

**Reatogenicidade de imunizações artificiais em neonatos e pós neonatos:
uma revisão da literatura.****Reatogenicity of artificial immunizations in neonate neonates and posts: a
review of the literature.**

Recebimento dos originais: 02/02/2019

Aceitação para publicação: 11/03/2019

Larissa Dayane Ferreira Wanderley

Acadêmica de farmácia pelo Centro Universitário UNIFAVIP | Wyden
Centro Universitário UNIFAVIP | Wyden Rua Manoel Tavares, 115 – Petrópolis Caruaru -
PE, Brasil

E-mail: larissadayanew@gmail.com

Edinardo Gabriel Santos Silva de Melo

Acadêmico de farmácia pelo Centro Universitário UNIFAVIP | Wyden
Centro Universitário UNIFAVIP | Wyden
Rua Capitão José de Gouveia, 10 - Centro

E-mail: edi_ogabriel@hotmail.com

José Allan Coelho Ramos

Acadêmico de farmácia pelo Centro Universitário UNIFAVIP | Wyden
Centro Universitário UNIFAVIP | Wyden Avenida 22 de abril, 776 - Bairro Bela Vista

E-mail: jallancoelho@gmail.com

RESUMO

Introdução: As vacinas na qual conferem a um tipo de imunização ativa em sua composição (antígeno atenuado ou morto ou uma toxina proteica) e ação biológica, podem desencadear uma resposta imunológica objetivando uma profilaxia em recém nascidos na qual ele adquire uma imunidade para combater o possível patógeno em um processo de produção de anticorpos específicos. No entanto dependendo do local da administração, composição da vacinas e patologias antecedentes, a mesma ocasiona reações adversas desde fracas à grandes reações, conseqüentemente um problema relacionado a imunização e em sua totalidade, observando os pontos para que essa reatogenicidade de uma forma venha a diminuir ou cessar os danos ocorrentes. A administração de certos tipos de medicamentos pode interferir na atividade da vacina por isso é interessante obter cuidados necessários para que a vacina venha ser eficaz e que não traga nenhum prejuízo ao recém-nascido se caso apresentar uma patologia ocorrente. **Objetivos:** O objetivo do presente estudo é identificar os principais efeitos adversos a vacinas em crianças até 15 meses de vida, focando nos principais fatores que podem favorecer esses focos de patologias a nível imunológicos. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura na bases de dados do BVS (Bireme), Google Acadêmico e PubMed contribuindo para este conteúdo científicos artigos, dissertações e livros de Imunologia médica e clínica. Todos esses periódicos na sua língua original – língua portuguesa. **Resultados:** As principais vacinas reatogênicas administradas em recém-nascidos foram: BCG (reação local, hiperemia e úlcera), Vacina contra hepatite B: (Dor local, febre e irritabilidade com choro prolongado), Vacina tríplice viral (reação anafilática, febre, e exantema), Vacina

tríplice bacteriana (Eritema e abscesso séptico) e Vacina contra poliomielite (Vômito e diarreia). Portanto esses efeitos adversos de alguma forma apresenta seus motivos para que esses desconfortos apareçam seja ela por algum estabilizantes utilizados na vacinas ou por algum quadro clínico anterior que obteve essa conjunção imunológica. A utilização de imunossupressores e imunoglobulinas favorecem esses efeitos a imunidade artificial. Conclusão: Apesar desses eventos serem bastante raros e poucos estudados porém é notório observar essas evidências clínica a essa faixa etária especial. Há uma perspectiva a cerca dessas imunizações a fim de diminuir essas reações, de modo que a composição dessas vacinas traga em si, uma forma recombinante para uma determinada expressão gênica propondo uma melhor resposta imunológicas, são técnicas da engenharia genética e da biologia molecular.

Palavras Chaves: Reações Adversas; Reatogenicidades; Imunizações; Vacinas, Recém-nascidos.

ABSTRACT

Vaccines in which they confer a type of active immunization in their composition (attenuated or dead antigen or a protein toxin) and biological action may trigger an immune response aimed at prophylaxis in newborns in which it acquires an immunity to combat the possible pathogen in a process of producing specific antibodies. However depending on the site of administration, composition of the vaccines and antecedent pathologies, it causes adverse reactions from weak to large reactions, consequently a problem related to immunization and in its entirety, observing the points so that this reatogenicity in a way will diminish or cease any damages. The administration of certain types of medicines may interfere with the activity of the vaccine so it is interesting to obtain the necessary care so that the vaccine is effective and does not bring any harm to the newborn if it presents a current pathology. Objectives: The objective of the present study is to identify the main adverse effects of vaccines in children up to 15 months of age, focusing on the main factors that may favor these foci of immunological pathologies. Methodology: Systematic review of the literature in the databases of the VHL (Bireme), Google Scholar and PubMed contributing to this content scientific articles, dissertations and medical and clinical immunology books. All these journals in their original language - Portuguese language. Results: The main reatogenic vaccines given in newborns were: BCG (local reaction, hyperemia and ulcer), Hepatitis B vaccine: (Local pain, fever and irritability with prolonged crying), Viral triple vaccine (anaphylactic reaction, fever, and exanthema), triple bacterial vaccine (Erythema and septic abscess) and polio vaccine (Vomiting and diarrhea). Therefore these adverse effects somehow present their reasons for these discomforts to appear either by some stabilizers used in the vaccines or by some previous clinical picture that obtained this immunological conjunction. The use of immunosuppressants and immunoglobulins favor such effects to the artificial immunity. Conclusion: Although these events are quite rare and few studied, it is notorious to observe these clinical evidences at this age group. There is a prospect about such immunizations in order to lessen these reactions, so that the composition of these vaccines bring in themselves, a recombinant way for a given gene expression proposing a better immune response, are techniques of genetic engineering and molecular biology.

Keywords: Adverse Reactions; Reatogenicities; Immunizations; Vaccines, Newborns.

