

Reacções alérgicas a vacinas

Allergic reaction to vaccines

Rev Port Imunoalergologia 2007; 15 (6): 465-483

Rodrigo Rodrigues Alves¹, Ângela Gaspar², Manuel Branco Ferreira¹

¹ Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa (Director: Manuel Pereira Barbosa).

² Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa (Director: José Rosado Pinto).

RESUMO

O impacto da vacinação na saúde pública é inestimável. Com excepção da distribuição de água potável, nenhuma outra intervenção teve ao longo dos anos um efeito tão importante na redução das doenças e da mortalidade precoce. Em Portugal, o Programa Nacional de Vacinação (PNV) iniciou-se em 1965 e, mais recentemente, em Janeiro de 2006, foi aprovado o novo PNV. É importante, no entanto, compreender a relevância das reacções adversas às vacinas, uma vez que esta terapêutica é administrada não a indivíduos doentes mas a indivíduos saudáveis, o que reduz consideravelmente a admissibilidade de efeitos secundários. Desta forma, uma melhor compreensão das reacções às vacinas permite um correcto diagnóstico e uma selecção mais apropriada das vacinas, aumentando a aceitação da imunização pela comunidade.

Palavras-chave: Vacinas, alergia, ovo, gelatina.

ABSTRACT

The impact of vaccination in public health is unquestionable. With the exception of potable water distribution, none other intervention had such an effect in the reduction of diseases and child mortality. In Portugal, the National Vaccination Programme (NVP) was initiated in 1965 and more recently, in January of 2006, the new NVP was approved. It is crucial to understand the importance of vaccine adverse reactions because vaccines are administered to healthy individuals, which reduces the admissibility of secondary effects. In such a way, better understanding of vaccine adverse reactions allows a correct diagnosis and a more appropriate selection of vaccines, increasing the acceptance of immunization in the community.

Key-words: Vaccines, allergy, egg, gelatine.

INTRODUÇÃO

As vacinas definem-se como preparações farmacológicas contendo substâncias imunogénicas capazes de induzir imunidade específica contra um agente infeccioso. São administradas a crianças e adultos saudáveis com o intuito de proteger a saúde do indivíduo e, indirectamente, a saúde da comunidade¹.

Os primeiros relatos de tentativa de imunização activa datam de 1000 a.C., na Índia, onde se procedia à inoculação do conteúdo das pústulas de varíola de indivíduos infectados em indivíduos sãos, com vista a conferir protecção a esta enfermidade. Este método foi designado por variolização e o seu uso estendeu-se pelo Médio Oriente e África, chegando à Europa Ocidental no início do século XVIII por intermédio de Lady Mary Montagu, filha do embaixador britânico em Istambul, que observou os turcos a realizarem esta prática. Este método foi largamente utilizado no Reino Unido e nos Estados Unidos da América (EUA) até virem a público as investigações do cirurgião inglês Edward Jenner, publicadas em 1798. Jenner investigou uma crença, comum entre os camponeses, de que os trabalhadores que lidavam com vacas com *cowpox* desenvolviam uma condição benigna conhecida por *vaccinia* e posteriormente não eram contagiados com varíola. Jenner inoculou, com pus de *cowpox*, um rapaz de 8 anos, que nunca havia tido varíola nem *vaccinia*. O rapaz teve sintomas benignos de *vaccinia* e, posteriormente, foi inoculado com o vírus da varíola humana, mas não desenvolveu a doença. Em resultado dessa observação, o vírus causador da *cowpox* passou a substituir o vírus da varíola na técnica de variolização, originando uma mortalidade muito inferior à deste último². Um século mais tarde, Louis Pasteur, não apenas identificou a relação de causalidade entre as doenças infecciosas e certos microrganismos, mas também demonstrou que era possível prevenir as mesmas através da inoculação de microrganismos atenuados, conseguindo-se assim uma imunidade duradoura. Pasteur descobriu que culturas antigas de vibrião colérico, nas quais o meio de cultura não tinha sido regular-

mente renovado, causavam uma infecção apenas muito moderada de cólera quando inoculadas em galinhas. Em homenagem a Jenner deu então o nome de vacina a qualquer preparação de um agente patogénico atenuado que fosse posteriormente usado na imunização de uma doença infecciosa³.

Entre 1900 e 1956, a utilização das vacinas esteve praticamente restringida aos países industrializados. A primeira implementação à escala planetária deu-se com a vacina antivariola e iniciou-se em 1956, com o patrocínio da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Em Portugal, o Programa Nacional de Vacinação (PNV) iniciou-se em 1965 com a vacina contra a poliomielite. A esta seriam acrescentadas, em 1966, a antitosse convulsa, a antidifteria, a antitétano e a antivariola. Em 1974 e 1987, as vacinas contra o sarampo, a rubéola e a parotidite epidémica foram adicionadas ao PNV.

Mais recentemente foi aprovado pelo despacho ministerial n.º 4570/2005 de 9 de Dezembro de 2004, publicado no *Diário da República* n.º 43-II Série, de 2 de Março de 2005, o novo PNV. O PNV de 2006 inclui as vacinas contra a tuberculose, a hepatite B, a difteria, o tétano, a tosse convulsa, a poliomielite, a doença invasiva por *Haemophilus influenzae* do serotipo b, o sarampo, a parotidite epidémica, a rubéola e a doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do serogrupo C.

Neste programa, as principais alterações ao PNV de 2000 são as seguintes⁴:

- Substituição da vacina viva atenuada e oral contra a poliomielite (VAP) por uma vacina inactivada e injectável (VIP).
- Substituição da vacina contra a tosse convulsa do tipo Pw (*pertussis whole cell* ou de célula completa) por uma vacina *pertussis* acelular (Pa).
- Introdução de uma vacina combinada, pentavalente, contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa, a doença invasiva por *Haemophilus influenzae* do serotipo b e a poliomielite (DTP_aHibVIP).

- Introdução de vacinas combinadas tetravalentes contendo a Pa.
- Introdução da vacina conjugada contra a doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do serogrupo C (MenC).

O esquema cronológico recomendado é o explicitado na Figura 1.

O impacto da vacinação na saúde pública é, de facto, inestimável. Com excepção da distribuição de água potável, nenhuma outra intervenção teve ao longo dos anos um efeito tão importante na redução das doenças e da mortalidade precoce⁴. É importante, no entanto, compreender a relevância das reacções adversas às vacinas, uma vez que esta terapêutica é administrada não a indivi-

duos doentes mas a indivíduos saudáveis, o que reduz consideravelmente a admissibilidade de efeitos secundários¹. Por outro lado, os efeitos secundários graves associados às vacinas são tão raros que umnexo causal é frequentemente difícil de distinguir da coincidência⁵.

REACÇÕES ADVERSAS A VACINAS

As reacções adversas a vacinas são muito variadas e vão de uma reacção local ligeira a reacções graves e potencialmente fatais. Por este facto, as vacinas devem ser administradas em locais com meios para tratar eventuais reacções anafilácticas e, após ter sido vacinado, o indivíduo deve permanecer em observação pelo menos duran-

Vacinas contra:	Idades										
	Nascimento	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	15 meses	18 meses	5-6 anos	10-13 anos	Toda a vida 10/10 anos
Tuberculose	BCG										
Poliomielite		VIP 1		VIP 2		VIP 3			VIP 4		
Difteria-tétano-tosse convulsa		DTP ₃ 1		DTP ₃ 2		DTP ₃ 3		DTP ₃ 4	DTP ₃ 5	Td	Td
Haemophilus influenzae b		Hib 1		Hib 2		Hib 3		Hib 4			
Hepatite B	VHB 1	VHB 2				VHB 3				VHB ^(b) 1, 2, 3	
Sarampo-parotidite epidémica-rubéola							VASPR 1		VASPR 2 ^(a)		
Meningococo C			MenC 1		MenC 2		MenC 3				

(a) VASPR: nos nascidos em 1983, a VASPR 2 deve ser administrada aos 13 anos.

(b) VHB: aplicável apenas aos nascidos < 1999, segundo o esquema 0,1 e 6 meses.

Figura 1. PNV 2006: Esquema cronológico (Adaptado da ref. 4)

Quadro I. Equipamento obrigatório em todos os serviços de vacinação (Adaptado da ref. 4)

1. Adrenalina a 1:1000 (1 mg/mL).
2. Oxigénio – máscaras com reservatório (O₂ a 100%) e cânulas de Guedel (vários tamanhos) e debitómetro a 15 L/m.
3. Insufladores auto-insufláveis (250 mL, 500 mL e 1500 mL) com reservatório, máscaras faciais transparentes (circulares e anatómicas de vários tamanhos).
4. Mininebulizador com máscara e tubo, de uso único.
5. Soro fisiológico (administração endovenosa).
6. Broncodilatadores – salbutamol (solução respiratória).
7. Corticosteróides injectáveis – hidrocortisona e prednisona.
8. Esfigmomanómetro normal (com braçadeiras para crianças).
9. Estetoscópio.
10. Equipamento para intubação endotraqueal: laringoscópio, pilhas, lâminas rectas e curvas, pinça de Magil, tubos traqueais (com e sem balão), fita de nastro.
11. Agulha 14-18 Gauge para cricotiroidotomia por agulha.
12. Nebulizador.

te 30 minutos^{1,4,6}. No Quadro I está indicado o material obrigatório em todos os serviços de vacinação, conforme indicação da Direcção-Geral de Saúde no Programa Nacional de Vacinação⁴.

