



## CARTAS - INVESTIGAÇÃO

### Eventos adversos da vacina da febre amarela em pacientes com urticária crônica: avaliação de doentes tratados com e sem omalizumabe e controles saudios ☆☆☆



Prezado Editor,

Atualmente, o tratamento da urticária crônica (UC) segue um consenso internacional. Quando a UC não responde a anti-histamínicos por até quatro semanas, orienta-se o uso do omalizumabe na dose de 300 mg subcutâneo (SC) a cada quatro semanas, por pelo menos seis meses.<sup>1,2</sup> Há contraindicação formal de vacinação com vírus vivo atenuado em pacientes utilizando imunobiológicos.

A partir de julho de 2017, no Brasil, houve uma epidemia de febre amarela (FA); a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou a imunização com a vacina da febre amarela (VFA) na dose fracionada, em caráter temporário, como estratégia de bloqueio da doença.<sup>3-5</sup>

Como o omalizumabe age exclusivamente na IgE dos mastócitos e basófilos, e não atua na imunidade celular, nosso grupo recomendou a VFA em doentes com UC, moradores de áreas de risco para a FA.<sup>6</sup>

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a ocorrência de reações adversas à VFA nos doentes com UC com e sem uso de omalizumabe e/ou anti-histamínico. Como objetivo secundário, foi avaliado o motivo da não vacinação por alguns pacientes em uso de omalizumabe. Conduziu-se um estudo transversal e observacional coletando os dados demográficos de 89 doentes com UC que estavam em seguimento no ambulatório de urticária, no período entre janeiro e abril de 2019.

Um questionário foi aplicado aos pacientes com UC e a pessoas saudias, sobre eventos adversos à imunização 30 dias após a vacinação, e outro questionário para os doentes com UC que não receberam a imunização, a fim de se conhecer a motivação que os levaram a não receber a VFA. Foram excluídos os doentes que não concordaram em participar do trabalho e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o nº 2.853.158.

Os pacientes foram divididos nos seguintes grupos: (Grupo I) 48 pacientes com UC em uso ou não de omalizumabe/anti-histamínico que receberam a VFA, (grupo III) 41 pacientes com UC que não receberam a VFA e (grupo IIA) 30 indivíduos normais (saudios) que fizeram uso da VFA (grupo A). No grupo I, 48 indivíduos receberam a VFA – 30 deles estavam em uso de omalizumabe (grupo B), e 18 não utilizavam omalizumabe (grupo C, *fig. 1*).

As variáveis qualitativas foram apresentadas por frequência absoluta e frequência relativa, e as variáveis quantitativas foram apresentadas por média, desvio-padrão, valores máximo e mínimo, mediante teste de normalidade dos dados de Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ). Para comparar as variáveis qualitativas foi utilizado o teste exato de Fischer. Para todas as análises, o nível de significância adotado foi  $\alpha = 0,05$ . O programa estatístico utilizado foi Stata versão 1.

Foram aplicados questionários aos 89 pacientes com UC, e aos 30 indivíduos saudios que receberam a VFA (*fig. 1*). Na *tabela 1* estão os resultados dos dados demográficos, subtipos de UC e tratamento dos pacientes incluídos no estudo no período entre janeiro e abril de 2019.

Dos pacientes com UC, 48 (53,93%) receberam a VFA concomitante ao tratamento e 41 (46,07%) não a receberam. Todos os 48 pacientes que tomaram a VFA responderam ao questionário sobre reações adversas. A maioria dos pacientes (89,58%) não referiu nenhuma reação adversa à vacina, em concomitância com o tratamento com o omalizumabe. Foram relatados três (6,25%) casos com reação local à aplicação da VFA, um (2,08%) de astenia e um (2,08%) com exacerbação da doença apresentando angioedema.

