

5 Vacinas adsorvidas difteria, tétano, pertússis

5.1 Vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) – Pentavalente

5.1.1 Introdução

A vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) foi introduzida no calendário básico de rotina no Brasil a partir de setembro de 2012, seguindo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) de aumentar as coberturas vacinais com a combinação de vacinas em uma mesma aplicação.

A vacina pentavalente é aplicada aos 2, 4 e 6 meses de idade. Os reforços e/ou complementação de esquema em crianças a partir de 1 ano são realizados com a vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (DTP).

A vacina pentavalente pode provocar vários eventos adversos, geralmente entre as primeiras 48 a 72 horas que se seguem à sua aplicação, sendo o componente pertússis o principal responsável por essas reações indesejáveis. Em sua maioria são eventos adversos leves, de resolução espontânea e desprovida de complicações ou sequelas, não constituindo contraindicações para a administração de doses subsequentes da vacina.

Estudos de vigilância ativa, randomizados e controlados permitiram concluir, em relação aos eventos adversos mais comuns, locais ou sistêmicos, como febre, irritabilidade, reações locais, que a vacina pentavalente causa eventos adversos com frequência e gravidade semelhantes à aplicação isolada da vacina adsorvida DTP ou à aplicação simultânea em locais diferentes de todas as vacinas que a compõe, isoladas ou nas várias vacinas combinadas disponíveis, como a vacina tetravalente (DTP-Hib) simultânea à vacina hepatite B ou a vacina DTP-HB simultânea à vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) (Hib) aplicadas em sítios separados.

Os eventos adversos após a aplicação da vacina pentavalente brasileira foram avaliados em um ensaio clínico randomizado realizado no Brasil, sendo encontrada reatogenicidade semelhante à da vacina da vacina tetravalente brasileira (DTP-Hib), utilizada no País de 2002 a 2012, e às descritas no estudo clássico de Cody et al. (1981) com a vacina DTP isolada e em estudo com outra vacina DTP-HB-Hib licenciada no Brasil e em uso também em outros países.

5.1.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por toxoide diftérico e tetânico combinada com *Bordetella pertussis* inativado purificado, antígeno de superfície de hepatite B (HBsAg) e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) conjugado. Contém adjuvante fosfato de alumínio. Pode conter timerosal como conservante ou como resíduo do processo de produção.

5.1.3 Precauções gerais e contraindicações

5.1.3.1 Precauções gerais

- Doenças agudas febris moderadas ou graves: recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Crianças com riscos importantes de hemorragias (hemofilia, trombocitopenia, uso de anticoagulantes, outros distúrbios de coagulação): pode-se utilizar a via SC e, de preferência, logo após a aplicação de fatores de coagulação ou concentrado de plaquetas, se este estiver indicado.

Usar agulha com o menor calibre possível e pressionar o local da aplicação durante, pelo menos, dois minutos, sem fazer massagem.

- Avaliar indicações de substituição pela vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular (DTPa) de acordo com o *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais* (CRIE), por exemplo:
 - a. convulsão febril ou afebril nas primeiras 72 horas após vacinação;
 - b. episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48 horas após vacinação;
 - c. portadores de doenças neurológicas crônicas e cardiopatas e pneumopatas graves com risco de descompensação devido à febre;
 - d. recém-nascidos prematuros extremos (<31 semanas e/ou <1.000 gr);
 - e. recém-nascido que permaneça internado na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação.

5.1.3.2 Contraindicações

- Crianças com 7 anos ou mais de idade.
- Após eventos adversos em dose anterior, como episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48 horas, convulsões nas primeiras 72 horas, reação anafilática nas primeiras duas horas e encefalopatia aguda nos primeiros sete dias após a vacinação.

5.1.4 Eventos adversos

As definições de caso dos eventos adversos pós-imunização citados abaixo estão descritas no Capítulo 23.

5.1.4.1 Manifestações locais

Independente do produto a ser aplicado, há que se considerar que a introdução de uma agulha, por si só, é capaz de provocar lesão muscular e irritação local. Além disso, substâncias utilizadas nas vacinas como adjuvantes (hidróxido de alumínio) promovem reação local de inflamação, que ajuda na resposta imunológica.

Além disso, substâncias utilizadas nas vacinas como adjuvantes (hidróxido de alumínio) têm por finalidade estimular o sistema imunológico, promovendo uma reação local de inflamação que ajuda na resposta imunológica.

As reações locais (vermelhidão, calor, endurecimento e edema, acompanhados ou não de dor, pouco intensos e restritos ao local da aplicação) após a vacina DTP ou vacinas combinadas que a contém são frequentes.

Podem comprometer transitoriamente a movimentação do membro e resultam provavelmente da ação irritativa dos componentes das vacinas, em especial do adjuvante contendo alumínio. Ocasionalmente pode aparecer nódulo indolor no local da injeção, que muitas vezes é reabsorvido lentamente ao longo de várias semanas.

Em alguns casos, pode haver formação de abscesso no local da aplicação, que pode ser estéril (abscesso frio), causado em certos casos pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular, ou séptica (abscesso quente), contendo pus que se formou como consequência de infecção bacteriana secundária.

O prognóstico dos eventos adversos locais é bom, com evolução para cura espontânea na grande maioria dos casos.

Notificação e investigação

- Todo caso de abscesso (quente ou frio).
- Casos de reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos).
- Aumento exagerado de determinada(s) reação(ões) local(is), relacionada(s) eventualmente a erros de imunização (técnicos ou operacionais) ou a lote vacinal (“surtos”).

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Utilização de compressas frias no local de aplicação para alívio da dor e ou da inflamação.
- Medicamentos analgésicos podem ser utilizados para alívio da dor.
- Os abscessos devem ser avaliados clinicamente para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

5.1.4.2 Manifestações sistêmicas

Febre

Febre baixa a moderada pode ser frequente (em 4,1% a 58,8% das crianças vacinadas), principalmente na primeira dose e nas primeiras 24 horas (habitualmente entre 3 e 12 horas) depois da administração da vacina. Febre alta pode ocorrer, embora eventualmente (0% a 1,7%).

Crianças com febre alta ($\geq 39,5^{\circ}\text{C}$), duração de mais de 24 horas ou que se inicia após as primeiras 24 horas da vacinação, devem ser avaliadas cuidadosamente pela possibilidade de infecção não relacionada à vacina.

O prognóstico é bom, particularmente quando a febre se manifesta como sintoma isolado.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que tenham apresentado febre alta nas primeiras 48 horas após a vacina.

Conduta

- Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (ver Capítulo 24).
- Não se recomenda a administração de antitérmico profilático no momento, ou antes, da vacinação, pelo risco de redução da resposta vacinal, exceto nos casos de febre alta em dose anterior.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes da vacina.

