

Reações de hipersensibilidade a vacinas e imunização de pacientes com asma: recomendações conjuntas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Imunizações

Hypersensitivity reactions to vaccines and immunization in patients with asthma: joint recommendations of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Immunization Society

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho^{1,2,3}, Claudia França Cavalcante Valente^{1,3,4}, Ekaterini Simões Goudoris^{5,6}, Anete Sevciovic Grumach^{6,7}, Fátima Rodrigues Fernandes^{1,8}, Claudia Leiko Yonekura Anaguso^{1,2}, Clarissa Moraes Bussato Gerhardt^{1,2}, Gisele Feitosa Zuvanov Casado^{1,9}, Angelica Varela Rondon^{1,10}, Monica Araujo Álvares Silva^{1,4}, Ronney Corrêa Mendes^{1,11}, Antonio Paulo Costa Penido^{1,12}, Lorena de Castro Diniz^{1,13}, Bianca Noletto Ayres Guimarães^{1,14}, Ana Paula Neves Burian^{3,15}, Renato de Ávila Kfour^{3,16}, Mônica Levi^{3,17}, Fabio Chigres Kuschner^{18,19}

RESUMO

Este artigo oferece informações e recomendações sobre reações de hipersensibilidade a vacinas e imunização de pacientes com asma. Apresenta-se uma análise das reações de hipersensibilidade imediata e tardia às vacinas, enfatizando a importância da avaliação cuidadosa dos antecedentes alérgicos do paciente e do uso de testes diagnósticos específicos para identificar sensibilizações. Discute-se ainda a aplicação de estratégias como a vacinação em doses fracionadas, visando minimizar o risco de reações alérgicas graves. O artigo também explora a segurança e a eficácia de vacinas recentes, como as para dengue, COVID-19, vírus sincicial respiratório recombinante e doenças pneumocócicas no contexto dos pacientes alérgicos, incluindo aqueles com asma. A imunização segura desse grupo de pacientes é essencial não apenas para a proteção individual, mas também para a saúde coletiva, prevenindo surtos de doenças infecciosas e aumentando a confiança nas campanhas de vacinação. As recomendações apresentadas nesta publicação foram adaptadas ao contexto brasileiro e ajustadas por consenso entre especialistas membros da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm).

Descritores: Alergia, asma, hipersensibilidade, imunidade, vacinas.

ABSTRACT

This article provides information and recommendations on hypersensitivity reactions to vaccines and the immunization of patients with asthma. We present an analysis of both immediate and delayed reactions, emphasizing the importance of a thorough assessment of the patient's allergy history and the use of specific diagnostic tests to identify sensitizations. We also discuss strategies such as fractional dose vaccination, with the goal of minimizing the risk of severe allergic reactions. Finally, we explore the safety and effectiveness of new vaccines, including those for dengue infection, COVID-19, respiratory syncytial virus, and pneumococcal diseases, in the setting of hypersensitivity reactions and/or immunization of patients with asthma. Ensuring safe immunization for this group of patients is essential not only for individual protection but also for public health, by preventing outbreaks of infectious diseases and increasing confidence in vaccination programs. The recommendations presented here were adapted to the Brazilian context and developed by consensus among allergy and immunology experts from the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) and the Brazilian Immunization Society (SBIIm).

Keywords: Allergy, asthma, hypersensitivity, immunity, vaccines.

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), Departamento Científico de Imunizações - São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.

3. Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) - São Paulo, SP, Brasil.
4. Hospital da Criança de Brasília, Serviço de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.
5. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRJ, Serviço de Alergia e Imunologia do IPPMG - UFRJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
6. ASBAI, Departamento Científico de Erros Inatos da Imunidade - São Paulo, SP, Brasil.
7. Centro Universitário Saúde ABC (CEUFMABC), Faculdade de Medicina, Serviço de Referência em Doenças Raras, Imunologia Clínica - Santo André, SP, Brasil.
8. Hospital Infantil Sabará, Fundação José Luiz Egydio Setúbal, Instituto PENSI - São Paulo, SP, Brasil.
9. Membro permanente titular do Comitê Estadual de Farmacovigilância de Vacinas e Outros Imunobiológicos (CEFAVI) - Maceió, AL, Brasil.
10. Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
11. Alervac Clínica de Vacinação - São Luiz, MA, Brasil.
12. Hospital Felício Rocho, Coordenador do Centro de Alergia e Imunologia e do Centro de Imunizações - Belo Horizonte, MG, Brasil.
13. Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) - Goiânia, GO, Brasil.
14. Secretaria Municipal de Saúde, Hospital Municipal Rocha Maia, Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
15. Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) - Vitória, ES, Brasil.
16. Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) - São Paulo, SP, Brasil.
17. Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) - São Paulo, SP, Brasil.
18. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
19. Presidente da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) - São Paulo, SP, Brasil.

Introdução

Desde a década de 1960, quando os programas nacionais de imunização começaram a ser estabelecidos, as vacinas transformaram a saúde pública mundial. Estima-se que os esforços globais de imunização em massa salvaram aproximadamente 154 milhões de vidas ao longo dos últimos 50 anos, sendo a maioria – 101 milhões – de crianças menores de 1 ano¹. Esses números colocam a vacinação como o principal contribuinte para a queda das taxas globais de mortalidade infantil¹.

A vacinação elimina ou reduz drasticamente o risco de adoecimento ou de manifestações graves de mais de 20 doenças. Em pacientes alérgicos, a vacinação pode requerer considerações especiais e análise individual, visto que esta população pode apresentar reações adversas, incluindo reações de hipersensibilidade, que embora raras, podem ser graves. Este artigo apresenta recomendações para a vacinação de pacientes alérgicos e sugere condutas para a investigação, prevenção e manejo de reações alérgicas a vacinas, bem como revisa as indicações de imunização para pacientes com asma. A proposta é oferecer orientações claras e práticas para garantir a imunização segura e eficaz desses pacientes.

Metodologia

As evidências e recomendações apresentadas neste trabalho foram baseadas em dados publicados disponíveis até o momento e adaptadas ao contexto brasileiro. Uma revisão não sistemática da literatura foi conduzida entre junho e julho de 2024, utilizando

a base de dados MEDLINE para identificar artigos que abordassem diferentes aspectos relacionados à imunização em pacientes alérgicos.

Inicialmente, foram buscados estudos que explorassem as reações de hipersensibilidade a vacinas, tanto imediatas quanto tardias, incluindo a vacinação em condições específicas como asma. Também foram analisados estudos sobre novas vacinas no contexto do paciente alérgico ou com asma, com foco na imunização contra dengue, vírus sincicial respiratório (VSR), COVID-19 e doença pneumocócica invasiva (DPI).

As evidências coletadas foram discutidas durante o I Fórum de Imunização do Paciente Alérgico e Imunodeprimido (realizado em 09 de agosto e 2024, na cidade de São Paulo) e as recomendações foram adotadas ou ajustadas por consenso entre os especialistas participantes, todos membros do Departamento Científico da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e/ou da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm).

Reações de hipersensibilidade às vacinas

Com o aumento global da prevalência de doenças alérgicas², tem crescido também a preocupação com as possíveis reações alérgicas associadas às vacinas e seus componentes.

A Organização Mundial de Alergia recomenda a categorização das reações imunológicas a vacinas com base no tempo de aparecimento dos sintomas. Essa abordagem define dois tipos gerais de reações:

imediatas (minutos a horas após a vacinação) e tardias (horas a dias após a vacinação). Essa classificação permite distinguir principalmente as reações mediadas por imunoglobulina E (IgE), conhecidas como reações imunológicas do tipo I, das demais reações (Tabela 1)³. Reações imediatas, que geralmente envolvem a mediação por IgE, são particularmente preocupantes devido ao risco de anafilaxia caso o paciente seja reexposto ao alérgeno⁴.

As reações de hipersensibilidade às vacinas podem ser desencadeadas por vários componentes,

incluindo os antígenos vacinais, meios residuais usados para o cultivo dos organismos, estabilizantes, conservantes ou outros excipientes, conforme detalhado na Tabela 2.

Reações de hipersensibilidade imediata

As reações alérgicas imediatas, mediadas ou não por IgE, podem envolver vários sintomas. Os mais comuns estão listados a seguir.

- Sintomas cutâneos, incluindo rubor, prurido, urticária e angioedema.

Tabela 1

Classificação e características das reações de hipersensibilidade

Tipo de reação	Resposta imune	Fisiopatologia	Tempo de início da reação	Exemplo de reação
Tipo I	IgE	Hipersensibilidade imediata mediada por IgE	Poucos minutos a 6 horas	Anafilaxia, urticária, broncospasmo, angioedema, hipotensão
Tipo II	IgG e complemento	Antígeno ou hapteno associado à célula se liga ao anticorpo, levando à lesão celular ou tecidual	5 a 15 dias	Anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia
Tipo III	IgM ou IgG, complemento, receptores Fc	Imunocomplexos levam à ativação do complemento e/ou recrutamento de neutrófilos por interação com receptores Fc do IgG	4 a 12 horas	Reação de Arthus
			7 a 21 dias	Doença do soro, vasculite
Tipo IVa	Th1 (IFN γ , TNF α)	Inflamação monocítica	1 a 2 dias	Eczema
Tipo IVb	Th2 (IL-4, IL-5)	Inflamação eosinofílica	1 a vários dias 2 a 6 semanas	Exantema maculopapular DRESS ou SHID
Tipo IVc	T citolítica (perforina, granzima, FAS ligante)	Morte de queratinócitos mediada por CD4 e CD8, através de citotoxicidade	1 a 2 dias	Exantema maculopapular
			4 a 28 dias	Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica
Tipo IVd	Células T IL-8, CXCL 8 GM-CSF	Inflamação neutrofílica	1 a 2 dias	Pustulose exantemática aguda

DRESS = *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, SHID = Síndrome de hipersensibilidade induzida por droga.

Adaptada de Demoly P et al.⁵.

- Sintomas respiratórios, incluindo coriza, congestão nasal, alteração na qualidade da voz, sensação de fechamento da garganta ou sufocamento, estridor, tosse, chiado e dispneia.
- Sintomas cardiovasculares, incluindo sensação de desmaio, síncope, alteração do estado mental, palpitações e hipotensão.
- Sintomas gastrointestinais como dor abdominal, vômitos e diarreia.

A forma mais grave de uma reação alérgica imediata é a anafilaxia, definida como uma reação alérgica sistêmica de início rápido, que pode ser fatal⁷. Casos de reações anafiláticas às vacinas são raros, variando de 0,3 a 2,9 casos por milhão de doses aplicadas⁸⁻¹¹. Embora a anafilaxia seja uma reação potencialmente grave, na maioria das vezes ela pode ser tratada com um desfecho sem sequelas ou fatalidades. Uma revisão dos relatórios submeti-

dos ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Vacinas dos Estados Unidos descreve apenas oito mortes possivelmente causadas por reações anafiláticas à vacinação ao longo de 26 anos (1990 a 2016)¹⁰.

Quando a anafilaxia ocorre após a vacinação, os sintomas geralmente surgem dentro de 30 minutos após a administração do imunobiológico, embora, em casos raros, possam aparecer após várias horas¹⁰. Reações mais tardias tendem a ser menos graves e podem ser causadas pela absorção retardada do alérgeno ou pela exposição a outro alérgeno após a vacinação¹². Nesse contexto, é essencial entender que a ocorrência de anafilaxia ou outro evento adverso não implica necessariamente que a vacina foi a causa do evento. Muitas vezes, esses eventos têm associação temporal ou resultam de outras condições de saúde do paciente.

Tabela 2

Principais causas de hipersensibilidade a vacinas

Causa de hipersensibilidade	Descrição
Antígenos vacinais	Partes dos organismos ou toxoides presentes na vacina. Exemplo: proteínas virais ou bacterianas, como a da vacina contra a influenza ou o toxoide tetânico
Meios residuais de cultura	Substâncias utilizadas para cultivar os organismos durante a produção da vacina. Exemplo: proteínas de ovo (vacina contra a influenza) ou proteínas de levedura (vacina contra hepatite B)
Estabilizantes	Substâncias adicionadas às vacinas para manter a estabilidade e a eficácia. Exemplo: gelatina
Conservantes	Compostos usados para prevenir a contaminação das vacinas. Exemplo: timerosal ^a , um conservante à base de etilmercúrio
Adjuvantes	Substâncias que melhoram a resposta imunológica à vacina. Exemplo: sais de alumínio
Antibióticos	Utilizados em pequenas quantidades para prevenir a contaminação bacteriana durante a produção. Exemplo: neomicina
Látex	Material encontrado em tampas de borracha de frascos de vacinas

^a O uso de timerosal em vacinas diminuiu drasticamente devido a preocupações sobre a exposição cumulativa ao mercúrio em crianças. Hoje sabe-se que o etilmercúrio (o tipo de mercúrio presente em algumas vacinas) tem muito menos probabilidade do que o metilmercúrio (o tipo de mercúrio presente no ambiente) de se acumular no corpo e causar danos⁶.