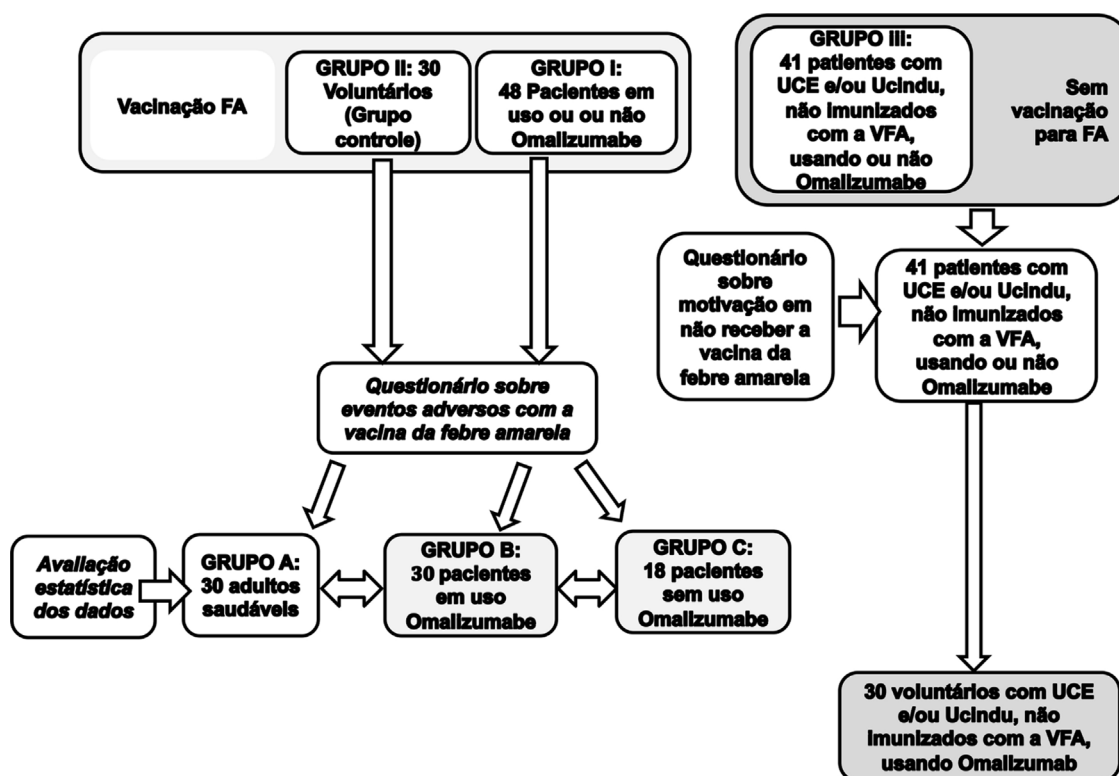
Ao grupo de pacientes com UC que respondeu não ter tomado voluntariamente a VFA, a maioria (31,71%) não procurou a imunização em virtude de já ter sido imunizado anteriormente ao tratamento da UC; 26,83% referiram "Foi informado que não deveria tomar por causa do tratamento por outro profissional da saúde"; 21,95% referiram "Decidiu não tomar"; 12,20% tiveram "Receio de tomar a vacina devido à doença". Os demais pacientes responderam ao questionário com as seguintes afirmações:

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.09.009>

☆ Como citar este artigo: Almeida LR, Criado RF, Criado PR, Ensina LF, Abdalla BMZ, Quaresma JAS. Adverse events of the yellow fever vaccine in chronic urticaria: evaluation of patients treated or not with omalizumab compared to healthy individuals. *An Bras Dermatol.* 2021;96:497-9.

☆☆ Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.



**Figura 1** Fluxograma da coleta de dados de doentes com urticária crônica imunizados e não imunizados com a vacina da febre amarela e indivíduos sadios imunizados com a mesma vacina.

**Tabela 1** Dados demográficos, tipo de urticária, uso do omalizumabe e imunização contra a febre amarela entre os 89 doentes com urticária participantes do estudo

Características dos doentes	Frequência	%
<b>Gênero</b>		
Masculino	15	16,85
Feminino	74	83,15
<b>Classificação da urticária</b>		
UCE	71	79,78
UCindu	4	4,49
UCE + UCind	14	15,73
<b>Manifestações clínicas</b>		
UC + angiodema	63	70,79
UC isolado	25	28,09
Angiodema isolado	1	1,12
<b>Uso de omalizumabe</b>		
Não	35	39,33
Sim	54	0,67
<b>Tomou a vacina de febre amarela?</b>		
Não	41	46,07
Sim	48	53,93

UC, urticária crônica.

“Não teve tempo, orientado a não tomar a vacina por causa de cirurgia bariátrica” e “Orientada a não tomar a vacina devido à gravidez” – cada resposta destas compreendeu 2,44% das respostas.

Na **tabela 2** encontram-se descritos os eventos adversos em 30 indivíduos sadios, 30 doentes com UC tratados com omalizumabe e 18 doentes com UC sem uso de omalizumabe.

A análise estatística, utilizando o teste exato de Fisher, não demonstrou diferenças entre a presença ou não de reações adversas entre os grupos A (indivíduos sadios), B (doentes com UC tratados com omalizumabe) e C (doentes com UC sem uso de omalizumabe), com  $p = 0,553$ .