Salienta-se, no entanto, que apesar de nos últimos anos se terem atribuído às vacinas muitas reacções adversas, a grande maioria delas são injustificadas. Segundo a OMS, as reacções adversas ocorridas no contexto da administração de vacinas podem-se classificar, conforme a causa, em: reacções coincidentes; reacções associadas a erros no armazenamento; manipulação ou administração; e reacções induzidas pela vacina⁷.

1. Reacções coincidentes

Situações em que não está demonstrado o nexo de causalidade com a administração da vacina, ou seja, enfermidades que surgem independentemente da administração da vacina (infecção concomitante, morte súbita, etc.).

2. Reacções associadas a erros no armazenamento, manipulação ou administração

Podem ser ocasionadas por contaminação accidental de algum componente, via incorrecta de administração, não

seguimento das recomendações do fabricante ou utilização em situações contra-indicadas.

3. Reacções induzidas pela vacina

Reacções atribuíveis à administração da vacina, quer por efeito próprio da vacina, quer por idiosincrasia.

Podem ser classificadas em reacções locais (sinais inflamatórios no local de administração da vacina, abcesso local, linfadenite, miofasceíte, etc.) ou sistémicas. Estas últimas podem ser mediadas por hipersensibilidade ou por mecanismos menos bem clarificados, designadamente reacções neurológicas (paralisia aguda, encefalopatia, meningite, encefalite, convulsões, etc.) ou outras reacções adversas sistémicas (febre, episódio hipotónico-hiporreactivo, osteomielite, choro persistente, artralgias, etc.).

As reacções de hipersensibilidade a componentes das vacinas, embora pouco frequentes, são aquelas que se enquadram no âmbito da imunoalergologia, pelo que serão aqui abordadas com mais pormenor.

Relativamente ao mecanismo imunológico implicado, podem ser classificadas em quatro tipos:

1. Reacções de hipersensibilidade de tipo I

As reacções do tipo I, dependentes de IgE, constituem o mecanismo mais importante no contexto de hipersensibilidade às vacinas, quer pela frequência, quer pela gravidade. Surgem entre os 10 e os 30 minutos após a administração da vacina e são o resultado da existência de uma sensibilização a um dos componentes desta. Podem manifestar-se como urticária, angioedema, broncospasmo ou anafilaxia.

Esta última constitui uma das reacções mais preocupantes. Resulta da interacção do antigénio com IgE específicas ligadas à superfície dos mastócitos e basófilos, com libertação de mediadores inflamatórios, como histamina, factor activador das plaquetas, mediadores derivados do ácido araquidónico, entre outros. Ocasionalmente, pode ser mediada por anticorpos IgG₄ ou pela activação do complemento, particular-

mente após a administração endovenosa de um antígeno capaz de formar imunocomplexos fixadores do complemento^{1,7}.

2. Reacções de hipersensibilidade de tipo II

Os antígenos de uma vacina podem mimetizar um antígeno tecidual e desencadear uma reactividade cruzada para os tecidos do próprio indivíduo. O anticorpo liga-se a um anticorpo expresso nas células do indivíduo, e este fenómeno induz activação do complemento e consequentemente, lesão tecidual inflamatória. Não é claro se esta reacção é desencadeada pela expressão alterada de um antígeno tecidual ou pela formação de anticorpos dirigidos contra um antígeno alimentar ou microrganismo invasor. Este tipo de reacção raras vezes se associa à vacinação, sendo um dos raros exemplos a trombocitopenia associada à administração de DTPw¹.

3. Reacção de hipersensibilidade de tipo III

Resultam da formação de complexos antígeno-anticorpo envolvendo um anticorpo induzido por vacinação prévia, com consequente activação do complemento. Manifestam-se pelo aparecimento de lesões cutâneas entre as 2 e as 10 horas após a administração do antígeno. Geralmente associam-se à administração repetida de antitoxina diftérica e/ou tetânica, dando lugar a uma reacção local com dor e inflamação que, em alguns casos, pode acompanhar-se de sintomas sistémicos como febre, cefaleias e mal-estar geral. As reacções de Arthus sistémicas e locais são também comuns entre os adultos que recebem segundas doses da vacina pneumocócica 23-valente, sendo normalmente auto-limitadas e com resolução completa após alguns dias. A frequência e gravidade deste tipo de reacções podem ser diminuídas espaçando o intervalo entre as imunizações⁸.

4. Reacções de hipersensibilidade de tipo IV

Esta reacção, mediada por imunidade celular, geralmente associa-se a reacções locais tardias, que surgem 24-72 horas após a vacinação. Frequentemente resultam

da sensibilização a substâncias associadas a dermatite de contacto, nomeadamente neomicina, estreptomicina e timerosal. São normalmente ligeiras e auto-limitadas, pelo que a existência de antecedentes de dermatite de contacto a estas substâncias não constitui contra-indicação à vacinação.

REACÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE AOS CONSTITUINTES DAS VACINAS

Apesar do componente com principal interesse numa vacina ser o antígeno da doença infecciosa, que se pretende que induza a produção de anticorpos protectores contra a infecção futura, existem constituintes adicionais nas vacinas que têm o potencial de produzir efeitos adversos⁹. Estes componentes variam com a marca e com o processo de fabrico da vacina. Assim, numa vacina, além do antígeno, temos como possíveis componentes: o **solvente** que pode ser apenas água estéril, mas pode conter também pequenas quantidades dos constituintes biológicos em que são produzidas as vacinas (proteínas, células dos meios de cultura, etc); **conservantes, antibióticos e estabilizadores** que evitam invasões bacterianas ou que dão estabilidade ao antígeno; e **adjuvantes** compostos à base de alumínio que aumentam o efeito da resposta imunológica do indivíduo vacinado¹.

Segundo o agente causal as reacções podem classificar-se em seis grupos: reacções a algum componente do agente infeccioso; reacções a adjuvantes (ex: hidróxido de alumínio); reacções a estabilizadores (ex: gelatina); reacções a conservantes (ex: timerosal); reacções a antibióticos (ex: neomicina); e reacções a um meio de cultivo biológico (ex: células de embrião de galinha)⁷.

Esta grande variedade de possíveis agentes causais, aliada à extensa variedade nas técnicas de produção, ao longo do tempo e de marca para marca, torna difícil a comparação de vários estudos sobre alergia às vacinas e a consequente determinação dos riscos de imunização. Os factores regionais também tornam esta comparação difí-

cil, uma vez que os calendários de administração e a composição das vacinas varia nos diferentes países¹.

As reacções de hipersensibilidade mais frequentes que ocorrem no contexto da administração de vacinas são:

- 1) Reacções alérgicas a meios de cultivo biológico (proteínas do ovo);
- 2) Reacções alérgicas a estabilizadores (gelatina);
- 3) Reacções a conservantes (timerosal);
- 4) Reacção a antimicrobianos (neomicina);
- 5) Reacção a adjuvantes (sais de alumínio);
- 6) Reacção a antigénios bacterianos (toxóide tetânico);
- 7) Reacções em doentes com alergia ao látex.

1. Reacções alérgicas a meios de cultivo biológico: proteínas do ovo e antigénios relacionados

Em Portugal são comercializadas várias vacinas produzidas em meio de cultivo biológico derivado de embriões de galinha, nomeadamente a VASPR, a vacina anti-influenza, antifebre amarela e uma marca de vacina contra a raiva. No entanto, o conteúdo em proteínas do ovo é variável segundo o tipo de vacina e a marca da mesma, sendo maior nas produzidas em embrião de galinha ou líquido extra-embriónico de galinha do que nas produzidas em fibroblastos de embrião de galinha (Quadro 2)^{1,10,11}.

