibilização por algum componente residual da vacina e possível reação cruzada com o dextrano.

DESCRIPTORES: Vacina contra Sarampo-Caxumba-Rubéola, efeitos adversos. Criança. Anafilaxia. Estudos de Casos e Controles.

ABSTRACT

A case-control study was carried out aiming to describe the cases and causes of anaphylaxis associated with the vaccine against measles, mumps and rubella. A total of 22 reported cases in children who showed mucocutaneous manifestations, during the Campanha Nacional de Vacinação (Brazilian Vaccination Campaign), conducted in the city of Curitiba, Southern Brazil, in 2004, were studied. In addition, 66 children, who were next to these cases and did not show a symptomatology after the vaccine was applied, were selected. Serum measurements of antibodies for vaccine antigens and total IgE, specific IgE antibody measurements for several allergens, and skin tests were performed. Vaccine response was adequate, specific IgE measurement and skin tests showed that potential allergens in vaccines and atopy were not associated with anaphylactic reactions. Skin tests with the vaccine and dextran were positive in the cases exclusively, suggesting sensitization to certain residual components of the vaccine and possible cross-reaction with dextran.

DESCRIPTORS: Measles-Mumps-Rubella Vaccine, adverse effects. Child. Anaphylaxis. Case-Control Studies.

Departamento de Pediatria. Hospital de Clínicas. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Iolanda Maria Novadzki
R. General Carneiro, 181
14º andar - Centro
80060-900 Curitiba, PR, Brasil
E-mail: iolanda@ufpr.br

Recebido: 19/9/2008
Revisado: 21/9/2009
Aprovado: 1/11/2009

Artigo disponível em português | inglês em
www.scielo.br/rsp

INTRODUÇÃO

Anafilaxia refere-se à condição clínica de início súbito e emergencial, com risco potencial de fatalidade. A sintomatologia resulta da ação de mediadores que atuam em múltiplos sistemas (mucocutâneo, respiratório, cardiovascular e gastrointestinal), sendo baixo o risco de ocorrência após a aplicação de vacinas, variando de 1,1 a 3,5 casos/milhão de doses.¹

Durante a Campanha Nacional de Seguimento contra o Sarampo de 2004, segundo o Programa Nacional de Imunizações² foram notificados 11,56 casos de anafilaxia/100.000 doses aplicadas da vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) do Laboratório Chiron (Morupar[®]), resultando na suspensão imediata do uso desse imunobiológico.

Qualquer componente vacinal, além da fração antigênica, tem o potencial de desencadear anafilaxia. A gelatina é um estabilizador utilizado por alguns laboratórios produtores de vacinas, tendo sido detectado IgE específica em crianças com anafilaxia após a vacina SCR.⁸ Como a vacina Morupar[®] não possui gelatina na sua formulação, o presente estudo teve por objetivo descrever os casos e as causas de anafilaxia relacionados a essa vacina.

MÉTODOS

A população do estudo foi constituída por crianças residentes no município de Curitiba, PR, maiores de um ano e menores de cinco anos, que receberam a segunda dose da vacina SCR (Morupar[®] lote 7401B), em 21 de agosto de 2004. A seleção dos casos foi realizada mediante análise das fichas de notificação de eventos adversos pós-vacinais e do prontuário eletrônico de atendimento médico municipal. Foram considerados casos os que preenchem a seguinte definição: início súbito, em até quatro horas da aplicação vacinal, de manifestações mucocutâneas (urticária; eritema; angioedema; sinais oculares: hiperemia conjuntival, prurido ocular, lacrimejamento), associadas ou não, ao sistema respiratório (manifestações nasais: congestão nasal, rinorréia, espirros; rouquidão; dispnéia; laringoespasmos; broncoespasmo) e/ou cardiovascular (hipotensão; síncope; perda da consciência; palpitação; palidez) e/ou gastrointestinal (náuseas; vômitos; diarreia; dor abdominal).¹