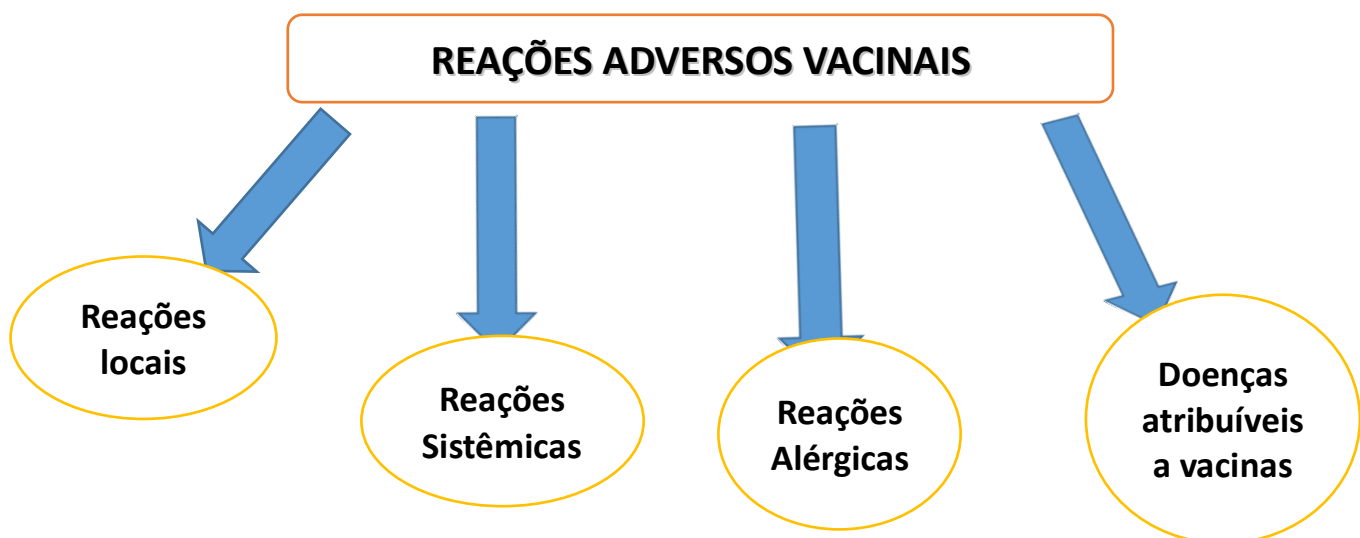
1 INTRODUÇÃO

O processo de efeitos adversos são poucos identificáveis por serem eventos raros, e quando se trata de vacinas dedicadas a um classe bastante delicada há uma dificuldade na identificação desses problemas. De maneira geral existem contra indicações no caso de vacinação em neonatos e pós neonatos ou seja fatores que contribuem para os efeitos adversos a imunizações artificiais: processos febris antecedentes, imunossupressores, usos de imunoglobulina e plasma sanguíneo.

A vacinação é conhecida como imunização ativa que podem conter na sua composição microrganismos vivos ou mortos. Uma única dose de vacina atenuada é suficiente sustentada para obter a imunização segura (BEIJAMINI et al., 2002), porém a eficácia pode se comprometer em um ato de interação entre vacinas e medicamentos reduzindo toda sua efetividade.

O componente de algumas vacinas são efetivo no processo reatogênico na sua grande maioria são estabilizantes conjugado aos antígenos. O produto bacteriano usado na vacina contra tétano é o toxóide tetânico especificamente um polissacarídeo de *Neisseria meningitidis*. Já na vacina contra a hepatite B é usado um segmento de DNA recombinante de natureza protéica, adjuvantes como alumínio e conservantes são fortes desencadeadores para reações (PARSLOW et al., 2004).

Sistematizando a reatividade de imunizações ativa, as vacinas como BCG, VTV (vacina tríplice viral), e vacina contra poliomielite são acometidas pelas seguintes reações em recém nascidos:



FONTE: Moyllet e Hanson (2004)

O objetivo da imunização em qualquer indivíduo é a prevenção da doença, isso faz parte de cuidados sanitários de rotina, ainda mais quando se trata da fase infantil (PARSLOW et al., 2004). Esse tipo de imunização é aplicado em grande parte do mundo visando a estratégia de erradicação de doenças (PINTO 2007).

A vacinação utiliza características das respostas imunes primária ou seja uma resposta lenta de baixa afinidade e de pequena capacidade de produção de anticorpos IgM. Já na resposta secundária é rápida, alta afinidade e alta capacidade de produção de anticorpos IgG e IgA. Geralmente as vacinas são por vias intradérmica, intramuscular ou algumas vezes por via oral. A característica desse processo é que significa um encontro entre o sistema imune e o patógeno, imitando uma infecção primária a fim de obter uma imunidade adquirida na qual ela seja mais efetiva, rápida e tenha especificidade na produção de anticorpos (PEAKMAN e VERGANI 2011).

2 TIPOS DE VACINAS

As vacinas são classificadas de acordo como os antígenos imunizantes podem ser incluídos e subdividem-se em seguintes tipos:

Vacina Integrais ou de primeira geração, constituído de organismos mortos ou vivo. Nesse tipo de vacina o antígeno é apresentado de forma quase que integral, para desencadear uma resposta imunológica próximo a infecção original, possibilitando respostas imunes mais eficientes e memória imunológica mais duradoura, um exemplo de vacina integral é imunização antivariólica (SILVA e MOTA 2003).

Vacinas de segunda geração ou vacina “subunidades” compõe-se de antígenos purificados providos de patógenos e obtidos pelo processo de síntese com proteínas recombinantes. O antígeno apresentado ao sistema imune surge de uma forma estrutural ou morfofuncional como por exemplos proteínas e polissacarídeos (SILVA e MOTA 2003).

Vacinas de terceira geração ou vacinas “gênicas” são constituídas com fragmentos de genes que codificam antígenos de importância do agente infeccioso transportados em plasmídeo de DNA (SILVA e MOTA 2003).

3 METODOLOGIA

Realizada uma pesquisa bibliográfica no mês de outubro de 2016, contribuindo para esse conteúdo científico artigos publicados da referentes áreas de imunizações e livros de imunologia clínica e médica. A revisão literária se deu com o apoio das bases de dados do

BVS, PubMed e Google acadêmico os artigos pesquisados foram do ano de 1998 a 2014. A biblioteca da UNIFAVIP-DEVRY localizada na cidade de Caruaru-PE apoiou de forma direta com os livros disponíveis e todos esses livros e artigos as informações extraída dos mesmos foram da língua portuguesa – língua original.

4 VACINA BCG

A vacinação contra tuberculose conhecida como BCG (bacilo de Calmette-Guerrin) é um atenuação de *Mycobacterium bovis* (SILVA 2003) sua reação é do tipo tardio com aparecimento local de 3 a 9 mm com formação de úlcera, com 72 horas o neonato pode aparecer com hiperemia. Evolução típica: Em geral, a partir da segunda semana de aplicação, forma-se uma pápula que evolui para pústula, úlcera, crosta, terminando em uma cicatriz. Esse processo pode ter uma duração de até 5 meses no caso de lesões cutâneas próximo ao local de aplicação o processo de cicatrização é retardado (ARAÚJO 2014). O estabilizante utilizado na vacina é o glutamato de sódio não foram encontrados nenhuma reatividade a esse adjuvante vacinal. O local da aplicação deve ser realizada no deltoide direto a fim de diminuir as futuras complicações que no caso são: abscesso no local da administração, úlcera maior que 10 mm, adenopatia satélite, e osteomielite (muito rara). O tratamento em caso de complicações: Rifampicina + Corticóide + Isoniazida 10 mg/Kg/dia (QUIRINO 1998). Composição: bacilo bovino vivo e atenuado (*Mycobacterium tuberculosis - var.bovis - Bacilo de Calmette e Guérin*); Conservação: A vacina liofilizada deve ser mantida em geladeira à temperatura de 4° C e ao abrigo da luz solar, direta e indireta (ARAÚJO 2014).

De acordo com Pinto (2007) vacina deve ser aplicada pela via intradérmica, na dose de 0,1ml, no braço direito, na inserção inferior do deltoide, a agulha deve ser introduzida na pele em ângulo de 15° e a dose injetada deve ser exata, para que seja evitada uma reações adversas devido a um erro na hora da aplicação.

Normalmente surge um enfartamento ganglionar não supurado, axilar supra ou infra clavicular de 3 a 6 semanas após a vacinação. Estar contra indicado crianças com imunodeficiência e recém nascidos menor que dois quilos (PINTO 2007).

Neonatos em que no local da aplicação se formaram úlcera sanguinolenta e purulenta esse quadro clínico veio acompanhado de febre e dores intensa na região da vacinação medicamentos utilizados para cessar essas reações foram: AAS e Novalgina (QUIRINO 1998).