Quadro 2. Vacinas produzidas em meio de cultivo biológico derivado de embriões de galinha

Vacinas virais	Meio de crescimento
Febre amarela	Embrião de galinha
Influenza	Líquido extra-embriónico de galinha
Raiva	Fibroblastos de embrião de galinha *
Sarampo	Fibroblastos de embrião de galinha
Parotidite epidémica	Fibroblastos de embrião de galinha

* Rabavert®

VASPR

A verdadeira incidência de reacções alérgicas sistémicas à VASPR é difícil de calcular, pois temos de utilizar dados resultantes da notificação pelos profissionais de saúde, uma vez que o número de casos em estudos prospectivos é muito reduzido⁵. Nos EUA, a taxa de notificação de anafilaxia após administração de VASPR foi inferior a um caso por milhão de doses administradas¹². As primeiras descrições de hipersensibilidade imediata a esta vacina datam da década de 80, e apesar de esta vacina ser usada há mais de três décadas existem pouco mais de três dezenas de casos reportados na literatura^{13,14,15}. Segundo Khakoo e Lack, existem na literatura apenas 16 relatos de crianças com alergia ao ovo que apresentaram reacções sistémicas após a administração de VASPR¹⁰. Destes 16 casos, 8 ocorreram após a realização de testes cutâneos ou durante protocolos de indução de tolerância, procedimentos estes que já não são actualmente recomendados^{10,16,17}. Por outro lado, em apenas 5 destas 16 crianças foi investigada a possibilidade de hipersensibilidade a outros componentes da vacina, nomeadamente gelatina ou neomicina. Destas 5 crianças, todas apresentavam aumento da IgE específica para a gelatina¹⁸.

Como foi referido, os testes cutâneos com a VASPR previamente à imunização, apesar de anteriormente recomendados, têm baixos valor preditivo positivo e negativo e, adicionalmente, podem desencadear reacções alérgicas graves, pelo que não são actualmente recomendados^{1,6,10}. Por outro lado, também os protocolos de indução de tolerância a esta vacina em doentes com alergia ao ovo se revelaram pouco eficazes e desencadearam algumas reacções alérgicas graves^{1,6,10}.

Actualmente, a Academia Americana de Pediatria (AAP) considera que a alergia ao ovo não constitui contra-indicação absoluta para a realização da VASPR⁷.

Segundo as *guidelines* da Sociedade Britânica de Alergologia e Imunologia Clínica, a grande maioria das crianças pode receber a VASPR sem precauções adicionais, independentemente de terem ou não alergia ao ovo. Apenas as crianças com sintomas cárdio-respiratórios após a in-

gestão de ovo, ou com alergia ao ovo e asma activa (definida como asma com sintomas regulares necessitando de terapêutica profiláctica para o seu controlo), deveriam receber esta vacina em meio hospitalar, permanecendo em observação durante 2 horas, com monitorização cardíoro-respiratória durante os primeiros 20 minutos e observação clínica antes da alta (Figura 2)¹⁰.

Em Portugal, a Direcção-Geral de Saúde recomenda no Programa Nacional de Vacinação que, em caso de história de reacção anafiláctica ao ovo, apesar de uma reacção anafiláctica à VASPR ser improvável, esta vacina deva ser administrada em meio hospitalar⁴.

No Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia tem sido regularmente efectuada a vacinação com VASPR em dose intramuscular única, em crianças com história de reacções alérgicas ao ovo, incluindo reacções sistémicas graves, sem teste com vacina ou prova de provocação com ovo prévios¹⁹, não tendo ocorrido até à data qualquer reacção adversa.

Vacina contra a gripe

Está descrita na literatura uma morte por reacção anafiláctica após administração da vacina anti-influenza a uma criança com antecedentes de alergia ao ovo²⁰.

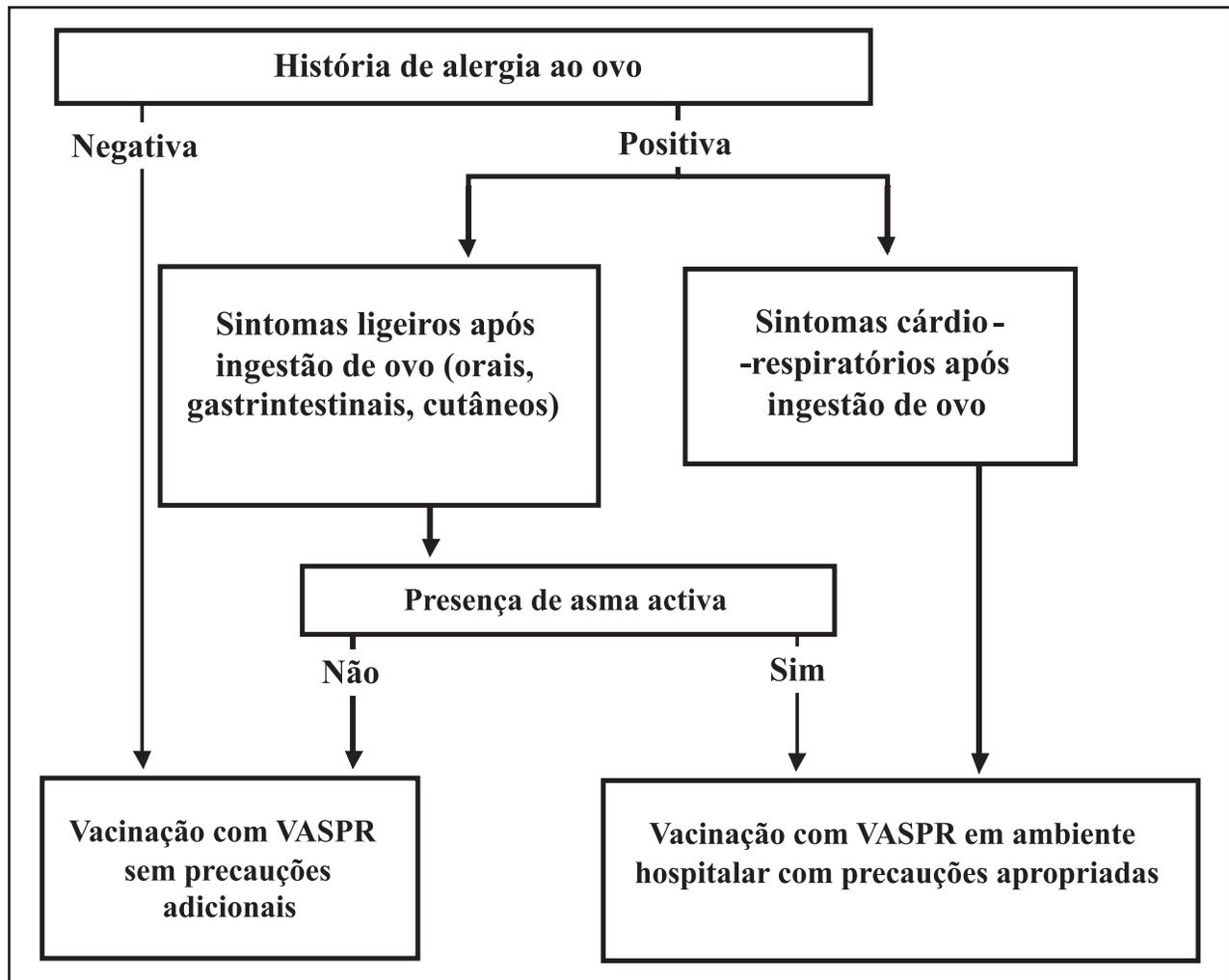


Figura 2. Algoritmo para administração de VASPR em indivíduos alérgicos ao ovo (Adaptado da ref. 10)

A AAP e o Comité de Aconselhamento para Práticas de Imunização (CAPI) recomendam que, em geral, crianças com reacções anafiláticas graves ao ovo não devem receber a vacina anti-influenza, em virtude do risco de reacção, da necessidade de administração anual e da disponibilidade actual de quimioprofilaxia para a infecção pelo vírus influenza. Reconhece, no entanto, que esta poderá ser administrada em alguns casos com relação benefício-risco favorável, devendo nestes casos ser efectuada recorrendo a protocolos seguros de administração, após investigação alergológica especializada^{9,21}. Por outro lado, as reacções de alergia ao ovo menos graves não constituem contra-indicação à vacinação anti-influenza e não carecem de investigação adicional^{1,22}.

Salienta-se, no entanto, que estas recomendações impedem a vacinação de um grupo de doentes, os indivíduos com anafilaxia ao ovo, que possuem uma maior probabilidade de apresentar concomitantemente asma brônquica e, portanto, de beneficiar da administração anual da vacina da gripe. Na realidade, a vacinação anual dos doentes asmáticos contra a gripe é recomendada pela AAP e pelo CAPI, havendo numerosos estudos que documentam a sua eficácia e segurança nestes doentes^{23,24,25,26}.

