pubvet
MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
ISSN 1982-1263
https://doi.org/10.31533/pubvet.v13n8a398.1-14

Vacinas e suas reações adversas: revisão

Sarah Rodrigues Chagas[1], Mariana Dall'Agnol[2], Andréia Vanessa Cândida Pessoa[3], Eduardo de Paula Nascente[1], Manuel Guillermo Ramis-Vidal[4], Lívia Mendonça Pascoal[5]

[1]Aluna do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Federal de Goiás. Goiânia – GO, Brasil.
[2]Residente em Sanidade Animal na Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia. Goiânia – GO, Brasil.
[3]Aluna de Medicina Veterinária na Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia. Goiânia – GO, Brasil.
[4]Professor titular na Universidad de Murcia, Facultad de Veterinária, Departamento de Cría y Salud Animal. Murcia – UM, Espanha.
[5]Professora adjunta na Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva. Goiânia – GO, Brasil.
**Autor para correspondência, E-mail: sarahchagas94@gmail.com*

Resumo. As vacinas são ferramentas que objetivam proteger um indivíduo ou população de uma determinada doença. Elas simulam uma infecção natural e assim conseguem estimular o sistema imune. Elas podem ser divididas em vivas atenuadas e inativadas, ambas sendo compostas basicamente por antígenos e excipientes, no qual estão contidos os adjuvantes. Esses componentes podem causar reações adversas indesejáveis locais ou sistêmicas, que variam de leve a severa de acordo com os componentes vacinais ou de acordo com a sensibilidade do animal ou pessoa vacinada. O objetivo dessa revisão de literatura é mostrar os mecanismos de funcionamento de vacinas, como reage o sistema imunológico, porque ocorrem as reações vacinais adversas e quais são os principais tipos de reações adversas.

Palavras chave: efeito colateral, prevenção de doenças, reação pós-vacinal, resposta exacerbada, sistema imune

Vaccines and its adverse reactions: a review

Abstract. Vaccines are tools that aim to protect an individual or population from a particular disease. They imitate a natural infection and then can stimulate the immune system. They can be divided into live attenuated and inactivated, both consisting of antigens and excipients, that includes the adjuvants. These components may cause local or systemic undesirable adverse reactions, which vary from mild to severe according to vaccine components or the sensitivity of the animal or person. This literature review aims to show the vaccine mechanisms, how the immune system reacts, why adverse vaccine reactions occur and what are the main types of adverse reactions.

Keywords: disease prevention, exacerbated inflammatory response, immune system, post-vaccination effect, side effects

Vacunas y sus reacciones adversas: revisión

Resumen. Las vacunas son herramientas que tienen como objetivo proteger a un individuo o población de una enfermedad. Simulan una infección natural y, por lo tanto, pueden estimular el sistema inmunológico. Se puede dividirlas en vivas atenuadas e inactivadas y son compuestas de antígenos y excipientes, que contienen los adyuvantes. Estos componentes pueden causar reacciones adversas indeseables locales o sistémicas, que varían de leves hasta graves de acuerdo con los componentes de la vacuna o la sensibilidad del animal o de la persona vacunada. Esta revisión de literatura tiene el objetivo de mostrar

los mecanismos del funcionamiento de la vacuna, cómo reacciona el sistema inmunológico, por qué se producen reacciones adversas a la vacuna y cuáles son los principales tipos de reacciones adversas.

Palabras clave: efecto colateral, prevención de enfermedades, reacción post-vacunal, respuesta inflamatoria exacerbada, sistema inmune

Introdução

O sistema imune é o responsável pela defesa do organismo frente a microrganismos invasores. É composto por diversos mecanismos complexos, e pode ser basicamente dividido em duas principais frentes de defesa, o sistema imune inato e o sistema imune adaptativo (Tizard, 2014). O sistema imune inato é o primeiro a ser acionado para o combate de patógenos e consegue eliminar a grande maioria deles (Zinkernagel, 2003). No caso de os microrganismos conseguirem ultrapassá-lo, o sistema imune adaptativo entra em ação. São características desse sistema uma resposta altamente específica frente aos invasores e a sua capacidade de memória (Tizard, 2014).

A memória, capacidade de aprender com o processo e agir de maneira mais rápida e eficaz em infecções posteriores são os pontos chaves em que se baseia o funcionamento das vacinas e o motivo pelo qual elas são consideradas ferramentas de sucesso na saúde humana e animal (Zinkernagel, 2003).

O objetivo das vacinas é proteger o indivíduo de uma doença ou tornar sinais clínicos mais brandos. Os antígenos vacinais mimetizam uma infecção natural, ativando linfócitos T e/ou B, que são os principais atores envolvidos na resposta celular e humoral, respectivamente. Em um segundo contato com o antígeno, seja ele vacinal ou natural, as células de memória conseguem identificá-lo rapidamente e agem com grande eficácia, impedindo multiplicação exacerbada do patógeno e, consequentemente, que ele cause sinais clínicos (Mesquita Júnior et al., 2010). Existem basicamente dois tipos de vacinas, as viva-atenuadas e as inativadas. A primeira é composta por microrganismos vivos; enquanto a segunda por patógenos inteiros mortos ou por parte deles. O tipo de vacina influencia diretamente na eficácia vacinal. Vacinas inativadas estimulam com menor intensidade o sistema imune quando comparadas às vacinas viva-atenuadas (CDC, 2016). Por esse motivo, no caso de vacinas inativadas, adjuvantes podem ser necessários para incrementar a resposta vacinal (Christensen, 2016). Por outro lado, quanto mais estimulam o sistema imune, mais reações adversas às vacinas podem causar. Esse é um grande desafio que o desenvolvimento das vacinas enfrenta: estimular uma resposta adaptativa, com produção de memória, sem estimular o sistema imune inato, ligado à grande parte das reações adversas (Tizard, 2014).

As reações adversas podem estar ligadas à toxicidade normal da vacina, acontecendo como parte da resposta imune. Porém, mesmo consideradas normais, há uma baixa aceitação da população frente a esses efeitos colaterais. As reações podem também ser respostas inadequadas às vacinas, variando de leves à graves e podendo levar o indivíduo a óbito (Tizard, 2014). Essas são raras, mas devido aos transtornos e lesões causadas, são altamente indesejadas (WHO, 2013).

Frente a isso, objetiva-se compreender melhor o funcionamento das vacinas, entendendo o porquê da ocorrência de reações vacinais adversas e quais são os tipos de efeitos colaterais que elas podem causar.

Entendendo o funcionamento do sistema imune

Para se proteger, o organismo lança mão de inúmeros mecanismos de defesa. O conjunto desses mecanismos é denominado sistema imune. Esse sistema é o que protege o organismo das invasões diárias e, portanto, torna-se essencial à manutenção da vida. São duas grandes frentes de defesa, sendo elas a (1) imunidade inata e a (2) imunidade adaptativa (Tizard, 2014).

Imunidade inata

A imunidade inata constitui a primeira linha de defesa do organismo. Caracteriza- se por ser um sistema de resposta inespecífica e que responde rapidamente à invasão microbiana (Gutiérrez et al., 2015; Tizard, 2014), sendo responsável por cerca de 95% da defesa do organismo (Zinkernagel, 2003).

