



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SARA ALEXANDRA RAMALHO PINHEIRO

Reações Alérgicas a Vacinas

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOLOGIA CLÍNICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR CELSO PEREIRA

DR^a EMÍLIA FARIA

MARÇO/2020

Índice

I.	Resumo/Abstract	5
II.	Introdução	8
III.	Material e Métodos	15
IV.	Resultados	16
1.	Segurança e efeitos adversos	16
2.	Reações Alérgicas.....	17
2.1	Reações alérgicas a constituintes de vacinas	17
i.	Reações a adjuvantes	17
ii.	Reações a estabilizadores	18
iii.	Reações a conservantes	19
iv.	Reações a antibióticos	22
v.	Reações ao látex.....	23
vi.	Reações a proteínas residuais	23
2.2	Reações alérgicas a agentes vacinais específicos.....	27
3.	Reações alérgicas a vacinas específicas.....	28
3.1	Hepatite B	28
3.2	<i>Haemophilus influenzae</i> do tipo b	28
3.3	Difteria, tétano, tosse convulsa	29
3.4	Poliomielite	33
3.5	<i>Streptococcus Pneumoniae</i>	35
3.6	<i>Neisseria meningitidis</i>	36
3.7	Sarampo, parotidite epidémica e rubéola	38
3.8	Vírus <i>Papiloma Humano</i>	39
3.9	Rotavírus	40
3.10	Tuberculose	41
3.11	Vírus <i>Influenza</i>	42
3.12	Febre Amarela.....	44
3.13	Hepatite A	46
3.14	Febre tifóide.....	47
3.15	Encefalite provocada por picada de carraça	49
3.16	Raiva	50
3.17	Encefalite japonesa	51
3.18	Cólera.....	52
3.19	Vírus <i>Varicela-Zoster</i>	53

4.	Composição dos extratos vacinais autorizados em Portugal	55
5.	Metodologia de diagnóstico de reações alérgicas a vacinas	74
6.	Notificação de reações alérgicas	76
7.	Vacinação de doentes de risco	77
V.	Discussão	84
VI.	Reflexão Final	85
VII.	Agradecimentos	86
VIII.	Referências	87

Lista de siglas e abreviaturas:

AAP- Academia Americana de Pediatria

BCG- *Bacillus Calmette-Guérin*

CPARA- Catálogo Português de Alergias e Outras Reações Adversas

CPMP- *Committee for Proprietary Medicinal Products*

DT – Toxóide do tétano combinado com toxóide da difteria em dose normal;

dT – Toxóide do tétano combinado com toxóide de difteria em doses baixa;

DTP- Vacina para difteria, tétano, tosse convulsa

EMA- Agência Europeia do Medicamento

GBS- Síndrome de Guillain-Barré

HAV- Vacina para Vírus Hepatite A

Hib- Vacina para *Haemophilus influenzae* do tipo b

HPV- Vírus Papiloma Humano

IIV- vacina inativada para o vírus *Influenza*

LAIV- vacina para o vírus *Influenza* viva atenuada

MenACW135Y- Vacina para *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W135 e Y

MenB- Vacina para *Neisseria meningitidis* do grupo B

MenC- Vacina para *Neisseria meningitidis* C

OMS- Organização Mundial de Saúde

OPV- Vacina para a Poliomielite Oral

Pa- Vacina para tosse convulsa acelular

Pn13- Vacina para *Streptococcus Pneumoniae* de 13 serotipos

Pn23- Vacina para *Streptococcus Pneumoniae* de 23 serotipos

PNV- Plano Nacional de Vacinação

Pw- Vacina para tosse convulsa de células inteiras (*whole-cell*)

RCM- Resumo das Características do Medicamento

SNF- Sistema Nacional de Farmacovigilância

TBE- Encefalite da picada de carraça (*Tick-Borne Encephalitis*)

Td- Vacina para o tétano

TT- Toxóide do tétano

TT- Toxóide tetânico exclusivamente;

VAERS- *Vaccine Adverse Events Reporting System*

VAP- Vacina para poliomielite atenuada

VASPR- Vacina para sarampo, parotidite epidémica, rubéola

VDPVs- *Vaccine derived* poliovírus

VHB- Vacina para Vírus da Hepatite B

VIP- Vacina inativada para a Poliomielite

VZV- Vacina para Vírus *Varicela-Zoster*

WHO- *World Health Organization*

I. Resumo

As vacinas têm uma importância imprescindível em saúde pública, prevenindo diversas doenças infecciosas, bem como a sua propagação, reduzindo a mortalidade a elas associada. Recentemente, em Portugal foi aprovado o novo Programa Nacional de Vacinação, que entrará em vigor em outubro de 2020, que irá englobar vacinas para *Neisseria meningitidis* B, vírus do Papiloma Humano (HPV) para o sexo masculino e o Rotavírus para os grupos de risco. Para além destas, outras vacinas se encontram muito generalizadas na população, como a vacina para o vírus *Influenza* e anti-pneumocócica e no âmbito da medicina do viajante.

Da composição das vacinas faz parte o antigénio do agente infeccioso (microorganismo vivo atenuado, morto ou inativado, subunidades, toxoides) e, também podem ter presentes alguns adjuvantes, estabilizadores, conservantes, antibióticos e, ainda, proteínas residuais (ovoalbumina, leveduras). Após a sua administração podem ocorrer reações adversas que são classificadas, segundo a OMS em: reações induzidas pela vacina; por defeitos de qualidade da vacina; associadas a erros de manipulação ou administração; reações por ansiedade e reações coincidentes.

Relativamente às reações a vacinas, os mecanismos imunológicos envolvidos são globalmente de 4 tipos:

-Reações locais à inoculação são as mais frequentes traduzidas por inflamação, edema e reações granulomatosas muitas vezes associadas a adenite.

-Formas de maior gravidade são mediadas por IgE e podem desencadear anafilaxia. Estima-se que a incidência das reações anafiláticas relacionadas com a vacinação seja de aproximadamente 0,065 por 100 000 doses.

-Outro tipo de reação sistémica traduzida por febre e desgranulação mastocitária têm outros mecanismos imunológicos não dependentes de IgE (complemento, citocinas).

-Reações específicas de órgão são muitíssimo raras e resultam de mecanismos patogénicos dependentes da estrutura envolvida.

Para todos os extratos vacinais com autorização de introdução de mercado pelo INFARMED são desenvolvidos os aspetos de segurança e os efeitos adversos reportados, nomeadamente os alérgicos. Apresentam-se, ainda, para todos os extratos a composição detalhada fundamental para o enquadramento clínico e de diagnóstico face a qualquer reação adversa.

Face a um evento adverso anterior, o estudo clínico e laboratorial é mandatório para aferir a possibilidade de vacinar em condições de segurança apropriadas. Com

exceção dos doentes com prévias reações específicas de órgão, todas as outras situações podem e devem manter o seu calendário vacinal, em ambiente hospitalar diferenciado, com recurso a esquemas de dessensibilização.

São elencadas as condições específicas de vacinação em mulheres durante a gravidez, e num grupo muito específico de doentes com imunodeficiência primária e indivíduos alérgicos a proteínas de ovo ou de látex.

Sendo a vacinação, uma das mais bem conseguidas estratégias que têm permitido uma drástica redução na mortalidade por algumas doenças infecciosas em todo o mundo, é importantíssimo contribuir no plano científico para que seja incrementada a adesão na comunidade.

I. Abstract

Vaccination is one of the most powerful tools in public health, preventing a lot of infectious diseases, as well as their spreading, and thereby reducing the associated mortality. Recently, in Portugal, the new National Health Program was approved, which will be effective in October 2020, and will include vaccines for *Neisseria meningitidis* B, *Human Papillomavirus* for the male gender and *Rotavirus* for groups at risk. Also, the *Influenza* vaccine, pneumococcal and traveller's health vaccines are widely used.

The composition of the vaccine contains the antigen of the infectious agent (live attenuated microorganism, killed or inactivated, subunits, toxoids) and some adjuvants, stabilizers, preservatives, antibiotics and residual proteins (ovalbumin, yeast). After the administration, adverse reactions can occur and are classified, according to WHO, as vaccine-product related reactions, vaccine-quality defect-related reactions, immunization-error related reactions, anxiety reactions and coincidental events.

Overall, the immunologic mechanisms involved in vaccine-associated reactions are 4 types:

-Local reactions to inoculation are the most frequent, manifested as inflammation, oedema and granulomatous reaction often associated with adenitis.

-Other severe reactions are IgE-mediated and can trigger anaphylaxis. The estimated incidence of anaphylactic reactions related to vaccination is approximately 0,065 in 100 000 doses administrated.

-Another type of systemic reaction manifests as fever and mastocyte degranulation and involves a non-IgE-mediated immunologic mechanism (complement, cytokines).

-Specific-organ reactions are very rare and result from pathogenic mechanisms of the involved structure.

For all the vaccine extracts with market authorization by INFARMED, safety aspects and reported adverse events are described, particularly the allergic ones. Furthermore, a detailed composition of all vaccine extracts is provided, which is essential for the clinical context and diagnosis of any adverse reaction.

When a previous adverse reaction is present, the clinical and laboratory study is mandatory to ascertain the possibility of vaccination under safety conditions. Apart from individuals with specific-organ reactions, the vaccination calendar must and should be maintained for any situation, in differentiated hospital care, through desensitization programs.

Specific vaccination conditions during pregnancy and in patients with primary immunodeficiency, allergy to egg proteins or latex are described.

Vaccination is one of the most well-accomplished strategies that allowed a drastic reduction in deaths caused by infectious diseases all over the world, hence it is extremely important to contribute to the scientific field to increase community awareness and adherence.

II. Introdução

Registos ancestrais de práticas de imunização datam de 1000a.C, na Índia e na China. Contudo, os princípios da vacinação moderna remontam ao século XVIII, em 1796 com o trabalho levado a cabo pelo cirurgião inglês, Edward Jenner, que inoculou um vírus de varíola extraído de uma vaca infetada num rapaz de 8 anos que foi, posteriormente, inoculado com o vírus de varíola humana e não desenvolveu a doença. (1,2) A sua investigação teve por base uma crença de que os camponeses que contactavam com vacas infetadas com *cowpox* desenvolviam uma condição benigna denominada *vaccinia* e, mais tarde, não desenvolviam varíola. (1)

Já no século XIX, Pasteur e Koch estabeleceram a causalidade entre as doenças infecciosas e microorganismos. Pasteur estudou a teoria da geração espontânea de micróbios e Koch demonstrou que agentes infecciosos transmitiam doenças e desenvolveu quatro postulados. Mais tarde, Pasteur demonstrou que era possível prevenir estas doenças inoculando os microorganismos atenuados e atribuiu a este ato a denominação de vacina, homenageando o trabalho de Jenner. Em 1885, foi administrada a primeira vacina humana de vírus vivo atenuado contra a raiva. (1,3)

O trabalho pioneiro de Pasteur e Koch permitiu grandes avanços no conhecimento e desenvolvimento de vacinas e em 1900 já existiam vacinas humanas para os vírus da varíola e da raiva, e contra bactérias como a febre tifóide e cólera. (2)

Durante o século XX foram surgindo diversas vacinas para várias doenças infecciosas potencialmente fatais, que foram sendo implementadas em programas de vacinação de rotina em vários países. (2)

As vacinas têm uma importância imprescindível em termos de saúde pública, prevenindo diversas doenças infecciosas e a sua propagação, reduzindo a mortalidade a elas associada. A vacinação preserva entre 1 a 3 milhões de vidas por todo o mundo anualmente e, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que na próxima década mais de 25 milhões de vidas serão preservadas graças à vacinação. (4) Em 1979 a *World Health Assembly* declarou a varíola como erradicada, um importante marco na história da saúde pública. (2)

Ao abrigo do Despacho n.º 12434/2019, publicado no Diário da República, 2ª série, N.º 250, a 30 de dezembro de 2019, foi aprovado o novo Programa Nacional de Vacinação (PNV) Português, que entrará em vigor a partir de 1 de outubro de 2020. As principais alterações são: o alargamento ao sexo masculino da vacina contra o vírus do Papiloma humano (HPV); o alargamento a todas as crianças, aos 2, 4 e 12 meses

de idade da vacinação contra a doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do grupo B (MenB) e a inclusão da vacina contra o Rotavírus para grupos de risco.

As vacinas contempladas no PNV, bem como as vacinas extra PNV recomendadas e no âmbito da medicina no viajante encontram-se contempladas nas Tabelas 1 e 2.

Vacinas PNV – esquema geral
Hepatite B (VHB) <i>Haemophilus influenzae b (Hib)</i> Difteria, tétano, tosse convulsa (DTPa, Td) Poliomielite (VIP) <i>Streptococcus Pneumoniae</i> (Pn13) <i>Neisseria meningitidis C</i> (MenC) Sarampo, parotidite epidémica, rubéola (VASPR) Vírus Papiloma Humano (HPV9) <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B (MenB)
Vacinas PNV recomendadas para grupos específicos
<u>Grávidas:</u> Tétano, difteria e tosse convulsa – Tdpa (dose única em cada gravidez)
<u>Grupos de risco acrescido:</u> Rotavírus Tuberculose (BCG) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pn13 e Pn23)

Tabela 2: Vacinas do Plano Nacional de Vacinação (PNV) recomendadas: esquema geral e recomendadas para grupos específicos.

Vacinas recomendadas extra PNV
<u>Gerais:</u> Vírus <i>Influenza</i> – Gripe (recomendada para grupos prioritários)
<u>Medicina do Viajante</u>
<u>Exigidas por lei:</u> Febre amarela (proteção para países vulneráveis) Doença meningocócica tetravalente (ACW135Y) (para Hajj, Umra)
<u>Outras:</u> Hepatite A (HAV) Febre tifóide Encefalite da picada de carraça (TBE) Raiva Encefalite japonesa Cólera Varicela e Herpes Zoster

Tabela 1: Vacinas recomendadas extra Plano Nacional de Vacinação e no âmbito da Medicina do Viajante.

As vacinas utilizadas para uso humano e animal, na União Europeia são regulamentadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Para que seja aprovada a sua introdução no mercado, devem seguir um conjunto de “Boas Normas de Fabrico”, e seguidamente são avaliadas pelo *Committee on Medicinal Products for Human Use*. (5)

As vacinas são preparadas com diferentes tipos de antigénios, recorrendo a variados métodos científicos como atenuação, inativação e tecnologias de DNA recombinante.

Existem quatro tipos de vacinas de acordo com a forma como os extratos antigénicos se disponibilizam: vivas atenuadas, inativadas, subunidades (proteicas, polissacarídeas e conjugadas) e toxoides (Tabela 3). (2)

Microorganismo vivo atenuado
Sarampo
Parotidite
Rubéola
Poliomielite (vacina oral)
Rotavírus
Vírus <i>Influenza</i> (LAIV)
Varicela
Febre Amarela
Tuberculose
Febre tifóide (vacina oral)
Microorganismo morto ou inativado
Tétano, Difteria e Tosse convulsa (inteira-Pw)
Vírus da Poliomielite inativado (IPV)
Encefalite Japonesa
Vírus <i>Influenza</i> inativado (IIV)
Subunidades – Antígeno purificado
Hepatite B (VHB)
Tosse convulsa (acelular-Pa)
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> do tipo B (Hib)
Toxóide
Toxóide do tétano (TT)
Toxóide da difteria

Tabela 3: Tipos de vacinas. Adaptado de: WHO: *Immunization Safety Surveillance* (6)

As vacinas vivas atenuadas resultam de um microorganismo, viral ou bacteriano, *wild-type*, que geralmente provoca doença. Este microorganismo é depois atenuado em laboratório, habitualmente por sucessivas culturas. O organismo resultante tem, assim, a capacidade de se replicar e produzir imunidade, semelhante à infecção natural, mas não provoca doença. (6)

As vacinas inativadas são produzidas através de culturas de vírus ou bactérias que são depois inativadas por via térmica (calor) ou química (formaldeído). Estes agentes não se replicam e por isso não têm o potencial de induzir doença, mesmo em indivíduos imunocomprometidos, mas requerem múltiplas doses para garantir a imunidade protetora. (6)

As vacinas de subunidades são produzidas a partir da cultura em meio apropriado e seguidamente são selecionados e purificados os componentes a serem incluídos na vacina, os quais podem ser proteínas ou polissacarídeos. Algumas destas proteínas são produzidas por tecnologias de DNA recombinante, como por exemplo a vacina VHB, em que é inserido um segmento do gene do antigénio de superfície Hbs em células de levedura, o que se traduzirá na produção desse antigénio que é depois extraído por técnicas de lise celular. Algumas vacinas são ainda conjugadas com proteínas transportadoras que aumentam a imunogenicidade, particularmente importante em crianças com menos de dois anos. (6)

As vacinas de toxoides são produzidas a partir da purificação e transformação química de toxinas, habitualmente com formaldeído, que perdem assim a sua atividade nociva, mas com a capacidade de induzir uma resposta imune específica e protetora. (6)

Para além do antigénio, da composição das vacinas fazem parte outros componentes que as tornam mais eficazes, estimulando a resposta imunitária, tais como adjuvantes. Podem também incluir na sua composição antibióticos, estabilizadores e conservantes, que reduzem a contaminação durante o processo de fabrico e asseguram a sua qualidade e eficácia durante o transporte e armazenamento e, ainda, proteínas residuais (ovoalbumina, proteínas do leite ou leveduras). Teoricamente, qualquer um destes componentes tem o potencial de causar reações adversas, nomeadamente alérgicas. (2,7–9)

As vias de administração podem também condicionar alguns efeitos adversos. Na sua maioria as vacinas são administradas por via injetável, podendo ser por via intramuscular, intradérmica ou subcutânea, e algumas são administradas por via oral ou por via intranasal. Habitualmente os fabricantes recomendam a via de

administração na qual a eficácia é máxima e que está associada a menores efeitos adversos. (2)

Existem várias formulações, que podem ser monovalentes, quando contêm apenas uma estirpe de antigénios de um único agente infeccioso, polivalentes quando contêm mais do que uma estirpe do mesmo antigénio, ou combinadas quando contêm uma associação de antigénios de diferentes agentes infecciosos. (5)

Os benefícios da vacinação são inestimáveis, não só em termos de saúde pública, mas também financeiramente, já que reduzem consideravelmente os gastos associados aos cuidados de saúde. (4) Quando usadas corretamente, as vacinas são consideradas eficazes e seguras, no entanto, não são desprovidas de riscos e ocasionalmente podem originar eventos adversos após a vacinação. A chave do sucesso dos programas de vacinação é a confiança e adesão da população. (2)

O objetivo das vacinas é a prevenção de doença em indivíduos saudáveis e, por este motivo, a expectativa da segurança associada à sua administração é elevada. Daqui advém a importância de detetar e investigar os efeitos adversos após a imunização. (2)

Considera-se um evento adverso após a imunização qualquer ocorrência médica desfavorável que ocorre após a imunização e que não tem necessariamente uma relação causal com o uso da vacina. (6,10) Assim, a OMS classifica as reações adversas que surgem após a imunização em cinco categorias: (2,4,6)

1. Reações induzidas pela vacina;
2. Reações induzidas por defeitos de qualidade da vacina;
3. Reações associadas a erros de manipulação ou administração;
4. Reações por ansiedade;
5. Reações coincidentes.

Os mecanismos imunológicos que estão na base destas reações são globalmente 4 tipos: (4)

► Reações locais no local da injeção são as mais frequentes. Geralmente são reações ligeiras que se traduzem por inflamação local e edema. Ocasionalmente ocorrem reações granulomatosas, frequentemente associadas a linfadenite. (4)

► Outras formas com maior gravidade, podem resultar de mecanismos mediados por IgE e desencadeando anafilaxia. No entanto, estas reações são raras. Estima-se que a incidência de reações anafiláticas com a vacinação seja de aproximadamente 0,065 por 100 000 doses. (7)

► Por vezes, podem também ocorrer reações inflamatórias sistémicas que se traduzem por febre e desgranulação mastocitária, por mecanismos não dependentes IgE (ativação de frações de complemento ou mediação celular citocínica).

► No que diz respeito às reações órgão-específicas, são extremamente raras e dependem de mecanismos patogénicos da estrutura envolvida. Reações focalizadas a nível do sistema nervoso central podem resultar em síndromes desmielinizantes, no sistema hematopoiético podem levar a trombocitopenia, e o envolvimento da pele e mucosas pode resultar em *rash* cutâneo.

As reações de hipersensibilidade, reações alérgicas propriamente ditas, são classificadas de acordo com a classificação de Gell e Coombs: (1,8,9,11)

► Reações de hipersensibilidade tipo I ou imediatas: são reações resultantes de um mecanismo dependente de IgE. O antígeno para o qual o indivíduo está sensibilizado interage com IgE específicas que se encontram à superfície dos mastócitos e basófilos, resultando na libertação de mediadores inflamatórios (histamina, fator ativador de plaquetas, derivados do ácido araquidónico, entre outros). Adquire especial importância neste contexto, por estar associado a manifestações clínicas potencialmente graves, com urticária, angioedema, broncoespasmo e anafilaxia. Classicamente, estas reações ocorrem 10 a 30 minutos após a exposição ao alérgeno. (1) O diagnóstico de reação anafilática é clínico, baseando-se num conjunto de critérios, de acordo com as recomendações da *World Allergy Organization*, (12) e pode envolver múltiplos sistemas, desde a pele e mucosas, sistema respiratório, circulatório e gastrointestinal.

► Reações de hipersensibilidade tipo II ou citotóxicas: este tipo de reação raramente se associa à vacinação. Está relacionado com fenómenos de reatividade cruzada, no qual há uma homologia de antígenos do próprio indivíduo com os antígenos da vacina, com lesão tecidual inflamatória. O exemplo descrito é a trombocitopenia associada à administração da vacina do tétano, difteria e tosse convulsa de células inteiras (DTPw). (1)

► Reações de hipersensibilidade tipo III: são reações mediadas por imunocomplexos que levam à ativação do sistema do complemento. Caracterizam-se pela presença de anticorpos residuais induzidos por prévia sensibilização. Após nova injeção, os antígenos depositam-se em estruturas vasculares de reduzido calibre, conduzindo a obstrução e posterior infiltração da parede do vaso e são reconhecidos por anticorpos pré-existentes, resultando na formação de complexos antígeno-anticorpo. Manifestam-se, geralmente, por reações cutâneas que surgem classicamente 2 horas ou vários dias após a exposição ao antígeno e, normalmente

são autolimitadas, porque não persiste a continuação da administração antigénica. Associam-se às reações locais que ocorrem após as doses de reforço da vacina do tétano. (1,11,13)

► Reações de hipersensibilidade tipo IV ou retardada: são reações de mediação celular que se associam a reações locais tardias, habitualmente ligeiras e autolimitadas, que aparecem 24-72h após a imunização. O exemplo clássico é a dermatite de contacto, que maioritariamente surge por hipersensibilidade a constituintes da vacina, como antibióticos (neomicina, estreptomicina) e timerosal. (1,11)

De forma a avaliar os riscos associados à vacinação e analisar o impacto da introdução das vacinas na saúde pública, foram criados vários grupos de trabalho e sistemas de farmacovigilância, que garantem a segurança na sua utilização. Na União Europeia existe a secção de Farmacovigilância da Agência Europeia do Medicamento (EMA), *EudraVigilance*, que coopera também com outros sistemas. Um grupo de trabalho da OMS, *Working Group on Vaccine Safety*, dedica-se à investigação, pesquisa e desenvolvimento de *guidelines* que fornecem informação precisa nesta matéria. (4)

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), da tutela do INFARMED, monitoriza todas as notificações adversas, provenientes das Unidades Regionais de Farmacovigilância, Instituições de Saúde, empresas farmacêuticas e profissionais de saúde. Desde 2012, a população em geral pode também reportar reações no SNF. Assim, sempre que se verifique uma reação adversa à vacinação que não conste do Resumo das Características do Medicamento (RCM) ou Folheto Informativo (FI) esta deve ser reportada, bem como sempre que haja falência vacinal. A notificação deve ser feita ao INFARMED, através do portal *online* RAM (Notificação de Reações Adversas ao Medicamento) ou mediante o preenchimento de um formulário específico disponibilizado pelo INFARMED ou pelas Unidades Regionais de Farmacovigilância. (14)

III. Material e Métodos

Foi feita uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados da *PubMed*. Os termos-chave utilizados foram: *vaccines*, *allergy*, *adverse event*, *anaphylaxis*. Deu-se primazia aos artigos publicados entre o ano de 2000 e 2020, redigidos em língua portuguesa e inglesa. Foi feita uma seleção de acordo com a relevância científica e atualização. Foram excluídos dados repetidos ou artigos que não se enquadravam no âmbito da revisão. Foram ainda realizadas pesquisas adicionais dirigidas a aspetos mais específicos, nomeadamente adjuvantes, conservantes, desinfetantes, meios de cultura, entre outros.