Sonolência

Sonolência prolongada pode ocorrer (em 28% a 48,8% das crianças vacinadas) após qualquer dose do esquema, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24 horas, podendo persistir por até 72 horas. O prognóstico é bom, não sendo necessária conduta especial.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem sonolência persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Anorexia

Pode ocorrer entre 2% e 26,5% dos vacinados nas primeiras 24 horas após a vacina. É habitualmente pouco intensa e transitória.

O prognóstico é bom, não sendo necessária conduta especial.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem anorexia persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Vômitos

Descrito em 1,1% a 7,8% dos vacinados com a vacina pentavalente.

O prognóstico é bom, tomando-se cuidado para evitar broncoaspiração.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem vômitos persistentes e outras possíveis causas.

Conduta

- Não usar medicamentos antieméticos que provoquem sedação.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Irritabilidade

A descrição do produto de irritabilidade foi muito variável (em 2,6% a 85,8% das crianças vacinadas) em estudos com vacinas pentavalente, sendo mais frequente na primeira dose.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem irritabilidade persistente.

Conduta

- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário. Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de irritabilidade.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

Choro persistente

Choro persistente, conforme definição de caso no Capítulo 23, foi descrito em incidência bastante variável (de 0 a 11,8% das crianças vacinadas) em estudos com vacinas pentavalente, manifestando-se geralmente nas primeiras 24 horas (usualmente nas primeiras duas a oito horas), sendo mais comum na primeira dose.

O prognóstico é bom, não tendo sido descritas complicações relacionadas.

Notificação e investigação

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

Conduta

- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário. Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de choro.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.
- Orientar os pais quanto às complicações da doença coqueluche.

Episódio hipotônico-hiporresponsivo – EHH

O EHH, conforme definição de caso no Capítulo 23, pode ocorrer nas primeiras 48 horas (geralmente nas primeiras seis horas) que se seguem à aplicação da vacina DTP (1/1.750 doses aplicadas) ou tetravalente (DTP-Hib) (1/1.505 doses aplicadas).

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de EHH com a vacina pentavalente, porém não foi encontrado nos estudos pré-comercialização das vacinas utilizadas pelo PNI.

Na maioria das crianças, ocorre inicialmente irritabilidade e febre. O EHH pode durar desde alguns minutos até algumas horas; é geralmente transitório e autolimitado, com bom prognóstico.

Estudos prospectivos de crianças que tiveram EHH não demonstraram sequela neurológica nem tendência à repetição nas doses subsequentes.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Observação rigorosa, até o desaparecimento completo dos sinais e sintomas.
- Continuar o esquema com vacina DTP acelular, completando também o das demais vacinas (vacina hepatite B e vacina Hib) com as vacinas isoladas.

Convulsão

Convulsão, conforme definição de caso no Capítulo 23, pode ocorrer nas primeiras 72 horas após a vacinação com DTP (1/1.750 doses aplicadas) ou tetravalente (DTP-Hib) (1/5.266 doses aplicadas), tanto no esquema inicial quanto após a administração de dose de reforço.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de convulsões com a vacina pentavalente, porém não foram encontradas nos estudos pré-comercialização das vacinas utilizadas pelo PNI.

O prognóstico é bom, não havendo demonstração de sequelas a curto ou em longo prazo.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos, com a finalidade de esclarecer se a convulsão foi causada, ou não, por doença infecciosa ou de outra natureza, tendo ocorrido coincidentemente com a aplicação da vacina.

Conduta

- Tratamento apropriado da convulsão e acompanhamento neurológico (ver Capítulo 24).
- Continuar o esquema com vacina DTP acelular, completando também o das demais vacinas (vacina hepatite B e vacina Hib) com as vacinas isoladas.

Encefalopatia

Encefalopatia pós-vacinal, conforme definição de caso no Capítulo 23, é muito rara, com frequência estimada variando de 0 a 10,5 casos por 1 milhão de doses aplicadas da vacina DTP.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de encefalopatia com a vacina pentavalente, porém não foi encontrada nos estudos pré-comercialização das vacinas utilizadas pelo PNI.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento imediato das manifestações neurológicas (ver Capítulo 24).
- Realizar investigação clínica.
- Contraindica-se a administração do componente pertússis, mesmo que acelular, para as doses subsequentes, devendo completar-se o esquema com a vacina dupla tipo infantil (DT). Completar também o esquema das demais vacinas (vacina Hepatite B e vacina Hib).

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade, conforme definição de caso no Capítulo 23, provocadas pela vacina pentavalente são muito raras. Podem ser do tipo anafilático ou não.

Ainda não se conseguiu identificar relação causal entre a anafilaxia e um dos componentes da vacina, de tal modo que a sua ocorrência contraindica a aplicação de doses subsequentes de qualquer um dos seus antígenos.

As alterações cutâneas (urticária, exantema macular ou maculopapular) que podem surgir várias horas ou dias após a aplicação da vacina DTP, que compõe a pentavalente, são frequentemente resultantes de reações antígeno-anticorpo, sem significado patológico importante, ou são devidas a outras causas (vírus, alimentos e medicamentos, por exemplo), sendo muito pouco provável que reapareçam após a aplicação de dose subsequente da vacina.

Nestes casos não há contraindicação para as doses seguintes.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos de reação anafilática. Investigar a possibilidade de que a reação tenha sido causada por outros alérgenos (medicamentos, por exemplo).

Conduta

- Tratamento adequado da reação alérgica presente (ver Capítulo 24).
- Nos casos de reação anafilática, contraindicar a administração da vacina pentavalente, assim como qualquer um dos seus componentes isolados combinados (DTP, DT e dT, Hib, DTPa e HB).

Observação: Seguir critérios rigorosos de diagnóstico de anafilaxia, uma vez que a contraindicação das vacinas poderá deixar a criança suscetível às doenças por elas prevenidas.

Apneia

Há vários estudos que mostram a associação entre vacinação e apneia, bradicardia e insaturação arterial em prematuros extremos (menos de 31 semanas de idade gestacional), ao serem vacinados aos 2 meses de idade pós-natal.

Esses eventos ocorreram após as vacinas DTP, DTPa, Hib, HB e VIP, utilizadas isoladamente, combinadas ou simultâneas.

Tais eventos foram benignos, mas muitos deles exigiram estimulação tátil ou suplementação de oxigênio, às vezes com assistência ventilatória.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Na vacinação de prematuros extremos (<31 semanas de gestação) e/ou muito baixo peso (<1.000 g de peso de nascimento), aos 2 meses de idade, aplicar preferencialmente a vacina DTP acelular isolada, administrando-se também as demais vacinas indicadas (Hib, hepatite B e VIP).
- Manter observação médica cuidadosa durante 48 horas após a aplicação da vacina.
- Caso ocorra a apneia, aplicar estimulação tátil, oxigenioterapia, ou assistência ventilatória, de acordo com as indicações de cada caso.
- As doses seguintes podem ser feitas com a vacina pentavalente da rotina.