As barreiras físicas impedem a entrada de microrganismos no corpo. A pele íntegra é a maior e mais eficiente delas. Ainda, caso haja lesão, abrindo uma porta de entrada para invasores, a cicatrização

garante o rápido reparo. Nos tratos respiratório e gastrointestinal há outros mecanismos físicos, como tosse, espirro e fluxo de muco no primeiro, e vômito e diarreia no segundo. Também há os microrganismos comensais que se aderem às superfícies corpóreas, impedindo a adesão de microrganismos patogênicos (Tizard, 2014).

Quando um patógeno invasor consegue ultrapassar as barreiras físicas, entram em ação os componentes inatos internos. Trata-se de componentes celulares como os monócitos, fagócitos e as *natural killers* (NK); e também de fatores solúveis, que são o sistema complemento e algumas citocinas (Tizard, 2014). Juntos, esses componentes conseguem reconhecer padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) por meio de receptores de reconhecimento de padrões (RRP), como os receptores *Toll-like* (TLRs) (Cruvinel et al., 2010). Os PAMPs estão presentes nos mais variados microrganismos, mas ausentes em tecidos próprios (Janeway, 2001). Uma vez identificados os PAMPs, é desencadeada uma série de mecanismos: fagocitose, ativação do sistema complemento, resposta inflamatória e eliminação de células alteradas pelas células NK (Gutiérrez et al., 2015).

O sistema imune inato não possui memória, portanto cada episódio de infecção é tratado como único. Independentemente da virulência do patógeno ou frequência com que ele invade o organismo, a resposta inata será sempre na mesma intensidade e duração. Por esse motivo, muitas vezes é gerada uma inflamação exacerbada frente a um microrganismo, causando dor e todos os outros típicos sinais da inflamação (Tizard, 2014). Quando a infecção não é eliminada por nenhum dos mecanismos da resposta inata, células e fluídos acumulados nos tecidos são drenados até os nódulos linfáticos locais, onde então se inicia a resposta imune adaptativa. Têm-se as células apresentadoras de antígenos como o elo entre o sistema imune inato e o adaptativo (Gutiérrez et al., 2015).

Imunidade adaptativa

A imunidade adaptativa (ou adquirida), por sua vez, seria um sistema de defesa mais refinado, muito recente na linha evolucionária dos seres vivos, presente apenas na classe dos vertebrados (Janeway, 2001). É capaz de reconhecer e eliminar patógenos e ainda aprender com o processo,o que é chamado de memória. Portanto, em infecções subsequentes pelo mesmo patógeno, o mesmo será destruído de forma mais rápida e eficaz, podendo até mesmo tornar o animal imune (Tizard, 2014). A memória imunológica é a base do sucesso das vacinas (Zinkernagel, 2003). Trata-se de um sistema complexo e de ativação mais lenta que a imunidade inata, mas que dificilmente é superado. O sistema imune adaptativo possui uma resposta dupla, sendo a (1) resposta imune humoral e a (2) resposta imune celular (Tizard, 2014).

A resposta imune humoral é específica para microrganismos extracelulares, sendo o linfócito B a principal célula envolvida. O primeiro contato com o antígeno, seja por infeção natural ou vacinação, leva à sensibilização de linfócitos B virgens, que em seguida se diferenciam em plasmócitos produtores de imunoglobulinas (Igs) e em linfócitos B de memória. Nessa resposta primária, observa-se um aumento discreto no nível de Igs específicas, seguido de um platô e depois de uma queda progressiva. Ao segundo contato com o antígeno, linfócitos B de memória gerados na resposta primária conseguem identificá-lo rapidamente, produzindo uma resposta mais intensa e duradoura em termos de produção de Igs. É o que se denomina resposta secundária (Gutiérrez et al., 2015; Mesquita Júnior et al., 2010).

Os linfócitos B conseguem identificar antígenos por meio do Receptor de Antígeno de Linfócito B (RCB). A maioria dos antígenos, ao se ligarem ao RCB, não consegue estimular a diferenciação dos linfócitos B sozinhos. Nesse caso, é necessária a ajuda dos linfócitos T auxiliadores (Th) e, por isso, esse tipo de antígenos é conhecido como "antígenos T-dependentes". Todavia, alguns antígenos não proteicos conseguem ativar sozinho o linfócito B, sendo então denominados "antígenos T-independentes". Todavia, sem a ajuda dos linfócitos Th, a resposta imune gerada é fraca e sem memória (Mesquita Júnior et al., 2010). Por esse motivo, é essencial que vacinas contenham "antígenos T dependentes", para que consigam estimular a produção de células de memória e conferir proteção ao indivíduo vacinado. Os plasmócitos possuem a função de secretar no meio extracelular as Igs, também conhecidas como anticorpos, que são glicoproteínas capazes de reagir de forma específica com antígenos de agentes invasores do organismo. As principais classes de Igs são: IgG, IgM, IgE, IgA e IgD, cada uma com diferentes funções e locais de atuação (Gutiérrez et al., 2015; Zinkernagel, 2003).

A IgG é o anticorpo característico da resposta imunes adaptativa secundária; enquanto a IgM é produzida nas respostas primárias. Ambos participam da neutralização e opsonização do antígeno e da ativação do sistema complemento. A IgE é característico das alergias e da proteção frente a helmintos, e o IgA é encontrado nas secreções corporais, estando relacionado com a proteção de mucosas. A IgD é um anticorpo de superfície, presente principalmente nos linfócitos B, desempenhando função de um RCB (Schroeder Junior & Cavacini, 2010).

A resposta imune celular se refere aos linfócitos T. Essas células se diferenciam em dois tipos celulares que possuem funções distintas. Tem-se, então, o linfócito T citotóxico ou CD8+ (Tc), especialista em identificar e destruir células anormais ou infectadas com microrganismos intracelulares; e o linfócito Th auxiliador ou CD4+ (Th), que coopera na ativação de linfócitos B e Tc (Janeway, 2001). Os linfócitos T reconhecem pequenos peptídeos que são apresentados pelas células apresentadoras de antígenos, através de Moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC). Antígenos endógenos são apresentados unidos ao MHC classe I, e então identificados pelos linfócitos Tc. Já antígenos exógenos são associados ao MHC classe 2, presentes na maioria das células nucleadas, e identificados pelos linfócitos Th (Goldberg & Rizzo, 2015). Ao ser apresentado ao antígeno, o linfócito Th se diferencia em Th1 e Th2. O linfócito Th1 favorece a imunidade celular por meio da ativação do linfócito Tc, incremento de reações inflamatórias cônicas e ativação de macrófagos e neutrófilos para que fagocitem células com patógenos intra-celulares (Gutiérrez et al., 2015; Mesquita Júnior et al., 2010). O linfócito Tc, que reconheceu o antígeno apresentado pela célula apresentadora de antígenos, é ativado e se transforma em célula efetora de alta capacidade citolítica, tendo o auxílio de Th1. Na sequência, o linfócito Tc se liga à célula infectada com patógeno intracelular e induz sua apoptose por meio da liberação de perforinas e granzimas (Gutiérrez et al., 2015; Mesquita Júnior et al., 2010). O linfócito Th2, por sua vez, favorece a imunidade humoral. Ele se liga ao linfócito B que reconheceu o mesmo antígeno específico e estimula a sua diferenciação em plasmócito, produzindo assim anticorpos específicos. Ainda, por meio de secreção de interleucinas, o Th2 ativa mastócitos e eosinófilos (Gutiérrez et al., 2015; Mesquita Júnior et al., 2010).