Ainda, foram consultadas as plataformas online da *World Health Organization*, para pesquisa das “*WHO: vaccine information sheet*” e “*WHO: vaccine position paper*”. Foram também incluídas as Normas de Orientação Clínica Nº 016/2016, Nº 006/2016, Nº 006/2019 e Nº 002/2012 da Direcção Geral da Saúde e o novo Programa Nacional de Vacinação Português proposto para o ano de 2020, aprovado no Despacho n.º 12434/2019, publicado no Diário da República, 2ªsérie, Nº250, a 30 de dezembro de 2019.

Para consulta das vacinas com Autorização de Introdução no Mercado foi consultada a base de dados do INFARMED, através da plataforma *online INFOMED*, com consulta dos respetivos resumos das características do medicamento.

Assim, obteve-se um total de 39 artigos científicos, 4 Normas de Orientação Clínica da DGS, 53 RCM de medicamentos com AIM pelo INFARMED, 44 recomendações e publicações da OMS e 2 recomendações da EMA e FDA (*Food and Drug Administration*), 2 do CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) e 4 publicações do Ministério da Saúde, da Sociedade Portuguesa da Medicina do Viajante, da Ordem dos Farmacêuticos e da Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria, perfazendo um total de 148 referências bibliográficas.

IV. Resultados

1. Segurança e efeitos adversos

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) é a entidade que regula as vacinas utilizadas para uso humano e animal, na União Europeia. A sua introdução no mercado europeu exige um elevado grau de segurança, eficácia e qualidade e certificação lote a lote antes da sua distribuição. Para isso, devem seguir um conjunto de “Boas Normas de Fabrico”, e posteriormente são avaliados pelo *Committee on Medicinal Products for Human Use*. (5,14) A entidade reguladora nacional, o INFARMED, é também responsável por assegurar a qualidade, segurança e eficácia das vacinas. Uma vez introduzidas no mercado são sujeitas a avaliação e monitorização contínuas dos processos de fabrico e manufatura e investigação dos eventos adversos, de forma a assegurar a segurança na população. (2)

Por estas razões, as reações adversas graves associadas às vacinas são muito raras, assim como as condições que constituem precauções ou contraindicações à vacinação. (14)

Todas as informações mais específicas e detalhadas, podem ser obtidas nos respetivos “Resumos das Características do Medicamento” (RCM), disponíveis na base de dados de medicamentos (INFOMED) da página da internet do INFARMED. (14)

2. Reações alérgicas

2.1. Reações alérgicas a constituintes de vacinas

Uma vacina é composta pelo agente causador da doença infecciosa e outros constituintes, que poderão variar consoante a marca e processo de fabrico da mesma. Os solventes (água, proteínas, células dos meios de cultura), conservantes, antibióticos, estabilizadores e adjuvantes são os mais frequentes constituintes da composição do extrato vacinal. (1)

As reações de hipersensibilidade podem ser classificadas segundo o agente causal: (7)

- i. Reações a adjuvantes (alumínio),
- ii. Reações a estabilizadores (gelatina),
- iii. Reações a conservantes (timerosal, 2-fenoxietanol, formaldeído),
- iv. Reações a antibióticos (neomicina, estreptomicina, polimixina),
- v. Reações a látex
- vi. Reações a proteínas residuais (levedura, ovo, leite).

i. Reações a adjuvantes

i.1. Alumínio

O alumínio pode ser encontrado sob distintas formas químicas: hidróxido, sulfato, fosfato ou na forma potássica. (15) É utilizado como adjuvante, potenciando a resposta imunitária à vacinação. Pode ser encontrado em diversas vacinas tais como as vacinas para o tétano, difteria e tosse convulsa, hepatite A, hepatite B, *Haemophilus influenzae* do tipo b, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*. (1)

As manifestações de hipersensibilidade ao alumínio são variáveis e múltiplas, estando a dermatite de contacto bem documentada. Porém, podem surgir sintomas de dermatite localizada ou generalizada. As manifestações mais comuns de reações de hipersensibilidade ao alumínio incluem o aparecimento de nódulos dolorosos e pruriginosos no local da injeção, que podem persistir durante semanas, meses ou até anos após a exposição ao alumínio. Paralelamente, podem ocorrer alterações na pigmentação, bem como fenómenos de hiperqueratose e liquenificação. Estas reações nodulares pruriginosas podem persistir por anos e são, por vezes, exacerbadas em períodos de infeção respiratória superior. Histopatologicamente, revelam-se como reações granulomatosas e de corpo estranho. (15)

Na presença de reações de hipersensibilidade a este composto, os produtos que contêm alumínio na sua composição, como antitranspirantes e protetores solares devem ser evitados, uma vez que podem desencadear ou exacerbar uma reação de hipersensibilidade. (15)

Encontram-se já documentadas reações de hipersensibilidade ao alumínio às vacinas DTPa, DTPaHibVIP e a vacina quadrivalente para o HPV. Geralmente, os doentes evidenciam positividade no teste epicutâneo ao alumínio. (15,16)

Não estão documentadas reações de hipersensibilidade imediata a este adjuvante, nomeadamente anafilaxia. (1,9)

ii. Reações alérgicas a estabilizadores

De forma a garantir a qualidade e estabilidade das vacinas, alguns compostos são adicionados às vacinas durante o processo de fabrico com objetivos diversos: controlar a acidez (pH), estabilizar os antigénios durante os vários processos de produção e prevenir que estes antigénios adiram ao vidro da embalagem, com resultante perda da imunogenicidade. Alguns exemplos destes aditivos incluem sais de potássio ou sódio, lactose, albumina sérica humana e outras proteínas animais, como gelatina e albumina sérica bovina. (6)

ii.1. Gelatina

A gelatina é usada como estabilizador térmico em várias vacinas. É produzida a partir de colagénio parcialmente hidrolisado de origem bovina ou porcina. (1,7) Pode ter várias aplicações, encontrando-se presente em alimentos, cosmética e outros produtos médicos e farmacêuticos (cápsulas de comprimidos, agentes hemostáticos, fluidos colóides e vacinas). (17) Pode ser também encontrada em produtos alimentares como iogurtes, sobremesas diversas e gomas. (18)

As vacinas com maiores concentrações de gelatina são as vacinas para o sarampo, a papeira e a rubéola (VASPR), para a varicela, *Influenza* e febre amarela. No caso da VASPR pode atingir quantidades de 15mg/dose. (1) Menores concentrações estão presentes na vacina contra o tétano, difteria e tosse convulsa e encefalite japonesa. (1,7)

Indivíduos previamente diagnosticados com alergia a proteínas de carne de vaca ou de porco poderão ter risco acrescido com as gelatinas bovinas ou porcinas, com risco de reações após a administração das vacinas com este constituinte. (7) Para além disso, as gelatinas usadas nas vacinas, apresentam uma grande

reatividade cruzada entre elas (7,17,19) e também com proteínas do ovo, carne de frango e proteínas presentes no leite de vaca. (18)

A gelatina é o agente etiológico responsável por reações anafiláticas a vacinas para o sarampo, parotidite e rubéola (VASPR), varicela e encefalite japonesa. Também estão descritas reações de sensibilização contra a gelatina após administração da vacina DTPa, vindo alguns deles a reportar reações anafiláticas com a administração de outras vacinas com maior concentração de gelatina. (7,19)

A literatura sugere uma predisposição genética para o desenvolvimento deste tipo de reações, que parecem estar relacionadas com os genes *HLA-DQB1*0303* e *HLA-DPB1*0402* (7) e *HLA-DR9*, este último particularmente prevalente no Japão. (20)

Alguns estudos europeus (18), americanos (21) e japoneses (22) demonstraram uma percentagem superior de sensibilização neste país asiático, através de doseamentos de IgE específicas. Esta diferença deveu-se à utilização de uma gelatina de massa molecular não hidrolisada em vacinas produzidas no Japão até aos anos 90. Pelo contrário, na Europa e Estados Unidos, a gelatina era extensamente hidrolisada. Por este facto, no Japão começou a ser realizada a hidrólise das gelatinas, o que contribuiu para diminuir a frequência de reações sistémicas. (7) Para além disso, recentemente, foi desenvolvida uma nova vacina contra a encefalite japonesa que não contém gelatina. (19)

Embora as reações alérgicas graves às vacinas acima descritas ocorram com raridade, sempre que se verifique uma reação anafilática após a sua administração, deverá ser feita a investigação etiológica dos componentes, nomeadamente a hipersensibilidade à gelatina. (18)

iii. Reações a conservantes

iii.1. Timerosal

O timerosal é um composto organomercurial, que desde 1930 é utilizado largamente como conservante em vários produtos biológicos e fármacos, incluindo algumas vacinas, ajudando a prevenir contaminações potencialmente fatais por alguns agentes microbianos. Apesar disso, o uso de conservantes mercuriais tem vindo a diminuir devido ao desenvolvimento de formulações de dose única. O timerosal tem sido usado em algumas preparações de imunoglobulinas, antídotos, extratos alérgicos de diagnóstico cutâneos, colírios e medicações tópicas nasais. Este

composto é metabolizado e degradado em etilmercúrio e tiosalicilato. A sua ação antimicrobiana está relacionada com o componente etilmercúrio. (5,23)

As vacinas que contêm timerosal incluem a DTPa e as vacinas para a hepatite B, a doença invasiva por *Haemophilus influenzae* do serotipo B, a doença invasiva por *Neisseria meningitidis* C, a doença invasiva por *Streptococcus pneumoniae* e a raiva. No entanto, para todas as vacinas do PNV existem alternativas sem timerosal. (1)

Este conservante tem um bom perfil de segurança, apesar da alta prevalência de reações de hipersensibilidade de contacto. Há alguns relatos de reações sistêmicas, embora raros, de eczema generalizado e urticária. No entanto, este composto não está associado a casos de anafilaxia. A ocorrência de uma reação de hipersensibilidade ao timerosal não constitui uma contraindicação para vacinação posterior com vacinas com este componente. (1)

Não obstante, tem havido uma preocupação crescente com a toxicidade associada ao mercúrio. Por este motivo, a Academia Americana de Pediatria (AAP) recomendou, em 1999, a eliminação completa do timerosal nas vacinas ou, pelo menos, a sua diminuição. No entanto, acrescenta que se não existirem vacinas disponíveis sem este composto, a vacinação deve ser efetuada da mesma forma, salientando que o risco do desenvolvimento de infeções que podem ser prevenidas pelas vacinas ultrapassa o risco teórico de intoxicação pelo mercúrio. (9,24)

Desde então, o timerosal foi removido da maior parte das vacinas atualmente utilizadas. Encontra-se em algumas formulações com doses múltiplas de vacinas do vírus *Influenza* inativado. Poderá ser usado, em pequenas quantidades, durante o processo de produção de algumas vacinas, mas a maior parte é removida do produto final, podendo, no entanto, ser encontrado em quantidades residuais. (25) Durante o processo de fabrico das vacinas, o uso de compostos mercuriais poderá ser necessário. Quando é necessária a utilização de conservantes, como acontece nas preparações multidosas, a presença de timerosal é quase sempre imprescindível. (26)

Em março de 2004, o *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) reviu a evidência da segurança de vacinas com timerosal. Estes estudos demonstraram que não há associação entre estas vacinas e o aparecimento de doenças relacionadas com o neurodesenvolvimento, nomeadamente autismo e outras doenças neurológicas. Os novos dados sugeriram uma farmacocinética para o etilmercúrio substancialmente diferente da do metilmercúrio, indicando que o etilmercúrio é mais rapidamente excretado. Para além disso, o etilmercúrio será menos tóxico do que inicialmente se presumiu. Assim, o CPMP enfatiza que a imunização com vacinas contendo este composto continua a oferecer vários benefícios. (26)

Também o *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* avaliou os aspetos de segurança relacionados com o timerosal. Referem não ter havido evidência de toxicidade com a exposição ao timerosal utilizado nas vacinas. Da mesma maneira, sustentam que não influencia o desenvolvimento neurológico das crianças. (2)

iii.2. Fenoxietanol

O fenoxietanol é um composto utilizado em produtos cosméticos, soluções oftálmicas e antissépticos. (9) Atua na prevenção da contaminação por microorganismos, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*. (15)

Alguns estudos reportam casos únicos de reações alérgicas ao fenoxietanol, maioritariamente reações com mediação celular, dermatite de contacto e eritema maculopapular generalizado. (9)

Um caso particular descreve uma reação de eczema generalizado após a administração de DTPa, numa criança de 18 meses com história familiar de dermatite atópica. O teste epicutâneo foi positivo para o fenoxietanol. Efetuou-se a substituição do fenoxietanol por outro conservante, não tendo sido registados efeitos adversos após administração de outra dose da vacina. (27)

Em 2011-2012 ocorreu no Japão um pico de reações anafiláticas associadas à administração de uma vacina contra o vírus *Influenza*, associadas a uma marca única específica. Estas reações foram, posteriormente, relacionadas com o conteúdo em fenoxietanol. (9)

iii.3. Fenol

O fenol não está associado a casos de hipersensibilidade imediata. A literatura sugere que as principais reações ocorrem por mecanismos de hipersensibilidade retardada, associados a dermatite de contacto e eritema maculopapular, embora sejam casos únicos. (9,25)

iii.4. Formaldeído

O formaldeído é utilizado para a inativação de vírus e diminuição dos efeitos nocivos das toxinas, no processo de produção das vacinas. (15)

Pode ser encontrado em vacinas contra o vírus *Influenza*, poliomielite e DTPa. Durante o processo de produção, a purificação remove quase todo o formaldeído

usado na vacina. A quantidade de formaldeído presente nas vacinas é muito reduzida para que possa causar dano no ser humano, inferior a 0,1mg. (2,15)

O formaldeído usado nas vacinas não está associado a casos de hipersensibilidade imediata, induzida pela administração de vacinas. (15)

Existem raros casos de dermatite de contacto descritos ao formaldeído, em deles previamente sensibilizado por via tópica. (15,28)

iv. Reações a antibióticos

Os antibióticos são usados durante o processo de fabrico das vacinas, prevenindo a contaminação das culturas celulares nas quais os vírus crescem. Gentamicina, tetraciclina, neomicina, estreptomicina e polimixina B são alguns dos antibióticos usados. (1,9,25)

Na população em geral, a sensibilização alérgica a beta-lactâmicos é mais prevalente, contudo este grupo de antibióticos não é utilizado no processo de fabrico de vacinas. (29)

A maior parte dos antibióticos são removidos durante o processo de purificação, podendo ser encontrados em quantidades residuais em algumas vacinas. Quando usados no contexto clínico, no tratamento de infeções, podem causar reações de hipersensibilidade, de contacto ou sistémicas. No entanto, as reações alérgicas associadas às pequenas quantidades presentes nas vacinas não estão totalmente esclarecidas. Contudo, considera-se um risco acrescido quando existe diagnóstico prévio de alergia a estes fármacos. (9,25)

iv.1. Neomicina

O antibiótico mais frequentemente associado a reações adversas a vacinas é a neomicina. Está presente na VASPR, VIP, VAP (poliomielite atenuada) e na vacina para a varicela, em quantidades inferiores a 25µg/dose. (1,2) Porém, a informação disponível na literatura sustenta que, para se desencadear uma resposta alérgica cutânea de contacto, seria necessária uma quantidade cerca de quatro vezes superior. (1)

A dermatite de contacto à neomicina existe em cerca de 1% da população. (1) Alguns doentes alérgicos à neomicina podem apresentar uma reação local, 48-96 horas após a vacinação, que é geralmente ligeira e não contraindica a sua administração. (7)

Existe um caso que reporta anafilaxia com possível associação à neomicina, não tendo sido excluída, no entanto, alergia às proteínas do ovo ou à gelatina. (30) Assim os doentes alérgicos à neomicina devem ser vigiados, de forma a poder tratar rapidamente qualquer reação de hipersensibilidade imediata. (2)

v. Reações ao látex

O látex é um produto extraído da árvore da borracha (*Hevea brasiliensis*), usado no fabrico de produtos médicos e de consumo, tais como, luvas, cateteres, êmbolos de seringas, *vial stoppers*, entre outros. As soluções de vacinas podem ser contaminadas com alergénios do látex, por contacto com estes produtos, nomeadamente através dos êmbolos de seringas e *vial stoppers*, (1) podendo causar reações imediatas de hipersensibilidade incluindo anafilaxia. (9) Pode encontrar-se látex em vacinas para a hepatite A e B, varicela, gripe, tripla vírica, *H. influenzae*, difteria, tétano e tosse convulsa. (7)

As reações mais comuns ao látex são de hipersensibilidade retardada (hipersensibilidade tipo IV), nomeadamente dermatite de contacto. (31) Estas reações não contraindicam a administração da vacina. (7)

Alguns estudos reportam raras reações de hipersensibilidade imediata, não tendo sido, no entanto, efetuados testes específicos que confirmem que o látex seria o agente etiológico. (9) Um estudo realizado nos Estados Unidos (32) analisou as reações relacionadas com a administração de vacinas que continham látex, usando o sistema de notificação VAERS (*Vaccine Adverse Events Reporting System*). Verificou-se que, num total de 167.333 notificações, apenas em 28 doentes com alergia ao látex se considerou este alergénio como possível causa de reação de hipersensibilidade imediata, sem, contudo, se estabelecer se estaria outro alergénio implicado.

Em doentes com diagnóstico prévio de alergia ao látex, a administração deve ser realizada em ambiente hospitalar, sob supervisão de Imunoalergologista, recorrendo a materiais *latex-free*.

vi. Reações a proteínas residuais

Pequenas quantidades dos meios de cultivo biológico usados na produção das vacinas podem estar presentes no extrato vacinal. Grande parte deste material celular é removido durante o processo de purificação. No entanto, não é possível eliminá-las totalmente, podendo persistir em quantidades residuais. (9)

vi.1. Proteínas do ovo

A alergia às proteínas do ovo é bastante comum na comunidade pediátrica, e a sua sensibilização ocorre mais frequentemente antes dos 5 anos de idade. (9) São também estas proteínas as mais implicadas no âmbito das reações causadas por proteínas residuais. (7)

As vacinas contra o sarampo, a papeira e rubéola (VASPR), *Influenza*, febre amarela e raiva são produzidas num meio de cultivo biológico derivado de embriões de galinha. (1,15)

A quantidade de proteínas de ovo presentes numa determinada vacina depende do processo de fabrico, dependendo se são produzidas a partir de fibroblastos de embriões de galinha, em ovos embrionados de galinha ou líquido extra-embrionário de galinha. O conteúdo de proteínas de ovo é superior naquelas produzidas em embrião de galinha ou líquido extra-embrionário de galinha. (1,7) As vacinas que podem conter maior quantidade de ovoalbumina são as vacinas para o vírus *Influenza* e febre amarela. (15)

A legislação da União Europeia apenas permite pequenas quantidades de ovoalbumina na produção das vacinas: menos de 1 µg/dose para as vacinas da gripe, ou menos de 5µg/dose para a vacina da febre amarela. Vários estudos, realizados em doentes alérgicos ao ovo, demonstraram que os níveis de proteínas de ovo necessários para potenciar uma reação eram sensivelmente superiores a 5µg/dose, o valor-limite autorizado pela legislação da União Europeia. Para além disso, as concentrações usadas nas vacinas comercializadas são bastante inferiores aos limites autorizados. (33) As quantidades residuais de proteínas do ovo que se encontram presentes na vacina contra a gripe variam entre 0,02-1,0 µg/dose. (7)

A administração de vacinas que contêm proteínas de ovo, a doentes com alergia ao ovo previamente documentada, pode levar a diferentes tipos de reações, incluindo anafilaxia. (15) As proteínas do ovo apresentam reatividade cruzada com outros alergénios, nomeadamente gelatina e proteínas do leite de vaca, que podem também ser eles próprios indutores de reações alérgicas. (18)

No que diz respeito à vacina VASPR, um estudo realizado por Ptjaet al. reportou uma taxa de incidência de 1 caso de anafilaxia, 1 caso de urticária e 0,3 casos de exacerbação de asma por cada 100 000 doses de vacina administradas. Também estão descritas reações de púrpura de Henoch-Schonlein e síndrome de Stevens-Johnson. Estas reações não foram registadas após a administração da vacina

sem o conteúdo em proteínas de ovo, o que sugere este componente como agente causal para estas reações. (18)

Nos Estados Unidos foram introduzidas duas vacinas *Influenza*, que são praticamente desprovidas de ovoalbumina (quantidades não mensuráveis). Uma delas (cclIV4) é produzida através de culturas celulares, podendo teoricamente conter 50fg dessa proteína residual (1fg corresponde a 1^{-9} µg). A outra (RIV3 e RIV4) usa uma hemaglutinina recombinante produzida através de linhas celulares de insetos, e não contém proteína de ovo. (34)

As recomendações europeias sugerem que a vacinação de doentes com alergia ao ovo previamente comprovada, deve ser feita sob supervisão hospitalar, em casos de história prévia de asma e anafilaxia. (33)

No que diz respeito à vacina contra o vírus *Influenza*, as recomendações americanas não sugerem precauções especiais para a vacinação de indivíduos alérgicos ao ovo, para além daquelas que estão associadas à administração de qualquer vacina. Vários estudos reportaram que a vacina do vírus *Influenza* inativado é considerada segura em doentes com alergia ao ovo, com baixas taxas de reações neste grupo de doentes, que são equiparáveis às dos indivíduos não alérgicos. (19,34) Porém, na presença de história prévia de reação anafilática à vacina da gripe, a vacinação subsequente deve ser realizada no âmbito da Imunoalergologia. (34)

vi.2. Leveduras

As vacinas recombinantes do vírus da Hepatite B e a vacina quadrivalente contra o HPV são produzidas em culturas de *Sacharomyces cerevisiae*. A vacina contra o vírus da Hepatite B, monovalente ou combinada, pode conter até 5% de proteínas de levedura. (1,7)

As reações alérgicas a proteínas de levedura nas vacinas são extremamente raras. Considera-se que o risco de anafilaxia este alergénio após a vacinação contra a Hepatite B é meramente teórico. (1,7)

Um estudo de revisão de 180 000 eventos adversos ao sistema de notificação dos Estados Unidos (VAERS) documentou quinze casos de provável anafilaxia associada à vacinação em indivíduos com antecedentes de alergia a leveduras. Não foi, no entanto, confirmada a causalidade com as proteínas de levedura, podendo dever-se a outros constituintes das vacinas. (35)