5.1.4.3 Outras manifestações

Evidências laboratoriais de processo inflamatório sistêmico têm sido observadas, como leucocitose, neutrofilia, aumento de interleucina-6 e Proteína C reativa nos primeiros dias após a vacina DTP. Não se dispõe de estudos específicos sobre essas alterações com a vacina pentavalente.

Um relatório do Instituto de Medicina (IOM) dos EUA, em uma ampla revisão das informações disponíveis sobre outras possíveis consequências relacionadas ao uso da vacina DTP registrados na literatura, concluiu não existir evidência de relação causal entre essa vacina e os seguintes sintomas ou síndromes: autismo, diabetes infanto-juvenil, síndrome de Guillain-Barré, mononeuropatias periféricas, anemia hemolítica, plaquetopenia, espasmos infantis, arritmias, síndrome de Reye e síndrome da morte súbita do lactente.

Eventos neurológicos graves, tais como convulsão de duração prolongada ou encefalopatia crônica são muitas vezes, indevidamente atribuídos ao componente pertússis da vacina adsorvida DTP. São condições clínicas raras e o seu aparecimento pode corresponder apenas a um fenômeno coincidente, sem relação de causa e efeito com a vacina.

Há múltiplas situações que são relatadas, ocasionalmente, na literatura médica atribuindo determinados eventos ao uso da vacina tríplice (DTP), tais como abaulamento de fontanela e eritema polimorfo.

5.2 Vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis – DTP

5.2.1 Introdução

A vacina DTP é aplicada como reforço e/ou complementação de esquema em crianças a partir de 1 ano, que receberam a vacina pentavalente no esquema básico.

Esta vacina pode provocar eventos adversos, geralmente entre as primeiras 48 a 72 horas que se seguem a sua administração, sendo o componente pertússis o principal responsável por essas reações indesejáveis. Em sua maioria são eventos adversos leves, de resolução espontânea e desprovida de complicações ou sequelas, não constituindo contraindicações para a administração de doses subsequentes da vacina.

5.2.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por antígeno diftérico, tetânico e pertússis. Contém adjuvante hidróxido de alumínio, conservante timerosal e solução fisiológica tamponada pH 6,4.

5.2.3 Precauções gerais e contraindicações

5.2.3.1 Precauções gerais

- Doenças agudas febris moderadas ou graves: recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Crianças com riscos importantes de hemorragias (hemofilia, trombocitopenia, uso de anticoagulantes, outros distúrbios de coagulação): pode-se utilizar a via SC e, de preferência, logo após a aplicação de fatores de coagulação ou concentrado de plaquetas, se este estiver indicado. Usar agulha com o menor calibre possível e pressionar o local da aplicação durante, pelo menos, dois minutos, sem fazer massagem.
- Avaliar indicações de substituição pela vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular (DTPa) de acordo com o Manual dos Centros de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIE), por exemplo, portadores de doenças neurológicas crônicas e cardiopatas e pneumopatas graves com risco de descompensação devido à febre.

5.2.3.2 Contraindicações

- Crianças com 7 anos ou mais de idade.
- Após eventos adversos graves em dose anterior, como episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48 horas, convulsões nas primeiras 72 horas, reação anafilática nas primeiras duas horas e encefalopatia aguda nos primeiros sete dias após a vacinação.

5.2.4 Eventos adversos

As definições de caso dos eventos adversos pós-imunização citados abaixo estão descritas no Capítulo 23.

5.2.4.1 Manifestações locais

Independente do produto a ser aplicado, há que se considerar que a introdução de uma agulha, por si só, é capaz de provocar lesão muscular e irritação local. Além disso, substâncias utilizadas nas vacinas como adjuvantes (hidróxido de alumínio) promovem reação local de inflamação, que ajuda na resposta imunológica.

Além disso, substâncias utilizadas nas vacinas como adjuvantes (hidróxido de alumínio), têm por finalidade estimular o sistema imunológico, promovendo uma reação local de inflamação que ajuda na resposta imunológica.

As reações locais (vermelhidão, calor, endurecimento e edema, acompanhados ou não de dor, pouco intensos e restritos ao local da aplicação) após a vacina DTP ou vacinas combinadas que a contém são frequentes, ocorrendo em 37% a 50% dos casos. Não se dispõe de estudos específicos de frequência de reações locais quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

Podem comprometer transitoriamente a movimentação do membro e resultam provavelmente da ação irritativa dos componentes das vacinas, em especial do adjuvante contendo alumínio. Ocasionalmente pode aparecer nódulo indolor no local na injeção, que muitas vezes é reabsorvido lentamente ao longo de várias semanas.

Em alguns casos, pode haver formação de abscesso no local da aplicação, que pode ser estéril (abscesso frio), causado em certos casos pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular, ou séptica (abscesso quente), contendo pus que se formou como consequência de infecção bacteriana secundária.

O prognóstico dos eventos adversos locais é bom, com evolução para cura espontânea na grande maioria dos casos.

Notificação e investigação

- Todo caso de abscesso (quente ou frio).
- Casos de reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos).
- Aumento exagerado de determinada(s) reação(ões) local(is), relacionada(s) eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (“surto”).

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Utilização de compressas frias no local de aplicação para alívio da dor e ou da inflamação.
- Medicamentos analgésicos podem ser utilizados para alívio da dor.
- Os abscessos devem ser avaliados clinicamente para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

5.2.4.2 Manifestações sistêmicas

Febre

Febre baixa a moderada é frequente, podendo ocorrer em até metade dos casos, principalmente na primeira dose e nas primeiras 24 horas (habitualmente entre 3 e 12 horas) depois da administração da vacina DTP no esquema primário. Febre alta pode ocorrer, embora eventualmente.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de febre quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

Crianças com febre alta, duração de mais de 24 horas ou que se inicia após as primeiras 24 horas da vacinação, devem ser avaliadas cuidadosamente pela possibilidade de infecção não relacionada à vacina.

O prognóstico é bom, particularmente quando a febre se manifesta como sintoma isolado.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que tenham apresentado febre alta nas primeiras 48 horas após a vacina.

Conduta

- Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (ver Capítulo 24).
- Não se recomenda a administração de antitérmico profilático no momento, ou antes, da vacinação, pelo risco de redução da resposta vacinal, exceto nos casos de febre alta em dose anterior.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes da vacina.

Sonolência

Sonolência prolongada pode ocorrer em 32% das crianças que receberam a vacina DTP utilizada no esquema primário, após qualquer dose, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24 horas, podendo persistir por até 72 horas.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de sonolência quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

O prognóstico é bom, não sendo necessária conduta especial.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem sonolência persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Anorexia

Pode ocorrer em 21% das crianças que receberam a vacina DTP, quando utilizada no esquema primário, após qualquer dose, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24 horas. É habitualmente pouco intensa e transitória.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de anorexia quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

O prognóstico é bom, não sendo necessária conduta especial.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem anorexia persistente e outras possíveis causas.

