



Reações adversas à gelatina em imunobiológicos

Adverse reactions to gelatin-containing immunobiologic products

Iolanda M. Novadzki¹, Nelson A. Rosário Filho¹

Resumo

Objetivo: O objetivo desta revisão é despertar a atenção para reações à gelatina, um componente comum a alguns produtos farmacêuticos e vacinas, justificado por recente surto de reação durante campanha nacional de vacinação com a vacina tríplice viral.

Fonte: O presente estudo foi realizado pela pesquisa de artigos disponíveis no banco de dados da *Medline*, *Embase*, *Biosis*, *SciSearch* e *Chemical Abstract* (1960 até 2005).

Síntese: Entre os componentes de vacinas que causam reação anafilática estão a clara de ovo, a gelatina e os antibióticos. A gelatina adicionada como estabilizante pode estimular linfócitos a resposta tipo Th1 e Th2 e determinar reações do tipo imediatas e não imediatas.

A sensibilização prévia ocorre pela exposição à gelatina contida em medicamentos, vacinas ou alimentos. Reações são mais freqüentes em orientais e possivelmente o risco de produzir IgE anti-gelatina está associado ao HLA-DR9.

É apresentado um diagrama de avaliação de pacientes com reação prévia à vacina contendo gelatina.

Conclusão: Os riscos de não vacinação superam os riscos de reações alérgicas à vacina, mas em todos os locais onde são administrados imunobiológicos deve haver recursos para tratamento de reações anafiláticas.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(1):02-08 vacinas, anafilaxia, gelatina

Abstract

Objective: The aim of this review is to emphasize sensitization to gelatin, a stabilizer used in pharmaceutical products and vaccines. A recent break of reactions during a national immunizing campaign prompted us to prepare this review on the subject.

Database: Scientific reports were searched in the databases of Medline, Embase, Biosis, SciSearch and Chemical Abstracts (1960 to 2005).

Summary: Among the components of vaccines, egg white, gelatin and antibiotics are involved in allergic reactions. Gelatin can stimulate Th1 and Th2 lymphocytes and determine immediate and non-immediate reactions.

Primary sensitization occurs due to exposure to gelatin contained in medical preparations, vaccines or in foods. Reactions are more common in orientals and risk to produce IgE anti-gelatin is associated with HLA-DR9.

A diagram to evaluate patients with systemic reaction to previous vaccine is presented.

Conclusion: The risks of not vaccinating outweigh the questionable risk of vaccine-induced allergy by far. Immunobiologic agents ought to be administered in places prepared to treat anaphylactic reactions.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(1):02-08 vaccines, anaphylaxis, gelatin

Introdução

Vacinas em doses normalmente utilizadas, assim como outros fármacos, podem estar associados a eventos adversos que são reações nocivas e não intencionadas produzidas no organismo humano.

Eventos adversos associados à administração vacinal podem ser divididos em reações de início agudo: locais (dor, eritema e edema), sistêmicas (febre, linfadenopatia)

e alérgicas (reações mediadas por imunoglobulina E, por imunocomplexos ou reações de hipersensibilidade tardia); complicações futuras atribuíveis às vacinas. Este último subgrupo inclui encefalopatia associada à administração da vacina contra pertussis de células inteiras, trombocitopenia após vacina que contém o componente do sarampo ou mais recentemente a associação entre a imunização contra a influenza e o desenvolvimento da paralisia de Bell (Figura 1)¹.

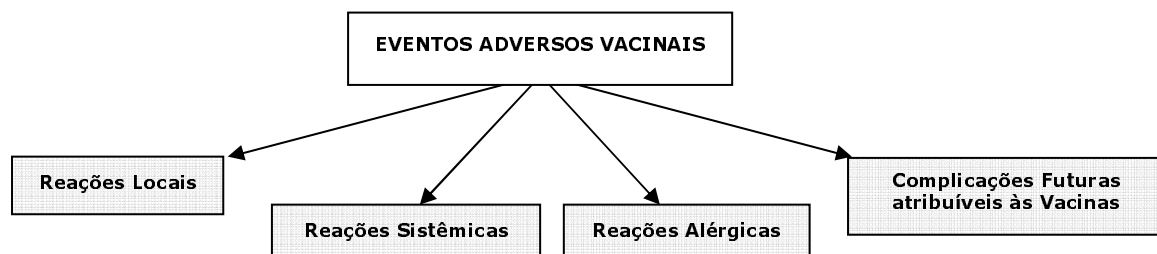


Figura 1 - Adaptado de Moylett e Hanson, 2004

1. Universidade Federal do Paraná

As preparações vacinais apresentam além da fração antigênica, outros constituintes para que se mantenham efetivas e estáveis. Entretanto, sabe-se que estes também podem ser responsáveis por reações adversas e dentre as diferentes naturezas de eventos adversos destacamos os de caráter alergênico, onde qualquer componente da vacina tem o potencial de desencadear uma reação de hipersensibilidade. Esta pode ser classificada em seis categorias, de acordo com o agente causal: devido ao antígeno vacinal, ao adjuvante, ao estabilizador, ao conservante, ao

antibiótico ou ao meio de cultivo biológico².