Vacinas

Vacinas são importantes ferramentas contra doenças infeciosas, auxiliando na proteção de animais e na manutenção da sanidade de rebanhos (Gershwin, 2018). Também são reconhecidas como uma das ferramentas de maior sucesso na proteção da saúde pública (Zepp, 2010). A vacinação consiste na imunização ativa de um indivíduo, por meio da inoculação de um antígeno extraído de um microrganismo patogênico. A intensão é mimetizar uma infeção natural e conceder imunidade ou atenuação de sinais clínicos a uma determinada doença. Isso somente é possível graças à memória imunológica do sistema imune adaptativo, que consegue responder a uma segunda exposição ao antígeno de forma mais rápida e efetiva, com alto título de anticorpos e ativação de linfócitos T (Tizard, 2014).

Uma vacina ideal deve proporcionar uma imunidade eficaz e prolongada (estimular células de memória), conferir imunidade ao feto, ter preço acessível, ser estável, se adaptar a vacinação de populações, e não apresentar reações adversas (estimular imunidade adaptativa sem promover a inflamação relacionada com a imunidade inata). Todavia, a junção de todas essas características geralmente não é possível em um só produto (Tizard, 2014). A vacina é composta basicamente de duas partes: o (1) antígeno, responsável por estimular a resposta imune no organismo e os (2) excipientes, que podem ser adjuvantes (substâncias presentes com o intuito de potencializar a resposta imune) ou ainda conservantes e estabilizantes, relacionados com aumento do tempo de prateleira e melhora da estabilidade (Baxter, 2007). Existem ainda inúmeros os tipos de vacinas na atualidade. De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), prevalecem dois tipos básicos, (1) a viva-atenuada e (2) a inativada, ambas se subdividindo em outros tipos (CDC, 2016) (Figura 1).

Tanto a vacina viva atenuada quando a inativada possuem distintas vantagens e desvantagens. Algumas delas estão descritas no Quadro 1.

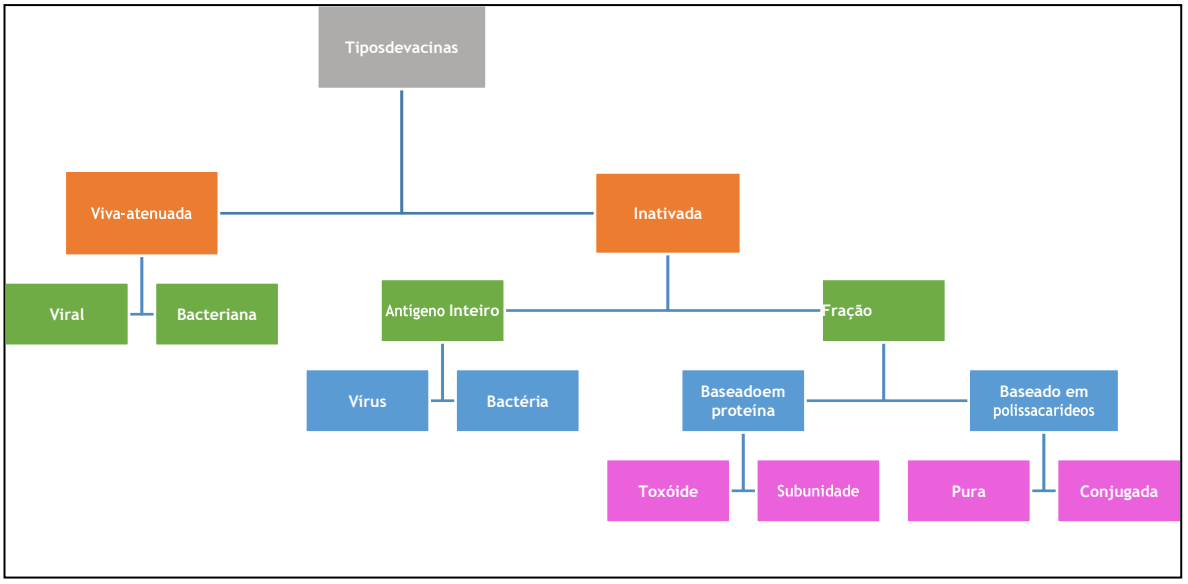

Figura 1. Tipos de vacinas existentes, com dois tipos básicos: viva-atenuada e inativada. **Fonte:** adaptado de CDC (2016).

Quadro 1. Vantagens e desvantagens características das vacinas vivas atenuada e inativadas.

Vacina viva-atenuada	Vacina inativada
Exige cuidados no armazenamento, principalmente uma temperatura adequada	Estáveis para o armazenamento
Não necessitam de adjuvantes	Necessitam de adjuvantes
Pode ocorrer reversão da virulência	Ausência de risco de reversão da virulência
Menor quantidade de doses da vacina	Maior quantidade de doses da vacina
Proteção mais duradoura	Necessidade de reforços periódicos

Fonte: adaptado de Tizard (2014).

Vacina viva-atenuada

Vacinas vivas atenuada são produzidas a partir da modificação de um microrganismo patogênico, via atenuação da virulência de um vírus ou bactéria. Tradicionalmente, os processos de atenuação se baseiam na passagem do microrganismo por repetidas culturas, em diferentes condições de temperatura, selecionando populações mutantes menos virulentas. A sua habilidade de replicação é mantida, porém é eliminada a capacidade de gerar doença (Josefsberg & Buckland, 2012). Como exemplos de vacinas vivas atenuada, tem-se as vacinas contra *Brucella abortus* e o vírus IBR, ambas em bovinos, e contra o vírus da Sindrome Reprodutiva e Respiratória dos Suínos (PRRS).

Para ser eficaz e conseguir estimular o sistema imune no indivíduo vacinado, o microrganismo atenuado precisa se replicar. A dose aplicada é, em geral, pequena, e as células de defesa somente conseguem identificar a bactéria ou vírus após a sua replicação, quando então atingem quantidade suficiente para serem detectados (CDC, 2016). Portanto, cuidados devem ser tomados em seu armazenamento. Qualquer condição inadequada que inviabilize o crescimento e replicação do microrganismo no indivíduo vacinado pode tornar a vacina ineficaz (CDC, 2016; Tizard, 2014)).

A resposta imune gerada pela vacina viva atenuada é diferente quando são comparados vírus e bactérias. Em relação aos vírus, pelo fato de serem microrganismos intracelulares (endógenos), são recrutados linfócitos Tc e linfócitos Th1, responsáveis pela resposta imune celular específica. Caso o antígeno seja encontrado disperso no tecido, linfócitos Th2 conseguem identifica-lo e desencadear a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos secretores de anticorpos e em linfócitos B de memória (Tizard, 2014). A resposta imune estimulada pela vacina viral viva-atenuada é a mesma desencadeada por uma infecção viral natural. O mesmo não acontece com vírus inativados, uma vez que esses são reconhecidos como antígenos exógenos e estimulam apenas resposta de linfócitos Th2 e linfócitos B (Baxter, 2007).

No caso de vacinas bacterianas, a resposta imune é mediada por linfócitos Th2, que ao se ligarem aos linfócitos B, promovem a sua diferenciação em plasmócitos secretores de anticorpos, desencadeando uma resposta imune humoral (Tizard, 2014). Teoricamente, vacinas bacterianas vivas atenuada e inativadas deveriam desencadear resposta idêntica no organismo, visto que ambas trazem antígenos exógenos. Todavia, vacinas bacterianas vivas atenuada também são mais eficazes quando comparadas às vacinas inativadas. Sabe-se que quanto mais similar o antígeno vacinal é do microrganismo que causa a doença, melhor é a resposta imune desencadeada. Mas, os porquês desse fato não estão totalmente elucidados (CDC, 2016).