Conduta

Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Vômitos

Descrito em 6% das crianças que receberam a vacina DTP, quando utilizada no esquema primário. Não se dispõe de estudos específicos de frequência de vômitos quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

O prognóstico é bom, tomando-se cuidado para evitar broncoaspiração.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem vômitos persistentes e outras possíveis causas.

Conduta

- Não usar medicamentos antieméticos que provoquem sedação.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Irritabilidade

Irritabilidade foi descrita como sintoma frequente, ocorrendo em metade das crianças vacinadas, principalmente na primeira dose, com a vacina DTP utilizada no esquema primário. Não se dispõe de estudos específicos de frequência de irritabilidade quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

Notificação e investigação

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de irritabilidade.
- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

Choro persistente

Choro persistente, conforme definição de caso no Capítulo 23, foi descrito em 3,6% das crianças vacinadas com DTP (CODY et al., 1981) em estudo com essa vacina em esquema primário e reforço, tendo incidência variável em estudos posteriores, sendo mais frequente em doses iniciais.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de choro persistente quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

O prognóstico é bom, não tendo sido descritas complicações relacionadas.

Notificação e investigação

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de irritabilidade.
- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

Episódio hipotônico-hiporresponsivo – EHH

O EHH, conforme definição de caso no Capítulo 23, foi descrito no estudo clássico de Cody et al. (1981), ocorrendo nas primeiras 48 horas após a vacinação com a vacina DTP, em 1/1.750 doses aplicadas, sem diferença estatística na incidência entre as doses.

Essa incidência foi semelhante em estudos posteriores com a vacina DTP utilizada em esquema primário e reforço. Não se dispõe de estudos específicos de frequência de EHH quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

Na maioria das crianças, ocorre inicialmente irritabilidade e febre. O EHH pode durar desde alguns minutos até algumas horas. É geralmente transitório e autolimitado, com bom prognóstico.

Estudos prospectivos de crianças que tiveram EHH não demonstraram sequela neurológica, nem tendência à repetição nas doses subsequentes.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Observação rigorosa, até o desaparecimento completo dos sinais e sintomas.
- Continuar o calendário com vacina DTP acelular para menores de 7 anos de idade.

Convulsão

Convulsão, conforme definição de caso no Capítulo 23, foi encontrada por Cody et al. (1981) em 1/1.750 doses aplicadas da vacina DTP em esquema primário e reforço, sem diferença estatística na incidência entre as doses e a maioria em vigência de febre.

Essa incidência foi semelhante em estudos posteriores com esse esquema. Não se dispõe de estudos específicos de frequência de convulsões quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

O prognóstico é bom, não havendo demonstração de sequelas em curto ou longo prazo.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos, com a finalidade de esclarecer se a convulsão foi causada, ou não, por doença infecciosa ou de outra natureza, tendo ocorrido coincidentemente com a aplicação da vacina.

Conduta

- Tratamento apropriado da convulsão e acompanhamento neurológico (ver Capítulo 24).
- Continuar o calendário com vacina DTP acelular para menores de 7 anos de idade.

Encefalopatia

Encefalopatia pós-vacinal, conforme definição de caso no Capítulo 23, é muito rara, com frequência estimada variando de 0 a 10,5 casos por 1 milhão de doses aplicadas da vacina DTP.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de convulsões quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento imediato das manifestações neurológicas (ver Capítulo 24).
- Realizar investigação clínica.
- Contraindica-se a administração do componente pertússis, mesmo que acelular, para as doses subsequentes, devendo completar-se o esquema com a vacina dupla tipo infantil (DT).

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade, conforme definição de caso no Capítulo 23, provocadas pela vacina DTP são extremamente raras. Podem ser do tipo anafilático ou não.

Ainda não se conseguiu identificar relação causal entre a anafilaxia e um dos componentes da vacina DTP, de tal modo que a ocorrência de anafilaxia após a administração dessa vacina contraindica doses subsequentes de vacinas que contenham qualquer um desses antígenos.

As alterações cutâneas (urticária, exantema macular ou maculopapular) que podem surgir várias horas ou dias após a aplicação da vacina DTP são frequentemente resultantes de reações antígeno-anticorpo, sem significado patológico importante, ou são devidas a outras causas (víruses, alimentos e medicamentos, por exemplo), sendo muito pouco provável que reapareçam após a aplicação de dose subsequente da vacina. Nestes casos não há contraindicação para as doses seguintes.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos de reação anafilática. Investigar a possibilidade de que a reação tenha sido causada por outros alérgenos (medicamentos, por exemplo).

Conduta

- Tratamento adequado da reação alérgica presente (ver Capítulo 24).

- Nos casos de reação anafilática, contraindicar a administração da vacina DTP, assim como qualquer um dos seus componentes isolados ou combinados (DT, dT ou DTPa).

Obs.: Seguir critérios rigorosos de diagnóstico de anafilaxia, uma vez que a contraindicação das vacinas poderá deixar a criança suscetível às doenças por elas prevenidas.

5.2.4.3 Outras manifestações

Evidências laboratoriais de processo inflamatório sistêmico têm sido observadas, como leucocitose, neutrofilia, aumento de interleucina-6 e Proteína C reativa nos primeiros dias após a vacina DTP.

Um relatório do Instituto de Medicina (IOM) dos EUA, em uma ampla revisão das informações disponíveis sobre outras possíveis consequências relacionadas ao uso da vacina tríplice DTP registrados na literatura, concluiu não existir evidência de relação causal entre a DTP e os seguintes sintomas ou síndromes: autismo, diabetes infanto-juvenil, síndrome de Guillain-Barré, mononeuropatias periféricas, anemia hemolítica, plaquetopenia, espasmos infantis, arritmias, síndrome de Reye e síndrome da morte súbita do lactente.

Eventos neurológicos graves, tais como convulsão de duração prolongada ou encefalopatia crônica são, muitas vezes, indevidamente atribuídos ao componente pertússis da vacina adsorvida DTP. São condições clínicas raras e seu aparecimento pode corresponder apenas a um fenômeno coincidente, sem relação de causa e efeito com a vacina.

Há múltiplas situações que são relatadas, ocasionalmente, na literatura médica atribuindo determinados eventos ao uso da vacina tríplice (DTP), tais como abaulamento de fontanela e eritema polimorfo.

5.3 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular) tipo infantil – DTPa

5.3.1 Introdução

A vacina DTPa esta disponível nos CRIEs para situações específicas, entre elas eventos adversos que exigem substituição da vacina Pentavalente (DTP-HB-Hib) ou DTP, considerando que o componente pertússis (coqueluche) é o principal responsável pelas reações indesejáveis daquelas vacinas.

Estudos demonstraram que as vacinas pertússis acelulares, embora possam apresentar eventos adversos, são menos reatogênicas que as vacinas pertússis de células inteiras. Embora a maioria dos estudos não compare uma vacina acelular com outra para detectar diferenças nas taxas de eventos adversos, um estudo multicêntrico avaliou 13 produtos acelulares e duas vacinas de células inteiras. Observou-se que nenhuma vacina DTP acelular é mais ou menos reatogênica e todas estão relacionadas a taxas significativamente menores e menos intensas que as das vacinas celulares.