Porém se um doente apresentar história prévia de reação grave às proteínas de levedura, recomenda-se a avaliação por Imunoalergologista, antes da administração das vacinas para a Hepatite B e HPV. (9)

vi.3. Proteínas do leite

A alergia às proteínas do leite de vaca é uma patologia bastante comum em idade pediátrica. (36)

A caseína, uma proteína presente no leite de vaca, foi considerada como causa de anafilaxia em vacinas DTP, em crianças com alergia prévia grave a proteínas do leite de vaca e com níveis elevados de IgE específica. (36) Quantidades reduzidas de caseína foram encontradas em algumas marcas de vacinas DTPa ou Tdap, produzidas a partir de um meio contendo de proteínas de leite. (37)

Um estudo realizado em crianças com alergia às proteínas do leite de vaca, documentou reações alérgicas a uma vacina contra a poliomielite oral (Sabin®), a qual continha alfa-lactalbumina. (38)

A maioria das crianças alérgicas às proteínas do leite de vaca toleram bem as vacinas. Eventos anafiláticos são bastante raros, por isso, recomenda-se a administração de DTPa a todas as crianças, segundo o calendário vacinal estabelecido. Nos doentes de elevado risco, e com limiares muito reduzidos de resposta, recomenda-se um período de observação superior após a administração da vacina, e em ambiente hospitalar reunindo todas as condições de segurança. (7,9)

2.2. Reações a agentes vacinais específicos

As vacinas contêm organismos inteiros ou partes de organismos e/ou toxinas inativadas (toxoides) que induzem respostas imunes protetoras. Estes antígenos de vacinas muito raramente são causa de reações de hipersensibilidade. (9,25)

Durante os últimos anos, o desenvolvimento e produção de muitas vacinas de rotina incluiu proteínas transportadoras na sua composição, para aumentar a imunogenicidade de bactérias capsulares como *Haemophilus influenzae* do serotipo b, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W-135 e Y. Os polissacarídeos da cápsula destes microorganismos são pouco imunogênicos ou, não são suficientemente capazes de induzir uma resposta em sistemas imunitários imaturos, como os das crianças. (39)

Toxoides do tétano e difteria, proteína D (derivada de *H. influenzae* não tipificada), o complexo externo membranar (OMPC) de *N. meningitidis* e a proteína CRM197 são atualmente utilizadas como proteínas transportadoras. (39,40)

2.2.1 Proteína CRM₁₉₇

A proteína CRM 197 é uma forma mutante, não tóxica da toxina da difteria que difere num único aminoácido do toxoide da difteria. Atualmente, a proteína CRM 197 é usada como um componente em vacinas conjugadas para crianças e adultos. (25,40)

São raríssimos os casos de hipersensibilidade descritos a esta proteína. Recentemente, em 2016, um estudo publicado indicou a proteína CRM 197, usada como proteína transportadora na vacina prevnar-13®, como causa de anafilaxia numa criança de 12 meses de idade. (40)

3. Reações a vacinas específicas

3.1. Hepatite B (VHB)

O vírus da hepatite B é um vírus de DNA da família *Hepadnaviridae* implicado como agente etiológico nas hepatites virais. Os hepatócitos são o local primário de replicação deste microorganismo. A integração do DNA viral no genoma destas células pode contribuir para o desenvolvimento de hepatocarcinoma celular. O vírus contém 3 antígenos relevantes: AgHBc, AgHBe e AgHBs. O AgHBs é encontrado à superfície deste microorganismo. (41)

A vacina monovalente para a hepatite B é produzida a partir da purificação de antígenos da superfície do vírus da Hepatite B (AgHBs). As vacinas atuais são vacinas recombinantes, produzidas a partir de células de levedura ou células de mamíferos, através da expressão do plasmídeo com o correspondente gene. A concentração de AgHbs presente nestas vacinas pode variar entre 2.5 a 40 µg por dose. (42)

Atualmente existem combinações desta vacina com a vacina contra a hepatite A e ainda combinações com DTPa, Hib e/ou VIP, com formulações tetravalentes, pentavalentes e hexavalentes. (42)

A vacina é considerada bastante segura. Geralmente as reações são *minor* e traduzem-se por dor local, eritema e tumefação no local da injeção, mais comuns nas primeiras 24h. Outras reações sistêmicas mais frequentes incluem mialgia, febre transitória, cefaleias e irritabilidade. (14,42) Estas reações são mais comuns nos adultos. A incidência de reações anafiláticas é cerca de 1.1 por milhão de vacinas administradas. (41,42) Algumas das reações anafiláticas podem ser resultantes de hipersensibilidade ao componente das leveduras. (37)

A OMS estabelece que a evidência não suporta a associação causal da vacina para a hepatite B com doenças neurológicas, como síndrome de Guillain-Barré e esclerose múltipla, diabetes mellitus, doenças desmielinizantes, síndrome de fadiga crônica, artrite, doenças autoimunes, asma, alopecia ou síndrome de morte súbita infantil. (41)

3.2. *Haemophilus influenzae* do tipo b

O *Haemophilus influenzae* é um agente bacteriano *gram* negativo que habitualmente coloniza a nasofaringe. Normalmente, os agentes não capsulados estão associados a infecções benignas, enquanto que os agentes capsulados são

responsáveis por infecções mais graves. Associa-se a pneumonia e meningite em lactentes e crianças na idade pré-escolar, podendo resultar em doença grave e potencialmente fatal. O serotipo b é responsável por 90% das infecções sistêmicas associadas a este microorganismo. (7)

Existem vários tipos de vacinas conjugadas de *Haemophilus influenzae* do tipo b. Estas vacinas são preparadas a partir do antígeno poliribositol fosfato (PRP) da cápsula deste microorganismo, que é o componente mais importante relacionado com a virulência da bactéria. (43,44) Para aumentar a imunogenicidade da vacina, particularmente importante nas crianças com idade inferior a 2 anos, o PRP necessita de uma proteína transportadora: toxoide de difteria (PRP-D), toxoide do tétano (PRP-T), proteína CRM197 (PRP-CRM197), complexo membrana de *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP). A combinação com o toxoide da difteria (PRP-D), por conferir pouca imunogenicidade em crianças com menos de 18 meses, foi retirada do mercado. (43)

Atualmente existem várias vacinas combinadas de Hib com DTPa, DTPw, VHB, VIP e meningococo. (43)

Reações adversas locais moderadas com dor, rubor e tumefação no local da injeção são geralmente ligeiras e transitórias e resolvem espontaneamente. (14,43)

A vacina *Hib* é considerada uma das vacinas mais seguras do mundo, já que reações graves são extremamente raras e incomuns. Esta vacina não está relacionada com eventos anafiláticos documentados. (43,44)

3.3. Difteria, tétano, tosse convulsa (DTP, Td)

O tétano é uma doença bacteriana infecciosa causada por *Clostridium tetani*, um bacilo *gram* positivo que, em condições anaeróbias favoráveis, produz uma neurotoxina extremamente potente, a tetanoespasmina. (7,45) A maioria dos casos de doença ocorre em recém-nascidos ou mães, durante ou após um parto com condições higiénicas deficientes, sendo por este motivo mais frequente em países em vias de desenvolvimento. A proteção só é possível mediante imunização ativa (vacina antitetânica) ou passiva (imunoglobulina antitetânica). (7)

A difteria é causada por uma bactéria produtora de exotoxinas da espécie *Corynebacterium diphtheriae*. O seu reservatório é exclusivamente humano e, apesar de a maioria das infecções serem assintomáticas, é uma doença de declaração obrigatória por estar associada a uma alta taxa de mortalidade. (7)

A tosse convulsa é uma doença causada pelo agente bacteriano *Bordetella pertussis*, que se transmite através de gotículas e caracteriza-se por acessos de tosse

muito intensos, particularmente severos durante a noite, muitas vezes desencadeando vômitos. É uma importante causa de morbidade e mortalidade infantil por todo o mundo. (46)

Desde 1940, instituiu-se a combinação vacinal com difteria, tétano e tosse convulsa, a designada vacina DTP. Recentemente foram desenvolvidas combinações com *Haemophilus influenzae* do tipo b, hepatite B e poliomielite, permitindo a administração única. (47)

As vacinas de toxoides (tétano e difteria) são obtidas através da inativação química, com formaldeído, das toxinas nocivas dos microorganismos associados. As vacinas contra a tosse convulsa são constituídas pelo microorganismo inteiro inativado no caso da DTPw e por antígenos purificados acelulares no caso da DTPa. (48)

As várias vacinas existentes podem diferir substancialmente de acordo com a dose de toxoide ou antígeno utilizada, o número de componentes da tosse convulsa (para vacinas acelulares), métodos de purificação e inativação de toxinas e incorporação de adjuvantes e excipientes. Todos estes fatores podem ter impacto na imunogenicidade das diferentes combinações de DTP. (48)

A nomenclatura utilizada nas vacinas é a seguinte: TT – Toxoide tetânico exclusivamente; DT – Toxoide do tétano combinado com toxoide da difteria em dose normal; dT – toxoide do tétano combinado com toxoide de difteria em doses baixas; DTPw, DTPa, dTPa e dTpa- vacinas combinadas contra o tétano, difteria e tosse convulsa. As vacinas contra a tosse convulsa podem ser de células inteiras (Pw) ou acelulares (Pa), identificando-se as acelulares como Pa ou pa em função da quantidade de antígenos de tosse convulsa que contenham. DTP em combinação com outros antígenos – *Haemophilus* do tipo b, hepatite B, e/ou vírus da poliomielite inativado, formando combinações tetravalentes, pentavalentes e hexavalentes - DTPaVIP; DTPaHibVIP; DTPaHibVIPVHB. (7)

3.3.1. Toxoide da difteria:

O toxoide da difteria é uma das vacinas mais seguras disponíveis, sem eventos adversos graves reportados atribuídos a este toxoide. (48,49) No entanto, isto poderá dever-se ao facto de este toxoide ser usado em vacinas combinadas com tétano e tosse convulsa (DTP), o que dificulta a identificação do elemento causal. (48)

Inicialmente, o toxoide da difteria estava associado a reações locais e sistémicas significantes, mas a purificação do toxoide adsorvido em hidróxido de

alumínio permitiu uma redução da dose de toxoide necessária, o que levou a uma redução da incidência destas reações. (48)

Reações locais ligeiras a moderadas podem ocorrer em adultos previamente vacinados, após receberem as doses de reforço. Estão também associadas, com menor frequência, reações de dor grave no local da injeção e sintomas generalizados sistêmicos, como fraqueza. (48)

A frequência das reações foi relacionada com três fatores: o grau de pureza do toxoide da difteria, a dose de antigénio, o número de doses de reforço prévias e intervalo de tempo decorrido após a última dose. (48)

3.3.2. Toxoide do tétano:

O toxoide tetânico tem um bom perfil de segurança. As reações ligeiras a moderadas são as mais comuns. Frequentemente ocorrem reações de eritema e dor no local da injeção, em cerca de 50-80% dos que recebem dose de reforço. (48)

Com menor frequência, poderão ocorrer reações moderadas sistêmicas com febre, dor generalizada, cefaleia e mal-estar geral. Raramente, pequenos nódulos podem evoluir para abscessos estéreis (6-10 por milhões de doses de DTP administrada).(45) Reações graves locais podem ocorrer por mecanismo de hipersensibilidade do tipo III, por indução da produção de imunocomplexos. (7,48)

Geralmente estas reações são influenciadas por alguns fatores como o número de doses prévias, a quantidade de anticorpos antes da vacinação de reforço, o tipo e quantidade de adjuvante utilizado e a presença de outras substâncias, nomeadamente os conservantes. A intensidade e frequência destas reações aumenta com o aumento do número de vacinações prévias. (48)

Reações sistêmicas graves são extremamente raras. O toxoide do tétano foi associado a eventos neurológicos graves, como neuropatia periférica, particularmente nevrite do plexo braquial, e síndrome de Guillain-Barré (GBS), embora esta última associação seja controversa. (48)

Reações alérgicas graves, nomeadamente anafilaxia são raras, com uma incidência de 1,6 por 1 000 000 de doses da vacina Td. (48) Também estão descritos casos de urticária e angioedema, com testes cutâneos positivos e na presença de IgE específica para o toxoide tetânico. (7)

A OMS recomenda a imunização de todas as crianças para o tétano. (45) As vacinas que contêm toxoide do tétano demonstraram ser seguras em indivíduos imunocompetentes desde a infância à idade adulta, incluindo mulheres grávidas. (50)

3.3.3. Combinações – Td, DTPw e DTPa:

Recomenda-se que a partir dos 7 anos de idade a dose de reforço da difteria seja feita através da vacinação com baixas doses de toxoide da difteria (Td), já que está associado a uma menor incidência de reações locais. (49)

As reações adversas moderadas associadas à vacinação com DTPw e DTPa são semelhantes, embora sejam menos frequentes nas vacinas DTPa. Fenômenos inflamatórios locais e sistêmicos, com febre e irritabilidade são frequentes. Outras reações moderadas incluem sonolência, perda de apetite e vômitos. (48,49) As reações locais, nomeadamente, edema extenso do membro são mais prováveis após as doses de reforço com DTPa. (48)

Numa análise feita ao sistema de notificações dos Estados Unidos (VAERS) verificou-se que algumas das reações mais frequentemente reportadas à vacina DTPa foram: eritema no local da injeção (25,3%), febre (19,8%), edema no local na injeção (15%), eritema (11,2%) e calor no local da injeção (9,6%). (51)

Eventos adversos graves são raros. Estas reações são semelhantes na administração primária das vacinas DTPw e DTPa, embora ocorram com maior frequência com DTPw. Podem incluir febre superior a 40,5°C, choro persistente, convulsões febris ou episódios hipotônicos-hiporresponsivos. Reações anafiláticas são raras, com uma incidência de 0,13 casos por 100 000 doses de DTPw administradas. (48)

Um outro estudo que avaliou as reações anafiláticas após a vacinação reportadas ao sistema VAERS, no período de 1990-2016, demonstrou que estas vacinas DTPa e Tdpa estão entre as mais reportadas, nos grupos etários inferiores a 19 anos de idade, com um total de 165 notificações de uma análise em 828 casos reportados. (29)

Um fenómeno raro associado à vacinação com DTPa é a trombocitopenia que pode ser devida a uma mecanismo de hipersensibilidade do tipo II, no qual os antígenos da vacina se ligam a recetores de superfície plaquetar e determinando a sua lise. (7)

Distúrbios neurológicos como encefalopatia são objeto de controvérsia, no entanto este fenómeno não está associado com a vacinação com DTPw. (48)

Algumas reações de hipersensibilidade o tipo IV podem ocorrer associadas ao timerosal. (7)

3.3.4. DTP em combinação com outras vacinas:

A vacina DTP é usada frequentemente em associação com outras vacinas como as vacinas contra *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib), Hepatite B (VHB) e vírus da poliomielite inativado (VIP). (48)

Não se demonstrou um aumento das reações adversas face ao anteriormente descrito. (48)

3.4. Poliomielite (OPV, VIP)

A poliomielite é uma doença de comunicação obrigatória aguda, causada por 3 serotipos do poliovírus (tipos 1, 2 ou 3). Transmitem-se por via fecal-oral ou oral-oral. (52)

Em 1988 mais de 350 000 casos de poliomielite parálitica foram estimados, e a *World Health Assembly* decidiu erradicar a poliomielite até aos anos 2000 e estabeleceu-se a *Global Polio Eradication Initiative*. Em 2012 a *World Health Assembly* declarou a erradicação da poliomielite como uma medida de saúde pública global emergente e a Organização Mundial de Saúde implementou o plano estratégico “Erradicar a Poliomielite em 2013-2018”. Assim, foi introduzida a vacina da poliomielite inativada (VIP) nos calendários vacinais de forma a diminuir as potenciais consequências associadas à vacina oral da poliomielite, Sabin tipo 2. (52) Desde aí, o uso generalizado por todo o mundo da vacina para a poliomielite diminuiu drasticamente a incidência global desta doença. Em 2015 foi declarada a erradicação global da poliomielite *wild-type* 2. Na Nigéria, em 2012, foi reportado o último caso devido ao *wild-type* 3. (52)

A vacina oral da poliomielite é uma vacina de vírus vivo atenuado, produzidos a partir de linhas de vírus *wild-type* que dão origem a 3 serotipos: Sabin 1, 2 e 3. Os vírus são atenuados em cultura. (52,53) A vacina é estabilizada em cloreto de magnésio e contem quantidades residuais de antibióticos. (53) Existem várias formulações que variam consoante a estirpe utilizada. Podem ser monovalentes (tipo 1,2 ou 3), bivalentes (tipo 1 e 3) e trivalentes (tipo 1, 2 e 3).

Esta vacina é bem tolerada, no entanto foi associada a um evento adverso importante, a poliomielite parálitica, que ocorre especialmente após a primo-vacinação das crianças e os seus contactos. O vírus Sabin atenuado pode sofrer uma reversão durante a sua replicação no organismo humano tornando-se ativo. (53)

A poliomielite parálitica ocorre quando o vírus penetra no sistema nervoso central através de nervos periféricos ou cranianos e se replica no interior dos

neurónios motores da medula espinhal. A manifestação clínica típica é a paralisia flácida aguda. O grau de afeção irá depender da extensão da área afetada, podendo resultar em paralisia temporária ou permanente e, muito raramente, pode haver destruição das células bulbares, com paralisia do centro respiratório e morte. (52)

Adicionalmente, em muito raras ocasiões, os vírus vivos atenuados podem sofrer alterações genéticas ao longo do tempo e readquirir a sua virulência e formar um novo grupo de vírus – *vaccine derived poliovirus* (VDPVs) – que podem ser transmitidos a indivíduos não imunizados. Maioritariamente, estes VDPVs derivam do tipo 2. Uma baixa cobertura vacinal pode levar a surtos. Desta forma, estabeleceu-se a recomendação de substituir as formulações da vacina OPV trivalentes por formulações bivalentes, excluindo o Sabin 2. (52,53)

Não obstante, importa salientar que as vacinas OPV protegem contra VDPVs e são utilizadas para conter surtos. O problema está em situações de baixa cobertura vacinal. (53)

As vacinas do poliovírus inativado (VIP) são administradas por via injetável. Contêm 3 estirpes: Mahoney (tipo 1), MEF-1 (Middle East Forces) (tipo 2) e Saukett (tipo 3), que crescem em meios de cultura “*Vero cell*” ou células humanas diploides (MRC-5) e posteriormente são concentradas, purificadas e inativadas com formaldeído. (53)

As reações associadas à vacina VIP são principalmente locais, nomeadamente induração (3-11%), eritema (0,5-1%) e sensibilidade local (14-29%). (53)

Reações alérgicas podem surgir associadas aos antibióticos contidos na composição destas vacinas (neomicina, estreptomicina e polimixina B), embora seja um risco teórico. (53)

No sistema VAERS foram reportados casos de anafilaxia no período de 1990-2016, num estudo envolvendo um grupo de 828 casos de anafilaxia associada com a vacinação, sendo 14% associados a vacinação com VIP. (29)

No entanto, eventos anafiláticos confirmados são raros e a vacina é considerada bastante segura, quer usada isolada ou em combinação. (52)

3.5. *Streptococcus Pneumoniae* (Pn23, Pn13)

O *Streptococcus pneumoniae* coloniza frequentemente a nasofaringe e transmite-se através de gotículas, podendo causar doenças como sinusite e otite média, ou outras doenças invasivas mais graves como meningite, septicemia e pneumonia. (54)

Existem mais de 90 serotipos conhecidos de *Streptococcus pneumoniae*, que variam entre si na composição da cápsula polisacarídica, um importante fator de virulência associado a esta bactéria gram positiva. Os serotipos 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F e 23F são os mais relacionados com a doença pneumocócica invasiva, em crianças com menos de 5 anos. (54)

O desenvolvimento de mecanismos de resistência a antibióticos ocorre especialmente com os serotipos 6B, 9V, 14, 19A, 19F e 23F, e constitui um importante problema em várias partes do mundo. A introdução das vacinas pneumocócicas nos programas de vacinação permitiu uma redução da circulação destas estirpes resistentes e levou a uma redução considerável de doença pneumocócica invasiva, e da morbimortalidade a ela associada, particularmente nos países em vias de desenvolvimento. (54)

As vacinas pneumocócicas são caracterizadas pelo número de serotipos que abrangem. A vacina Pn23 é constituída por 23 serotipos de antígenos polisacarídicos da cápsula não conjugados. Mais recentemente, surgiram as vacinas conjugadas que combinam um número variável de antígenos da cápsula (7,10 e 13) com proteínas transportadoras. As vacinas conjugadas induzem memória imunológica em crianças com menos de 2 anos de idade. (55)

Das vacinas conjugadas, atualmente, no mercado estão disponíveis as vacinas com 10 e 13 serotipos. A vacina Pn7 já não é comercializada. (54)

Quanto aos eventos adversos associados a estas vacinas, a vacina polisacarídica não conjugada (23 serotipos) é considerada segura, sendo a maioria dos eventos adversos reações ligeiras a moderadas. Da administração de Pn23 podem resultar, com alguma frequência, reações inflamatórias locais como dor, eritema e edema no local da injeção e reações sistêmicas que se manifestam por astenia, fadiga e mialgia. Reações locais mais graves e febre são mais raras. (55)

Relativamente às vacinas pneumocócicas conjugadas (Pn10 e Pn13), as reações adversas são mais prováveis após a administração de doses de reforço. (55)

As reações mais associadas com a Pn13 são ligeiras a moderadas. Cerca de 50% das crianças apresenta sonolência, perda de apetite temporária e 20% apresenta

reações inflamatórias locais. Irritabilidade e febre (inferior a 39°C) são também manifestações comuns. (55) Nos adultos foram reportadas dor local, fadiga, cefaleia, mialgias, artralgias, arrepios e erupção cutânea. (14,55)

Reações anafiláticas a Pn23 foram, muito raramente, reportadas.(55) Em 2016, um estudo identificou a primeira reação anafilática a Pn13, com provável associação à sua proteína transportadora CRM197. (40)

A co-administração de Pn13 com a vacina DTPa pode provocar um aumento da ocorrência de febre, especialmente após a segunda dose. Também se verificou um aumento da probabilidade de ocorrência de convulsões febris quando administrada no mesmo dia com a vacina do vírus *Influenza*, embora o risco seja reduzido. (54) Nos adultos, a administração simultânea com a vacina do vírus *Influenza* inativado diminui a resposta por anticorpos à vacina Pn13. (55)

3.6. *Neisseria meningitidis* (MenC, MenB, MenACW135Y)

Neisseria meningitidis é uma bactéria gram negativa que coloniza habitualmente, de forma assintomática, a nasofaringe do ser humano e pode ser transmitida através de gotículas. (56)

O meningococo é uma das principais causas de meningite e septicemia fulminante, constituindo um importante problema em saúde pública. (56) Encontram-se descritos 13 serogrupos, sendo os principais A, B, C, W135 ou Y. A sua prevalência varia com o tempo e distribuição geográfica, embora possam causar surtos ou epidemias. (56,57)

Na Europa, onde predominam os grupos B e C, a incidência estimada desta doença é de 0,2-14 casos por 100 000 habitantes. (54) A introdução da vacina para o meningococo C diminuiu bastante a sua incidência. (57)