Recentemente, foi demonstrado que ligantes do TLR 8, como RNA, presentes em bactérias vivas, induzem a produção de IL-12, que desencadeia a diferenciação do linfócito Th em Th2. O linfócito Th2, por sua vez, é um dos responsáveis por promover a diferenciação do linfócito B em plasmócito, que libera anticorpos específicos. O mesmo não acontece com bactérias mortas, pois essas não possuem RNA ligante de TLR8. Dessa forma, patógenos inativados induzem resposta humoral pouco efetiva, impactando consideravelmente na resposta vacinal (Ugolini et al., 2018). Apesar de mais eficazes, uma desvantagem desse tipo de vacina é a possibilidade de causar a doença para qual foi desenvolvida para proteger. Pode ocorrer reversão da virulência do patógeno vacinal ou ainda, no caso de indivíduos imunocomprometidos, pode ocorrer multiplicação exacerbada do microrganismo, causando doença (Baxter, 2007). Em todo caso, na maioria das vezes quando isso ocorre, os sinais clínicos manifestados são mais brandos, sendo relatados como reação vacinal adversa (CDC, 2016).

Vacina inativada

Vacinas inativadas são produzidas normalmente a partir da inativação (morte) de culturas de vírus e bactérias cultivadas em laboratório, seja por calor ou por substâncias químicas. Deve-se manter o máximo possível a similaridade com o microrganismo vivo para manter a antigenicidade. O formaldeído é uma das substâncias químicas mais comuns a serem utilizadas na inativação, conferindo rigidez estrutural. Agentes aniquilantes, como óxido de etileno, também são bastante utilizados, pois interagem com os ácidos nucléicos e não com proteínas de superfície, mantendo assim a antigenicidade (CDC, 2016; Tizard, 2014).

São várias as tecnologias usadas na produção de vacinas inativadas, cada uma com algumas características específicas. Vacinas a base de proteína possuem característica de aumentar o título de anticorpos a cada dose aplicada, o que não acontece com vacinas puras baseadas em polissacarídeos. Isso se deve ao fato do último ser antígeno T-independente, resultando em uma resposta imune fraca. Todavia, com o processo de conjugação, formando um antígeno polissacarídeo conjugado a uma proteína, a resposta imune passa a ser antígeno T-dependente e, consequentemente, melhor (CDC, 2016). As vacinas a base de proteína podem ainda ser do tipo toxóide, que se trata da toxina inativada; ou ainda de subunidade, onde apenas fração do microrganismo é adicionada à vacina, e não o microrganismo inteiro (Tizard, 2014).

Para exemplificar tipos de vacinas inativadas, tem-se a vacina contra parvovirose, leptospirose e erisipela em suínos, contra o vírus da raiva em diversas espécies de animais domésticos e contra o vírus da febre aftosa em bovinos. Antígenos inativados não são capazes de se replicar no indivíduo vacinado e, por isso, as vacinas desse tipo devem conter uma quantidade maior de antígenos quando comparadas com as vacinas vivas, para que consigam estimular o sistema imune (CDC, 2016). Muitas vezes, é necessária a adição de adjuvantes, substâncias que incrementam a resposta imune (Gupta et al., 1993). Nesse cenário, vírus e bactérias inativadas são identificados pelo sistema imune como organismos exógenos, estimulando o mesmo tipo de resposta imune. São ativados linfócitos Th2, que estimulam a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos, prevalecendo uma resposta baseada em anticorpos. Esse processo leva de cinco a 14 dias para acontecer. Porém, em exposição subsequente, há ativação dos linfócitos B de memória, e a resposta imune secundária de anticorpos IgG atinge o pico de produção em uma três dias (Baxter, 2007; Mesquita Júnior et al., 2010).

Outra característica das vacinas inativadas é a necessidade de mais de uma dose. A primeira dose apenas sensibiliza o organismo; enquanto a segunda e/ou terceira desenvolvem uma resposta imune protetiva. Pelo fato da resposta imune ser predominantemente humoral, é necessário alto título de anticorpos circulantes para que se consiga proteger um animal. Por esse motivo, muitas vezes são

necessários reforços vacinais periódicos para garantir proteção. Ainda, por desencadear resposta imune mais fraca, é importante o uso de adjuvantes para melhorar a resposta imune e aumentar o tempo de duração da proteção (Pasquale et al., 2015). Apesar de apresentarem resposta imune inferior às vivas atenuadas, as vacinas inativadas são mais seguras. Não há o risco de reversão da virulência, mesmo se tratando de indivíduos imunocomprometidos (CDC, 2016; Zepp, 2010). Também, são mais fáceis de armazenar e não existe o risco biológico para o vacinador (Tizard, 2014).

Adjuvantes

Os adjuvantes foram descobertos em um cenário em que se começou a desenvolver alternativas às vacinas vivas atenuadas, pois apesar de muito eficazes, causavam efeitos colaterais indesejáveis, como febre, sinais de inflamação locais e, às vezes, a própria doença. Surgiram então as vacinas inativadas: muito seguras; porém, quanto mais purificado era o antígeno, menor era sua imunogenicidade. Viu-se então a necessidade de potencializadores da imunidade, hoje denominados adjuvantes (Christensen, 2016; Gupta et al., 1993). Define-se como adjuvantes substâncias adicionadas às vacinas que potencializam a resposta imune do indivíduo. A palavra "adjuvante" é originária do latim *adjuvare*, que significa ajudar (Pasquale et al., 2015).

Os adjuvantes atuam no aumento da resposta imune adaptativa através da modulação ou aumento dos sinais envolvidos na ativação da imunidade inata (Garçon et al., 2011). Podem ser classificados de acordo com o seu modo de ação, sendo basicamente três grupos. São eles os (1) adjuvantes de depósito, (2) adjuvantes particulados e (3) adjuvantes imune-estimuladores. Pode ainda haver uma combinação entre dois ou mais adjuvantes de diferentes classes, buscando uma melhor estimulação do sistema imune (Tizard, 2014) (Figura 2).

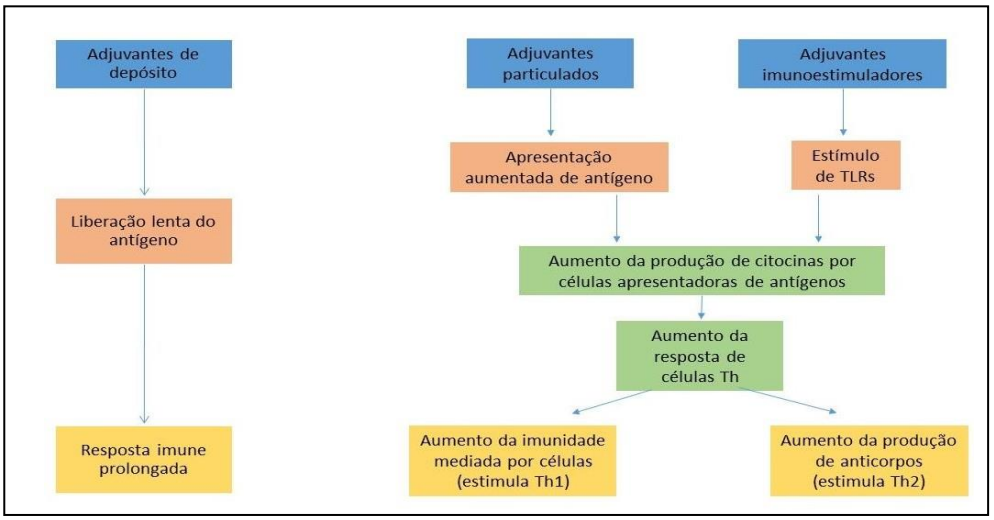

Figura 2. Classes de adjuvantes e seus diferentes mecanismos de ação para estimulação da resposta imune vacinal. **Fonte:** adaptado de Tizard (2014).