5.3.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por toxoide diftérico, tetânico e pertússis (acelular), hemaglutinina filamentosa, fimbrias (AGG 2+3), pertactina. Contém adjuvante fosfato de alumínio, conservante 2-fenoxietanol e água para injeção.

5.3.3 Precauções gerais e contraindicações

5.3.3.1 Precauções gerais

- Doenças agudas febris moderadas ou graves: recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

- Crianças com riscos importantes de hemorragias (hemofilia, trombocitopenia, uso de anti-coagulantes) sugere-se utilizar via SC e, de preferência, logo após a aplicação de fatores de coagulação indicados.

5.3.3.2 Contraindicações

- Crianças com 7 anos ou mais de idade.
- Após eventos adversos como reação anafilática e encefalopatia aguda

5.3.4 Eventos adversos

As definições de caso dos eventos adversos pós-vacinação citados abaixo estão descritas no Capítulo 23.

5.3.4.1 Manifestações locais

Com a vacina DTPa os eventos adversos locais (eritema, enduração e dor) são menos frequentes (entre 1,2% e 22,9% das crianças vacinadas) e mais leves que com a vacina DTP celular.

Pode ocorrer edema extenso no local de aplicação, podendo atingir todo o membro, nos reforços com a DTP acelular, ocorrendo em 2% a 3% das crianças vacinadas com quatro ou cinco doses dessa vacina. Pode ser acompanhado de eritema, dor e febre. A patogênese dessa reação é desconhecida, mas acredita-se que seja provavelmente multifatorial e que pode representar um aumento cumulativo de resposta a muitos antígenos.

Em geral, as reações locais ocorrem nas primeiras 24 horas e tem resolução espontânea em dois dias, sem sequelas.

Em alguns casos, pode haver formação de abscesso no local da aplicação, que pode ser estéril (abscesso frio), causado em certos casos pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular, ou séptica (abscesso quente), contendo pus que se formou como consequência de infecção bacteriana secundária.

Notificação e investigação

Notificar e investigar:

- Todo caso de abscesso (frio ou quente).
- Casos de reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos acentuada e duradoura).
- Aumento exagerado de determinada(s) reação(ões) local(is), relacionada(s) eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (“surto”).

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Utilização de compressas frias no local de aplicação para alívio da dor e/ou da inflamação.
- Medicamentos analgésicos podem ser utilizados para alívio da dor.
- Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

5.3.4.2 Manifestações sistêmicas

Febre

Febre baixa a moderada pode ocorrer em até 30% das crianças vacinadas, principalmente na primeira dose e nas primeiras 24 horas (habitualmente entre 3 e 12 horas) depois da administração da vacina. Febre alta ocorre em menos de 3/1.000 doses aplicadas.

Crianças com febre alta, duração de mais de 24 horas ou que se inicia após as primeiras 24 horas da vacinação, devem ser avaliadas cuidadosamente pela possibilidade de infecção não relacionada à vacina.

O prognóstico é bom, particularmente quando a febre se manifesta como sintoma isolado.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que tenham apresentado febre alta nas primeiras 48 horas após a vacina.

Conduta

- Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (ver Capítulo 24).
- Não se recomenda a administração de antitérmico profilático no momento, ou antes, da vacinação, pelo risco de redução da resposta vacinal, exceto nos casos de febre alta em dose anterior.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes da vacina.

Sonolência

Sonolência prolongada pode instalar-se em 30% a 52,2% das crianças vacinadas, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24 horas, podendo persistir por até 72 horas, após a vacina.

O prognóstico é bom, não sendo necessária conduta especial.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem sonolência persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Anorexia

Foi descrita em até 27,2% dos vacinados, geralmente nas primeiras 24 horas após a aplicação da vacina. É habitualmente pouco intensa e transitória.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem anorexia persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Vômitos

Vômitos ocorrem com frequência variável (entre 2,5% a 21,6% das crianças vacinadas). O prognóstico é bom, tomando-se cuidado para evitar broncoaspiração.

Não usar medicamentos antieméticos que provoquem sedação.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem vômitos persistentes e outras possíveis causas.

Conduta

- Não usar medicamentos antieméticos que provoquem sedação.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Choro persistente

Choro persistente, conforme definição de caso no Capítulo 23, foi descrito como eventual ($<2/1.000$ doses aplicadas) após vacina DTPa, manifestando-se geralmente nas primeiras 24 horas.

O prognóstico é bom, não tendo sido descritas complicações relacionadas.

Notificação e investigação

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

Conduta

- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário.
- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de choro.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

Episódio hipotônico-hiporresponsivo – EHH

O EHH, conforme definição de caso no Capítulo 23, pode ocorrer eventualmente ($<0,7/1.000$ doses aplicadas) nas primeiras 48 horas (geralmente nas primeiras seis horas) que se seguem à aplicação da vacina DTPa.

Estudos prospectivos de crianças que tiveram EHH após vacinas não demonstraram sequela neurológica nem tendência à repetição nas doses subsequentes.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Observação rigorosa, até o desaparecimento completo dos sinais e sintomas.
- Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.

Convulsão

Convulsão, conforme definição de caso no Capítulo 23, pode ocorrer eventualmente ($<0,3/1.000$ doses aplicadas) nas primeiras 72 horas após a vacinação com DTPa.

A maioria dos episódios convulsivos é relacionada à febre, não havendo demonstração de sequelas em curto e/ou longo prazo.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos, com a finalidade de esclarecer se a convulsão foi causada, ou não, por doença infecciosa ou de outra natureza, tendo ocorrido coincidentemente com a aplicação da vacina.

Conduta

- Tratamento apropriado da convulsão e acompanhamento neurológico (ver Capítulo 24).
- Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.

Encefalopatia

Encefalopatia pós-vacinal, conforme definição de caso no Capítulo 23, é muito rara e essa associação causal é controversa.

Vigilância ativa realizada pela rede IMPACT de centros pediátricos canadenses avaliou mais de 12 mil admissões por distúrbios neurológicos entre 1993 e 2002 e não foi encontrado caso de encefalopatia atribuível à DTPa após a administração de mais de 6,5 milhões de doses.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos. Outras etiologias devem ser afastadas.

Conduta

- Tratamento imediato das manifestações neurológicas (ver Capítulo 24).
- Realizar investigação clínica.
- Contraindica-se a administração do componente pertússis, mesmo que acelular, para as doses subsequentes, devendo completar-se o esquema com a vacina dupla tipo infantil (DT).

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade, conforme definição de caso no Capítulo 23, provocadas pela vacina DTPa são muito raras. Podem ser do tipo anafilático ou não.