O quadro I exemplifica as vacinas que contêm gelatina, licenciadas em 2001 nos Estados Unidos, e que rotineiramente eram utilizadas nas diferentes faixas etárias especificando-se os diversos componentes com potencial alergênico³.

Algumas vacinas usadas em situações especiais (contra a raiva humana, febre tifóide, febre amarela, rotavírus e cólera) também apresentavam a gelatina como responsável pelo desenvolvimento de reações alérgicas³.

Quadro I - Vacinas licenciadas nos Estados Unidos / 2001

Vacina	Tipo	Via	Meios de Cultura	Conservantes	Antibióticos	Estabilizadores	Potenciais para reações
Influenza*	Vírus vivo	IM	Embrião de galinha	Timerosal, formaldeído	Neomicina, polimixina B, gentamicina, estreptomina	Gelatina, polisorbato 80	Látex natural de tampas de borracha, gelatina , antibióticos, timerosal
Lyme*	Recombinante	IM	Sais inorgânicos, vitaminas, silicone	Alumínio, fenoxietanol	Kanamicina	Gelatina, sorbitol	Gelatina , antibiótico, alumínio
Sarampo*	Vírus vivo	IM	Embrião de galinha	---	Neomicina	Gelatina, sorbitol	Gelatina , antibiótico
Caxumba*	Vírus vivo	IM	Embrião de galinha	---	Neomicina	Gelatina, sorbitol	Gelatina , antibiótico
Pertussis*	Toxóide acelular	IM	Meio Stainer-Scholte modificado	Timerosal	---	Gelatina, sorbitol	Gelatina , timerosal
Poliomielite*	Vírus	IM	Células de rim de macaco	Formaldeído, fenoxietanol	Neomicina, estreptomina, polimixina B	Gelatina, proteína sérica de bezerro	Gelatina , antibióticos
Rubéola*	Vírus vivo	IM	Células diploides humanas	---	Neomicina	Gelatina, sorbitol	Gelatina , antibiótico
Varicela*	Vírus vivo	SC	Células de levedo	---	Traços de neomicina	Gelatina	Gelatina , antibiótico

* Vacinas comuns para lactentes, crianças e adultos.
Adaptado de Georgitis e Fasano, 2001

É importante enfatizar que a associação de fatores pode contribuir para o desencadeamento das reações de hipersensibilidade pós-vacinais, por exemplo: presença de múltiplos antígenos; número prévio de doses aplicadas; via de administração utilizada; tipo e concentração de adjuvante, preservativo ou estabilizante; antecedentes de reações alérgicas à vacina ou a algum dos componentes presentes na vacina utilizada. Faz-se necessário uma avaliação complementar ampla e minuciosa com o intuito de se identificar o(s) componente(s) envolvido(s).

Isto pode ser exemplificado com alguns tipos de vacinas que possuem concomitantemente gelatina e ovo (vacina tríplice viral – MMR). Patja et al analisaram amostras de soro de 36 pacientes que tiveram reação de hipersensibilidade após vacina MMR e os resultados sugeriram alergia concomitante à gelatina e ao ovo, carne de galinha e penas, bem como ao leite de vaca ou refletiram reatividade cruzada aos alérgenos⁴.

Na década de 90 a incidência de reação anafilática à vacina MMR nos EUA foi estimada em 0,5 por milhão de doses administradas⁵. No Japão, a frequência de reação anafilática variou entre 6,84 e 10,3 casos por milhão de doses da vacina contendo gelatina na imunização para sarampo, rubéola, caxumba e varicela^{6,7}.

Nos Estados Unidos, entre 1990-1995, somente 33 casos de reações anafiláticas foram registradas em 70 milhões de doses utilizadas de MMR. Inicialmente foi sugerido que a anafilaxia seria causada pela presença da proteína do ovo na vacina, pois os vírus do sarampo e da caxumba são cultivados em fibroblastos de embriões de galinha. Entretanto estas reações do tipo imediatas têm sido descri-

tas em pessoas que toleram ovos. Assim, a anafilaxia pode ser induzida por outros componentes além da proteína do ovo presentes nesta vacina.