O continente Africano é o mais afetado por surtos de meningite causados por *Neisseria meningitidis*, com uma elevada incidência anual desta patologia, maioritariamente associada ao grupo A, até à introdução da vacina. Em 2017, os grupos mais envolvidos foram o C, W135 e o X. (56,57)

As vacinas atualmente existentes incluem vacinas polisacarídicas e vacinas conjugadas, que existem ambas para os serogrupos A, C, W135 e Y. (56) As vacinas para a meningite B são baseadas em proteínas da membrana externa, já que os polissacarídeos deste grupo apresentam grande reatividade cruzada com antígenos humanos, tornando-se pouco imunogénicos. (56,57)

As vacinas de polissacarídeos são, geralmente, administradas por via subcutânea. Estão disponíveis em formulações bivalentes (A,C) trivalentes (A,C,W135) e tetravalentes (A,C,W135 e Y), com cerca de 50µg de cada polissacarídeo da cápsula. (56)

As reações adversas mais frequentes a estas vacinas de polissacarídeos são dor e rubor no local da injeção. Reações alérgicas mais graves, como urticária e angioedema têm uma incidência inferior a 0,1 por 100 000 doses. (56)

As vacinas conjugadas são administradas por via intramuscular. Existem formulações monovalentes (A ou C) ou quadrivalentes (A,C,W135 e Y), (56) embora no PNV a vacina MenC seja administrada de forma monovalente. (14) Esta vacina, MenC, contém 10µg de oligossacarídeos conjugados com uma proteína transportadora (12.5 - 25.0µg). (56)

Os efeitos adversos associados a estas vacinas são maioritariamente fenómenos inflamatórios locais, não estando associadas a efeitos adversos graves. Febre e irritabilidade poderão ocorrer nas crianças por um curto período de tempo. (56)

A vacina MenB, por ser menos imunogénica, requer a administração de múltiplas doses. A vacina Bexsero® é composta por proteínas subcapsulares recombinantes, incluindo a proteína de ligação ao fator H (fHbp), proteína de ligação à heparina (NHBA) e Adesina A (NadA) e, ainda, vesículas da membrana externa do serogrupo B da estirpe NZ98/254 (PorA1.4). A vacina Trumemba® é uma vacina indicada a partir dos 10 anos de idade e é composta por duas variantes lipificadas da fHbp, uma de cada grupo A e B. (57)

Reações locais à vacina MenB são frequentes, como sensibilidade local, tumefação, eritema e inchaço no local da injeção. Reações sistémicas também podem ocorrer com alguma frequência, nomeadamente febre e irritabilidade, sonolência, choro, cefaleias, diarreia e vómitos. Nos adolescentes e adultos foi referido mal-estar geral, cefaleias, artralgias e mialgias. (14)

3.7. Sarampo, parotidite epidémica e rubéola (VASPR)

O sarampo é uma doença viral altamente contagiosa no ser humano, que se transmite de pessoa a pessoa, através de gotículas ou através do contacto direto com secreções de pessoas infetadas. Após o período de incubação de 10-14 dias, a doença manifesta-se por sintomas de infeção respiratória superior e muitas vezes aparecem os sinais de *Koplik* na mucosa oral, que são patognomónicos. Cerca de 2-4 dias após o período prodrómico, surge o *rash* morbiliforme característico, muitas vezes acompanhado de febre (que pode atingir os 39-40,5°C). (58)

A rubéola é uma doença viral com potencial teratogénico importante, que pode levar a aborto espontâneo ou malformações congénitas, nomeadamente, encefalite, surdez e cegueira. (59)

A parotidite epidémica é uma infeção viral que afeta as glândulas salivares. Atinge principalmente crianças dos 5-9 anos, embora possa também afetar adultos. Nesta última faixa etária podem ocorrer complicações mais frequentemente, como meningite e orquite. Mais raramente, podem ocorrer complicações neurológicas. (60)

As vacinas para o sarampo foram introduzidas em 1963 e no período de 2000-2015 verificou-se um declínio de cerca de 75% na sua incidência. Os Estados Membros da OMS assumiram o objetivo de eliminar o sarampo até ao ano de 2020. Para impedir a transmissão destes vírus e adquirir imunidade de grupo é necessária uma alta taxa de cobertura vacinal na população, com um limiar acima dos 89-94%. A dificuldade em manter elevadas taxas de cobertura, leva muitas vezes ao reaparecimento de doença. (58) Em Portugal foi obtido o estatuto de eliminação do sarampo e da rubéola em 2015. Contudo, desde 2017 ressurgiram casos de sarampo, levando a novos surtos. (61)

Apesar da existência de formulações monovalentes, as vacinas de vírus vivo atenuado contra o sarampo, parotidite e rubéola são mais frequentemente usadas em combinação – VASPR. Em alguns países também se combina com a vacina contra a varicela.(62) São, na sua maioria, produzidas em células de embrião de galinha ou, em alguns casos, em células humanas diploides. (62)

As reações associadas à vacina combinada são habitualmente transitórias. Reações inflamatórias locais são as mais frequentes e traduzem-se por dor, rubor, tumefação e sensibilidade no local da injeção. Reações sistémicas como febre também são frequentes, embora a taxa de convulsões febris seja superior quando usada em combinação com a vacina da varicela. Contudo, este risco normalmente não se observa com a administração da segunda dose. Após a administração da vacina do

sarampo pode aparecer, cerca de 7 a 10 dias após a vacinação, um exantema cutâneo (2-5%) que dura até 2 dias. (14,58)

A vacina da parotidite está associada a uma tumefação das parótidas, que pode aparecer 10-14 dias após a vacinação. Particularmente em mulheres, podem ocorrer artralguas, que estão relacionadas com a vacina contra a rubéola, e podem durar 1 a 2 dias, com início cerca de 1-3 semanas após a vacinação. (14,58)

Em alguns casos, dependendo do fabricante, certas estirpes utilizadas na vacina da parotidite foram associadas a meningite asséptica, embora esta complicação seja muito rara. (62)

Reações anafiláticas estão descritas, embora sejam muito raras, com uma incidência de cerca de 3.5-10 casos por milhão de doses. Estas reações são geralmente atribuídas aos componentes da vacina, nomeadamente à gelatina ou antibióticos, como a neomicina. A taxa de reações ao ovo é muito baixa e a história prévia de alergia às proteínas do ovo não constitui uma contraindicação à sua administração. (58,62)

Também estão documentados casos trombocitopenia, que é geralmente benigna e transitória, com um risco que varia de 1/30 000 a 1/40 000. Embora não seja consensual, foi atribuído um risco de encefalopatia a esta vacina (1 em 1 000 000), no entanto o risco é cerca 1000 vezes inferior àquele que resulta de uma infeção natural por sarampo. (62)

Nos anos 90 surgiram preocupações no que concerne a uma possível ligação da vacina VASPR e autismo. No entanto, o *Global Advisory Committee on Vaccine Safety*, da Organização Mundial de Saúde, conclui que não existe evidência de associação causal entre a vacina VASPR e doenças do espectro do autismo. (47,62) O mesmo se aplica a outras doenças do desenvolvimento e doenças inflamatórias intestinais. (62)

3.8. Vírus Papiloma Humano (HPV)

A infeção por HPV é considerada a infeção mais comum transmitida sexualmente, podendo afetar ambos os sexos. Existem mais de 200 tipos de HPV descritos, no entanto apenas 12 foram identificados como sendo de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). São vírus de DNA de cadeia dupla, que contém uma cápside composta pelas proteínas estruturais L1 (proteína *major*) e L2 (proteína *minor*). (63)

Embora a maioria das lesões causadas por este agente sejam assintomáticas e com resolução espontânea, a infecção crônica ou persistente pode originar lesões pré-neoplásicas que podem evoluir para cancro. (63)

As vacinas contra o HPV atualmente disponíveis são constituídas por vacinas recombinantes que contêm partículas “*virus-like*” altamente purificadas da proteína L1, a principal proteína da cápside deste vírus. Diferem entre si no número de genótipos que abrangem, no processo de fabrico e no adjuvante que contêm. (64) Estas vacinas são utilizadas na prevenção de lesões pré-neoplásicas, cancro do colo do útero, vulva, vagina e ânus e lesões verrucosas de condiloma acuminado. (14)

A vacina HPV9 é considerada segura bem tolerada. O perfil de segurança de HPV4 e HPV9 é semelhante. As reações mais frequentes são reações locais ligeiras a moderadas, que se traduzem por dor, eritema e tumefação no local da injeção. Estas reações são menos frequentes nos indivíduos do sexo masculino. Eventos adversos sistémicos incluem cefaleias, tonturas, mialgias, artralguas e sintomas gastrointestinais. Manifestações alérgicas com *rash* cutâneo e urticária têm uma incidência de 1 e 0,46 por 100 000 doses, respetivamente. (64)

A ocorrência de efeitos adversos graves é extremamente rara. A taxa de anafilaxia reportada é de cerca de 1,7 reações por milhão de doses. (64)

Não há associação com doenças graves ou crónicas, doenças autoimunes, tromboembolia, esclerose múltipla e doenças desmielinizantes. (64)

3.9. Rotavírus

Os rotavírus são vírus de RNA, sem envelope, que se classificam e acordo com duas proteínas da cápside, a VP7 e a VP4. A proteína VP7 é uma glicoproteína (proteína G), e a VP4 é uma protease (proteína P). Habitualmente as estirpes do Rotavírus são categorizadas pela proteína G, sendo as mais prevalentes G1, G2, G3, G4 e G9. Associadamente a estas, os grupos de proteínas P mais comuns são P[4], P[6] e P[8]. (65)

As vacinas para o rotavírus são vacinas de vírus vivo atenuado e são de administração oral. (65)

As vacinas para o rotavírus são consideradas seguras e são geralmente bem toleradas. Embora muito raras, foram reportados casos de invaginação intestinal associados a esta vacina. Recomenda-se precaução quando há antecedentes de invaginação ou de malformações intestinais, doença intestinal crónica ou doença aguda ativa. (66) A vacina Rotashield® foi uma das primeiras vacinas para o rotavírus

a ser comercializada, no entanto, foi retirada do mercado por estar associada a um risco superior de desenvolver invaginação intestinal. (67)

Embora ainda não seja totalmente claro, a literatura refere um aumento da incidência de invaginação com a idade de administração da primeira dose, pelo que está recomendada a administração precoce para minimizar este risco. (57,65)

Não há relatos de reações alérgicas graves associadas a estas vacinas. (65)

3.10. Tuberculose (*Bacillus Calmette-Guérin*- BCG)

A tuberculose humana é causada por *Mycobacterium tuberculosis*, uma bactéria estritamente aeróbica. Também *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. microti* e *M. pinnipedii* podem causar doença em humanos. (68)

Em 2015, a OMS estabeleceu a meta de diminuir o número de mortes por tuberculose em 95% em 2035 face ao ano de 2015. Uma das maneiras de controlar a transmissão de *M. tuberculosis* assenta na prevenção através da vacinação dos grupos de risco. (68)

A vacina BCG é uma vacina viva atenuada derivada de *M. bovis*. Originalmente surgiu, em 1921, do isolamento do microorganismo de uma vaca com mastite tuberculosa. (69) Atualmente, existem mais de 10 estirpes produzidas em laboratório. (68)

Existem algumas vacinas em desenvolvimento, mas atualmente a vacina BCG é a única disponível para a tuberculose. A proteção conferida por esta vacina, no entanto, não é consistente contra todas as formas de tuberculose e em todas as faixas etárias. (68) Em Portugal, por ter sido recentemente considerado um país de baixo risco de infeção por tuberculose, adotou-se uma estratégia de vacinação apenas para grupos de risco, em crianças com idade inferior a 6 anos. (70)

A vacina BCG é administrada por via intradérmica. A maioria das pessoas desenvolve reações inflamatórias no local da injeção, que inicialmente se caracterizam por uma pápula, que pode progredir e ulcerar, e mais tarde forma-se uma cicatriz superficial. Esta reação é característica desta vacina e é considerada normal. Podem formar-se pequenas adenopatias (inferiores a 1,5cm) axilares ou cervicais homolaterais. Fatores como a estirpe utilizada na produção da vacina e a técnica de administração influenciam a extensão destas reações. (68,69) Reações adversas mais graves podem ocorrer, nomeadamente abscessos locais e linfadenite. (69)

Outros eventos adversos sistémicos graves são raros, como osteíte e osteomielite, doença tuberculosa disseminada, que ocorrem particularmente em

indivíduos imunocomprometidos ou com imunodeficiências primárias, dependentes de células ou combinadas com défices de anticorpos. Em indivíduos HIV positivos foram identificados casos de síndrome inflamatória de reconstituição imunológica. Sarcoidose, lesões oculares, eritema nodoso e, excepcionalmente, meningite tuberculosa foram pontualmente reportados, mas são muito raros. (69)

3.11. Vírus Influenza

Os vírus *Influenza* são vírus de RNA de cadeia simples, capazes de causar doença respiratória nos humanos e transmitem-se por gotículas e aerossóis. Classificam-se de acordo com as proteínas do núcleo em A, B e C. Os subtipos A são ainda classificados com base nas glicoproteínas do envelope nuclear: hemaglutinina (HA) ou neuraminidase (NA). (71)

Para além do ser humano, o vírus da gripe A pode também infetar vários mamíferos e aves. Apenas os tipos A e B podem causar doença relevante nos humanos. Habitualmente surgem em epidemias sazonais, tipicamente no inverno, nos climas temperados. Por outro lado, em climas tropicais, o vírus pode surgir ao longo de todo o ano. (71)

Na história epidemiológica destes vírus, uma das pandemias mais graves e letais ocorreu no ano de 1918 causada pelo vírus da Gripe A espanhola. Outras pandemias foram ocorrendo ao longo do tempo, e em 2009 a estirpe A(H1N1) atingiu elevadas proporções, tendo desde 2010 um padrão sazonal comum. (71)

As vacinas existentes incluem formulações trivalentes e quadrivalentes inativadas (IIVs) e vivas atenuadas (LAIVs), e vacinas recombinantes de subunidades (RIV). (37)

As vacinas são produzidas a partir de ovos embrionados de galinha ou culturas celulares apropriadas. Devido à alta taxa de mutação do vírus, para garantir a eficácia contra as estirpes prevalentes, a composição antigénica das vacinas é revista e ajustada anualmente, de acordo com o *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS) da OMS que emite as recomendações para os Hemisférios Norte e Sul. (71,72)

Para a época de 2019-2020 a OMS recomendou as seguintes vacinas tetravalentes, para o Hemisfério Norte: 1) estirpe viral A(H1N1)pdm09 idêntica a A/Brisbane/02/2018; 2) estirpe viral A(H3N2) idêntica a A/Kansas/14/2017; 3) estirpe viral B (linhagem Victoria) idêntica a B/Colorado/06/2017; 4) estirpe viral B (linhagem Yamagata) idêntica a B/Phuket/3073/2013. (73,74) Assim, em Portugal para a época

de 2019/20 estão disponíveis as vacinas inativadas tetravalentes Influvac Tetra® e Vaxigrip Tetra®. (73)

Estas vacinas inativadas são administradas por via intramuscular. De uma forma geral, são bem toleradas, no entanto devido à sua reformulação anual, como anteriormente referido, pode estar associada a eventos adversos inesperados. (72)

São frequentes reações locais (superior a 1/100), nomeadamente dor no local da injeção, que é o efeito adverso mais reportado. Efeitos adversos sistémicos como febre, mal-estar, mialgia são também comuns. A ocorrência de efeitos adversos sistémicos é mais prevalente em indivíduos sem exposição prévia a estes antigénios, particularmente em crianças, ocorrendo com menor frequência nos adultos. Estas reações, locais ou sistémicas, são mais reportadas quando são administradas vacinas com maior quantidade de antigénios HA. (71,72)

Reações mais graves, como anafilaxia, angioedema e urticária foram associadas a estas vacinas, embora ocorram com raridade. (72) No entanto, um estudo refere que esta vacina se encontra entre as mais implicadas como causa de anafilaxia associada à vacinação. (29)

Depois da vacina da gripe suína de 1976 ter sido associada a Síndrome de Guillain-Barré, a segurança das vacinas seguintes foi questionada e vários estudos afirmaram a ligação da vacina a esta doença. No entanto, a evidência não é suficiente para suportar esta relação. Ainda, uma síndrome oculo-respiratória foi descrita e associada a duas vacinas particulares, que foram usadas no Canadá, e a sua patogénese permanece desconhecida. A vacina inativada foi também associada a exacerbação de asma, no entanto estes eventos poderão ser apenas coincidentes, não estando demonstrada qualquer associação. (72)

As vacinas *Influenza* vivas atenuadas são administradas por via intranasal. Podem induzir reações semelhantes à infeção pelo vírus, como rinorreia, congestão nasal, febre e odinofagia. Com menor frequência, podem surgir outros sintomas como dor abdominal e vômitos. (72)

Anafilaxia foi reportada com uma incidência de 1 em cada 500 000 doses. Outros eventos adversos foram documentados, nomeadamente síndrome de Guillain-Barré e paralisia de Bell, no entanto esta associação não foi confirmada, podendo ser apenas eventos coincidentes. (72)

3.12. Febre Amarela

A febre amarela é uma doença viral que pode causar doença em humanos e outros primatas. Transmite-se pela picada de mosquito, sobretudo por *A.aegypti*. Este vetor é o principal responsável pela maioria dos surtos em África e América do Sul, sendo endémica em 44 países de regiões tropicais. Este mosquito alimenta-se preferencialmente de sangue humano, habitualmente durante o dia. (75,76)

A África subsaariana é a região mais afetada pela febre amarela, com o maior número de casos reportados e mortalidade associada. Nesta região a doença está associada a surtos epidémicos, constituindo um importante problema em saúde pública. Estima-se que a probabilidade de doença entre os viajantes para África seja de 1/267 e 1/1333 o risco de morte por febre amarela. No caso da América do Sul, este risco é cerca de 10 vezes inferior. (75) Antes de viajar para estas zonas, o viajante deverá programar uma consulta no âmbito da medicina do viajante, cerca de 4 a 6 semanas antes da deslocação. (77)

O vírus replica-se inicialmente no local da picada, progredindo ao longo dos nódulos linfáticos, até ao fígado, baço, medula óssea, rins e miocárdio. Raramente tem uma atividade neurotrópica ou envolve o cérebro. A doença pode evoluir de forma assintomática ou estar associada a variados sintomas que podem ser moderados a graves, causando hemorragias, icterícia e, eventualmente, morte. (75)

A vacinação para a febre amarela demonstrou ser bastante eficaz. Contudo, os receios na sua segurança contribuíram para a diminuição da adesão e cobertura vacinal, levando ao reaparecimento de novos surtos de doença. O *A. Aegypti* está, atualmente, a infetar regiões onde estava previamente eliminado. Alterações climáticas ambientais e ecológicas tiveram um grande papel neste facto. (75)

As vacinas existentes atualmente são vacinas de vírus vivo atenuado, produzidas na década de 30 do século XX, da linhagem 17D, em culturas celulares de embrião de galinha. (75,76) São elaboradas a partir de um vírus inicialmente isolado no Gana em 1927, procedendo à sua atenuação por numerosas mutações genéticas. Existem duas variantes desta linhagem: 17D-204 e 17-DD. (75) Em Portugal está disponível uma formulação de vacina Stamaril®, 17D-204 YF. (76)

A vacina está disponível nos Centros Internacionais de Vacinação e no Instituto de Higiene e Medicina tropical. (76)

As vacinas da febre amarela são de formulação única e geralmente podem ser administradas por via subcutânea ou intramuscular. A proteção conferida por esta vacina surge após 10 dias de administração e dura cerca de 20-35 anos, podendo ter

uma validade vitalícia. (75,76) A informação fica registada no Certificado de Vacinação Internacional e considera-se que uma dose da vacina será válida para toda a vida. (76)

A vacina é considerada eficaz, embora algumas condições possam levar a diminuição da resposta, nomeadamente infeção HIV, gravidez e malnutrição. (75)

Cerca de 25% dos vacinados desenvolve reações ligeiras a moderadas após a vacinação. As reações no local da injeção são mais frequentes nos indivíduos do sexo feminino. Reações sistémicas como cefaleias, mialgias, febre, urticaria e *rash* cutâneo são mais prevalentes no sexo masculino. (75)

As reações graves incluem reações anafiláticas, doenças neurológicas e orgânicas. As reações anafiláticas, por hipersensibilidade imediata, ocorrem com uma incidência estimada de 0,8 casos por cada 100 000 vacinados e, geralmente, são dependentes de alergia às proteínas do ovo e/ou gelatina. (75)

As doenças neurológicas podem ocorrer por mecanismos de invasão viral do sistema nervoso central, podendo causar meningite ou encefalite, ou por mecanismos de reação autoimune, determinando síndrome de Guillain-Barré ou encefalomielite aguda disseminada. A doença viscerotrópica é semelhante à infeção natural pelo vírus, na qual ocorre replicação e disseminação do vírus, desencadeando falência multiorgânica, que pode ser fatal. Estas reações são raras, encontrando-se reportadas a uma incidência de 0,25-0,8 por 100 000 doses de vacina para as reações neurológicas e 0,25-0,4 por 100 000 doses para a doença multiorgânica, estando principalmente relacionada com a primo-vacinação. Contudo, alguns estudos reportam uma incidência mais baixa. (75) O risco de desenvolvimento de reações neurológicas relaciona-se inversamente com a idade, estando a vacina contraindicada em crianças com menos de 6 meses de idade, e estão recomendadas precauções em crianças com idade compreendida entre os 6 e os 8 meses. Também nos indivíduos com idade superior a 60 anos parece haver um risco acrescido de desenvolver uma reação adversa grave. (75,76)

Em situações particulares como na gravidez, embora alguns estudos forneçam informação contrária, a literatura não sugere um aumento de malformações ou morte fetal. (75) No entanto, recomenda-se que seja administrada com precaução neste grupo. (76)

A vacina pode ser administrada de forma segura com outras vacinas, com exceção da vacina VASPR, que pode resultar numa diminuição das taxas de seroconversão para a febre amarela, parotidite e rubéola. Assim, a administração

destas vacinas deve ser distanciada de 30 dias. Também não se recomenda a administração simultânea com vacinas para a febre tifóide e cólera. (75)

3.13. Hepatite A (HAV)

O vírus da hepatite A (HAV) é transmitido principalmente pela via fecal-oral, através da ingestão de alimentos e água contaminados e através do contacto direto com uma pessoa infetada. (78) Tem um período de incubação de 28 a 30 dias, podendo ir até 50 dias. As manifestações clínicas, em termos de frequência e gravidade, correlacionam-se com a idade, sendo sintomática em 70% dos adolescentes e adultos, e apenas em 30% nas crianças com idade inferior a 6 anos. Podem resultar num quadro assintomático ou subclínico, ou desenvolver sintomas que incluem febre, mal-estar, icterícia, colúria, astenia, anorexia, náuseas, vômitos e dor abdominal, que são habitualmente autolimitados. (76) A doença hepática fulminante é extremamente rara, no entanto potencialmente fatal. (78)

Nos países economicamente desfavorecidos, em regiões da África subsariana e algumas regiões do Sul da Ásia, a prevalência de doença clínica é baixa, já que a exposição ao vírus ocorre habitualmente antes dos 5 anos, quando a doença não é clinicamente significativa. (78)

Nos países desenvolvidos, a infeção pelo vírus HAV associa-se a viajantes de áreas endémicas, consumidores de drogas injetáveis e contacto sexual, particularmente relacionado com práticas homossexuais, tal como ocorreu no surto de 2017 na Europa, que envolveu também Portugal. (76,78)