Ainda não se conseguiu identificar relação causal entre a anafilaxia e um dos componentes da vacina, de tal modo que a sua ocorrência contraindica a aplicação de doses subsequentes de qualquer um dos seus antígenos.

As alterações cutâneas (urticária, exantema macular ou maculopapular) que podem surgir várias horas ou dias após a aplicação da vacina DTPa, são frequentemente resultantes de reações antígeno-anticorpo, sem significado patológico importante, ou são devidas a outras causas (víruses, alimentos e medicamentos, por exemplo), sendo muito pouco provável que reapareçam após a aplicação de dose subsequente da vacina.

Nestes casos não há contraindicação para as doses seguintes.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos de reação anafilática. Investigar a possibilidade de que a reação tenha sido causada por outros alérgenos (medicamentos, por exemplo).

Conduta

- Tratamento adequado da reação alérgica presente (ver Capítulo 24).
- Nos casos de reação anafilática, contraindicar a administração da vacina DTPa, assim como qualquer um dos seus componentes isolados combinados (DTP, DT, dT, dTpa).
- Em situações de risco, esses indivíduos deverão receber imunização passiva (antitetânica e/ou antidiftérica).

Observação: Seguir critérios rigorosos de diagnóstico de anafilaxia, uma vez que a contraindicação das vacinas poderá deixar a criança suscetível às doenças por elas prevenidas.

5.4 Vacina adsorvida difteria e tétano infantil – DT

5.4.1 Introdução

A vacina adsorvida difteria e tétano infantil (DT) é utilizada especificamente para a vacinação de crianças de 2 meses a 6 anos e 11 meses de idade que tenham contra-indicação ao componente pertússis em decorrência de evento adverso prévio (encefalite) a esse antígeno.

A apresentação do tipo infantil (DT) diferencia-se do tipo adulto (dT) pela maior concentração da dose imunizante do toxoide diftérico na vacina tipo infantil. Os eventos adversos apresentados pela vacina dT serão discutidos no item 5.5 deste *Manual*.

A incidência e gravidade das reações adversas causadas pela vacina dupla bacteriana, particularmente reações locais, podem ser influenciadas pelo número anterior de doses aplicadas, nível prévio de antitoxina, tipo e quantidade do adjuvante, via e método de administração da vacina, presença de outros antígenos na preparação escolhida e talvez pela concentração do toxoide ou pela presença de organomercuriais pesados usados como preservativo.

5.4.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por antígeno diftérico e tetânico. Contém adjuvante hidróxido de alumínio, conservante timerosal e solução fisiológica tamponada pH 6,4.

5.4.3 Precauções gerais e contra-indicações

5.4.3.1 Precauções gerais

- Doenças agudas febris moderadas ou graves: recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Crianças com riscos importantes de hemorragias (hemofilia, trombocitopenia, uso de anticoagulantes) pode-se utilizar a via subcutânea (SC) e, de preferência, logo após a aplicação de fatores de coagulação indicados.

5.4.3.2 Contra-indicações

- Crianças com 7 anos ou mais de idade.
- Anafilaxia ou eventos neurológicos dentro de seis semanas subsequentes à aplicação de doses prévias de vacinas que contenham os toxoides tetânico e diftérico

5.4.4 Eventos adversos

As definições de caso dos eventos adversos pós-imunização citados abaixo estão descritas no Capítulo 23.

5.4.4.1 Manifestações locais

A reatogenicidade da vacina DT é semelhante à da vacina DTPa para a vacinação primária de lactentes. Os eventos adversos locais (eritema, edema e dor), podem ocorrer em 9% a 42% dos vacinados. Edema maior que 2 cm pode ocorrer em 4% a 6% das crianças.

Em geral, as reações locais ocorrem nas primeiras 24 horas e tem resolução espontânea em dois dias, sem sequelas.

Em alguns casos, pode haver formação de abscesso no local da administração, que pode ser estéril (abscesso frio), causado em certos casos pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular ou séptica (abscesso quente), contendo pus que se formou como consequência de infecção bacteriana secundária.

Notificação e investigação

Notificar e investigar:

- Todo caso de abscesso (frio ou quente).
- Casos de reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos acentuada e duradoura).
- Aumento exagerado de determinada(s) reação(ões) local(is), relacionada(s) eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (“surtos”).

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Utilização de compressas frias no local de aplicação para alívio da dor e ou da inflamação.
- Medicamentos analgésicos podem ser utilizados para alívio da dor.
- Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

5.4.4.2 Manifestações sistêmicas

Febre

Febre baixa a moderada pode ocorrer em 9% a 35% das crianças vacinadas. Febre alta ocorre em <2/1.000 doses aplicadas.

Crianças com febre alta, duração de mais de 24 horas ou que se inicia após as primeiras 24 horas da vacinação, devem ser avaliadas cuidadosamente pela possibilidade de infecção não relacionada à vacina.

O prognóstico é bom, particularmente quando a febre se manifesta como sintoma isolado.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que tenham apresentado febre alta nas primeiras 48 horas após a vacina.

Conduta

- Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (ver Capítulo 24).
- Não se recomenda a administração de antitérmico profilático no momento, ou antes, da vacinação, pelo risco de redução da resposta vacinal, exceto nos casos de febre alta em dose anterior.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes da vacina.

Sonolência

Sonolência prolongada pode instalar-se em 43% a 54% das crianças vacinadas, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24 horas após a vacina.

O prognóstico é bom, não sendo necessária conduta especial.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem sonolência persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Anorexia

Foi descrita em 22% a 26% dos vacinados, geralmente nas primeiras 24 horas após a aplicação da vacina. É habitualmente pouco intensa e transitória.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem anorexia persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Vômitos

Vômitos ocorrem em frequência variável (em 9% a 15% das crianças vacinadas). O prognóstico é bom, tomando-se cuidado para evitar broncoaspiração.

Não usar medicamentos antieméticos que provoquem sedação.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem vômitos persistentes e outras possíveis causas.

Conduta

- Não usar medicamentos antieméticos que provoquem sedação.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Irritabilidade

Irritabilidade foi descrita como sintoma frequente, ocorrendo em 55% a 67% das crianças vacinadas com a vacina DT utilizada no esquema primário.

Notificação e investigação

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de irritabilidade.
- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

Choro persistente

Choro persistente, conforme definição de caso no Capítulo 23, foi descrito em <0,6/1.000 doses aplicadas de vacina DT e por mais de uma hora em 5% a 6% dos vacinados.

O prognóstico é bom, não tendo sido descritas complicações relacionadas.

Notificação e investigação

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

Conduta

- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário. Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de choro.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

Episódio hipotônico-hiporresponsivo – EHH

O EHH, conforme definição de caso no Capítulo 23, pode ocorrer eventualmente ($<0,4/1.000$ doses aplicadas) nas primeiras 48 horas (geralmente nas primeiras seis horas) que se seguem à aplicação da vacina DTPa.