James *et al.* examinaram 83 indivíduos com alergia ao ovo, 27 dos quais com história de anafilaxia, e 124 controlos não alérgicos. Os indivíduos alérgicos ao ovo foram vacinados em 2 doses (1/10 e 9/10) com um intervalo de 30 minutos e os indivíduos não alérgicos receberam uma única administração, com uma vacina antigripal contendo $\leq 1,2\mu\text{g/mL}$ de proteínas do ovo, não se tendo documentado quaisquer reacções sistémicas¹¹. No entanto, atendendo a que o conteúdo em proteínas do ovo não é reportado pelos laboratórios produtores de vacinas anti-influenza e que o mesmo é muito variável de laboratório para laboratório e de lote para lote, foi posteriormente proposto por Zeiger a utilização nestes doentes do algoritmo indicado na Figura 3²². Este autor preconiza, nestes doentes, a realização prévia de testes cutâneos em picada com a vacina (começando com diluição 1/10 se o conteúdo em ovo for desconhecido ou $> 1,2\mu\text{g/mL}$), se-

guidos de testes intradérmicos com diluição 1/100. Em caso de positividade dos mesmos, podemos optar por não administrar a vacina ou, em alternativa, administrá-la segundo um protocolo em 2 doses ou multidoses (se o conteúdo em ovo for desconhecido ou $> 1,2\mu\text{g/mL}$).

O protocolo utilizado no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia para administração da vacina da gripe em doentes com alergia ao ovo segue o esquema de imunização em 2 doses (1/10 e 9/10), sem a realização prévia de testes cutâneos com a vacina, de acordo com o proposto por James *et al.*¹¹. Em 1998, Morais de Almeida *et al.*¹⁹ efectuaram a vacinação de 8 crianças com história de reacção alérgica grave ao ovo de acordo com este esquema, não tendo ocorrido qualquer reacção adversa. Desde então, várias dezenas de crianças têm sido vacinadas com este esquema, que se tem revelado seguro, não se tendo documentado reacções adversas²⁷.

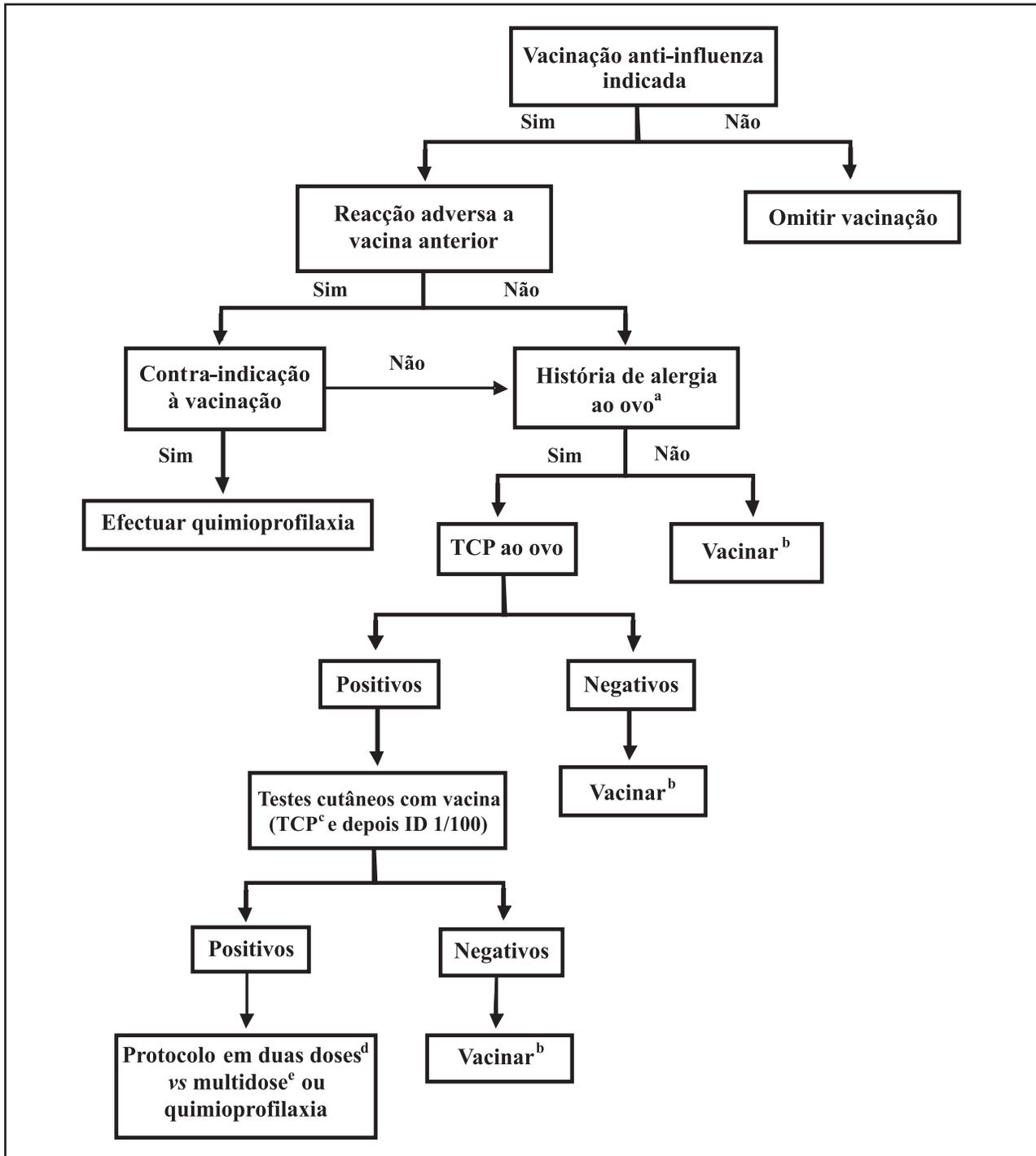
Vacina contra a febre amarela

A febre amarela é causada por um flavivírus transmitido ao homem através do mosquito *Aedes aegypti*. É endémica em alguns países da América do Sul e África e tem uma elevada mortalidade, que pode atingir os 50%. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a vacinação está indicada em situações de risco elevado, nomeadamente em indivíduos que vão viajar para todos os países de África e da América do Sul situados entre 15° norte e 15° sul de latitude²⁸.

A vacina contra a febre amarela, como foi referido, é produzida em embrião de galinha e contém maiores quantidades de proteínas do ovo do que qualquer das vacinas referidas, podendo também conter proteínas de galinha^{1,10,11,29}.

Kelso *et al.* reportaram o caso de uma mulher, sem história de alergia ao ovo, que apresentou um quadro de anafilaxia após a administração desta vacina, tendo-se demonstrado na investigação alergológica subsequente que a doente era alérgica apenas ao ovo cru³⁰.

AAAP recomenda a realização de testes cutâneos com a vacina da febre amarela antes da sua administração a



TCP: testes cutâneos em picada; **ID:** testes intra-dérmicos; ^a se o diagnóstico definitivo de alergia ao ovo ainda não tiver sido estabelecido, deve sê-lo em avaliação subsequente; ^b dose IM única; ^c começar com diluição 1/10 se o conteúdo em ovo for desconhecido ou > 1,2 µg/mL. caso contrário utilizar concentração normal; ^d conteúdo em ovo ≤ 1,2 µg/mL; ^e conteúdo em ovo desconhecido ou > 1,2 µg/mL.

Figura 3. Algoritmo para administração de vacina anti-influenza em indivíduos alérgicos ao ovo (Adaptado da ref. 22)

peças com história de alergia grave ao ovo (teste cutâneo em picada com vacina da febre amarela com diluição 1/10 e, posteriormente, 1/1 e, em caso de negatividade, teste intradérmico com diluição 1/100). Em caso de teste cutâneo positivo dever-se-á proceder a um protocolo de indução de tolerância conforme explicitado no Quadro 3^{1,9}.

Quadro 3. Protocolo de indução de tolerância a vacina da febre amarela em doentes com alergia grave ao ovo (Adaptado da ref. 1)

Volume administrado*	Diluição
0,05 mL	1/10
0,05 mL	1/1
0,10 mL	1/1
0,15 mL	1/1
0,20 mL	1/1

*Administração subcutânea em intervalos de 15-20 minutos

Reacções alérgicas a meios de cultivo biológico: Leveduras

A vacina recombinante do vírus da hepatite B é produzida em culturas de *Saccharomyces cerevisiae*, podendo esta vacina conter até 5% de proteínas de leveduras. No entanto, existem poucos casos descritos de reacção à vacina da hepatite B atribuída à hipersensibilidade a leveduras^{31,32,33}.

DiMiceli, ao analisar os registos do sistema de notificação de reacções adversas a vacinas dos EUA, documentou onze casos de provável anafilaxia após a administração da vacina contra a hepatite B em doentes com antecedentes de alergia a leveduras³⁴.

A Direcção-Geral de Saúde recomenda no PNV que a hipersensibilidade grave a leveduras contra-indica a administração de vacinas recombinantes contra a hepatite B⁴.