As vacinas da hepatite A existem em formulações monovalentes e em combinação com outras vacinas da hepatite B e febre tifóide. Outras vacinas de vírus inativado são produzidas através de culturas celulares de fibroblastos humanos ou células diplóides. Outro tipo com menor divulgação é produzido na China, sendo constituído por vírus vivo atenuado. (78,79)

As vacinas inativadas têm um bom perfil de segurança. As reações após a vacinação com esta vacina ocorrem com menor frequência na idade pediátrica, entre 1 e 15 anos de idade. (78) As reações são, maioritariamente, reações ligeiras a moderadas e incluem eritema, enduração, sensibilidade e dor no local da injeção. Também podem ocorrer reações sistémicas que se manifestam por cefaleias, mal-estar, anorexia e, menos frequentemente (menos de 5%), pode ocorrer fadiga, febre, diarreia e vômitos, que habitualmente são autolimitados e regridem em 48h. (79)

A vacina inativada não foi associada a eventos graves. Alguns estudos reportam anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré, neuropatia do plexo braquial, mielite transversa, esclerose múltipla e eritema multiforme, no entanto não foi estabelecida a relação com a administração da vacina e a incidência destas patologias não é superior à da população não vacinada. (79)

Em situações de hepatite crônica ligeira a moderada, pós-transplante hepático ou renal e em doentes de hemodiálise, a vacina inativada é bem tolerada e pode ser utilizada. Na gravidez a segurança ainda não está bem estabelecida. (78,79)

As vacinas combinadas apresentam um perfil de segurança semelhante à vacina monovalente, não havendo um aumento da incidência de reações adversas, nomeadamente alérgicas. O mesmo se aplica quando se preconiza uma administração simultâneo com outras vacinas, como a DTPa, Hib e Encefalite Japonesa. (79)

3.14. Febre tifóide

A febre tifóide é uma doença infecciosa generalizada aguda causada pela bactéria *Salmonella Typhi*, uma bactéria *gram* negativa da família *Enterobacteriaceae*. Transmite-se por via fecal-oral, através da ingestão de água e alimentos contaminados, geralmente por más condições de higiene e saneamento em países pouco desenvolvidos, ocorrendo maioritariamente em regiões do Sudeste Asiático e África subsariana. Algumas ilhas da Oceânia apresentam também elevada incidência de surtos por *S. Typhi*. (76,80)

Após a ingestão de *S. Typhi*, a bactéria alcança o sistema reticuloendotelial e multiplica-se no interior dos macrófagos, durante um período de incubação que habitualmente dura 7 a 14 dias, podendo este intervalo ir de 3 a 60 dias. Após este período surge um quadro clínico que se caracteriza sobretudo por febre alta persistente, desconforto abdominal, mal-estar generalizado, cefaleias e alterações gastrointestinais, obstipação ou diarreia. As complicações habitualmente surgem em doentes não tratados, com um período de doença prolongada por mais de 2 semanas, podendo levar a hemorragias e perfuração gastrointestinal, encefalopatia e choque hemodinâmico. Estas situações estão associadas a elevadas taxas de mortalidade. (80)

Em Portugal, a doença surge habitualmente em viajantes que regressaram de locais endémicos. O tratamento é habitualmente feito com recurso a antibioterapia, preferencialmente com fluoroquinolonas e, em casos de resistência, com ceftriaxone ou azitromicina. (76)

Atualmente existem vacinas conjugadas, vacinas de polissacarídeos (ViPS) não conjugadas e vacinas vivas atenuadas Ty21a. (80)

As vacinas conjugadas e de polissacarídeos são constituídas pelo antígeno da cápsula Vi, responsável pela virulência da bactéria. Existem duas vacinas conjugadas licenciadas (Typbar-TCV® e PedaTyph®) que consistem na junção do polissacarídeo Vi com toxoide tetânico (Vi-TT). A vacina PedaTyph® apenas se encontra autorizada e comercializada na Índia. As vacinas de polissacarídeos não conjugadas encontram-se disponíveis em associação com a vacina para a hepatite A (ViPS-HAV) e usam-se para os viajantes. Todas estas vacinas são administradas por via parentérica. (80)

Adicionalmente, existe uma vacina viva atenuada cuja via de administração é oral, constituída por uma forma mutante de *S. Typhi*, Ty21a, que não tem o antígeno Vi. Esta vacina requer pelo menos 3 doses para conferir proteção. (80,81)

Em Portugal existem três vacinas disponíveis: a vacina Thphym Vi®, uma vacina polissacarídea, apenas disponível nos Centros de Vacinação Internacional, a vacina Viatim®, uma vacina combinada com a hepatite A, disponível nas farmácias de oficina (76) e, recentemente, foi introduzida no mercado uma vacina oral Vivotif®. (82)

A segurança das vacinas conjugadas é recorrentemente avaliada pela OMS, pelo *Global Advisory Committee on Vaccine Safety*, contudo, até à data, a informação existente é, ainda, limitada. (80)

As vacinas ViPS são consideradas seguras. As reações locais são frequentes, com dor no local da injeção em mais de 80% dos vacinados, também pode surgir eritema e induração local em cerca de 7% dos indivíduos. Reações sistémicas mais frequentes traduzem-se essencialmente por febre e cefaleias. (81)

A vacina oral Ty21a é, da mesma forma, considerada segura e tem baixas taxas de eventos adversos associados. Podem ocorrer reações ligeiras a moderadas como diarreia, dor abdominal, náuseas, vômitos, febre, cefaleias. Contudo, a taxa de ocorrência destas reações não é superior ao placebo. (81)

A literatura refere uma taxa de eventos adversos graves de 0,34 por 100 000 doses de ViPS e 0,59 por 100 000 doses de Ty21a. Os eventos adversos reportados incluem *rash* cutâneo, urticária, dor abdominal inespecífica. Existem casos únicos reportados com a administração da vacina oral de doença desmielinizante, sintomas de gastroenterite aguda, sépsis e artrite reumatóide. No entanto, não é possível estabelecer uma relação de causalidade entre estes eventos e a vacina. (81)

A vacina combinada tem um perfil de segurança similar às vacinas de polissacáridos, sendo os eventos adversos mais frequentes as reações locais à inoculação e cefaleias. (80)

3.15. Encefalite provocada por picada de carraça (TBE)

A encefalite da picada de carraça é uma infecção viral do sistema nervoso central provocada por *flavivirs*. Ocorre sobretudo nas regiões endémicas do norte, centro e leste da Europa, assim como Ásia central e oriental. Foram assim definidos três subtipos do vírus: Europeu, Oriental e Siberiano. (76,83)

A transmissão da doença ao ser humano ocorre, geralmente, através da picada de carraça (*Ixodoidea*) infetada. A maior parte destas situações ocorre durante atividades ao ar livre, em áreas florestais e, habitualmente, apresenta uma incidência sazonal, sendo maior durante a primavera e verão. Para além do ser humano, existem mais de 100 diferentes espécies de animais que atuam como reservatórios, podendo infetar vacas, ovelhas e cabras, sendo por isso a ingestão de produtos não pasteurizados uma possível via de infecção no ser humano, embora menos comum. (76,83)

Inicialmente a doença manifesta-se com sintomas clínicos inespecíficos, como fadiga, cefaleias, mal-estar geral e febre superior a 38°C, que duram cerca de 1 a 8 dias. Segue-se um período assintomático, que pode durar 1 a 20 dias e, após este intervalo, surge uma segunda fase da doença, com febre que pode ultrapassar os 40°C, e a invasão do sistema nervoso central pode levar a meningite e encefalite.(83)

Atualmente existem 4 vacinas certificadas: FSME-Immun® (produzida na Áustria) e Encepur® (Alemanha), dirigidas à estirpe Europeia, e TBE-Moscow® e EnceVir® (ambas produzidas na Rússia). (83) Em Portugal apenas está disponível a primeira e pode ser adquirida nas farmácias de oficina, mediante receita médica. (76)

As vacinas europeias foram sujeitas a reformulações no ano de 2001 e reduziram consideravelmente os efeitos adversos associados, sendo consideradas seguras. As reações mais comuns são, predominantemente, reações transitórias com rubor, dor no local da injeção e febre. Não existem reações adversas graves descritas para estas vacinas. (83)

As vacinas russas são igualmente consideradas seguras, sendo a maioria dos efeitos adversos associados sinais inflamatórios locais e febre. No período de 2010 a 2011 um lote da vacina EnceVir® foi associado a reações mais graves com febre elevada e reações alérgicas, principalmente na população pediátrica. Por este motivo,

estes lotes foram retirados do mercado e a vacina EnceVir® deixou de estar recomendada para o grupo etário entre 3 e os 17 anos de idade. Com exceção desta situação particular, não estão documentados efeitos adversos associados a estas vacinas. (83)

3.16. Raiva

A raiva é uma zoonose viral transmitida pela mordedura de um animal infetado, maioritariamente morcegos, raposas e cães. Também pode ser transmitida pela arranhadura ou lambidela (em soluções de continuidade) destes animais, embora seja menos comum. (76)

A doença resulta numa encefalite aguda progressiva e é geralmente fatal. A maioria dos casos ocorre no continente africano e na Ásia, com cerca de 40% dos casos a envolver crianças com menos de 15 anos. A principal estratégia de controlo desta infeção assenta na vacinação generalizada de cães, interrompendo a transmissão do vírus entre estes e reduzindo, assim, a transmissão aos humanos e outros mamíferos. (84)

Existem três tipos de vacinas da raiva. A primeira vacina viva atenuada teve origem nos trabalhos desenvolvidos por Louis Pasteur e Emile Roux e é produzida através de células do tecido nervoso de coelho. Atualmente encontra-se em desuso pela elevada taxa de eventos adversos graves associados. Recentemente, estão disponíveis vacinas inativadas, produzidas a partir de culturas celulares apropriadas e a partir de células embrionárias de ave (galinha ou pato). Estas últimas são bem toleradas e seguras. (84,85) Em Portugal apenas está disponível uma formulação de vacina (Rabipur®), produzida a partir de células embrionárias. (76)

Os efeitos adversos relacionados com as vacinas atuais são, habitualmente, ligeiros e transitórios e manifestam-se por eritema, dor e edema no local da injeção, particularmente quando administradas por via intradérmica. Outros eventos adversos sistémicos podem incluir febre, cefaleias, tonturas e sintomas gastrointestinais. (84,85)

Eventos adversos graves são extremamente raros. Não foi estabelecida a relação causal com doenças neurológicas. A incidência de anafilaxia também ainda não está definida. Foi descrita uma incidência de 6/100 para uma reação de imunocomplexos, que se caracteriza por um quadro de urticária, vasculite e, por vezes, artralgia, angioedema, náuseas, vômitos e mal-estar, após a vacinação com a vacina de culturas celulares de células diploides humanas. Estas reações foram associadas com a beta-propiolactona, usada no processo de inativação do vírus. (85)

3.17. Encefalite japonesa

A encefalite japonesa é uma infecção causada por um vírus, do tipo *flavivírus*, que se transmite através da picada de um mosquito, principalmente do género *Culex*, que habitualmente circula em zonas de acumulação de águas, tais como lagos, pântanos e campos de arroz, geralmente durante o período noturno. (76,86)

Este vírus é uma importante causa de encefalite na Ásia, nomeadamente em países como o Japão, China, Taiwan, Coreia, Filipinas, países do Sudeste Asiático e Índia. (76) Estima-se que ocorram anualmente 67 900 casos de encefalite japonesa e aproximadamente 13 600 a 20 400 mortes por este vírus. (87)

Clinicamente, a maioria destas infeções são assintomáticas. Na presença de sintomatologia, esta caracteriza-se inicialmente por febre, cefaleias, fadiga e mialgias. A doença pode ser rapidamente progressiva, levar a alterações do estado mental e paralisia flácida, podendo desencadear coma e morte. (86)

Existem disponíveis vários tipos de vacinas: inativadas, vivas atenuadas e recombinantes. (87) Anteriormente, algumas vacinas inativadas eram produzidas a partir de células de cérebro de rato, contudo, estas têm vindo a ser substituídas pelo uso de culturas celulares apropriadas (*vero cells*). (86) Em Portugal apenas está disponível uma formulação de vacina inativada (Ixiaro®). (76)

As vacinas são consideradas seguras. As reações locais, que se manifestam por dor, rubor, induração, edema e sensibilidade no local, são as mais comuns, ocorrendo em cerca de 40% dos vacinados com a vacina inativada. Estas reações são mais frequentes com a vacina derivada de cérebro de rato (60%) e com a vacina de vírus vivo atenuado (45-55%). (87)

Eventos adversos sistémicos moderados traduzem-se, essencialmente, por cefaleias, fadiga, *rash* cutâneo, febre e alterações gastrointestinais. Estas reações têm maior incidência nas vacinas de vírus vivo atenuado, com taxas de 45-53% em crianças. (87)

Não estão associados efeitos adversos graves às vacinas inativadas provenientes de culturas *vero cell*, vivas atenuadas e recombinantes, nomeadamente reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e doenças neurológicas. (87)

Contudo, as vacinas provenientes de culturas de células de cérebro de rato relacionam-se com alguns eventos adversos graves, tais como reações de hipersensibilidade (urticária generalizada, angioedema facial e dificuldade respiratória), com uma incidência de 16-64 por 100 000 vacinados. Estas reações que,

habitualmente, são reações de hipersensibilidade imediata, foram descritas, neste caso particular, 48h após a imunização (74%), podendo ocorrer até 10 dias após a vacinação, tendo sido também descritas como reações de hipersensibilidade do tipo III. Reações anafiláticas foram relatadas no Japão, com uma frequência de 1 por 2 milhões de doses, e algumas destas foram associadas ao componente da gelatina presente nesta vacina. (87)

Para além das reações de hipersensibilidade, foram ainda reportadas reações neurológicas com a vacina produzida em culturas de células de cérebro de rato, particularmente, encefalite, encefalopatia, convulsões, neuropatia periférica, mielite transversa e meningite asséptica, embora muito raras (1 em 1 milhão de vacinados). (87)

3.18. Cólera

A cólera é uma infeção bacteriana causada por *Vibrio cholerae*, que provoca diarreia grave e rapidamente desidratante. A transmissão ocorre por via fecal-oral, através da ingestão de água e alimentos contaminados, estando associada a condições pobres de higiene e saneamento. (76,88)

A infeção provocada por este microorganismo originou milhares de mortes ao longo da história e permanece um importante problema de saúde pública em alguns países menos desenvolvidos. A doença tem uma apresentação endémica em regiões da África subsariana e Ásia, onde ocorrem cerca de 99% dos casos. Para além disso, ocorreram grandes epidemias, durante o período de 2010 a 2017, em países como o Haiti e o Líbano. (88)

Os dados da OMS estimam que anualmente ocorram cerca de 2,86 milhões de casos de cólera nos países endémicos e que destes resultem cerca de 95 000 mortes.(88)

A doença é causada por uma toxina colérica que é secretada pela bactéria. Esta toxina exerce a sua função através da ação de proteínas que fazem parte da sua constituição, particularmente, através da ação da subunidade proteica B, que permite a ativação de uma cascata, culminando na ativação de uma adenilato ciclase, o que, por sua vez, leva a perdas abundantes de cloro, fluidos e outros eletrólitos, gerando diarreia e vômitos abundantes. Existem mais de 200 serotipos reconhecidos, que se distinguem através do antígeno O, sendo os serogrupos O1 e O139 os únicos capazes de causar doença epidémica. (88)

Existem dois tipos de vacinas disponíveis para a cólera, constituídas por células inteiras do microorganismo inativado. A vacina Dukoral® é uma vacina monovalente (O1), e tem uma subunidade B recombinante. O segundo tipo é constituído por células bivalentes (O1 e O139), sem a subunidade B. (88) Apenas a vacina Dukoral® se encontra disponível em Portugal. (76) Todas são administradas por via oral. (88)

Ambos os tipos de vacina têm um bom perfil de segurança. No que respeita à vacina monovalente, esta pode ser usada de forma segura na população, incluindo grávidas e doentes imunocomprometidos. Eventos adversos são raros e, geralmente, bem tolerados, e incluem dor ou desconforto abdominal e diarreia, sem efeitos adversos graves associados. Também a vacina bivalente não apresenta um aumento de reações adversas, nomeadamente reações graves, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os vacinados e o placebo. (88)

3.19. Vírus *Varicela-Zoster*

O vírus *Varicela-Zoster* (VZV) é um agente causador de varicela, mais frequentemente em crianças, e herpes zoster, uma patologia que ocorre geralmente em idade avançada. O vírus é altamente contagioso e transmite-se de pessoa para pessoa, através do contacto direto com pessoas infetadas, através da inalação de gotículas respiratórias de pessoas com varicela ou, muito raramente, através de aerossóis dos fluidos presentes nas vesículas de lesões de varicela ou herpes zoster disseminado. Habitualmente, penetra no organismo pelo trato respiratório superior ou pela conjuntiva e alcança o sistema nervoso, onde fica alojado. (89)

Habitualmente, a varicela é uma doença autolimitada, com uma mortalidade estimada consideravelmente inferior comparativamente com outras doenças importantes anteriormente abordadas. As formas de maior gravidade da doença podem ocorrer em mulheres grávidas e adultos, indivíduos imunocomprometidos, particularmente HIV positivos, e na ausência de acesso a cuidados de saúde apropriados. (89)

As vacinas para a varicela e para o herpes zoster são vacinas de vírus vivo atenuado, produzidas a partir da estirpe Oka, e diferem entre si na quantidade de partículas virais (PFU - *plaque forming units*) e volume do inóculo. Existe apenas uma formulação da vacina para herpes zoster (Zostavax®). (89) As vacinas disponíveis para a varicela existem em formulações monovalentes e em combinação com a VASPR. Devem ser administradas por via subcutânea ou intramuscular. (89,90)

As vacinas para a varicela são geralmente bem toleradas. Com alguma frequência foram reportados eventos adversos ligeiros a moderados, maioritariamente reações locais com sensibilidade, dor, rubor e eritema no local da injeção. Em alguns casos foi reportado um *rash* cutâneo localizado, semelhante ao da varicela (*rash varicela-like*), que surge cerca de 5-26 dias após a vacinação. Para além destes, efeitos sistêmicos como febre estão também documentados, em cerca de 15% dos vacinados. (89,90).

Os eventos adversos relacionados com a vacina para a varicela são raros, com uma incidência estimada, nos Estados Unidos, de aproximadamente 2,6 por 100 000 doses de vacina. Essencialmente, relacionam-se com a disseminação do vírus que pode desencadear um *rash* cutâneo, *varicela-like*, extenso. Havendo envolvimento de órgãos pode evoluir para pneumonia e meningite, o que ocorre especialmente em indivíduos imunocomprometidos. Excecionalmente, pode ocorrer a reativação do vírus. Reações de hipersensibilidade, nomeadamente reações anafiláticas, são também muito raras. (89)

A vacina combinada da varicela com VASPR demonstrou um aumento da incidência de febre, especialmente em crianças dos 12-23 meses, bem como um risco acrescido de convulsões febris, comparativamente à administração separada com a vacina monovalente e VASPR. (89,90)

A vacina para o herpes zoster é considerada segura em indivíduos imunocompetentes. Os efeitos adversos são, sobretudo, locais (26-35%) e incluem dor, sensibilidade, edema e eritema no local da injeção. Raramente, alguns indivíduos apresentaram um *rash* cutâneo *herpes zoster-like* (0,1%). O risco de ocorrência de efeitos adversos mais graves (até 42 dias após a vacinação) é muito baixo (1,9%). (89)

4. Composição dos extractos vacinais autorizados em Portugal

Na avaliação dos riscos de efeitos adversos, nomeadamente os resultantes de reações alérgicas, considera-se fundamental que o médico tenha disponível toda a informação respeitante à composição do extrato vacinal. Assim, pretendeu-se elencar toda a informação respeitante às vacinas que têm autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal. No entanto, algumas delas não estão disponíveis porque nunca passaram ao processo de comercialização no nosso país.

No que respeita à vacina da gripe, com alterações introduzidas a cada ano pela OMS, os dados reportam-se exclusivamente à aprovação para o hemisfério norte na época 2019/2020.

Toda a informação foi retirada dos respetivos RCM, através da plataforma online do INFARMED: *INFOMED*.

4.1. Vacina para a Cólera (Dukoral®)

A vacina contém: (91)

► **Bactérias das seguintes estirpes:**

- *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotipo clássico (inativado pelo calor)
- *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotipo El Tor (inativado por formalina)
- *Vibrio cholerae* O1 Ogawa, biotipo clássico (inativado pelo calor)
- *Vibrio cholerae* O1 Ogawa, biotipo clássico (inativado por formalina)

- Subunidade B da toxina da cólera recombinante (rCTB) (produzida em *V. cholerae* O1 Inaba, biotipo clássico estirpe 213).

Excipientes: Suspensão para suspensão oral: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis; Granulado para suspensão oral numa saqueta: bicarbonato de sódio, ácido cítrico anidro, carbonato de sódio anidro, sacarina sódica, citrato de sódio, aroma de framboesa.

4.2. Vacina para a difetria e tétano (D.T.Vax Adulto®)

A vacina contém: (92)

- Anatoxina diftérica
- Anatoxina tetânica

Excipientes: hidróxido de alumínio, cloreto de sódio, fosfato dissódico dihidratado, fosfato monopotássico, água para preparações injetáveis.

4.3. Vacina para a difteria, o tétano, a tosse convulsa, a poliomielite e o *Haemophilus tipo B* (INFANRIX-IPV+Hib®)

A vacina contém: (93)

- Toxoide da difteria, toxoide do tétano, antígenos *Bordella pertussis* (toxóide da tosse convulsa, hemaglutinina filamentosa, pertactina); adsorvidos em hidróxido de alumínio hidratado;
- Poliovírus (inativado) – antígeno D: Tipo 1 (estirpe Mahoney); Tipo 2 (estirpe EF-1); Tipo 3 (estirpe Saukett); propagado em células Vero;
- Polissacarídeo de *Haemophilus influenzae* do tipo b (polirribosilribitol fosfato) conjugado com toxóide do tétano como proteína veículo.

Excipientes: Componente Hib liofilizado: lactose; Componente DTPa-IPV líquido: cloreto de sódio, meio 199 (como estabilizante, contendo aminoácidos, sais minerais, vitaminas e outras substâncias), água para preparações injetáveis.

4.4. Vacina para a difteria, o tétano, a tosse convulsa, a poliomielite e o *Haemophilus tipo B* (Pentavac®)

A vacina contém: (94)

- Anatoxina diftérica purificada, anatoxina tetânica purificada, anatoxina da tosse convulsa purificada (PTxd), Hemaglutinina filamentosa purificada (FHA); adsorvidos em hidróxido de alumínio;
- Poliovírus (inativado) – antígeno D: Tipo 1, Tipo 2, Tipo 3; produzido em células Vero;
- Polissacarídeo de *Haemophilus influenzae tipo B* conjugado com proteína tetânica.

Excipientes: Suspensão injetável: formaldeído, fenoxietanol, etanol, meio 199 [mistura complexa de aminoácidos (incluindo fenilalanina), sais minerais, vitaminas e outras substâncias (tais como glicose)], água para preparações injetáveis; Pó para suspensão injetável: trometamol, sacarose.

4.5. Vacina para a difteria, o tétano, a tosse convulsa e a poliomielite (Boostrix Polio®)

A vacina contém: (95)

- Toxoide da difteria, toxoide do tétano; adsorvidos em hidróxido de alumínio, hidratado;

- Antígenos *Bordetella pertussis* (toxóide da tosse convulsa, hemaglutinina filamentosa, pertactina);
- Vírus da poliomielite inativado - antígeno D: tipo 1 (estirpe Mahoney), tipo 2 (estirpe MEF-1), tipo 3 (estirpe Saukett); propagado em células VERO.