Além disso, é crucial diferenciar a anafilaxia de outras reações, como as reações vasovagais pós-vacinação e os sintomas relacionados à ansiedade¹³. As reações vasovagais são caracterizadas por hipotensão, palidez e desmaio, em contraste com a anafilaxia, que frequentemente começa com rubor, prurido e taquicardia¹³. Sintomas de ansiedade pós vacinação incluem espasmo das cordas vocais, que pode causar estridor e dispneia, e ataques de pânico, que podem provocar sensação de nó ou aperto na garganta, hipertensão, taquicardia, dispneia e outros sintomas¹⁴.

Pessoas com alergia ao ovo

Algumas vacinas usam ovos embionados em sua produção. Nesse processo, o vírus é inoculado em ovos embrionados, onde se replica. Após a replicação, o vírus é extraído, e inativado ou atenuado, para a produção vacinal¹⁵. Dessa forma, algumas vacinas podem conter traços de proteína do ovo, como a ovalbumina¹⁶. No entanto, os avanços nos métodos de produção têm reduzido significativamente a quantidade residual dessa proteína, tornando as vacinas mais seguras para pacientes com alergia ao ovo.

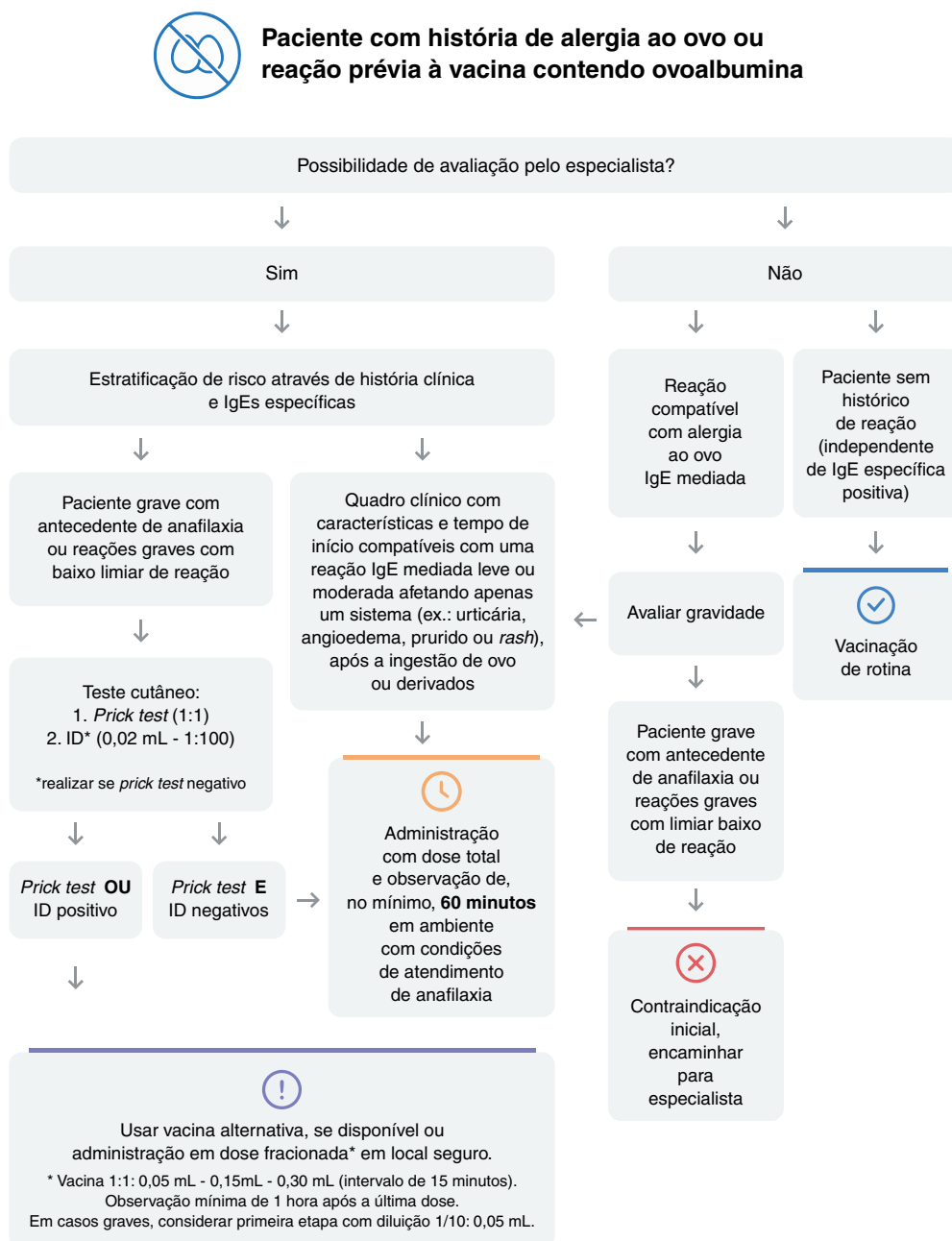
As vacinas tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) e tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) contêm quantidades mínimas de ovoalbumina^{17,18}. Estas vacinas são consideradas seguras para pacientes alérgicos ao ovo e não há contraindicação ao seu uso ou recomendação de teste cutâneo prévio¹⁷⁻¹⁹. Portanto, recomenda-se a vacinação de rotina. Para pacientes graves, com baixo limiar para reações ao contato com o alimento, considerar administração em ambiente com condições de atendimento de anafilaxia.

A vacina influenza, embora contenha traços de ovoalbumina, também é segura para pacientes alérgicos ao ovo²⁰. Uma revisão de 28 estudos que envolveu 4.315 pacientes alérgicos ao ovo, dos quais 656 tinham histórico de anafilaxia ao ovo, mostrou que não houve reações graves relacionadas à vacina²¹. Portanto, a vacinação contra influenza é recomendada para pacientes alérgicos ao ovo, sem ressalvas. Para pacientes graves, com baixo limiar para reações ao contato com o alimento, considerar administração em ambiente com condições de atendimento de anafilaxia.

A vacina febre amarela contém maior quantidade de proteínas residuais do ovo em comparação às vacinas tríplice viral, tetra viral e influenza. A vacina

é altamente imunogênica e tem um papel crucial no controle da doença em nosso país²², porém deve-se realizar estratificação de risco em pacientes com alergia grave ao ovo para que essa vacina possa ser realizada de forma segura. Essa estratificação deve levar em consideração a história clínica do paciente e testes específicos, como o IgE para ovo e seus componentes, conforme descrito na Figura 1. Além disso, poderá ser necessário realizar testes cutâneos com a vacina da febre amarela (*prick test* e teste intradérmico) para auxiliar na definição da melhor abordagem para a vacinação. Em casos leves a moderados, é recomendada a administração da vacina em ambiente com suporte para tratamento de anafilaxia. Em casos graves, os testes cutâneos de leitura imediata podem ser úteis. Caso *prick test* e o teste intradérmico sejam negativos, é recomendada a administração da dose total em ambiente com condições para tratamento de anafilaxia e observação de 60 minutos. Caso o *prick test* ou teste intradérmico sejam positivos, é recomendada a administração em doses fracionadas ou em esquema de dessensibilização²³.

Gerhardt e cols.²⁴ avaliaram a vacinação em pacientes com alergia ao ovo em um hospital quaternário, estratificando risco com base nos testes cutâneos. Dos 43 pacientes avaliados, 37 apresentaram *prick test* e intradérmico negativos, sendo administrada a dose plena da vacina, sem reações. Apenas 6 pacientes apresentaram teste intradérmico positivo, sendo realizada dessensibilização para a vacina. Metade desses pacientes (3/6) apresentou reações de hipersensibilidade leves e foi tratada com anti-histamínico e/ou corticoide oral. Em outro estudo, conduzido por Cançado e cols.²⁵, 132 pacientes com alergia ao ovo foram vacinados para febre amarela sem efeitos adversos, sendo que 92 (70%) receberam a dose plena e em 40 (30%, 17 com *prick test* positivo e 23 com intradérmico positivo) a vacina foi realizada em processo de dessensibilização. Outra coorte brasileira analisada em um centro de referência para imunobiológicos especiais (CRIE)²⁶ avaliou 829 crianças vacinadas com história de alergia ao ovo. Foi observado apenas 11 (1,3%) casos de eventos adversos pós vacinação imediatos após a aplicação da vacina contra a febre amarela. Nesse mesmo estudo, 25 pacientes com história de anafilaxia ao ovo foram submetidos a testes cutâneos. Quinze pacientes apresentaram teste cutâneo positivo (*prick test* positivo em 6 pacientes e intradérmico positivo em 9 pacientes) e foram submetidos à dessensibi-



Observação: não é recomendado consumo de ovo antes da vacinação e não deve ser coletada IgE específica antes de vacinação contra a febre amarela. Caso paciente nunca tenha ingerido ovo e tenha sido colhida IgE específica para ovo e com resultado positivo, o paciente deverá, preferencialmente, ser encaminhado ao médico alergista. Essa situação pode gerar atraso na vacinação.

Figura 1

Algoritmo de investigação e manejo de pacientes com história de alergia ao ovo ou reação prévia à vacina contendo ovoalbumina

IgE = imunoglobulina E, ID = teste intradérmico.

lização, e apenas 1 paciente apresentou urticária. Todas as crianças com testes cutâneos negativos (*prick test*/intradérmico) não apresentaram reações.

Pessoas com alergia ao leite de vaca

Algumas vacinas podem conter proteínas derivadas do leite, como a lactoalbumina e a caseína, que são usadas durante o processo de produção. Entre as vacinas que podem conter esses componentes estão a tríplice viral fabricada pelo laboratório Serum Institute of India, e as vacinas DTPa (difteria-tétano-coqueluche, para crianças com menos de 7 anos) e dTpa (tétano-difteria-coqueluche, para adolescentes e adultos) de alguns fabricantes.

Para pacientes com alergia ao leite de vaca, é recomendado utilizar a vacina tríplice que não contenha proteína do leite, como a produzida pela Fiocruz–Bio-Manguinhos. Caso isso não seja possível, é aconselhável adiar a vacinação até que uma alternativa segura esteja disponível.

As vacinas DTPa e dTpa também podem conter proteínas do leite, usadas como meio de crescimento dos antígenos. Embora a quantidade seja muito pequena, não sendo suficiente para desencadear reações na maioria dos pacientes, há relatos de reações anafiláticas graves em crianças com alergia severa ao leite, possivelmente devido a presença de derivados da caseína²⁷. Para pacientes graves, com baixo limiar para reações ao contato com o alimento, considerar administração dessas vacinas em ambiente com condições de atendimento de anafilaxia. Nos demais casos, recomenda-se a vacinação de rotina.

Quanto à vacina rotavírus, esta não contém proteína do leite de vaca em sua composição, e não há evidências científicas de que a administração dessa vacina cause alergia ao leite de vaca²⁸. Portanto, a vacinação de rotina contra o rotavírus é segura para pessoas com alergia ao leite de vaca.

Pessoas com alergia à gelatina

A gelatina é frequentemente adicionada às vacinas como estabilizante, especialmente em vacinas que utilizam vírus atenuado (a depender do fabricante), como as vacinas tríplice viral, varicela, e febre amarela. Estudos têm demonstrado que a gelatina é a principal responsável por desencadear reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, em algumas dessas vacinas^{17,29,30}.

Antes de administrar vacinas que contenham gelatina, é fundamental avaliar a história clínica do paciente em relação a reações prévias à gelatina, seja através da ingestão ou em resposta a vacinas anteriores. Pacientes com alergia a galactose-alfa-1-,3-galactose (alfa-gal), uma condição associada a reações alérgicas tardias a carnes vermelhas e produtos derivados, também devem ser avaliados com cautela antes de receber vacinas contendo gelatina¹⁶.

Em casos em que há histórico de alergia à gelatina ou reações prévias a vacinas que contenham esse componente, a investigação pode incluir a dosagem de IgE específica para gelatina, realização de *prick test* com a vacina pura, e, em caso de resultado negativo no *prick test*, teste intradérmico com a vacina diluída a 1:100¹⁷. Se os testes cutâneos forem negativos, a vacina pode ser administrada na forma usual, com uma dose única, mantendo-se o paciente sob observação por, no mínimo, 30 minutos para monitorar possíveis reações¹⁷. Em situações em que um dos testes cutâneos são positivos, recomenda-se a administração da vacina em doses fracionadas em um ambiente preparado para o manejo de anafilaxia¹⁷, conforme ilustrado na Figura 2. Para pacientes com histórico de reação de hipersensibilidade grave após vacina contendo gelatina (anafilaxia grave com insuficiência respiratória com necessidade de O₂ ou refratário a uso broncodilatador ou adrenalina ou necessidade de ventilação mecânica ou choque), está contraindicada a administração de vacinas que contenham esse componente.