a) Adjuvantes de depósito

Os adjuvantes de depósito atuam retardando a eliminação dos antígenos. Quando uma vacina com antígenos combinados a esse tipo de adjuvante é injetada em um indivíduo, há a formação de um granuloma rico em macrófagos. O antígeno, que está dentro do granuloma, é liberado de forma gradativa para o organismo, o que propicia um estímulo antigênico prolongado. Por isso, antígenos que normalmente seriam degradados em poucos dias, conseguem permanecer no organismo por semanas (Gherardi et al., 2016; Tizard, 2014). Nesse grupo de adjuvantes, estão as emulsões água em óleo, pouco usadas devido à atividade irritante significativa do óleo mineral nos tecidos (Garçon et al., 2011) e os sais de alumínio, como hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio, sulfato de alumínio e potássio (*alum*), largamente utilizados na produção de vacinas. Os sais de alumínio induzem a resposta imune inata e a resposta humoral específica, ativando linfócitos Th2. Eles podem estar relacionados ao surgimento de reações adversas e algumas doenças autoimunes, como a miofascite macrofágica em humanos (Gherardi et al., 2016).

b) Adjuvantes particulados

Os adjuvantes particulados conseguem incorporar antígenos e formar partículas que são facilmente fagocitadas. Eles melhoram a sinalização dos antígenos vacinais, que são identificados, fagocitados, processados e apresentados aos linfócitos pelas células apresentadoras de antígenos. Como exemplo, têm-se os lipossomos, usados como adjuvantes nas vacinas contra influenza em humanos (Garçon et al., 2011).

c) Adjuvantes imunoestimuladores

Adjuvantes imunoestimuladores agem mediante ativação direta do sistema imune inato, por estímulo da produção de citocinas. Muitos desses adjuvantes incluem PAMPs na formulação, que são identificados pelos TLRs, ativando células apresentadoras de antígenos. Essas liberam citocinas e ativam a resposta imune adaptativa de linfócitos Th1 e ou Th2, a depender da substância. Como adjuvantes imunoestimuladores, tem-se lipopolissacarídeos bacterianos (LPS), muito eficazes como adjuvante, porém possuem alta toxicidade; algumas bactérias inativadas, como *Propionibacterium acnes*, que conseguem estimular resposta Th1 e Th2; e também saponinas, as quais passam por processo de purificação para minimizar a toxicidade, sem alterar a potente atividade adjuvante, sendo usadas nas vacinas contra leucemia felina e também nas de febre aftosa (Garçon et al., 2011; Tizard, 2014).

d) Outros adjuvantes

Outro adjuvante importante é a emulsão de óleo em água, mais potentes que os sais de alumínio. Apesar de atualmente ser usada em vacinas por todo o mundo, seu mecanismo de ação não está totalmente elucidado. Sabe-se que a ativação do sistema imune inato não é via TLRs. Sugere-se que são as gotículas lipídicas que disparam os sinais de ativação desse sistema. Vacinas contra o vírus da influenza H5N1 e H1N1 usam esse adjuvante (Giudice et al., 2018). A aplicação em animais destinados ao consumo humano não é recomendada, pois o óleo pode prejudicar a qualidade da carne (Tizard, 2014).

Em geral, a maior dificuldade de desenvolver adjuvantes é estimular a imunidade adaptativa, chave de uma boa eficácia vacinal, sem provocar resposta imune inata exacerbada, ligada ao que identificamos como reações adversas.

Reações adversas frente a vacinas

Uma reação adversa consiste em qualquer resposta prejudicial ou indesejável a um fármaco empregado na dose recomendada. Pode-se observar uma correlação direta entre o uso do medicamento e a ocorrência do problema (Azevedo, 2008). Esse conceito não deve ser confundido com o de evento adverso, definido como qualquer ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante ou logo após o uso/administração de um medicamento, mas que não necessariamente está relacionado com o fármaco. As reações adversas são consideradas um tipo de evento adverso, assim como inefetividade de um tratamento ou um evento coincidente com o uso do medicamento (febre que ocorre após vacinação contra tétano, mas que é decorrente de uma gripe) (Azevedo, 2008; WHO, 2013).

Vacinas, assim como qualquer fármaco, são passíveis de causarem reações adversas. Sabe-se que fatores como idade, sexo, raça, status imunológico e condições de saúde podem influenciar no seu aparecimento (Harper & Flanagan, 2018; Meyer, 2001). Elas podem ser classificadas como reações adversas de toxicidade normal e como respostas inadequadas. Ambas, por sua vez, podem ser subdividas em reações locais e sistêmicas. Vale ressaltar que essa classificação tem cunho didático, e que diferentes tipos de reação podem ocorrer simultaneamente (Tizard, 2014) (Figura 3).

A maioria das reações adversas está ligada à toxicidade normal da vacina, muitas vezes acontecendo como parte da resposta imune ao antígeno vacinal e considerado normal. Todavia, existe pouca aceitação da população frente a qualquer sinal adverso apresentado. Caso o protocolo vacinal exija mais de uma dose, sua eficácia pode ficar comprometida, visto que o paciente pode se recusar a receber as doses posteriores, temendo os efeitos colaterais. Como consequência, cada vez mais são pesquisadas vacinas que causem mínima reação possível, mas que continuem estimulando efetivamente o sistema de defesa (Martin et al., 2003; WHO, 2013).

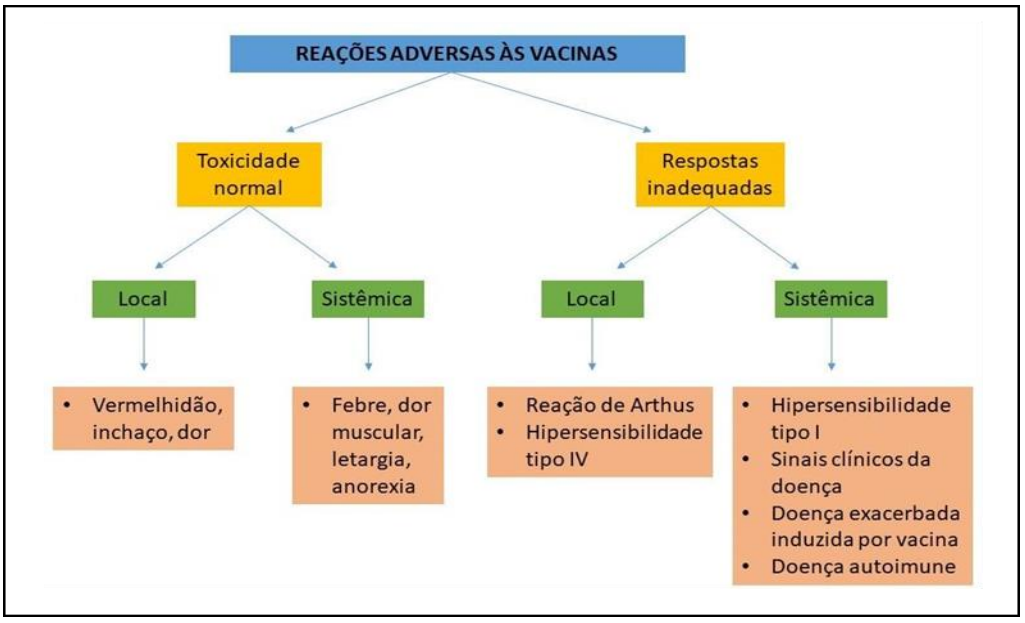

Figura 3. Esquema simplificado da classificação das reações vacinais adversas. **Fonte:** adaptado de Tizard (2014).