Reacções alérgicas a estabilizadores: Gelatina

A gelatina, colagénio parcialmente hidrolisado de origem bovina ou porcina, tem sido usada como expansor do plasma na Europa e como estabilizador térmico em

muitas vacinas³⁵. As maiores concentrações de gelatina são encontradas na VASPR, vacina anti-sarampo (VAS), vacina antirubéola (VAR), vacina contra a raiva, vacina contra a varicela, vacina anti-influenza e vacina antifebre amarela, podendo atingir quantidades de 15 mg/dose no caso da VASPR (Quadro 4). Concentrações menores podem ser encontradas em certos lotes da vacina antidifteria, da vacina contra o tétano e da vacina acelular contra a tosse convulsa^{1,6}.

Quadro 4. Quantidade de gelatina em algumas vacinas (Adaptado da ref. 42)

Tipo de vacina	Nome comercial	Gelatina por dose (µg)
DTPa	Tripedia (Aventis Pasteur)	28
Influenza	Fluzona (Aventis Pasteur)	250
VAS	Attenuvax (Merck)	14500
VAP	Mumpsvox (Merck)	14500
VASPR	MMR II (Merck)	14500
Raiva	Rabavert (Chiron Corporation)	12000
Varicela	Varivax (Merck)	12500
Febre amarela	YF-Vax (Aventis Pasteur)	7500

A hipersensibilidade à gelatina é uma causa importante de anafilaxia a algumas destas vacinas. As reacções imediatas são mediadas por IgE específica para a gelatina, enquanto as reacções tardias são associadas a activação de linfócitos T específicos³⁶.

Os indivíduos alérgicos à gelatina alimentar não são necessariamente alérgicos à gelatina usada como estabilizador, e vice-versa. Isto porque a gelatina alimentar é frequentemente de origem vegetal, enquanto a gelatina usada nas vacinas é, na maioria das vezes, de origem porcina.

No Japão, a substituição da vacina acelular DTP_a sem gelatina (administrada após a VASPR) por uma vacina DTP_a contendo gelatina (administrada antes da VASPR), foi segui-

da por numerosas reacções anafiláticas à VASPR³⁷. Este estudo reportado por Nakayma sugere que a sensibilização à gelatina possa ser causada pela vacina DTP_a contendo gelatina, sendo a anafilaxia induzida pela subsequente administração da VASPR, que também contém este estabilizador.

Alguns estudos americanos e europeus documentaram a presença de anticorpos IgE específicos para a gelatina em 14 a 28% dos indivíduos com anafilaxia após vacinação, tendo estudos nipónicos documentado valores de sensibilização muito superiores (entre 86 a 100% dos indivíduos com reacção às vacinas contra o sarampo, parotidite epidémica, rubéola ou varicela)^{38,39}. Pensa-se que estas diferenças geográficas se devem ao facto de no Japão terem sido utilizadas, na década de 90, vacinas antivirais contendo gelatina apenas parcialmente hidrolisada e de origem bovina. Por outro lado, admite-se também que a propensão para o desenvolvimento de anafilaxia, após a administração de vacinas víricas contendo gelatina, seja geneticamente determinada, visto que os indivíduos HLA-DR9 positivos apresentam um risco relativo quatro vezes maior de desenvolvimento de anticorpos IgE para a gelatina⁴⁰.

Actualmente são apenas utilizadas, no fabrico de vacinas, gelatinas de origem porcina, altamente hidrolisadas e de baixo peso molecular, e consequentemente com menor capacidade sensibilizante^{6,41}. Contudo, o ideal seria evitar completamente o uso da gelatina como estabilizador térmico das vacinas.

Cerca de 1/4 dos doentes com anafilaxia após administração de VASPR apresentam hipersensibilidade à gelatina da vacina. Estes indivíduos podem ter um risco superior de desenvolverem anafilaxia após receberem doses subsequentes de outras vacinas contendo gelatina, pelo que devem ser submetidos a avaliação alergológica antes de qualquer outra imunização^{1,42}.

Não existem recomendações oficiais para a realização de testes cutâneos ou indução de tolerância à gelatina; contudo, alguns autores sugerem a realização nestes doentes de testes cutâneos em picada com gelatina alimentar de origem porcina e do doseamento de IgE específicas contra a gelatina porcina, devendo o doente ser

vacinado com uma vacina alternativa sem este composto em caso de positividade dos mesmos^(1,42).

A vacina tríplice viral Triviraten[®] (Berna Biotech Ltd, Suíça) não contém gelatina nem proteínas do ovo; no entanto, alguns estudos documentaram diminuição da sua capacidade de imunização em relação às vacinas VASPR convencionais⁴³.

Reacções alérgicas a conservantes: Timerosal

O timerosal é um conservante que contém etil-mercúrio, usado desde 1930 como aditivo para produtos biológicos e vacinas, com o intuito de prevenir a sua contaminação por bactérias e fungos. É também encontrado nas soluções para lentes de contacto, colírios oculares e auriculares e em antissépticos cutâneos.

A prevalência da hipersensibilidade ao timerosal varia de 1% a 26% e é mais frequente em países em que os antissépticos contendo mercúrio são largamente utilizados⁴⁴. Também os indivíduos com conjuntivite alérgica, com eczema ou que efectuaram imunoterapia específica com formulações contendo timerosal têm uma prevalência aumentada de hipersensibilidade a este composto^{45,46}.

As vacinas que contém timerosal incluem a DTP_a e as vacinas contra a hepatite B, a doença invasiva por *Haemophilus influenzae* do serotipo b, a doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do serogrupo C, a doença invasiva por *Streptococcus pneumoniae* e a raiva. Salienta-se, no entanto, que nenhuma das vacinas de vírus vivos contém timerosal e que há, para todas as vacinas do PNV, alternativas sem timerosal.

Em 1999 foi recomendada, pela Academia Americana de Pediatria (AAP), a eliminação completa do timerosal nas vacinas (ou pelo menos a sua diminuição) pelo risco teórico de intoxicação pelo mercúrio⁴⁷. No entanto, se as vacinas sem timerosal não estiverem disponíveis, a vacinação deve ser efectuada na mesma, uma vez que o risco de infecções preveníveis pelas vacinas ultrapassa o risco hipotético de intoxicação pelo mercúrio⁴⁷.

Apesar da alta prevalência de hipersensibilidade de contacto, este conservante tem um perfil de segurança

excelente, existindo apenas raros casos relatados de eczema generalizado e urticária, não havendo nenhum caso descrito de anafilaxia atribuído a este composto^{46,48}. Os indivíduos alérgicos ao timerosal normalmente toleram a sua presença nas vacinas, existindo apenas em 1 a 20% dos casos reacções locais ligeiras. Desta forma, a hipersensibilidade a este composto não constitui contra-indicação absoluta para a vacinação^{7,31,45}.

Reacções alérgicas a antimicrobianos: Neomicina

Os antimicrobianos neomicina, estreptomina, polimixina B e tetraciclina encontram-se em algumas vacinas. Nenhuma das vacinas actualmente comercializadas contém penicilina, sulfamidas ou seus derivados.

A história prévia de reacção anafiláctica a um antibiótico constitui contra-indicação absoluta à administração de vacinas contendo esse antibiótico, não sendo recomendada a realização de testes cutâneos nestes doentes e não tendo sido propostos quaisquer protocolos de indução de tolerância^{1,6,9,12}.

A neomicina é o antibiótico que mais frequentemente tem sido associado a reacções adversas nas vacinas. Está presente na VASPR, VIP, VAP e na vacina contra a varicela, em quantidades de cerca de 25µg/dose, quantidade esta que é aproximadamente quatro vezes inferior à necessária para desencadear uma resposta cutânea alérgica de contacto⁴⁹.

Existe apenas um caso de anafilaxia descrito na literatura em provável associação com a neomicina: um jovem de 7 anos com antecedentes de alergia de contacto à neomicina que desenvolveu um quadro de anafilaxia durante a realização de um protocolo de indução de tolerância à VASPR, não tendo sido excluída, no entanto, a alergia às proteínas do ovo ou à gelatina⁵⁰.

A dermatite de contacto à neomicina existe em cerca de 1% da população e não constitui contra-indicação à imunização com vacinas contendo neomicina⁵¹. No entanto, alguns indivíduos alérgicos à neomicina podem desenvolver uma reacção de hipersensibilidade tardia local nas 48 a 96 horas após a administração de VASPR, VAP, VIP ou da vacina contra a varicela, de intensidade ligeira¹.

Reacções a adjuvantes: Sais de alumínio

Os sais de alumínio (hidróxido de alumínio e fosfato de alumínio) são largamente utilizados como adjuvantes nas vacinas, particularmente na DTP_a, vacinas anti-hepatite A, anti-hepatite B, e anti-*Haemophilus influenzae*. Têm o papel de lentificar a libertação do antigénio da vacina e de atrair células imunomoduladoras para o local da injeção^{52,53}. A preocupação em relação aos sais de alumínio nas vacinas advém de estes estarem associados a reacções locais, não havendo nenhum caso descrito de anafilaxia associada¹.