Estas reações também consideradas raras no Japão antes de 1993, até um primeiro caso de anafilaxia após vacina contra o sarampo ter sido publicado. Desde então, muitas crianças têm sido notificadas naquele país com reações sistêmicas tipo imediatas, incluindo choque anafilático^{4,8}. Este aumento na incidência de reações tipo anafiláticas foi evidente em crianças que receberam vacinas contendo gelatina especificamente vacina tríplice viral, vacina contra varicela e contra encefalite japonesa. Com a retirada da gelatina ou a substituição por um produto hipoalergênico na formulação das vacinas pelos fabricantes japoneses, desde 1999 observou-se um decréscimo do registro de reações alérgicas⁹.

No Brasil, em meados de 2004, durante a Campanha Nacional de Seguimento contra o Sarampo observou-se aumento na frequência de reações alérgicas após uso da vacina tríplice viral¹⁰, entretanto, a vacina empregada não possui gelatina na sua composição, sugerindo que outros componentes possam estar envolvidos nas reações apresentadas, hipótese cuja verificação está em andamento. A investigação dos eventos adversos pós-vacinais é essencial para que o avanço tecnológico possa idealizar produtos farmacêuticos mais seguros e eficazes.

Gelatina

A gelatina é um produto de propriedades espessantes que se obtém através do tratamento físico-químico do colágeno, principalmente de origem bovina e suína, utiliza-

da no preparo de muitos alimentos e em formulações farmacêuticas incluindo vacinas.

O colágeno é uma proteína estrutural básica e representa cerca de 33% do total de proteínas dos mamíferos sendo o componente essencial dos tecidos e sistema esquelético. É um material extracelular produzido pelos fibroblastos e sua estrutura molecular está constituída por três cadeias de polipeptídeos entrelaçadas formando uma tríplice hélice, com uma unidade macromolecular denominada tropocolágeno.

As macromoléculas de tropocolágeno agrupam-se entre si constituindo estruturas chamadas fibrilas de colágeno que se ordenam de diferentes formas.

Através de métodos bioquímicos, imunológicos e microscopia eletrônica pode-se discriminar em uma primeira etapa 5 tipos de fibras colágenas.

O colágeno tipo I, considerado o mais importante do ponto de vista estrutural, predomina em ossos, cartilagem e derme. Caracteriza-se por ser constituído por duas cadeias que se denominam alfa 1, e uma segunda cadeia que se denomina alfa 2, que possuem uma seqüência de aminoácidos distintas. São fibras fortemente birrefringentes ao microscópio de polarização e coram-se seletivamente com corante específico.

A conversão do colágeno insolúvel em gelatina solúvel constitui a transformação essencial de sua elaboração industrial. O processo pode levar a diferentes tipos de gela-

tinhas dependendo das rupturas nas junções intramoleculares. A forma hidrolisada contém cerca de 95% de proteína pura e a hidrólise resulta em gel de baixo peso molecular e baixo ponto de fusão.

Exemplos de produtos farmacêuticos injetáveis com gelatina

Entre os produtos farmacêuticos injetáveis, a gelatina é um componente de expansores plasmáticos, usados na Europa. Estes incluem succinilato de gelatina (Gelifusine, Physiogel, Plasmagel, Plasmion), gelatina ligada à uréia (Haemaccel) e oxipoligelatina (Gelifundo).

Potente estabilizador em muitas vacinas, entre as que estão licenciadas nos Estados Unidos citam-se as que possuem gelatina na sua composição em maior concentração: vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola; vacina contra varicela; contra raiva; contra a febre amarela; contra o vírus da encefalite japonesa e contra influenza. Baixas concentrações de gelatina podem ser encontradas em certas marcas de vacina contra a difteria, tétano e pertussis acelar – DTPa⁸.

Mais recentemente a gelatina pode compor produtos derivados de eritropoetina (EPO)¹¹.

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

VACINA	Concentração Gelatina (mcg/dose)
DTPa (Tripepida, 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)*	7500 mcg/0,5 ml
Raiva (RabAvert, Chiron)	12000 mcg/1,0ml
Varicela (Varivax, Merck) *	12500 mcg/0,5ml
Sarampo, Caxumba, Rubéola (Attenuvax, Meruvax II,, Mumpsvax, MMR II *Merck)	14500mcg/0,5ml

* Vacinas licenciadas nos EUA/2004 (Plotkin, 2004)

Fisiopatologia e Achados Clínico-Laboratoriais das Reações Alérgicas desencadeadas pela Gelatina

Reações anafilactóides foram descritas após o uso de expansores plasmáticos contendo gelatina em cerca de 0,1% dos casos, incluindo dois casos fatais. Alguns investigadores descreveram mecanismos não imunológicos para estas reações, enquanto outros sugeriram que a imunoglobulina E (IgE) pode ser responsável pela reatividade a testes cutâneos para soluções de gelatina em alguns casos.

Desde então, muito se estuda sobre os mecanismos imunológicos envolvidos nas reações alérgicas à gelatina, especialmente em vacinas. As reações podem ser definidas como imediatas e não imediatas, segundo o tempo de aparecimento após a exposição ao produto¹¹.