Mais raras que as reações de toxicidade normal, estão as respostas inadequadas. Elas podem ser severas, às vezes até mesmo fatais. Consequentemente, a tolerância da população é ainda menor frente a manifestação desses sinais (Martin et al., 2003; WHO, 2013) (Quadro 2).

Quadro 2. Comparação entre duas características das reações vacinais adversas: reações leves e graves.

Reações leves	Reações severas
Ocorrem em poucas horas após a aplicação	Em geral não resultam em problemas de longo prazo
Resolução rápida (um ou poucos dias), sem deixar sequela	Podem deixar sequela
Apresenta pouco risco ao indivíduo	Podem ser fatais
Podem ser locais: dor, inchaço e vermelhidão no local da injeção	Podem ser locais: reação de Arthus, hipersensibilidade tipo IV
Podem ser sistêmicas: febre e apatia	Podem ser sistêmicas: hipersensibilidade tipo I, doença exacerbada induzida por vacina, doença autoimune, sinais clínicos da doença.

Fonte: Adaptado de WHO (2013).

Reações adversas de toxicidade normal

As vacinas frequentemente causam reações inflamatórias e, por consequência, tem- se seus sinais clássicos no local da injeção: dor, inchaço e vermelhidão. Costumam surgir aproximadamente 24 horas após aplicação e podem durar cerca de uma semana. Em geral, não deixam sequelas no local (Tizard, 2014). A depender dos componentes vacinais, as reações manifestadas podem ser também sistêmicas, cursando com sinais como febre, letargia, dor muscular e anorexia. As causas dessas reações inespecíficas podem ser exposição às endotoxinas do antígeno vacinal, toxicidade do adjuvante e a replicação do microrganismo no caso de vacinas vivas atenuadas (Meyer, 2001). Em geral, essas reações são transitórias e sem maiores transtornos, porém, podem ser suficientes para causar aborto em gestantes. A decisão de imunizar ou não uma paciente gestante deve ser baseada nos riscos e benefícios que o procedimento traz. O risco da doença para a mãe e o feto deve ser levado em conta, sabendo que anticorpos podem ser transferidos passivamente para o feto via placenta ou colostro, aumentando sua proteção (Martin et al., 2003). Atualmente, a vacinação contra influenza é recomendada para mulheres no terço final da gestação, pois os benefícios superam os riscos. Todavia, vacinas contra sarampo, caxumba, rubéola e varíola são contraindicadas na gravidez, podendo trazer consequências à manutenção da gravidez e à saúde do feto (Martin et al., 2003). Na medicina veterinária, vacinas como rinite atrófica suína são administradas na fêmea no terço final da gestação, visando garantir a transferência de anticorpos para a prole via colostro. Porém, no caso de vacinas múltiplas para cães, recomenda-se evitar a aplicação em cadelas prenhas.

Reações adversas – respostas inadequadas

a) Reação de Arthus

Consiste em uma reação adversa local, mediada por imuno complexos: uma reação típica de hipersensibilidade tipo III. Ocorre quando uma vacina é injetada via subcutânea em um indivíduo que já possui um alto nível de IgG circulante contra os antígenos vacinais ou outros componentes da vacina (Siegrist, 2007; Tizard, 2014).

Em seguida, ocorre a formação de imuno complexos, que são depositados entre e ao redor das células endoteliais vasculares. Os imuno complexos ativam o sistema complemento, resultando na liberação de citocinas, levando a degranulação de mastócitos e a atração de neutrófilos para o local. O resultado é uma inflamação aguda, que se inicia com inchaço e vermelhidão local. Eventualmente, evolui para hemorragia local e trombose e, se severa, causa destruição tecidual local (Gershwin, 2018; Tizard, 2014). A reação de Arthus pode começar a aparecer em poucas horas ou em até 24 horas após vacinação. É um quadro que causa dor e, por isso, incômodo no paciente. Todavia, em geral, a resolução se dá após 2 ou 3 dias (Gershwin, 2018).

b) Hipersensibilidade tipo IV

Trata-se de uma resposta inflamatória local crônica, mediada por células, que costuma tardar mais de 24 horas a ser produzida após o contato com substância estranha. O pico da reação ocorre entre 72 e 96 horas (Siegrist, 2007). Células apresentadoras de antígenos identificam o corpo estranho e o apresentam para linfócitos Th1. Esses, por sua vez, secretam citocinas que ativam macrófagos e atraem para o local monócitos, mais linfócitos T e, em alguns casos, basófilos. Com o acúmulo de muitas células inflamatórias, tem-se inflamação crônica e granulomas no local da injeção (Gutiérrez et al., 2015). Adjuvantes de depósito que contém alumínio ou óleo, endotoxinas e antígenos podem levar à instalação desse quadro (Tizard, 2014).

c) Hipersensibilidade tipo I

Reações de hipersensibilidade tipo I (ou imediata), as alergias, são uma resposta imune exacerbada e inapropriada frente a antígenos geralmente inócuos, denominados alérgenos. Os alérgenos são captados pelas células apresentadoras de antígenos e apresentados aos linfócitos Th, que se diferenciam em Th2 e ativam os linfócitos B, estimulando-os a se diferenciarem em plasmócitos e secretarem grande quantidade de IgE. As IgE, por sua vez, ao identificarem o alérgeno, se ligam a mastócitos e estimulam sua degranulação e liberação de mediadores inflamatórios. Têm-se então os sinais típicos das alergias, geralmente cutâneos: inchaço, vermelhidão, prurido, aumento da secreção de muco. Caso ocorra uma degranulação generalizada de mastócitos, é produzida uma reação inflamatória generalizada (anafilaxia), atingindo principalmente sistema respiratório e gastrointestinal e causando colapso circulatório, podendo levar a morte em pouco tempo (Gutiérrez et al., 2015). Em alguns indivíduos, componentes da vacina podem ser identificados pelo organismo como alérgenos e desencadearem uma resposta majoritariamente de IgE, o anticorpo envolvido nas alergias (Siegrist, 2007). O mais comum é a hipersensibilidades contra proteínas usadas como estabilizantes, como a gelatina, ou que estão presentes nos meios de cultura usados para o crescimento de bactéria ou vírus, como a proteína do ovo e do soro fetal bovino. Vacinas contra influenza e febre amarela são preparadas em ovos embrionados. A vacina antirrábica é preparada em soro fetal bovino e por esse motivo podem conter traços desses alérgenos (Gershwin, 2018; Martin et al., 2003; Ohmori et al., 2005). É quase impossível purificar o antígeno a um grau que elimine por completo proteínas indesejadas do produto final. Para a maioria dos indivíduos isso não é um problema, porém para pacientes atópicos, essas substâncias podem causar transtorno (Gershwin, 2018).