Em geral, a vacinação com BCG é seguida de uma reação local de evolução lenta e benigna, não sendo freqüente a ocorrência de eventos adversos (EA). A cepa Moreau, em particular, tem-se mostrado muito segura. A ocorrência de EA associados ao uso da vacina BCG está relacionada com a concentração do bacilo vacinal, a idade da criança, a cepa e a técnica de vacinação. Esses eventos variam desde úlceras com cicatrização demorada no local da aplicação, hipertrofia e/ou supuração de linfonodos satélites até disseminação hematogênica, principalmente quando aplicada em porção mais profunda da derme ou em pacientes imunodeprimidos. Outro EA raro é a linfadenite supurativa sua ocorrência tem sido relatada após 6 meses de vacinação, geralmente em crianças com imunodeficiência congênita ou adquirida que são inadvertidamente vacinadas. Entretanto, a ocorrência de dor e hipertrofia de linfonodos após a revacinação foi superior ao observado entre escolares primo-vacinados. Na primo-vacinação, a hipertrofia de linfonodos axilares é mais frequente em recém-nascidos do que em crianças maiores (BARRETO; PEREIRA; FERREIRA, 2006)

Segundo Barreto, Pereira e Ferreira (2006) diferentes conceitos têm sido usados no desenvolvimento dessas vacinas, como: M. tuberculosis atenuado¹²³; subunidades de BCG ou M. tuberculosis como a ESAT 6124; co-imunização do BCG com plasmídeo codificado para síntese de IL-12125; vacina de DNA que codifique a expressão de proteínas antigênicas como Hsp 60, 85 B ou Hsp 65125-127, todas ainda em fase de estudos. Alguns resultados são promissores. Recentemente, foi demonstrado que uma vacina BCG modificada por engenharia genética adquiriu a capacidade de bloquear o gene da urease produzida pela BCG original quando fagocitada pelo macrófago, além de ter sido inserido um gene responsável pela produção de lisina proveniente da *Listeria monocytogenes*. Isso resultou na expressão de novos antígenos da BCG no citoplasma e superfície do macrófago, capacitando-o para a estimulação tanto de células CD4⁺ como CD8⁺. O resultado, ainda em fase experimental, é que essa vacina recombinante possui maior espectro e efetividade da resposta imune, conferindo maior potencial de proteção contra a infecção pela micobactéria tuberculosa¹²⁸. Estudos em cobaios com vacinas DNA têm demonstrado não só efeito indutor de proteção contra a TB em animais não-infectados, como também efeito terapêutico em animais já infectados. Isso faz vislumbrar a perspectiva de se tratar a TB, inclusive a TBMR, não só com medicamentos clássicos, mas também com uma abordagem imunoterapêutica¹²⁹.

5 VACINA TRÍPLICE VIRAL (VTV)

A vacina contra sarampo, caxumba e rubéola ou vacina tríplice viral, constituído por cepas do vírus atenuados a uma mista liofilizada, além de estabilizadores e antibióticos. Geralmente a via de administração é subcutânea e aplicada na região deltoide (NOVADZKI 2007).

A VTV é considerada pouco reatogênica, porém em caso de acontecimentos a principal reação adversa a essa imunização são reações anafiláticas. A primeira dose é feita a partir dos meses, a vacina pode interferir com a presença de anticorpos maternos circulantes na criança (MS 2004 apud NOVADZKI 2007).

A composição da vacina tríplice viral é oriunda de fibroblastos do embrião da galinha e que contém traços de antibióticos (neomicina, kanamicina ou eritromicina), como estabilizantes (glutamato de sódio, sorbitol, albumina humana ou gelatina) (PINTO 2007). Vacinas que apresenta como estabilizador tecido de fibroblastos da galinha, uma proteína pouco reatogênica não foi o suficiente para desencadear uma alergia (CDC 1998 apud NOVADZKI 2007).

Os eventos adversos quanto a VTV podem ser divididos em reações locais (dor, eritema e edema), sistêmica (febre, linfadenopatia), alérgicas (reações mediadas por imunoglobulinas e por imunocomplexos ou reações de hipersensibilidade tardia) e doenças futuras que pode ter expressas atribuíveis a vacinas. Há um risco de aparecimento de encefalopatia e trombocitopenia associada a vacina do sarampo (MOYLLET e HANSON 2004 apud NOVADZKI 2007).

As formalizações vacinais além da fração antigênicas e outros constituintes são responsável por manter a vacina estável. Todavia os mesmos podem efetivar reatividade de carácter alérgico: desencadeante da hipersensibilidade devido ao adjuvante, estabilizante, e ao conservante (ESEVERRI RANEA E MARIN, 2003 apud NOVADZKI 2007).

Traços de neomicina é descrito por um mecanismo mediado por células (hipersensibilidade tardia) suas manifestações iniciam-se com dermatite de contato 48 horas após a vacinação (GRABENSTEIN 1998 apud NOVADZKI). A gelatina contida também na VTV junta com a neomicina, é um possível alérgeno e sua explicação graça a sua composição vindo do colágeno do tipo I. A gelatina é feita a partir de um tratamento físico-químico do colágeno tipo I, compondo-se de duas cadeias de aminoácidos distintas denominadas alfa 1 e alfa 2. No entanto a alfa 2 representou um poder de reatogenicidade alérgica, induzindo anticorpos IgE (NOVADZKI 2007).

A partir dessa sensibilização conseqüentemente a liberação de histamina por mastócitos, identificou-se o fator para esse processo - o alfa 2 da gelatina presente na VTV. O grau de anafilaxia pode ser reduzido na medida em que o sítio de ligação para IgE da cadeia alfa 2 sofra uma digestão enzimática (SAKAGUCHI et al., 1999 apud NOVADZKI 2007) (KUMAGAI et al., 2000; HORI et al., 2002 apud NOVADZKI 2007).

Os produtos envolvidos nessa reação imunológica dependente de IgE, inclui em mediadores químicos, mastócitos e basófilos. Citocinas presentes ativa o fator plaquetário e produtos do ácido araquidônico resultando a interação entre antígeno-anticorpo específico (NOVADZKI 2007). As células imunológicas especificamente linfócitos Th1 e Th2 expressaram RNAm para INF gama, IL-2, IL-4, IL-13 todas essas quimiocinas efetivaram a proliferação de linfócitos desencadeantes da alfa 2 presente na gelatina como adjuvantes VTV. Respostas específicas para produção de IgE a partir de IL-4 e IL-13 (OHSAKI et al., 1999 apud NOVADZKI, 2007).

Além da gelatina presente na VTV, outra relação tem sido observados em caso de imunizações que apresenta dextrano. Geralmente presente mais na vacina BCG o dextrano favoreceu o aparecimento de anticorpos IgM e IgG (Anti-dextrano), ativação do sistema complemento, complexos imunes circulantes para ativação de basófilos e mastócitos e fatores derivados do sistema complemento – anafilotoxinas (PONVERT e SHEINMANN, 2003 apud NOVADZKI, 2007).

A anafilotoxia vacinal é proposta como provável se dentro de 4 horas após a administração da vacina houver sinais e sintomas dos seguintes sistemas: dermatológicos, respiratório, cardiovascular, e gastrointestinal. Houve uma diminuição a reações anafiláticas na substituição da gelatina por outra estabilizante (MADAAN e MADDOX 2003 apud NOVADZKI, 2007).