Segundo a Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, foram aplicadas 61.319 doses da vacina tripla bacteriana SCR e houve 42 notificações de casos suspeitos de eventos adversos. Destas, 22 crianças preencheram a definição de caso. As demais 20 foram excluídas devido

a critérios de exclusão: a concomitância de aplicação da vacina contra difteria, coqueluche e tétano (DTP) e o diagnóstico de doenças coincidentes ao período vacinal. As crianças excluídas foram assim distribuídas: dez crianças apresentaram febre e aplicação concomitante da vacina DTP, cinco apresentaram manifestações cutâneas após quatro horas da aplicação vacinal e outras cinco tiveram diagnóstico de doenças coincidentes ao período vacinal. Todas as crianças haviam recebido uma dose de vacina oral contra a poliomielite, devido à concomitância das campanhas de vacinação.

Um grupo controle foi constituído, na proporção aleatória de 1:3, por crianças que não apresentaram sintomatologia após a aplicação do mesmo imunobiológico, recrutadas por busca ativa na vizinhança dos casos confirmados.

De 25 de setembro a 6 de outubro de 2004 foram realizadas entrevistas domiciliares e foram obtidas as seguintes informações: histórico vacinal, idade, sexo, aleitamento materno, alergia a vacinas, antecedentes pessoais e familiares de atopia (asma ou rinite) e sintomatologia apresentada no dia 21 de agosto após a aplicação vacinal. Também foi realizada a coleta de sangue das crianças para a análise sorológica.

A determinação sérica de IgM e IgG para os antígenos vacinais foi realizada pelo método enzimaimunoensaio (Behring[®]). A resposta vacinal foi considerada adequada quando a IgG para o sarampo foi > 0,20 UI/ml, caxumba > 1,1 UI/ml e rubéola > 13 UI/ml.

A dosagem sérica de IgE total e específicas (leite de vaca, caseína, clara de ovo, látex, *Dermatophagoides pteronyssinus* – Dp) foi realizada pelo método fluoroenzimaimunoensaio (IMUNOCAP-Pharmacia[®]), sendo considerado positividade de IgE específica quando $\geq 0,35$ KU/L.

Os testes cutâneos foram realizados no período de quatro a sete meses da aplicação vacinal, mediante convocação telefônica. Para sensibilização cutânea foram utilizados extratos comerciais (IPI-ASAC[®]) de Dp, clara de ovo e frações proteicas do leite de vaca (alfalactoalbumina, betalactoglobulina, caseína); solução de dextrano PM 40.000 em glicose a 5% (Rheomacrodex[®]); sulfato de neomicina (20mg/ml); gelatina bovina (20mg/ml) e a vacina Morupar[®] lote 7401B. A vacina é uma suspensão liofilizada composta de vírus vivos atenuados do sarampo, cepa Schwarz, cultivada em célula de embrião de galinha, da caxumba, cepa Urabe AM9, cultivada em células de embrião de galinha e da rubéola, cepa Wistar HA 27/3, cultivada em células diplóides

² Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Eventos adversos pós-vacinais na campanha de seguimento contra sarampo no Brasil em 2004. Brasília; 2005. [Nota Técnica N°97/04].

humanas. Excipientes: sulfato de neomicina (10 µg/dose), hidrolisado de caseína (17,5mg/dose) e solução salina estabilizante até 0,5ml.

Para os controles positivo e negativo foram utilizados solução de histamina (10mg/ml) e solução fisiológica a 0,9%, respectivamente.

Testes cutâneos de leitura imediata foram realizados pela técnica de puntura com agulha descartável 13 X 0,38 (BD Plastipak®), e considerados positivos na presença de pápula > 3 mm de diâmetro médio. Se o resultado do teste por puntura com a vacina fosse negativo, realizava-se a seguir o teste intradérmico, mediante injeção de 0,02 ml da mesma vacina não diluída, em face volar do antebraço. O teste intradérmico era considerado positivo na presença de pápula > 5 mm de diâmetro, após 15 minutos na leitura precoce, e enduração > 5 mm de diâmetro após 72 horas da aplicação, na leitura tardia.

O teste por puntura foi realizado em 20 casos (n=22) e em 41 controles (n=66), devido a cinco recusas (dois casos e três controles) e perda de 22 crianças do grupo controle que não foram localizadas. O teste intradérmico foi realizado em 14 casos (uma recusa) e 41 controles.