Não há relatos na literatura a respeito do uso de omalizumabe concomitante à imunização contra a FA. A imunização contra a FA nos pacientes com UC em uso de omalizumabe foi aconselhada, pois as reações mediadas pela IgE, nos mastócitos e basófilos, não são cruciais ao combate de infecções virais.

Apenas três pacientes (6,25%) mencionaram reação cutânea no local da aplicação da vacina. A frequência desse evento é de 4% na população que recebe a VFA.<sup>6</sup> Um indivíduo (2,08%) referiu astenia. A ocorrência de manifestação sistêmica é de 1% a 6% dos indivíduos. Por fim, um paciente (2,08%) referiu exacerbação do angioedema ao tomar a vacina, o que pode estar ligado tanto a uma possível reação à VFA quanto à flutuação na atividade do controle da urticária em tratamento.

Comparando-se os grupos doentes em uso do omalizumabe que tomaram a VFA e doentes com UC sem omalizumabe que tomaram a VFA, não houve diferença estatística. No grupo controle das 30 pessoas sadias comparando-se aos 30 doentes com UC que faziam uso do omalizumabe e tomaram a VFA também não se observou diferença estatística em relação aos efeitos adversos.

**Tabela 2** Comparação entre o relato de reações adversas atribuídas à vacinação contra a febre amarela, entre indivíduos saudios (grupo A), doentes com urticária crônica tratados com omalizumabe (grupo B) doentes com urticária crônica sem uso de omalizumabe (grupo C)

Grupos de indivíduos	Reações adversas atribuídas à vacina contra febre amarela					Total
	Nenhuma	Reação cutânea local	Astenia	Exacerbação do angioedema	Febre	
Grupo A	25 (83,33%)	3 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (6,67%)	30 (100%)
Grupo B	27 (90%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	0 (0,0%)	30 (100%)
Grupo C	16 (88,89%)	2 (11,11%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	18 (100%)
Total	68 (87,18%)	6 (7,69%)	1 (1,28%)	1 (1,28%)	2 (2,56%)	78 (100%)

Nosso estudo mostrou que os doentes com UC em tratamento com anti-histamínicos e/ou omalizumabe não referiram eventos adversos após a imunização contra a FA, quando comparados aos indivíduos saudios, sem UC, que receberam a imunização no mesmo período, com a mesma vacina fornecida pelo Ministério da Saúde do Brasil.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Laura Ramos de Almeida: Análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Roberta Fachini Criado: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Paulo Ricardo Criado: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Luis Felipe Ensina: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; revisão crítica da literatura.

Beatrice Martinez Zugaib Abdalla: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Juarez Antônio Simões Quaresma: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; revisão crítica da literatura.

### Conflito de interesses

Nenhum.

### Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde divulga balanço de um ano da febre amarela [Internet]. 2018 Dez. 8 [cited

2018 Dez 27]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/ministerio-da-saude-divulga-balanco-de-um-ano-da-febre-amarela>>.

2. Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Reis VMS. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. *An Bras Dermatol*. 2015;90:74-89.
3. Sociedade Brasileira de Infectologia. [Internet]. Vacina contra febre amarela informativo para profissionais de saúde [Internet]. 2018 Jan 30 [cited 2019 Jan 3]. Disponível em: [www.infectologia.org.br](http://www.infectologia.org.br).
4. Visser LG. Fractional-dose yellow fever vaccination: how much more can we do with less? *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:390-3.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Contraindicações para a Vacina de Febre Amarela [Internet]. [cited 2019 Mar 23]. Disponível em: <[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)>.
6. Menezes Martins R, Fernandes Leal ML, Homma A. Serious adverse events associated with yellow fever vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:2183-7.

Laura Ramos de Almeida <sup>id a</sup>, Roberta Fachini Criado <sup>id a</sup>, Paulo Ricardo Criado <sup>id a</sup>, Luis Felipe Ensina <sup>id b</sup>, Beatrice Martinez Zugaib Abdalla <sup>id a,\*e</sup> Juarez Antônio Simões Quaresma <sup>id c</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina, Centro Universitário Saúde ABC, Santo André, SP, Brasil

<sup>b</sup> Divisão de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual do Pará, Belém, PA, Brasil

\* Autor para correspondência.

E-mail: [dra.beatrice.abdalla@gmail.com](mailto:dra.beatrice.abdalla@gmail.com) (B.M. Abdalla).

Recebido em 14 de junho de 2020; aceito em 3 de setembro de 2020

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2020.09.027>

2666-2752/ © 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).