Reações Imediatas

As reações IgE dependentes (tipo I) constituem o mecanismo mais importante nas reações de hipersensibilidade pela gelatina, devido a anafilaxia ser uma condição clínica com potencial risco 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 manifes-

tações 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.

Achados clínicos incluem palidez, eritema difuso, urticária, angioedema, rinite, conjuntivite, sibilância, estridor laríngeo, hiperperistalse, hipotensão, arritmias cardíacas e choque hipovolêmico. Óbitos resultam da obstrução de vias aéreas causada por edema de laringe ou broncoespasmo ou colapso cardiovascular devido ao relaxamento e transudação de fluidos do espaço intravascular. Autópsia destes casos revela edema tissular difuso⁸.

Em 1993, Kelso e cols. detectaram anticorpos da classe IgE específicos para a gelatina em uma jovem de 17 anos que fez reação anafilática após vacina MMR. 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 epitopos¹².

O componente com maior alergenicidade parece ser a cadeia do tipo alfa 2. Crianças com anafilaxia após vacinas monovalentes contra o sarampo, rubéola ou caxumba, possuíam anticorpos IgE específicos para gelatina bovina que ligavam-se em sítios localizados na cadeia alfa 2, além disso, observou-se a liberação de histamina por mastócitos sensibilizados especificamente por esta cadeia¹³.

Mais tarde, identificou-se o maior epitopo para IgE da cadeia alfa 2 do colágeno bovino tipo I em pacientes com alergia à gelatina. Supõe-se que o grau de anafilaxia causada por gelatina em vacinas poderá ser reduzido através da digestão enzimática dos sítios de ligação específicos para a IgE da cadeia alfa 2 do colágeno^{14,15}.

Em 1996, Sakaguchi e cols¹⁶ publicaram um estudo de 26 crianças com anafilaxia após vacina, das quais nove desenvolveram quadro grave com manifestações cutânea (urticária ou angioedema) associadas a obstrução de vias aéreas ou choque anafilático (hipotensão e colapso vascular); dez tiveram manifestações não graves (urticária sistêmica e/ou respiração ruidosa e tosse e/ou outros sintomas) e sete tiveram somente urticária.

Sete das 26 crianças estudadas tiveram manifestação alérgica após a ingestão de alimentos contendo gelatina (duas crianças tiveram reações antes da vacina e cinco após um mês da vacinação). Em 24 das 26 crianças, os valores de anticorpos IgE específicos para gelatina distribuíram-se de 1,2 a 250 UI/mL. Não houve correlação entre os níveis de IgE específicos para a gelatina e a ocorrência de reações alérgicas com a ingestão de alimentos compostos por gelatina.

É importante salientar que as vacinas e os alimentos podem conter gelatina bovina e suína e, neste trabalho a atividade sérica das IgE específicas para a gelatina bovina e suína correlacionava-se com os níveis de anticorpos anti-gelatina 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 que a suína, e somente duas não possuíam IgE para gelatina bovina e suína.

Assim a gelatina contida nos alimentos e vacinas pode ser a causa da sensibilização prévia nas crianças que desenvolvem reações alérgicas após receberem vacina contendo gelatina sugerindo a possibilidade de uma reação cruzada entre as diferentes fontes de gelatina¹⁶.

Reatividade cruzada entre gelatinas produzidas de diferentes espécies de mamíferos, provenientes do boi, porco, canguru, porquinho-da-índia, rato e camundongo, implica na existência de porção estrutural antigênica comum¹⁷.

No entanto parece não haver reatividade cruzada entre gelatinas de mamíferos e a derivada de peixe¹⁸. Conclui-se que a gelatina derivada de peixe poderá ser uma alternativa para as de origem bovina ou suína, devido ao baixo risco de reação tipo anafilática.

Crianças com reações sistêmicas do tipo imediatas após a vacina contra a varicela e contra o vírus da encefalite japonesa têm IgE anti-gelatina^{19,20}.

Os alimentos infantis contendo gelatina podem ser importante fator para a sensibilização das crianças pequenas, especialmente atópicas, embora a qualidade e a quantidade de antígenos contidos na gelatina alimentar possam ser reduzidos ou modificados pelo processo digestivo.

No Japão, apesar da substituição de muitas vacinas por fórmulas isentas de gelatina, ainda esta é encontrada em muitos alimentos infantis e medicamentos. Têm sido descritos casos de reação anafilática após o uso de supositórios de hidrato de cloral, os quais contêm gelatina (231mg/dose), usados como sedativos na realização de exames complementares^{21,22}. A antigenicidade da gelatina absorvida do supositório parece estar intacta devido o mesmo atingir a corrente sanguínea diretamente pela mucosa retal. Assim supositórios devem ser usados com a mesma precaução que as vacinas que contêm gelatina.