Excipientes: meio 199 (como estabilizador, contém aminoácidos, sais minerais, vitaminas e outras substâncias), cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4.6. Vacina para a difteria, o tétano, a tosse convulsa e a poliomielite (Infanrix Tetra®)

A vacina contém: (96)

- Toxóide da difteria, toxóide do tétano, antígenos *Bordetella pertussis* (toxóide da tosse convulsa, hemaglutinina filamentosa, pertactina); adsorvidos em hidróxido de alumínio, hidratado.
- Vírus da poliomielite (inativado) – antígeno D: Tipo 1 (estirpe Mahoney), Tipo 2 (estirpe MEF-1), Tipo 3 (estirpe Saukett); propagado em células Vero.

Excipientes: cloreto de sódio, meio 199 (contendo principalmente aminoácidos, sais minerais e vitaminas), água para preparações injetáveis.

4.7. Vacina para a difteria, o tétano, a tosse convulsa e a poliomielite (REPEVAX®)

A vacina contém: (97)

- Anatoxina diftérica, anatoxina tetânica, antígenos da tosse convulsa (anatoxina da tosse convulsa, hemaglutinina filamentosa, pertactina, fímbrias tipo 2 e 3); adsorvidos em fosfato de alumínio;
- Vírus da poliomielite (inativado) – antígeno D: Tipo 1, Tipo 2, Tipo 3; produzido em células Vero.

Excipientes: fenoxietanol, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4.8. Vacina para a difteria, o tétano, a tosse convulsa e a poliomielite (Tetravac®)

A vacina contém: (98)

- Anatoxina diftérica purificada, anatoxina tetânica purificada, anatoxina da tosse convulsa purificada (PTxd), Hemaglutinina filamentosa purificada (FHA); adsorvidos em hidróxido de alumínio;
- Poliovírus inativado – antigénio D: Tipo 1, Tipo 2, Tipo 3; produzido em células Vero.

Esta vacina pode conter vestígios de glutaraldeído, neomicina, estreptomicina e polimixina B.

Excipientes: formaldeído, fenoxietanol, etanol, meio 199 [mistura complexa de aminoácidos (incluindo fenilalanina), sais minerais, vitaminas e outras substâncias (tais como glicose)], água para preparações injetáveis.

4.9. Vacina para a difteria, o tétano e a poliomielite (Revaxis®)

A vacina contém: (99)

- Anatoxina diftérica purificada, anatoxina tetânica purificada; adsorvidas em hidróxido de alumínio;
- Vírus da poliomielite inativado – antigénio D: Tipo 1, Tipo 2, Tipo 3; produzido em células Vero.

Excipientes: fenoxietanol, formaldeído, meio 199 (meio complexo constituído por aminoácidos, sais minerais, vitaminas, polissorbato 80 e outras substâncias diluídas em água para injetáveis), água para preparações injetáveis.

4.10. Vacina contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa (Boostrix®)

A vacina contém:(100)

- Toxoide da difteria, toxoide do tétano, antigénios *Bordetella pertussis* (toxóide da tosse convulsa, hemaglutinina filamentosa, pertactina); adsorvidos em hidróxido de alumínio hidratado e fosfato de alumínio.

Excipientes: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4.11. Vacina contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa (Triaxis®)

A vacina contém: (101)

- Anatoxina diftérica, anatoxina tetânica não inferior, antígenos da tosse convulsa (anatoxina da tosse convulsa, hemaglutinina filamentosa, pertactina, fímbrias tipos 2 e 3); adsorvidos em fosfato de alumínio;

Esta vacina pode conter vestígios de formaldeído e glutaraldeído que são usados durante o processo de fabrico.

Excipientes: fenoxietanol, água para preparações injetáveis.

4.12. Vacina para a difteria, tétano, tosse convulsa, hepatite B, poliomielite e o *Haemophilus tipo B* (Hexacima®)

A vacina contém: (102)

- Anatoxina diftérica, anatoxina tetânica, antígenos de *Bordetella pertussis* (anatoxina da tosse convulsa, hemaglutinina filamentosa);
- Poliovírus (inativado) – antígeno D: Tipo 1 (Mahoney), Tipo 2 (MEF-1), Tipo 3 (Saukett); produzido em células Vero;
- Antígeno de superfície da hepatite B produzido em células de levedura (*Hansenula polymorpha*) por tecnologia de ADN recombinante;
- Polissacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b (fosfato de poliribosilribitol) conjugado com proteína tetânica.

Adsorvidos em hidróxido de alumínio hidratado.

A vacina pode conter vestígios de glutaraldeído, formaldeído, neomicina, estreptomicina e polimixina B, os quais são utilizados durante o processo de fabrico.

Excipientes: hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de potássio, trometamol, sacarose, aminoácidos essenciais, incluindo L-fenilalanina, hidróxido de sódio, ácido acético ou ácido clorídrico (para ajuste de pH), água para injetáveis.

4.13. Vacina para a difteria, tétano, tosse convulsa, hepatite B, poliomielite e o *Haemophilus tipo B* (Hexyon®)

A vacina contém: (103)

- Anatoxina diftérica, anatoxina tetânica, antígenos de *Bordetella pertussis* (anatoxina da tosse convulsa, hemaglutinina filamentosa);

- Poliovírus (inativado) – antigénio D: Tipo 1 (Mahoney); Tipo 2 (MEF-1); Tipo 3 (Saukett); produzido em células Vero;
- Antigénio de superfície da hepatite B produzido em células de levedura (*Hansenula polymorpha*) por tecnologia de ADN recombinante;
- Polissacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b (fosfato de poliribosilribitol) conjugado com proteína tetânica.

Adsorvidos em hidróxido de alumínio hidratado.

A vacina pode conter vestígios de glutaraldeído, formaldeído, neomicina, estreptomicina e polimixina B, os quais são utilizados durante o processo de fabrico.

Excipientes: hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de potássio, trometamol, sacarose, aminoácidos essenciais, incluindo L-fenilalanina, hidróxido de sódio, ácido acético ou ácido clorídrico (para ajuste do pH), água para injetáveis.

4.14. Vacina para a difteria, tétano, tosse convulsa, hepatite B, poliomielite e o *Haemophilus tipo B* (Infanrix Hexa®)

A vacina contém: (104)

- Toxoide da difteria, toxoide do tétano, antigénios Bordetella pertussis (toxóide da tosse convulsa (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN)); adsorvidos em hidróxido de alumínio, hidratado;
- Antigénio de superfície da hepatite B (HBs) produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de ADN recombinante; adsorvido em fosfato de alumínio;
- Poliovírus (inativado) (IPV) – antigénio D: tipo 1 (estirpe Mahoney), tipo 2 (estirpe MEF-1), tipo 3 (estirpe Saukett) propagado em células Vero.
- Polissacárido de *Haemophilus influenzae* do tipo b (poliribosilribitol fosfato, PRP) conjugado com toxóide do tétano como proteína transportadora.

A vacina pode conter quantidades residuais de formaldeído, neomicina e polimixina que são utilizados durante o processo de fabrico.

Excipientes: Pó de Hib: lactose anidra; Suspensão de DTPa-HBV-IPV: cloreto de sódio (NaCl), meio 199 contendo principalmente aminoácidos, sais minerais, vitaminas, água para preparações injetáveis.

4.15. Vacina para a difteria, tétano, tosse convulsa, hepatite B, poliomielite e o *Haemophilus tipo B* (Vaxelis®)

A vacina contém: (105)

- Anatoxina diftérica, anatoxina tetânica, antígenos de *Bordetella pertussis* (anatoxina da tosse convulsa (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN), fímbrias Tipo 2 e 3 (FIM)); adsorvidos em fosfato de alumínio;
- Antígeno de superfície da hepatite B produzido em levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de ADN recombinante; adsorvido em amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio;
- Poliovírus (inativado) – antígeno D: Tipo 1 (Mahoney), Tipo 2 (MEF-1), Tipo 3 (Saukett); produzido em células Vero;
- Polissacárido de *Haemophilus influenzae* tipo B (fosfato de poliribosilribitol [PRP]) conjugado com proteína meningocócica.

A vacina pode conter vestígios de glutaraldeído, formaldeído, neomicina, estreptomicina e polimixina B, os quais são utilizados durante o processo de fabrico.

Excipientes: fosfato de sódio, água para preparações injetáveis.

4.16. Vacina para a febre tifóide (Typhim Vi®)

A vacina contém: (106)

- Polissacárido capsular Vi purificado (estirpe Ty2) de *Salmonella typhi*.

Excipientes: fenol (conservante); solução tampão: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado; água para preparações injetáveis.

4.17. Vacina para a febre tifóide - oral (Vivotif®)

A vacina contém: (82)

- Células viáveis de *Salmonella enterica serovar Typhi* Ty21a.

A vacina também contém *Salmonella Typhi* Ty21a inativa.

Excipientes: sacarose, ácido ascórbico (E300), ácido de caseína hidrolisado, lactose anidra, estearato de magnésio (E470); Involúcro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171), eritrosina (E127), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172); Revestimento da cápsula: ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, etilenoglicol, dietilftalato.

4.18. Vacina para a febre tifóide e a hepatite A (Viatim®)

A vacina contém: (107)

- Vírus da Hepatite A, estirpe GBM (inativado) produzido em células diploides humanas (MRC-5); adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado;
- Polissacarídeo capsular Vi purificado da *Salmonella typhi* (estirpe Ty 2)

Excipientes:

Componentes da vacina inativada contra a hepatite A: solução de 2-fenoxietanol, formaldeído, meio 199 Hanks (sem vermelho fenol) [mistura complexa de aminoácidos (incluindo fenilalanina), sais minerais, vitaminas e outros componentes (incluindo glucose), diluído em água para preparações injetáveis e pH ajustado com ácido clorídrico ou hidróxido de sódio], suplementado com polissorbato 80.

Componentes da vacina contra a febre tifóide (polissacarídeo Vi): - Solução tampão fosfato: cloreto de Sódio, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, água para preparações injetáveis.

4.19. Vacina para a gripe (Influvac Tetra®)

A vacina contém: (108)

- ▶ Antígenos de superfície do vírus *Influenza* (inativados) (hemaglutinina e neuraminidase), das seguintes estirpes:
 - A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 – estirpe análoga (A/Brisbane/02/2018, IVR-190);
 - A/Kansas/14/2017 (H3N2) – estirpe análoga (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327);
 - B/Colorado/06/2017 – estirpe análoga (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A);
 - B/Phuket/3073/2013 – estirpe análoga (B/Phuket/3073/2013, tipo selvagem).

Propagado em ovos de galinha fertilizados provenientes de bandos de galinhas saudáveis.

A vacina está em conformidade com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) (hemisfério norte) e com a recomendação da UE para a época de 2019/2020.

Pode conter vestígios de ovos (tais como ovalbumina, proteínas de galinha), formaldeído, brometo de cetiltrimetilamónio, polissorbato 80 ou gentamicina, os quais são utilizados durante o processo de fabrico.

Excipientes: cloreto de potássio, fosfato monopotássico, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, cloreto de cálcio di-hidratado, cloreto de magnésio hexa-hidratado e água para preparações injetáveis.

4.20. Vacina para a gripe (VaxigripTetra®)

A vacina contém: (109)

- ▶ Vírus da gripe (inativado, fragmentado) – hemaglutinina– das seguintes estirpes:
 - A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 - estirpe análoga (A/Brisbane/02/2018, IVR-190);
 - A/Kansas/14/2017 (H3N2) - estirpe análoga (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327);
 - B/Colorado/06/2017 - estirpe análoga - (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A);
 - B/Phuket/3073/2013 - estirpe análoga - (B/Phuket/3073/2013, tipo selvagem).

Propagado em ovos de galinha fertilizados de bandos de galinhas saudáveis.

A vacina está em conformidade com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) (hemisfério norte) e com a recomendação da UE para a época de 2019/2020.

Pode conter vestígios de ovos, como ovalbumina, e de neomicina, formaldeído e octoxinol-9, que são utilizados durante o processo de fabrico.

Excipientes: solução tampão: cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monopotássico, água para preparações injetáveis.

4.21. Vacina para a Hepatite A (Avaxim®)

A vacina contém: (110)

- Vírus da hepatite A, estirpe GMB (inativada) produzido em células diploides humanas (MRC-5); adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado;

Excipientes: 2-fenoxietanol, etanol anidro, formaldeído, meio 199 Hanks [sem vermelho de fenol) é uma mistura complexa de aminoácidos (incluindo fenilalanina),

sais minerais, vitaminas e outros componentes], água para preparações injetáveis, polissorbato 80, ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajuste de pH.

4.22. Vacina para a Hepatite A (Havrix®)

A vacina contém: (111)

- Vírus da hepatite A (inativado); produzido em células diploides humanas (MRC5); adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado.

Excipientes: aminoácidos para injetáveis, fosfato dissódico, fosfato monopotássico, cloreto de sódio, cloreto de potássio, polissorbato 20, sulfato de neomicina, água para preparações injetáveis.

4.23. Vacina para a Hepatite A (Vaqta®)

A vacina contém: (112)

- Vírus da hepatite A (estirpe CR 326F) (inativado); desenvolvido em células de fibroblastos diploides humanos (MRC-5); adsorvido em sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo.

Esta vacina pode conter vestígios de neomicina e formaldeído, que são utilizados durante o processo de fabrico.

Excipientes: borato de sódio, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4.24. Vacina para a hepatite A e a hepatite B (Ambirix®)

A vacina contém: (113)

- Vírus da hepatite A (inativado); produzido em células diploides humanas (MRC-5); adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado;
- Antígeno de superfície da hepatite B; produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de ADN recombinante; adsorvido em fosfato de alumínio.

Excipientes: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4.25. Vacina para a hepatite A e a hepatite B (Twinrix®)

A vacina contém: (114)

- Vírus da hepatite A (inativado); produzido em células diploides humanas (MRC-5); adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado;
- Antígeno de superfície da hepatite B; produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de ADN recombinante; adsorvido em fosfato de alumínio.

A vacina contém vestígios de neomicina que é utilizada durante o processo de fabrico.

Excipientes: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4.26. Vacina para a hepatite B (Engerix B®)

A vacina contém: (115)

- Antígeno de superfície da hepatite B; adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado; produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, água para preparações injetáveis.

4.27. Vacina para hepatite B (Fendrix®)

A vacina contém: (116)

- Antígeno de superfície da hepatite B; com adjuvante AS04C que inclui: lípido A 3-O-desacilo-4'-monofosforilo (MPL); adsorvido em fosfato de alumínio; produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes: cloreto de sódio, água para preparação de injetáveis.

4.28. Vacina para hepatite B (HbVaxpro®)

A vacina contém: (117)

- Antígeno de superfície do vírus da hepatite B, recombinante (AgHBs); adsorvido em sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo; produzido na levedura *Saccharomyces cerevisiae* (estirpe 2150-2-3) por tecnologia de ADN recombinante.

Esta vacina pode conter vestígios de formaldeído e tiocianato de potássio, que são utilizados durante o processo de fabrico.

Excipientes: cloreto de sódio, bórax, água para preparações injetáveis.

4.29. Vacina para a poliomielite (Imovax Polio®)

A vacina contém: (118)

- Vírus da poliomielite inativado – antigénio D: tipo 1 (Mahoney), tipo 2 (Mef-1), tipo 3 (Saukett); cultivados em células Vero, purificados e posteriormente inativados com formaldeído.

Excipientes: fenoxietanol, formaldeído, meio 199 de Hanks [mistura complexa de aminoácidos (incluindo fenilalanina), sais minerais, vitaminas e outros componentes (incluindo glucose), suplementado com polissorbato 80 diluído em água para injectáveis], ácido clorídrico ou hidróxido de sódio (para ajuste de pH).

4.30. Vacina para a tuberculose (BCG Vacina SSI®)

A vacina contém: (119)

- Antigénio de *Mycobacterium bovis* BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), estirpe dinamarquesa 1331.

Excipientes: Pó para suspensão injetável: L-glutamato de sódio monohidratado
Veículo: Sulfato de magnésio heptahidratado, fosfato de potássio dibásico, L-asparagina monohidratada, citrato férrico de amónio, glicerol 85%, ácido cítrico monohidratado, água para preparações injetáveis.

4.31. Vacina para a Zona (Herpes zoster) (Shingrix®)

A vacina contém: (120)

- Antigénio da glicoproteína E (gE), produzida em células de ovário de hamster Chinês (OHC) por tecnologia de ADN recombinante, do Vírus Varicela Zoster; com o adjuvante AS01B que contém: extrato da planta *Quillaja saponaria* Molina, fração 21 (QS-21), lípido A 3-O-desacilo-4'-monofosforilo (MPL) de *Salmonella minnesota*.

Excipientes: Pó (antigénio gE): Sacarose, polissorbato 80, fosfato monossódico dihidratado, fosfato dipotássico; Suspensão (Sistema Adjuvante AS01B): Dióleoil

fosfatidilcolina, colesterol, cloreto de sódio, fosfato dissódico anidro, fosfato monopotássico, água para preparações injetáveis.

4.32. Vacina viva para a Zona (Herpes zoster) (Zostavax®)

A vacina contém: (121)

- Vírus da varicela-zoster 1, estirpe Oka/Merck, (vivo, atenuado) produzido em células diploides humanas (MRC-5).

Esta vacina pode conter quantidades vestigiais de neomicina.

Excipientes: Pó: Sacarose Gelatina hidrolisada, cloreto de sódio, dihidrogenofosfato de potássio, cloreto de potássio, L-glutamato monossódico monohidratado, fosfato disódico, hidróxido de sódio, ureia. Veículo: água para preparações injetáveis.

4.33. Vacina para *Haemophilus influenzae* do tipo B (Act-Hib®)

A vacina contém: (122)

- Polissacárido de *Haemophilus influenzae* tipo B conjugado com proteína tetânica.

Excipientes: trometamol, sacarose, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4.34. Vacina para *Haemophilus influenzae* do tipo B (Hiberix®)

A vacina contém: (123)

- Polissacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) conjugado ao toxoide do tétano, como proteína transportadora.

Excipientes: Vacina liofilizada Hib: lactose; Solvente (solução salina estéril): cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

4.35. Vacina para *Neisseria meningitidis* do serogrupo B (Bexsero®)

A vacina contém: (124)

- Proteína de fusão NHBA (antigénio de *Neisseria* de Ligação à Heparina) recombinante de *Neisseria meningitidis* do grupo B, proteína NadA (Adesina A de *Neisseria*) recombinante de *Neisseria meningitidis* do grupo B, proteína de fusão fHbp (proteína ligante fator H) recombinante de *Neisseria meningitidis* do

grupo B; produzidas em células *E. coli* por tecnologia de ADN recombinante; adsorvidas em hidróxido de alumínio;

- Vesículas de membrana externa (VME) de *Neisseria meningitidis* do grupo B estirpe NZ98/254, medidas como a quantidade de proteína total com PorA P1.4; adsorvida em hidróxido de alumínio.

Excipientes: cloreto de sódio, histidina, sacarose, água para preparações injetáveis.

4.36. Vacina para *Neisseria meningitidis* do serogrupo B (Trumenba®)

A vacina contém: (125)

- Proteína fHbp (proteína de ligação ao fator H) da subfamília A e fHbp da subfamília B de *Neisseria meningitidis* do serogrupo B; produzidas em células de *Escherichia coli* por tecnologia de ADN recombinante; adsorvidas em fosfato de alumínio.

Excipientes: cloreto de sódio, histidina, polissorbato 80 (E433), água para preparações injetáveis.

4.37. Vacina para *Neisseria meningitidis* do serogrupo C (Meningitec®)

A vacina contém: (126)

- Oligossacárido de *Neisseria meningitidis* do serogrupo C (estirpe C11); conjugado com a proteína transportadora CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae*; adsorvido em fosfato de alumínio.

Excipientes: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4.38. Vacina para *Neisseria meningitidis* do serogrupo C (Neisvac-C®)

A vacina contém: (127)

- Polissacárido (de-O-acetilado) de *Neisseria meningitidis* grupo C (estirpe C11); conjugado ao toxoide tetânico; adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado.

Excipientes: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4.39. Vacina para *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W-135 e Y (Nimenrix®)

A vacina contém: (128)

- Polissacáridos da *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W-135 e Y conjugados com o toxoide tetânico como proteína transportadora.

Excipientes: Pó: sacarose, trometamol; Solvente: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4.40. Vacina para o Papilomavírus Humano (tipos 16, 18) (Cervarix®)

A vacina contém: (129)

- Proteína L1 do Papilomavírus Humano do tipo 16 e do tipo 18 sob a forma de partículas tipo vírus (VLPs) não infecciosas produzidas por tecnologia de ADN recombinante, utilizando um sistema de expressão de Baculovírus que utiliza células Hi-5 Rix4446 provenientes de *Trichoplusia ni.*; com adjuvante AS04 que contém: lípido A 3-O-desacilo-4'-monofosforilo (MPL); adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado.

Excipientes: cloreto de sódio (NaCl), fosfato monossódico di-hidratado, água para preparações injetáveis.

4.41. Vacina para o Papilomavírus Humano (tipos 6, 11, 16, 18) (Gardasil®)

A vacina contém: (130)

- Proteína L1 do Papilomavírus Humano tipos 6, 11, 16 e 18 sob a forma de partículas tipo vírus produzidas em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Estirpe 1895)) por meio de tecnologia ADN recombinante; adsorvidas no adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo.

Excipientes: cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio, água para preparações injetáveis.

4.42. Vacina para o Papilomavírus Humano (tipos 6, 11, 16 ,18, 31, 33, 45, 52, 58) (Gardasil 9®)

A vacina contém: (131)

- Proteína L1 do Papilomavírus Humano tipos 6, 11, 16 ,18, 31, 33, 45, 52, 58 sob a forma de partículas tipo vírus produzidas em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Estirpe 1895)) por meio de tecnologia ADN recombinante; adsorvidas no adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo.

Excipientes: Cloreto de sódio, histidina, polissorbato 80, bórax, água para preparações injetáveis.

4.43. Vacina para o sarampo, a papeira, a rubéola e a varicela (Priorix-Tetra®)

A vacina contém: (132)

- Vírus do sarampo, estirpe Schwarz (vivo, atenuado) propagado em células de embrião de galináceos;
- Vírus da papeira, estirpe RIT 4385 derivado da estirpe Jeryl Lynn (vivo, atenuado) propagado em células de embrião de galináceos;
- Vírus da rubéola, estirpe Wistar RA 27/3 (vivo, atenuado) propagado em células diploides humanas (MRC-5);
- Vírus da varicela, estirpe OKA (vivo, atenuado) propagado em células diploides humanas (MRC-5).

Esta vacina contém uma quantidade vestigial de neomicina.

Excipientes: Pó: aminoácidos, lactose anidra, manitol, sorbitol, meio 199; Solvente: água para preparações injetáveis.

4.44. Vacina para o sarampo, a papeira, a rubéola e a varicela (ProQuad®)

A vacina contém: (133)

- Vírus do sarampo estirpe Enders'Edmonston (vivo, atenuado) produzido em células embrionárias de pinto;
- Vírus da papeira estirpe Jeryl Lynn™ (Nível B) (vivo, atenuado) produzido em células embrionárias de pinto;
- Vírus da rubéola estirpe Wistar RA 27/3 (vivo, atenuado) produzido em fibroblastos pulmonares diploides humanos (WI-38);

- Vírus da varicela estirpe Oka/Merck (vivo, atenuado) produzido em células diploides humanas (MRC-5).