Pessoas com alergia ao látex

As vacinas atualmente licenciadas no Brasil são comercializadas em frascos e seringas que podem conter látex. No entanto, casos de reações alérgicas causadas por esse tipo de exposição são extremamente raros e, na maioria dos casos, não foram realizados estudos específicos para determinar se o látex foi a causa da reação³¹.

Para minimizar os riscos em pacientes com alergia ao látex, recomenda-se que a administração de vacinas seja feita em ambiente látex-free. Além disso, para vacinas que são apresentadas em frascos multidoses, recomenda-se a administração da primeira dose retirada do frasco ao paciente alérgico ao látex. A sugestão de administrar a primeira dose ao paciente alérgico ao látex se baseia na ideia de que essa dose inicial tem menos chance de ter sido contaminada com partículas de látex.

Pessoas com alergia à fungos

No processo de fabricação de algumas vacinas, como as de hepatite B, papilomavírus humano (HPV) e alguns tipos de vacina meningocócica conjugada (como a MenB-4C e a ACWY), os antígenos são proteínas recombinantes expressas em *Saccharomyces cerevisiae* ou outras levedura¹⁶. Embora existam

preocupações sobre possíveis reações alérgicas a essas vacinas em indivíduos com alergia a fungos, tais reações são extremamente raras.

Dada a raridade das reações alérgicas associadas às leveduras, a recomendação é que, em pacientes com histórico de alergia a *S. cerevisiae*, seja considerada a realização de testes cutâneos específicos.



Figura 2

Algoritmo de investigação e manejo de pacientes com história de alergia ou alergia à alfa-gal

Alfa gal = galactose-alfa-1,3-galactose; ID = teste intradérmico.

Se o resultado for positivo, pode-se considerar a administração supervisionada da vacina em questão, preferencialmente com doses fracionadas, para minimizar o risco de uma reação adversa.

Pessoas com alergia ao polietilenoglicol (PEG) ou polissorbato 80 (PS80)

O PEG (ou macrogol) é um polímero de éter com peso molecular que varia de 200 a 35.000 g/mol. Ele é utilizado tanto na forma pura, como em preparações para colonoscopia e laxantes, quanto como excipiente em cosméticos, medicamentos e algumas vacinas³². O PS80 (ou Tween 80) é um detergente não iônico com cadeias laterais de poli(óxido de etileno) que são semelhantes à estrutura do PEG³². A alergia ao PEG ou ao PS80 é considerada extremamente rara, embora a prevalência exata permaneça desconhecida³³.

Para pacientes com história sugestiva de alergia ao PEG ou PS80, recomenda-se uma investigação cuidadosa por meio de história clínica e testes cutâneos, conforme detalhado na Figura 3. O algoritmo descrito na Figura 3 também se aplica a pacientes com histórico de suspeita de reação alérgica a uma vacina, o qual é discutido na seção “Algoritmo para investigação de pacientes com histórico de suspeita de reação alérgica a uma vacina”.

Resumo das recomendações para a vacinação de pacientes com histórico de hipersensibilidade imediata

A Tabela 3 resume as recomendações para a vacinação de pacientes com histórico de hipersensibilidade imediata.

Reações de hipersensibilidade não imediatas

Reações locais, como calor prolongado, vermelhidão, endurecimento e inchaço no local da vacina, são as reações imunológicas não imediatas mais comuns após a vacinação. Essas reações podem ocorrer de horas a semanas depois a vacinação, o que dificulta a determinação de causalidade³⁴. Essas reações locais geralmente não evoluem com gravidade e não contraindicam futuras vacinações³⁵.

Reações mais graves, como a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou a necrólise epidérmica tóxica (NET) contraindicam doses futuras da vacina associada à reação. Destaca-se, entretanto, que

tais reações são extremamente raras³⁶⁻³⁸. O eritema multiforme maior está associado a infecções virais (como a *herpes simplex*) e bacterianas (como a infecção por *Mycoplasma pneumoniae*), e raramente a vacinas^{39,40}.

Outras reações cutâneas raras associadas a vacinas incluem pustulose exantemática aguda generalizada, eritema nodoso, granuloma anular, penfigoide bolhoso, síndrome de Sweet, síndrome de Gianotti-Crosti, erupções liquenoides, lúpus cutâneo, lúpus vulgar e reações semelhantes à doença do soro⁴¹. Muitas vezes, há relatos de infecção ativa anterior à vacinação e ao desenvolvimento dessas condições⁴¹. A maioria dos casos não apresenta recorrência após doses de reforço da vacina⁴¹.

Reações de hipersensibilidade tardia contra excipientes de vacinas (antimicrobianos, preservativos e adjuvantes) também foram descritas e podem se manifestar como uma reação generalizada ou uma reação de contato no local da vacina⁴¹. Em geral, essas reações são de menor gravidade e localizadas. Se um excipiente de vacina for uma causa suspeita de hipersensibilidade tardia, podem ser realizados testes de contato com a vacina ou componente da vacina separadamente⁴², conforme descrito na Figura 4. Não há contraindicação para doses subsequentes da mesma vacina, desde que haja acompanhamento clínico adequado.

Reação de Arthus

A reação de Arthus é uma reação de hipersensibilidade do tipo III, caracterizada pela deposição de imunocomplexos de antígeno, anticorpos IgG e complemento nos vasos sanguíneos locais⁴³. Este tipo de reação geralmente se manifesta com dor, edema e endurecimento no local da aplicação da vacina, podendo, em casos mais graves, evoluir para úlceras ou necrose local⁴³.

A reação de Arthus tende a iniciar entre 2 e 12 horas após a administração da vacina e é mais comum em pacientes que possuem anticorpos IgG preexistentes contra o antígeno presente na vacina⁴⁴. Vacinas associadas a relatos de reação de Arthus incluem as vacinas contendo componente tetânico, hepatite B, raiva e pneumocócica 23-valente⁴³.

O manejo da reação de Arthus é, em sua maioria, sintomático, incluindo o uso de anti-histamínicos, aplicação de compressas frias no local afetado e analgésicos para aliviar a dor. É importante informar

ao paciente que esta é uma reação autolimitada e com curto tempo de evolução (cerca de uma semana). Apesar da reação, não há contraindicação para doses posteriores da vacina.

Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

Complicações neurológicas, como a SGB, são eventos adversos raramente associados à vacinação⁴¹. A SGB geralmente se manifesta com fraqueza



Pacientes com histórico de reação alérgica a uma vacina

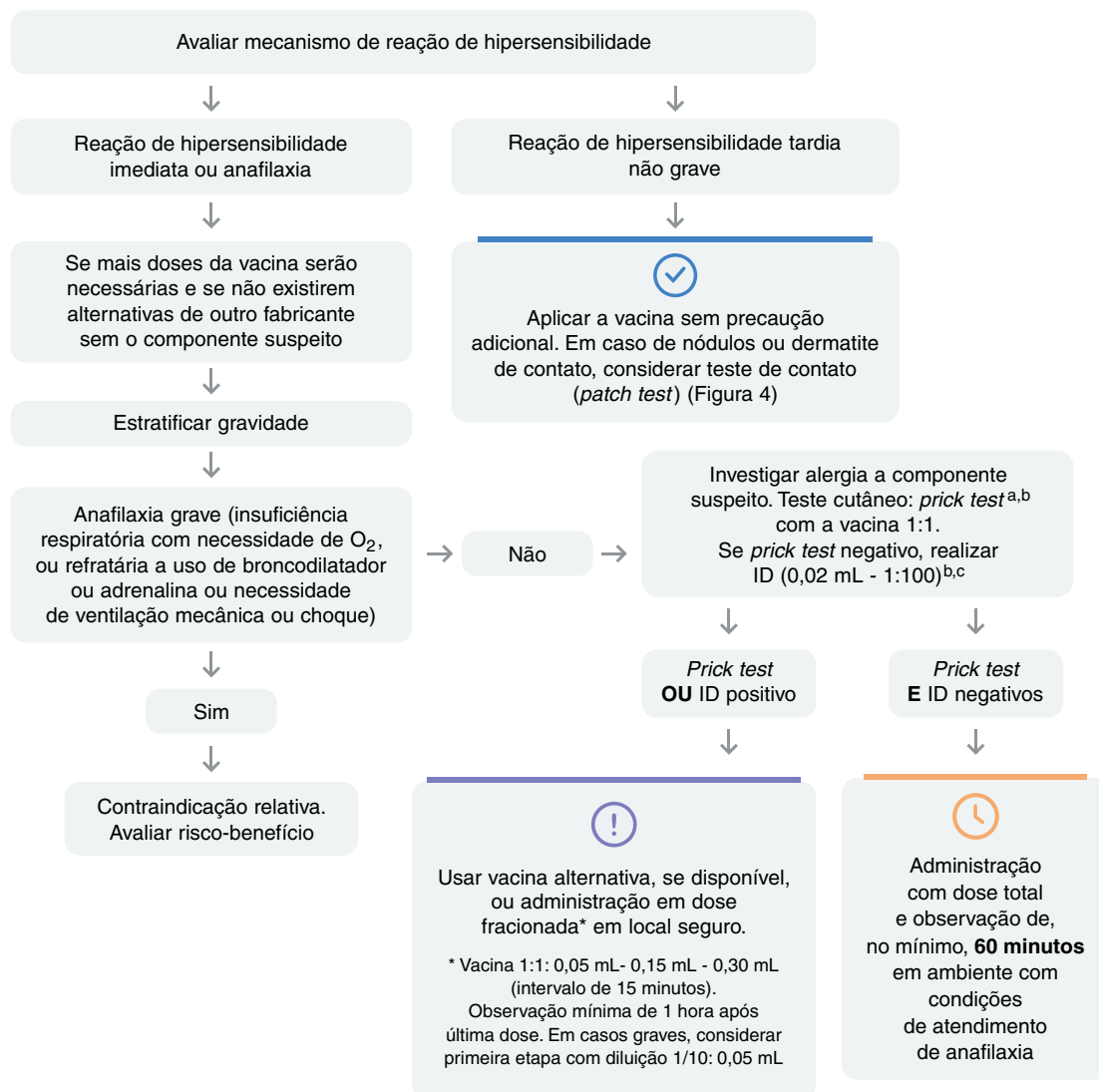


Figura 3

Algoritmo de investigação e manejo de pacientes com histórico de suspeita de reação alérgica a uma vacina

^a Em pacientes com histórico de anafilaxia grave é apropriado diluir a vacina 1:10 ou mesmo 1:100, que são consideradas concentrações não irritantes.

^b Sempre que possível, fazer o teste com a mesma vacina do mesmo fabricante do momento da reação.

^c O teste intradérmico não diluído é desencorajado devido à alta taxa de irritabilidade. Sempre que possível, fazer o teste com a mesma vacina do mesmo fabricante do momento da reação.

ID = teste intradérmico.

Tabela 3

Principais tipos de alergia e recomendações para a imunização em pacientes com histórico de hipersensibilidade imediata

Alérgeno	Vacina	Recomendação
Ovo	Tríplice viral, tetra viral e influenza	Vacinação de rotina, de preferência em ambiente com condições de atendimento de anafilaxia, a depender da avaliação médica, considerando a gravidade das reações prévias e limiar de reação
	Febre amarela	Estratificar risco, considerar testes cutâneos e administrar em ambiente com suporte para anafilaxia, se necessário (Figura 1)
Leite de vaca	Tríplice viral	Não utilizar a vacina fabricada pelo Serum Institute of India; usar alternativa sem leite (ex.: Fiocruz - Bio-Manguinhos)
	DTPa/dTpa	Sem contraindicação. Avaliação individualizada em pacientes com alergia ao leite de vaca na forma grave e com baixo limiar. Nessa situação, considerar a vacinação com observação mínima de 30 minutos, em ambiente que ofereça condições de atendimento de anafilaxia
Gelatina	Tríplice viral	Avaliar histórico de alergia à gelatina e realizar testes cutâneos, se necessário. Em casos de teste positivo, administrar doses fracionadas em ambiente preparado para o atendimento de anafilaxia (Figura 2)
	Tetra viral	
	Influenza	
	Febre amarela	
	Varicela	
	Raiva	
Látex	Qualquer vacina em frascos ou seringas que contenham látex	Usar luvas sem látex. Para vacinas em frascos multidoses, administrar a primeira dose ao paciente alérgico
Fungos (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Hepatite B	Considerar a realização de testes cutâneos e, se positivo, considerar a administração supervisionada com doses fracionadas da vacina que possa conter a levedura
	HPV	
	Vacina meningocócica conjugada (MenB-4C e ACWY)	
PEG e PS80	HPV	Considerar a realização de testes cutâneos com a vacina.
		Se os testes forem positivos, considerar o uso de vacinas alternativas ou administrar doses fracionadas
	DTPa/dTpa	em ambiente preparado para o atendimento de anafilaxia.
	Influenza (algumas formulações)	Caso os testes sejam negativos, a vacina pode ser administrada
	Hepatite B (algumas formulações)	em um ambiente preparado para o tratamento
	COVID-19 (algumas formulações)	de anafilaxia (Figura 3)
	VSR	
	Pneumocócicas conjugadas	
	Meningocócica conjugada	

DTPa = Difteria-tétano-coqueluche, para crianças com menos de 7 anos; dTpa = Tétano-difteria-coqueluche, para adolescentes e adultos; Fiocruz = Fundação Oswaldo Cruz; HPV = papilomavírus humano; PS80 = polissorbato 80; PEG = polietilenoglicol; VSR = Vírus sincicial respiratório; COVID-19 = *Coronavirus Disease 2019*.

muscular progressiva, começando nas extremidades e se espalhando para o centro, podendo levar à insuficiência respiratória ou fraqueza dos nervos cranianos⁴⁵. O início dos sintomas é considerado possivelmente relacionado à vacinação se ocorrer dentro de 6 semanas após a administração de vacinas que contenham componente tetânico, vírus da poliomielite, raiva ou influenza⁴¹. A fisiopatologia envolve uma reação imunomediada tardia com participação de linfócitos T CD4+ e CD8+ que cruzam reatividade com antígenos do sistema nervoso⁴⁵.