São ocasionalmente encontrados nódulos subcutâneos, contendo cristais de alumínio no local da injeção, particularmente quando a administração é subcutânea, podendo persistir por semanas ou meses. Em casos raros, os nódulos subcutâneos associam-se a dor e prurido, podem durar anos, sendo nestes casos necessária a sua excisão cirúrgica^{54,55,56}.

Reacções alérgicas a antigénios bacterianos:

Toxóide tetânico

O toxóide tetânico é uma vacina segura e eficaz, constituída pela toxina tetânica tratada em formaldeído. No entanto, estão descritas reacções locais em 13% dos casos e reacções sistémicas em 0,2% das administrações⁵⁷.

As reacções locais surgem, em 50-85% dos casos, entre 2 a 8 horas após a administração. Alguns autores sugerem a hipótese da hiperimunização como causa destas reacções adversas, uma vez que se correlacionam com o número de imunizações prévias e o título de anticorpos protectores⁵⁸.

As reacções sistémicas são geralmente não IgE mediadas, mas já foram descritos casos de anafilaxia com testes cutâneos e doseamentos de IgE específica positivos para o toxóide tetânico^{59,60}. Está também publicado um caso em que o doente apresentava co-sensibilização a toxóide tetânico e a toxóide diftérico, tendo-se demonstrado a inexistência de reactividade cruzada entre as duas toxinas⁶¹.

Apesar de estar contra-indicada a imunização com a vacina antitetânica em indivíduos com história de anafilaxia à vacina, têm sido efectuados, com sucesso, testes cutâneos (Quadro 5) e protocolos de indução de tolerância (Quadro 6) nestes doentes^{59,62}.

Em conclusão, uma vez que a gravidade do tétano é superior ao risco dos protocolos de indução de tolerância, nos casos de reacção sistémica ao toxóide tetânico recomenda-se uma de duas opções: se o título de IgG antitoxóide se encontra em níveis protectores (acima de 0,02UI/ml) não se preconiza a realização de uma dose de reforço; pelo contrário, se o indivíduo não se apresenta imunizado dever-se-á proceder à administração da vacina segundo um protocolo de indução de tolerância^{57,63}.

Quadro 5. Protocolo de testes cutâneos ao toxóide tetânico (Adaptado da ref. 57)

Método	Diluição	Intervalo (min.)
Prick	1/10	10
Prick	1/1	10
Intradérmico	1/10000	15
Intradérmico	1/1000	15
Intradérmico	1/100	15
Intradérmico	1/10	15
Intradérmico	1/1	15
Intradérmico	1/1	15

Quadro 6. Protocolo de indução de tolerância ao toxóide tetânico (Adaptado da ref. 62)

Diluição 1/1000	Diluição 1/100	Diluição 1/10	Não diluído
0,05	0,05	0,05	0,05
0,10	0,10	0,10	0,10
0,20	0,20	0,20	0,20
0,30	0,30	0,30	0,30
0,50	0,50	0,50	0,50
Administração subcutânea Intervalo de 1 a 2 semanas entre diluições Intervalo de 30 minutos entre cada dose			

Reacções em doentes com alergia ao látex

O látex é um produto extraído da árvore da borracha (*Hevea brasiliensis*). É usado na produção de um alargado número de produtos médicos e de consumo, nomeadamente luvas, cateteres, êmbolos de seringas, *vial stoppers*, entre outros.

É possível a contaminação por alergénios do látex das soluções de vacinas que contactem com produtos contendo este material, nomeadamente êmbolos de seringas ou *vial stoppers*, com conseqüente aparecimento de reacções alérgicas quando administrados em indivíduos alérgicos ao látex⁶⁴.

Embora haja apenas limitada evidência científica directa de que as vacinas em contacto com a borracha natural seca possam constituir um problema, foram já descritos dois casos de alergia local ao látex em doentes diabéticos, associados ao procedimento de injeção de insulina^{65,66,67,68}. Está também descrito na literatura um caso de anafilaxia após a administração de vacina contra a hepatite B num doente com sensibilização conhecida ao látex⁶⁹.

Num estudo em que se analisaram os registos do sistema de notificação de reacções adversas a vacinas dos EUA, documentaram-se 28 casos de possível reacção de hipersensibilidade imediata após a administração de uma vacina em doentes com antecedentes de alergia ao látex⁶⁴.

No entanto, actualmente a maioria dos *vial stoppers* e êmbolos de seringa contêm borracha sintética em vez de borracha natural. Estes produtos não contêm látex e não constituem risco para os indivíduos alérgicos ao látex^{1,9}.

Em conclusão, recomenda-se que em caso de doentes com reacção anafiláctica prévia ao látex, não sejam administradas vacinas fornecidas em seringas ou recipientes que contenham borracha natural, a menos que o benefício da vacinação supere o risco de reacção alérgica à vacina e não existam vacinas alternativas armazenadas em recipientes sem este material¹.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DE REACÇÕES ADVERSAS A VACINAS

I. Doentes com reacção sistémica prévia a uma vacina (Figura 4)

No caso de suspeita de reacção alérgica a uma vacina, o primeiro passo da avaliação consiste na realização de uma história clínica detalhada que inclua o tipo de reacção

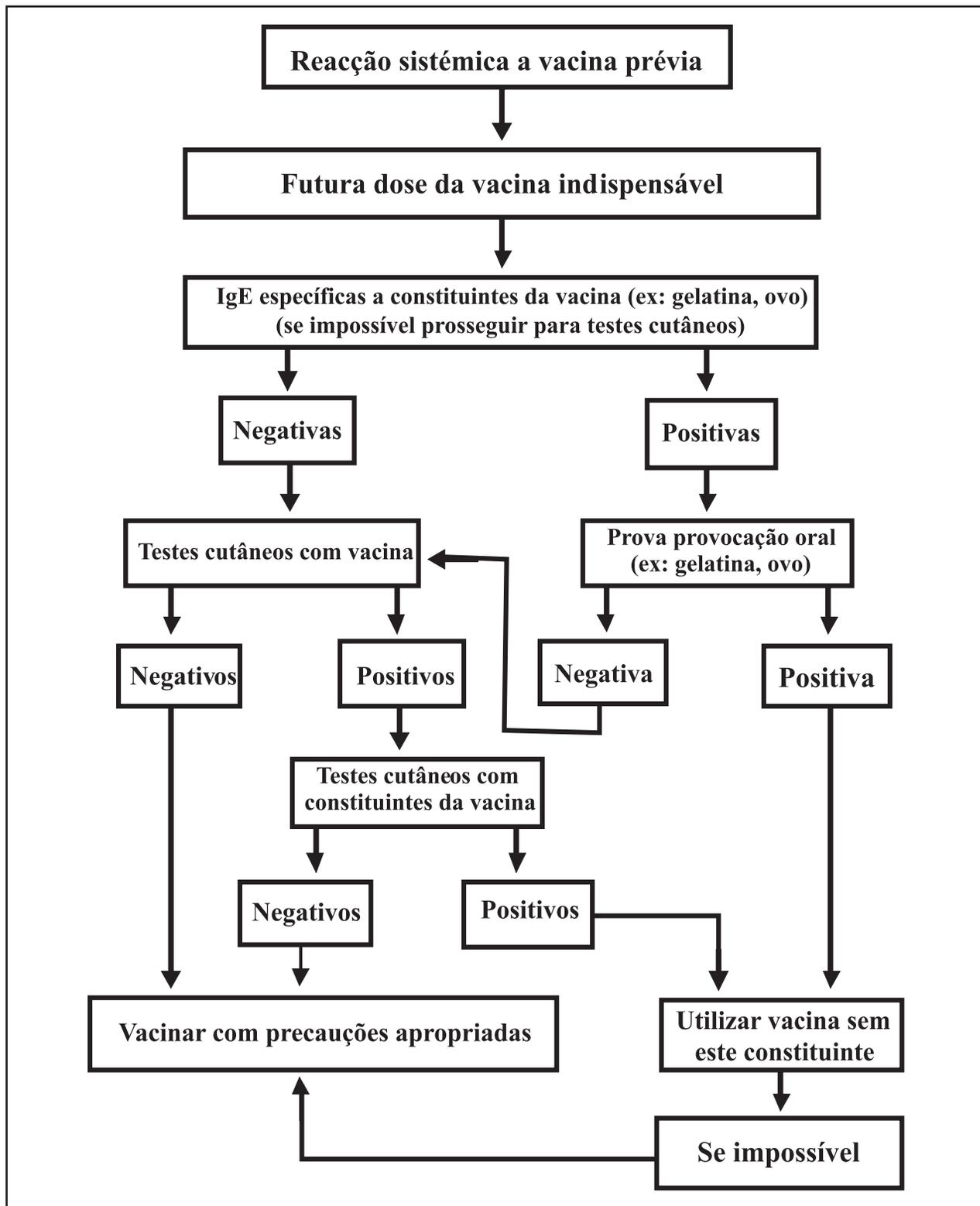


Figura 4. Protocolo diagnóstico de doentes com reacção sistémica prévia a uma vacina (Adaptado da ref. 6)

(local ou sistémica), o tempo de latência até ao início da reacção, a duração do episódio, a data exacta do episódio, o lote, o número de doses da vacina, etc., com vista a determinar se esta é compatível com uma reacção IgE mediada. Pertinente é também avaliar a existência, no passado, de reacções semelhantes à mesma ou outras vacinas, bem como a possíveis constituintes, nomeadamente alergia a ovo, carne de galinha, gelatina, leveduras ou antibióticos.