Alguns antibióticos, usados como conservantes de vacinas, também podem causar alergia. Neomicina, estreptomicina, polimixina e gentamicina são encontradas em algumas vacinas, diferentemente de penicilina e seus derivados, que não são adicionados às vacinas de maior uso. Dentre esses, a neomicina é o antibiótico mais comumente envolvido em reações adversas. Vacinas humanas contra poliomielite e rubéola, em geral, incluem neomicina, estreptomicina e polimixina na composição, enquanto a gentamicina é usada na fabricação de vacina contra Circovírus Suíno tipo 2 (Madaan & Maddox, 2003). Ainda, existe evidência de que a aplicação de vacinas de rotina (como parvovirose e

cinomose) em cães previamente diagnosticados portadores de alergia alimentar, aumenta o nível de IgE específico para os alérgenos que causam alergia alimentar, podendo agravar a condição alérgica do paciente (Tater et al., 2005).

d) Sinais clínicos da doença

Vacinas vivas atenuadas podem conter virulência residual e então causar alguns sinais clínicos da doença para qual o indivíduo foi imunizado. Quando isso ocorre, esses sinais pós-vacinais são classificados como um tipo de reação adversa à vacina. Em geral, são apenas sinais clínicos brandos; porém, existem relatos de desenvolvimento da doença clínica após vacinação (Meyer, 2001).

Alguns casos de animais que foram imunizados contra raiva (vacas, cães, gatos e raposas) e, após a vacinação, manifestaram sintomatologia compatível com a doença, já foram relatados (Vuta et al., 2016; Whetstone et al., 1984). Em todos eles, foram usadas vacinas vivas atenuadas. Após a vacinação, houve a manifestação dos sinais clínicos característicos da doença; seguido de óbito. Casos de crianças que foram vacinadas contra poliomielite e desenvolveram paralisia aconteceram em países que fazem o uso da vacina com o vírus vivo-atenuado (Alleman et al., 2018; Shishov et al., 2018). A chance de um indivíduo vacinado contra poliomielite desenvolver sinais da doença é raríssima e muito menor do que a chance de contrair o vírus por infecção natural. Todavia, alguns países que já conseguiram erradicar a doença lançam mão da vacina com vírus inativado, a qual é mais cara, não estimula tão bem o sistema imune, porém não apresenta risco de causar paralisia (WHO, 2013).

e) Doença exacerbada induzida por vacina

Apesar de não haver muita literatura disponível sobre doença exacerbada induzida por vacina; Gershwin (2018) relata como um tipo de reação adversa. Ao se vacinar um indivíduo, é esperado que o mesmo não desenvolvesse a doença em um subsequente contato com o patógeno, ou que ao menos sejam manifestados apenas sinais brandos da doença. Porém, apesar de muito raro, a vacina pode não apenas falhar na proteção do indivíduo, mas causar uma manifestação exacerbada dos sinais clínicos, um quadro mais severo do que o esperado em um indivíduo não vacinado. Essa reação adversa já foi descrita em bovinos, relacionado à vacina contra vírus sincicial respiratório bovino (Gershwin et al., 1998), em felinos, com a vacina contra peritonite infecciosa felina (PIF), causada por um coronavírus (Takano et al., 2008) e, em humanos, que foram vacinados contra dengue e desenvolveram febre hemorrágica e síndrome do choque (Verstraeten et al., 2008; Wang et al., 2017).

f) Doenças autoimunes

A correlação entre vacinas e doenças autoimunes não foi comprovada. Todavia, evidências limitadas sugerem uma associação entre vacinação excessiva e o desenvolvimento de doenças autoimune (Tizard, 2014). Algumas substâncias que contém metais, como os adjuvantes a base de alumínio, podem ser capazes de modificar epítopos autógenos. Com isso, linfócitos T podem reconhecê-los como estranhos e desencadear uma resposta autoimune com produção de auto-anticorpos. Todavia, a questão da presença de alumínio na maioria das vacinas e sua relação com o desenvolvimento de doenças é controverso. É verdade que esse metal, quando em excesso no organismo, pode ser neurotóxico, proinflamatório e imunotóxico. Porém, seres humanos e animais estão em contato com diversas outras fontes de alumínio, como água, alimentos e cosméticos, e não somente a vacina (Guimarães et al., 2015). O alumínio possui efeito acumulativo, podendo persistir por anos no corpo humano. Esse fator, combinado com exposições subsequentes, pode causar uma hiper estimulação do sistema imunológico. Entretanto, é provável que a ação sozinha das vacinas não seja suficiente para desencadear resposta autoimune. Devem estar associados alguns fatores de risco, como susceptibilidade genética e fatores ambientais (Guimarães et al., 2015). Tentou-se provar o uso de vacinas com adjuvante com sais de alumínio como causador de qualquer evento autoimune em adultos e adolescentes, mas não foi encontrada nenhuma relação entre os fatos (Verstraeten et al., 2008); Todavia, foi possível notar um aumento da ocorrência de algumas doenças autoimunes após a vacinação com vacinas virais: doenças reumáticas após vacina contra hepatite B (Maillefert et al., 1999) e Síndrome de Guillain-Barre após vacina contra influenza (Schonberger et al., 1979).

Nos animais domésticos, estudo avaliando o desenvolvimento de anemia hemolítica imunomediada em cães conseguiu relacionar o surgimento da doença após vacinação de múltiplos agentes, como

parvovirose, leptospirose e cinomose (Duval & Giger, 1996). Mas, outro estudo, ao levantar dados sobre 72 cães, não encontrou nenhuma relação temporal entre a vacinação e o surgimento da doença em questão (Carr et al., 2002).

Considerações finais

O sistema imune é um sistema complexo e sofisticado, que envolve diversos mecanismos para eliminação de patógenos invasores. O entendimento da resposta imune adaptativa e sua capacidade de memória possibilitou que as vacinas se tornassem casos de sucesso na saúde humana e veterinária, impedindo a doença e morte em milhões de indivíduos. No entanto, como todo medicamento, as vacinas podem causar reações adversas indesejáveis. A maioria dessas reações é leve, com resolução em poucos dias. Todavia, apesar de raros, podem ocorrer casos mais graves, levando às lesões teciduais causadas por inflamações exacerbadas, doenças autoimunes e até à morte. Por isso, muitos estudos são desenvolvidos nessa área, almejando o desenvolvimento de vacinas cada vez mais efetivas e que causem menor reação adversa possível. Em uma era em que efeitos colaterais são cada vez menos tolerados pela população, o desenvolvimento de novos produtos torna-se fundamental para garantir a aceitação de vacinas, sejam elas vacinas humanas ou veterinárias.

Referências bibliográficas

Alleman, M. M., Chitale, R., Burns, C. C., Iber, J., Dybdahl-Sissoko, N., Chen, Q. & Kavunga-Membo, H. (2018). Vaccine-derived poliovirus outbreaks and events—three provinces, Democratic Republic of the Congo, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(10):300-305.

Azevedo, V. A. C. (2008). Biotecnologia e biossegurança na produção de vacinas e kits diagnóstico. *Ciência Veterinária nos Trópicos*, 11126-129.

Baxter, D. (2007). Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing. *Occupational Medicine*, 57(8):552-556.

Carr, A. P., Panciera, D. L. & Kidd, L. (2002). Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(5):504-509.

CDC. (2016). *Principles of vaccination*. Atlanta, USA: Center for Disease Control and Prevention.

Christensen, D. (2016). Vaccine adjuvants: Why and how. *Human Vaccin Immunother*, 12(10):2709-2711.