Devido ao início tardio dos sintomas, é crucial uma compreensão mais aprofundada dos eventos da SGB para o diagnóstico e avaliação de possível causalidade. Outros fatores, como infecções anterior-

es por *Campylobacter jejuni*, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, influenza A, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*, também podem desencadear a síndrome⁴¹.

Não há contraindicação para vacinar pacientes com histórico de SGB, desde que o episódio anterior não tenha sido relacionado à vacina que se deseja aplicar. Se o paciente desenvolveu a SGB há menos de 3 meses, é prudente adiar a vacinação⁴⁵. Se houver suspeita de que um caso de SGB foi associado a uma vacinação anterior, as doses subsequentes da mesma vacina estarão contraindicadas. Nesse caso é importante que a análise do caso seja em consenso com a investigação e resposta da notificação do evento supostamente atribuível à vacinação.



Pacientes com reação não imediata a uma vacina

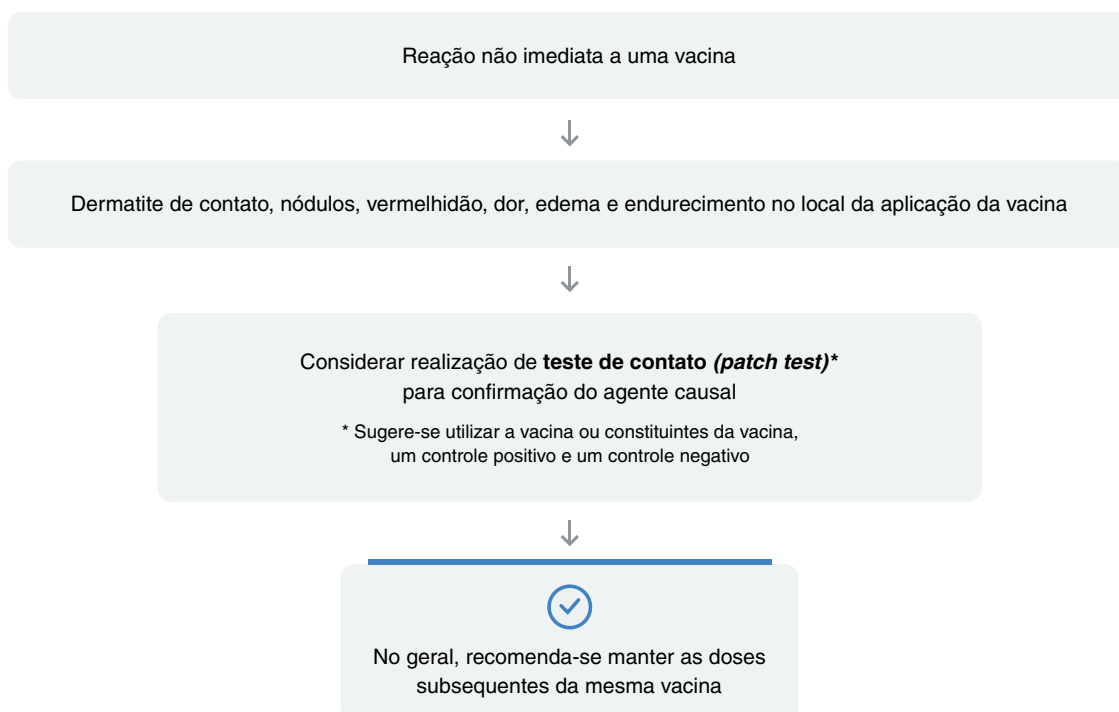


Figura 4

Algoritmo de investigação e manejo de pacientes com histórico de suspeita de reação alérgica não imediata a uma vacina

Resumo das recomendações para a vacinação de pacientes com histórico de hipersensibilidade não imediata

A Figura 4 resume as recomendações para a vacinação de pacientes com histórico de hipersensibilidade não imediata pós-vacinação.

Pacientes com antecedentes pessoais ou familiares de atopia não possuem contraindicações para imunização, devendo ser vacinados conforme as orientações rotineiras de saúde. Para aqueles com histórico de alergia a algum componente específico da vacina, é recomendada avaliação prévia, realizada preferencialmente por um especialista em Alergia e Imunologia. Em casos de reações locais como dermatite de contato, nódulos, vermelhidão, dor, edema e endurecimento no local da aplicação da vacina, pode-se considerar a realização de um teste de contato (*patch test*) para confirmação do agente causal, utilizando a própria vacina ou seus constituintes juntamente com um controle negativo. Tais reações, em geral, não contraindicam futuras doses dessas vacinas, e o paciente pode continuar o calendário de imunização normalmente.

Se houver suspeita de que um episódio de SGB foi associado a uma vacinação anterior, recomenda-se suspender as doses subsequentes da vacina associada. No entanto, se o episódio ocorreu há mais de 3 meses e não foi relacionado a uma vacinação prévia, a vacinação de rotina pode ser retomada com segurança.

Considerações especiais para pacientes com reações de hipersensibilidade

Vacina dengue (Qdenga®)

Em 2023, o Brasil registrou mais de 1,6 milhões de casos de dengue, sendo que 1.179 indivíduos evoluíram para óbito⁴⁶. Até 12 de outubro de 2024 (semana epidemiológica 41), foram notificados mais de 6,5 milhões de casos suspeitos, com 6.613 óbitos por dengue confirmados e 1.499 mortes ainda sob investigação⁴⁶. Esses números sugerem uma piora substancial do cenário epidemiológico da dengue no Brasil, com um aumento tanto no número de casos quanto na mortalidade associada à doença.

Sem tratamento específico disponível, o manejo da dengue foca na identificação de sinais de alerta e gravidade, o que requer uma estrutura organizada dos sistemas de saúde e a capacitação adequada dos profissionais de atendimento. A prevenção da

transmissão é dificultada pela resistência do mosquito transmissor, o *Aedes aegypti*, aos inseticidas⁴⁷. Além disso, a urbanização e as condições climáticas, como o aumento de temperatura por período prolongado, contribuem para o aumento da incidência de dengue, mesmo em áreas com taxas de incidência historicamente baixas⁴⁸.

Embora a vacina tetravalente contra dengue (CYD-TDV; Dengvaxia, Sanofi-Pasteur) esteja licenciada no Brasil, ela é recomendada apenas para indivíduos com infecção anterior por dengue confirmada laboratorialmente. A aprovação da vacina Qdenga® (Takeda) pela Anvisa em 2022 ofereceu uma nova opção para a prevenção da doença. Trata-se de uma vacina atenuada que previne a infecção causada pelos quatro sorotipos do vírus: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4.

Considerando tanto pessoas soronegativas como soropositivas antes da vacinação, a eficácia da Qdenga® até 54 meses após a segunda dose é de cerca de 61% para doença sintomática confirmada virologicamente de qualquer gravidade e 84% para internação⁴⁹. Durante o programa de desenvolvimento clínico da vacina, os dados de segurança foram avaliados em cerca de 27.000 participantes de estudos de fase 2 e 3 em regiões endêmicas e não endêmicas para dengue⁴⁵. Uma análise integrada de segurança não identificou riscos significativos. A vacina foi bem tolerada, independentemente da idade, gênero ou *status* sorológico inicial para dengue, em indivíduos com idades entre 4 e 60 anos⁵⁰. As reações adversas mais comuns após a primeira dose da vacina foram dor no local da injeção (43% para Qdenga® e 26% para placebo) e dor de cabeça (34% e 30%, respectivamente). Os eventos adversos no local da injeção foram, em sua maioria, leves e resolvidos em 1 a 3 dias⁵⁰.

A vacina contra dengue foi incorporada ao Programa Nacional de Imunizações em dezembro de 2023 e em março de 2024 iniciou-se a vacinação de adolescentes de 10 a 14 anos em 521 municípios selecionados com base em dados epidemiológicos.

Dados de segurança pós-comercialização coletados entre março de 2023 e março de 2024 registraram 70 reações de hipersensibilidade associadas à Qdenga® no Brasil, com uma incidência geral de 19,15 por 100.000 doses aplicadas⁵¹. Destas, 16 foram classificadas como anafilaxia, resultando em uma incidência de anafilaxia de 4,38 por 100.000 doses aplicadas. A maioria dos casos de anafilaxia apresentou manifestações clínicas envolvendo pele e muco-

sas, com um número significativo de envolvimento do sistema respiratório, circulatório e gastrointestinal. Nenhum dos casos evoluiu para óbito⁵¹.

A farmacovigilância registrou a ocorrência de 85 casos de reações de hipersensibilidade imediata após a vacinação com a Qdenga®, sendo 24 (63,1 casos por milhão) anafilaxias, incluindo três casos de choque anafilático, em 380.358 mil doses aplicadas entre 01/03/2023 e 11/03/2024⁵². Em 10 desses casos (41,7%), as reações começaram dentro de 15 minutos após a vacinação. Não houve óbitos, sequelas ou complicações relacionados à anafilaxia. Essas informações ressaltam a necessidade de uma avaliação cuidadosa dos pacientes alérgicos antes e depois da administração da vacina⁸⁻¹¹. Por isso, antes da administração da vacina, é essencial identificar qualquer histórico de alergias graves a componentes da vacina ou a vacinação anterior.

Pacientes que, após a primeira dose, apresentaram sintomas imediatos isolados ou subjetivos, como tosse, náuseas, vômitos, tontura e sensação de sufocamento sem evidência de alteração das vias aéreas (exemplos: edema, rouquidão, eritema ou prurido) e que melhoraram rapidamente sem intervenção médica, devem ser vacinados com a segunda dose e observados por pelo menos 30 minutos. Ainda, é importante considerar outros diagnósticos diferenciais para assegurar que os sintomas não estejam relacionados a outras condições médicas.

Para pacientes que apresentaram urticária e/ou angioedema (local ou generalizado) ou outros sintomas isolados que não são típicos de uma reação anafilática, a recomendação também é proceder com a segunda dose da vacina e observar o paciente por um período mínimo de 30 minutos para monitorar possíveis reações. Além disso, deve-se considerar a avaliação de um alergista para investigar outras causas que possam ter desencadeado a reação inicial. Para pacientes que apresentaram urticária ou reação de Arthus após a primeira dose da vacina, pode-se considerar o uso de anti-histamínicos 30 minutos antes da vacinação com a segunda dose. O tempo de uso do anti-histamínico pode variar conforme a gravidade e a recorrência das reações alérgicas. Cabe ressaltar que o uso de anti-histamínicos antes da aplicação de vacinas em pacientes que tiveram reações prévias não reduz o risco de novos eventos ou sua intensidade, incluindo anafilaxia.

No caso de uma anafilaxia em que dois ou mais sistemas são acometidos (como pele, sistema respiratório, sistema gastrointestinal, entre outros), os

pacientes devem, preferencialmente, ser avaliados por um alergista. Essa avaliação deve considerar o risco epidemiológico, e em alguns casos, pode ser necessário realizar um teste de punção (*prick test*) ou teste intradérmico para identificar o componente que causou a reação alérgica. Em situações nas quais a administração da segunda dose da vacina é considerada necessária, recomenda-se seguir o algoritmo de investigação descrito na Figura 3.

Destaca-se ainda a importância da preparação e da capacidade de resposta para minimizar os riscos e tratar eficazmente qualquer reação alérgica após a vacinação contra a dengue ou outras vacinas em pacientes alérgicos dentro ou fora de ambientes de saúde (vacinação extramuros)⁵³.