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 apud NOVADZKI, 2007).

A ocorrência de febre alta, com temperatura maior ou igual a 39,5° C, observada em 5 a 15% dos primo vacinados, entre o 5° e 12° o dia após a aplicação vacinal está associada à replicação do vírus atenuado do sarampo (MORFIN et al.,2002 apud NOVADZK, 2007).

Crianças predispostas podem apresentar convulsão febril benigna (STREBEL, PAPANIA e HALSEY, 2004 apud NOVADZKI 2007).

Pinto (2007) relatou que eventos adversos: podem ocorrer reações locais. Reações anafiláticas são extremamente raras. Outras reações de hipersensibilidade, incluindo a urticária, são pouco descritas. A reação adversa mais comum é o aparecimento de febre, exantema e linfadenopatia entre cinco e 12 dias após a aplicação. Em 15% dos casos pode haver febre alta. Parotidite ocorre em 1,6% dos vacinados, 10-14 dias após a aplicação. Pode ocorrer meningite duas a três semanas após a aplicação. A orquite é uma complicação rara. Podem ocorrer artralgia e artrite, relacionadas ao vírus da rubéola. Muito embora este evento adverso seja raro em crianças (10%), cerca de 25% das puérperas vacinadas apresentam manifestações articulares, uma a três semanas após a imunização. As manifestações são de curta duração e a incidência é menor do que na doença natural. É possível que o vírus da rubéola seja eliminado pelo leite materno após a vacinação da puérpera. Nessa eventualidade pode ocorrer infecção subclínica do lactente. Entretanto, não há relato de qualquer problema relevante para a criança. Raramente ocorre quadro de púrpura trombocitopênica transitória, cerca de duas a três semanas após a vacinação (1:1.000.000 de vacinados).

Conservação: Conservar em geladeira entre 2°C e 8°C, protegida da luz solar direta. Após a diluição, mantida nas condições mencionadas, deve ser aplicada em prazo máximo de 8 horas. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser respeitado rigorosamente. A vacina contra sarampo é administrada em uma dose de 0,5 ml, aos 9 meses (quando a criança pode ter presente os anticorpos maternos, o que interfere na eficácia da vacina em 15 a 20% dos vacinados. Uma dose adicional deve ser administrada após os 12 meses, com a finalidade de proteger o percentual de crianças que não responderam à vacinação aos 9 meses (aos 12 meses, os anticorpos maternos não estão mais presentes). Em dose adicional da vacina, à partir dos 12 meses, pode ser administrada em programas de rotina - aos 15 meses de idade, simultaneamente com o reforço das vacinas Tríplice (DPT) e contra Poliomielite. Reações colaterais: Febre e erupção cutânea de curta duração, ocorrendo habitualmente, entre o 5° e o 12° dia após a vacinação. Contra indicada em casos de administração de imunoglobulina humanas (gamaglobulina) nos três meses anteriores (ARAÚJO et al., 2014).

6 VACINA CONTRA HEPATITE B

Segundo Luna et al., (2009) a vacina recombinante contra a hepatite B é altamente imunogênica e protetora. Considera-se uma resposta protetora quando a vacina induz a

formação de anticorpos contra o HBsAg (anti-HBs) em níveis ≥ 10 mUI/ml em ensaio imunoenzimático. Uma série completa de três ou quatro doses da vacina de hepatite B tem induzido uma resposta protetora em mais de 90% dos adultos e em mais de 95% das crianças e adolescentes saudáveis. A maioria dos esquemas de vacinação recomenda três doses (administradas a zero, um e seis meses), ou quatro (em zero, um, dois e 12 meses). As primeiras doses induzem anticorpos detectáveis contra o HBsAg em torno de 70% a 85% dos indivíduos vacinados, mas os níveis de anticorpos são relativamente baixos (50-300 mUI/ml). A dose final induz uma resposta adequada em torno de 90% dos adultos e em mais de 95% das crianças, com aumento dos níveis de anticorpos de 1.000 – 3.000 mUI/ml nos adultos, e geralmente maior que 5.000 mUI/ml nas crianças.

A produção de uma vacina contra hepatite B (VrHB-IB) obtida por tecnologia de DNA recombinante no qual se introduziu um plasmídeo contendo o gen do HbS-Ag, purificado e adsorvido em hidróxido de alumínio. A vacina é altamente eficaz, induzindo anticorpos protetores em mais de 99% dos vacinados após a terceira dose. A vacina utilizada no Brasil é a recombinante e contém hidróxido de alumínio e timerosal6. (PINTO 2007). O desenvolvimento de uma vacina utilizando técnicas de biologia molecular configura mais um passo em direção à auto-suficiência na produção de imunobiológicos no País contribuindo para a redução das importações e do preço dos produtos, além de garantir o suprimento para os programas de vacinação universal. A vacina VrHB-IB contém partículas de HBsAg altamente purificadas produzidas pela levedura recombinante, *Hansenula polymorpha*, e é formulada com o adjuvante hidróxido de alumínio, inicialmente com 20 μg e posteriormente com 25 μg do antígeno por mililitro de diluente. Estudos preliminares, utilizando 10 $\mu\text{g}/\text{dose}$, em esquema de zero, um e seis meses, aplicada em voluntários adultos saudáveis, mostraram que a VrHB-IB não induziu efeitos adversos significativos e a soroconversão foi de 95,3%.¹ Posteriormente, verificou-se que a vacina levava a uma menor resposta imunogênica em indivíduos acima de 45 anos, com soroconversão de 70%, em comparação aos 100% no grupo etário de 18 a 25 anos. Além disso, diferenças no título geométrico médio de anticorpos induzido pelas doses de 10 e 20 μg , levaram os autores a considerar a necessidade de aumentar a concentração antigênica na vacina.⁵ A VrHB-IB foi licenciada para uso no País em 1998, e desde 2003 vem sendo amplamente utilizada pelo PNI (LUNA et al., 2009).

Quanto à reatogenicidade das vacinas, as famílias relataram aumento de eventos adversos da primeira a terceira dose, em ambos os ensaios. As reações locais predominaram dentre os eventos referidos após a primeira dose. Após a segunda e terceira doses, predominaram os

relatos de choro/ irritabilidade e febre baixa. Quase a totalidade dos eventos adversos foi observada nas primeiras 72 horas após a administração da vacina. A terceira dose foi aplicada concomitantemente à vacina tríplice. Não se observaram reações adversas graves em nenhum dos ensaios. Apenas após a terceira dose no primeiro ensaio observou-se uma frequência de eventos adversos significativamente maior em um dos grupos (VrHB-IB). Após as doses anteriores no primeiro ensaio, bem como após nenhuma das doses do segundo, não se observaram diferenças na frequência dos eventos adversos entre as duas vacinas (LUNA et al., 2009).