Ocorre o efeito *booster* de anticorpos IgE anti-gelatina em crianças previamente sensibilizadas através de vacinas e/ou alimentos. Em fase inicial o risco de reações sistêmicas à gelatina, tanto oral quanto parenteral, é baixo entre tanto repetidas exposições à gelatina podem sensibilizar e progressivamente predispor a futuras e graves reações.

A vacina tríplice bacteriana acelular (DTPa) é considerada pouco reatogênica, após a sua aplicação pode ser referido febre e reação local (eritema e edema), contudo sucessivas exposições pode levar ao desenvolvimento de alergia à gelatina. O processo de sensibilização primária permanece ainda desconhecido²³⁻²⁵.

Uma relação entre vacinação com tríplice bacteriana acelular 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 al²³. Pool et al também obtiveram associação similar nos Estados Unidos²⁶.

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? quais indivíduos com sensibilização estabelecida pela gelatina contida na DTPa desenvolverão IgE específica e qual o tempo de duração deste processo?²⁷

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 exibem resposta proliferativa de linfócitos à gelatina. No entanto, somente aqueles com reações imediatas expressam 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 específica²⁸.

Não se sabe porque somente alguns indivíduos produzem anticorpos IgE para gelatina e tantos outros não desenvolvem sensibilidade após inoculação com vacina DTPa. Para responder esta questão e porque as reações são mais comuns no Japão foi pesquisada a associação de fenótipos de reações com a frequência de HLA classe I e II.

Há associação entre HLA-DR9, próprio de orientais, em 56% de pacientes com IgE específica para gelatina, comparando a 24% da população geral²⁹.

Em outro estudo, 49 crianças que tiveram reação imediata a vacinas contendo gelatina foram comparadas a um grupo controle e observou-se frequência aumentada de HLA-DQB1 e DPB1, e frequência diminuída de HLA-DRB1³⁰.

Reações Não- Imediatas

Além da reação do tipo anafilática, outro tipo de reação de hipersensibilidade foi descrita em indivíduos que receberam vacinas contendo gelatina. Consiste em manifestações cutâneas generalizadas (*rash* leve/urticária/angioedema) ou localizadas no local da injeção (eritema, endurecimento) com início após algumas horas da vacinação (2-48h).

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. Concluíram que a resposta imunológica mediada por células tem um papel importante na patogênese das reações não imediatas e está associada com a ativação de linfócitos T específicos para a gelatina³¹.

Taniguchi et al 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, entre os 14 controles, não se observou a presença de linfócitos T específicos para a gelatina. 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 tem resposta linfocitária *in vitro*. Gelatina é um antígeno que estimula linfócito T, o que justifica reações de hipersensibilidade tardia à imunização com vacinas que a contêm³².

Reações não imediatas em pacientes com ausência de anticorpos IgE específicos para a gelatina podem ser desencadeadas pela ativação de linfócitos T, assim como pela produção de anticorpos IgG. Alguns investigadores acreditam que as reações IgG-dependentes participem na patogênese das reações de hipersensibilidade e postulam que os anticorpos IgG possam atuar como anticorpo sensibilizante, especificamente IgG₄.

Miyazawa et al 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 que não possuíam IgE específica para a ge-

latina. Entre 75 crianças, 29% tinham IgG e somente 8% IgG₄ anti-gelatina, sugerindo a possibilidade de participarem em algumas reações não imediatas à gelatina³³.

Seqüencialmente foram publicados casos clínicos com manifestações cutâneas que apareceram no período de 2 a 48 horas após a aplicação vacinal contra varicela³⁴ e contra o vírus da encefalite japonesa³⁵ demonstrando a possibilidade de reação imune não imediata em pessoas sensibilizadas para a gelatina devido à presença de IgG anti-gelatina, porém o mecanismo imunológico ainda não foi estabelecido.

Sumário dos principais artigos consultados nesta revisão:

Autor/Ano	Nº casos	Tipos de Reações	Dados Laboratoriais
Sakaguchi et al, 1996	26	Imediatas	IgE anti-gelatina (92,3%)
Sakaguchi et al, 1997	4	Imediatas	IgE anti-gelatina (100%)
Kumagai et al, 1997	6	Imediatas	IgE anti-gelatina (100%) Resposta LT* (100%)
	21	Não Imediatas	IgE anti-gelatina (0) Resposta LT* (81%)
Sakaguchi et al, 1998	12	Imediatas	IgE anti-gelatina (50%)
Taniguchi et al, 1998	76	Não Imediatas	IgE anti-gelatina (3,9%) Resposta LT* (80,3%)
Miyazawa et al, 1999	30	Imediatas	IgE anti-gelatina (100%) IgG anti-gelatina (100%) IgG ₄ anti-gelatina (96,7%)
	75	Não Imediatas	IgE anti-gelatina (0) IgG anti-gelatina (29,3%) IgG ₄ anti-gelatina (8,0%)
Sakaguchi et al, 2000	21	Não Imediatas	IgE anti-gelatina (9,5%) IgG anti-gelatina (28,6%)
Sakaguchi et al, 2001	10	Imediatas	IgE anti-gelatina (100%)
	28	Não Imediatas	IgE anti-gelatina (3,6%) IgG anti-gelatina (32,1%)
Pool et al, 2002	22	Imediatas	IgE anti-gelatina (27,3%)