Cruvinel, W. M., Mesquita Júnior, D., Araújo, J. A. P., Catelan, T. T. T., Souza, A. W. S. d., Silva, N. P. & Andrade, L. E. C. (2010). Immune system: Part I. Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(4):434-447.

Duval, D. & Giger, U. (1996). Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(5):290-295.

Garçon, N., Leroux-Roels, G. & Cheng, W.-F. (2011). Vaccine adjuvants. *Perspectives in Vaccinology*, 1(1):89-113.

Gershwin, L. J. (2018). Adverse Reactions to Vaccination: From Anaphylaxis to Autoimmunity. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 48(2):279-290.

Gershwin, L. J., Schelegle, E. S., Gunther, R. A., Anderson, M. L., Woolums, A. R., Larochelle, D. R. & Singer, R. S. (1998). A bovine model of vaccine enhanced respiratory syncytial virus pathophysiology. *Vaccine*, 16(11-12):1225-1236.

Gherardi, R. K., Aouizerate, J., Cadusseau, J., Yara, S. & Authier, F. J. (2016). Aluminum adjuvants of vaccines injected into the muscle: Normal fate, pathology and associated disease. *Morphologie*, 100(329):85-94.

Giudice, G., Rappuoli, R. & Didierlaurent, A. M. (2018). *Correlates of adjuvanticity: a review on adjuvants in licensed vaccines*. Paper presented at the Seminars in immunology.

Goldberg, A. C. & Rizzo, L. V. (2015). MHC structure and function− antigen presentation. Part 2. *Einstein*, 13(1):157-162.

Guimarães, L. E., Baker, B., Perricone, C. & Shoenfeld, Y. (2015). Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacological Research,* 100190-209.

Gupta, R. K., Relyveld, E. H., Lindblad, E. B., Bizzini, B., Ben-Efraim, S. & Gupta, C. K. (1993). Adjuvants—a balance between toxicity and adjuvanticity. *Vaccine,* 11(3):293-306.

Gutiérrez, M. M. B., Gutiérrez, J. A. O., Simón, M. T. C., Gómez, A. D., Bernal, G. D., Prieto, A. G. & Fernández, I. S. (2015). *Manual gráfico de imunologia e enfermidades infecciosas do cão e do gato*: MedVet.

Harper, A. & Flanagan, K. L. (2018). Effect of sex on vaccination outcomes: important but frequently overlooked. *Current opinion in pharmacology,* 41122-127.

Janeway, C. A. (2001). How the immune system works to protect the host from infection: a personal view. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 98(13):7461-7468.

Josefsberg, J. O. & Buckland, B. (2012). Vaccine process technology. *Biotechnology and Bioengineering,* 109(6):1443-1460.

Madaan, A. & Maddox, D. E. (2003). Vaccine allergy: diagnosis and management. *Immunology and Allergy Clinics,* 23(4):555-588.

Maillefert, J. F., Sibilia, J., Toussirot, E., Vignon, E., Eschard, J. P., Lorcerie, B. & Wendling, D. (1999). Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology,* 38(10):978-983.

Martin, B. L., Nelson, M. R., Hershey, J. N. & Engler, R. J. (2003). Adverse reactions to vaccines. *Clinic Reiew Allergy Immunologye,* 24(3):263-276.

Mesquita Júnior, D., Araújo, J. A. P., Catelan, T. T. T., Souza, A. W. S., Cruvinel, W. d. M., Andrade, L. E. C. & Silva, N. P. (2010). Immune system-part II: basis of the immunological response mediated by T and B lymphocytes. *Revista Brasileira de Reumatologia,* 50(5):552-580.

Meyer, E. K. (2001). Vaccine-associated adverse events. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice,* 31(3):493-514.

Ohmori, K., Masuda, K., Maeda, S., Kaburagi, Y., Kurata, K., Ohno, K. & Sakaguchi, M. (2005). IgE reactivity to vaccine components in dogs that developed immediate-type allergic reactions after vaccination. *Veterinary Immunology and Immunopathology,* 104(3-4):249-256.

Pasquale, A., Preiss, S., Silva, F. & Garçon, N. (2015). Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines,* 3(2):320-343.

Schonberger, L. B., Bregman, D. J., Sullivan-Bolyai, J. Z., Keenlyside, R. A., Ziegler, D. W., Retailliau, H. F. & Bryan, J. A. (1979). Guillain-Barré syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, United States, 1976–1977. *American Journal of Epidemiology,* 110(2):105-123.

Schroeder Junior, H. W. & Cavacini, L. (2010). Structure and function of immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology,* 125(2):S41-S52.

Shishov, A. S., Ivanova, O. E., Shakaryan, A. K., Kozlovskaya, L. I., Mitrophanova, I. V. & Shachgildyan, S. V. (2018). A case of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in an infant. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni SS Korsakova,* 118(4):84-89.

Siegrist, C. A. (2007). Mechanisms underlying adverse reactions to vaccines. *Journal of Comparative Pathology,* 137S46-S50.

Takano, T., Kawakami, C., Yamada, S., Satoh, R. & Hohdatsu, T. (2008). Antibody-dependent enhancement occurs upon re-infection with the identical serotype virus in feline infectious peritonitis virus infection. *Journal of Veterinary Medical Science,* 70(12):1315-1321.

Tater, K. C., Jackson, H. A., Paps, J. & Hammerberg, B. (2005). Effects of routine prophylactic vaccination or administration of aluminum adjuvant alone on allergen-specific serum IgE and IgG responses in allergic dogs. *American Journal of Veterinary Research,* 66(9):1572-1577.

Tizard, I. R. (2014). *Imunologia Veterinária: introdução*. São Paulo, Brasil: Editora Roca.

Ugolini, M., Gerhard, J., Burkert, S., Jensen, K. J., Georg, P., Ebner, F. & Bauer, L. (2018). Recognition of microbial viability via TLR8 drives T FH cell differentiation and vaccine responses. *Nature Immunology,* 19(4):386-396.

Verstraeten, T., Descamps, D., David, M.-P., Zahaf, T., Hardt, K., Izurieta, P. & Breuer, T. (2008). Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine*, 26(51):6630-6638.

Vuta, V., Picard-Meyer, E., Robardet, E., Barboi, G., Motiu, R., Barbuceanu, F. & Cliquet, F. (2016). Vaccine-induced rabies case in a cow (Bos taurus): Molecular characterisation of vaccine strain in brain tissue. *Vaccine*, 34(41):5021-5025.

Wang, T. T., Sewatanon, J., Memoli, M. J., Wrammert, J., Bournazos, S., Bhaumik, S. K. & Pattanapanyasat, K. (2017). IgG antibodies to dengue enhanced for FcγRIIIA binding determine disease severity. *Science*, 355(6323):395-398.

Whetstone, C. A., Bunn, T. O., Emmons, R. W. & Wiktor, T. J. (1984). Use of monoclonal antibodies to confirm vaccine-induced rabies in ten dogs, two cats, and one fox. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 185(3):285-288.

WHO. (2013). *Vacine safety basis - learning manual*. Genebra, Suiça: World Healt Organization.

Zepp, F. (2010). Principles of vaccine design - lessons from nature. *Vaccine*, 28C14-C24.

Zinkernagel, R. M. (2003). On natural and artificial vaccinations. *Annual review of Immunology*, 21(1):515-546.

Recebido: 19 de agosto, 2019.
Aprovado: 2 de setembro, 2019.
Publicado: 23 de setembro, 2019.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.