Se a história clínica é compatível com uma reacção IgE mediada, devemos avaliar a necessidade de administração de doses futuras desta vacina ou de outras que contenham os mesmos componentes. Para tal, podemos proceder aos doseamentos séricos dos anticorpos protectores, a intervalos regulares. Em caso de não serem necessárias novas administrações, podemos rotular o indivíduo de alérgico à vacina sem efectuar mais testes. No entanto, atendendo à possibilidade de reacção cruzada com componentes comuns existentes noutras vacinas e em alguns alimentos, será sempre mais apropriado realizar uma avaliação mais completa.

No caso de o indivíduo necessitar de receber novas doses da vacina em causa, ou porque não apresenta anticorpos protectores em níveis adequados ou porque o teste para o seu doseamento não está disponível, deve ser efectuada uma investigação com vista à identificação do agente causal, que como foi referido é mais frequentemente a gelatina, as proteínas do ovo e alguns antibióticos. Como *screening* devem ser efectuados doseamentos de IgE específicas para os referidos agentes e, se estes se revelarem positivos, devemos prosseguir para a realização de prova de provocação oral confirmatória. Se a prova de provocação oral for positiva devemos substituir a vacina por outra de uma marca diferente, que não contenha o agente causal. Se a vacinação for indispensável e não houver disponibilidade de uma vacina alternativa, devemos proceder à vacinação em meio hospitalar com os meios para tratar uma reacção anafiláctica, podendo optar-se por um protocolo de indução de tolerância.

No caso de não serem detectados anticorpos IgE específicos ou se a prova de provocação oral for negativa, devemos realizar testes cutâneos com a vacina. Como estes testes podem provocar reacções graves, devem ser utilizadas diluições em doentes com história de reacções graves. Os doentes com testes cutâneos positivos para uma determinada vacina devem ser investigados, com vista à identificação do constituinte ao qual são alérgicos, sendo posteriormente administrada uma vacina sem esse constituinte. Os doentes com os testes cutâneos negativos devem ser vacinados em hospital com meios disponíveis para tratar uma reacção anafiláctica, podendo também optar-se pela realização de um protocolo de indução de tolerância.

2. Doentes com alergia a um constituinte da vacina (Figura 5)

Em caso de suspeita de reacção sistémica a um constituinte de uma vacina, devemos também avaliar, em primeiro lugar, a necessidade de administração da vacina. Se a administração da vacina estiver indicada, devemos iniciar a investigação pelo doseamento das IgE específicas para o referido agente ou, se este não for possível, pela realização de testes cutâneos com o mesmo. No caso de se documentarem doseamentos de IgE específica e/ou testes cutâneos negativos, devemos realizar prova de provocação oral com vista à exclusão do diagnóstico, realizando-se, em caso de negatividade da mesma, a vacinação da forma habitual.

No caso de os testes cutâneos e/ou os doseamentos de IgE específicas serem positivos e a história clínica ser muito sugestiva, ou no caso da prova de provocação oral ser positiva, recomenda-se a administração de uma marca de vacina sem este agente. Se esta não estiver disponível, deve proceder-se à vacinação em hospital com os meios adequados para tratar uma reacção anafiláctica, podendo optar-se por protocolos de indução de tolerância semelhantes aos utilizados nos doentes com alergia ao ovo (Quadro 3).

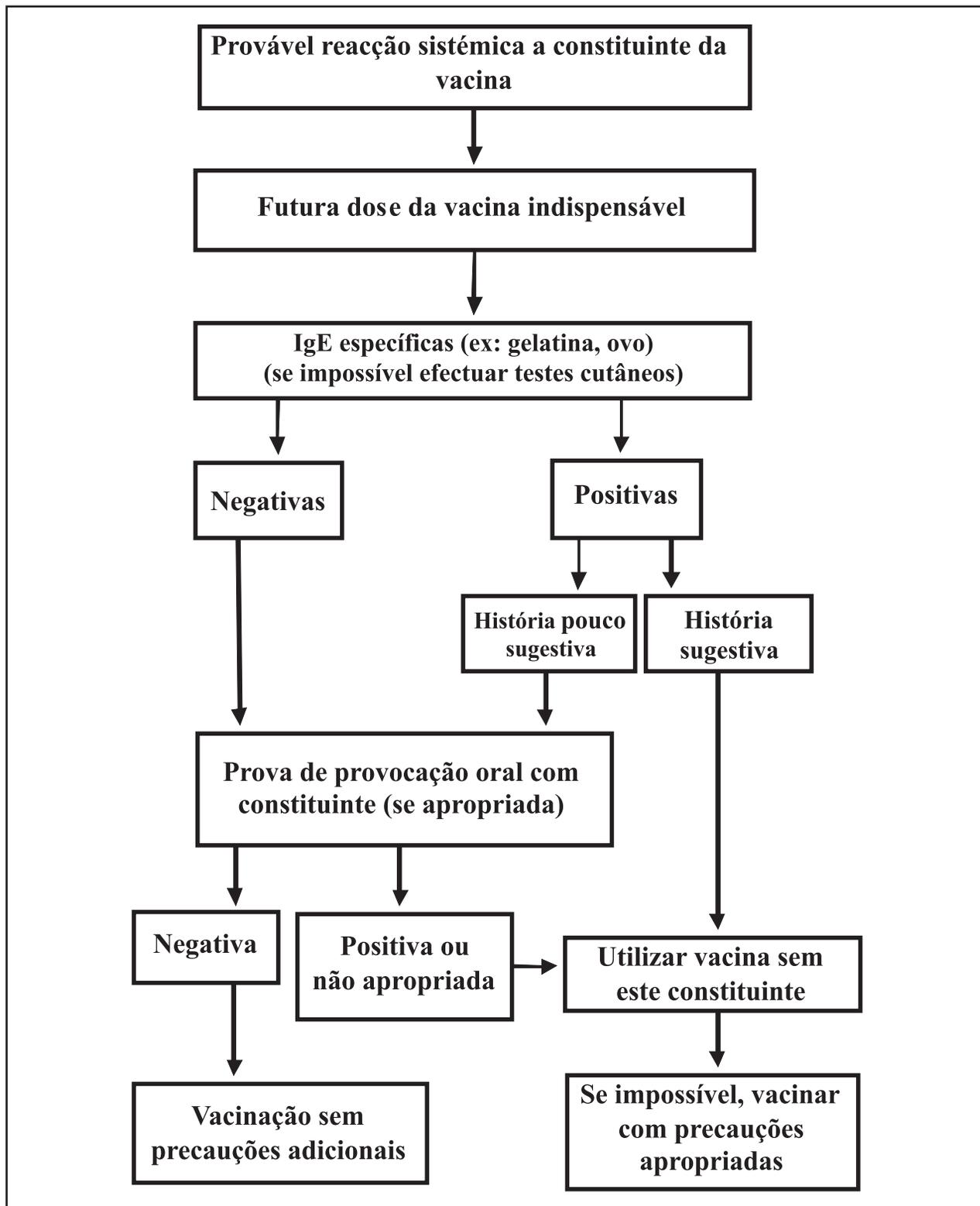


Figura 5. Protocolo diagnóstico de doentes com alergia a um constituinte da vacina (Adaptado da ref. 6)

CONCLUSÃO

As vacinas actuam de uma forma segura e eficaz na prevenção de doenças infecciosas graves, como a poliomielite, o tétano ou a difteria, sendo o risco de não vacinar normalmente maior que o risco de alergias associadas. Por outro lado, uma melhor compreensão das reacções às vacinas permite um correcto diagnóstico e uma selecção mais apropriada, aumentando a aceitação da imunização pela comunidade.

Imunologicamente, o indivíduo alérgico é mais susceptível às infecções, as quais frequentemente desencadeiam agravamento da sua doença de base. Por outro lado, os estudos recentes revelam que não existe, de uma forma geral, risco aumentado de reacção alérgica à imunização em crianças atópicas, pelo que a criança alérgica não deve ser excluída do calendário normal de vacinação. Constituem excepções, por razões óbvias, as crianças com história de reacção anafiláctica a uma vacina ou a algum dos seus componentes.

A maioria das reacções anafiláticas ocorre em indivíduos sem história prévia de reacção alérgica às vacinas. Sendo assim, estas devem ser administradas em locais com meios para tratar eventuais reacções anafiláticas, e, após ter sido vacinado, o indivíduo deve permanecer em observação pelo menos durante 30 minutos.