* Resposta LT= resposta imune com linfócitos T específicos para a gelatina.

Abordagem frente a um caso de reação alérgica à gelatina

Não há recomendação oficial para testes cutâneos ou dessensibilização à gelatina. 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 MMR apresentam reação de hipersensibilidade à gelatina e possuem alto risco para anafilaxia com a exposição subsequente a esta substância. Assim, nestes casos há necessidade de avaliação específica ao uso prévio de vacinas contendo gelatina⁸.

Testes cutâneos de pacientes previamente sensibilizados devem ser considerados, porém ainda não há protocolo estabelecido. Usualmente a gelatina nas vacinas é de origem suína, enquanto que as gelatinas alimentares são de origem bovina, então uma história alimentar negativa não exclui a possibilidade de reação às vacinas que contêm gelatina³.

Determinação de anticorpos IgE pode ser usada como triagem de sensibilização para componentes vacinais comuns, como gelatina ou ovo de galinha. Entretanto sensibilização ao ovo em particular, não necessariamente prevê reação à vacina MMR. A substituição da vacina faz-se necessária em pacientes com história alimentar fortemente positiva a outros componentes além da proteína do ovo contidos na vacina.

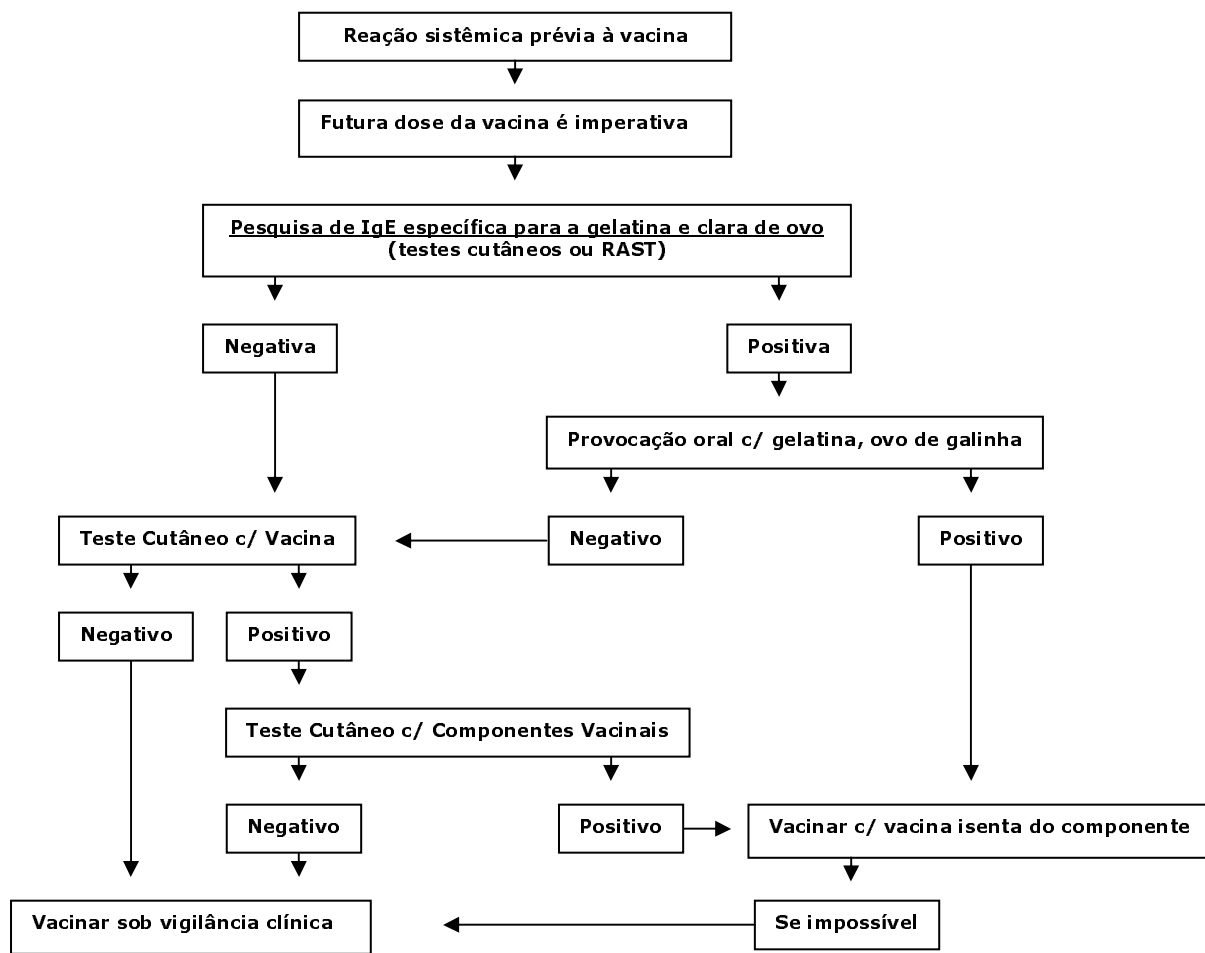
Se não há possibilidade de substituição vacinal, esta deverá ser administrada em ambiente adequado para o atendimento de possível quadro anafilático.