A VrHB-IB mostrou perfil de reatogenicidade e segurança semelhante à vacina de referência. A maioria dos eventos adversos registrados consistiu em reações locais e febre de baixa intensidade. Apenas em um dos momentos analisados, depois da terceira dose no primeiro ensaio observou-se uma diferença significativa na frequência de eventos adversos entre as duas vacinas. Considerando-se que foram eventos leves, e que este achado não se repetiu, possivelmente se deveu ao acaso. A administração concomitante da vacina tríplice com a terceira dose da vacina contra hepatite B poderia ser responsável pela maior frequência de eventos adversos após esta dose, mas não pelo diferencial entre as vacinas. De forma semelhante aos relatos acerca das demais vacinas recombinantes contra hepatite B, não se observaram eventos adversos de maior gravidade. Os efeitos colaterais são similares entre todas as vacinas licenciadas. Dor e hiperemia no sítio de injeção são os efeitos adversos mais comuns (15%-20%) provavelmente relacionados ao produto adjuvante da vacina, o hidróxido de alumínio. Aproximadamente 15,0% dos indivíduos vacinados experimentam um ou mais sintomas sistêmicos leves e de resolução espontânea, como cefaleia, febre e/ou fadiga, geralmente 24 a 48 h após a vacinação (LUNA et al., 2009).

Via de administração: a vacina é aplicada por via intramuscular profunda na face antero-lateral (vasto lateral) da coxa e nas crianças com mais de dois anos pode ser aplicada na região deltoide. Não deve ser aplicada na região glútea pois esse procedimento se associa com menor produção de anticorpos se houver inoculação no tecido adiposo. Em hemofílicos deve-se fazer compressão local por cinco minutos com algodão seco após a aplicação da vacina (idealmente a aplicação será feita após o uso de fator de coagulação). O paciente deverá ser orientado a aplicar compressa fria no local, por quinze minutos, três vezes por dia. A dose é de 0,5ml até os 20 anos e de 1ml para os pacientes acima desta idade. Nos grupos de risco, considerando a possibilidade de menor produção de anticorpos, a vacina deverá ser

administrada em dose dobrada. Nas crianças com menos de 2.000g, a vacina deverá ser aplicada na dose padrão, mas essa dose será desconsiderada (vide adiante) (PINTO 2007).

Eventos adversos: são incomuns e incluem febre baixa, eritema e dor no local da aplicação em 1-6% dos vacinados. Em alguns casos pode haver cefaléia, mal-estar e fadiga. Por um pequeno período em 1999, nos Estados Unidos, a imunização de rotina foi adiada devido à preocupação com o conteúdo de timerosal da vacina³. O timerosal é um preservativo contendo mercúrio, usado desde 1930 para prevenir a contaminação bacteriana de vacinas, particularmente em frascos de múltiplas doses. Em julho de 1999, a AAP passou a recomendar que o timerosal fosse retirado de todas as vacinas o mais rapidamente possível, pois muito embora nenhum efeito adverso tivesse sido descrito, haveria um risco teórico de exposição cumulativa a compostos contendo mercúrio. As vacinas americanas contra hepatite B não contêm mais o timerosal². A vacina aplicada no PNI ainda contém timerosal. *Contraindicações e precauções:* a anafilaxia à vacina ou a seus componentes é uma das poucas contra-indicações a esta vacina. *Apresentação, conservação e validade:* a vacina é apresentada na forma líquida em frascos de dose única ou multidoses e deve ser conservada entre 2-8° C. O congelamento inativa a vacina. Depois de aberto, o frasco de múltiplas doses poderá ser usado até o fim do prazo de validade (PINTO 2007).

7 VACINA TRÍPLICE BACTERIANA (DPT)

A vacina tríplice bacteriana em uso no PNI é a vacina celular que contém bordetela inativada, toxoide diftérico e toxoide tetânico, tendo como adjuvante fosfato ou hidróxido de alumínio e timerosal como preservativo. Esta vacina hoje é utilizada somente para as doses de reforço. No primeiro ano de vida a proteção é oferecida com a vacina tetravalente, que possui antígeno polissacarídico conjugado de hemófilo combinado aos três componentes supracitados (PINTO 2007) - associação dos toxóides diftérico e tetânico, com a *Bordetella pertussis* inativada, tendo o hidróxido ou fosfato de alumínio como adjuvante e o timerosal como preservativo (ARAÚJO et al., 2014).

O toxóide diftérico é produzido através do tratamento da toxina diftérica com o formaldeído. Este preparado é adsorvido a sais de alumínio com o objetivo de aumentar a imunogenicidade. Duas preparações são disponíveis: a que contém maior concentração do toxoide é utilizada em crianças de menos de sete anos, devido à maior imunogenicidade e baixa reatogenicidade nessa faixa etária, e a formulação contendo menos toxoide é usada em indivíduos de sete anos em diante. A menor concentração diminui a reatogenicidade, mais

comum com o avançar da idade, mantendo a imunogenicidade. Muito embora a imunização não impeça o indivíduo de se tornar portador do bacilo diftérico na árvore respiratória ou na pele, ela diminui a disseminação local, previne as complicações tóxicas, diminui a transmissão do bacilo e promove imunidade comunitária quando 70-80% da população estão imunizadas. A vacina é produzida através da inativação da toxina tetânica com formaldeído e encontra-se disponível numa preparação adsorvida em sais de alumínio. A vacina é produzida através da inativação da toxina tetânica com formaldeído e encontra-se disponível numa preparação adsorvida em sais de alumínio – o toxoide é altamente imunogênico (PINTO 2007).

A vacina em uso no PNI é a vacina celular que contém bordetela inativada, tendo como adjuvante fosfato ou hidróxido de alumínio e timerosal como preservativo. As vacinas acelulares vêm substituindo a celular como o produto recomendado para todas as doses nos países desenvolvidos. As vacinas acelulares são produzidas com um ou mais dos antígenos purificados da bordetela adsorvidos em sais de alumínio. A *toxina pertussis* uma proteína da parede celular que promove a adesão da bactéria às células do trato respiratório é um elemento comum a todas as vacinas acelulares. Hemaglutinina filamentosa, proteínas fimbriais e pertactina são encontradas em alguns produtos. As vacinas acelulares são consideradas mais eficazes que as celulares (PINTO 2007).

Embora alguns benefícios foram feitos para que os efeitos adversos fossem atenuados, substituição da vacina com a bactéria morta por uma vacina acelular, contendo pertussis inativada e um ou mais componentes antigênicos (hemaglutinina filamentosa e fímbrias). A vacina pertussis acelular é eficaz e tem menos efeitos colaterais que a vacina com bactéria inativada. Os toxóides de tétano e da difteria podem provocar reações locais de hipersensibilidade. Uma vez que uma imunização inicial adequada durante a infância parece produzir imunidade por cerca de 10 anos, a administração de uma dose de reforço (*booster*) posterior da vacina com toxóide tetânico deve ser feita mediante a investigação da natureza do ferimento e do histórico de vacinação. Por causa da crescente hipersensibilidade ao toxóide diftérico em adolescentes e adultos, é necessária, nestas faixas etária, a utilização de doses menores deste toxóide, do que aquelas utilizadas de doses menores do que aquelas utilizadas em crianças. Alergia à proteína do ovo é uma contraindicação à vacinação contra o vírus influenza, porque esse vírus é cultivado em embriões de galinha. A vacina com o vírus da influenza total é utilizada em adultos mas produz efeitos colaterais em crianças, por isso uma vacina utilizando componentes separados do vírus é recomendada pessoas abaixo de 13 anos

de idade. Algumas vacinas contêm conservantes, tais como organomercurial timerosal (Merthiolate) ou antibióticos como neomicina ou estreptomicina, aos quais indivíduos podem ser alérgicos (BEIJAMINI et al., 2002).