Vacina COVID-19

Os potenciais alérgenos contidos nas vacinas contra a COVID-19 atualmente disponíveis no Brasil estão listados na Tabela 4.

Ambas as vacinas de RNAm (Comirnaty e Spikevax) têm uma estrutura semelhante: não contêm proteína ou adjuvante, apenas o RNAm envolvido em estabilizadores dentro de uma nanopartícula lipídica coberta com PEG para aumentar a solubilidade em água. Embora o PEG tenha sido o primeiro suspeito em casos de reações alérgicas às vacinas de RNAm⁵⁴, estudos posteriores sugeriram que a presença de PEG na formulação não afeta a eficácia ou a segurança de vacinas COVID-19 baseadas em nanopartículas lipídicas⁵⁵.

Além do PEG, a vacina de RNAm-1273 da Moderna (Spikevax) também contém trometamina (ou trometamol), um agente tampão amplamente utilizado. Foram publicados alguns casos de anafilaxia a medicamentos injetáveis associados à presença de trometamina^{56,57}. Na segunda versão da vacina Comirnaty® (Pfizer - frascos prontos para uso), a trometamina também foi adicionada à composição da vacina. Embora os relatos iniciais tenham destacado um alto risco de anafilaxia com as vacinas COVID-19, dados de farmacovigilância mais recentes mostram que a incidência de anafilaxia para as vacinas de RNAm (8,96 casos por milhão de doses administradas) é comparável às taxas observadas com outras vacinas (entre 1 e 10 casos por milhão de doses aplicadas)^{58,59}. A incidência de choque anafilático foi de 1,46 por milhão de doses e as reações fatais foram extremamente raras, com taxas de 0,04 por milhão de doses para reações anafiláticas e 0,02 por milhão

de doses para choques anafiláticos⁵⁹. Estes dados reforçam a segurança desses imunizantes.

Alguns estudos descrevem casos de reações locais tardias após a administração das vacinas de RNAm contra COVID-19. Estas reações, caracterizadas por eritema, enduração e sensibilidade no local da injeção, geralmente surgem cerca de 6 a 8 dias após a vacinação e podem durar até duas semanas⁶⁰⁻⁶³. Embora essas reações possam ser desconfortáveis, não são consideradas contraindicações para doses subsequentes das vacinas. Na maioria dos casos documentados, os pacientes que experimentaram reações após a primeira dose receberam a segunda dose sem recorrência ou com reações de menor intensidade⁶⁰⁻⁶³. No estudo de fase 3 da vacina RNAm-1273 (Moderna), reações locais tardias ocorreram em 0,8% dos pacientes após a administração da primeira dose, e em 0,2% após a segunda dose⁶⁴.

Em caso de pacientes com histórico de suspeita de reação alérgica a vacina COVID-19, recomenda-se seguir o algoritmo de investigação descrito na Figura 3.

Imunização do paciente com asma

A asma é uma doença crônica que afeta cerca de 300 milhões de pessoas ao redor do mundo⁶⁵. No Brasil, estima-se que 23,2% da população viva com asma⁶⁶, sendo essa uma das principais causas de hospitalização entre crianças e adolescentes e um motivo frequente de visitas aos serviços de urgência⁶⁷.

Vacina Influenza

Em pacientes asmáticos, acredita-se que a inflamação crônica das vias aéreas e as respostas imunes do tipo 2 prejudiquem a imunidade antiviral no trato respiratório⁶⁸, resultando em maior susceptibilidade a doenças graves causadas pela influenza e infecções bacterianas associadas. Os mecanismos que aumentam a susceptibilidade à influenza em pacientes com asma incluem respostas imunológicas inatas mais fracas, respostas reduzidas de células T auxiliares do tipo 1, e uma resposta deficiente de interferon α das células dendríticas plasmocitoides à influenza⁶⁹. Além disso, infecções por influenza podem levar à exacerbação da asma, muitas vezes exigindo hos-

Tabela 4

Tipos de vacinas COVID-19, substâncias ativas e potenciais alérgenos

Tipo de vacina	Nome da vacina	Substância ativa	Potenciais alérgenos
Vacina de RNAm para a glicoproteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2	BNT162B2 Pfizer/BioNTech Comirnaty Herpes-zóster	RNAm	Polietilenoglicol 2000, trometamina e trometamina hidroclorada (apenas em frascos prontos para uso)
Vacina de RNAm para a glicoproteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2	RNAm-1,273 Moderna Spikevax	RNAm	Polietilenoglicol 2000, trometamina e trometamina hidroclorada
Proteína <i>spike</i> recombinante adjuvada do SARS-CoV-2	NVX-CoV2373 Novavax Nuvaxovid/Covovax	Proteína <i>spike</i> recombinante adjuvada (Matrix M) produzida em células de inseto <i>Sf9 Spodoptera frugiperda</i>	Polissorbato 80

DTPa = Difteria-tétano-coqueluche, para crianças com menos de 7 anos; dTpa = Tétano-difteria-coqueluche, para adolescentes e adultos; Fiocruz = Fundação Oswaldo Cruz; HPV = papilomavírus humano; PS80 = polissorbato 80; PEG = polietilenoglicol; VSR = Vírus sincicial respiratório; COVID-19 = *Coronavirus Disease 2019*.

pitalização⁷⁰. Durante a pandemia de influenza em 2009, pacientes com asma apresentaram um risco significativamente maior de hospitalização, com a maioria dos pacientes procurando atendimento devido à exacerbação dos sintomas respiratórios, e não somente pela infecção por influenza em si⁷¹.

Além de segura, a vacina influenza é eficaz em pacientes com asma. Um estudo de caso-controle realizado na Escócia avaliou a eficácia da vacina contra a influenza em pessoas com asma ao longo de seis temporadas (2010/2011 a 2015/2016) utilizando 5.910 amostras virológicas. A vacinação foi associada a uma redução de 55% nas infecções confirmadas laboratorialmente ao longo das seis temporadas⁷².

Recomenda-se que os pacientes com asma sigam o calendário regular de vacinação no Brasil, recebendo doses anuais da vacina influenza trivalente ou tetravalente a partir dos 6 meses de idade.

Em 2023, a vacina influenza tetravalente com alta concentração de antígenos (*high dose*) também foi disponibilizada no Brasil para indivíduos com 60 anos ou mais. O imunizante, fabricado pela Sanofi Pasteur com o nome comercial Efluelda®, contém quatro vezes mais antígenos em comparação às vacinas influenza quadrivalentes de dose padrão. A vacina Efluelda® demonstrou 24,2% de eficácia incremental quando comparada à vacina de dose padrão. Uma metanálise que avaliou dados colhidos ao longo de 10 temporadas de gripe demonstrou que a vacina de alta dose oferece benefícios de proteção além da gripe, como redução de 27% na hospitalização por pneumonia e de 18% nas internações por eventos cardiorrespiratórios⁷³⁻⁷⁵. A vacina pode ser encontrada nos serviços privados de vacinação e permite maior proteção para a população a partir de 60 anos de idade, cuja resposta vacinal é pior devido à imunossenescência e presença frequente de comorbidades.

Estratégias para aumentar a adesão à vacinação contra gripe em pacientes com asma são essenciais, pois podem reduzir significativamente o risco de exacerbações provocadas pela influenza.

Vacinação contra o vírus sincicial respiratório (VSR)

O VSR é a principal causa de bronquiolite e pneumonia em crianças menores de 5 anos⁷⁶. Anualmente, o VSR é responsável por cerca de 33 milhões de infecções, mais de 3 milhões de hospitalizações e mais de 100.000 mortes em crianças de 0 a 5 anos

em todo o mundo, com maior impacto nas regiões desfavorecidas economicamente⁷⁶. Além das crianças, as hospitalizações associadas ao VSR também são elevadas em adultos com idade mais avançada, especialmente aqueles com mais de 65 anos e em portadores de doenças crônicas^{77,78}, destacando a necessidade de incluir essas populações nas estratégias de vacinação contra o VSR.

A associação entre doença grave por VSR em lactentes e o desenvolvimento de asma é bem estabelecida^{79,80}. Embora um vínculo causal entre a infecção por VSR e a asma ainda não tenha sido comprovado, evidências imunológicas sugerem uma tendência para uma resposta do tipo Th2 e uma redução da imunidade antiviral de interferon- γ durante a infecção por VSR, o que sustenta a hiper-reatividade das vias aéreas em um subconjunto de crianças suscetíveis⁷⁹. A bronquiolite por VSR também tem sido associada a uma asma mais grave, evidenciada por uma taxa três vezes maior de internações por asma e uso de medicação em comparação com controles da mesma idade sem internação prévia por infecção do trato respiratório inferior por VSR⁸¹.

Em um estudo que incluiu aproximadamente 25.000 adultos com 60 anos ou mais, a vacina contra o VSR com adjuvante (RSVPreF3 OA, Arexvy, GlaxoSmith Kline) foi bem tolerada e reduziu o risco de doenças do trato respiratório inferior relacionadas ao VSR em 82,6% e de doenças respiratórias agudas relacionadas ao VSR (incluindo doenças leves) em 72%⁸². Quando a avaliação focou em participantes com uma ou mais doenças crônicas, como asma, doença pulmonar crônica, insuficiência cardíaca crônica e diabetes, a eficácia da vacina foi ainda maior⁸³. Para aqueles com pelo menos uma doença crônica, a vacina reduziu o risco de doenças respiratórias do trato inferior relacionadas ao VSR em 95% e de doenças respiratórias agudas relacionadas ao VSR em 81%⁸³. Em participantes com duas ou mais doenças crônicas, a redução de risco para doenças do trato respiratório inferior foi de 92%, e para doenças respiratórias agudas, 88%⁸³. Esses resultados indicam que a vacina pode ser uma ferramenta importante para prevenir doenças graves relacionadas ao VSR em adultos acima de 60 anos com condições crônicas, incluindo asma.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizou recentemente o registro de duas vacinas contra o VSR:

- a vacina Arexvy (com adjuvante), da empresa GlaxoSmith Kline foi a primeira vacina registrada

contra o VSR (2023). Aprovada para uso em adultos com 60 anos de idade ou mais, e adultos entre 50 e 59 anos de idade com risco aumentado para infecção pelo VSR, a vacina é aplicada por via intramuscular, em dose única, a qualquer momento, independente de sazonalidade do vírus. Dados atuais demonstram proteção sustentada por três sazonalidades de circulação do vírus (quase três anos)⁸⁴. Desta forma, no momento, não há recomendação de doses de reforço;

- a vacina Abrysvo, da farmacêutica Pfizer, foi licenciada pela Anvisa para uso em gestantes entre 24 e 36 semanas de idade gestacional para proteção do recém-nascido. A administração é intramuscular e em dose única. A vacina tem dados de proteção até a segunda temporada. A vacina também foi autorizada para aplicação em pessoas com 60 anos ou mais, e pessoas de 18 a 59 anos de idade com risco aumentado para infecção pelo VSR, com dados de segurança e eficácia semelhantes à vacina Arexvy.

O uso dessas vacinas em pacientes com asma acima de 60 anos é recomendado pela SBIm e pela ASBAI.

Além das vacinas, o palivizumabe e o nirsevimabe são anticorpos monoclonais indicados para a prevenção de infecções pelo VSR em lactentes, especialmente para aqueles em grupos de alto risco. O palivizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à proteína de fusão do VSR, inibindo a entrada do vírus nas células hospedeiras⁸⁵. Estudos clínicos demonstraram que o palivizumabe reduz significativamente as hospitalizações relacionadas ao VSR em lactentes prematuros extremos (menores de 28 semanas) e aqueles com displasia broncopulmonar ou cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa^{85,86}. A profilaxia com palivizumabe é administrada mensalmente durante a temporada de VSR, até o máximo de cinco doses.

O nirsevimabe é um anticorpo monoclonal de longa duração que também se liga à proteína de fusão do VSR, mas com uma meia-vida estendida, permitindo uma única dose para cobrir toda a temporada de circulação do vírus⁸⁷. Estudos clínicos mostraram que o nirsevimabe é eficaz na redução de infecções graves e hospitalizações por VSR em lactentes saudáveis, prematuros e aqueles com comorbidades⁸⁷⁻⁸⁹. A eficácia do nirsevimabe foi comparável ou superior à do palivizumabe, com a vantagem adicional de ser aplicado em um regime de dose única⁸⁸.

Em resumo, palivizumabe e nirsevimabe são eficazes na prevenção de infecções por VSR em lactentes, com nirsevimabe oferecendo a vantagem de uma única dose por temporada.