Os dados foram analisados no *software* R, utilizando-se de testes paramétricos (t Student) e não paramétricos (qui-quadrado, U Mann-Whitney; Fisher). Considerou-se grau de significância menor que 5% (p<0,05) e intervalo com 95% de confiança.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e realizado mediante assinatura do consentimento livre e esclarecido pelos pais ou responsáveis legais pela criança.

RESULTADOS

A Tabela mostra que não houve diferença entre casos e controles quanto à idade, sexo, tempo de aleitamento

materno, histórico de atopia e intervalo entre as doses da vacina SCR.

Também não foi relatada alergia associada a outras vacinas em ambos os grupos.

O intervalo de início das manifestações clínicas foi de zero a duas horas da aplicação vacinal (mediana= 25 minutos), com duração média de três horas. Em 15 casos houve apenas manifestações mucocutâneas (hiperemia conjuntival com eritema generalizado ou urticária e/ou angioedema). Em cinco casos houve associação com o sistema respiratório (rouquidão e/ou tosse) ou o gastrointestinal (vômitos e/ou diarreia) e em dois casos houve a associação com os sistemas respiratório e gastrointestinal (rouquidão e vômitos) e com os sistemas respiratório e cardiovascular (rouquidão, tosse, cianose e síncope). O atendimento médico foi necessário para todas as crianças, duas delas foram hospitalizadas. O tratamento instituído foi antihistamínico oral, e em alguns casos associou-se corticosteróide oral (n=3) e adrenalina subcutânea (n=2).

Os títulos de IgG para os antígenos da caxumba e rubéola foram adequados em todas as crianças; para sarampo os níveis eram protetores em todos os casos e em 62 controles.

Os valores séricos de IgE total nos casos variaram de 3,98 a 446 KU/L (média geométrica = 25,6) e nos controles de < 2,0 a 3448 KU/L (média geométrica = 77,8), p<0,0001.

Não houve a detecção de IgE específica para a caseína nos dois grupos. A positividade da IgE específica para ovo, látex e leite de vaca não apresentou significância estatística entre casos e controles. Entretanto, observou-se maior positividade da IgE específica para Dp (p < 0,001) nos controles.

A positividade do teste cutâneo para o ovo, proteínas do leite e gelatina não foi significativa entre casos e controles, exceto para Dp, que foi maior nos controles (p=0,04). O teste foi negativo para a neomicina em todas as crianças avaliadas.

Tabela. Características de crianças vacinadas com a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola. Curitiba, PR, 2004.

Variável	Caso (n=22)	Controle (n=66)	p
Idade em meses (média ± desvio-padrão)	34,1 ± 16,6	37,1 ± 14,1	0,451 ^a
Sexo (masculino: feminino)	8:14	34:32	0,324 ^b
Tempo médio de aleitamento materno (meses)	3,5	4	0,958 ^c
Antecedentes pessoais de atopia	2	13	0,338 ^b
Antecedentes familiares de atopia	5	28	0,196 ^b
Intervalo entre as doses de vacina (dias)	26 – 1.314	38 – 1.671	0,41 ^a

^a Teste t de Student.

^b Teste exato de Fisher.

^c Teste U de Mann-Whitney.

Testes cutâneos com a vacina e o dextrano foram positivos em cinco casos ($p=0,0026$). O teste intradérmico foi positivo na leitura precoce de nove casos ($p<0,01$).

DISCUSSÃO

No Brasil, é passiva a vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV) do Ministério da Saúde (MS). Os eventos pós-vacinais notificados nos municípios são encaminhados à vigilância epidemiológica estadual, que consolida os dados no sistema de informação do Programa Nacional de Imunizações. O prontuário eletrônico, da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba permite a busca ativa e pode ser útil como instrumento para vigilância de eventos adversos pós-vacinais.

A vacinação em massa é uma forma efetiva para o controle de doenças transmissíveis, porém podem ocorrer eventos adversos raros e comprometer a credibilidade de campanhas.²

Isso pode justificar a maior taxa de anafilaxia (35,87 casos /100.000 doses) observada no município de Curitiba, comparada com a taxa nacional.