BIBLIOGRAFIA

- Madaan A, Maddox DE. Vaccine allergy: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23:555-88.
- Baxby D. The genesis of Edward Jenner's Inquiry of 1798: a comparison of the two unpublished manuscripts and the published version. *Med Hist* 1985;29:193-9.
- Pasteur L, Illo J. Pasteur and rabies: an interview of 1882. *Med Hist* 1996;40:373-7.
- Direcção-Geral de Saúde: Programa Nacional de Vacinação 2006. Circular Normativa nº 08/DT de 21/12/2005.
- Crockett RE, Lockey RF. Vaccine hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001;21:707-43.
- Gruber C, Niggeman B. A practical approach to immunization in atopic children. *Allergy* 2002;57:472-9.
- American Academy of Paediatrics. In: Peter G, Ed. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Paediatrics Publications 1997:32-3.
- Borgono JM, McLean AA, Vella PP, et al. Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978;157:148-54.
- American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. In: Pickering LK, editor. 2000 Red book: report of the committee on infectious diseases. 25th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics Publications 2003:46-9.
- Khakoo GA, Lack G. Guidelines for measles vaccination in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:288-93.
- James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998;133:624-8.
- Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, et al. Measles, mumps, and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mort Wkly Rep* 1988;47:1-57
- Aukrust L, Almeland TL, Refsum D, et al. Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. *Allergy* 1980;35:581-7.
- Hermann JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 1983;102:196-9.
- McEwen J. Early-onset reaction after measles vaccination. *Med J August* 1983;2:503-5.
- Lavi S, Zimmerman B, Koren G, Gold R. Administration of measles, mumps and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children. *JAMA* 1990;263:269-71.
- Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996;14:131-4.
- Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatine in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:563-5.
- Carvalho F, Agro J, Morais de Almeida M, Rosado Pinto J. Imunizações e hipersensibilidade a proteínas de ovo. *Acta Pediatr Port* 1998;29:563-9.
- Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, et al. Safety of influenza vaccination in allergic children. *J Infect Dis* 1977;136:S652-5.
- Bridges C, Fukuda K, Uyeki T, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). *Morb Mort Wkly Rep* 2002;51:1-31.
- Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:834-40.

23. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of influenza: recommendations for influenza immunization of children, 2006-2007. *Pediatrics* 2007;119:846-51.
24. CDC. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mort Wkly Rep* 2002;51:1-31.
25. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345:1529-36.
26. Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001;138:306-10.
27. Godinho N, Martins P, Pires G. Imunoterapia anti-infecciosa inespecífica e terapêutica anti-influenza na criança asmática. In: Rosado Pinto J, Morais de Almeida M (Eds.). *A criança asmática no mundo da alergia*. Miraflores: Euromédica Edições Médicas Lda; 2003:287-93.
28. Wilson ME. Travel-related vaccines. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15:231-51.
29. O'Brien TC, Maloney CJ, Tauraso NM. Quantification of residual host protein in chicken embryo derived vaccines by radial immunodiffusion. *Appl Microbiol* 1971;21:780-2.
30. Kelso JM. Raw egg allergy – A potential issue in vaccine allergy [letter]. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:990.
31. Goodwin H, Nash M, Gold M, et al. Vaccination of children following a previous hypotonic-hypo-responsive episode. *J Paediatr Child Health* 1999; 35:549-52.
32. Andre FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989;87:145-205.
33. Hudson TJ, Newkirk M, Gervais F, et al. Adverse reaction to the recombinant hepatitis B vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:821-2.
34. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, et al. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 2006;24:703-7.
35. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatine. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:867-72.
36. Kumagai T, Osaki T, Kamada M, et al. Gelatin-containing diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccine causes sensitization to gelatin in the recipients. *Vaccine* 2000;18:1555-61.
37. Nakayama T, Aisawa C, Sakai K. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatine-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:321-5.
38. Patja A, Makinen-Kiljunen S, Davidkin I, et al. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107:27.
39. Sakaguchi M, Nakayama T, Fujita H, et al. Minimum estimated incidence in Japan of anaphylaxis to live virus vaccines including gelatin. *Vaccine* 2000;19:431-6.
40. Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, et al. A strong association between HLA-DR9 and gelatin allergy in the Japanese population. *Vaccine* 2001;19:3273-6.
41. Sakai Y, Yamato R, Onuma M, et al. Non-antigenic and low allergic gelatine produced by specific digestion with an enzyme-coupled matrix. *Boil Pharm Bull* 1998;21:330-4.
42. Pool V, Braun MM, Kelso JM, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2002;110:71.
43. Tischer A, Gerike E. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine*. 2000;18:1382-92.
44. van't Veen AJ, van Joost T. Sensitization to thimerosal (Merthiolate) is still present today. *Contact Dermatitis* 1994;31:293-8.
45. Schafer T, Enders F, Przybilla B. Sensitization to thimerosal and previous vaccination. *Contact Dermatitis* 1995;32:114-6.
46. Tosti A, Guerra L, Bardazzi F. Hyposensitizing therapy with standard antigenic extracts: an important source of thimerosal sensitization. *Contact Dermatitis* 1989;20:173-6.
47. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: Thimerosal in Vaccines: A Joint Statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *Morb Mort Wkly Rep* 1999;48:563-565.
48. Tosti A, Melino M, Bardazzi F. Systemic reactions due to thimerosal. *Contact Dermatitis* 1986;15:187-8.
49. Rietschel RL. Neomycin sensitivity and the MMR vaccine. *JAMA* 2000;283:2104-5.
50. Kwitken PL, Rosen S, Sweinberg SK. MMR vaccine and neomycin allergy [letter]. *Am J Dis Child* 1993;147:128-9.
51. Watson JC, Peter G. General immune practices. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Eds.). *Vaccines*. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders, 1999:47-73.
52. Cogné M, Ballet JJ, Schmitt C, et al. Total and IgE antibody levels following booster immunization with aluminium absorbed and nonabsorbed tetanus toxoid in humans. *Ann Allergy* 1985;54:148-51.
53. Pauwels R, Bazin H, Platteau B, Van Der Straeten M. The influence of different adjuvants on the production of IgD and IgE antibodies. *Ann Immunol Paris* 1979;130:49-58.
54. Kaaber K, Nielsen AO, Veien NK. Vaccination granulomas and aluminium allergy: course and prognostic factors. *Contact Dermatitis* 1992;26:304-6.
55. Fawcett HA, Smith NP. Injection-site granuloma due to aluminium. *Arch Dermatol* 1984;120:1318-22.
56. Slater DN, Underwood JC, Durrant TE, et al. Aluminium hydroxide granulomas: light and electron microscopic studies and X-ray microanalysis. *Br J Dermatol* 1982;107:103-8.
57. Eserverri JL, Ranea S, Marin A. Reacciones adversas a vacunas. *Al-lergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:125-38.

58. Bellanti JA, Fishman HJ, Wientzen RL. Adverse reactions to vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am* 1987;7:423-45.
59. Carey AB, Meltzer EO. Diagnosis and desensitization in tetanus vaccine hypersensitivity. *Ann Allergy* 1992;69:336-8.
60. Nagel J, Svec D, Waters T, et al. IgE synthesis in man. Development of specific IgE antibodies after immunization with tetanus-diphtheria (Td) toxoids. *J Immunol* 1997;118:334-41.
61. Gruber C, Nilsson L, Bjorksten B. Do early childhood immunizations influence the development of and do they cause allergic reactions? *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:296-311.
62. Cots P, Marin A, Juste C, et al. Reacciones adversas a toxoide tetánico: pauta, desensibilización y seguimiento clínico inmunológico. *Alergol Immunol Clin* 1999;14:73-8.
63. Silva AT, Fuentes MS, Rodriguez R, et al. Reacção anafiláctica ao toxóide tetânico. *Rev Port Imunoalergologia* 2005;13:89-93.
64. Russel M, Pool V, Kelso J, Tomazic-Jesic V. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2004;23:664-7.
65. Kearns CF, Norris A. Latex allergy and plastic syringes. *Anesth Analg* 1996;82:429.
66. Vassalo SA, Thurston TA, Kim SH, et al. Allergic reaction to latex from stopper of a medication vial. *Anesth Analg* 1995;80:1057-8.
67. MacCracken J, Stenger P, Jackson T. Latex allergy in diabetic patients: a call for latex-free insulin tops. *Diabetes Care* 1996;19:184.
68. Towse A, O'Brien M, Twarog FJ, et al. Local reaction secondary to insulin injection. A potential role for latex antigens in insulin vials and syringes. *Diabetes Care* 1995;18:1195-7.
69. Lear TJ, English JS. Anaphylaxis after hepatitis B vaccination. *Lancet* 1995;345:1249.