Vacinação contra doença pneumocócica invasiva (DPI)

Doença pneumocócica é o nome dado a qualquer infecção causada pelo *Streptococcus pneumoniae*, ou pneumococo⁹⁰. Este é o principal agente etiológico bacteriano de uma gama de infecções, incluindo infecções não invasivas, como sinusite, otite média e pneumonia adquirida na comunidade, e infecções invasivas, quando o pneumococo invade sítios previamente estéreis, como a corrente sanguínea (bacteremia) e os tecidos e fluidos que rodeiam o cérebro e medula espinhal (meningite)^{90,91}. Estas condições são graves, muitas vezes requerem hospitalização e podem levar à morte⁹⁰.

Já foram isolados cerca de 100 sorotipos de pneumococos tendo como base as diferenças antigênicas de suas cápsulas polissacarídicas. A cápsula é o principal fator de virulência desta bactéria e é responsável por induzir no hospedeiro a imunidade sorotipo específica⁹². Consequentemente, esses antígenos capsulares são a base das formulações vacinais atualmente utilizadas para prevenir a doença pneumocócica.

A asma tem sido associada a um risco aumentado de pneumonia e DPI, especialmente entre crianças^{93,94}. Além disso, a asma pode afetar negativamente o desfecho da pneumonia e aumentar a taxa de mortalidade associada⁹⁵. Por essa razão, agências de saúde, incluindo os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos⁹⁶, consideram a asma uma indicação para a vacinação pneumocócica. A iniciativa GINA argumenta que ainda há dados limitados que demonstrem inequivocamente a eficácia da vacina pneumocócica na população com asma para recomendar seu uso universal, embora reconheça que esses pacientes, especialmente crianças e idosos, estejam em maior risco de contrair infecções pneumocócicas⁶⁵.

A vacinação pneumocócica faz parte do programa de imunização infantil em cerca de metade dos estados membros da Organização Mundial da Saúde, incluindo o Brasil. A vacinação reduz as hospitalizações por pneumonia em crianças e adultos e diminui o risco de doença invasiva^{97,98}. Estão disponíveis dois tipos de vacinas: a vacina pneumocócica polis-

sacarídica (VPP) e as vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC). A vacina VPP proporciona imunidade específica para os sorotipos incluídos na formulação, conforme detalhado na Figura 5. Ela induz uma resposta imunológica de curto prazo ao estimular um subconjunto de células B que produzem anticorpos da subclasse IgG2. As vacinas conjugadas (VPC), que combinam um polissacarídeo com uma proteína, estimulam uma resposta imunológica específica do sorotipo dependente de células T e ativam células B de memória. A vacina VPP 23-valente está disponível no Brasil desde 1989, e a VPC 7-valente (VPC7) foi licenciada em 2000, sendo a primeira vacina conjugada disponível no mundo. Foi substituída por vacinas conjugadas contendo maior número de so-

rotipos, sendo hoje disponíveis no Brasil as vacinas 10-valente (VPC10), 13-valente (VPC13), 15-valente (VPC15) e 20-valente (VPC20).

A imunização rotineira contra o *Streptococcus pneumoniae* é segura em pacientes com asma e pode ajudar a mitigar a diminuição gradual da função respiratória causada por exacerbações infecciosas repetidas⁹⁹. As recomendações de esquemas de vacinação para as vacinas pneumocócicas disponíveis atualmente no Brasil (VPC10, VPC13, VPC15, VPC20 e VPP23), incluindo a vacinação de pacientes com asma, estão descritas na Tabela 5. Em resumo, recomenda-se que o paciente com asma receba as vacinas VPC13, VPC15 ou VPC20. Para aqueles que receberam VPC7 ou VPC10 anteriormente, é impor-

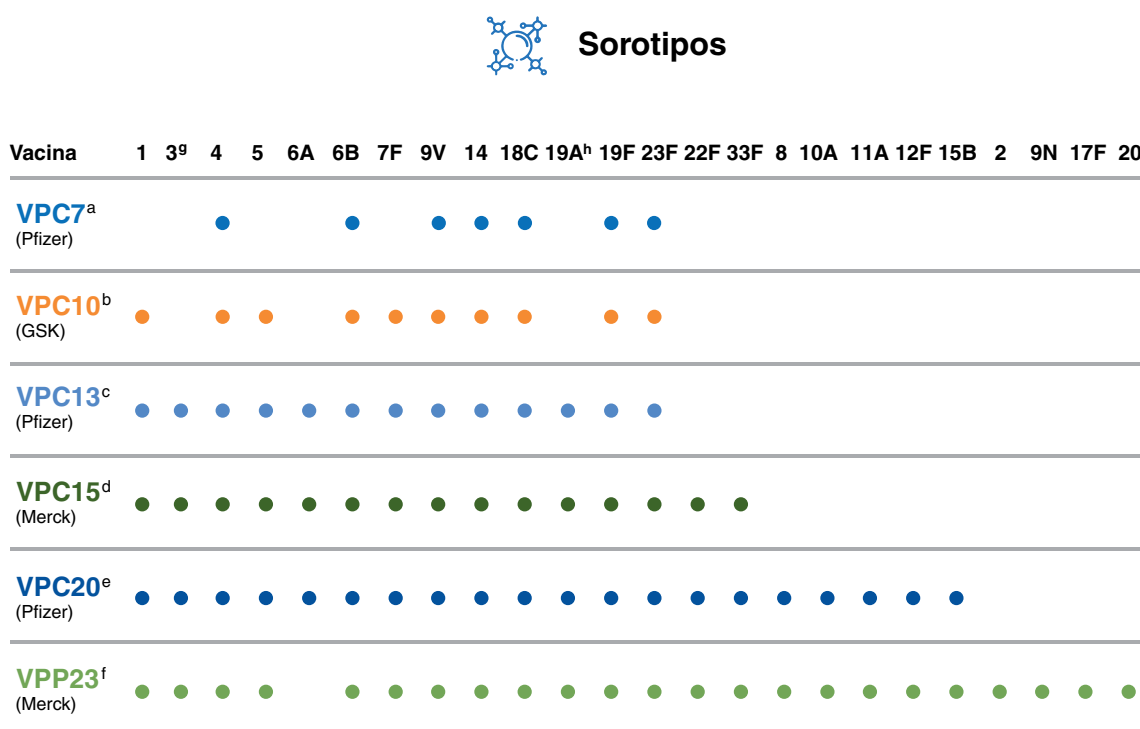


Figura 5

Vacinas pneumocócicas licenciadas no Brasil

^a Não é mais utilizada no Brasil.

^b Disponível nas unidades básicas de saúde.

^c Disponível em clínicas privadas e nos Centros de Referências para Imunobiológicos Especiais (CRIE) para alguns grupos de pacientes.

^d Disponível em clínicas privadas.

^e Registrada para uso em maiores de 18 anos; utilização em crianças ainda está em processo de aprovação.

^f Registrada para uso em maiores de 2 anos.

^{g,h} Responsáveis, atualmente, pela maior parte das doenças pneumocócicas graves no Brasil.

Tabela 5

Recomendações de esquemas de vacinação para as vacinas pneumocócicas (VPC10, VPC13, VPC15, VPC20 e VPP23)

Crianças até 5 anos não vacinadas			
Idade	Vacina	Esquema de vacinação	Observação
2-6 meses	VPC10, VPC13, VPC15 ou VPC20	Três doses no primeiro ano de vida, com intervalo de dois meses entre as doses, e reforço entre 12 e 15 meses de idade	VPC10 é a vacina fornecida nas unidades básicas de saúde e faz parte do calendário de vacinação infantil do Ministério da Saúde
7-11 meses	VPC10, VPC13, VPC15 ou VPC20	Duas doses no primeiro ano de vida, com intervalo de dois meses entre as doses, e reforço entre 12 e 15 meses de idade	VPC15 e VPC20 são recomendadas para uso preferencial quando disponíveis. Na impossibilidade, utilizar a VPC13
12-24 meses	VPC10, VPC13, VPC15 ou VPC20	Duas doses com intervalo de dois meses	Para crianças entre 2 e 5 anos com doenças crônicas que aumentam a vulnerabilidade a infecções pneumocócicas (incluindo a asma), pode ser necessário complementar a vacinação com a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente naqueles que receberam VPC10, VPC13 ou VPC15
2-5 anos	VPC10, VPC13, VPC15 ou VPC20	Uma dose	

Crianças a partir de 6 anos, adolescentes e adultos com doenças crônicas que aumentam o risco para DPI (incluindo a asma) ainda não vacinados

Dose única de VPC13, VPC15 ou VPC20, complementando a vacinação com a VPP23 para quem recebeu VPC13 ou VPC15

Adultos

- A vacinação entre 50-59 anos com VPC 20, VPC15 ou VPC13 fica a critério médico.
- As vacinas pneumocócicas são recomendadas para adultos de qualquer idade com pneumopatias crônicas, como a asma. Nessas situações, é indicada a VPC20 em dose única ou o esquema sequencial iniciando com VPC15 ou, na sua impossibilidade, com a VPC13, seguida de uma dose de VPP23 dois meses depois, e uma segunda dose de VPP23 cinco anos após a primeira.

Pessoas com 60 anos ou mais

Situação	Recomendação
Principal	VPC 20 em dose única ou esquema sequencial iniciando com VPC15 ou, na sua impossibilidade, com a VPC13, seguida de uma dose de VPP23 dois meses depois, e uma segunda dose de VPP23 cinco anos após a primeira. Se a opção for com a vacina VPC20, não há indicação de esquema sequencial com VPP23
Pessoas que já receberam uma dose de VPP23	Intervalo de um ano para a aplicação de VPC20, VPC15 ou VPC13. Para os que optaram pela VPC20, não há recomendação para uma segunda dose da VPP23. Para os que optaram pelo esquema sequencial iniciado com VPC15 ou VPC13, uma segunda dose de VPP23 deve ser feita cinco anos após a primeira, mantendo intervalo de seis a 12 meses da VPC15 ou VPC13
Pessoas que receberam duas doses de VPP23 e nenhuma VPC	Uma dose de VPC20 ou de VPC15; na impossibilidade, utilizar a VPC13. Qualquer delas com intervalo mínimo de um ano após a última dose de VPP23
Para aqueles com esquema incompleto com VPC15 ou VPC13 e/ou VPP23	É possível finalizar a vacinação com dose única de VPC20, respeitando intervalo de dois meses da última dose da VPC15 ou VPC13 ou um ano da VPP23
Para aqueles com esquema sequencial completo com VPC15 ou VPC13 e VPP23	Uma dose de VPC20 pode ser recomendada, a critério médico, respeitando intervalo de um ano da dose de VPP23 e de 2 meses da VPC15 ou VPC13

VPC10 = Vacina Pneumocócica Conjugada 10-valente, VPC13 = Vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente, VPC15 = Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente, VPC20 = Vacina Pneumocócica Conjugada 20-valente, VPP23 = Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23-valente, DPI = Doença Pneumocócica Invasiva.

Tabela 5 (continuação)

Recomendações de esquemas de vacinação para as vacinas pneumocócicas (VPC10, VPC13, VPC15, VPC20 e VPP23)

Intercambialidade de vacinas	
Vacinas	Recomendação
VPC13-VPC15-VPC20	As vacinas VPC20, VPC15 e VPC13 são intercambiáveis, podendo-se migrar para qualquer uma delas em qualquer momento do esquema vacinal. Crianças saudáveis com esquema completo com a VPC13 não necessitam revacinar com a VPC20 ou VPC15, exceto se forem de maior risco para DPI (incluindo pacientes com asma). Nessas situações, está indicada a complementação com a VPC20 ou o esquema sequencial com a VPP23
VPC10 para VPC13, VPC15 ou VPC20	Para proteção adequada contra os principais sorotipos responsáveis por doença grave (19A e 3), deve ser adotado o esquema completo recomendado para a idade em que a primeira dose de VPC13, VPC15 ou VPC20 for aplicada

VPC10 = Vacina Pneumocócica Conjugada 10-valente, VPC13 = Vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente, VPC15 = Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente, VPC20 = Vacina Pneumocócica Conjugada 20-valente, VPP23 = Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23-valente, DPI = Doença Pneumocócica Invasiva.

tante ampliar a proteção com vacinas que contenham o sorotipo 19A. A vacina VPP23 é recomendada a partir dos 2 anos de idade para aqueles que receberam VPC13 ou VPC15. Para os vacinados com VPC20 não se recomenda a aplicação de VPP23. O número de doses dependerá da idade e situação imune do paciente.

Destaca-se que o teste sorológico não é recomendado antes ou depois de receber a vacina pneumocócica.

Vacinação contra a COVID-19

Pessoas com asma leve a moderada que contraem COVID-19 não apresentam maior risco de desenvolver formas graves^{65,100}. No entanto, aqueles com asma não controlada têm um risco maior de hospitalização devido a doença grave se contraírem COVID-19¹⁰¹⁻¹⁰³.