Estudos prospectivos de crianças que tiveram EHH após vacinas não demonstraram sequela neurológica nem tendência à repetição nas doses subsequentes.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Observação rigorosa, até o desaparecimento completo dos sinais e sintomas.
- Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.

Convulsão

Convulsão, conforme definição de caso no Capítulo 23, pode ocorrer eventualmente ($<0,3/1.000$ doses aplicadas) nas primeiras 72 horas após a vacinação com DT.

A maioria dos episódios convulsivos é relacionada à febre, não havendo demonstração de sequelas em curto ou longo prazo.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos, com a finalidade de esclarecer se a convulsão foi causada, ou não, por doença infecciosa ou de outra natureza, tendo ocorrido coincidentemente com a aplicação da vacina.

Conduta

- Tratamento apropriado da convulsão e acompanhamento neurológico (ver Capítulo 24).
- Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.

5.4.4.3 Manifestações neurológicas

Encefalopatia pós-vacinal, conforme definição de caso no Capítulo 23, é muito rara e essa associação causal é controversa.

O *The British Nacional Childhood Encephalopathy Study* demonstrou um discreto, porém estatisticamente insignificante, aumento de encefalopatia aguda nos primeiros sete dias após dose de DT.

É provável, entretanto, que esse aumento seja atribuível à indução de inevitáveis manifestações de desordens preexistentes do sistema nervoso central pelos efeitos sistêmicos da vacina DT.

É desconhecido, até o momento, se a vacina dupla bacteriana pode aumentar o risco de recorrência da síndrome de Guillain-Barré (SGB) em indivíduos com história pregressa dessa patologia, relacionada ou não à vacina.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos. Outras etiologias devem ser afastadas.

Conduta

- Tratamento imediato das manifestações neurológicas (ver Capítulo 24).
- Realizar investigação clínica.

- Contraindicam-se doses subsequentes. Em situações de risco, esses indivíduos deverão receber imunização passiva (antitetânica e/ou antidiftérica).
- Avaliação criteriosa do risco-benefício da vacina para pessoas com história pregressa de SGB.

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade, conforme definição de caso no Capítulo 23, provocadas pela vacina DT são muito raras. Podem ser do tipo anafilático ou não.

Ainda não se conseguiu identificar relação causal entre a anafilaxia e um dos componentes da vacina, de tal modo que a sua ocorrência contraindica a aplicação de doses subsequentes de qualquer um dos seus antígenos.

As alterações cutâneas (urticária, exantema macular ou maculopapular) que podem surgir várias horas ou dias após a aplicação da vacina DT, são frequentemente resultantes de reações antígeno-anticorpo, sem significado patológico importante, ou são devidas a outras causas (virose, alimentos e medicamentos, por exemplo), sendo muito pouco provável que reapareçam após a aplicação de dose subsequente da vacina. Nestes casos não há contraindicação para as doses seguintes.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos de reação anafilática. Investigar a possibilidade de que a reação tenha sido causada por outros alérgenos (medicamentos, por exemplo).

Conduta

- Tratamento adequado da reação alérgica presente (ver Capítulo 24).
 - > Nos casos de reação anafilática, contraindicar a administração da vacina DT, assim como qualquer um dos seus componentes isolados.
 - > Em situações de risco, esses indivíduos deverão receber imunização passiva (antitetânica e/ou antidiftérica).

5.5 Vacina adsorvida difteria e tétano adulto – dT e vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis (acelular) adulto – dTpa

5.5.1 Introdução

A vacina adsorvida tétano e difteria adulto (**dupla adulto ou dT**) pode ser indicada como imunização primária ou como reforço, no intuito de prevenir o tétano adquirido; na gestante, ela é administrada visando prevenir o tétano neonatal pela transferência passiva transplacentária de anticorpos da mãe para o feto.

A incidência e gravidade das reações adversas causadas pela vacina dupla bacteriana, particularmente reações locais, podem ser influenciadas pelo número anterior de doses aplicadas, nível prévio de antitoxina, tipo e quantidade do adjuvante, via e método de administração da vacina, presença de outros antígenos na preparação escolhida e talvez pela concentração do toxoide ou pela presença de organomercuriais pesados usados como preservativo.

Nos últimos anos, está disponível para adultos a **vacina tríplice acelular do adulto ou dTpa**, que acrescenta o componente da coqueluche à vacina dupla adulto, permitindo que se faça dose de reforço. Prevê-se a introdução desta vacina no PNI futuramente em grupos a serem definidos.

5.5.2 Descrição dos produtos

Vacina dT: Suspensão injetável composta por toxoides diftérico e tetânico. Contém adjuvante hidróxido de alumínio, conservante timerosal e solução fisiológica tamponada pH 6,4. Tem concentração do toxoide diftérico menor que a apresentação do tipo infantil. Ambas as apresentações contêm a mesma dose de toxoide tetânico.

Vacina dTpa: Suspensão injetável composta por toxoide diftérico e tetânico combinada com *Bordetella pertussis*. Contém adjuvante hidróxido de alumínio e conservante timerosal.

Atualmente dois laboratórios produzem a vacina dTpa e apresentam diferentes quantidades de componentes da coqueluche.

Quadro 3 – Concentrações dos diversos componentes das vacinas dT e dTpa*

Produto	Coqueluche				Toxoide diftérico (Lf)	Toxoide tetânico (Lf)
	Toxina pertússis (mcg)	Hemaglutinin a filamentosa (mcg)pe	Pertactina (mcg)	Fímbria (tipos 2 e 3) (mcg)		
dT	-	-	-	-	2,5	5
dTpa	8	8	2,5	-	2	5
dTpa	2,5	5	3	5	2	5

Fonte: Bula das vacinas dT e dTpa.

* Consultar a bula, pois concentrações variam de acordo com o fabricante.

Atenção:

Atualmente a apresentação do toxoide tetânico puro (TT) não está disponível no mercado.

5.5.3 Precauções gerais e contraindicações

5.5.3.1 Precauções gerais

- Recomenda-se adiar a vacinação com qualquer uma das vacinas em casos de doenças agudas febris moderadas ou graves até a resolução do quadro. Esta medida tem o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Se ocorrer uma reação local intensa compatível com reação tipo Arthus, é importante observar o intervalo de dez anos após a aplicação da última dose da vacina para se administrar a dose de reforço.

5.5.3.2 Contraindicações

- A ocorrência de anafilaxia ou eventos neurológicos dentro de seis semanas após a administração da vacina dT constitui contraindicação para administração de outras doses desta vacina.
- Da mesma forma, anafilaxia e eventos neurológicos subsequentes à administração da dTpa contraindicam novas doses.

5.5.4 Eventos adversos

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, reporte-se ao Capítulo 23.

5.5.4.1 Reações locais

As mais frequentes reações adversas são as que ocorrem no local de aplicação. Diversos estudos correlacionam o aumento de incidência de reações locais com o número de doses aplicadas, sendo que ambos os toxoides, diftérico e tetânico, contribuem para a reatogenicidade local.