Via de administração: a vacina é aplicada por via intramuscular profunda na face da região glútea ou no vasto lateral da anterolateral (vasto lateral) da coxa, na dose de 0,5ml. Nas crianças com mais de dois anos, a vacina pode ser aplicada na região deltoide. Não deve ser administrada na região glútea, muito embora ocasionalmente isso possa ser feito em adultos. *Eventos adversos:* o toxoide diftérico é uma das vacinas mais seguras e os eventos adversos consistem em reações locais mínimas como eritema e dor. As reações locais decorrentes do toxoide tetânico são comuns (dor, vermelhidão e edema). Reações febris discretas ocorrem frequentemente e são de curta duração. O componente pertussis da vacina celular pode estar associado a dor local, vermelhidão e edema, e reações sistêmicas como febre, mal-estar e irritabilidade podem ocorrer nas primeiras 24-48 horas após a aplicação. Menos frequentemente ocorrem sonolência, febre alta ($>39,5^{\circ}\text{C}$), choro prolongado e inconsolável, convulsões e síndrome hipotônica-hiporresponsiva. Muito raramente pode ocorrer encefalopatia após a administração da vacina celular. Os eventos adversos são significativamente menos comuns com a vacina acelular. *Contraindicações e precauções:* As precauções estão divididas em duas categorias: 1) aquelas que indicam a continuação da vacinação com a DPT, associando-a ao uso profilático de analgésicos e antitérmicos: choro persistente e inconsolável durando três horas ou mais, e febre de $39,5^{\circ}\text{C}$ ou mais, ocorrendo nas primeiras 48 horas após a aplicação (para alguns uma temperatura acima de $38,5^{\circ}\text{C}$, apesar de não ser considerada uma precaução, seria uma indicação de antitérmico profilático). 2) aquelas que indicam a substituição da vacina celular pela acelular para as doses subsequentes: convulsão até três dias após a aplicação ou episódio. *Contra indicações:* crianças com transtornos convulsivos só deverão ser vacinadas após controle das crises, utilizando-se doses fracionadas. (PINTO 2007 e ARAÚJO et al., 2014).

Apresentação, conservação e validade: a vacina é apresentada na forma líquida, em frasco de dose única ou multidoses, e deverá ser conservada entre $2-8^{\circ}\text{C}$. O congelamento inativa a vacina pois provoca desnaturação proteica e desagregação do adjuvante (formação de grumos), com perda da potência e aumento dos eventos adversos locais. Depois de aberto, o frasco poderá ser utilizado até o final do prazo de validade. A borracha que veda o frasco deve ser limpa com algodão seco e perfurada em locais diferentes a cada aspiração evitando a parte central da tampa. A mesma agulha utilizada para aspirar a dose pode ser usada para a

aplicação. Não se deve manter uma agulha no frasco pois a borracha utilizada atualmente apresenta maior resistência às múltiplas perfurações⁶. Não devem ser aplicadas compressas quentes no local da administração da vacina (PINTO 2007).

Reação anafilática imediata é uma contraindicação à revacinação com qualquer dos três componentes da tríplice. Devido à importância da imunização contra o tétano, os indivíduos que apresentam anafilaxia devem ser submetidos a testes cutâneos e, se necessário, devem ser dessensibilizados ao toxoide tetânico. Pessoas que desenvolveram reação de hipersensibilidade local, tipo fenômeno de Arthus, após dose anterior de dupla ou toxoide tetânico, usualmente apresentam nível sérico elevado de antitoxina e não devem receber doses adicionais da vacina antes de decorridos 10 anos da última dose (PINTO 2007).

8 VACINA CONTRA POLIOMIELITE

Em 2000, 19 casos de poliomielite foram notificados no Haiti e na República Dominicana. Sete foram confirmadamente causados por uma cepa de poliovírus tipo 1 que expressava uma semelhança genética com a cepa do vírus da vacina oral de 97%, indicando que o vírus vacinal poderia ter recuperado a virulência. Todas as vítimas estavam inadequadamente vacinadas ou não eram imunizadas. A vacina oral é produzida a partir de vírus atenuados em cultura de células derivadas de tecido renal de macacos e contém os três tipos de poliovírus (I, II e III), conservante (neomicina, estreptomicina ou eritromicina), termoestabilizador (cloreto de magnésio e aminoácidos ou sacarose) e corante indicador de pH (vermelho de amarante ou roxo de fenol) (PINTO 2007).

Via de administração: a vacina é administrada por via oral. Cada dose corresponde a duas gotas, o que equivale a 0,1ml. Caso a criança cuspa, regurgite ou vomite (até uma hora após a administração) a vacina deverá ser repetida. Não há necessidade de intervalo entre a alimentação (inclusive leite materno) e a administração da vacina. Alguns Cuidados especiais: Vômito durante a primeira hora e/ou quadro diarréico intenso nas 24 horas seguintes à vacinação, indicam repetição da dose. *Eventos Adversos:* pode ocorrer paralisia flácida quatro a 40 dias após a administração da vacina oral, na proporção de um caso para cada 13 milhões de doses. Da segunda dose em diante, as paralisias flácidas são raras. *Contraindicações e precauções:* não existem contra-indicações absolutas, entretanto crianças imunodeprimidas, crianças que tenham contato domiciliar com imunodeficiente e pacientes submetidos a transplante de medula óssea deverão receber a vacina inativada. Crianças com Aids devem receber a vacina inativada. Crianças infectadas pelo HIV e assintomáticas podem receber a

vacina oral. É recomendável adiar a vacinação no caso da criança apresentar diarreia grave ou vômitos frequentes. Nas campanhas ou vacinações de bloqueio, não se consideram as contraindicações (PINTO 2007 e ARAÚJO et al., 2014).

9 REATOGENICIDADE DEVIDO AOS COMPONENTES DE VACINAS

- 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 apud NOVADZKI, 2007).

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 sequências de aminoácidos distintas (SAKAGUCHI et al., 1999 apud NOVADZKI, 2007). O componente com maior alergenicidade parece ser a cadeia do tipo alfa 2. Sakaguchi et al apud Novadzki (2007). 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.

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, 2000 apud NOVADZKI, 2007).

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 (NOVADZK 2007).

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 apud NOVADZK, 2007).

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., 1999 apud NOVADZK, 2007).

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 KUNOSAKAI, 1999; SAKAGUCHI e INOUYE, 2000 apud NOVADZK, 2007). 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. (1997) apud Novadzk (2007).

Não se sabe porque somente alguns indivíduos produzem anticorpos IgE para gelatina e tantos outros não desenvolvem sensibilidade após inoculação com vacina DTPa 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 apud NOVADZK, 2007).

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 (NOVADZKI 2007).

Taniguchi et al. (1998) apud Novadzk (2007) 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.

- 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 15 a 20% pelas proteínas do soro: α -lactoalbumina, β -lactoglobulina e albumina sérica bovina (HOST, 2002 apud NOVADZK, 2007). 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 apud NOVAZDK, 2007). A alergia ao leite de vaca, pode ou não ser mediada por IgE (SAMPSON, 2004 apud NOVAZDK, 2007). 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).

- 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 apud NOVADZK, 2007).

- 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 apud NOVADZK, 2007). Casos de urticária e angioedema foram descritos em pessoas que receberam vacina BCG contendo dextrano (RUDIN, AMACHER e BERGLUND, 1991; RUDIN et al., 1995 apud NOVADZK, 2007).