O diagnóstico de anafilaxia é essencialmente clínico, independente do mecanismo imunológico que desencadeou tal condição. A variabilidade de critérios para a definição de anafilaxia dificulta a comparação com outros estudos.⁴

O grau de severidade da anafilaxia pode ser definido de acordo com o tratamento instituído.⁶ No presente estudo, duas crianças apresentaram anafilaxia moderada devido ao uso de adrenalina e hospitalização. A maioria apresentou anafilaxia leve e a abordagem clínica precoce corroborou para a evolução favorável.

A atribuição do episódio anafilático a uma vacina em particular também está dificultada pela aplicação simultânea de mais de uma vacina.¹

A grande variabilidade observada entre os valores de IgE total mostra a sua baixa especificidade para doenças alérgicas e não se recomenda como *screening*, pois a elevação dos níveis séricos pode ocorrer em diversas situações clínicas.⁵

A frequência de positividade da IgE específica para o ácaro (*D. pteronyssinus*) foi superior no grupo controle (34,8%), sugerindo que a atopia não está relacionada com a anafilaxia associada à vacina.

O dextrano, estabilizante de algumas vacinas, foi associado a casos de urticária e angioedema após a aplicação vacinal.⁷ A reatividade cutânea imediata ao dextrano é de significado clínico desconhecido, devido ao mecanismo imunológico ser mediado por anticorpos IgG anti-dextrano pré-existentes ou ativação do sistema complemento.³

A anafilaxia associada à vacina Morupar® não interferiu na resposta vacinal e os constituintes analisados (ovo, caseína e neomicina) não foram relacionados ao evento adverso. Testes cutâneos positivos à vacina e ao dextrano, observado somente nos casos, sugere sensibilização por outro componente residual com possível reação cruzada ao dextrano. Entretanto, a perda significativa de crianças do grupo controle na realização dos testes cutâneos pode ter comprometido a análise.

Finalmente, a notificação e investigação oportuna de eventos pós-vacinais são importantes para o monitoramento do controle de qualidade dos produtos licenciados no Brasil.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações, ao Ministério da Saúde e Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, pelo apoio logístico na execução do trabalho.

À Daniel Roberto Coradi de Freitas, Gisele Cássia Barra Araújo e Geraldine Madalosso (Programa de Treinamento em Epidemiologia aplicado aos serviços do SUS, Brasília); à Elizabeth Ferraz, Fides Sbardellotto e Karin Regina Luhn (Secretaria Municipal de Saúde, Curitiba); e Kátia Terêncio (Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, Curitiba), pelo auxílio na coleta dos dados. Aos Laboratórios Central do Estado do Paraná e Frischmann Aisengart pela realização dos exames laboratoriais.

REFERÊNCIAS

1. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112(4):815-20. DOI:10.1542/peds.112.4.815
2. Cunha SC, Dourado I. MMR mass vaccination campaigns, vaccine-related adverse events, and the limits of the decision making process, in Brazil. *Health Policy*. 2004; 67(3):323-8. DOI:10.1016/j.healthpol.2003.07.008
3. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3 Suppl 2):483-523. DOI:10.1016/j.jaci.2005.01.010
4. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*. 2005;60(4):443-51. DOI:10.1111/j.1398-9995.2005.00785.x
5. Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJP, Dantas V, et al. Sensibilização a alérgenos inalantes e alimentares em crianças brasileiras e atópicas, pela determinação in vitro de IgE total e específica: Projeto Alergia (PROAL). *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(3):203-10. DOI:10.2223/JPED.1184
6. Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Inter Med*. 2004;164(3):317-19. DOI:10.1001/archinte.164.3.317
7. Ponvert C, Scheinmann P. Vaccine allergy and pseudo-allergy. *Eur J Dermatol*. 2003;13(1):10-5.
8. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen R, Yunginger JW, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2002;110(6):e71. DOI:10.1542/peds.110.6.e71

Os autores declaram não haver conflito de interesses.