Em geral, 50% a 85% dos receptores de doses de reforço apresentam dor e aumento da sensibilidade no local da vacina e, em 25% a 30% deles, podem ocorrer edema e eritema. Reações locais mais significativas, tais como edema acentuado, são encontradas em menos de 2% dos vacinados.

Geralmente essas reações manifestam-se nas primeiras duas a oito horas após a administração da vacina e o quadro costuma ser mais intenso entre o segundo e o terceiro dia, quando pode haver incapacidade funcional transitória do membro em que foi aplicada, com melhora parcial no quarto dia e desaparecimento da sintomatologia ao final da primeira semana, sem sequelas.

A frequência de reações locais pode aumentar com a administração subcutânea do toxoide, sendo superior à verificada com sua aplicação por via intramuscular.

Injeções subcutâneas de toxoides contendo adjuvante com alumínio podem induzir o aparecimento de abscessos estéreis no local em que a vacina foi aplicada que, raramente, são dolorosos e pruriginosos. Os nódulos subcutâneos resolvem-se em semanas a meses e dificilmente podem durar anos ou necessitar de remoção cirúrgica.

Em alguns estudos, verificou-se a associação entre os níveis de antitoxina tetânica circulante e a intensidade das reações locais: se o título preexistente for elevado, a incidência de reações locais é maior.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos com abscessos, reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos acentuada e duradoura) e também o aumento exagerado da frequência de reações locais relacionadas eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (“surto”).

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para a administração de doses subsequentes.
- Se houver história de reação local intensa, condizente com reação tipo Arthus, a dose de reforço só poderá ser administrada após um intervalo de dez anos da última dose.

5.5.4.2 Manifestações sistêmicas

Doses de reforço de dT associam-se com febre em 0,5% a 7% dos casos, sendo raramente observadas temperaturas superiores a 39°C.

A febre pode ou não acompanhar as reações locais. Quando a associação está presente, as reações locais são acentuadas e ocorrem em indivíduos com altas concentrações de antitoxina tetânica. Cefaleia, irritabilidade, sonolência, perda do apetite, vômitos e linfonodomegalia podem ocorrer, embora com menor frequência.

Notificação e investigação

Eventos sistêmicos não graves devem ser notificados e investigados se detectados acima do esperado (“surto”).

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Avaliação do caso para afastar patologia concomitante.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Reações de hipersensibilidade

Nos EUA, de 1991 a 1995, foram relatadas 1,6 reações alérgicas importantes (estridor, broncoespasmo ou anafilaxia) por milhão de doses distribuídas de dT.

Pode haver reação local intensa compatível com reação do tipo Arthus (hipersensibilidade tipo III). São reações locais muito intensas, particularmente em pessoas que receberam múltiplas doses dessa vacina.

Essas pessoas possuem níveis de antitoxina sérica mais elevada que os detectados naquelas que não apresentam reações ou apresentam apenas reações sistêmicas leves. Admite-se que anticorpos pré-formados criem complexos com o toxoide depositado, induzindo intensa resposta inflamatória (reação ou fenômeno de Arthus ou reação de hipersensibilidade do tipo III). Os principais sintomas são: dor, tumefação e rubor, podendo estender-se e afetar todo o membro. A reação tem um pico de evolução entre 4 e 6 horas, é autolimitada, benigna e evolui bem após alguns dias. Em alguns casos, o infiltrado afeta os tecidos profundos, podendo causar necrose. Na pele, observam-se bolhas e vesículas cheias de serosidade e pústulas que evoluem para crostas, que, ao caírem, deixam uma úlcera profunda.

Em alguns indivíduos, o timerosal pode estar implicado na reação local (hipersensibilidade tardia – tipo IV), porém é um evento raro e geralmente de pequena relevância.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento adequado da anafilaxia (ver Capítulo 24).
- Em caso de anafilaxia há contraindicação de doses subsequentes tanto da dT quanto da dTpa. Em situações de risco, esses indivíduos deverão receber imunização passiva.

5.5.4.3 Manifestações neurológicas

A neuropatia do plexo braquial (plexopatia) relaciona-se com a administração de doses repetidas do toxoide tetânico, de que resulta a formação de imunocomplexos, responsáveis pela reação inflamatória que se instala, de modo semelhante ao que se observa com a administração do soro antitetânico.

Sua incidência é de 0,5 a 1 caso/100.000 vacinados e manifesta-se de 2 a 28 dias após a administração do toxoide tetânico.

A plexopatia pode estar presente no mesmo lado ou do lado oposto à injeção da vacina e, algumas vezes, pode ser bilateral. Caracteriza-se por um quadro doloroso constante, profundo e frequentemente intenso na região superior do braço e cotovelo, seguido de fraqueza e atrofia muscular proximal, após alguns dias ou semanas. A perda da sensibilidade pode acompanhar o déficit motor, mas, em geral, é menos notada.

Contudo, a mononeuropatia, definida como disfunção limitada da área inervada por um nervo periférico, não se correlaciona especificamente à vacina dupla bacteriana, podendo ocorrer quando outros agentes forem administrados inadvertidamente (devido à técnica incorreta de aplicação ou variante anatômica do trajeto nervoso). O dano nervoso provém da irritação química ou ação tóxica da solução injetada, resultando em processo inflamatório e fibrose local, existindo, portanto, um período de latência entre a administração do injetável e a apresentação clínica. Como exemplo, pode ocorrer lesão do nervo radial decorrente da injeção profunda no músculo deltoide, resultando em queda do punho.

A neurite de plexo braquial não é uma contraindicação para a administração da vacina dT ou dTpa. É desconhecido, até o momento, se a vacina dupla bacteriana pode aumentar o risco de recorrência da síndrome de Guillain-Barré (SGB) em indivíduos com história pregressa dessa patologia, relacionada ou não à vacina.

A história de SGB nas primeiras seis semanas de uma vacina com toxoide tetânico é uma precaução para a vacinação com dT e dTpa.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Avaliação por neurologista (ver Capítulo 23).
- Avaliação criteriosa do risco-benefício da vacina para pessoas com história pregressa de SGB.

5.5.5 Comparação entre eventos adversos relacionados à vacina dT e à dTpa

Publicação recente do grupo do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta, EUA, relatou os eventos adversos à dTpa que ocorreram de 2005 a 2007. A taxa encontrada foi de 10,2 para cada 100.000 vacinas administradas; a título de comparação, para a vacina DTPa esta taxa foi de 13 para cada 100.000 vacinas administradas.

Outra revisão de relatos de eventos adversos com a vacina dTpa em gestantes entre janeiro de 2005 e junho de 2010, nos Estados Unidos, mostrou que não havia relatos inesperados ou diferentes daqueles já previamente relatados com a vacina dT.

A taxa de abortamento espontâneo encontrada em gestantes vacinadas (16,7%) está dentro daquela encontrada nas gestações em geral, ou seja, de 15% a 20%.