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 apud NOVADZK, 2007). Há descrição de reações alérgicas graves, incluindo caso fatais quando utilizados como expansores plasmáticos (HERNÁNDEZ et al., 2002 apud NOVADZK, 2007).

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 apud NOVADZK, 2007).

- Látex

A borracha natural (*Hevea brasiliensis*), fonte do látex, possui antígenos que podem desencadear reação de hipersensibilidade mediada por IgE (TAYLOR e ERKEK, 2004 apud NOVADZK, 2007). 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 apud NOVADZK, 2007).

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 apud NOVADZK, 2007). 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 apud NOVADZK, 2007).

Há um caso relatado de reação anafilática após vacina contra Hepatite B, atribuída ao látex em um paciente sensibilizado (LEAR e ENGLISH, 1995 apud NOVADZK, 2007). 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 apud NOVADZK 2007).

10 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 apud NOVADZK, 2007). 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 apud NOVADZK, 2007).

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 apud NOVADZK, 2007).

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 apud NOVADZK, 2007).

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 apud NOVADZK, 2007).

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 apud NOVADZK, 2007).

11 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 apud NOVADZK).

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 (NOVADZK, 2007).

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 apud NOVADZK, 2007).

Um teste cutâneo por punção positivo para a vacina deve ser avaliado também para os componentes vacinais individualmente. Se o teste cutâneo por punção for negativo para a vacina, pode ser realizado o teste intradérmico (GRÜBER e NIGGEMANN, 2002 apud NOVADZK, 2007). 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 apud NOVADZK, 2007).

12 VACINAS VIRAIS SEGUNDO PEAKMAN E VERGANI, (2011)

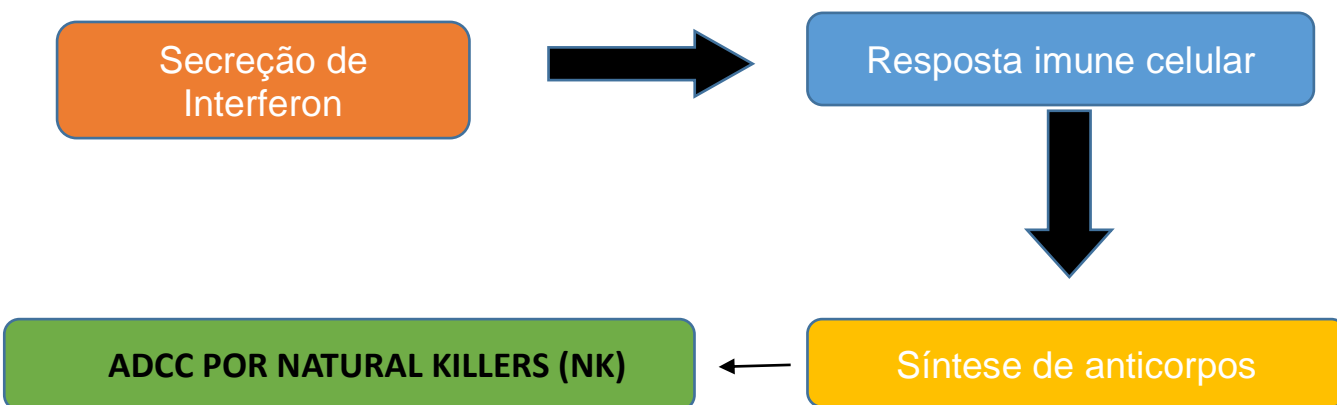
As vacinas virais tem sido produzidas com vírus vivos atenuado, com vírus morto ou com subunidades representativas:

- Vacinas vivas atenuadas: sarampo, caxumba, pólio (Sabin), rubéola e varicela;
- Vacinas inativas (mortas): pólio (salk), influenza, raiva;
- Vacinas com subunidades: hepatite B, Influenza.

Atenuação é aplicável somente para os vírus fácil secundamente inativados. Em geral, os vírus DNA, uma vez que o RNA é mais aceitável a inativação. Há diferentes escolhas para vacina de pólio mortas ou atenuadas.

As vacinas constituídas por subunidades é necessário para induzir a resposta a células T e os alvos mais efetivos. Os anticorpos neutralizantes podem atacar proteínas em questão da resposta a células T. Outro fator para utilização de subunidades seria uma representatividade mais específica do vírus.

Hemaglutinina e Neuraminidases são proteínas responsáveis pela atividade vital da influenza e pela multiplicação viral, alguns fármaco tem um mecanismo de ação para inativar essas proteínas causando a morte do vírus. Exemplo de fármaco para influenza: oseltamivir - pró-fármaco ester etil que possui atividade antiviral, onde após metabolização pelo fígado e trato gastrintestinal é transformado em carboxilato de oseltamivir e assim torna-se seletivo contra o vírus influenza dos tipos A e B.

13 MECANISMO NA RESPOSTA IMUNE

A Sequência habitual dos eventos na resposta imune do hospedeiro a uma via de infecção viral é a secreção de interferon, resposta celular imune, síntese de anticorpos e ADCC por células NK. O Interferon é produzido no início do desenvolvimento da infecção viral e sua

função é retardar a infecção através da união das células. A resposta celular imune na forma de células T citotóxicas CD8 aparece cedo na infecção viral e normalmente precede o aparecimento de anticorpos séricos neutralizantes ou de células NK que apresentam a denominada “citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos” ou ADCC (o que quer anticorpos específicos) (SILVA e MOTA, 2003).

QUADRO 1 – CONTRA INDICAÇÕES GERAIS A VACINAÇÕES

1. Processos agudos febris. Resfriados comuns, sem febres, não constituem contra-indicação;
2. Uso de imunossupressores como corticóides (aguardar, dependendo do tempo de uso, de 15 a 45 dias após a suspensão da droga), anti-neoplásicos ou irradiações;
3. Uso de imunoglobulina, plasma ou sangue (aguardar 6 semanas);
4. Doenças com baixa acentuada da resistência orgânica: sarampo (aguardar 6 semanas após o fim da doença), leucemia, linfomas, deficiência de imunoglobulinas, diabetes mellitus descompensado, insuficiência cardíaca congestiva;
Fonte: adaptado de BRASIL, 2005

TABELA 1 – PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS NA VACINAÇÃO

Vacina	Efeito
DTP	Anafilaxia ou choque anafilático
VTV	Encefalopatia e Distúrbio Convulsivo
VTV (no caso de invalidez)	Artrite crônica
Pólio paralítica	Paralisia flácida
Pólio inativada	Reação alérgica
Hepatite B	Dor local, eritema, febre, cefaleia, mal estar e fadiga
BCG	Ulceração local e linfadenite

Fonte: autor próprio. Abreviatura: DTP difteria, tétano, coqueluche. BCG Bacillus Calmette-Guérin. VTV vacina tríplice viral.