A vacina pode conter vestígios de albumina humana recombinante (rHA).

Esta vacina contém uma quantidade vestigial de neomicina.

Excipientes: Pó: sacarose, gelatina hidrolisada, cloreto de sódio, sorbitol, glutamato de sódio, fosfato de sódio, bicarbonato de sódio, fosfato de potássio, cloreto de potássio, meio 199 com Sais de Hanks, Meio Essencial Mínimo - Eagle (MEM), neomicina, vermelho de fenol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, ureia; Veículo: água para preparações injetáveis.

4.45. Vacina para o sarampo, a papeira e a rubéola (M-M-RVaxpro®)

A vacina contém: (134)

- Vírus do sarampo estirpe Enders'Edmonston (vivo, atenuado) produzido em células embrionárias de pinto;
- Vírus da papeira estirpe Jeryl Lynn™ (Nível B) (vivo, atenuado) produzido em células embrionárias de pinto;
- Vírus da rubéola estirpe Wistar RA 27/3 (vivo, atenuado) produzido em fibroblastos pulmonares diploides humanos WI-38.

A vacina pode conter vestígios de albumina humana recombinante (rHA).

Esta vacina contém quantidades vestigiais de neomicina.

Excipientes: Pó: sorbitol, fosfato de sódio, fosfato de potássio, sacarose, gelatina hidrolisada, meio 199 com Sais de Hanks, Meio Essencial Mínimo - Eagle (MEM), L-glutamato monossódico, neomicina, vermelho de fenol, bicarbonato de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio; Veículo: água para preparações injetáveis.

4.46. Vacina para o sarampo, a papeira e a rubéola (Priorix®)

A vacina contém: (135)

- Vírus vivo e atenuado do sarampo (estirpe Schwarz) propagado em células de embrião de galináceos;
- Vírus vivo e atenuado da papeira (estirpe RIT 4385, derivada da estirpe Jeryl Lynn) propagado em células de embrião de galináceos;
- Vírus vivo e atenuado da rubéola (estirpe Wistar RA 27/3) propagado em células diploides humanas (MRC-5).

Esta vacina contém vestígios de neomicina.

Excipientes: Pó: aminoácidos, lactose (anidra), manitol, sorbitol; Solvente: água para preparações injetáveis.

4.47. Vacina inativada para a encefalite provocada por picada de carraça (FSME-IMMUN®)

A vacina contém: (136)

- Antígeno inativado do vírus da encefalite provocada pela carraça (estirpe Neudörfl) produzido em fibroblastos de embrião de pinto (células CEF); adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado.

Excipientes: albumina humana, cloreto de sódio, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monopotássico, água para preparações injetáveis, sacarose, hidróxido de alumínio hidratado.

4.48. Vacina inativada contra a raiva (Rabipur®)

A vacina contém: (137)

- Vírus da Raiva (Inativado, linhagem Flury LEP) produzido em células embrionárias purificadas de pinto.

Excipientes: Pó: trometamol, cloreto de sódio, edetato dissódico, L-glutamato de potássio, poligelina, sacarose; Solvente: água para preparações injetáveis.

4.49. Vacina antipneumocócica polisacarídica (Pneumovax23®)

A vacina contém: (138)

- 23 serotipos pneumocócicos polisacarídicos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.

Excipientes: fenol, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4.50. Vacina para a Febre Amarela (Stamaril®)

A vacina contém: (139)

- Vírus da febre amarela, estirpe 17 D-204 (vivo, atenuado) produzido em embriões de galináceos especificados isentos de microrganismos patogénicos.

Excipientes: Pó: lactose, sorbitol E420, cloridrato de L-Histidina, L-Alanina, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monopotássico, cloreto de cálcio, sulfato de magnésio; Veículo: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4.51. Vacina para a Varicela (Varilrix®)

A vacina contém: (140)

- Vírus varicela-zoster da estirpe OKA viva e atenuada, obtida pela propagação do vírus em células diploides humanas MRC5 (preparação liofilizada).

Esta vacina contém uma quantidade vestigial de neomicina.

Excipientes: Pó: aminoácidos, lactose anidra, sorbitol (E420), manitol; Solvente: água para preparações injetáveis.

4.52. Vacina para o Rotavírus (Rotarix®)

A vacina contém: (141)

- Estirpe RIX4414 do rotavírus humano (viva atenuada) produzido em células Vero.
 - ▶ Pó e veículo para suspensão oral:

Excipientes: Pó: sacarose, dextrano, sorbitol, aminoácidos, Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM); Veículo: carbonato de cálcio, goma xantana, água esterilizada.

- ▶ Suspensão oral:

Excipientes: sacarose, adipato dissódico, Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), água esterilizada.

4.53. Vacina para o Rotavírus (RotaTaq®)

A vacina contém: (142)

- Tipos G1, G2, G3, G4, P1A[8] do rotavírus; *reassortants* de rotavírus humano-bovino (vivo), produzidos em células Vero.

Excipientes: sacarose, citrato de sódio, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidróxido de sódio, polissorbato 80, meio de cultura (contendo sais inorgânicos, aminoácidos e vitaminas), água purificada.

5. Metodologia de diagnóstico de reações alérgicas a vacinas

De uma forma geral, quando há suspeita de uma reação alérgica a uma vacina, deverá, em primeiro lugar, ser avaliada a causalidade com seus os constituintes, elaborando uma história clínica completa, com uma anamnese cuidada e detalhada. É importante reconhecer qual o tipo de reação (local ou sistêmica), o tempo decorrido até ao aparecimento de sintomas, a duração e data exata do episódio, o lote e número de doses da vacina, averiguar os antecedentes pessoais de alergia a vacinas ou aos componentes da mesma. Da mesma forma, é importante excluir outras possíveis causas de alergia, nomeadamente alimentares e medicamentosas. (4,7)

O *Global Advisory Committee for Vaccine Safety* (GACVS) da OMS desenvolveu uma *checklist*, para auxiliar na interpretação da informação disponível, e estabelecer uma possível associação causal com a vacinação. (143)

A maioria das reações associadas à vacinação não constituem uma contraindicação para a imunização futura e não estão associadas a risco de recorrência. Os doentes de alto risco são aqueles que se apresentam com reações graves, potencialmente fatais, particularmente, anafilaxia. Devem ser avaliados no âmbito da Imunoalergologia, para que seja estabelecido um calendário vacinal, a ser realizado em ambiente hospitalar diferenciado, com recurso a esquemas de dessensibilização, ou outras estratégias de minimização de reações subsequentes, com uma administração controlada. (4,14)

A determinação de anticorpos IgE específicos ao antígeno da vacina é dispensável, já que a sua produção resulta da resposta imunitária normal à vacinação. Poder ser realizada a medição da triptase sérica, como marcador de anafilaxia, nas 2 horas após a reação. (4)

Perante a suspeita de reação alérgica, mediada por IgE, devem ser realizadas provas cutâneas, que devem ser realizadas pelo menos 3 semanas após a reação. Inicialmente, deve ser feito o *prick-test* com a vacina não diluída ou, no caso de se tratar de uma reação anafilática, efetuar diluição 1:10. Se a prova for negativa, deverá proceder à realização de testes intradérmicos, com diluições de 1:100 e, eventualmente, 1:10. A ausência de diluição, ou insuficiente, pode levar a falsos positivos. (4)

Poderá ser realizada uma avaliação específica aos componentes da vacina, mediante os antecedentes, através da realização de testes cutâneos e/ou IgE específicas (proteínas do ovo, gelatina, leveduras, látex). (4)

No caso de reações de hipersensibilidade retardada do tipo IV não é mandatória a realização de testes de diagnóstico, uma vez que o risco de recorrência é baixo. Existem, no entanto, os testes epicutâneos, cuja leitura deve ser realizada às 48 horas, e até pelos menos 96 horas após a remoção, facilmente disponíveis para avaliar reações a conservantes (timerosal, fenoxietanol, formaldeído), adjuvantes (alumínio) ou antibióticos (neomicina, estreptomicina). (4)

6. Notificação de reações alérgicas

O crescente aumento da patologia alérgica em Portugal conduziu à elaboração, no ano de 2012, do Catálogo Português de Alergias e Outras Reações Adversas (CPARA), (144) um suporte eletrónico estruturado e harmonizado para registo destas reações nos Sistemas de Informação de registo clínico, criado pela Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E.P.E. (SPMS), através da colaboração de entidades como a Direção Geral da Saúde, Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) e a Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. (144)

Os profissionais de saúde, nomeadamente médicos e enfermeiros, devem, assim, proceder ao registo de alergias e reações adversas que ocorram no âmbito da prestação de cuidados de saúde, recorrendo ao Catálogo Português de Alergias e Outras Reações Adversas (CPARA), que se encontra disponível nos Sistemas de informação das instituições de saúde. (144) Encontra-se dividido em sete domínios:(144)

1. Origem da informação;
2. Data da Reação;
3. Classificação;
4. Reação Adversa;
5. Gravidade;
6. Alergénio, substância:
 - Alimentos, Medicamentos, Outros Agentes;
7. Estado.

Não obstante, todas as reações adversas possivelmente relacionadas com a vacinação devem ser notificadas ao INFARMED, através do portal online de Notificação de Reações Adversas ao Medicamento, Portal RAM, ou mediante o preenchimento no mesmo e envio ao INFARMED ou Unidades Regionais de Farmacovigilância de um formulário específico, que existe disponível para os profissionais de saúde, mas também para os utentes. (14)

7. Vacinação em doentes de risco

O benefício da imunização, que confere proteção a doenças potencialmente danosas, supera o risco potencial associado a reações após a imunização. Por esta razão, a vacinação deve continuar a ser assegurada recorrendo a protocolos adaptados. (4)

Antecedentes familiares de doença alérgica, antecedentes pessoais de alergia não relacionada com a vacinação, ou sensibilização a um componente sem expressão clínica, não constituem parâmetros para vacinação de risco, podendo esta ser realizada sob condições normais. (37)

Na existência de história prévia de reação anafilática a um dos componentes da vacina, a vacinação deverá ser realizada com uma alternativa que não contenha esse mesmo componente, quando seja possível. Na ausência de um produto alternativo, a vacinação deve ser realizada em meio hospitalar diferenciado. (4,37) Sempre que estejam disponíveis, devem ser averiguados os níveis de anticorpos IgG protetores para o agente imunizante, para ponderar a necessidade de revacinação. É importante a realização do estudo imunoalergológico, mesmo que não haja necessidade de múltiplas doses, já que o agente causal poderá estar presente noutras vacinas. (7)

De uma forma geral, a vacinação nestes indivíduos deve seguir as seguintes condições:

- Se os **testes cutâneos forem negativos**: a probabilidade de ocorrência de reação IgE mediada é reduzida, podendo a vacinação ser realizada de forma habitual, mantendo um período de vigilância de 30 minutos. Alguns estudos, no entanto, recomendam um protocolo de duas doses, primeiro 10% e depois 90%, com um intervalo de 30 minutos entre elas. (4,7)

- Se os **testes cutâneos forem positivos**: é compatível com um mecanismo de hipersensibilidade mediada por IgE. Na ausência de uma vacina sem o componente responsável, deve ser feito um protocolo de dessensibilização transitória. Assim, a vacina é administrada em doses progressivas, a cada 15 minutos. Por exemplo, inicia-se com 0,05ml de uma diluição 1:10, de seguida uma dose não diluída de 0,05ml, depois, aumentando progressivamente, para 0,1 ml, 0,15ml, 0,2 ml e para algumas vacinas 0,5ml, dependendo do volume total. (4)

Em situações presumíveis de menor gravidade, o tratamento prévio com anti-histamínicos H1 de segunda geração, não sedativos, pode ser uma alternativa,

sempre a ocorrer em ambiente diferenciado hospitalar, sob supervisão de Imunoalergologista.

Os doentes devem, em ambas as situações, ser avaliados e observados por um período de pelo menos 60 minutos, sendo desejável uma continuação da vigilância nas primeiras 6 horas. (4)

7.1. História prévia de alergia às proteínas do ovo

A vacinação de doentes com alergia conhecida às proteínas do ovo não constitui uma contraindicação para a imunização com vacinas que contenham quantidades residuais destas proteínas. Legalmente, os valores de ovoalbumina nas vacinas autorizados na União Europeia não excede 1µg/dose para a vacina da gripe e, 5µg/dose para a vacina da febre amarela. (33)

No caso da vacina da gripe, segundo as recomendações americanas, não está indicada a realização do *prick test* para as proteínas do ovo, nomeadamente os alérgenos *major*, e a vacinação pode ser realizada com segurança, da mesma forma que aconteceria para pessoa não alérgicas ao ovo. A literatura refere que não existe um aumento na incidência de reações alérgicas a esta vacina nos indivíduos alérgicos ovo, nomeadamente reações anafiláticas, quando comparados com a população geral. (34)

As recomendações europeias, por outro lado, recomendam que, caso exista história prévia de alergia ao ovo, a vacinação contra o vírus *Influenza* deve ser feita com vacinas com uma quantidade de ovoalbumina inferior a 1,2 µg/mL. Nesta situação, e na ausência de reação anafilática às proteínas do ovo, a vacinação pode ser realizada sob condições normais. Quando existe história prévia de anafilaxia às proteínas do ovo, recomenda-se que a vacinação seja realizada sob condições especiais, por pessoal diferenciado e com experiência no reconhecimento e tratamento de reações anafiláticas, devendo os indivíduos permanecer em observação por um período mínimo de 60 minutos. (37) Pode ser necessário, em condições particulares, a indução de tolerância com incrementos sucessivos de doses, sempre em ambiente hospitalar e supervisão de especialista em Imunoalergologia.

Relativamente à vacina VASPR, esta pode ser administrada a doentes alérgicos ao ovo, sem necessidade de precauções adicionais, já que a quantidade de ovoalbumina presente nesta vacina é muito reduzida e, por isso, não está associado a aumento do risco para estes indivíduos. (37)

7.2. Alergia ao Látex

Recomenda-se que, aos doentes com história prévia de reação anafilática ao látex, não sejam administradas as vacinas fornecidas em seringas ou recipientes que contenham borracha natural, a menos que o benefício da vacinação supere o risco de reação alérgica à vacina e não existam vacinas alternativas armazenadas em recipientes sem este material. (1)

Apesar disso, atualmente a maioria dos *vial stoppers* e êmbolos de seringa contêm borracha sintética em vez de látex, que não constituem risco para os indivíduos alérgicos ao látex. (1,9)

7.3. Imunodeficiência primária

Os doentes com alterações imunitárias, particularmente os doentes com imunodeficiências primárias (IDP), carecem de especial atenção já que são potencialmente suscetíveis a efeitos adversos relacionados com a vacinação e mesmo às doenças que estas previnem. (14)

As imunodeficiências primárias são classificadas em 10 categorias: imunodeficiências combinadas, síndromes de imunodeficiência, deficiência predominante de anticorpos, doenças de desregulação imune, doenças autoinflamatórias, defeitos da imunidade inata, defeitos das células fagocitárias, défices do complemento, defeitos genéticos associados a insuficiência da medula óssea e fenocópias. (145)

A vacinação destes indivíduos deve respeitar alguns princípios. De uma forma geral, as vacinas inativadas não constituem contra-indicação e podem ser administradas nestes indivíduos de forma segura, embora a resposta imunitária seja variável. As exceções são as situações de imunodeficiência combinada, deficiência de anticorpos grave e doentes a fazer terapêutica imunossupressora ou a realizar terapêutica com imunoglobulinas. Por outro lado, a maioria das vacinas vivas estão contra-indicadas nos doentes com IDP, devendo a sua administração ser ponderada e individualizada de acordo com o risco. A orientação da vacinação deve ser realizada pelo médico assistente, que pode estabelecer esquemas personalizados. (14,146)

Recomenda-se, adicionalmente às vacinas do PNV, a vacinação anual para a gripe e para *Streptococcus pneumoniae* e, no caso particular de doentes com defeitos do complemento, recomenda-se a vacina MenACW135Y. (14)

Algumas particularidades sobre a administração de vacinas em indivíduos com imunodeficiências primárias, nomeadamente contra-indicações e precauções, encontram-se nas Tabelas 4 e 5.

Vacinas não vivas (Inativadas, Subunidades, Toxoides)		
Tétano, difteria e tosse convulsa	Podem ser administradas de acordo com o esquema geral recomendado no PNV, sempre que se preveja uma resposta imune suficiente.	
Vírus do Papiloma Humano		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Devem ser administradas nos indivíduos com IDP e imunocomprometidos pelo risco acrescido de complicações da infeção por estes microorganismos. Não deve ser realizada em simultâneo com terapêutica com imunoglobulinas.	Crianças em idade escolar, adolescentes e adultos: Pn13 a cada 5 anos → 4-8 semanas após: pode realizar Pn23.
<i>Neisseria meningitidis</i>		Esquema semelhante ao anterior para MenB e MenC e MenACW135Y.
<i>Haemophilus influenzae</i>		Idade ≥ 5 anos: Pelo menos 1 dose deve ser administrada nos indivíduos imunocomprometidos e que não estejam imunizados para Hib.
Vírus Influenza inativado	Administração segura nos indivíduos imunocomprometidos.	Pode ser necessária a administração repetida ou de doses superiores. Recomendada em todos os grupos (> 6meses).
Raiva	Segura para administração nos indivíduos com IDP.	A resposta imunitária pode ser reduzida. Aconselha-se um esquema de administração de 5 doses. Pode ser avaliada a seroconversão: Não obriga a descontinuação de terapêutica com IgG.
Febre Tifóide (polissacarídeo Vi)	Pode ser administrada em indivíduos com IDP nos quais se espera uma resposta imunitária.	
Encefalite Japonesa		

Tabela 4: Especificações sobre vacinas não vivas em indivíduos com Imunodeficiências Primárias. Adaptado de: Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (146)

Vacinas vivas		
Sarampo, parotidite e rubéola	Contraindicações: imunossupressão grave, imunodeficiência grave combinada, deficiência grave de anticorpos e defeitos <i>major</i> das células fagocitárias.	Em doentes sob terapêutica com IgG: deve ser adiada cerca de 3 a 11 meses, dependendo da indicação e dose de IgG.
BCG	Contraindicações: imunodeficiência combinada, defeitos das células fagocitárias e indivíduos sob terapêutica imunossupressora. Casos particulares de suscetibilidade genética para infeções por micobactérias (IFNGR1, IFNGR, STAT1, IL12B, IL12RB1, ISG15, IRF8 e genes ligados ao X: NEMO e CYBB) representam também contra-indicação.	
Rotavírus	Contraindicações: imunodeficiência combinada grave, deficiência grave de anticorpos, terapêutica imunossupressora e outros distúrbios imunitários graves.	
Vírus <i>Influenza</i> vivo	Contraindicações: indivíduos imunocomprometidos e seus contactos.	Usar em alternativa a vacina para o vírus <i>Influenza</i> inativada.
Poliomielite oral	Contraindicações: imunodeficiência combinada, deficiência <i>major</i> de anticorpos e defeitos das células fagocitárias, distúrbios da imunidade inata e sob terapêutica imunossupressora. Também está contra-indicada nos contactos dos doentes.	
Febre tifóide (vacina viva)	Contraindicações: imunodeficiência combinada grave, deficiência grave de anticorpos, defeitos das células fagocitárias e sob terapêutica imunossupressora. Também os indivíduos com suscetibilidade para micobactérias apresentam risco acrescido para infeção por microorganismos intracelulares.	Optar em alternativa pela vacina inativada.

Vacinas vivas (continuação)		
Febre Amarela	Contraindicações: indivíduos com imunodeficiências graves (humorais, celulares e fagocitárias) e sob terapêutica imunossupressora.	
Vírus <i>varicela-zoster</i>	Contraindicações: indivíduos com imunodeficiência combinada ou sob terapêutica imunossupressora.	Em doentes sob terapêutica com IgG: a vacinação não deve ser administrada em simultâneo.

Tabela 5. Especificações sobre vacinas vivas em indivíduos com Imunodeficiências Primárias. Adaptado de: *Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract.* (146)

7.4 Gravidez

A gravidez engloba um conjunto de alterações imunológicas e fisiológicas, que tornam a mulher suscetível a infeções. Além disso, o risco de complicações destas infeções é também superior para a grávida e o feto. Desta forma, a vacinação neste grupo vulnerável adquire um papel fundamental. (147)

No período da gravidez, podem ser administradas vacinas inativadas, preferencialmente no 2º e 3º trimestre, de forma a minorar os potenciais riscos para o feto. No primeiro trimestre ocorre um perfil imunológico Th-2 *like*, capaz de permitir a viabilidade fetal e minimizar abortamento, resultante da presença de carga genética *no-self*. (148) Assim, por regra a vacinação nesta fase de gestação deverá ser protelada, exceto em situações clínicas muito específicas, ponderando o risco-benefício.

Recomenda-se, de acordo com o PNV, a administração de Tdpa para proteção passiva do lactente. Para além disso, as vacinas inativadas não apresentam restrições à terapêutica com imunoglobulinas, nomeadamente anti-D. Todas as vacinas vivas estão contraindicadas na grávida. (14)

A gravidez constitui um grupo prioritário para a vacinação da gripe, já que apresentam um risco acrescido de doença grave e complicações. Recomenda-se, assim, a vacina inativada para o vírus *Influenza* a todas as grávidas, atendendo às condicionantes anteriormente mencionadas. (147)

As Tabelas 6 a 8 apresentam as recomendações e contraindicações das vacinas na gravidez. A vacina para o HPV, apesar de ser inativada, não está

recomendada na gravidez por insuficiência de dados que atestem a sua segurança, devendo por isso ser adiada após o *terminus* da gravidez. A vacina para *Haemophilus influenzae* tipo b também apresenta evidência limitada. (147)

Vacinas recomendadas na gravidez
<ul style="list-style-type: none"> • Tétano, difteria e tosse convulsa - Tdpa
<ul style="list-style-type: none"> • Vírus <i>Influenza</i> inativado

Tabela 6. Vacinas recomendadas na gravidez. Adaptado de: *Vaccinations during pregnancy: a call to sting into action. Future Microbiol.* (147)

Vacinas que podem ser usadas na gravidez
<p>De uma forma geral, as vacinas inativadas podem ser usadas. Deve ser sempre avaliado o risco individual.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatite B • <i>Neisseria meningitidis</i> B, C, ACW135Y • <i>Streptococcus pneumoniae</i> 13, 23
Medicina do viajante
<p>Todas as mulheres grávidas devem ser aconselhadas a evitar viagens para zonas endêmicas de doença.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatite A • Raiva • Febre tifoide (inativada) • Cólera • Encefalite Japonesa

Tabela 7. Vacinas que podem ter indicação na gravidez. Adaptado de: *Vaccinations during pregnancy: a call to sting into action. Future Microbiol.* (147)

Vacinas com contraindicação na gravidez	
<p>As vacinas vivas estão contraindicadas na gravidez</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Sarampo • Parotidite • Rubéola • Vírus <i>varicela-zoster</i> 	
Medicina do viajante	
<p>Todas as mulheres grávidas devem ser aconselhadas a evitar viagens para zonas endêmicas de doença.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Febre amarela 	<p>Se existir exposição de alto risco a administração pode ser considerada.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Febre tifoide (vacina viva) 	<p>Se houver indicação optar pela vacina de polissacarídeo Vi.</p>

Tabela 8. Vacinas contraindicadas na gravidez. Adaptado de: *Vaccinations during pregnancy: a call to sting into action. Future Microbiol.* (147)

V. Discussão

A implementação da vacinação foi uma das medidas de saúde pública com mais impacto na redução de doenças e na mortalidade.