Se IgE específica não é detectada no soro, testes cutâneos podem ser realizados na tentativa de se identificar o agente causal. Devido ao risco de anafilaxia na realização dos testes, diluições vacinais são utilizadas em pacientes com história de reações anafiláticas. O valor preditivo do teste cutâneo ao ovo é limitado por resultados falso positivos e não foi estabelecido para outros alérgenos.

Um teste cutâneo positivo para a vacina deve ser avaliado também para os componentes individuais vacinais. Se o componente é identificado como uma provável causa, uma vacina isenta desse componente deverá ser usada na próxima dose.

Pacientes com teste cutâneo negativo devem ser vacinados em local adequado para o atendimento de possível reação anafilática. Imunização em doses graduais tem sido sugerida, mas o seu valor não está definido³⁶.

Fluxograma - Manejo de reação alérgica sistêmica prévia à dose subsequente de vacina



Adaptado de Grüber e Niggemann, Allergy 2002

Conclusão

A associação de fatores genéticos, uso de vacinas, drogas e/ou alimentos contendo gelatina podem induzir sensibilização a esta substância. A exposição seqüencial a esses produtos desencadeia reação de hipersensibilidade.

Vários mecanismos imunológicos, ainda não totalmente esclarecidos, estão envolvidos na fisiopatologia das manifestações alérgicas. Recomenda-se verificar o nível de IgE

específico para a gelatina dos pacientes para se prevenir choque anafilático induzido pela gelatina quando da administração de produto que a contenha²³.

Uma história de hipersensibilidade a alimentos contendo gelatina ou a outras vacinas contendo gelatina, associada ao teste cutâneo positivo para gelatina suporta o diagnóstico. Contudo, uma história de reação associada a alimento não é essencial, e um teste cutâneo com a vacina que será utilizada é aconselhável.

Hipersensibilidade à gelatina não é uma contra-indicação absoluta de vacinas que a contenham, e pode ser manejada com produtos alternativos (livres de gelatina) ou com procedimentos de dessensibilização sob condições controladas se vacinas livres de gelatinas não forem disponibilizadas³⁷.