TABELA 2 – PRINCIPAIS VACINAS SUAS COMPOSIÇÕES E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Vacina	Composição	Via de administração
Contra difteria	Conjugada com <i>H influenzae</i> - Toxóide	Intramuscular
Contra hepatite B	Conjugado proteína-polissacarídeo capsular Monovalente, Bivalente, Embrião de pinto, vírus morto	Intramuscular
Contra Influenza	ou fragmentado A e B	Intramuscular
Contra Sarampo	Embrião de pinto, vírus atenuado	Subcutâneo
Contra Meningite	Polissacarídeo meningocócico	Subcutâneo
Contra Caxumba	Vírus Vivo, embrião de pinto.	Subcutâneo
Contra Coqueluche	Bactérias Mortas, acelular ou fragmentos	Intramuscular
Contra Pneumonia	Polissacarídeo pneumocócico, polivalente	SC e IM
Contra Poliomielite	Trivalente com vírus vivo I II III, rim de macaco	Oral
Contra Rubéola	Vírus Vivo atenuado	Subcutâneo
Contra Varíola	Linfa de bezerro, embrião de pinto, vírus vivo	Intradérmico
Contra tétano	Toxóide	Intramuscular
Contra Tuberculose	<i>Mycobacterium bovis</i> vivo atenuado	ID e SC

Fonte: autor próprio. Abreviaturas: SC subcutânea; IM intramuscular; ID intradérmico

14 PRODUÇÃO DE ADJUVANTES VACINAIS SEGUNDO PEAKMAN E VERGANI, 2011.

Na atualidade, há três abordagens principais para a produção de novos adjuvantes. O primeiro é colocar o imunógeno dentro de uma estrutura semelhante a uma micela, formada pela mistura de lipídeos (principalmente o colesterol) e detergentes derivados de plantas (saponina). Esta estrutura, semelhante a uma gaiola (na verdade, dodecaedro pentagonal) é denominado complexo imunoestimulante ou ISCOM e tem 30-40 nm de tamanho. Os ISCOMs aumentam a produção de anticorpos e a resposta imune mediada por células contra uma variedade de antígenos. Além disso, há alguma evidência de que eles possam imitar os vírus, entrando diretamente nas células que leva a apresentação de antígenos através de caminho endógenos, aparecendo os peptídeos imunogênicos na fenda da molécula da classe I do MHC e ativando células TCD8+ citotóxicas.

Uma segunda abordagem para geração de adjuvantes é identificar a menos unidade derivada da parede celular bacteriana (por exemplo, aquela encontrada no FCA) que retenha efeitos imunoestimulatórios. Duas destas são lipídio A monofosforilado (MLA) e o muramildipeptídeo (MDP). Estas substâncias estimulam aos macrófagos, como evidenciado pela secreção de TNF-alfa, e também induzem a produção de Interferon-gama, direcionando a resposta imune.

A terceira abordagem é para aproveitar os poderosos efeitos das citocinas em regular e influenciar as respostas imunes diretamente. Injetando em animais o recombinante interleucina-1 e interferon-gama simultaneamente a um imunógeno, aumenta-se as respostas imunes. Tentativas clínicas, usando Interferon-alfa e interferon-gama administrados com a vacina contra a hepatite B, tem mostrado que eles são adjuvantes altamente efetivos, transformando não responsivos. A interleucina-2 pode também ser efetiva mas requer contínua administração: uma meta atual é obter preparação de lenta liberação possivelmente encapsulando a citocina num lipossoma.

15 VACINAS COM TECNOLOGIA RECOMBINANTE OU VACINAS GÊNICAS

Progresso na tecnologia do DNA recombinante e na tecnologia na síntese rápida e automatizada de peptídeos e em outras áreas como a bioengenharia (exemplos: anticorpos

monoclonais) mantêm uma promessa de aperfeiçoamento das vacinas disponíveis e de estratégias na produção de vacinas (BEIJAMINI et al., 2002).

Fundamentos básicos: genes de antígenos relevantes, transportados por plasmídeo de DNA, são endocitados por células situadas no sítio de inoculação. As moléculas de DNA permaneceriam no núcleo da célula hospedeira sem incorporar-se ao seu genoma. O DNA vacinal usaria os mecanismos de síntese da célula hospedeira para transcrever suas mensagens em RNA mensageiros e, em seguida, traduzi-los em proteínas (SILVA e MOTA 2003).

Moléculas dessas proteínas no citosol seriam digeridas por proteasomas e os peptídeos resultantes, transportados do citosol para o lume do retículo endoplasmático. Durante o trânsito no retículo endoplasmático, poderiam ligar-se a moléculas de TAP que os transfeririam para moléculas de produtos classe I CPH ligadas no complexo chaperonina, calreticulina-tapasina-TAP. A seguir, esse complexo transportaria os peptídeo até a membrana celular, onde seriam então reconhecidos por linfócitos TCD8+ (SILVA e MOTA 2003).

Simultaneamente ou alternativamente, moléculas integrais dessas proteínas seriam exportadas e secretadas no meio extracelular. Aí, como qualquer outra proteína estranha, seriam englobadas em endossomos pelas células apresentadoras de antígenos. Os endossomos contendo essas proteínas se fundiram com organelas semelhantes a lisossomos que contêm enzimas hidrolíticas imersas em meio ácido. Essas organelas contendo as proteínas em processo de proteólise se fundiram com vesículas derivadas do aparelho de Golgi que transportam produtos classe II do CPH. Após permuta com o peptídeo CLIP que ocupa a fenda da molécula classe II, o peptídeo da molécula do antígeno, nessa estaria em condições de ser reconhecido por linfócitos TCD4+ (SILVA e MOTA 2003).

Entre as vantagens desse tipo de vacina, destacam-se a possibilidade de indução simultaneamente de respostas imunes celular humoral com memória de longa duração, serem estáveis e de baixo custo de produção. Entre as desvantagens, o risco potencial decorrente da inserção de DNA estranho no núcleo da célula hospedeira (SILVA e MOTA 2003).

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Graciella M.; SILVA NETO, Antônio G.; FERNANDES, Laís L.; ROCHA, Hidemburgo G. Vacinação Infantil Obrigatória. Id onLine Revista de Psicologia, Julho de 2014, vol.8, n.23, p. 209-220-ISSN 1981-1179.

BENJAMINI, Eli; COICO, Richard; SUNSHINE, Geoffrey. *Imunologia*. Editora Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro-RJ 2002.

BARRETO, Mauricio L.; PEREIRA, Susan M.; FERREIRA, Arlan A. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *Jornal de Pediatria*, [s.l.], v. 82, n. 7, p.45-54, 3 jul. 2006. *Jornal de Pediatria*

LUNA, Expedito J A; MORAES, José C; SILVEIRA, Lygia; SALINAS, Hilda S N. Efficacy and safety of the Brazilian vaccine against Hepatitis B in newborns. *Rev Saúde Pública* 2009;43(6).

NOVADZK, Iolanda M. *Análise de Reações de Hipersensibilidade à vacina contra sarampo, caxumba e rubéola durante campanha de vacinação*. xii, 79 f. Dissertação (Mestrado) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PA, 2007.

PINTO, Luciano A M. *Imunização nos primeiros anos de vida: as vacinas do programa nacional de imunização*. *Revista Hospital Universitário Pedro Enersto* Vol. 6 , N. 1 - Imunização Jan/Jun – 2007.

PEAKMAN, Mark; VERGANI, Diego. *Imunologia Básica e Clínica*. Editora elsevier 2011.

PARSLOW, Tristram G; STITES, Daniel P; TERR, Abba I; IMBODEN, Jonh B. *Imunologia Médica*. Editora Guanabara Koogan, tradução da segunda edição. Rio de Janeiro, 2004.

QUIRINO, Marinalva D. *Imunização na infância* 1998.

SILVA, Dias S; MOTA, Ivan. *Imunologia Básica e Aplicada*. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2003.