Sendo o principal objetivo a imunização da pessoa vacinada, o efeito protetor das vacinas estende-se também aos indivíduos não vacinados, contribuindo para a denominada imunização de grupo. Este fenómeno consiste na diminuição da transmissão do agente infeccioso aos indivíduos não vacinados, através da vacinação em larga escala. Para que isto seja possível, é necessário manter adequadas taxas de cobertura vacinal na população, o que é conseguido sobretudo cumprindo os planos e calendários de vacinação estabelecidos. A confiança e adesão da população à vacinação são essenciais.

A falsa perceção de riscos de eventos adversos conduziu a um fenómeno de hesitação na vacinação. Muitas das doenças passíveis de serem prevenidas pela vacinação são atualmente pouco prevalentes, sobretudo nos países desenvolvidos. Contudo, se a imunização de grupo for comprometida, algumas destas doenças podem reemergir na população.

Assim, para garantir a adequada imunização dos indivíduos, na sua maioria saudáveis, é necessário reduzir a falsa perceção de insegurança e inutilidade perante a imunização, já que as reações adversas às vacinas são raras e, particularmente, as reações alérgicas são muito raras. Para além disso, a maioria das reações associadas à vacinação não constituem uma contra-indicação para a imunização futura e não estão associadas a risco de recorrência.

A maioria dos eventos adversos após a imunização são reações locais ligeiras e bem toleradas. Os doentes de alto risco são aqueles que experienciam uma reação alérgica grave, nomeadamente anafilaxia ou angioedema. A anafilaxia é a única que reação que contra-indica a vacinação nos postos de vacinação habituais. No entanto, poderá ser realizada em centros de referência, sob supervisão de Imunoalergologista. Com a adequada e atempada abordagem, a letalidade destes eventos é muito reduzida. Não obstante, após a avaliação Imunoalergológica e, uma vez identificado o potencial desencadeante da resposta anafilática, sempre que seja possível deve optar-se por uma vacina sem o alérgénio.

Garantir a adequada informação da população, desmistificando falsas crenças, rumores e inseguranças, é essencial. O papel da comunicação entre os profissionais de saúde e a comunidade é extremamente importante. Por isso, torna-se relevante o conhecimento dos mecanismos patogénicos que estão na base das reações adversas

à vacinação e, além disso, compreender que o risco associado ao desenvolvimento da doença que pode ser prevenida pela vacinação é significativamente superior ao risco de uma reação adversa. Complementarmente, é importante a notificação e padronização dos sistemas de farmacovigilância para permitir uma melhor percepção do impacto das reações na comunidade.

VI. Reflexão Final

A doença Covid-19 (*Coronavirus disease 2019*) tem sido o tema da atualidade. Inicialmente, apareceu no continente Asiático, na cidade de Wuhan, na China, mas a sua contínua propagação estendeu-se a todo o globo e foi já classificada pela OMS como pandemia.

Várias estratégias têm vindo a ser adotadas na tentativa de controlar esta pandemia que tem tido consequências avassaladoras a nível global. No Reino Unido, a tentativa de atingir uma imunidade de grupo foi teorizada, mas sem recurso à vacina e com o crescente número de infetados e esgotamento dos recursos a nível dos cuidados de saúde, a estratégia adotada tornou-se alvo de uma preocupação por parte da OMS. A Europa é agora o foco da pandemia por coronavírus, sendo Itália um dos países mais afetados, com a transmissão ativa da doença na comunidade e com um elevado número de infetados e óbitos associados. A principal estratégia de prevenção, baseada em recomendações generalizadas, assenta, para já, na quebra das cadeias de transmissão interpessoais, através da adoção medidas de isolamento social e higiene adequadas.

A busca incessante por uma vacina para o SARS-CoV-2 reflete a relevância associada a esta prática. A imunização da população para o coronavírus é extremamente importante, permitindo a proteção quer a nível individual, mas também atuando na imunidade de grupo. Atingindo a cobertura vacinal adequada, os indivíduos vacinados atuam como um meio protetor dos indivíduos não vacinados, prevenindo a transmissão do vírus na comunidade. Desta forma, o papel da vacina revela-se de extrema importância e permitiria reduzir consideravelmente a incidência da doença, bem como a sua mortalidade. Seguramente virá a ter um papel preponderante na redução dos gastos associados aos cuidados de saúde e na gestão dos recursos limitados.

VII. Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Celso Pereira, por toda a disponibilidade, aconselhamento e ajuda prestadas para que fosse possível a concretização deste trabalho.

Agradeço à minha co-orientadora, Dra. Emília Faria, por todo o auxílio prestado.

Agradeço aos meus pais e irmão por toda a força e ajuda que me deram ao longo de todo o curso.

Por fim, agradeço ao Rafael por todo o apoio, compreensão e incentivo que me deu no decurso da realização deste trabalho.

VIII. Referências

1. Alves R, Gaspar Â, Ferreira M. Reacções alérgicas a vacinas. Rev Port Imunoalergologia. 2007;15(6):465–83.
2. WHO. Vaccine Safety Basics learning manual 2013; Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/ebasic/en/ (Consultado em 10/11/2019)
3. Zepp F. Principles of vaccination. In: Methods in Molecular Biology. Humana Press Inc.; 2016. p. 57–84.
4. Radice A, Carli G, Macchia D, Farsi A. Allergic reactions after vaccination: Translating guidelines into clinical practice. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2019;51(2):51–61.
5. Plácido GM, Guerreiro MP. Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos. Ordem dos Farmacêuticos. 2015. Available from: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile1842.pdf (Consultado em 12/01/2020)
6. WHO. Immunization Safety Surveillance Guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization. 3rd edn. 2015. Available from: https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/12620/9789290617457_eng.pdf (Consultado em 05/11/2019)
7. García MR, Montañó PP, Aparicio VF, Jiménez MAL. Alergia a vacunas preventivas. In: Ignacio J. Dávila Gonzalez, Ignacio Jáuregui Presa, José Maria Olaguibe, Rivera José Manuel Zubeldia Ortuño, editors. Tratado de Alergología. Ergon, Madrid, España; 2016. p. 1645–56.
8. Echeverría Zudaire L, Ortigosa Del Castillo L, Alonso Lebrero E, Álvarez García FJ, Cortés Álvarez N, García Sánchez N, et al. Documento de consenso sobre la actitud ante un niño con una reacción alérgica tras la vacunación o alergia a componentes vacunales. An Pediatr. 2015;83(1).
9. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(2):463–72.

10. WHO. Adverse events following immunization (AEFI). Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/ (Consultado em 05/02/2020)
11. Eseverri JL, Ranea S, Marin A. Reacciones adversas a vacunas. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003;31(3):125–38.
12. Estelle F, Simons R, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *WAO J*. 2011;4:13–37.
13. Siegrist CA. Mechanisms Underlying Adverse Reactions to Vaccines. *J Comp Pathol*. 2007;137:46–50.
14. Direção Geral da Saúde. Norma nº 016/2016, de 16/12/2016 atualizada a 31/07/2017. Novo Programa Nacional de Vacinação - PNV. 2017; Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0162016-de-16122016-pdf.aspx> (Consultado em 07/11/2019)
15. Leventhal JS, Berger EM, Brauer JA, Cohen DE. Hypersensitivity reactions to vaccine constituents: A case series and review of the literature. *Dermatitis*. 2012 May;23(3):102–9.
16. Marsee DK, Williams JM, Velazquez EF. Aluminum granuloma after administration of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. Report of a case. *Am J Dermatopathol*. 2008;30(6):622–4.
17. Jiang Y, Yuan IH, Dutille EK, Bailey R, Shaker MS. Preventing iatrogenic gelatin anaphylaxis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2019;123(4):366–74.
18. Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2001;107(2).
19. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jul;130(1):25–43.
20. Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Saito A, Okui T, Yano S, et al. A strong association between HLA-DR9 and gelatin allergy in the Japanese population. *Vaccine*. 2001;19(23–24):3273–6.
21. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2002;110(6).

22. Sakaguchi M, Nakayama T, Fujita H, Toda M, Inouye S. Minimum estimated incidence in Japan of anaphylaxis to live virus vaccines including gelatin. *Vaccine*. 2000;19(4–5):431–6.
23. Thimerosal and Vaccines | FDA . Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/thimerosal-and-vaccines#pres> (Consultado em 12/01/2020)
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999 Jul 9;48(26):563–5.
25. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016;9:32.
26. EMA. Emea public statement on thiomersal in vaccines for human use - Recent evidence supports safety of thiomersal-containing vaccines . 2004. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/emea-public-statement-thiomersal-vaccines-human-use-recent-evidence-supports-safety-thiomersal_en.pdf (Consultado em 14/01/2020)
27. Vogt T, Landthaler M, Stolz W. Generalized eczema in an 18-month-old boy due to phenoxyethanol in DPT vaccine. *Contact Dermatitis*. 1998;38(1):50–1.
28. Kuritzky LA, Pratt M. Systemic allergic contact dermatitis after formaldehyde-containing influenza vaccination. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(5):504–6.
29. Su JR, Moro PL, Ng CS, Lewis PW, Said MA, Cano M V. Anaphylaxis after vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1465–73.
30. Kwittken PL, Rosen S, Sweinberg SK. MMR Vaccine and Neomycin Allergy. *Am J Dis Child*. 1993;147(2):128–9.
31. CDC. Pink Book-Appendix B-Latex in Vaccine Packaging . 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/latex-table.pdf> (Consultado em 16/01/2020)
32. Russell M, Pool V, Kelso JM, Tomazic-Jezic VJ. Vaccination of persons allergic to latex: A review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2004 Dec 16;23(5):664–7.
33. Barbaud A, Deschildre A, Waton J, Raison-Peyron N, Tréchet P. Hypersensitivity and vaccines: An update. *Eur J Dermatology*. 2013;23(2):135–41.

34. Greenhawt M, Turner PJ, Kelso JM. Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: A practice parameter update 2017. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2018;120(1).
35. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy S V., Iskander J. Vaccination of yeast sensitive individuals: Review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine.* 2006 Feb 6;24(6):703–7.
36. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, Nowak-Węgrzyn A, Gimenez G, Sampson HA, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul;128(1):215–8.
37. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(7):628–40.
38. Parisi CAS, Smaldini PL, Gervasoni ME, Maspero JF, Docena GH. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(2):249–54.
39. Bröker M, Costantino P, DeTora L, McIntosh ED, Rappuoli R. Biochemical and biological characteristics of cross-reacting material 197 (CRM197), a non-toxic mutant of diphtheria toxin: Use as a conjugation protein in vaccines and other potential clinical applications. *Biologicals.* 2011;39(4):195–204.
40. Arroabarren E, Anda M, Sanz ML. Anaphylaxis to pneumococcal vaccine; CRM(197): Novel cause of vaccine allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(4):433–7.
41. WHO. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(27):369–92.
42. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reaction hepatitis B vaccine. Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Hep_B_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1 (Consultado em 26/01/2020)
43. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions Haemophilus influenzae (Hib) vaccine . Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/HiB_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1 (Consultado em 26/01/2020)
44. WHO. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper – September 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88(39):413–428.

45. WHO. Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(6):53–76.
46. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90(35):433–60.
47. WHO. MMR and autism . World Health Organization; 2003. Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/mmr/Dec_2002/en/ (Consultado em 04/11/2019)
48. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions Diphtheria, Pertussis, Tetanus vaccines. Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1 (Consultado em 22/01/2020)
49. WHO. Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(31):417–36.
50. WHO. GRADE TABLE 2 . Available from: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus_grad_table_safety.pdf?ua=1 (Consultado em 25/01/2020)
51. Moro PL, Perez-Vilar S, Lewis P, Bryant-Genevier M, Kamiya H, Cano M. Safety surveillance of diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis (DTaP) vaccines. Pediatrics. 2018 Jul 1;142(1).
52. WHO. Polio vaccines: WHO position paper – March, 2016. Wkly Epidemiol Rec. 2016;91(12):145–68.
53. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions Polio vaccines. . Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/polio_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1 (Consultado em 26/01/2020)
54. WHO. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019. Wkly Epidemiol Rec. 2019;94(8):85–104.
55. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions pneumococcal vaccine . Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Pneumococcal_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1 (Consultado em 27/01/2020)

56. WHO. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(47):521–40.
57. Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria. RECOMENDAÇÕES SOBRE VACINAS EXTRA PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO . 2018. Available from: <http://criancaefamilia.spp.pt/media/127910/Vacinas-extra-PNV-RecomendaCOes-SIP-SPP-2018.pdf> (Consultado em 20/11/2019)
58. WHO. Measles vaccines: WHO position paper – April 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(17):205–28.
59. WHO. Rubella vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(29):301–16.
60. WHO. Mumps virus vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007;82(7):49–60.
61. Sarampo e Rubéola mantêm-se eliminadas em Portugal - INSA. Available from: <http://www.insa.min-saude.pt/sarampo-e-rubeola-mantem-se-eliminadas-em-portugal/> (Consultado em 04/02/2020)
62. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions Measles, Mumps, Rubella vaccines . Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1 (Consultado em 04/02/2020)
63. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(19):241–268.
64. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions Human Papilloma vaccine. Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/HPV_vaccine_rates_information_sheet_1217.pdf?ua=1 (Consultado em 01/02/2020)
65. Information sheet observed rate of vaccine reactions Rotavirus vaccine. Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Rotavirus_vaccine_rates_information_sheet_0618.pdf?ua=1 (Consultado em 24/01/2020)
66. WHO. Rotavirus vaccines WHO position paper – January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013;88(5):49–64.

67. Vaccines: VPD-VAC/Rotavirus/Rotashield and Intussusception Historical info. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-rotashield-historical.htm> (Consultado em 01/02/2020)
68. WHO. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. Wkly Epidemiol Rec. 2018;93(8):73–96.
69. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine. Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/BCG_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1 (Consultado em 01/02/2020)
70. Direção Geral da Saúde. Norma 006/2016 de 29/06/2016. Estratégia de vacinação contra a tuberculose com a vacina BCG. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0062016-de-29062016-pdf.aspx> (Consultado em 17/12/2019)
71. WHO. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012;87(47):461–76.
72. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions Influenza vaccine. Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Influenza_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1 (Consultado em 02/02/2020)
73. Direção Geral da Saúde. Norma 006/2019 atualizada em 14/10/2019. Vacinação contra a gripe. Época 2019/2020. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0062019-de-07102019-atualizada-a-14102019.aspx> (Consultado em 06/12/2019)
74. Addendum to the recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019–2020 northern hemisphere influenza season . Available from: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/ (Consultado em 02/02/2020)
75. WHO. Vaccines and vaccination against yellow fever WHO Position Paper – June 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013;88(27):269–84.
76. SPMV. Recomendações vacinas Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante. 2018; Available from: http://spmvsimposium.pt/media/13961/Recomendacoes_Vacinas_SPMV_Ed01-2018.pdf (Consultado em 17/12/2019)

77. Castro MVDE. Vacinação na Medicina do Viajante. Rev Port Clin Geral. 2003;19:269–72.
78. WHO. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012;87(28–29):261–76.
79. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions Hepatitis A vaccine. . Available from:
https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Hep_A_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1 (Consultado em 28/02/2020)
80. WHO. Typhoid vaccines: WHO position paper – March 2018. Wkly Epidemiol Rec. 2018;93(13):153–72.
81. World Health Organization. Information sheet observed rate of vaccine reactions Typhoid vaccine . Available from:
https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Typhoid_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1 (Consultado em 29/02/2020)
82. Resumo das Características do Medicamento Vivotif®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=618442&tipo_doc=rcm
(Consultado em 08/03/2020)
83. WHO. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(24):241–56.
84. WHO. Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018. Wkly Epidemiol Rec. 2018;93(16):201–20.
85. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions Rabies vaccine. . Available from:
https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Rabies_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1 (Consultado em 01/03/2020)
86. WHO. Japanese Encephalitis Vaccines: WHO position paper – February 2015. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90(9):69–88.
87. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions Japanese Encephalitis vaccine . Available from:
https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/JE_vaccine_rates_information_sheet_Jan_2016.pdf?ua=1 (Consultado em 01/03/2020)
88. WHO. Cholera vaccines: WHO position paper – August 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(34):477–500.

89. WHO. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. Wkly Epidemiol Rec. 2014;89(25):265–88.
90. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions Varicella Zoster Virus vaccine . Available from:
https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Varicella_Zoster_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1 (Consultado em 02/03/2020)
91. Resumo das Características do Medicamento Dukoral®. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dukoral-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 07/03/2020)
92. Resumo das Características do Medicamento D.T. Vax Adulto®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32367&tipo_doc=rcm
(Consultado em 07/03/2020)
93. Resumo das Características do Medicamento INFANRIX–IPV+Hib®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9852&tipo_doc=rcm
(Consultado em 07/03/2020)
94. Resumo das Características do Medicamento Pentavac®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6764&tipo_doc=rcm
(Consultado em 07/03/2020)
95. Resumo das Características do Medicamento Boostrix Polio®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38951&tipo_doc=rcm
(Consultado em 07/03/2020)
96. Resumo das Características do Medicamento Infanrix Tetra®. 2012. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=39848&tipo_doc=rcm
(Consultado em 07/03/2020)
97. Resumo das Características do Medicamento REPEVAX®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33863&tipo_doc=rcm
(Consultado em 07/03/2020)
98. Resumo das Características do Medicamento Tetravac®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8420&tipo_doc=rcm
(Consultado em 07/03/2020)

99. Resumo das Características do Medicamento REVAXIS®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=13828&tipo_doc=rcm
(Consultado em 07/03/2020)
100. Resumo das Carcterísticas do Medicamento Boostrix®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=52092&tipo_doc=rcm
(Consultado em 07/03/2020)
101. Resumo das Características do Medicamento Triaxis® [Internet]. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=587501&tipo_doc=rcm
(Consultado em 08/03/2020)
102. Resumo das Características do Medicamento Hexacima®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=572621&dci=&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titulo=&cft=&grupo_produto=14&pagina=1 (Consultado em 08/03/2020)
103. Resumo das Características do Medicamento Hexyon®. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexyon-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 08/03/2020)
104. Resumo das Características do Medicamento Infanrix hexa®. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/infanrix-hexa-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 08/03/2020)
105. Resumo das Características do Medicamento Vaxelis®. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxelis-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 08/03/2020)
106. Resumo das Características do Medicamento Typhim Vi®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30394&tipo_doc=rcm
(Consultado em 08/03/2020)
107. Resumo das Características do Medicamento Viatim®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34123&tipo_doc=rcm
(Consultado em 08/03/2020)
108. Resumo das Características do Medicamento Influvac Tetra®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=610525&tipo_doc=rcm
(Consultado em 08/03/2020)

109. Resumo das Características do Medicamento VaxigripTetra®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=600383&tipo_doc=rcm
(Consultado em 08/03/2020)
110. Resumo das Características do Medicamento AVAXIM®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=733&tipo_doc=rcm
(Consultado em 11/03/2020)
111. Resumo das Características do Medicamento Havrix®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4140&tipo_doc=rcm
(Consultado em 11/03/2020)
112. Resumo das Características do Medicamento Vaqta®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9004&tipo_doc=rcm
(Consultado em 11/03/2020)
113. Resumo das Características do Medicamento Ambirix®. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ambirix-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 11/03/2020)
114. Resumo das Características do Medicamento Twinrix®. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/twinrix-adult-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 11/03/2020)
115. Resumo das Características do Medicamento Engerix B®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9567&tipo_doc=rcm
(Consultado em 11/03/2020)
116. Resumo das Características do Medicamento Fendrix®. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fendrix-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 12/03/2020)
117. Resumo das Características do Medicamento HbVaxpro®. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hbvaxpro-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 12/03/2020)
118. Resumo das Características do Medicamento Imovax Polio®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29642&tipo_doc=rcm
(Consultado em 12/03/2020)
119. Resumo das Características do Medicamento BCG Vacina SSI®. Available from:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29626&tipo_doc=rcm
(Consultado em 12/03/2020)

120. Resumo das Características do Medicamento Shingrix®. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 07/03/2020)
121. Resumo das Características do Medicamento Zostavax®. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zostavax-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 12/03/2020)
122. Resumo das Características do Medicamento Act-Hib®. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=24841&tipo_doc=rcm (Consultado em 12/03/2020)
123. Resumo das Características do Medicamento Hiberix®. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=4236&dc=&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=1&pesquisa_titulo_r=&cft=&grupo_produto=14&pagina=3 (Consultado em 12/03/2020)
124. Resumo das Características do Medicamento Bexsero®. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 12/03/2020)
125. Resumo das Características do Medicamento Trumenba®. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trumenba-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 12/03/2020)
126. Resumo das Características do Medicamento Meningitec®. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43009&tipo_doc=rcm (Consultado em 12/03/2020)
127. Resumo das Características do Medicamento Neisvac-C®. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31948&tipo_doc=rcm (Consultado em 12/03/2020)
128. Resumo das Características do Medicamento Nimenrix®. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 12/03/2020)
129. Resumo das Características do Medicamento Cervarix®. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 12/03/2020)
130. Resumo das Características do Medicamento Gardasil®. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 12/03/2020)

131. Resumo das Características do Medicamento Gardasil 9®. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 12/03/2020)
132. Resumo das Características do Medicamento Priorix-Tetra®. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43833&tipo_doc=rcm (Consultado em 13/03/2020)
133. Resumo das Características do Medicamento ProQuad®. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/proquad-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 13/03/2020)
134. Resumo das Características do Medicamento M-M-RVaxpro®. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/m-m-rvaxpro-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 13/03/2020)
135. Resumo das Características do Medicamento Priorix®]. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7099&tipo_doc=rcm (Consultado em 13/03/2020)
136. Resumo das Características do Medicamento FSME-IMMUN®. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37349&tipo_doc=rcm (Consultado em 13/03/2020)
137. Resumo das Características do Medicamento Rabipur®. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35447&tipo_doc=rcm (Consultado em 13/03/2020)
138. Resumo das Características do Medicamento Pneumovax 23®. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31684&tipo_doc=rcm (Consultado em 13/03/2020)
139. Resumo das Características do Medicamento Stamaril®. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37487&tipo_doc=rcm (Consultado em 13/03/2020)
140. Resumo das Características do Medicamento Varilrix®. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31456&tipo_doc=rcm (Consultado em 13/03/2020)
141. Resumo das Características do Medicamento Rotarix®. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotarix-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 13/03/2020)

142. Resumo das Características do Medicamento RotaTeq®. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotateq-epar-product-information_pt.pdf (Consultado em 13/03/2020)
143. Tozzi AE, Asturias EJ, Balakrishnan MR, Halsey NA, Law B, Zuber PLF. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): A WHO tool for global use. *Vaccine* . 2013;31(44):5041–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.087>
144. Direção Geral da Saúde. Norma 002/2012 de 04/07/2012 atualizada a 11/08/2015. Registo de Alergias e Outras Reações Adversas. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0022012-de-04072012-pdf.aspx> (Consultado em 14/03/2020)
145. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;24–64.
146. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* . 2016;4(6):1066–75.
147. Muller-Schulte E, Gartner BC. Vaccinations during pregnancy: a call to sting into action. *Future Microbiol*. 2019; 14:995–1006.
148. Lima J, Martins C, Nunes G, Sousa MJ, Branco JC, Borrego LM. Regulatory T Cells Show Dynamic Behavior During Late Pregnancy, Delivery, and the Postpartum Period. *Reprod Sci*. 2017;24(7):1025-32.