Referências

- Moylett EH, Hanson C. Mechanistic actions of the risks and adverse events associated with vaccine administration. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1010-20.
- Eseverri JL, Ranea S, Marin A. Reacciones adversas a vacunas. *Allergol et Immunopathol* 2003; 31: 125-38.
- Georgitis JW, Fasano MB. Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccination-related adverse events. *Current Allergy Reports* 2001; 1:11-47.
- Patja A, Kiljunen SM, Davidkin I, Paunio M, Peltona H. Allergic Reactions to Measles-Mumps-Rubella Vaccination. *Pediatrics* 2001; 107: 1-7.
- CDC update: Vaccine side effects, adverse reactions, contra-indications and precautions. *MMWR* 1996;45 (PR-12):1-35.
- Sakaguchi M, Nakayama T, Fujita H, Toda M, Inouye S. Minimum estimated incidence in Japan of anaphylaxis to live virus vaccine including gelatin. *Vaccine* 2001; 19:431-6.
- Sakaguchi M, Nakashima K, Takahashi H, Nakayama T, Fujita H, Inouye S. Anaphylaxis to Japanese encephalitis vaccine. *Allergy: Immunol Allergy Eur J* 2001; 56: 804-5.
- Madaan A, Maddox DE. Vaccine allergy: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003; 23:555-88.
- Nakayama T, Aizawa C. Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports or allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 591-92.
- Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Eventos adversos pós-vacinais na campanha de seguimento contra sarampo no Brasil em 2004. Brasília. [Nota Técnica Nº97/04].
- Sakaguchi M, Inouye S. Systemic Allergic Reactions to Gelatin Included in Vaccines as a Stabilizer. *Jap J Infect Dis* 2000; 53:189-95.
- Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:867-872.
- Sakaguchi M, Hori H, Hattori S, Irie S, Imai A, Yanagida M et al. IgE reactivity to $\alpha 1$ and α chains of bovine type I collagen in children with bovine gelatin allergy. *J. Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 695-99.
- Hori H, Hattori S, Inoye S, Kimura A, Irie S, Miyazawa H et al. Analysis of the major epitope of the $\alpha 2$ chain of bovine type I collagen in children with bovine gelatin allergy. *J. Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 652-57.
- Kumagai T, Nakayama T, Kamada M, Igarashi C, Yuri K, Furukawa H et al. The lymphoproliferative response to enzymatically digested gelatin in subjects with gelatin hypersensitivity. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30:1430-35.
- Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food Allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions including anaphylaxis to vaccines. *J. Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 1058-61.
- Sakaguchi M, Hori H, Ebihara T, Irie S, Yanagida M, Inouye S. Reactivity of the immunoglobulin E in bovine gelatin-sensitive children to gelatins from various animals. *Immunology* 1999; 96: 286-90.
- André F, Cavagna S, André C. Gelatin prepared from tuna skin: A risk factor for fish allergy or sensitization? *Int Arch Allergy Immunol.* 2003; 130: 17-24.
- Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda K, Sano Y, Fujita H, Miura T et al. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. *J. Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 263-64.
- Sakaguchi M, Inouye S. Two patterns of systemic immediate-type reactions to Japanese encephalitis vaccines. *Vaccine* 1998; 16: 68-69.
- Sakaguchi M, Inouye S. Anaphylaxis to gelatin-containing rectal suppositories. *J. Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 1033-34.
- Yamada A, Ohshima Y, Tsukahara H, Hiraoka M, Kimura I, Kawamitsu T et al. Two cases of anaphylactic reaction to gelatin induced by a choral hydrate suppository. *Pediatrics International* 2002; 44:87-89.
- Sakaguchi M, Yoshida T, Asahi T, Aoki T, Miyatani Y, Inoyne S. Development of IgE antibody to gelatin in children with systemic immediate-type reactions to vaccines. *J. Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 720-214.
- 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. *J. Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 321-25.
- Sakaguchi M, Inouye S. IgE sensitization to gelatin: the probable role of gelatin-containing diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccines. *Vaccine* 2000;18: 2055-58.
- Pool V, Braun M, 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; 110:1-9.
- Kumagai T, Ozaki T, Kamada M, Igarashi C, Yuri K, Furukawa H et al. Gelatin-containing diphtheria-tetanus-pertussis(DTP) vaccine causes sensitization to gelatin in the recipients. *Vaccine* 2000; 18:1555-56.
- Ohsaki M, Tsutsumi H, Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Furukawa H et al. The relevance of Th1 and Th2 cells in immediate and nonimmediate reactions to gelatin-containing vaccine. *J. Allergy Clin Immunol.* 1999; 103:276-81.
- Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Saito A, Okui T, Yano S, et al. A strong association between HLA-DR 9 and gelatin allergy in the Japanese population. *Vaccine* 2001; 19: 3273-76.
- Sakaguchi M, Nakayama T, Kaku H, Taniguchi K, Saito S, Kimura A et al. Analysis of HLA in children with gelatin allergy. *Tissue Antigens* 2002;59:412-16.
- Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Umetsu A, Kawamura N, Ikeda K et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J. Allergy Clin Immunol.* 1997; 100: 130-34.
- Taniguchi K, Fujisawa T, Ihara T, Kamiya H. Gelatin-induced T-cell activation in children with nonanaphylactic-type reactions to vaccines containing gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 1028-32.
- Miyazawa H, Saitoh S, Kumagai T, Yamanaka T, Yasuda S, Yokota YT et al. Specific IgG to gelatin in children with systemic immediate- and nonimmediate-type reactions to measles, mumps and rubella vaccines. *Vaccine* 1999; 17: 2176-80.
- Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Sensitization to gelatin in children with systemic non-immediate-type reactions to varicella vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:341-44.
- Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Specific IgE and IgG to gelatin in children with systemic cutaneous reactions to Japanese encephalitis vaccines. *Allergy* 2001; 56: 536-39.
- Grüber C, Niggemann B. A practical approach to immunization in atopic children. *Allergy* 2002; 57: 472-79.
- Martin BL, Nelson MR, Hershey JN, Engler RJM. Adverse Reactions to Vaccines. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24:263-75.

Correspondência:

Dra. Iolanda Maria Novadzki
Rua General Carneiro, 181 - 14º Andar
80.060-900 – Curitiba - PR
E-mail: iolandaz@pr.gov.br