No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações acrescentou a vacinação contra a COVID-19 no calendário de rotina para crianças entre 6 meses de vida e menores de 5 anos, incluindo aqueles com asma. Nesta população, são aplicadas duas ou três doses da vacina mais atualizada com um intervalo de 4 semanas entre a primeira e a segunda doses, e oito semanas entre a segunda e terceira doses (esquema primário)¹⁰⁴.

Em 2024, foi adotada a aplicação de doses de reforço para pessoas com mais de 60 anos e gru-

pos prioritários. Pacientes acima de 5 anos com asma grave (definidos como aqueles que fazem uso recorrente de corticosteroides sistêmicos e/ou tiveram internação por crise asmática no último ano) são considerados grupo prioritário para a vacinação contra a COVID-19 e devem receber doses de reforço anuais. Imunocomprometidos e pessoas com 60 anos ou mais, nas condições mencionadas, devem receber doses de reforços semestrais com a versão da vacina mais atualizada disponível. De acordo com a Estratégia de Vacinação brasileira contra a COVID-19 de 2024, os esquemas primários de vacinação não são mais recomendados rotineiramente para pessoas com 5 anos de idade ou mais que não fazem parte dos grupos prioritários. Para aqueles que nunca se vacinaram, uma dose da vacina COVID-19 poderá ser realizada¹⁰⁴.

Resumo das recomendações para a vacinação de pacientes com asma

A Tabela 6 resume as recomendações para a vacinação de pacientes com asma.

Algoritmo para investigação de pacientes com histórico de suspeita de reação alérgica a uma vacina

Pacientes com histórico de hipersensibilidade a vacinas devem ser investigados sempre que possível. A investigação começa pela coleta da história clínica

Tabela 6

Resumo das recomendações de vacinação para pacientes com asma

Vacina	Recomendação
Influenza ^a	Vacinação anual com vacina influenza trivalente ou tetravalente a partir dos 6 meses de idade, com possibilidade de vacinação com vacina <i>high-dose</i> para indivíduos com 60 anos ou mais
VSR	Vacina Arexvy (adjuvantada) para adultos com 60 anos ou mais e entre 50 a 59 anos com risco aumentado de infecção pelo VSR. Dados de proteção até a terceira temporada. Vacina Abrysvo é licenciada (Anvisa) para gestantes a partir de 24 semanas de gestação e adultos com 60 anos ou mais e entre 18 e 59 anos com risco aumentado para infecção pelo VSR. Dados de proteção até a segunda temporada.
Vacinas pneumocócicas	Vacinas VPC13, VPC15 ou VPC20. As vacinas VPC 13 e VPC15 devem ser complementadas com VPP23 em maiores de 2 anos. Seguir esquema de doses conforme idade e situação imune (Tabela 5)
COVID-19 ^b	Esquema primário de duas ou três doses (a depender do fabricante) para crianças entre 6 meses e menores de 5 anos. Para pacientes com asma grave acima de 5 anos de idade, doses de reforço anuais são recomendadas
Demais vacinas	Seguir o calendário regular de vacinação

^{a,b} As vacinas contra Influenza e COVID-19 podem ser aplicadas no mesmo dia.VSR = Vírus sincicial respiratório, VPC = Vacina pneumocócica conjugada, VPP = Vacina pneumocócica polissacarídica, COVID-19 = *Coronavirus Disease 2019*.

detalhada, incluindo a manifestação clínica, a extensão da reação (local ou sistêmica), o tempo de início e duração (imediate ou tardia) e o tratamento necessário. Para a análise etiológica, é essencial registrar o fabricante e o lote da vacina administrada, além de revisar a bula para identificar possíveis componentes alergênicos, incluindo alumínio, formaldeído, timorol, 2-fenoxietanol, lactose, gelatina, antibióticos, látex, ovoalbumina e fungos.

Se a história clínica sugerir uma reação de hipersensibilidade à vacina, procede-se com a investigação diagnóstica baseada no mecanismo de hipersensibilidade envolvido, conforme o algoritmo ilustrado na Figura 3. Nas reações de hipersensibilidade imediata ou anafilaxia, deve-se considerar o uso de testes cutâneos (como o *prick test* e o teste intradérmico de leitura imediata) com a vacina e seus constituintes. Se ambos os testes forem negativos, a vacinação pode ser realizada sob supervisão, com observação de no mínimo 60 minutos em local equipado para tratar reações anafiláticas.

Nos casos em que os testes cutâneos indicarem sensibilização, o especialista pode optar por utilizar

uma vacina alternativa que não contenha o componente suspeito. Se isso não for possível, a vacina pode ser administrada de forma fracionada ou em esquema de dessensibilização, em ambiente seguro e preparado para manejar possíveis reações adversas^{105,106}.

Reações locais não alérgicas, como vermelhidão, dor e edema, bem como febre, não contraindicam doses subsequentes da vacina¹². Em todos os casos, é fundamental que a imunização não seja retardada para evitar um aumento da suscetibilidade a doenças infecciosas, especialmente considerando o cenário atual de queda nas taxas de cobertura vacinal no Brasil.

Embora reações graves de hipersensibilidade a vacinas sejam raras é essencial que os ambientes de vacinação estejam preparados para atender esses casos. Eles devem ser adequadamente equipados (dispor de adrenalina, anti-histamínicos, corticoides, beta 2-agonistas e fonte de oxigênio), ter uma equipe treinada e devem seguir protocolos claros de emergência para garantir uma resposta rápida e eficaz em caso de anafilaxia. Ressalta-se que histórico de reação de hipersensibilidade à vacina não contraindi-

ca todas as demais, já que a reação é decorrente de um componente específico da vacina e não de todas as vacinas. O médico alergista pode contribuir nessa avaliação e permitir que a vacinação subsequente possa ser realizada com mais segurança.

Notificação de eventos adversos pós-vacinação

Eventos supostamente atribuídos à vacinação ou imunização devem ser notificados e investigados conforme a 4ª edição do Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação¹⁰⁷. A notificação adequada e oportuna desses eventos é essencial para garantir a segurança das vacinas, possibilitar respostas rápidas para minimizar riscos, e ajustar estratégias de vacinação quando necessário. A notificação pode ser realizada pela instituição que aplicou a vacina ou pelo médico assistente.

Conclusão

A identificação precoce de reações alérgicas, aliada a uma estratificação de risco adequada baseada na história clínica e em testes diagnósticos, é essencial para orientar a escolha da vacina e o manejo apropriado da imunização em pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade a vacinas. Além disso, estratégias como a administração de vacinas em doses fracionadas e em ambientes controlados são eficazes na redução do risco de reações de hipersensibilidade, permitindo a vacinação segura destes pacientes.

O manejo adequado dos pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade requer, sempre que possível, uma colaboração entre os especialistas em alergia e imunologia e outros profissionais de saúde. A vigilância contínua dos eventos supostamente atribuíveis a vacinação ou imunização (ESAVI), juntamente com uma comunicação transparente com os pacientes sobre os riscos e benefícios, é fundamental para fortalecer a confiança na vacinação. Além disso, promover a imunização em pacientes alérgicos, especialmente aqueles com asma, protege esses indivíduos contra infecções preveníveis, melhora o controle da doença de base e reduz o risco de exacerbações.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Morgana Moretti pela assistência na redação deste manuscrito.

Referências

1. Shattock AJ, Johnson HC, Sim SY, Carter A, Lambach P, Hutubessy RCW, et al. Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. *Lancet*. 2024 May 25;403(10441):2307-16. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00850-X.
2. Lötval J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW, et al.; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); World Allergy Organization (WAO). We call for iCAALL: International Collaboration for Asthma, Allergy and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Apr;108(4):215-6. doi: 10.1016/j.anai.2012.02.025.
3. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):832-6. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
4. Mahler V, Junker AC. Anaphylaxis to additives in vaccines. *Allergo J Int*. 2022;31(5):123-36. doi:10.1007/s40629-022-00215-8.
5. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37. doi: 10.1111/all.12350.
6. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1731-7. doi:10.1056/NEJMr022471.
7. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
8. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al.; Vaccine Safety Datalink Team. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):815-20. doi: 10.1542/peds.112.4.815.
9. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar;137(3):868-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.048.
10. Su JR, Moro PL, Ng CS, Lewis PW, Said MA, Cano MV. Anaphylaxis after vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1465-73. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.1003.
11. Choe YJ, Lee H, Kim JH, Choi WS, Shin JY. Anaphylaxis following vaccination among children in Asia: A large-linked database study. *Allergy*. 2021;76(4):1246-9. doi:10.1111/all.14562.
12. 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. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.003.
13. Taylor S, Asmundson GJG. Immunization stress-related responses: implications for vaccination hesitancy and vaccination processes during the COVID-19 pandemic. *J Anxiety Disord*. 2021;84:102489. doi:10.1016/j.janxdis.2021.102489.
14. Gold MS, MacDonald NE, McMurtry CM, Balakrishnan MR, Heininger U, Menning L, et al. Immunization stress-related response - Redefining immunization anxiety-related reaction as an adverse event following immunization. *Vaccine*. 2020 Mar 23;38(14):3015-3020. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.046.
15. Pérez Rubio A, Eiros JM. Cell culture-derived flu vaccine: Present and future. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(8):1874-82. doi: 10.1080/21645515.2018.1460297.
16. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):463-72. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.971.

17. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016 Sep 16;9(1):32. doi: 10.1186/s40413-016-0120-5.
18. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med*. 1995;332(19):1262-6. doi:10.1056/NEJM199505113321904.
19. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine*. 1996;14(2):131-4. doi:10.1016/0264-410x(95)00154-s.
20. Kelso JM. Influenza vaccine and egg allergy: nearing the end of an evidence-based journey. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):140-1. doi:10.1016/j.jaip.2014.08.011.
21. Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(8):1049-57. doi:10.1586/14760584.2014.933079.
22. Takey PRG. Imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela: revisão sistemática e metanálise [tese]. Rio de Janeiro, RJ: Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) - Programa de Pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas; 2020. Disponível em: https://sucupira-legado.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=10263752.
23. Gerhardt CMB, Feitosa GSJ, Aquilante BP, Dorna MB, Santos CJN, Pastorino AC, et al. Segurança da vacina de febre amarela em pacientes comprovadamente alérgicos à proteína do ovo. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(2):143-50. doi: 10.5935/2526-5393.20190025.
24. Gerhardt CMB, Castro APBM, Pastorino AC, Dorna MB, Nunes-Santos CJ, Aquilante BP, et al. Safety of yellow fever vaccine administration in confirmed egg-allergic patients. *Vaccine*. 2020 Sep 29;38(42):6539-44. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.020.
25. Cancado B, Aranda C, Mallozi M, Weckx L, Sole D. Yellow fever vaccine and egg allergy. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):812. doi:10.1016/S1473-3099(19)30355-X.
26. Guimarães BNA, Petraglia TCMB, Marinho AKBB, Barbosa ADM. Eventos adversos imediatos à vacina febre amarela em crianças alérgicas ao ovo. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(4):519-26. doi: 10.5935/2526-5393.20220060.
27. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, Nowak-Wegrzyn 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. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.046.
28. SBIm, ASBAI, SBP. Nota técnica conjunta SBIm/ASBAI/SBP – 08/02/2017. Vacina rotavírus [Internet]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-sbim-asbai-sbp-rotavirus08022017-v2.pdf>. Acessado em: 01/11/2024.
29. Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Umetsu A, Kawamura N, Ikeda K, et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Jul;100(1):130-4. doi: 10.1016/S0091-6749(97)70204-5.
30. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, et al.; VAERS Team. US Vaccine Adverse Event Reporting System. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2002 Dec;110(6):e71. doi: 10.1542/peds.110.6.e71.
31. 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;23(5):664-7. doi:10.1016/j.vaccine.2004.06.042.
32. Nicaise-Roland P, Granger V, Soria A, Barbaud A, Pallardy M, Chollet-Martin S, et al. Immediate hypersensitivity to COVID-19 vaccines: Focus on biological diagnosis. *Front Allergy*. 2022 Sep 30;3:1007602. doi: 10.3389/falgy.2022.1007602.
33. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy*. 2016 Jul;46(7):907-22. doi: 10.1111/cea.12760.
34. Loughlin AM, Marchant CD, Adams W, Barnett E, Baxter R, Black S, et al. Causality assessment of adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2012 Nov 26;30(50):7253-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.09.074.
35. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2011;60(2):1-64.
36. Ma L, Du X, Dong Y, Peng L, Han X, Lyu J, et al. First case of Stevens-Johnson syndrome after rabies vaccination. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Apr;84(4):803-5. doi: 10.1111/bcp.13512.
37. Christou EM, Wargon O. Stevens-Johnson syndrome after varicella vaccination. *Med J Aust*. 2012;196(4):240-1. doi:10.5694/mja11.11484.
38. Chahal D, Aleshin M, Turegano M, Chiu M, Worswick S. Vaccine-induced toxic epidermal necrolysis: a case and systematic review. *Dermatol Online J*. 2018;24(1). doi:10.5070/D3241037941.
39. Keller N, Gilad O, Marom D, Marcus N, Garty BZ. Nonbullous Erythema Multiforme in Hospitalized Children: A 10-Year Survey. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(5):701-3. doi:10.1111/pde.12659.
40. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):239-45. doi:10.1016/j.jaad.2014.06.026.
41. Stone Jr CA, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(12):2694-706. doi:10.1111/bcp.14112.
42. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):66-73. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.030.
43. Peng B, Wei M, Zhu FC, Li JX. The vaccines-associated Arthus reaction. *Hum Vaccines Immunother*. 2019;15(11):2769-77. doi:10.1080/21645515.2019.1602435.
44. Pool V, Mege L, Abou-Ali A. Arthus Reaction as an Adverse Event Following Tdap Vaccination. *Vaccines*. 2020;8(3):385. doi:10.3390/vaccines8030385.
45. Willison HJ, Jacobs BC, Doorn PA van. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2016;388(10045):717-27. doi:10.1016/S0140-6736(16)00339-1.
46. Brasil, Ministério da Saúde. Painel de Monitoramento das Arboviroses [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses/painel>. Acessado em: 28/08/2024.
47. Yang F, Schildhauer S, Billeter SA, Hardstone Yoshimizu M, Payne R, Pakingan MJ, et al. Insecticide Resistance Status of Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) in California by Biochemical Assays. *J Med Entomol*. 2020 Jul 4;57(4):1176-83. doi: 10.1093/jme/tjaa031.
48. Barcellos C, Matos V, Lana RM, Lowe R. Climate change, thermal anomalies, and the recent progression of dengue in Brazil. *Sci Rep*. 2024;14(1):5948. doi:10.1038/s41598-024-56044-y
49. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2024 Feb;12(2):e257-e270. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00522-3.
50. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical safety experience of TAK-003 for dengue fever: a new tetravalent live attenuated vaccine candidate. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1350-e1359. doi:10.1093/cid/ciac418.

51. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Segurança da vacina Qdenga [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/seguranca-da-vacina-qdenga>. Acessado em: 29/08/2024.
52. Percio J, Kobayashi CD, Silva RMA, Marinho AKBB, Capovilla L, Andrade PHS, et al. Safety signal detected: Anaphylaxis after attenuated dengue vaccine (TAK-003) - Brazil, march 1, 2023-march 11, 2024. *Vaccine*. 2024 Dec 2;42(26):126407. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126407.
53. Brasil, Ministério da Saúde. Nota Técnica N° 7/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contenido/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-7-2024-cgfam-dpni-svsa-ms/view>. Acessado em: 29/08/2024.
54. Krantz MS, Liu Y, Phillips EJ, Stone CA. COVID-19 vaccine anaphylaxis: PEG or not? *Allergy*. 2021;76(6):1934-7. doi:10.1111/all.14722.
55. Guerrini G, Gioria S, Sauer AV, Lucchesi S, Montagnani F, Pastore G, et al. Monitoring Anti-PEG Antibodies Level upon Repeated Lipid Nanoparticle-Based COVID-19 Vaccine Administration. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 9;23(16):8838. doi: 10.3390/ijms23168838.
56. Lukawska J, Mandaliya D, Chan AWE, Foggitt A, Bidder T, Harvey J, et al. Anaphylaxis to trometamol excipient in gadolinium-based contrast agents for clinical imaging. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Mar;7(3):1086-7. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.035.
57. Guler S, Ertok I, Sahin NY, Ramadan H, Katirci Y. Anaphylaxis after intravenous infusion of dexketoprofen trometamol. *Turk J Emerg Med*. 2016;16(3):132-3. doi:10.1016/j.tjem.2016.09.003.
58. Maltezou HC, Anastassopoulou C, Hatziantoniou S, Poland GA, Tsakris A. Anaphylaxis rates associated with COVID-19 vaccines are comparable to those of other vaccines. *Vaccine*. 2022;40(2):183-6. doi:10.1016/j.vaccine.2021.11.066.
59. Boufidou F, Hatziantoniou S, Theodoridou K, Maltezou HC, Vasileiou K, Anastassopoulou C, et al. Anaphylactic Reactions to COVID-19 Vaccines: An Updated Assessment Based on Pharmacovigilance Data. *Vaccines (Basel)*. 2023 Mar 8;11(3):613. doi: 10.3390/vaccines11030613.
60. Baeck M, Marot L, Belkhir L. Delayed large local reactions to mRNA vaccines. *N Engl J Med*. 2021;384(24):e98. doi:10.1056/NEJMc2104751.
61. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, Robinson LB, Wolfson AR, Foreman RK, et al. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1273-7. doi: 10.1056/NEJMc2102131.
62. Samarakoon U, Alvarez-Arango S, Blumenthal KG. Delayed Large Local Reactions to mRNA Covid-19 Vaccines in Blacks, Indigenous Persons, and People of Color. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):662-4. doi: 10.1056/NEJMc2108620.
63. Higashino T, Yamazaki Y, Senda S, Satou Y, Yonekura Y, Imai K, et al. Assessment of Delayed Large Local Reactions After the First Dose of the SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Japan. *JAMA Dermatol*. 2022 Aug 1;158(8):923-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.2088.
64. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al.; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403-16. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
65. Global Initiative for Asthma. 2024 Global Initiative for Asthma (GINA) report: global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf. Acessado em: 29/08/2024.
66. Brasil, Ministério da Saúde. Em 2021, SUS registrou 1,3 milhão de atendimentos a pacientes com asma na Atenção Primária à Saúde [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/em-2021-sus-registrou-1-3-milhao-de-atendimentos-a-pacientes-com-asma-na-atencao-primaria-a-saude-1>. Acessado em: 26/08/2024.
67. Marques CPC, Bloise RF, Lopes LBM, Godói LF, Souza PRP, Santa Rosa IM, et al. Epidemiologia da asma no Brasil, no período de 2016 a 2020. *Res Soc Dev*. 2022;11(8):e5211828825-e5211828825. doi:10.33448/rsd-v11i8.28825.
68. Ritchie AI, Jackson DJ, Edwards MR, Johnston SL. Airway epithelial orchestration of innate immune function in response to virus infection. A focus on asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 1:S55-63. doi:10.1513/AnnalsATS.201507-421MG.
69. Gill MA, Bajwa G, George TA, Dong CC, Dougherty II, Jiang N, et al. Counterregulation between the FcεpsilonRI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*. 2010 Jun 1;184(11):5999-6006. doi: 10.4049/jimmunol.0901194.
70. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011 Apr;66(4):458-68. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x.
71. Wark PAB. Why are people with asthma more susceptible to influenza? *Eur Respir J*. 2019;54(4). doi:10.1183/13993003.01748-2019.
72. Vasileiou E, Sheikh A, Butler CC, Robertson C, Kavanagh K, Englishby T, et al. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness in People With Asthma: A National Test-Negative Design Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 23;71(7):e94-e104. doi: 10.1093/cid/ciz1086.
73. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14;371(7):635-45. doi: 10.1056/NEJMoa1315727.
74. Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, Landolfi V, Talbot HK, QHD00013 Study Group. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine*. 2019;37(39):5825-34. doi:10.1016/j.vaccine.2019.08.016.
75. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2020. Package Insert – Fluzone High-Dose Quadrivalent. Sanofi Pasteur [Internet]. Disponível em: www.fda.gov/media/132238/download. Acessado em: 26/08/2024.
76. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al.; Respiratory Virus Global Epidemiology Network; Nair H; RESCEU investigators. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 May 28;399(10340):2047-64. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0.
77. Shi T, Vennard S, Jasiewicz F, Brogden R, Nair H; RESCEU Investigators. Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus related Acute Respiratory Infections in Adults With Comorbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*. 2022 Aug 12;226(Suppl 1):S17-S21. doi: 10.1093/infdis/jiab040.
78. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, Steiner C, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis*. 2012 May;54(10):1427-36. doi: 10.1093/cid/cis211.
79. Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(10):1741-6. doi:10.1111/jpc.16197.
80. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadiq T, Chappell JD, Peebles RS Jr, Dupont WD, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet*. 2023 May 20;401(10389):1669-80. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00811-5.
81. Coutts J, Fullarton J, Morris C, Grubb E, Buchan S, Rodgers-Gray B, et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2020 May;55(5):1104-10. doi: 10.1002/ppul.24676.

82. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al.; AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604.
83. Feldman RG, Antonelli-Incalzi R, Steenackers K, Lee DG, Papi A, Ison MG, et al.; AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Is Efficacious in Older Adults With Underlying Medical Conditions. *Clin Infect Dis*. 2024 Jan 25;78(1):202-9. doi: 10.1093/cid/ciad471.
84. Ison MG, Papi A, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. 1936. Efficacy of One Dose of the Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Adults > 60 Years of Age Persists for 2 RSV Seasons. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Nov 27;10(Suppl 2):ofad500.2467. doi: 10.1093/ofid/ofad500.2467.
85. National Library of Medicine. DailyMed. SYNAGIS- palivizumab injection, solution [Internet]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=3a0096c7-8139-44cd-bba4-520ab05c2cb2>. Acessado em: 16/10/2024.
86. Gonzales T, Bergamasco A, Cristarella T, Goyer C, Wojdyla M, Oladapo A, et al. Effectiveness and Safety of Palivizumab for the Prevention of Serious Lower Respiratory Tract Infection Caused by Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review. *Am J Perinatol*. 2024 May;41(S 01):e1107-e1115. doi: 10.1055/a-1990-2633.
87. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowski JB, Madhi SA, Manzoni P, et al.; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020 Jul 30;383(5):415-25. doi: 10.1056/NEJMoa1913556.
88. Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J, et al. Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2):e230023. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0023.
89. Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al.; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022 Mar 3;386(9):837-46. doi: 10.1056/NEJMoa2110275.
90. Scelfo C, Menzella F, Fontana M, Ghidoni G, Galeone C, Facciolo NC. Pneumonia and invasive pneumococcal diseases: the role of pneumococcal conjugate vaccine in the era of multi-drug resistance. *Vaccines*. 2021;9(5):420. doi:10.3390/vaccines9050420.
91. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al.; Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009 Sep 12;374(9693):893-902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.
92. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes: invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. *J Korean Med Sci*. 2013;28(1):4-15. doi:10.3346/jkms.2013.28.1.4.
93. Li L, Cheng Y, Tu X, Yang J, Wang C, Zhang M, et al. Association between asthma and invasive pneumococcal disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 Nov 10;16(1):94. doi: 10.1186/s13223-020-00492-4.
94. Castro-Rodriguez JA, Abarca K, Forno E. Asthma and the risk of invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20191200. doi:10.1542/peds.2019-1200.
95. Czaicki N, Bigaj J, Zielonka TM. Pneumococcal vaccine in adult asthma patients. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1289:55-62. doi:10.1007/5584_2020_562.
96. CDC. Pneumococcal disease. Summary of risk-based pneumococcal vaccination recommendations [Internet]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/risk-indications.html>. Acessado em: 27/08/2024.
97. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD000422. doi:10.1002/14651858.CD000422.pub3.
98. Gladstone RA, Jefferies JM, Tocheva AS, Beard KR, Garley D, Chong WW, et al. Five winters of pneumococcal serotype replacement in UK carriage following PCV introduction. *Vaccine*. 2015 Apr 21;33(17):2015-21. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.012.
99. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984-9. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-206780.
100. Costa VC, Barreto MP, Andrade MCC, Lopes SMS, Nascimento MML, Carvalho FP, et al. Asma como fator de risco para infecção por COVID-19 em crianças: uma revisão integrativa. *Enferm Bras*. 2023;22(4):492-506. doi: 10.33233/eb.v22i4.5284.
101. Shi T, Pan J, Katikireddi SV, McCowan C, Kerr S, Agrawal U, et al.; Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. Risk of COVID-19 hospital admission among children aged 5-17 years with asthma in Scotland: a national incident cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022 Feb;10(2):191-8. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00491-4.
102. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
103. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, Lipworth BJ, Johnston SL, Nguyen-Van-Tam JS, et al.; ISARIC investigators. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol UK. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul;9(7):699-711. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00013-8.
104. Brasil, Ministério da Saúde. Esquema vacinal Covid-19 [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/esquemas-vacinais/esquema-vacinal-covid-19/view>. Acessado em: 27/08/2024.
105. Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, Terreehorst I, Brockow K, Eigenmann PA. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(4):394-403. doi:10.1111/pai.12132.
106. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL, et al.; Hypersensitivity Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3):e771-7. doi: 10.1542/peds.2008-1002.
107. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contudo/publicacoes/svsa/vacinacao-imunizacao-pni/manual_eventos-_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf/view. Acessado em: 16/10/2024.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:

Claudia França Cavalcante Valente

E-mail: claudiafcvalente@gmail.com